

HIV/AIDS

Tanı Tedavi Rehberi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI



Ankara, 2019





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

HIV/AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ

ANKARA, 2019

ISBN : 978-975-590-720-8
Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1133

Baskı: Artı6 Medya Tanıtım Matbaa Ltd. Şti.
Özveren Sokak No:13/A Demirtepe Kızılay - ANKARA
Tel:0312 229 37 41 - 42

YAYIN KURULU

Uzm. Dr. Hasan IRMAK

Doç. Dr. Nazan YARDIM

Dr. Kanuni KEKLİK

Uzm. Dr. Fehminaz TEMEL

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/>

Bu yayını; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır.

Her türlü yayın hakkı, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "HIV/AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ 2019, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No, Ankara ve Yayın Tarihi" şeklinde olmalıdır.

Ücretsizdir. Parayla satılmaz.

Teknik Çalışma Grubu (Alfabetik Sırayla)

Dr. Ayla AYDIN	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanı
Hemş. Nurcan ERSÖZ	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Doç. Dr. M. Gökhan GÖZEL	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Hemş. Murat PEKER	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Dr. Emel ÖZDEMİR ŞAHİN	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Dr. Selmur TOPAL	Sağlık Tehditleri Erken Uyarı ve Cevap Dairesi Başkanlığı
Uzm. Dr. Burak TUNÇ	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı

Koordinasyon Kurulu

Prof. Dr. Emine ALP MEŞE	T.C. Sağlık Bakanlığı, Bakan Yardımcısı
Doç. Dr. Fatih KARA	T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürü
Dr. Hüseyin İLTER	T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdür Yardımcısı
Dr. Ayla AYDIN	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanı
Dr. Emel ÖZDEMİR ŞAHİN	Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Doç. Dr. F. Şebnem ERDİNÇ	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Prof. Dr. Serhat ÜNAL	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Hazırlayanlar ve Katkıda Bulunanlar (Alfabetik Sırayla)

Prof. Dr. Levent AKIN	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Gülden ÇELİK	Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Müge Demirebilek EKİCİ	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Gülden ERSÖZ	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Dilara İNAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Asuman İNAN	İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Prof. Dr. Ateş KARA	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Selçuk KILIÇ	T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı
Prof. Dr. Volkan KORTEN	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Pınar ÖNGÜRÜ	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Ayper SOMER	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Hazırlayanlar ve Katkıda Bulunanlar (Alfabetik Sırayla, Devam)

Prof. Dr. Serhat ÜNAL	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Gülruhsar YILMAZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Meltem Arzu YETKİN	Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Doç. Dr. Figen KAPTAN AYDOĞMUŞ	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Doç. Dr. Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Doç. Dr. Tülin DEMİR	T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı
Doç. Dr. F. Şebnem ERDİNÇ	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Doç. Dr. Bilgöl METE	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Doç. Dr. Şeref ÖZKARA	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüberküloz Kliniği
Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
Doç. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Doç. Dr. Tülay YALÇINKAYA	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Dr. Öğretim Üyesi Nursel ÇALIK BAŞARAN	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
Uzm. Dr. Özgür KARA	Hatay Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği
Uzm. Dr. Özge KABA	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Uzm. Dr. Gönül Çiçek ŞENTÜRK	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Dr. Aygen TÜMER	Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Tedavi Merkezi

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1. HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI VE TANISI	3
1.1. Genel Bilgiler	3
1.2. HIV Enfeksiyonunun Tarama, Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler	7
1.2.1. HIV Tanı Hizmetlerinin Uygulanması	8
1.2.2. HIV Testi Uygulamasında Temel Prensipler ve Test Seçimi	10
1.2.3. HIV Tanı Testleri	11
1.3. Tanıda Önerilen Algoritmalar	19
1.3.1. Erişkinler ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tanı Algoritması	19
1.3.2. Annesi HIV Pozitif, Yenidoğan ve 18 Aydan Küçük Bebeklerde Tanı Algoritması	23
1.3.3. Sonuçların Raporlanması	26
1.4. Kalite Güvencesi	29
1.5. Antiretroviral (ARV) Direnç Testi	29
1.6. Abakavir Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu	33
1.7. Kaynaklar	35
BÖLÜM 2. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İZLEM.....	41
2.1. Tedavi Öncesinde Yapılması Gereken İşlemler	41
2.1.1. Bazal Laboratuvar Değerlendirmesi	44
2.1.2. HIV Enfeksiyonuna Özgü Olmayan Diğer Testler	46
2.1.3. Eşlik Eden Enfeksiyonlar ve Hastalıklar İçin Testler	47
2.1.4. Davranışsal Müdahaleler	52
2.2. Erişkin HIV Enfekte Hastalarda Tedavi Takibi	52
2.3. Kadınlar ve Anneden Bebeğe Geçişi Önlemek İçin Spesifik Öneriler	52
2.4. Çocuklara Yönelik Spesifik Öneriler	53
2.5. Gençlere Yönelik Spesifik Öneriler	53
2.6. HIV ve ART ile Birlikte Gösteren Metabolik Hastalıklar	54
2.7. HIV Tedavisine Uyum Nasıl Artırılabilir?	54
2.8. Kaynaklar	62
BÖLÜM 3. ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLANMASI	65
3.1. Giriş	65
3.2. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiye Başlanacak ART Rejimleri	66
3.3. Akut HIV Enfeksiyonunda Tedavi	73
3.4. Kaynaklar	79
BÖLÜM 4. TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI VE TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ	85
4.1. Antiretroviral Tedavi (ART) Hedefleri	85
4.1.1. Virolojik Cevap Türlerinin Tanımları	85
4.1.2. Virolojik Başarısızlık Nedenleri	86
4.1.3. Virolojik Başarısızlığın Değerlendirilmesi ve Teyit Edilmiş Başarısızlığa Yaklaşım	87
4.1.4. Virolojik Başarısızlığın En Önemli Nedenleri	87
4.1.5. Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi ve Uyum Arttırıcı Girişimler	88
4.1.6. Düşük Düzeyde Viremili Hastaya Yaklaşım	90
4.1.7. İlk Tedavi Başarısızlığında Tedavi Rejimine Göre Öneriler	90
4.2. Yeni Tedavi Rejiminin Belirlenmesi	91
4.3. İkinci Tedavi ve Sonrasında Gelişen Başarısızlığa Yaklaşım	92
4.4. Yetersiz İmmunolojik Yanıt Olan Hastaya Yaklaşım	92
4.4.1. İmmunolojik Başarısızlık	92
4.4.2. İmmunolojik Başarısızlığın Yönetimi	93
4.5. Virolojik Baskılanma Durumunda Tedavi Değişirme Stratejileri	93
4.6. Tedaviyi Kesme ve Ara Verme Esnasında Dikkat Edilmesi Gerekli Hususlar	94
4.7. Kaynaklar	95

BÖLÜM 5. ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM.....	99
5.1. Çocuklarda Antiretroviral Tedavi.....	99
5.1.1. Kime, Ne Zaman Tedavi ?.....	100
5.1.2. Hangi İlaç, Hangi Tedavi ?.....	101
5.1.3. İlk Kez Tedavi Başlanacak Hastalarda Antiretroviral Tedavi Yaklaşımları.....	108
5.1.4. İlk Kez Tedavi Başlanacak Çocuklarda Önerilmeyen Tedavi Rejimleri veya Antiretroviral Tedavi Bileşenleri.....	114
5.1.5. Çocuklarda Hiç Bir Zaman Önerilmeyen Rejimler veya Antiretroviral Tedavi Bileşenleri.....	115
5.1.6. Kaynaklar.....	116
5.2. Çocuklarda Tedavi Başarısızlığının Değerlendirilmesi.....	118
5.2.1. Kaynaklar.....	121
5.3. HIV Enfeksiyonu Tanısında Çocuklarda Erişkinlerden Farklı Olan Kısımlar.....	122
5.3.1. Kaynaklar.....	125
5.4. Hastanede HIV Pozitif Çocuk Olmak.....	126
5.5. Okulda HIV Pozitif Çocuk Olmak.....	127
5.5.1. Kaynaklar.....	129
BÖLÜM 6. ÇOCUKLARDA HIV ENFEKSİYONU VE BAĞIŞIKLAMA.....	133
6.1. Giriş.....	133
6.2. İnaktif Aşılar.....	137
6.2.1. Hepatit A Aşılması.....	137
6.2.2. Hepatit B Aşılması.....	137
6.2.3. Tetanoz Toksoid, Difteri Toksoid ve Aselüler Boğmaca Aşılması.....	138
6.2.4. Pnömonokok Aşılması.....	138
6.2.5. Haemophilus İnfluenzae Aşılması.....	139
6.2.6. Meningokok Aşılması.....	139
6.2.7. İnfluenza Aşılması.....	141
6.2.8. Human Papillomavirus Aşılması.....	141
6.2.9. Poliovirus Aşılması.....	141
6.3. Canlı Aşılar.....	142
6.3.1. BCG Aşılması.....	142
6.3.2. Rotavirus Aşılması.....	142
6.3.3. Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak Aşılması.....	142
6.3.4. Varicella Aşılması.....	143
6.3.5. Zoster Aşılması.....	144
6.3.6. Sarı Humma Aşılması.....	144
6.4. Kaynaklar.....	145
BÖLÜM 7. GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN TANISI VE TEDAVİSİ, ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ.....	151
7.1. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tanısı ve Tedavisi.....	151
7.1.1. Prekonsepsiyonel ve Antenatal Dönemde Tarama.....	151
7.1.2. Üçüncü Trimesterde HIV Testinin Tekrarlanması.....	152
7.1.3. HIV Durumu Bilinmeyen Kadınlarda Doğum Esnasında HIV Testi.....	152
7.2. HIV ile Yaşayan Kadınlarda Gebelik Öncesi Danışmanlık ve Bakım.....	154
7.2.1. Doğum Öncesi Bakım.....	155
7.3. Anneden Bebeğe HIV Geçişinin Önlenmesi.....	156
7.4. Gebelikte Antiretroviral Tedavinin Genel Prensipleri.....	156
7.4.1. Gebelikte Antiretroviral İlaç Kullanımı.....	158
7.4.2. Daha Önce Hiç ART Almamış (Art-Naiv) HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi.....	158
7.4.3. Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelere Yaklaşım.....	163
7.4.4. Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Tedaviyi Bırakmış Gebelere Yaklaşım.....	164
7.5. Gebelik Sırasında Kadın ve Fetüsün İzlemi.....	164
7.5.1. İntrapartum Antiretroviral Tedavi / Profilaksi.....	165
7.5.2. Doğum Şekli ve Perinatal Geçiş.....	167
7.5.3. İntrapartum Dönemde Alınması Gereken Diğer Önlemler.....	168
7.6. Perinatal HIV Maruziyetinde Bebek İzlemi.....	168

7.6.1. Gebeliği Boyunca Uygun ART Alan ve Doğuma Yakın Kalıcı Viral Baskılanması Olan Annelerden Doğan Bebekler	172
7.6.2. Perinatal HIV Geçiş Riski Yüksek Olan Durumlar	172
7.7. Yenidoğanın HIV Maruziyeti Olduğu Kabul Edilen Durumlar	173
7.8. Doğrulanmış HIV Enfekte Yenidoğan	173
7.9. Kısa Süreli Antiretroviral İlaçların Güvenliği	173
7.10. Yenidoğanda HIV Enfeksiyonunun Tanısı	173
7.10.1. Bebekte Muhtemelen Dışlanan HIV Enfeksiyonu	174
7.10.2. Bebekte Kesin Dışlanan HIV Enfeksiyonu	174
7.11. HIV Pozitif Annenin Bebeğinin Beslenmesi	175
7.12. Kaynaklar	177

BÖLÜM 8. HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE BAĞIŞIKLAMA..... 181

8.1. Giriş	181
8.2. Hepatit A Virüsüne (HAV) Karşı Bağışıklama	184
8.3. Hepatit B Virüsüne (HBV) Karşı Bağışıklama	185
8.4. İnfluenza Virüsüne Karşı Aşılama	185
8.5. Pnömomokok Aşılaması	185
8.6. HPV Aşılaması	186
8.7. Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Aşılaması	188
8.8. Tetanus, Difteri Acellüler Boğmaca (TDap) Aşılaması	188

BÖLÜM 9. HIV VE MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİ..... 193

9.1. Giriş	193
9.2. Latent Tüberküloz Tanısı	193
9.3. Latent Tb Enfeksiyonu Tedavisi	194
9.4. Tb Hastalığı Tedavisi	195
9.5. Antiretroviral İlaçlarla Tüberküloz İlaçlarının Etkileşimleri	197
9.6. Tedavinin İzlemi	198
9.7. Tüberküloz ve ART ile Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu (BYYS)	199
9.8. Kaynaklar	205

BÖLÜM 10. HIV VE HEPATİT-B / HEPATİT-C KOENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ 209

10.1. Giriş	209
10.2. HIV Pozitif Kişilerde Viral Hepatit Takibi	210
10.3. HBV/HIV Koenfeksiyonu Takip ve Tedavisi	212
10.4. HCV/HIV Koenfeksiyonu Tedavi ve Takibi	213
10.5. Kaynaklar	220

BÖLÜM 11. ANTİRETROVİRAL İLAÇLARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ, UYARILAR, ÖNLEMLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ..... 225

11.1. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler ve İlaç Etkileşimleri	225
11.2. Antiretroviral Tedavi ve İlaç-İlaç Etkileşimleri	233
11.3. Tedavi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Konular	234
11.4. Kaynaklar	239

BÖLÜM 12. FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR 243

12.1. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi	243
12.1.1. Kaynaklar	251
12.2. Toxoplasma Gondii Ensefaliti	252
12.2.1. Kaynaklar	256
12.3. CMV	257

12.3.1. Kaynaklar	261
12.4. Kriptosporidoz.....	262
12.4.1. Kaynaklar	265
12.5. Progresif Multifokal Lokoensefalopati: (PML) /JC Virus Enfeksiyonu.....	266
12.5.1. Kaynaklar	268
12.6. Kriptokok Enfeksiyonu	269
12.6.1. Kaynaklar	273
12.7. Bartonella Enfeksiyonları.....	274
12.7.1. Kaynaklar	276
12.8. Sifiliz.....	277
12.8.1. Kaynaklar	280
12.9. Mycobacterium Avium Complex (MAC)	281
12.9.1. Kaynaklar	284
BÖLÜM 13. UZUN SÜRELİ İZLEMDE METABOLİK VE DİĞER SORUNLAR	287
13.1. Yaşam Şeklinin Düzenlenmesi.....	287
13.1.1. Diyet Önerileri.....	287
13.1.2. Sigaranın Bırakılması	288
13.1.3. Fiziksel Aktivite	290
13.2. Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi ve Dislipidemi	290
13.3. Dislipidemi Tedavisi	292
13.4. Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi.....	295
13.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	301
13.6. Kemik Hastalıkları: Tarama ve Tanı	305
13.7. D Vitamini Eksikliği	307
13.7.1. HIV ile Enfekte Bireylerde Kırık Riskinin Azaltılması.....	307
13.8. Böbrek Hastalıkları	308
13.9. HIV Asosiyeye (İlişkili) Nefropati (HIVAN)	309
13.9.1. ART ile İlişkili Nefrotoksisite	310
13.10. HIV ile Enfekte Hastada ALT/AST Yüksekliği.....	311
13.10.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD).....	311
13.10.2. Sirozlu HIV Pozitif Bireylerin Takibi	314
13.10.3. Hepatorenal Sendrom	315
13.11. Lipodistrofi.....	317
13.11.1. Lipoatrofi Önleme ve Takibi	317
13.11.2. Lipohipertrofi Önleme ve Takibi.....	317
13.12. Kanser Tarama	318
13.13. Kaynaklar	319
BÖLÜM 14. TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ	323
14.1. Genel İlkeler.....	323
14.2. İzlem.....	324
14.3. Mesleki Olmayan Yaralanmalar	324
14.4. Mesleki Olmayan Temas Sonrası Değerlendirme Algoritması	326
14.5. Mesleki Temas Sonrası Maruziyet	330
14.5.1. Mesleki Temas Sonrası Maruziyette İzlem.....	331
14.6. Kaynaklar	333

ŞEKİLLER

Şekil 1. HIV Virion Yapısı.....	4
Şekil 2. Düzeylere Göre Test Merkezleri ve Laboratuvarların Sorumlulukları.....	8
Şekil 3. HIV Enfeksiyonu Sürecinde Günlere Göre İn Vitro Tanı Metotlarının Kullanımı.....	10
Şekil 4. Hızlı Tanı Testleri.....	13
Şekil 5. Line-İmmunoassay Görünümü.....	14
Şekil 6. HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Test Kiti Görünümü.....	16
Şekil 7. Erişkinlerde ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tarama Algoritması.....	21
Şekil 8. 18 Aydan Büyük Çocuk ve Erişkinlerde Önerilen Doğrulama Testi Tanı Algoritması.....	22
Şekil 9. Annesi HIV Pozitif: Yenidoğan ve 18 Aydan Küçük Bebeklerde Tanı.....	25
Şekil 10. Antiretrovirallerin Etki Mekanizmalarının Şematize Görünümü.....	30
Şekil 11. Tedavi Başlangıç Kombinasyonunu Belirleme.....	109
Şekil 12. HIV Pozitif Olduğu Bilinen veya Doğum Eylemi Sırasında Anti-HIV (+) Olduğu Saptanan Gebe İçin İş Akışı.....	153
Şekil 13. HBV/HIV Koenfeksiyonu Tedavi Algoritması.....	215
Şekil 14. Sigara İçen HIV-Enfekte Bireylerde Yaklaşım.....	289
Şekil 15. Kardiyovasküler Hastalığa Bağlı Ölüm Riski.....	291
Şekil 16. Hiperlipidemi Olan HIV Enfekte Hastada Tedavi Başlama Kriterleri.....	294
Şekil 17. Tip 2 DM Tedavisinin Akış Şeması.....	304
Şekil 18. NAFLD Şüphesi ve Metabolik Risk Faktörleri Olan Hastalarda Tanı ve Takip Akış Şeması.....	313
Şekil 19. Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksiste Yapılması Gerekenler.....	326

TABLULAR

Tablo 1. ELISA Testleri ile Yalancı Pozitiflik ve Yalancı Negatiflik Nedenleri.....	17
Tablo 2. HIV Test Sonucu Raporu Açıklamaları.....	26
Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler.....	55
Tablo 4. HIV Pozitif Bireylerde ART Başlanması İçin Öneriler.....	66
Tablo 5. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri.....	68
Tablo 6. Hiçbir Koşulda Kullanılmaması Gereken Tedavi Rejimleri.....	72
Tablo 7. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaç Kullanımı.....	74
Tablo 8. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaçlarda Doz Ayarlaması.....	76
Tablo 9. Antiretroviral İlaçlar, Formülasyonları, Pediatrik Onay ve Türkiye’de Bulunma Durumları.....	102
Tablo 10. Çocuklarda Kullanılan Antiretroviral İlaçların Yan Etkileri ve Dikkat Edilmesi Gereken Başlıca Noktalar.....	105
Tablo 11. Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri ve Özellikleri.....	109

TABLolar (Devam)

Tablo 12. Proteaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri ve Özellikleri.....	110
Tablo 13. İntegraz İnhibitörlerini (İntegraz Dizi Transfer İnhibitörleri) Esas Alan Tedavi Rejimleri.....	111
Tablo 14. İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimleri.....	112
Tablo 15. Bebeklerde ve Çocuklarda İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimi.....	113
Tablo 16. Bebeklerde ve Çocuklarda İlk Tercih ve Alternatif Antiretroviral Tedaviler.....	113
Tablo 17. Tedavi Başarısızlığında Yeni Tedavi Seçenekleri.....	120
Tablo 18. Çoklu Tedavi Rejimlerinde Başarısızlıkta Yeni Tedavi Rejimleri.....	120
Tablo 19. HIV Enfeksiyonu İçin Tanısal Testler.....	123
Tablo 20. T. C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi.....	134
Tablo 21. 18 Yaş ve Altı İçin Medikal Duruma Göre Değişen Aşılama Önerileri.....	135
Tablo 22. Daha Önce Antiretroviral İlaç Almamış Gebelerde Başlangıç Kombinasyon Rejimleri	160
Tablo 23. Yenidoğanda HIV İnfeksiyonu Riskine Göre Önerilen Tedavi Yaklaşımları.....	170
Tablo 24. Yenidoğanda Antiretrovirallerin Önerilen Dozları.....	171
Tablo 25. Perinatal HIV Geçiş Riskine Göre Bebeklerde Önerilen Virolojik Test Şeması.....	174
Tablo 26. HIV ile Yaşayan Erişkinlere Yapılacak Aşılar.....	183
Tablo 27. HIV Hastalarında <i>M. Tuberculosis</i> Tedavi Önerileri.....	201
Tablo 28. TB Tedavisinde Kullanılacak İlaç Dozları.....	202
Tablo 29. ART ve Rifampin/Rifabutin Arasındaki İlaç Etkileşimleri.....	203
Tablo 30. ART ve Anti TB Tedavi Önerileri Özeti.....	204
Tablo 31. HCV/HIV Koenfeksiyonunda Tedavi.....	216
Tablo 32. DEA VE ARV Etkileşimleri.....	217
Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler.....	225
Tablo 34. Kombine Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler.....	232
Tablo 35. Anti-Tüberküloz - NNRTI Etkileşimleri.....	236
Tablo 36. Antitüberküloz İlaçların Proteaz İnhibitörleri ile Etkileşimleri.....	237
Tablo 37. Anti-tüberküloz İlaçların Giriş/İntegraz İnhibitörleri ile Etkileşimleri.....	238
Tablo 38. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi Tedavisi.....	249
Tablo 39. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi Profilaksisinde Tercih Edilen İlaçlar.....	250
Tablo 40. Primer ve Sekonder Profilaksiyi Sonlandırma ve Yeniden Başlama Kriterleri.....	250
Tablo 41. Bartonella Enfeksiyonları İçin Tedavi önerileri.....	275
Tablo 42. Sifiliz Tedavisi.....	279
Tablo 43. Yaygın Mycobacterium Avium Complex Hastalığı Profilaksi ve Tedavisi.....	282
Tablo 44. SCORE Risk Tablosunda Toplam Kardiyovasküler Risk Kategorileri.....	292
Tablo 45. LDL-Kolesterol Düşürücü İlaçların Genel Özellikleri ve ART ile Etkileşimleri.....	295
Tablo 46. Hipertansiyon Sınıflaması.....	297
Tablo 47. Hipertansiyon Tanısı.....	298

TABLolar (Devam)

Tablo 48. Hipertansiyon Tedavisi Akış Şeması.....	299
Tablo 49. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri.....	302
Tablo 50. Böbrek Fonksiyon Bozukluğuna Yaklaşım.....	308
Tablo 51. HIV-Asosiyte Böbrek Hastalığının Yönetimi.....	309
Tablo 52. HIV Enfekte Bireylerde ART ile İlişkili Nefrotoksisite Yapan Nedenler ve Yönetimi.....	310
Tablo 53. HIV Enfekte Hastalarda Kanser Tarama Önerileri.....	318
Tablo 54. Temastan Sonra HIV Bulaş Risk Oranları.....	325
Tablo 55. Mesleki Olmayan HIV Enfeksiyonu ile Temasta TSP Yönetimi Sırasında Önerilen Testler.....	328
Tablo 56. Mesleki Olmayan HIV Enfeksiyonu ile Temasta, TSP'de Verilecek Ajanlar.....	329
Tablo 57. Temas Sonrası Profilaksi (TSP) Amacıyla Kullanılabilecek Tedavi Rejimleri.....	332

KISALTMALAR

AAFP	American Academy Of Family Physicians
AAP	American Academy Of Pediatrics
ACEi/ARB	Anjiotensin-Converting Enzim İnhibitörleri/ Anjiotensin Reseptör Blokerleri
ACIP	Advisory Committee On Immunization Practices
ACOG	The American College Of Obstetricians And Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
AHE	Akut HIV Enfeksiyonu
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Sydrome
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARB	Asido Rezistan Basil
ART	Antiretroviral Tedavi
ARV	Antiretroviral
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovaküler Hastalık
BAL	Bronkoalveoler Lavaj
BCG	Bacillus-Calmette-Guerin
BHIVA	British HIV Association
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BYYS	Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu
CDC	Centers For Disease Control and Prevention
CE-IVD	Conformite European-İnvitro Diagnostik
CIA	Chemiluminescence İmmunoassays
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CMV	Cytomegalovirus
CRF	Circulating Recombinant Form
CYBE	Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar
CYP3A4	Sitokrom P450 3A4
ÇİD	Çok İlaç Dirençli
DAD	Data Collection on Adverse Effects on Anti-HIV Drugs Cohort
DEA	Doğrudan Etkili Antiviraller
DFA	Direct İmmunofluorescence Assay

KISALTMALAR (Devam)

DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi
DHHS	Department of Health and Human Services
DKB	Diastolik Kan Basıncı
D/M	Dual/Mikst-Tropik
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
EACS	The European AIDS Clinical Society
ECDC	European Center For Disease Prevention and Control
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EIA	Enzyme İmmunoassays
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESPGHAN	The European Society For Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ETA	Endotrakeal Aspirat
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
FTA-ABS	Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed
GFR	Glomerular Filtration Rate
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HAV	Hepatit A Virus
HBV	Hepatit B Virus
HCV	Hepatit C Virus
HIVAN	HIV Assosiyе Nefropati
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hib	Haemophilus İnfluenza Tip B
HMG-CoA R	Hidroksi Metil Glutaril Coa Redüktaz
HPV	Human Papillomavirüs
HPLC	High Performance Liquid Cromotography
HSK	Hepatosellüler Karsinom
HT	Hipertansiyon
IDF	International Diabetes Foundation
IDSA	Infectious Diseases Society Of America
İFA	İmmunofluorescence Assays
İGST	İnterferon Gama Salınımı Testleri
INSTI	İntegraz İnhibitörü
IRU	İmmun Recovery Uveit
İPA	İnaktif Poliovirus Aşısı
İDT	İlaç Duyarlılık Testi
KMD	Kemik Mineral Dansitometresi
KKB	Kalsiyum Kanal Blokerleri
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LIA	Line-İmmunoassay
LH	Luteinizing Hormone
LTNP	Long-Term Nonprogressor
LTS	Long-Term Survivors
MAC	<i>Mycobacterium Avium Complex</i>
MDRD	Modification Of Diet İn Renal Disease
MSM	Men Who Have Sex With Men

KISALTMALAR (Devam)

NAÇT	Nükleik Asit Çoğaltma Testleri
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alkolik Steatohepatit
NAT	Nükleik Asit Testleri
NIH	National Institutes Of Health
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NNRTI	Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü
NRTI	Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAGE	Polyacrylamide Gel Electrophoresis
PCP	<i>Pneumocystis Jirovecii</i> Pnömonisi
PI	Proteaz İnhibitörü
PPD	Purified Protein Derivative
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RPR	Rapid Plasma Reagin
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SSS	Santral Sinir Sistemi
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TB	Tüberküloz
Tdap	The Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis
TDT	Tüberkülin Deri Testi
TE	Toksoplazma Ensefaliti
TPPA	T. Pallidum Particle Agglutination
TSP	Temas Sonrası Profilaksi
UA/Kr	Üriner Albumin Kreatinin Oranı
UNAIDS	The Joint United Nations Programme On HIV/AIDS
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VZV	Varicella-Zoster Virus
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
WB	Western Blot
1H-MRS	Proton Magnetic Resonance Spectroscopy

ÖNSÖZ

HIV/AIDS enfeksiyonu dünya genelinde toplumun tüm kesimlerini etkileyebilmesi, sağlıklı yaşam süresini kısaltabilmesi ve kişiden kişiye bulaşarak yayılabilmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir.

Ülkemizde HIV/AIDS'e karşı mücadelede, bu güne kadar başarılı adımlar atılmış olup çalışmalar, etkisi ve kapsamı giderek güçlenen çok paydaşlı bir kontrol programı ile sürdürülmektedir.

Ulusal Programımız; kendi ihtiyaçlarımız ve önceliklerimiz gözetilerek, HIV/AIDS yeni vaka sayısı ve hastalığa bağlı ölümleri azaltmak, tedaviye erişimi arttırmak, HIV/AIDS'e yönelik sağlık hizmetlerinin kapasitesini geliştirmek, hastalara yönelik ayrımcılığı ve mahremiyet ihlallerini önlemek amaçlarına yönelik olarak yürütülmektedir.

HIV enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında enfeksiyondan korunma, doğru ve hızlı tanı, tanı alan kişilerin etkin tedavisi ve tedavi devamlılığı konusunda sağlık hizmet sunum kapasitesinin artırılmasına yönelik çalışmalar büyük öneme sahiptir.

HIV enfeksiyonunun tanı, tedavi ve korunması konularında elde edilen gelişmeler ve uluslararası algoritmalarda yapılan güncellemeler doğrultusunda hazırlanan bu rehber ile ülkemiz genelindeki HIV/AIDS tanı, tedavi, izlem ve korunma uygulamalarında standardizasyonun sağlanması, sunulmakta olan hizmetlerin niteliğinin yükseltilmesi ve sağlık çalışanı arkadaşlarımıza rehberlik edilmesi amaçlanmıştır.

Bu rehberin oluşturulması sırasında emeği geçen tüm bilim insanlarına, bölüm yazarlarına ve Bakanlığımız personeline katkılarından dolayı teşekkür ediyor, bu rehberin konu ile ilgilenenlere yararlı olmasını diliyorum.

Dr. Fahrettin KOCA
Sağlık Bakanı

BÖLÜM 1

HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI VE TANISI



BÖLÜM 1. HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI VE TANISI

1.1. Genel Bilgiler

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human immunodeficiency virus; HIV) Lentivirinae alt ailesinden zarflı bir Retrovirüstür. Virüs bağışıklık sisteminin baskılanması sonucunda fırsatçı enfeksiyonlar ile seyreden AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome) tablosuyla karakterize kronik hastalığa yol açmaktadır.

AIDS ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde New York, Los Angeles ve San Francisco şehirlerinde önceden sağlıklı, genç homoseksüel erkeklerde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve Kaposi sarkomu vaka sayılarında görülen artış sonrasında tanımlanmıştır. Daha sonraki vakalar, hemofili hastaları, kan transfüzyonu alan kişiler, heteroseksüel damar içi ilaç kullananlar ve bu kişilerin cinsel eşlerinde izlenmiştir. Virüs 1983 yılında, AIDS ve kronik lenfadenopati gibi AIDS ile ilişkili klinik tablosu olan kişilerin kan örneklerinden izole edilmiştir. HIV enfeksiyonunun tanısında kullanılan serolojik testler 1985 yılında geliştirilerek kullanıma girmiştir. Afrika'da, 1986'da iki AIDS hastasında HIV-1'den antijenik yönden farklı bir virüs izole edilmiş ve virüse HIV-2 adı verilmiştir.

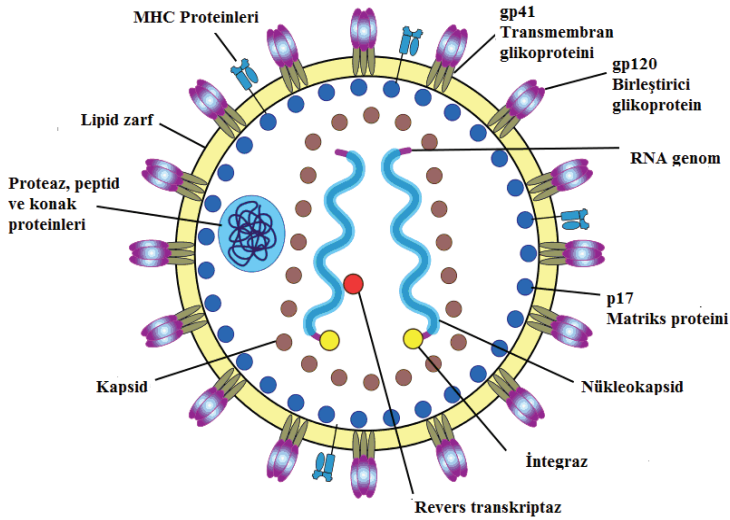
HIV-1 ile HIV-2 virüsleri nükleotid dizilimleri %40 dolayında benzerlik göstermektedir. Moleküler çalışmalarda HIV-1 virüsünün şempanzelerde bulunan Simian Immunodeficiency Virus (SIV), HIV-2'nin ise (*Cercocebus atys atys*) maymunlarında izlenen SIV'e benzerlik gösterdiği belirlenmiştir. Her iki virüs tipi de enfeksiyona ve AIDS tablosuna neden olmaktadır. HIV-1 tüm dünyada yaygın olan virüs tipidir. HIV-2 ise; büyük ölçüde Batı Afrika'da sınırlı olmakla birlikte, son yıllarda Avrupa, Brezilya ve özellikle Hindistan'dan HIV-2 vakaları bildirilmektedir.

HIV-1, mutasyon ve rekombinasyon eğilimi nedeni ile genetik özellikleri oldukça değişken bir virüstür. Virüs yapısındaki “env” ve “gag” bölgeleri dizi analizine göre; M, O, N ve P olmak üzere dört gruba, gp120'yi kodlayan genin baz dizilimi farklılıklarına göre dokuz alt tipe ayrılmaktadır. Birden fazla alt tip ile oluşan ko-enfeksiyonlarda CRF (circulating recombinant form) olarak tanımlanan rekombinant form oluşumu görülebilir. Sahra altı Afrika'da en yaygın alt tip “A” iken, Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa ve ülkemizde ise alt tip “B” daha sık saptanmaktadır. Son yıllarda rekombinant formların sıklığında artış olduğu da bildirilmektedir.

HIV-2 virüsünün sekiz alt tipi (A-H) bulunur ve A, B tipleri daha yaygın olarak görülmektedir. HIV-2 virüsünün HIV-1'e göre bulaşma riski daha düşük olup düşük viral yük ile seyreden enfeksiyon tablosuna neden olmaktadır. Ayrıca AIDS evresine kadar geçen sürenin HIV-1'de 7-10 yıl iken, HIV-2'de 10-25 yıl arasında olduğu saptanmıştır.

Virüs gp120 ve gp41 glikoproteinleri içeren bir zarflı sarılı çekirdek bölgesine sahiptir. Genom yapısında *gag*, *pol* ve *env* genlerinin yanı sıra altı adet düzenleyici gen ve HIV replikasyonu için gerekli olmayan, aksesuar (accessory gene) olarak adlandırılan birçok düzenleyici genler bulunmaktadır. Virüs, revers transkriptaz (RNA'ya bağımlı DNA polimeraz) enzimi aracılığı ile genetik materyalini çift sarmallı DNA'ya çevirip konakçı kromozomuna entegre etme özelliklerine sahiptir. Genomdaki "pol" geni, RNA genomunu bir kalıp olarak kullanarak DNA sentezi yapan revers transkriptaz, viral DNA'yı hücre DNA'sına bağlanmasını sağlayan integras ve poliprotein yapısındaki viral öncül proteinleri parçalara ayıran proteazı, "env" geni ise, gp120 ve gp41 gibi iki zarf (yüzey) glikoproteinini kodlar. gp120 HIV'in hücre yüzeyindeki reseptörlere (CD4 reseptörü ve bir kemokin reseptörü) tutunması ve birleşmesinde görev alırken, gp41 ise virüsün hücre içine girişinde membranlar arası füzyonda rol oynamaktadır. "gag" geni ise kapsid proteinlerinin öncüllerini sentezlemektedir (Şekil 1).

Şekil 1. HIV Virion Yapısı



Enfeksiyonun primer hedefi CD4+ T lenfositlerdir. T lenfositlerin sayısında azalma sonucunda immunsupresyon gelişir ve hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ile çeşitli organlarda malignite görülebilir. Etken vücuda alındıktan sonra ilk 1-6 hafta içerisinde akut

retroviral sendrom olarak da adlandırılan enfeksiyon tablosu gelişir. Bu dönemde klinik bulgular, HIV enfeksiyonuna özgü olmayıp oldukça değişkendir. Ateş (%96), lenfadenopati (%74), farenjit (%70), deri döküntüleri (%70), kas veya eklem ağrısı (%54), ishal (%32), baş ağrısı (%32), bulantı ve kusma (%27), karaciğer ve dalak büyümesi (%14) görülebilir. Akut dönem belirti ve bulguları 2-4 hafta içerisinde kendiliğinden kaybolur. Kişi akut enfeksiyon döneminden itibaren bulaştırıcıdır. Enfeksiyonun erken döneminde enfekte kişinin kanında virüs bulunmasına karşın antikor ve antijen saptanamamaktadır. Bu dönem 'pencere' dönemi (eklips) olarak adlandırılmaktadır. Vakaların büyük kısmında 6-12 hafta içerisinde virüse karşı antikorlar gelişir. Enfeksiyondan sonra 5-8 yıl içinde semptomatik safha gelişmesine rağmen özellikle virülen suşlarla enfeksiyon sonucu asemptomatik safhanın kısa sürdüğü olgular görülmektedir. Long-term survivors (LTS) olarak adlandırılan grupta ise bu süre 18 yıla kadar uzamaktadır. Bu hasta grubunda enfekte kişiden izole edilen virüslerin sitopatik etkisi yoktur ve çoğalma hızı yavaş olup viral yük düşük olarak saptanmaktadır.

HIV enfeksiyonu dünyada her bölgeyi etkiler hale gelmiştir. Erkekler arası homoseksüel temas ile bulaşmanın daha yaygın olduğu çoğu gelişmiş ülkede, heteroseksüel temas ve intravenöz ilaç kullanımı ile enfekte olan kişilerin sayısında da artış gözlenmektedir. UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) verilerine göre; 2016 yılı itibariyle dünya genelinde 36.7 milyon HIV ile enfekte, 1.8 milyon ise yeni vaka bulunmaktadır. Ülkemizde ilk AIDS vakası 1985 yılında görülmüş olup HIV enfeksiyonunun bildirim zorunludur. Kesin tanı laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı verilerine göre; ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından 31 Aralık 2017 tarihine kadar 16201'i HIV ile enfekte, 1651'i AIDS olmak üzere toplam 17884 vaka bildirilmiştir (15 Mart 2018 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif sonuçlanarak bildirim yapılan vakaları içermektedir).

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu öncesinde rutin HIV tarama testlerinin uygulanması ile kan yolu ile bulaşma oldukça azalmıştır. Cinsel yolla bulaşan hastalığı olan kişiler, özellikle sifiliz ve şankroidin ülserli lezyonu bulunanlar, hem virüsü alma hem de bulaştırma yönünden yüksek bir riske sahiptir.

Tükürük veya gözyaşı gibi diğer sıvılarda az miktarda virüs bulunmasına karşın, bulaşmada rol oynadığını gösteren kesin bir veri bulunmamaktadır. Diğer bir bulaşma şekli ise enfekte anneden yenidoğana transplasental ya da doğum sırasında veya emzirme sırasında sütle neonatal bulaşmadır.

Erken tanı ve tedavinin, HIV ile enfeksiyonun üzerinde olumlu etkilerinin olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) HIV taşıyıcılarının olabildiğince erken saptanmasının teşvik edilmesini ve bunu sağlayıcı düzenlemelerin yapılmasını önermektedir. Önerilerde, tanıda iki aşamalı bir yaklaşım benimsenmektedir: Önce bir tarama testinin yapılması ve reaktif bulunan örneklerin doğrulama incelemesine alınması gerekir. HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama incelemesinin sonucunun pozitif olması hâlinde kanıtlanmış olur.

Son 30 yılda HIV tanı ve tedavi metotlarında hızlı bir ilerleme kaydedilmiş ve duyarlılık ve özgüllükleri yüksek test metotları geliştirilerek enfekte olan bireylerin erken evrede saptanabilmesi ve tedavi ile viral yük düzeylerinin baskı altına alınabilmesi mümkün olmuştur. HIV-1 ve HIV-2'ye özgü antikorların yanı sıra p24 antijeninin de eş zamanlı olarak saptanmasını sağlayan HIV-1/2 antijen-antikor immunassay (dördüncü kuşak ELISA testleri) kullanımı ile tanısal duyarlılık daha da artarak pencere dönemi kısalmıştır. Az miktarda vücut sıvılarından birkaç dakika içerisinde HIV antikor ve hatta birlikte antijen varlığını saptayan duyarlılık düzeyi oldukça yüksek hızlı test kitleri de kullanıma girmiştir.

Erken tanı, ölüm oranlarını azaltarak yaşam beklentisini uzatmakta ve bulaşma oranlarını düşürmektedir. AIDS ile ilişkili mortalite ve insidansda ciddi azalma 1996 yılında kombine antiretroviral kullanımı (HAART; Highly Active Antiretroviral Therapy) uygulanmasının yaygınlaşması sonrasında gerçekleşmiştir. Bunun için DSÖ, ECDC ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vakaların olabildiğince erken tespitinin teşvik edilmesini ve bunu sağlayıcı düzenlemelerin yapılmasını önermektedirler. Günümüzde doğru tanıya gereksinimin yanı sıra, erken tanıya, tanı konduktan sonra hastalığın ilerlemesi ile ilgili bilgi verecek ve farklı tedavi stratejilerinin etkinliğini tayin edecek hasta takibine de ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu rehberde yer alan tanı algoritmaları, CDC ve DSÖ'nün 2014 yılı ve sonrasında yayınladıkları kılavuz ve ek düzenlemeler temel alınarak; erişkinler ile 18 aylıktan büyük çocuklar için; 18 aydan küçük bebekler ve akut HIV enfeksiyonu tanısı için ayrı ayrı belirlenmiştir. Söz konusu algoritmalar sağlık kurumlarında yürütülecek olan tarama ve tanı amaçlı test uygulamaları içindir. Kan/kan ürünleri, organ güvenliği gibi özel amaçlı tarama testleri bu algoritmanın dışındadır.

1.2. HIV Enfeksiyonunun Tarama, Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler

Günümüze kadar yaklaşık 40 milyon kişinin ölümüne yol açan AIDS epidemisinin sonlandırılmasına yönelik UNAIDS kuruluşunun belirlediği 90–90–90 global HIV hedefleri doğrultusunda 2020 yılı itibariyle;

1. HIV ile enfekte kişilerin %90'ının belirlenmesi,
2. %90'ının antiretroviral tedavi (ART) alması
3. Bu kişilerin %90'ında ART ile viral baskılanmanın sağlanması amaçlanmaktadır.

Bu üç hedefe ulaşıldığında ise mevcut viral baskılanmanın 2-3 kat artacağı ve 2030 yılında epideminin sonlanarak halk sağlığı ve ekonomik açıdan getirdiği büyük yükün ortadan kalkacağı düşünülmektedir.

UNAIDS HIV ile enfekte kişilerin ancak %45'nin enfekte olduklarını bildiklerini tahmin etmektedir. Epideminin yayılmasında, risk grupları gibi erişilmesi ve test yaptırma konusunda ikna edilmesi güç olan popülasyonda devam eden mikroepidemi odakları kilit rol oynamaktadır. Bu nedenle HIV tarama stratejilerinin bu gruplara erişim ve test olanaklarının sunulmasını sağlayacak şekilde düzenlenmesi ve HIV tanı merkezlerinin enfekte olduğunu bilmeyen %55'lik bölümü ana hedef olarak belirleyerek yeniden organize olmaları gerekmektedir.

Akut HIV enfeksiyonunda bulaşma riskinin enfeksiyonun ileri evrelerine göre daha yüksek olması ve klinik cevap üzerinde olumlu etkisi nedeniyle erken tanı ve tedavi büyük önem kazanmıştır. Global HIV hedefleri doğrultusunda; erken tanı ve tedaviye daha erken başlanması için HIV tanı algoritmasında çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 2014 yılında klasik HIV tanı algoritmasındaki güncellemeleri içeren HIV tanı rehberini yayınlamıştır.

Klasik tanı algoritmasında yapılan güncellemelere neden olarak;

- Duyarlılığı daha yüksek testlerin geliştirilmiş olması,
- Akut HIV enfeksiyonunun tanısında Western Blot (WB) metodunun yetersiz olması,
- WB ile test sonuçlandırma süresinin uzun olması,
- HIV-1 ve HIV-2 arasında çapraz reaksiyon görülmesi nedeniyle HIV-2 enfeksiyonunun tespitinde yaşanan zorluklar gösterilmiştir.

Bu rehber ile HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonlarını doğru olarak ayırt edebilen, akut HIV-1 enfeksiyonunun tespitinde daha duyarlı olan ve “indeterminant (ara değer)” sonuçların

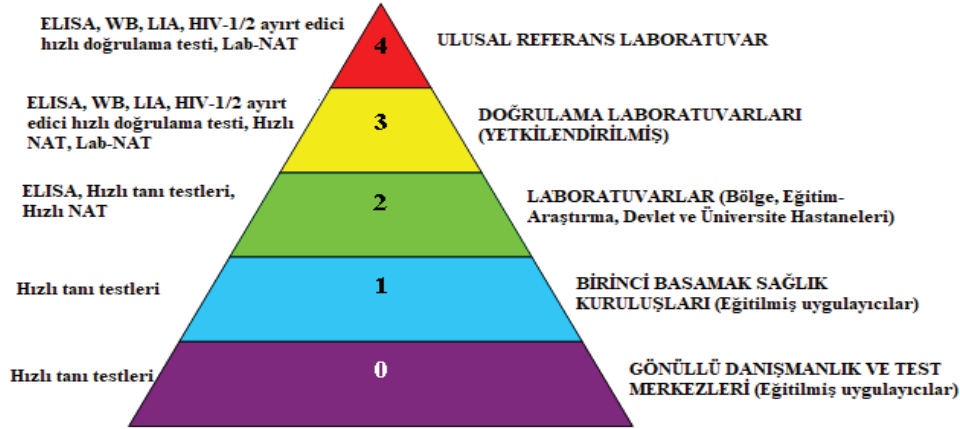
azaltılmasına, test sürecinin çok daha kısa süre içerisinde tamamlanmasına olanak verecek testlerin kullanılması önerilmektedir.

1.2.1. HIV Tanı Hizmetlerinin Uygulanması

HIV testi gerekli görülen her basamaktaki sağlık kurumlarında uygulanabilmeli ve test sonuçlarının büyük kısmının test edildiği gün içerisinde alınabilmesi sağlanmalıdır. Gönüllü danışmanlık ve test merkezlerinde (Düzey 0) ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında (Düzey 1) eğitilmiş uygulayıcılar tarafından hızlı tanı testlerinin kullanımının global hedeflere ulaşmayı kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Ancak gizliliğin korunması, ayrımcılığın önlenmesi için gerekli önlemlerin de alınması gereklidir. Testlerin uygulandığı her düzeyde sorumluluklar detaylı tanımlanmış olmalıdır.

DSÖ'nün 2015 HIV tanı rehberinde yer alan öneriler dikkate alınarak hazırlanan HIV test birimlerinin organizasyon şekli ve düzeylere göre uygulanabilecek testler Şekil 2'de gösterilmektedir.

Şekil 2. Düzeylere Göre Test Merkezleri ve Laboratuvarların Sorumlulukları



* DSÖ 2015 HIV tanı rehberinden uyarlanarak hazırlanmıştır. ELISA: Enzim immunoassay, Lab-NAT: Laboratuvar yapımı nükleik asit amplifikasyon testi, WB: Western Blot, LIA: Line-immunoassay.

HIV testinin uygulanması enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi için ilk basamaktır. UNAIDS ve DSÖ 2030 yılı için “sıfır yeni HIV enfeksiyonu”, “sıfır ayrımcılık” ve “sıfır AIDS nedeni ölüm” hedeflemektedir. Yanlış tanının tıbbi, sosyal ve psikolojik sonuçları çok ciddidir. Bu nedenle hedef ayrıca “sıfır yanlış tanı” olmalıdır. HIV testi gönüllülük esasına bağlı olmalı, test öncesinde bilgilendirme ve sonrasında yazılı ya da sözlü onam alınmalıdır. Zorunlu test

DSÖ tarafından önerilmemekte ancak bazı ülkelerde zorunlu uygulama halen sürmektedir. HIV testi yapan merkezler, HIV testi ile birlikte test öncesi bilgi ve test sonrası danışmanlık hizmetinin verildiği merkezler olarak tanımlanmıştır.

Tüm HIV tanı testlerinin DSÖ “5C” kuralından ödün vermeyecek şekilde uygulanması gerekmektedir.

Rıza (Consent): HIV testi yaptıracak bireylere test ve danışmanlık için sözlü onam yeterlidir. Test yapılacak bireyin kabul etmeme hakkı olduğunu bilmeleri gereklidir.

Mahremiyet (Confidentiality): Güvenilir aile bireyi veya eş ile paylaşılan gizlilik sıklıkla yararlıdır. Ancak bunun için de testi yaptıranın onayı olması DSÖ tarafından önerilmektedir.

Doğru test sonucu (Correct test result)

Önleme, tedavi ve bakım servislerine bağlantı (Connection)

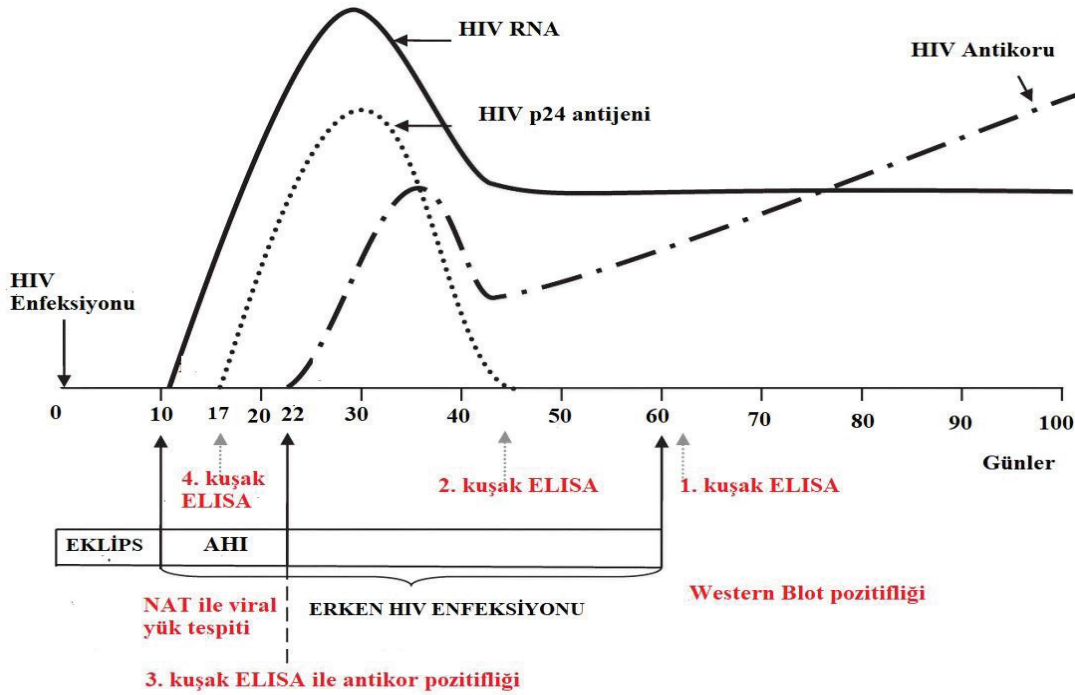
Danışmanlık (Counselling)

Test öncesi ve sonrasında bilgilendirmeyi yapan kişi danışmanlık eğitimi almış kişiler veya hekim olmalıdır. Bilgilendirme ayrı ve uygun bir ortamda yapılmalı, yargılayıcı bir tavır içinde olmamalı ve herhangi bir ahlaki yargılama ya da görüş açıklamaktan kaçınılmalıdır. Bilgilendirme; HIV bulaşma yolları ve korunmak için kişinin alması gereken önlemler konusunda gerekli bilgileri kapsamalıdır. Test öncesinde kişiye testin ne için yapıldığı, hatalı pozitif sonuçlar olabileceği, yapılacak testin sonucunun pozitif bulunması halinde bile kişide enfeksiyonun kesin bir göstergesi olmayacağı, testin bulaşma sonrası en erken iki hafta sonra sonuç vermeye başlayacağı, bazen bu sürenin kullanılan teste bağlı olarak altı hafta ile 12 haftaya kadar uzayabileceği ve bu nedenle test sonucunun negatif olabileceği anlatılmalıdır. Tekrar testlerin hangi aralıklarla yapılabileceği konusunda bilgi verilmeli, riskli davranış öyküsü varsa test sonucu çıkana kadar korunma yolları anlatılmalıdır. HIV test sonuçlarına ait doğru ve kaliteli danışmanlık büyük önem taşımaktadır.

1.2.2. HIV Testi Uygulamasında Temel Prensipler ve Test Seçimi

Uygulama ve raporlama hatalarını en aza indirmek için tüm testler kit kullanım talimatlarına uygun olarak çalışılmalıdır. Erişkinler ve 18 ayın üzerindeki bebeklerde tanıda HIV-1 ve HIV-2'ye özgü antikorların veya p24 antijeninin tespitini sağlayan dördüncü kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. Şekil 3'de HIV enfeksiyonunun dönemlerine göre tanıda kullanılabilecek test metotları gösterilmektedir.

Şekil 3. HIV Enfeksiyonu Sürecinde Günlere Göre İn Vitro Tanı Metotlarının Kullanımı



* AHI: Akut HIV enfeksiyonu, NAT: Nükleik asit amplifikasyon testi. (CDC, Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV infection, Updated Recommendations, CDC, 2014. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>)

Virüsün bulaşması sonrasında eklips dönemi olarak bilinen ilk sekiz-on günlük dönemde enfeksiyonun tespitine yönelik serolojik veya virolojik herhangi bir tanı metodu bulunmamaktadır. Eklips döneminin sona erdiği, bulaşmadan ortalama 10 gün sonrasında NAT ile viral RNA'nın, bundan 4-10 gün sonrasında ise ELISA ile p24 antijeninin tespiti ile anlaşılır. Antikorların saptanamadığı bu dönem akut HIV enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Viral partikül miktarında hızlı artışın olduğu bu dönemde bulaştırıcılık çok yüksektir. HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının serolojik testlerle tespiti serokonversiyon döneminin sona erdiğini göstermektedir. IgM sınıfı antikorlar p24 antijenemisinden 3-5 gün, RNA pozitifliğinden 10-13 gün sonra saptanabilir düzeye ulaşırlar. IgG sınıfı antikorlar ise daha geç

oluşur ve kalıcıdır. Pencere döneminin süresi virüsün genetik yapısına, konağın genetik özellikleri ve immün yanıtına, tespit edilen antijene/antikora bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. HIV antikollarının tespiti kullanılan test türüne göre değişmektedir. En kısa pencere dönemi HIV-1 ve HIV-2 antikolları ile birlikte p24 antijenlerini de saptayabilen dördüncü kuşak ELISA testleri ile izlenmektedir. Pencere dönemi sentetik peptit içeren ve HIV-1 ve HIV-2'ye özgü IgM ve IgG antikollarını tespit eden üçüncü kuşak, rekombinant antijen içeren, IgG antikollarını tespit eden ikinci kuşak ve antijen olarak virüs ile enfekte hücre lizatı içeren birinci kuşak serolojik testler ile giderek artan süreler içerisinde tespit edilmektedir.

HIV-1 ve HIV-2'ye özgü antikollar tükürükte diğer vücut sıvılarına göre daha düşük seviyededir. Bu nedenle hızlı testlerle tükürükten etkenin tespitinde pencere dönemi uzundur. Ancak, HIV insidansının düşük olduğu birçok merkezde bu metodun başarı ile uygulandığı da bildirilmektedir.

Tanımlanmış HIV enfeksiyonu ise IgG antikollarının saptandığı dönemdir.

1.2.3. HIV Tanı Testleri

HIV enfeksiyonunun tarama ve tanısında; iki aşamalı yaklaşım ile öncelikle bir tarama testinin yapılması ve “reaktif” bulunan örneklerin doğrulama testine alınması önerilmektedir. Tarama testleri antikor/antijen reaktif örneklerin değerlendirilmesini, doğrulama testleri ise tarama testleri ile “reaktif” bulunan serumların kesin olarak HIV antikorunu taşıyıp taşımadığının tespitini sağlamaktadır. Bu nedenle tarama testleri ile alınan pozitif sonuçların “**reaktif**”, doğrulama testi ile alınan pozitif sonuçların ise “**pozitif**” olarak tanımlanması önerilmektedir. **HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama testi sonucunun pozitif olması halinde kanıtlanmış olur.**

1.2.3.1. Serolojik Testler

Serolojik testler HIV enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan testlerdir. Kullanılacak testin türü; testin kullanım kolaylığı, laboratuvarın altyapısı ve testi uygulayacak personelin özellikleri gibi birçok faktör ile ilişkilidir. Tüm testlerin yorumlanması kit içeriğinde belirlenen sürelerde yapılmalı, belirlenen inkübasyon süreleri öncesi veya sonrasında değerlendirme yapılmamalıdır.

Serolojik testler, kullanım amacına göre birinci aşama (tarama) ve ikinci aşama (destekleyici/doğrulama testleri) olarak sınıflandırılmaktadır. Tarama testlerinin duyarlılığının, doğrulama testlerinin ise özgüllüğünün yüksek olması beklenmektedir. ELISA testleri tarama amacıyla, Western Blot, Line-immunoassay (LIA), indirekt immunfloresan antikor testi (IFA), HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri gibi antikor saptayan testler ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır.

1.2.3.1.1. Enzim Immunoassay

HIV enfeksiyonunun tanısında HIV-1/2'ye özgü antikor veya antikor ile birlikte HIV-1 p24 antijenini de saptayan ELISA testleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu testler kullanılan antijen ve/veya konjugatın özelliğine göre kuşaklara ayrılmaktadır. Günümüzde HIV-1 ve HIV-2 antikorları ile birlikte HIV-1 p24 antijenini saptayabilen ve “*combo*” olarak adlandırılan dördüncü kuşak ELISA testlerinin kullanımı önerilmektedir. Dördüncü kuşak ELISA testlerinin duyarlılığı diğer test kitlerine göre daha yüksektir ve enfekte bireyleri erken evrede yaklaşık 14. günde saptayabilmektedir. Bazı dördüncü kuşak testler ile reaktivitenin antijen ya da antikor kaynaklı olduğu da belirlenebilmektedir. Sadece antijen reaktivitesi tespit edildiğinde, doğrulama testi olarak LIA, WB gibi antikor saptayan testlerin kullanılması durumunda negatif sonuç ya da “indeterminant” sonuç elde edilecektir. Bu nedenle tarama testiyle saptanan antijen reaktivitesinin doğrulanması için 14 gün sonra alınacak yeni örnekte ELISA ile antikor varlığı araştırılır. Alternatif olarak antijen reaktivitesi tespit edilmiş örnekte p24 antijeni ya da HIV-RNA incelenebilir.

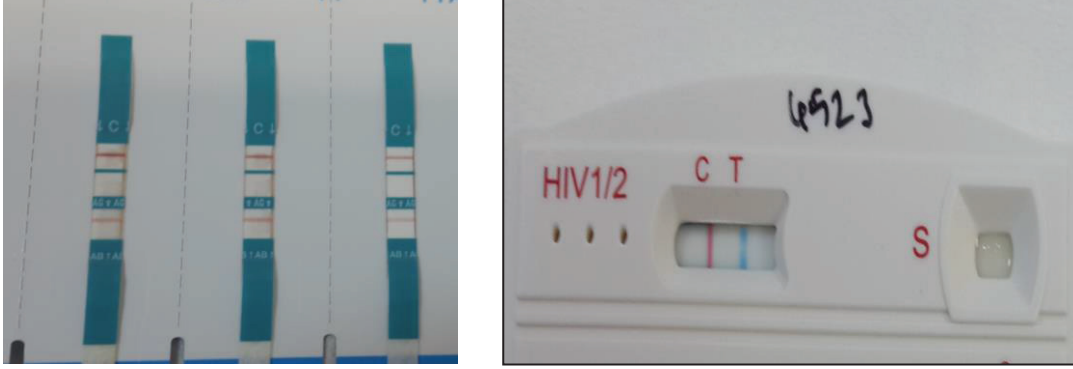
HIV tanısında ELISA testleri hızlı, güvenilir ve ekonomiktir. Aktif replikasyonun izlendiği ve yüksek viremi nedeni ile bulaştırıcılığın fazla olduğu pencere döneminde antikor testleri negatif olabilir. Antijen ve antikoru birlikte saptayan dördüncü kuşak ELISA testleri ile hatalı negatiflik olasılığı büyük ölçüde azalmıştır. Ancak, biyolojik sebepler, test kiti, reaktifler veya cihaz nedenli hatalı pozitifliklerin olabileceği de unutulmamalıdır.

1.2.3.1.1.1. Hızlı Tanı Testleri

Ulaşılması güç popülasyonlarda tarama, sağlık personelinde kan ve vücut sıvılarıyla mesleki temas ve doğum sırasında annenin HIV ile enfekte olup olmadığının bilinmediği acil durumlarda klasik ELISA testlerine alternatif olarak kullanılmak üzere immünokonsantrasyon ya da immunokromatografi prensiplerine dayalı hızlı testler geliştirilmiştir. Bu testlerde

değerlendirme subjektiftir. Üretimde olan kitlerin değişen düzeyde duyarlılık ve özgüllüklere sahip oldukları, bu nedenle testin seçiminde dikkatli davranmak gerekliliği unutulmamalıdır.

Şekil 4. Hızlı Tanı Testleri*



* Sol. Strip hızlı test; Sağ. Kaset hızlı test. (T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı Arşivi)

1.2.3.1.1.2. Antikor Saptayan HIV Doğrulama Testleri

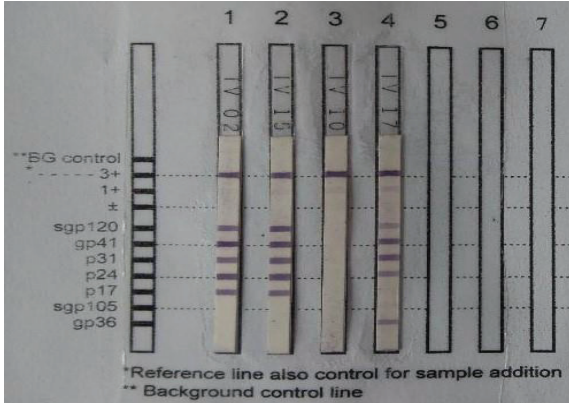
(Western blot, Line-immunoassay, İndirekt İmmunfloresan antikor testi)

HIV ELISA testinin duyarlılığı %99'un üzerinde olmasına rağmen reaktif çıkan sonuçlar HIV enfeksiyonu riskinin düşük olduğu toplumlarda oldukça düşük prediktif değere sahiptir. Bu nedenle yalancı pozitiflikleri ortadan kaldırmak için reaktif bulunan örneklerin özgüllük düzeyi yüksek doğrulama testleri ile test edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla en sık HIV'e özgü antikorları tespit eden WB ve LIA yöntemleri kullanılmaktadır. IFA ise antikor saptama metodu olarak nadiren kullanılan diğer bir yöntemdir. Özel ekipman ve deneyimli personel ereksinimi, sadece HIV-1 antikorlarının saptanabilmesi IFA yönteminin en önemli dezavantajlarıdır.

Yıllardır doğrulama testleri arasında en sık kullanılan test olan WB ile virüsün proteinlerine karşı oluşmuş antikorları ayrı ayrı saptamak mümkündür. Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) yöntemi ile ayrıştırılan HIV proteinleri nitroselüloz şerit üzerine aktarılarak tespit edilmiştir. Hasta serum örneğinde HIV proteinlerine karşı antikor varlığında nitroselüloz şerit üzerinde proteinlerin bulunduğu bölgelerde bant oluşur. Testin pozitif olarak kabul edilmesi için belirli bantların mutlaka bulunmaları gereklidir. Negatif ve pozitiflik kriterlerine uymayan bantları içeren WB testleri "indeterminant" olarak kabul edilmektedir. Birinci kuşak test olan WB yöntemi kullanımda olan ELISA ve hızlı testlere göre daha özgül fakat daha az duyarlıdır.

Günümüzde WB'nin yerini alarak daha yaygın kullanılan LIA metodunda; HIV-1 ve HIV-2'ye özgü rekombinant proteinler ve sentetik peptitler ile HIV-1 grup O'ya özgü sentetik peptitlerin yerleştirildiği stripler kullanılır. Test edilen örnekte stripteki protein ve peptitlere karşı antikor varlığında bantlar görülür. Değerlendirme WB'ye göre daha kolay, bantların görünümü daha nettir.

Şekil 5. Line-İmmunoassay Görünümü



(T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı Arşivi)

Birinci kuşak ELISA ile benzer duyarlılıkta olan LIA ve WB gibi antikor tespit yöntemlerinin en önemli dezavantajları; erken dönemde pozitiflik saptanamamasıdır. Antikor gelişiminin izlenemediği erken dönemde, tanı için p24 antijen tespiti, nükleik asit testleri ile HIV-RNA veya HIV-DNA varlığının saptanması gerekmektedir. p24 antijen tespitinin kısa süreli ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle akut HIV enfeksiyonunda en sık kullanılan yöntem HIV-RNA tespittir (Bkz. Şekil 3.).

1.2.3.1.1.3. Antikor Saptayan Hızlı HIV Doğrulama Testleri (HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Testleri)

Son yıllarda HIV-1 ve HIV-2'nin birbirinden ayırt edilebilmesini sağlayan hızlı tanı testleri kullanıma girmiştir. HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri CDC'nin 2014 yılında güncellediği HIV tanı ve doğrulama algoritmasında WB testlerin yerine kullanılmak üzere önerilmiştir. İlk kullanıma giren "Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA)" lateral-flow metoduna dayalı hızlı ELISA testi, içerdiği HIV-1'e özgü sentetik ve rekombinant gp41 ve HIV-2'ye özgü sentetik gp36 peptidi kaplı

mikropartiküller nedeniyle reaktif sonuçların doğrulanmasında başarıyla kullanılmıştır. Testin duyarlılığının WB ile benzer olduğu ancak “indeterminant” sonuçların daha az görüldüğü belirlenmiştir.

Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri [Clinical Laboratory Improvement Amendments=CLIA)] standartlarına göre orta derecede kompleks bir test olarak sınıflandırılan bu testin ardından *Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA)* test kiti destekleyici ve doğrulama testi olarak kullanıma sunulmuştur. CDC tarafından hazırlanan 2014 yılı HIV tanı rehberinde reaktif ELISA test sonuçlarının doğrulanmasında bu testin kullanılması önerilmektedir. Mart 2017’de DSÖ tarafından da HIV doğrulama testi olarak önerilen kitler arasına girmiştir.

Bu test kiti serum, plazma veya tam kanda, 30 dakika içerisinde HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ayrı ayrı saptamaya yönelik olarak hazırlanmıştır. Kit içerisinde yer alan nitroselüloz şeritte HIV-1’e özgü gp160, gp41, p31, p24, HIV-2’ye özgü gp36 ve gp140 peptitleri bulunmaktadır (Şekil 6). Hasta örneğinde bu peptitlere karşı antikor varlığı araştırılmaktadır. HIV-1 zarf peptitlerinden (gp41, gp160) her ikisinin birlikte varlığı ya da birisi zarf peptidi olmak üzere iki HIV-1 bant pozitifliği HIV-1 enfeksiyonu pozitifliğini doğrulamaktadır. HIV-2 enfeksiyonu için ise HIV-2’ye özgü her iki peptidin de pozitif bulunması gereklidir.

Bu test kiti ile yapılan çalışmalarda WB ile alınan “indeterminant” sonuçların büyük ölçüde azaldığı izlenmiştir. Test sonuçlarının otomatize okuyucu ile yorumlanabilme özelliği deneyimli personel ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Ancak akut HIV enfeksiyonunun tanısında testin yetersiz olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ELISA ile reaktivite tespiti sonrasında, ayırt edici test ile negatif veya “indeterminant” sonuç alındığında mutlaka HIV-1 RNA test edilmelidir.

1.2.3.1.1.4. HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Testlerin Avantaj ve Dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Hızlı sonuç (30 dakika)	Akut enfeksiyonu saptamada yetersiz
Sonuçların otomatik okuyucu ile okunabilmesi sayesinde objektif değerlendirme	
Deneyimli personel ihtiyacının olmaması	
WB'a göre daha az indeterminant sonuç	
WB ve LIA'dan daha önce pozitif sonuç vermesi	

Şekil 6. HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Test Kiti Görünümü

A. Negatif test sonucu

B. HIV-1 Pozitif test sonucu

C. HIV-1 ve 2 Pozitif test sonucu



Bant 1: gp36 (HIV-2, zarf peptidi), Bant 2: gp140 (HIV-2, zarf peptidi), Bant 3: p31 (HIV-1, polimeraz peptidi), Bant 4: gp160 (HIV-1, zarf rekombinant proteini), Bant 5: p24 (HIV-1, core rekombinant proteini), Bant 6: gp41 (Grup M ve O, HIV-1, zarf peptidi), CTRL bandı: Protein A. (T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı Arşivi)

1.2.3.1.1.5. Serolojik Testlerin Değerlendirilmesi

ELISA kitlerinin duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir. Ancak, test edilen popülasyondaki enfeksiyon prevalansına bağlı olarak testin pozitif prediktif değeri değişmekte buna bağlı olarak da reaktif tarama testi sonuçlarının özgüllüğü daha yüksek testlerle değerlendirilmesi gerekmektedir. Biyolojik ve teknik nedenlerle yalancı pozitiflik ya da negatiflik izlenebilmektedir (Bkz. Tablo 1).

Tablo 1. ELISA Testleri ile Yalancı Pozitiflik ve Yalancı Negatiflik Nedenleri

Sonuç	Biyolojik nedenler		Teknik nedenler
Yalancı negatiflik	<ul style="list-style-type: none"> Hipogamaglobulinemi İmmünespresif tedavi Kemik iliği transplantasyonu B hücre disfonksiyonu Temas öncesi/sonrası profilaksi 	<ul style="list-style-type: none"> Akut enfeksiyon İleri evre AIDS (nadiren) HIV-1 subtip O (kit saptamıyor ise) ve diğer HIV varyantları 	<ul style="list-style-type: none"> Isı ile inaktivasyon Uygun olmayan koşullarda saklama Teknik hata
Yalancı pozitiflik	<ul style="list-style-type: none"> Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, anti-lenfosit antikor, antikollajen antikor, HLA pozitifliği) Gebelik (özellikle multiparite) Çoklu kan transfüzyonu Hipergamaglobulinemi Pasif immunizasyon, yakın zamanda aşılama (Hepatit B, tetanoz, influenza) Hemodiyaliz, renal transplantasyon, organ transplantasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Malign neoplazmlar, hematolojik malignite/lenfoma, multiple myeloma Alkolik hepatit, hepatit Primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz HAV IgM, anti-Hbc IgM, HSV-1, HSV-2 enfeksiyonu Tüberküloz, sıtma HIV aşısı uygulanması Akut viral enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Teknik hata

Doğrulama testi olarak kullanılması önerilen hızlı testler ELISA testlerine benzer duyarlılık gösterirler ancak akut enfeksiyon sırasında genellikle negatif sonuç verirler. Klasik algoritmada yer alan WB'nin ise üçüncü ve dördüncü kuşak ELISA testlerine göre akut enfeksiyon döneminde **duyarlılığı daha düşüktür**. Tarama testi ile pozitif sonuç alınması durumunda HIV enfeksiyonu varlığını kanıtlayacak tek bir ideal test mevcut değildir. Vakaların %2-5'inde ise HIV antikor pozitifliği olmasına rağmen tedavisiz CD4+ T hücre sayılarının normal düzeyde olduğu, HIV-1 RNA'nın tespit edilemediği (<50 kopya/mL; elit kontrol) veya düşük düzeyde saptandığı (virüs kontrol) “Long-term nonprogressor (LTNP)” olarak adlandırılan hasta grubunun da izlenebileceği de unutulmamalıdır.

CDC tarafından 2014 yılında güncellenen HIV tanı algoritması ile akut HIV-1 enfeksiyonunun tanımlanması, daha hızlı tanı konulması ve HIV-2 enfeksiyonunun doğru ayırıcı tanısı sağlanabilmiştir. Bu algoritmaya göre “reaktif” tarama testi (4. kuşak antijen/antikor ELISA) saptanan örnekler HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi ile doğrulamaya alınmalıdır. Pozitiflik saptanması durumunda ek bir teste ihtiyaç duyulmamaktadır. HIV-1/2 ayırt edici hızlı doğrulama testi ile negatif ve “indeterminant” saptanan örneklerde HIV-RNA test edilerek akut enfeksiyon varlığı dışlanmalıdır. ELISA testi “reaktif”, HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi negatif veya “indeterminant” olup HIV-1 RNA pozitif saptanan örnekler akut HIV-1 enfeksiyonu olarak değerlendirilmelidir. Örnekte viral yük tespit edilememesi ise ELISA testinin hatalı reaktivitesini göstermektedir.

HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının birbirlerinden ayırt edilmesini sağlayan metotlar bulunmakla birlikte, ko-enfeksiyon veya bazen tek etkenli enfeksiyonun ayırımında halen zorluklar yaşanmaktadır. DSÖ'nün test performans çalışmalarında HIV-1 ve HIV-2 arasında çapraz reaksiyonun oldukça sık, ko-enfeksiyonun ise nadir olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, ayırt edici bir testle saptanan ko-enfeksiyonda öncelikle çapraz reaksiyon düşünülmeli, virüs tipini tanımlamak için uygun doğrulama testi yapılmalı ve HIV tipinin hatalı tespitinin tedavi etkinliğini etkileyeceği unutulmamalıdır. HIV-2 tespit edilen merkezlerde virüsün tipini belirlemek ve ko-enfeksiyonu tanımlayabilmek için HIV-1 ve HIV-2'ye özgü serolojik testler dâhil olmak üzere uygun tamamlayıcı testler uygulanmalıdır.

1.2.3.2. Moleküler Testler

Moleküler yöntemler;

- (i) maternal antikorlar nedeniyle tanıda antikor testlerinin kullanılmadığı 18 aydan küçük bebeklerde HIV enfeksiyonunun tanısında,
- (ii) antikor yanıtının yetersiz olduğu akut HIV enfeksiyonunun tanısında,
- (iii) tanımlanmış HIV enfeksiyonunda ise prognoz ve tedavinin takibinde kullanılırlar.

Tanıda halen birçok moleküler yöntem kullanılmaktadır ve bu testlerle çok düşük düzeydeki (yaklaşık 50 kopya/mL) nükleik asit varlığı saptanabilmektedir.

Moleküler testlerin en önemli dezavantajları; pahalı olması, özel ekipman, laboratuvar donanımı, eğitilmiş personel gerektirmesi ve akut-tanımlanmış HIV enfeksiyonu ayırımının yapılamamasıdır. Bunun yanı sıra, testlerin çoğunda tüm HIV-1 alt tipleri eşit duyarlılıkta saptanamamaktadır. Halen HIV-2 için ticari bir test bulunmamaktadır.

Doğrulama amacıyla alt saptama limiti 50 kopya/mL ya da altındaki testler tercih edilmelidir. Sadece moleküler testler ile tek bir örnekte saptanan pozitiflik ile kesin tanı konulmamalı, özellikle ilk tanıda saptanan 5000 kopya/mL (yaklaşık 10.000 IU/ml) altındaki değerler dikkatle yorumlanmalı ve yeni örnek ile tekrar test edilmelidir.

Hiçbir tanı testi veya algoritmasının HIV enfeksiyonları tanısında tamamen yeterli olmayacağı unutulmamalıdır. Klinik durumla çelişen tüm test sonuçları farklı ek takip örnekleri ile değerlendirilmelidir.

1.3. Tanıda Önerilen Algoritmalar

Tanı algoritmalarının belirlenmesinde kullanılan serolojik testlerin duyarlılığının en az %99 ve özgüllüğünün ise %98 olduğu varsayılarak, pozitif prediktif değer %99 ve üzerinde olması hedeflenmiştir.

1.3.1. Erişkinler ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tanı Algoritması

Tüm örnekler dördüncü kuşak ELISA testleri ile HIV-1/2 antikor ve p24 antijen varlığı açısından taranır. ELISA ile non-reaktif bulunan örneklerde klinik olarak HIV enfeksiyonu bulguları ve temas öyküsü yoksa sonuç “HIV non-reaktif” olarak raporlanır. Klinik bulgu varlığında ise test sonucu “HIV non-reaktif” olarak bildirilmekle birlikte iki-dört hafta sonra ELISA testinin tekrarı önerilir.

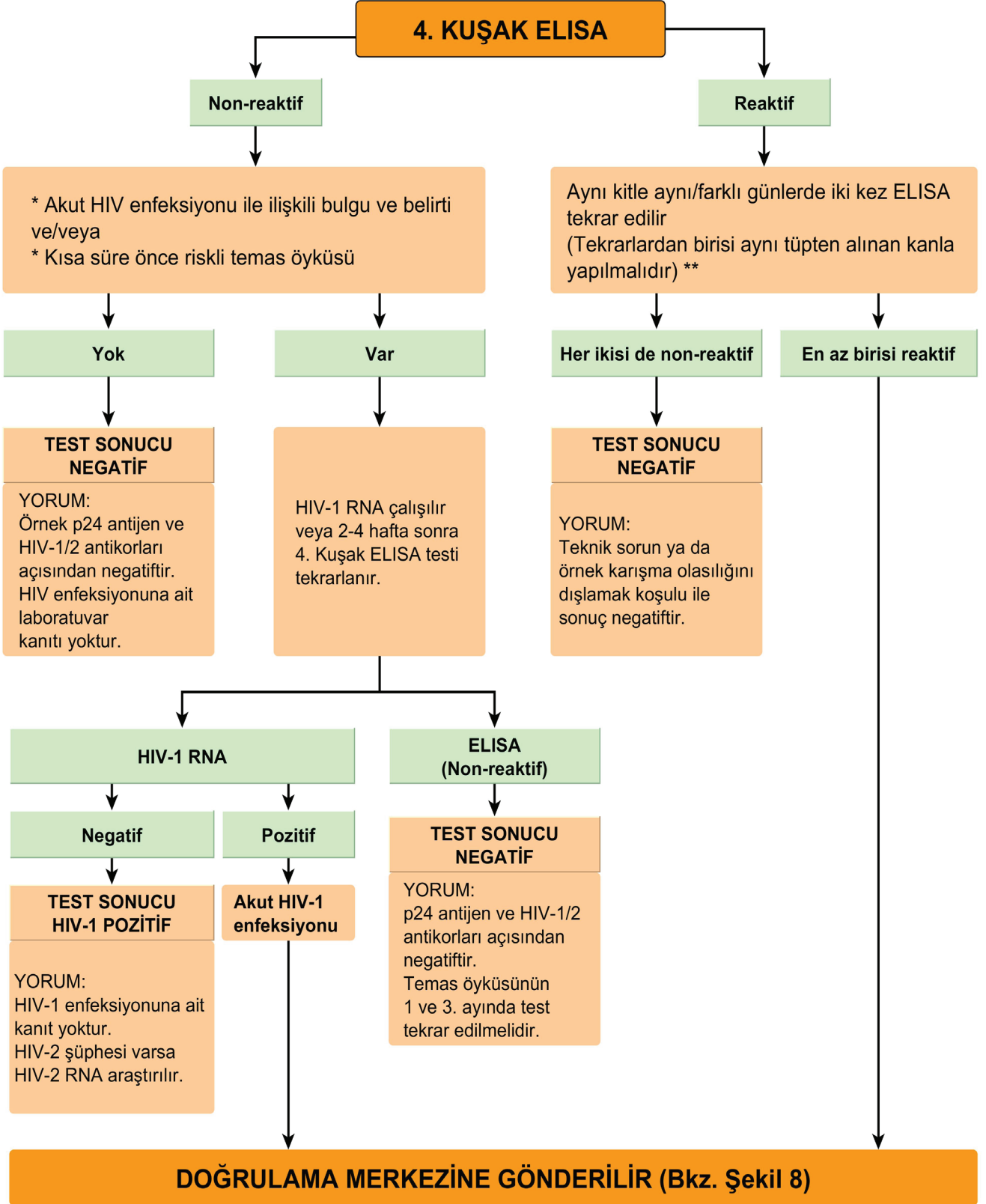
Kısa süre önce riskli temas varlığı ya da akut retroviral sendrom bulguları varlığında hemen viral RNA çalışılmalıdır. NAT ile pozitiflik saptandığında sonuç “HIV-1 pozitif”, negatif ise “HIV-1 negatif” olarak raporlandırılır (Bkz. Şekil 7). NAT olanağı bulunmadığı durumlarda ise iki-dört hafta sonra alınan yeni kan örneğinde ELISA testi tekrarlanmalıdır. Bir ay sonra yapılan ELISA testi ile tekrar non-reaktif sonuç alınırsa temasın üçüncü ayında testin tekrarı önerilir.

Tekrarlayan Reaktivite Durumunda Sağlık Kuruluşlarında İş Akışının Tanımlanması: Seroprevalansın düşük olduğu toplumlarda, kişi riskli davranış tanımlamıyorsa, tek bir test ile reaktivitenin gerçek pozitifliği yansıtmamasının düşük olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle tarama testleri ile reaktivite saptandığında test tekrarı önemlidir.

İlk ELISA testi ile reaktivite saptandığında; aynı kit kullanılarak ve kan örneklerinden birisi ilk test edilen örnek ile aynı olmak koşulu ile **iki kez** daha ELISA testi tekrarlanır. Toplam üç testten **ikisinin reaktif** olarak saptandığı durumda örnek soğuk zincir kurallarına uygun olarak doğrulama merkezine gönderilmelidir.

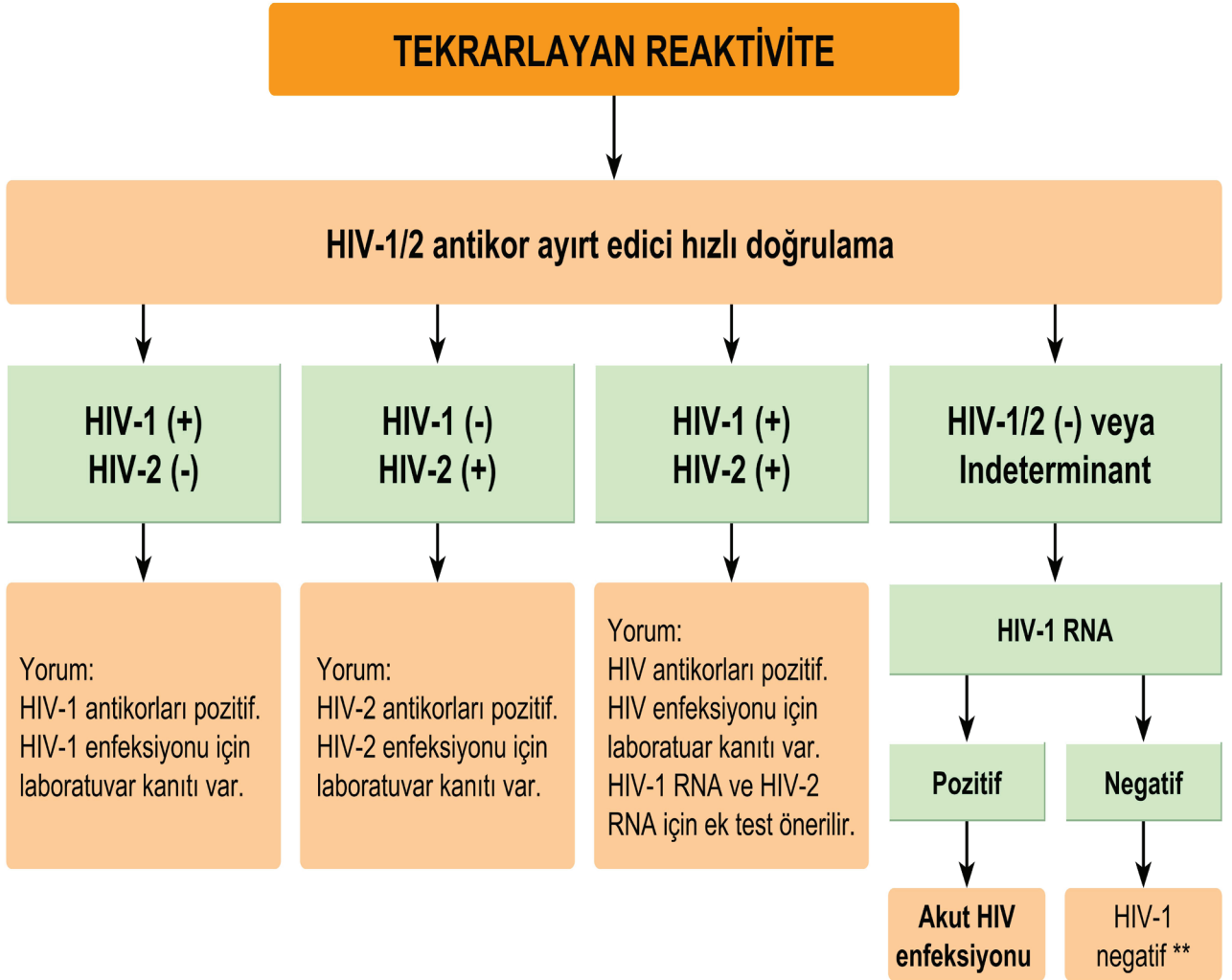
*Doğrulanmamış reaktif tarama testi sonucu **RAPORLANDIRILMAMALIDIR.***

Şekil 7. Erişkinlerde ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tarama Algoritması



** Gebelerde hatalı ELISA pozitifliğine sıklıkla rastlanmaktadır. Doğru tanıya daha hızlı ulaşabilmek için farklı bir test kiti ile ELISA test tekrarının yapılması ya da HIV-RNA'nın test edilmesi önerilmektedir.

Şekil 8. 18 Aydan Büyük Çocuk ve Erişkinlerde Önerilen Doğrulama Testi Tanı Algoritması*



*Annenin HIV negatifliğinin kesin olduğu durumlarda yenidoğan dönemi sonrasında 18 ay altındaki çocuklarda da uygulanabilir.

** HIV-2 enfeksiyonu varlığı yönünden araştırılmalıdır. Genellikle hatalı pozitif ELISA test sonucunu göstermektedir.

Tekrarlayan reaktivite tespit edildiğinde HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi ile antikor pozitifliğinin doğrulanması gereklidir. Bu test ile alınacak sonuçlara göre değerlendirme kriterleri Şekil 8’de gösterilmiştir. Bu testin en önemli avantajları; WB’a göre hızlı sonuç vermesi ve daha önce pozitifleşmesi, “indeterminant” sonuçları azaltması, HIV-2 enfeksiyonunu da doğru şekilde tespit edebilmesi ve özel ekipman gerektirmemesidir. HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testinin %0.8-1.4 oranında “indeterminant” sonuç verdiği,

bunların %11-15'inin negatif olduğu saptanmıştır. Ancak yeni algoritmada (**Şekil 8**) akut HIV-2 enfeksiyonu tespitine yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Tarama testi "reaktif", HIV-1/2 antikör ayırt edici hızlı doğrulama testi negatif, HIV-1 RNA negatif olduğu durumlarda akut HIV-2 enfeksiyonu söz konusu olabilir. Ayırt edici hızlı testte HIV-1 ve HIV-2 birlikte pozitif olduğunda izlenecek yol ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ancak örneğin dilüe edilerek tekrar çalışılması önerilmektedir. Hızlı sonuç vermesi, güvenilir test sonuçları alınabilmesi nedeniyle CDC tarafından doğrulama testi olarak önerilen HIV-1/2 antikör ayırt edici hızlı doğrulama testinin kullanılmadığı ve temin edilemediği durumlarda alternatif olarak WB, LIA veya IFA testleri de kullanılabilir. Ancak bu alternatif testler kullanıldığında da test sonucunun negatif veya indeterminate olduğu durumlarda mutlaka ***HIV-1 NAT uygulanması gerekmektedir.***

1.3.2. Annesi HIV Pozitif; Yenidoğan ve 18 Aydan Küçük Bebeklerde Tanı Algoritması

Anneden geçen transplasental antikörlerin uzun süre pozitif olarak saptanması nedeniyle yenidoğan ve 18 aydan küçük bebeklerin tanısı özellik taşımaktadır. Anneden geçen maternal antikörler nedeni ile ELISA pozitifliği 18 aya kadar devam edebilmektedir.

Annenin HIV negatif olduğu durumlarda yenidoğan dönemi sonrasında yaştan bağımsız olarak Şekil 7'deki tanı algoritması uygulanır.

Özellikle, maternal geçiş riskinin olduğu durumlarda, tanı ve dolayısıyla tedavi geciktiğinde morbidite ve mortalite artmaktadır. Maternal antikörler nedeni ile ELISA testleri kullanılmadığından, tanıda HIV-DNA veya RNA saptanmasına olanak veren moleküler testler kullanılmalıdır. Ancak, anne kanıyla karışma olasılığı nedeni ile moleküler tanı testlerinde kord kanı tercih edilmemektedir. Kullanılan testin duyarlılığının bireyin HIV temas süresine bağlı olarak artması nedeniyle bulaşma sonrasında test çok erken dönemde uygulanırsa enfeksiyon belirtileri saptanmayabilir. Bu nedenle takvimlendirilmiş seri HIV testleri (Şekil-9) uygulanmalıdır.

Seropozitif anneden doğan bebeklerin erken tanısında önerilen metot PCR ile HIV-DNA tespitidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde HIV'e ait proviral DNA'yı saptayan kalitatif bir test olan HIV-1 DNA PCR, tam kan ya da kurutulmuş kan örneklerinden de çalışılabilir. Bunun yanı sıra; yenidoğan HIV enfeksiyonu tanısında HIV-1 RNA PCR testinin duyarlılık ve özgüllüğünün en az HIV-DNA testi kadar olduğu da gösterilmiş olup, tanıda sıklıkla kullanılmaktadır. Virolojik testlerden NAT ile RNA ya da DNA tayin edildiğinde mutlaka farklı bir örnekle aynı yöntemle pozitiflik doğrulanmalıdır. HIV ile enfekte

anneden doğan bebeklerin doğumda ve 4 ile 6 ay arasında seri HIV NAT testleri yapılması önerilmektedir.

Teste başlama zamanı, annenin prenatal izlem ve tedavi alıp almamasına göre belirlenmektedir. Eğer anne uygun antiretroviral tedavi almış, viral baskılanma elde edilmiş ve bu viral baskılanma süreklilik gösteriyorsa bebek daha düşük risk altındadır ve teste doğumu takip eden postnatal 14-21. günlerde başlanır. Daha sonraki HIV NAT testlerinin ilkinin 1-2. ay arasında ve ikincisinin ise 4-6. ay arasında yapılması önerilir. Bu üç testten herhangi birinde pozitif sonuç elde edildiğinde, pozitif test sonucunu takiben bir hafta içinde, yeni kan örneği alınarak test mutlaka tekrar edilmelidir.

HIV ile enfekte anne standart tedavi almamış, tedaviye ikinci veya üçüncü trimesterde başlanmış, gebeliği sırasında akut retroviral sendrom tanısı almış, doğuma yakın dönemde saptanabilir viral yükü olan veya tedaviye rağmen viral baskılanma elde edilemeyen anneden doğan bebekler yüksek riskli gruptadır. Bu grupta takvimlendirilmiş seri HIV testlerine (Şekil-9) doğumda yapılan test ile başlanır ve ilk üç gün içindeki pozitif test *in utero* HIV enfeksiyonunun göstergesidir.

HIV ile enfekte anneden doğan bebeklerde maternal antikorlar 12-18. aya kadar pozitif saptanabilmekte, bebek HIV ile enfekte olmadığı durumda bu antikorlar kaybolmaktadır. “Seroreversiyon” olarak adlandırılan pasif antikorların kaybının 24. aya kadar uzayabildiği de bildirilmektedir. Bu nedenle HIV pozitif anne bebeklerinde 12-18 aylar arasında pasif antikorların serolojik takibinin yapılması, kaybolmama durumunun virolojik testle kontrol edilmesi önerilmektedir.

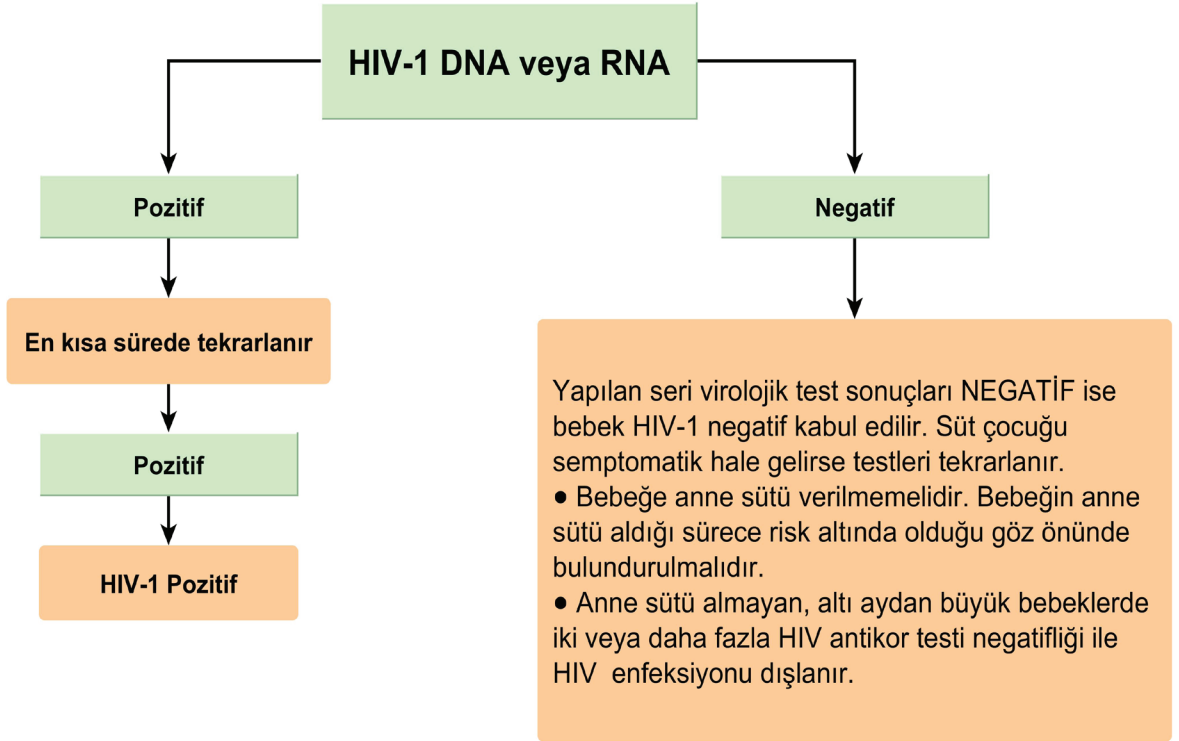
Şekil 9. Annesi HIV Pozitif; Yenidoğan ve 18 Aydan Küçük Bebeklerde Tanı

Anne gebeliği sırasında DOĞRU ART* almış ve viral baskılanma sağlanmış ise:

HIV enfeksiyonu riski **DÜŞÜK**
 1. Test: 14-21 gün arası
 2. Test: 1-2 ay arası
 3. Test: 4-6 ay arası

Anne gebeliği sırasında DOĞRU ART almamış veya viral baskılanma sağlanmamış ise:

1. Test: Doğumu takiben hemen (Kordon kanı tercih edilmez.)**
 2. Test: 14-21 gün arası
 3. Test: 1-2 ay arası
 4. Test: 4-6 ay arası



*ART'nin serolojik test sonuçlarını etkileyeceği unutulmamalıdır. Profilaksi tamamlandıktan 2-4 hafta sonra serolojik testler tekrarlanmalıdır. HIV pozitif anne bebeklerinde, 12-18. aya kadar serolojik testlerin tanısal değerinin olmadığı da bilinmelidir.

** Annenin viral yükünün 100.000 kopya/ml üzerinde olması veya annenin tedavi almamış olması durumlarında, kord kanı testleri pozitifliğinde bebeğe tedavi başlanır. Kord kanının negatifliği durumunda profilaktik tedavi açısından değerlendirilir.

1.3.3. Sonuçların Raporlanması

Kullanılan yöntemler, her birinin sonuçları, yorum ve ek istenen testler belirtilmelidir. Tablo 2’de belirtildiği şekilde sonuç raporunda yorumlamalara yer verilmelidir.

Tablo 2. HIV Test Sonucu Raporu Açıklamaları

Test Basamağı			Yorum	Raporlama	Ek işlemler*
1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak			
HIV-1/2 Ag/Ab ELISA	HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama	HIV-1 NAT			
Nonreaktif	-	-	HIV-1 antijen HIV-1/2 antikorları açısından negatif. HIV enfeksiyonuna ait laboratuvar bulgusu yok.	HIV Negatif	Akut HIV enfeksiyonu şüphesi varsa HIV-1 RNA önerilir. Riskli davranış söz konusu ise HIV-1 RNA veya 15 gün sonra ELISA ile tekrar önerilir.
Reaktif	HIV-1 Pozitif	-	HIV-1 antikorları pozitif. HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar bulgusu var.	HIV-1 Pozitif	Hasta HIV tedavi ve danışmanlık için yönlendirilir.
Reaktif	HIV-2 Pozitif	-	HIV-2 antikorları pozitif. HIV-2 enfeksiyonu için laboratuvar bulgusu var.	HIV-2 Pozitif	Hasta HIV tedavi ve danışmanlık için yönlendirilir.
Reaktif	HIV-2 Pozitif, HIV-1 çapraz reaktif	-	HIV-2 antikorları pozitif. HIV-2 enfeksiyonu için laboratuvar bulgusu var.		Hasta HIV tedavi ve danışmanlık için yönlendirilir.

Tablo 2. HIV Test Sonucu Raporu Açıklamaları (Devam)

Test Basamağı			Yorum	Raporlama	Ek işlemler*
1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak			
HIV-1/2 Ag/Ab ELISA	HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama	HIV-1 NAT			
Reaktif	HIV Pozitif (Ayırt edilemeyen)	-	HIV-1 ve HIV-2 antikorları pozitif. HIV-1 ve/veya HIV-2 enfeksiyonu için laboratuvar bulgusu var.	HIV Pozitif	Hasta HIV tedavi ve danışmanlık için yönlendirilir. HIV-1 ve HIV-2 ko-enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için HIV-1 RNA/DNA ve/veya HIV-2 RNA/DNA test edilir.
Reaktif	HIV-1 veya HIV indeterminant	Pozitif	HIV-1 pozitif Akut HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar bulgusu var.	Akut HIV-1 Pozitif	Hasta HIV tedavi ve danışmanlık için yönlendirilir.
Reaktif	HIV-1 indeterminant	Negatif	HIV-1 antikorları doğrulanmadı ve HIV-1 RNA tespit edilmedi.	HIV Negatif	Yakın zamanda HIV bulaş şüphesi varsa yeni örnek ile testler tekrarlanır.

Tablo 2. HIV Test Sonucu Raporu Açıklamaları (Devam)

Test Basamağı			Yorum	Raporlama	Ek işlemler*
1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak			
HIV-1/2 Ag/Ab ELISA	HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama	HIV-1 NAT			
Reaktif	HIV-2 indeterminant	Negatif	HIV-1 antikorları doğrulanmadı ve HIV-1 RNA tespit edilmedi, HIV-2 belirsiz.	HIV-1 Negatif, HIV-2 Belirsiz	Farklı bir HIV-2 testi uygulanır (antikor testi veya NAT). Alternatif olarak 2-4 hafta sonra HIV-2 için test tekrarlanır.
Reaktif	HIV Indeterminant	Negatif	HIV-1 antikorları doğrulanmadı ve HIV-1 RNA tespit edilmedi, HIV-2 belirsiz.	HIV-1 Negatif, HIV-2 Belirsiz	Farklı bir HIV-2 testi uygulanır (antikor testi veya NAT). Alternatif olarak 2-4 hafta sonra HIV-2 için test tekrarlanır.
Reaktif	Negatif	Pozitif	HIV-1 pozitif. Akut HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar bulgusu var.	Akut HIV-1 Pozitif	Hasta HIV tedavi ve danışmanlık için yönlendirilir.
Reaktif	Negatif	Negatif	HIV antikorları doğrulanmadı ve HIV-1 RNA tespit edilmedi.	HIV Negatif	Yakın zamanda HIV bulaş şüphesi varsa yeni örnek ile testler tekrarlanır.

Tablo 2. HIV Test Sonucu Raporu Açıklamaları (Devam)

Test Basamağı			Yorum	Raporlama	Ek işlemler*
1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak			
HIV-1/2 Ag/Ab ELISA	HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama	HIV-1 NAT			
Reaktif	Negatif veya İndeterminant	Geçersiz ya da test uygulanmamış	Belirsiz	Belirsiz	Yeni örnek ile test tekrarlanır. Gerekli ise HIV-1 NAT yapılmalıdır.

* Ek işlemler süreci Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı tarafından yönetilecektir.

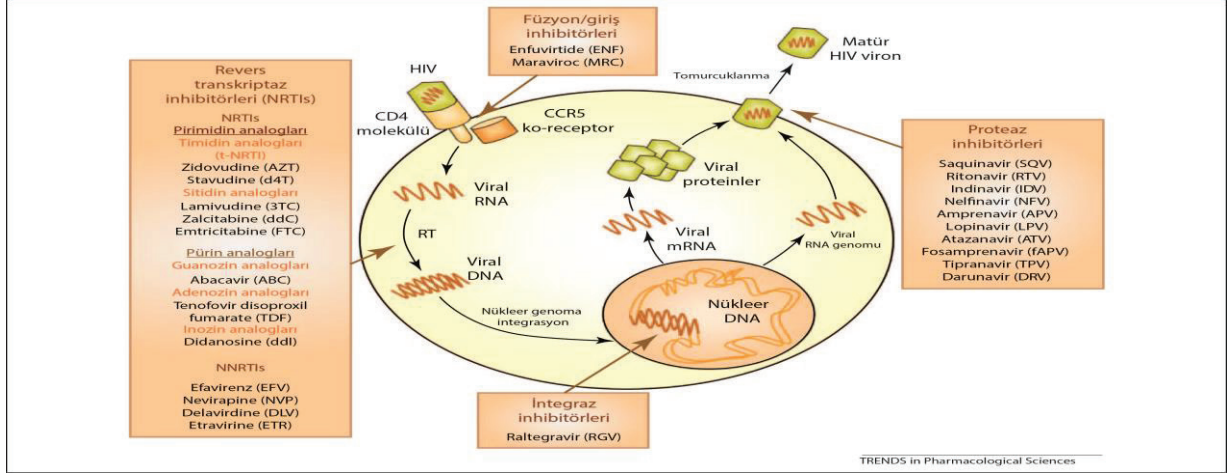
1.4. Kalite Güvencesi

HIV tanısında algoritmada yer alan tüm laboratuvarlarda kalite güvencesi sağlanmalıdır. Bu amaçla laboratuvarda kullanılacak ticari testlerin seçimi çok önemlidir ve validasyonu, internal ve eksternal kalite kontrollerinin kullanımı ve sonuçlarının titizlikle takibi gereklidir. Özellikle hızlı tanı testlerin seçiminde FDA onayı ve Ulusal Laboratuvarlarda validasyon şartı olmalıdır.

1.5. Antiretroviral (ARV) Direnç Testi

HIV, RNA virüsü olması ve revers transkriptaz aktivitesi nedeniyle mutasyon hızı oldukça yüksek bir virüsdür. Bunun yanı sıra enfekte bireylerdeki günlük virüs döngüsünün yüksek olması da virüsün hızla evrimleşmesine katkıda bulunmaktadır. Sonuçta oluşan spontan mutasyonlar aynı konakta birbirinden genetik farklılık gösteren çok sayıda viral varyantların (quasispecies) oluşumuna neden olmaktadır. Mutasyonlar virüsün çoğalma yeteneğini olumsuz şekilde etkileyebilir. Antiretroviral ilaçların bulunmadığı ortamda replikasyon kapasitesi yüksek varyantlar virüs topluluğu içinde baskın hale gelmektedir. Ayrıca, süperenfeksiyonlar ve rekombinasyonlar aracılığı ile virüs direnç kazanabilmektedir. Antiretrovirallerin varlığında ilaçlara direnç kazandıran mutasyonları taşıyan virüsler baskın hale gelerek tedavi başarısızlıklarına yol açar. Direnç gelişiminde virüs ve konağın genetik özellikleri, kullanılan antiretrovirallerin farmakolojik özellikleri, tedavi uyumu gibi çeşitli faktörler etkili olabilmektedir.

Şekil 10. Antiretrovirallerin Etki Mekanizmalarının Şematize Görünümü*



* Apostolova ve ark. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol- γ inhibition. *Trends in Pharmacological Sciences*, Volume 32 , Issue 12 , 715 – 725.

Antiretroviral ilaçlara direnç tedavi sırasında gelişebildiği gibi, dirençli suşların bulaşması ile de kazanılabilmektedir. Özellikle dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlarda zaman içinde replikasyon kapasitesi daha yüksektir ve dirençli olmayan varyantlar baskın hale gelebilir ve ilerleyen dönemde yapılacak direnç testlerinde dirençli varyantlar saptanamaz hale gelebilir. Bununla birlikte hem dirençli hem de dirençli olmayan varyantlar, yaşam süresi uzun olan hücrelerin DNA'sına entegre halde arşivlenirler. Bu nedenle düşük viral yük durumlarında tam kan örneğinden HIV proviral DNA'sı çoğaltılarak elde edilen sonuçlar klinik açıdan yararlı bilgiler verebilir.

ARV direnç tayininde genotipik ve fenotipik yöntemler kullanılmaktadır. Genotipik direnç testleri ticari kitler ya da laboratuvar yapımı testler kullanılarak yapılabilmektedir. Genotipik direnç tayini, virüs genomunun ARV ilaçların hedefi olan ve dirençle ilişkili mutasyonların bulunduğu bölgelerin polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılmasından sonra DNA dizi analizine dayanmaktadır.

Genotipik direnç testlerinde proteaz bölgesinin tamamı ile revers transkriptaz geninin ilk 230 aminoasitlik bölgesi incelenmektedir. İntegraz inhibitörlerine primer direnç düşük olduğundan rutin direnç testi önerilmemektedir. Ko-reseptör antagonistlerinin kullanılmasından önce ko-reseptör tropizminin belirlenmesi gereklidir. Bunun için de fenotipik ve genotipik yöntemlere dayalı testler mevcuttur. Direnç testleri genellikle viral yükün 1000 kopya/ml (yaklaşık 2000 IU/ml) ve üzerinde olduğu durumlarda güvenilir sonuçlar vermektedir.

Direnç testlerinin değerlendirilmesinde International AIDS Society-USA (http://www.iasusa.org/resistance_mutations) tarafından güncellenen mutasyon listesinden yararlanılabilir. Mutasyonların ilaç direnci açısından tek başlarına ve başka mutasyonlarla birlikte buldukları zaman etkileri farklılık gösterebileceğinden direnç sonuçlarının yorumlanması oldukça karmaşık bir işlemdir. Bu nedenle direnç sonuçlarının yorumlanmasında sürekli güncel tutulan veri tabanları (<http://hivdb.stanford.edu>; <http://www.geno2pheno.org/>) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu veri tabanlarında sonuçların yorumlanmasında farklı yaklaşım ve algoritmalar mevcuttur. Bu nedenle sonuçların farklı veri tabanları ile değerlendirilmesi uygun olabilmektedir.

Antiretroviral direnç testinin;

- *İlk tanı anında,*
- *Tedaviye başlarken,*
- *Suboptimal virolojik baskılanma ya da virolojik tedavi başarısızlıklarında,*
- *Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü (NNRTI) temelli tedavilere öncesinde tedavi başarılı olsa bile ara verilmesi durumunda,*
- *Temas sonrası profilaksiye başlarken (varsa profilaksi indeks vakanın genotipine göre belirlenir; yoksa profilaksiye başlanır ancak indeks vakanın örneği varsa direnç testi yapılarak profilaksidede değişiklikler yapılabilir) yapılması gereklidir.*

İlk tanı anında ve tedaviye başlama sürecinde revers transkriptaz ve proteaz inhibitör direnci araştırılmalı, tedavi başarısızlığı, suboptimal baskılanma durumunda ise integras inhibitörü direnci analize eklenmelidir. Ayrıca yerel integras direncinin %3 ve üzerinde olduğu durumlarda tedavi öncesi direnç tayinine integras bölgesi de dâhil edilmelidir.

Sonuçların güvenilirliği ve kalite güvencesi açısından antiretroviral direnç tayininde aşağıdaki kurallara uyulmalıdır:

- Her çalışmada RNA/DNA ekstraksiyon aşamasından itibaren uygun sayıda negatif ve pozitif kontrol eklenmelidir.
- Proteaz bölgesinde en az 10-93. amino asitler, Revers transkriptaz bölgesinin en az 41-238. amino asitler, İntegraz bölgesinde ise en az 51-263. amino asitler arasında kalan kısım dizilenmelidir.

- Sonuçların değerlendirilmesi ve yorumlanmasında sürekli güncellenen veri tabanları kullanılmalıdır; farklı veri tabanları ile elde edilen sonuç ve yorumlar karşılaştırılmalı, tutarsızlık durumlarında sonuçlar 'belirsizlik' şeklinde yorumlanmalıdır.
- Elde edilen diziler daha sonra tekrar yorumlanabilmesi için saklanmalıdır.
- Sonuçların değerlendirilmesinde klinik anlamı, tedavi ve ARV direnç öyküleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Elde edilen dizilerin edisyonları izlenebilir olmalıdır.
- İlgili gen bölgeleri çift yönlü DNA dizi analizi ile incelenmelidir.
- Kalite kontrolü için yılda en az bir kez dış kalite kontrol ya da yetkinlik değerlendirme panelleri incelenmelidir.
- İki ayda bir ya da 50 dizilemede bir (hangisinin sırası daha önce geliyorsa) bilinen bir örnek kontrol amaçlı olarak çalışılmalıdır.
- Yorum ve değerlendirmeler saklanmalıdır.

Bunun dışında DSÖ ART direnç gelişimini önlemek için ulusal HIV programlarına direnç gelişimi ile ilişkili erken uyarı göstergelerinin izlenmesinin de dâhil edilmesini önermektedir. Tedavi öncesinde, 12 ay boyunca ART altında kalma oranları, ARV tüketiminin izlenmesi, ART'ye başladıktan 12 ay sonrasındaki viral baskılanma oranları ve virüs yük testlerinin kullanım oranlarının izlenmesi de önerilmektedir.

Konvansiyonel DNA dizi analizi yöntemine dayalı antiretroviral ilaç direnç analizlerinde ancak %20 ve üzerinde bir orana sahip olan varyantlar güvenilir bir biçimde saptanabilmektedir. Son yıllarda yeni kuşak dizileme yöntemleri kullanılarak %1 ve daha düşük oranlardaki varyantlar da saptanabilir hale gelmiştir. Özellikle geç tanı konmuş kişilerde aktarılmış dirençli varyantların konvansiyonel yöntemlerle saptanabilirlik sınırının altına düşmüş olma olasılığının dışlanması ya da tedavi altında direnç gelişiminin daha erken bir şekilde saptanması için yeni kuşak dizilemeye dayalı antiretroviral direnç testleri giderek yaygınlaşmakta ve rutin hale gelmektedir. Yeni kuşak dizilemeye dayalı yöntemler kullanılarak yapılan antiretroviral direnç analiz testlerinde okuma derinliği ve kapsayıcılık (coverage) değerleri ile yorumlamanın hangi veritabanı ile yapıldığı, minör varyantları saptamak için kullanılan sınır değerler raporda belirtilmelidir. Direnç mutasyon analiz ve yorumları klinik gereksinimlere bağlı olarak %1, %5 ya da %10 düzeylerinde minör varyantları saptayacak

biçimde yapılmalıdır. Minör varyantların %1'lik sınır değeri kullanılarak güvenilir bir şekilde saptanabilmesi için kapsayıcılık düzeylerinin 10.000 ve üstünde olması gerekir. Ancak viral yükün düşük olması ya da ilgili gen bölgelerinin çoğaltılmasında karşılaşılabilecek güçlükler nedeni ile erişilebilen kapsayıcılık düzeyi 10.000'in altında kalabilir, 1000'in altındaki kapsayıcılık düzeyi kabul edilemez. Bin ile 10.000 arasındaki kapsayıcılık düzeylerinde sonuçların güvenilirliği açısından daha yüksek (%10 ve üzeri) sınır değerler kullanılmalıdır.

Yeni kuşak dizileme ile elde edilen sonuçların da konvansiyonel yöntemle elde edilenlerle aynı algoritmalar kullanılarak yorumlanması gerekir. Yeni kuşak dizilemeye dayalı antiretroviral direnç testlerinde yorum öncesi biyoinformatik analizler conformite european-invitro diagnostik (CE-IVD) sertifikalı bilgisayar programları ve algoritmalar kullanılarak yapılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda antiretroviral ilaç direnci tayininde performans ve güvenilirliği klinik çalışmalarda CE-IVD sertifikalı ürünlerle karşılaştırılarak gösterilmiş olan program ve algoritmalar uygulanmalıdır.

1.6. Abakavir Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Abakavir, HIV-1 ile enfekte kişilerde kombine ARV tedavinin bir komponenti olarak kullanılan bir nükleozid revers transkriptaz analogudur. İlaç kullanan kişilerin yaklaşık %5-8'inde HLA-B:57:01 alleli ile ilişkilendirilen hafif-orta şiddette döküntü, hipotansiyon, ateş, gastrointestinal ve solunum sistemi semptomları ile karakterize aşırı immün duyarlılık reaksiyonuna neden olur. Semptomlar ilaç kesildikten sonra kısa sürede düzelir. Ancak tekrar başlanması ile anaflaktik şok ve ölüme yol açabilir. Bu nedenle, abakavir kullanılmadan önce kişilerin HLA-B:57:01 alleli varlığı açısından taranmasını önerilmektedir.

HLA-B:57:01 taraması için çok sayıda genotipik test bulunmaktadır. En sık PCR ürünlerinin diziyeye özgül oligonükleotidlerle hibridizasyonu, dizi spesifik PCR, gerçek zamanlı PCR ve kantitatif PCR kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda genotipik testlerin yüksek duyarlılığa sahip oldukları saptanmıştır.

Negatif bir HLA-B:57:01 test sonucu aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmeyeceği anlamına gelmemektedir. Bu nedenle, tedavi sırasında hipersensitivite belirti ve bulgularının dikkatle izlenmesi hayati öneme sahiptir. Hipersensitivite reaksiyonu belirti veya bulgusu gelişen her kişide HLA-B57:01 test sonucuna bakılmaksızın abakavir tedavisi sonlandırılmalıdır. Deri yama testi özgül aşırı duyarlılığın doğrulanmasında kullanılabilirse de prospektif uygulamada yeri yoktur. HLA-B:57:01 testinin aşırı duyarlılık sendromu gelişimi

açısından pozitif prediktif değeri %33-50 olarak belirlenmiştir ve HLA-B:57:01 alleli taşıyan kişilerin sadece yaklaşık yarısında abakavire bağlı aşırı duyarlılık sendromu gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle HLA-B:57:01 testi, klinik karar ve farmakovijilanstaki temel alınmaz.

PCR temelli testlerin yanısıra özgül monoklonal antikorların kullanıldığı akım sitometrisi de HLA-B:57:01 taramasında kullanılabilir. HLA-B:57:01'e özgül olarak bağlanan bir monoklonal antikor tanımlanmamasına karşın HLA-B:57 ve HLA-B:58'e özgül olarak bağlanabilen bir otoantikor geliştirilmiştir. Bu monoklonal antikorla hastaların sadece %5-8'inde pozitif sonuç saptanacağından, hastaların çoğunluğunda ek olarak genotipik test yapılmasına gerek kalmayacaktır.

1.7. Kaynaklar

1. Griffith BP, Campbell S, Caliendo AM. Human Immunodeficiency Viruses. In: Versolovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML, Warnock DW (eds). Manual of Clinical Microbiology. 10th ed, ASM Press, Washington D.C. 2011, p. 1302-22.
2. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, Clark JE. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recommendations and Reports 2006;55(RR14):1-17. Erişim adresi: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>.
3. Branson BM, Mermin J. Establishing the diagnosis of HIV infection: New tests and a new algorithm for the United States. J Clin Virol 2011; 52S:S3-S4.
4. UNAIDS DATA 2017. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
5. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S, Gouws; Ghys; Osmanov. "Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. AIDS. 2006; 20 (16): 13–23.
6. Fundamentals of HIV Medicine. Ed. W. David Hardy. Oxford University Press, ISBN: 9780190493097.
7. Interim Guidelines for Laboratories on the Use of a New Diagnostic Testing Algorithm for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. New York State Department of Health Erişim adresi: http://www.health.ny.gov/diseases/aids/providers/regulations/testing/docs/guidelines_diagnostic_testing.pdf.
8. Abecasis AB, et al. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics. *Retrovirology* 2013;10:7.
9. Yilmaz G, Midilli K, Türkoğlu S, Bayraktaroğlu Z, Kuşkuç AM, Ozkan E, Atasever L, Calangu S, Altaş K: Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis.* 2006;10(4):286-90.
10. Nikolopoulos GK, Kostaki E-G, Paraskevis D. Overview of HIV molecular epidemiology among people who inject drugs in Europe and Asia. *Infection, genetics and evolution.* 2016;46:256-268.
11. Apostolova ve ark. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol-γ inhibition. *Trends in Pharmacological Sciences, Volume 32, Issue 12, 715 – 725.*
12. Branson BM, Owen SM: Human Immunodeficiency Viruses, In: Manual of Clinical Microbiology 11th ed Jorgensen JH, Washington, DC ASM Press 2015 p.1436.
13. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA et al. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant women in Health Care Settings. *MMWR* 2006; 55 (RR 149:1-17).
14. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute infection: we can't close the window. *J Infect Dis* 2012;205: 521-524.
15. Branson BM. The future of HIV testing. *AIDS* 2010;55 (Suppl2) ; S102-S105.
16. Butto S, Raimondo M, Fanales-Belasio E, Suligoi B, Suggested strategies for laboratory diagnosis of HIV infection in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46(1):34-45.
17. CDC. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection Updated Recommendations 2014.
18. Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Erişim adresi: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599115_eng.pdf.
19. DRAFT Recommendations: Diagnostic Laboratory Testing for HIV Infection in the United States Erişim adresi: http://www.cdc.gov/hiv/pdf/policies_Draft_HIV_Testing_Alg_Rec_508.2.pdf.
20. Dunna DT, Coughlina K and Cane PA. Genotypic resistance testing in routine clinical care. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2011, 6:251–257.

21. Gokengin D, Geretti AM, Begovac J, Palfreeman A, Stevanovic M, Tarasenko O, Radcliffe K. 2014 European Guideline on HIV testing. J STD AIDS, 2014, doi:10.1177/0956462414531244.
22. Health protection agency (2011):Anti-HIV screening. UK standards for microbiology investigation V11 issue df. Erişim adresi: <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>.
23. HIV Diagnostic update 2010. Erişim adresi: http://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/ID_2011August_HIVIssueBrief.pdf.
24. HIV infection screening in France, Laboratory tests and algorithms. 2008. Erişim adresi: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/hiv_infection_screening_in_france_-_laboratory_tests_and_algorithms-conclusions.pdf.
25. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. Clin Infect Dis. Jul 15 2008;47(2):266-285.
26. Hirsch MS. Diagnostic assays for HIV infections. Erişim adresi: www.uptodate.com/contents/diagnostic-assays-for-hiv-infection.
27. Lochhead MJ. Insights from the 2010 HIV diagnostics conference. Expert Rev Mol Diagn 2010;10: 565-567.
28. Martin MA, Klein TE, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2012; doi 10.1038/clpt.2011.335.
29. Murphy G., Aitken C. HIV testing-The perspective from the across the pond. doi:10.1016/j.jcv.2011.09.027.
30. Poljak M., Smit E. 2008 European Guideline on HIV Testing. <http://www.iusti.org/regions/europe/HIV%20Testing%20Guideline%202011.11.08.pdf>.
31. Read JS, Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. Pediatrics 2007; 120(6):e1547-e1562.
32. Sax PE. Primary HIV-1 infection: Diagnosis and Treatment. Erişim adresi: <http://www.uptodate.com/contents/primary-hiv-1-infection-diagnosis-and-treatment>.
33. Shafer RW, Dupnik K, Winters MA, and Eshleman SH. A Guide to HIV-1 Reverse Transcriptase and Protease Sequencing for Drug Resistance Studies. HIV Seq. Compd. 2001, 1-51.
34. Slev PR, Hillyard DR. HLA-B*5701 and Abacavir. In: Molecular Pathology in Clinical Practice. Leonard DGB (Ed). Caliendo AM, Lyon E, Rennert H, Schrijver I, Sepulveda AR, Van Deerlin VM (Section Editors) Second Ed. Caham: Springer International Publishing, 2016: 292-294.
35. Spiegelaere WD, Philippe J, Vervisch K, et al. Comparison of Methods for In-House Screening of HLA-B*57:01 to Prevent Abacavir Hypersensitivity in HIV-1 Care. Plos One 2016; 10 (4): e0123525. doi: 10.1371/journal.pone.0123525.
36. Tani-rehberi/viroloji/UMS-V-MT-02-HIV.pdf), T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, HIV /AIDS Tanı Tedavi Rehberi (thsk.saglik.gov.tr/eDosya/...db/hiv_aids_tani_tedavi_rehberi_2013.pdf)
37. National Guidelines for HIV Testing 2008. <http://www.bhiva.org/HIVTesting2008.aspx>.
38. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) HIV Enfeksiyonunun (Human Immunodeficiency Virus) Mikrobiyolojik Tanısı (<http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr>).
39. Vandamme AM1, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, Paredes R, Poljak M, Schmit JC, Soriano V, Walter H, Sönnnerborg A; European HIV Drug Resistance Guidelines AIDS Rev. 2011 Apr-Jun;13(2):77-108.
40. Vandamme AM1, Sönnnerborg A, Ait-Khaled M, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. Antivir Ther. 2004 Dec;9(6):829-48.

41. Vercauteren J, Vandamme AM. Algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic drug resistance information. *Antiviral Res.* Sep 2006;71(2-3):335-342.
42. WHO: Consolidated Guidelines on HIV Testing Services, July 2015.
43. Wong WY, Hewlett IK. HIV Diagnostics: Challenge and Opportunities. *HIV Ther* 2010, 4:4; 399-12.
44. Donovan M, Palumbo P. Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants. *Clin Perinatol.* 2010;37(4):751-763.
45. Goldberg, Daniel E. et al. Outwitting Evolution: Fighting Drug-Resistant TB, Malaria, and HIV. *Cell*, 2012; Volume 148, Issue 6, 1271 – 1283.
46. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc.23447>. Published June 27, 2014. Erişim Tarihi: 02.03.2018.
47. WHO/HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

BÖLÜM 2

TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İZLEM



BÖLÜM 2. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İZLEM

HIV ile enfekte hastanın tedaviye başlamadan önce ilk değerlendirilmesinde HIV enfeksiyonunun klinik evresini tahmin edebilmek, eşlik edebilecek diğer enfeksiyonlar ve klinik tabloların varlığını araştırmak ve antiretroviral tedavi (ART) seçiminde etkili olabilecek eşlik eden hastalıklar açısından testler yapılmalıdır. ART başladıktan sonra ise ART'nin klinik, virolojik ve immunolojik etkinliğini değerlendirmek ve antiretroviral ilaçlarla ilişkili gelişebilecek yan etkileri izlemek için farklı laboratuvar testleri yapılması gerekmektedir. Tablo 3'de önerilen testler ve testlerin yapılma sıklığı gösterilmiş, bazı testlerin klinik ihtiyaç durumunda daha sık yapılması gerekebileceği belirtilmiştir. Tüm laboratuvar testlerinin kullanım gerekçeleri ve yararları ilgili bölümlerde belirtilmiştir.

2.1. Tedavi Öncesinde Yapılması Gereken İşlemler

Hasta ilk takibe girdiğinde detaylı tıbbi/sosyal/ailesel öykü alınmalı, özgeçmiş değerlendirilmeli ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır.

Öykü

Hastanın HIV enfeksiyonu tanısı aldığı (HIV enfeksiyonu doğrulama testlerinin pozitif saptandığı) tarih, daha önce negatif bulunan serolojik testler ve tarihleri, bulaş için yüksek riskli (korunmasız cinsel temas, ortak enjektör kullanımı gibi) davranış tarihi, akut retroviral sendrom düşündürülen semptom ve bulgular sorgulanmalıdır. Bu bilgilere göre tahmin edilebiliyor ise muhtemel bulaş zamanı not edilmelidir. Hâlihazırda ART alan hastada en düşük CD4 T hücre sayısı, en yüksek viral yük, alınan ilaç kombinasyonu, ilaç rejimine CD4 T hücre ve viral yük cevabı, tedavi süresi, tedavi değişiklikleri ve nedenleri, ilaç yan etkileri, tedavi uyumuna engel olan durumlar ve eğer varsa önceki ilaç direnç testi sonuçları öğrenilmelidir.

Özgeçmiş

Hastanın HIV enfeksiyonu tanısı konulmadan önceki ve tanı sonrasındaki dönemlerde gelişmiş olan HIV ile ilişkili olabilecek komplikasyon (fırsatçı enfeksiyon, AIDS) ve yandaş hastalıkları (maligniteler ve diğer HIV ile ilişkili olmayan durumlar) sorgulanmalıdır. Ayrıca, cerrahi girişimler, periferik nöropati, gastrointestinal hastalık, kronik viral hepatit, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık (veya riski), renal ve hepatik yetmezlik veya diyabetes mellitus gibi tedaviyi ve tedaviye yanıtı etkileyecek klinik durumlar ve kronik hastalıklar not edilmelidir. Hastanın psikiyatrik geçmişi (anksiyete bozuklukları, bipolar hastalık, depresyon,

şiddet içeren davranışlar gibi) ve bunlara bağlı hastaneye yatışları sorgulanmalıdır. Daha önce suççuğu veya zona geçirip geçirmediğı sorulmalıdır. Tüberküloz hastalığı geçirme öyküsü veya tüberkülozlu kişi ile temas öyküsü varsa not edilmeli, daha önce tüberkülin deri testi/ interferon gama salınımı testleri (IGST) yapılmışsa sonuçları öğrenilmelidir. Genel aşı öyküsü alınmalı, erişkin aşılama durumu gözden geçirilmelidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) (üretal akıntı, ülser) ve jinekolojik problemler sorgulanmalıdır. Seyahat öyküsü ve hâlihazırda yaşadığı yer de endemik hastalıklar yönünden not edilmelidir. Çocuk hastalarda tam doğum öyküsü, anneye ait öykü ve risk faktörleri sorgulanmalıdır.

İlaç Kullanımı ve Alerji Öyküsü

Aldığı reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, keyif verici ajanlar, metadon, diyet veya bitkisel destek ürünleri olası ilaç etkileşimleri yönünden mutlaka not edilmelidir. Temas öncesi veya sonrası profilaksi için kullandığı antiretroviral ilaçlar varsa öğrenilmelidir. Antibiyotikler ve antiretroviral ilaçlar dâhil olmak üzere, daha önce kullandığı herhangi bir ilaca karşı alerjisi olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Soy Geçmiş ve Sosyal Öykü

Sigara, alkol, eroin, kokain, amfetamin türevleri gibi keyif verici ajanlara ilişkin alışkanlıkları sorulmalıdır. Hastalara adı belirtilerek özellikle cinsel performansa etkileri nedeniyle kullanılan bazı reçeteli ilaçların (Nitrit içeren stimulanlar, erektil disfonksiyon ilaçları) kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Aktif damar içi enjeksiyon yapanların alışkanlıkları, enjektör kaynakları ve ortak enjektör kullanıp kullanmadıkları sorulmalıdır.

Cinsel öyküde geçmiş ve hâlihazırdaki cinsel yönelimi ve uygulamaları öğrenilmelidir. Partnerleri, partnerlerinin durumu, partnerine hastalığını söyleyip söylemediğı, CYBE'lerden korunma ve/veya doğum kontrol yöntemleri kullanıp kullanmadığı (Kondom kullanımı, gebeliğı önleyici yöntemler vs.) sorgulanmalıdır. Bu esnada CYBE'ler için bulaş riskini azaltmaya yönelik danışmanlık hizmeti verilmelidir. Danışmanlık hizmeti HIV bulaşını engellemeye ve diğer CYBE'lerden korunmaya odaklanmalıdır.

Tanıyla kimlerle paylaştığı, hastalıkla ne düzeyde mücadele edebildiğı, ailesinden ve arkadaşlarından ne düzeyde destek alabildiğı öğrenilmelidir. Gerekirse bu konuda yardım teklif edilmelidir. Hastanın ev-iş ve yaşam koşulları öğrenilmeli, HIV tanısından bunların etkilenip etkilenmeyeceğı değerlendirilmelidir. Ayrıca sosyal güvencesi, sosyoekonomik düzeyi, medeni ve ailevi durumu ve çocuk yapma planları öğrenilmelidir.

Soy geçmişte kanser, nörolojik hastalık, osteoporoz, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı yatkınlığını değerlendirmek için aile öyküsü alınmalıdır (Babada 55 yaşından, annede 65 yaşından önce miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü gibi).

Sistem Sorgusu

Hasta ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, baş ağrısı, görme değişiklikleri, oral/genital kandida enfeksiyonu veya ülserler, yutma güçlüğü, solunum semptomları, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, üriner semptomlar, cilt döküntüleri veya lezyonları, anogenital semptomlar, nörolojik fonksiyonda veya mental durumda değişiklikler gibi HIV ile ilişkili olabilecek sık görülen semptomlar açısından detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın mevcut kilosu bazal kilosuyla kıyaslanmalı, diyet gereksinimi değerlendirilmelidir. Kadın hastalarda menstruel hikâye öğrenilmelidir.

Hasta duygu durumu, libido, uyku düzeni, iştah, konsantrasyon ve hafıza yönünden de sorgulanmalıdır. HIV ile enfekte hastalarda depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve kognitif bozukluklar sıktır. Bunlar ilk gelişte ve takiben yıllık olarak taranmalıdır. Hastayı izleyen doktor, depresyon olasılığını ve ev içi şiddeti de tarama araçları kullanarak sorgulamalıdır. Bu amaçla değişik kuruluşlarca kullanılan tarama yöntemlerinden biri kullanılabilir. HIV enfeksiyonu olan kadınlarda cinsel, fiziksel kötüye kullanım ve erkeklere kıyasla depresyon daha sık görülmektedir. Çocuklarda da cinsel kötüye kullanım sık görülmektedir.

Fizik Muayene

Tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Tüm vital bulgular (Boy ve kilo dâhil), 3 yaşından küçük çocuklarda baş çevresi ölçülmeli ve standart büyüme eğrisinde grafiği çizilmelidir. Tüm hastalarda genel vücut yapısı, kilo kaybı, obezite veya ART alan hastalarda ilaçla ilişkili lipohipertrofi (Dorsoservikal yağ yastığı, jinekomasti veya abdominal yağ birikimi) ve/veya lipoatrofi (Yüzde, ekstremitelerde veya kalçalarda cilt altı yağ kaybı) değerlendirilmelidir. Cilt muayenesine özel önem vermek gereklidir. Hastada folikülit, seboreik dermatit, Kaposi sarkomu, psoriyazis ve fungal enfeksiyon olup olmadığına dikkat edilmelidir. CD4 T hücre sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalar, infantlar ve küçük çocuklarda göz muayenesi yapılmalıdır. Orofarenks muayenesinde kandida, oral tüylü lökoplaki, aftöz ülser, mukozal Kaposi sarkomuna dikkat edilmelidir. Periferik vasküler hastalık değerlendirmesini de içeren geniş kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. Lokalize lenfadenopati, splenomegali veya

hepatomegali, enfeksiyonun ya da malignitenin işareti olabilir. Persistan generalize lenfadenopati tedavi almayan HIV hastalarında siktir ama hastalığın prognozu ve progresyonu ile ilişkili değildir. Dikkatli anogenital muayene yapılarak bölge CYBE'ler, kondilom, HPV ve anal kanser açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca kadınlarda pelvik bakı ve meme muayenesi yapılmalıdır. Pelvik muayene vulva ve perinenin genital ülser, siğil ve diğer lezyonlar açısından inspeksiyonunu, bimanuel ve spekulumla muayeneyi içerir. Nörolojik muayene, kognitif fonksiyonların genel değerlendirmesini, motor, duyu, demans ve fokal nöropatileri değerlendirmeyi içerir.

2.1.1. Bazal Laboratuvar Değerlendirmesi

Laboratuvar testleri HIV enfeksiyonu durumunun tanımlanmasına, bazal organ fonksiyonlarının değerlendirilmesine ve eş zamanlı enfeksiyonlar/eşlik eden hastalıkların taranmasına yöneliktir.

HIV Enfeksiyonuna İlişkin Testler

HIV Serolojisi: Hastanın HIV serolojisine ait herhangi bir doküman yoksa istenmelidir. Özellikle asemptomatik, normal CD4 T hücre sayısına sahip ve saptanamayan veya çok düşük viral yükü olan hastalarda önemlidir.

CD4 T Hücre Sayısı ve Yüzdesi: Tedaviye başlanmadan önce bakılmalıdır. Hastalığın evresi, spesifik HIV ile ilgili komplikasyon riskinin değerlendirilmesi, fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi ihtiyacının belirlenmesi, ART'ye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. CD4 T hücre sayısı değişik ilaçlardan, araya giren hastalıklardan etkilenebileceğinden bu durumlar da dikkatle yorumlanmalıdır. Klinik pratikte sıklıkla mutlak CD4 T hücre sayısı kullanılmasına rağmen, CD4 T hücre yüzdesi de immün fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir, beş yaşın altındaki çocuklarda yüzde ile takip daha çok önerilmektedir.

CD8 T Hücre Sayısı ve CD4/CD8 Oranı: Klinik olarak kararları belirlemek için gerekli değildir.

Plazma HIV-RNA Düzeyi: Kantitatif HIV-RNA'ya (viral yük) tedaviden önce mutlaka bakılmalıdır. Prognozu değerlendirmek, tedaviye yanıtı ölçebilmek, viral baskılamının devam ettiğini izleyebilmek ve hasta uyumunu değerlendirmek için takibi gereklidir. En sık kullanılan viral yük testlerinin alt sınır değerleri 20-75 kopya/ml arasında değişmektedir. Viral baskılama; viral yükün testin saptama sınırının sürekli altında olmasıdır. Erişkin hastada ART başlanmadan önce ve tedavi başladıktan veya virolojik başarısızlığa bağlı olarak tedavi

modifikasyonu yapıldıktan sonra, HIV-RNA 2-4 hafta içinde ve 8 haftayı geçirmeden bakılmalıdır. Bu ölçümün amacı yeterli başlangıç virolojik yanıtını ve uygun rejim seçildiğini görmek, hasta uyumunu değerlendirmektir. HIV-RNA ölçümü testin saptama düzeyinin altına inene dek 4-8 hafta aralarla tekrarlanmalıdır. Viral baskılanmanın sağlandığı stabil hastalarda HIV-RNA bakılma sıklığı her 3-4 ayda bir olmalı veya klinik olarak endike olduğu zamanda yapılmalıdır. Klinik ve immünolojik olarak stabil olan uyumlu hastalarda, 2 yıl boyunca viral supresyonun sağlandığı görüldüğünde HIV-RNA bakılma sıklığı 6 aya uzatılabilir. ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetleri Bakanlığı (DHHS) rehberi virolojik başarısızlığı >200 kopya/ml olarak tanımlamaktadır, ancak bu değer yõteme ve geçici virolojik oynamaya (blip) bağılı olabilir. Viral yük, aşılama, ilaç etkileşimleri ve araya giren bazı hastalıklarla geçici olarak yükselebilir.

HIV Direnç Testi: Genotipik direnç testleri, dirençli virüs bulaşı olup olmadığını tespit etmek için, ART'ye başlama kararı ne olursa olsun ilk hastane ziyaretinde yapılmalıdır. Eğer ilk ziyarette tedaviye başlamama kararı verilirse, ART'ye başlanacağı zaman testin tekrar edilmesi önerilir. Standart genotipik direnç testleri revers transkriptaz ve proteaz genlerini içerir.

Akut enfeksiyon veya gebelik gibi özel durumlarda direnç testi sonuçlarının beklenmesi nedeniyle ART geciktirilmemelidir. Tedavi başlanır, gerekirse sonuçlara göre tekrar değerlendirilerek düzenlenir.

Tedaviye başlandıktan sonra virolojik başarısızlık durumunda ve HIV-RNA altıncı ayın sonunda >500-1000 kopya/ml olduğu durumlarda tedavi değişikliğine rehberlik etmek üzere direnç testleri tekrarlanmalıdır. Viral yükteki azalmanın istenen düzeyin altında olması durumunda da direnç testi yapılmalıdır. Bu gibi durumlarda direnç testleri, hasta ya ART'yi alırken ya da tedaviyi kestikten sonra 4 hafta içinde yapılmalıdır.

Günümüzde direnç sıklığının çok düşük olması nedeniyle, integras inhibitörleri için rutin bazal direnç testi yapılması önerilmemektedir. Ancak klinik pratikte giderek artan integras inhibitörü kullanımıyla bu durum değişebilir. Revers transkriptaz veya proteaz mutasyonu gösterilmiş olan ya da integras inhibitörü bazlı tedavi rejimi alan bir bireyden HIV enfeksiyonunu edindiği bilinen hastalarda bazal integras inhibitörü direnci bakılması düşünülebilir.

Koreseptör Tropizm Testleri: Tedavide CCR5 inhibitörleri (Örn; maravirok) kullanılacaksa önerilir. CCR5 inhibitörleri alırken virolojik yanıtın başarısız olması durumunda da bu test

yapılmalıdır. CCR5 inhibitörleri X4- veya dual/mikst-tropik (D/M) virüsle enfekte hastalarda kullanılmamalıdır.

2.1.2. HIV Enfeksiyonuna Özgü Olmayan Diğer Testler

Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Paneli: Tam kan sayımı ve beyaz küre sayısı, ayrıca biyokimya paneli tedavi başlanmadan önce mutlaka yapılmalıdır. HIV ile enfekte kişilerde anemi, lökopeni ve trombositopeni siktir. Ayrıca CD4 T hücre sayısını hesaplayabilmek için de tam kan sayımı yapılması gerekmektedir. Biyokimya paneli renal ve hepatik fonksiyonun değerlendirilmesi açısından ve önceden var olan hepatik veya karaciğer hasarına ait kanıtları bulmak için en önemli testlerdir. Açlık kan şekeri ve/veya hemoglobin A1c (HbA1c) özellikle bu grup hastalarda prevelansı artmış olan glikoz intoleransı veya diyabet için önerilen tarama testleridir. Küçük çocuklarda açlık kan testleri zor olabilmektedir, klinisyenler tokluk testleri normal değilse açlık testlerini isteyebilirler. Tam kan sayımı ve biyokimya paneli, myelosupresif, nefrotoksik veya hepatotoksik etkileri olan, renal veya hepatik fonksiyon bozukluğuna göre doz ayarlaması gerektiren ilaçlar başlanmadan önce bazal bilgileri sağlamak için de gereklidir.

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olup olmadığı tedavi başlanmadan veya oksidan ilaçlar başlanmadan önce mutlaka değerlendirilmelidir. Dapson, primakin, sülfonamidler G6PD eksikliği olan HIV ile enfekte hastalarda kullanıldığında en sık hemoliz yapan ilaçlardır.

Açlık Lipidleri: Hem HIV enfeksiyonu, hem antiretroviral ilaçların çoğu, hem de kişiye ait faktörler kolesterol ve trigliseritlerde artışa neden olduğundan (özellikle ritonavir içeren proteaz inhibitörlerinin kullanımında) mutlaka hastanın lipid profili izlenmelidir.

HLA-B*5701: Abakavir veya abakavir içeren rejimler başlanacaksa yapılmalıdır. HLA-B*5701 haplotip pozitifliği olan hastalarda abakavir kullanıldığında aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme riski yüksektir ve bu hastalar abakavirle tedavi edilmemelidir. Negatif test sonucu aşırı duyarlılık olasılığını tamamen dışlamaz ancak büyük oranda azaltır. Test imkânı yoksa hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve semptomlar ve bulgular açısından izlenmelidir. Bir kez bakılması yeterlidir.

Tam İdrar Tahlili Ve Hesaplanmış Kreatinin Klirensi: HIV ile ilişkili ilerlemiş hastalık veya eşlik eden komorbiditelerin nefropati riskini artırmış olması nedeniyle, tedaviye başlamadan önce bazal idrar analizi yapılmalı ve kreatinin klerensi veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanmalıdır. Ayrıca tenofovir disoproksil fumarat gibi potansiyel nefrotoksik

olan ilaçlar başlanmadan önce de bu testlerin yapılması uygundur. Hesaplanan GFR antiretroviral ajanların ve diğer ilaçların renal doz ayarlamasının yapılması için gereklidir. Klinisyenler kobisistat, dolutegravir ve trimetoprim gibi kreatinin sekresyonunu etkileyen ve renal fonksiyonu bozmadan serum kreatinini yükselten ilaçlar kullanırken dikkatli olmalıdır. Tam idrar tetkikinde proteinüri başlangıçta ve daha sonra yıllık olarak değerlendirilmelidir. Bu durum özellikle böbrek hastalığı gelişimi açısından yüksek risk taşıyan CD4 T hücre sayısı <200 hücre/mm³ veya viral yük >4000 kopya/ml olan, eşlik eden diabetes mellitusu, hipertansiyonu veya hepatit C virüs (HCV) koenfeksiyonu bulunan hastalarda önemlidir. Dipstick analizi ile proteinürisi grade $\geq 1+$ olan veya azalmış böbrek fonksiyonu bulunan hastalarda nefroloji konsültasyonu istenmeli, proteinürinin miktarı, renal ultrason ve olası böbrek biyopsisi gibi ek incelemeler yapılmalıdır. Tenofovir disoproksil fumarat alan hastalarda renal fonksiyon ve idrar testlerinin yılda iki kez değerlendirilmesi gereklidir.

2.1.3. Eşlik Eden Enfeksiyonlar ve Hastalıklar İçin Testler

Tüberküloz Tarama Testleri

Hasta izleme girer girmez, daha önce tüberküloz hikâyesi veya pozitif tüberküloz tarama testi bulunmasa da tüberküloz enfeksiyonu açısından tüberkülin deri testi (PPD) veya interferon gama salınım testleri (IGST) ile değerlendirilmelidir. Testler başlangıçta negatif ise, ART ile CD4 T hücre düzeyi >200 hücre/mm³ olduğunda yani hastada yeterli immünkompetans geliştiğinde tekrarlanmalıdır. Pozitif test sonucu olan hastalar aktif tüberküloz dışlandıktan sonra latent tüberküloz açısından tedavi edilmelidir.

Aktif tüberkülozu olan kişilerle yakın teması olan HIV ile enfekte hastalar öncelikle aktif tüberküloz dışlandıktan sonra, PPD ve IGST test sonuçları, yaş ve daha önceki tüberküloz tedavilerinden bağımsız bir şekilde latent tüberküloz açısından tedavi edilmelidirler.

Tüberkülin Deri Testi: Endurasyon > 5 mm ise akciğer filmi ve gerekirse daha ileri değerlendirmeler ile aktif tüberkülozu dışlamak gerekir; <5 mm ise her yıl tekrar edilmelidir. Daha önce yapılmış BCG aşılıları bazen yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Akut hastalık dışlandıktan sonra test sonucu pozitif olanlara latent enfeksiyon açısından tedavi verilmelidir (Eski terminolojide; tüberküloz profilaksisi). İleri HIV hastalığı olanlarda ve tüberkülin deri testi negatif olanlarda CD4 T hücre sayısı >200 hücre/mm³ olunca testi tekrar etmek gerekir. Unutulmamalıdır ki, negatif test sonucu aktif veya latent tüberkülozu dışlamaz.

İnterferon Gama Salınımı Testleri (IGST): BCG aşısına bağlı tüberkülin deri testi pozitifliklerinde daha az çapraz reaksiyona yol açtığından önemlidir. Ancak CD4 T hücresi sayısı <200 hücre/mm³ ise test sonuçları ihtiyatla değerlendirilmelidir.

Toxoplasma Gondii ve Pneumocystis Jirovecii Enfeksiyonu İçin Serolojik Testler

Tüm HIV ile enfekte hastalara anti-toxoplasma IgG bakılmalıdır.

Negatif ise korunma (Çiğ et yemekten kaçınmak, kedi dışkısıyla temas etmemek gibi) önerilir. Pozitif ise ve CD4 T hücre sayısı <100 hücre/mm³ ise profilaksi verilmelidir.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi için serolojik bir test mevcut değildir ancak gerektiği durumlarda trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisi yeterlidir.

Viral Hepatit Tarama Testleri ve Aşılama Önerileri

Hepatit B enfeksiyonu için HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG bakılmalıdır. Bu göstergeler negatif ise hasta aşılanmalıdır. Aşının üçüncü dozundan 1-2 ay sonra bağışıklığın oluşup oluşmadığını değerlendirmek için anti-HBs tekrarlanmalıdır. Primer aşılama serisinden sonra anti-HBs negatif veya <10 IU/ml ise ikinci seri aşılama önerilmelidir. HCV tedavisi başlanması planlanıyorsa HCV tedavisi başlanmadan önce hepatit B serolojisi (HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG) tekrarlanmalıdır.

HBsAg pozitif olan hastaların bağışık olmayan cinsel partnerlerine aşılama yapılmalıdır. HBsAg ve anti-HBs negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif ise HBV DNA bakılmalıdır. Eğer HBV DNA pozitifse, hasta akut olarak enfekte olabilir (Bu durumda akut hepatitin diğer bulgularına da sahip olacaktır) veya kronik enfektedir. Eğer HBV DNA negatif saptanırsa hasta aşılanmalıdır. Eğer hastada HBV enfeksiyonu varsa (HBs Ag veya HBV DNA pozitif) antiretroviral tedavi ile hem HBV hem de HIV enfeksiyonunu tedavi etmek üzere güncel tedavi rejimleri başlanmalıdır.

Hepatit C taraması için anti-HCV bakılmalıdır, Anti-HCV testi pozitif kişilerde HCV RNA düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Ancak anti-HCV'nin akut HCV enfeksiyonu (Son 6 ayda kazanılmış) veya ileri düzey immun yetmezliği (CD4 T hücre sayısı <100 hücre/mm³) olanlarda tarama için yeterli olmayacağı unutulmamalıdır. Daha önce kalıcı virolojik yanıt sağlanmış veya kendiliğinden negatifleşmiş HCV enfeksiyonu olan kişilerde Anti HCV pozitif kalabilir. Bu durumda HCV RNA negatiftir. Anti-HCV'si negatif ancak ALT'si yüksek hastalarda da HCV RNA bakılmalıdır. Hepatit C taraması negatif ancak risk altındaki kişilerde yukarıda açıklanan durumlar göz önüne alınarak yıllık olarak tekrarlanmalıdır.

HBV veya HCV ile enfekte anneden doğan bebeklere HBV ve HCV bulaşı açısından test yapılmalıdır.

Hepatit A enfeksiyonundan korunmak için, kronik karaciğer hastalığı olanlar ve hepatit B veya C ile enfekte hastalar özellikle aşılanmalıdır. Aşılama için anti-HAV IgG bakılmalı; negatif ise özellikle erkek ile seks yapan erkekler, damar içi ilaç kullananlar başta olmak üzere anti-HAV IgG negatif olan herkese aşı önerilmelidir. İkinci doz aşından 1-2 ay sonra anti-HAV total veya IgG antikor düzeyi bakılarak bağışıklık değerlendirilmelidir. Seronegatif kalanlara ikinci seri aşılama önerilmelidir.

Sitomegalovirüs, Varisella ve Herpes Virüsleri İçin Tarama Testleri Ve Aşılama Önerileri

Sitomegalovirüs (CMV) için bakılan IgG antikor pozitifliği o kişide daha sonrası için CMV enfeksiyonu gelişme riskinin düşük olduğunu gösterir. Bu nedenle önceden CMV enfeksiyonu geçirmiş olma riski düşük olan hastalar anti-CMV IgG ile test edilmelidir. Ancak CMV IgG pozitifliğine rağmen bu etkenin latent kalabileceği ve reaktivasyona yol açabileceği unutulmamalıdır. Erkekle seks yapan erkekler veya damar içi ilaç kullananlar yüksek risk grubundadırlar ve seropozitif kabul edilirler.

Varisella zoster virüse (VZV) duyarlı hastalarda (Aşılanmamış, suçiçeği veya zona öyküsü olmayanlar) anti-VZV IgG bakılmalıdır.

Varisella bağışıklığı olmayan HIV enfekte, >8 yaş kişiler CD4 T hücre sayısı >200 hücre/mm³ ise, 1-8 yaş arası HIV enfekte çocuklar CD4 T hücre yüzdesi >%15 ise varisella aşısı ile aşılanabilirler.

Seronegatif olan hastalara suçiçeği veya zonası olan bir kişiyle temas ettikten sonra en kısa süre içerisinde (10 güne kadar) varisella zoster immunglobulin ile temas sonrası profilaksi uygulanmalıdır.

Seronegatif bireyleri saptayabilmek adına HSV-2 taraması önerilir.

Sifiliz İçin Tarama Testleri

Tüm hastalar izleme alındıklarında sifiliz yönünden taranmalıdırlar. Risk devam ediyorsa daha sonra da periyodik tarama (Genelde yılda bir) yapılmalıdır. Çok sayıda partneri olanlarda, korunmasız cinsel ilişki hikâyesi verenlerde, uyuşturucu kullanımı ile birlikte seks yapanlarda veya bu davranışları sergileyen bir partneri olanlarda ise daha sık (3-6 ayda bir) önerilir.

VDRL/RPR: Hasta izleme alındığında bir treponemal test (TPHA, FTA-ABS) bakılmalıdır. Treponemal test pozitif gelirse, hastalık aktivasyonu bir non-treponemal (VDRL-RPR) test ile değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda (Örn. gebelik, damar içi ilaç kullanımı) yalancı RPR pozitifliği olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sifiliz için serolojik testleri reaktif olup, nörolojik, oküler belirti ve bulguları olan kişilerde lomber ponksiyon geçmişteki tedavi hikâyesinden bağımsız olarak mutlaka yapılmalıdır.

Lomber ponksiyon serolojik olarak tedavi başarısızlığı saptanmış hastalarda da yapılmalıdır (Bu hastalar evresine uygun tedavi sonrası nontreponemal test titresinde 4 kat düşme saptanmayan veya reinfeksiyonun dışlandığı durumlarda titresi 4 kat artan hastalardır).

Diğer CYBE'ler İçin Tarama Testleri

İlk ziyarette tüm kadın hastalar trikomonas için taranmalıdır.

İlk ziyarette tüm kadın ve erkek hastalar gonore ve klamidy enfeksiyonu yönünden taranmalıdır. Riskli davranış devam ediyorsa testler uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır.

İlk ziyarette gonore ve klamidy enfeksiyon için pozitif bulunan kadınlar ve erkeklerde, trikomonas için pozitif bulunan kadınlarda reenfeksiyon riski çok yüksek olduğu için 3 ay sonra yeniden test yapılmalıdır.

Tüm bu hastalıklar daha sonra periyodik olarak taranmalıdır. Popülasyona, bildirilen davranışlara, hastanın partnerinde bulunan diğer CYBE varlığına ve toplumdaki CYBE prevalansına göre tarama periyodları belirlenir.

Servikal Kanser Taraması ve Önlenmesi

HIV ile enfekte olan tüm kadınlarda servikal PAP sürüntüsü ilk ziyarette yapılmalı, tanıdan sonra yılda 2 kez, sonuçlar normal ise yıllık olarak tekrarlanmalıdır.

PAP testinde atipik yassı hücreler, atipik glandular hücreler, düşük ya da yüksek grade yassı intraepitelyal lezyon veya yassı karsinom saptanan kadınlara kolposkopi ve biyopsi yapılmalıdır.

Anal Human Papillomavirüs Taraması

HIV ile enfekte erkek ve kadınlarda human papillomavirüs (HPV) ile anal kanser ve displazi riski artmaktadır. Erkekle seks yapan erkeklerde, anal alıcı olan kadınlara, anormal

servikal PAP sürüntüsü öyküsü olanlara ve genital siğili olanlara anal PAP testi yapılması önerilir.

HPV aşılması 9-26 yaş arası tüm kadınlara ve 9-21 yaş arası tüm erkeklere önerilmelidir. 22-26 yaş arası erkekler de daha genç yaşta aşılanmamışsa aşılanmalıdır.

Serum Testosteron Düzeyi

Libido azalması, erektil disfonksiyon, depresyon, düşük kemik mineral dansitesi, sıcak basmaları ve terlemeleri bulunan, halsizlik ve depresyon gibi daha az spesifik semptomları olan erkeklerde sabah serum testosteron düzeyi bakılmalıdır. İleri HIV hastalığı hipogonadizm açısından risklidir. ART bu duruma katkıda bulunur. Sonuç düşük gelirse (plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle) tekrarlanmalı ve serbest testosteron bakılmalıdır. Primer, sekonder ve tersiyer hipogonadizm ayırımı için folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) da bakılmalıdır. Kadınlarda testosteron düzeyi bakılması önerilmez.

Akciğer Grafisi

HIV ile enfekte tüm hastalarda komplikasyonların ve tüberkülozun araştırılması için bazal akciğer grafisi çekilmelidir.

Diğer Laboratuvar Testleri

Kriptokok enfeksiyonu için serum kriptokokal antijen testi veya dissemine *Mycobacterium avium* kompleks enfeksiyonu için asidorezistan basil kan kültürü yapılması rutin olarak önerilmez. CD4 T hücre sayısı <50 hücre/mm³ olan seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

2.1.4. Davranışsal Müdahaleler

Sağlık kuruluşunda eğitici materyaller kullanılarak risk içeren davranışlardan kaçınılması konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Kalıcı yüksek riskli davranış bildiren veya CYBE semptom ve bulgusu gösteren kişilere uygun danışmanlık verilmelidir.

2.2. Erişkin HIV Enfekte Hastalarda Tedavi Takibi

Viral yük; tedavi almayan veya düzenli tedavi alan hastalarda takip edilmelidir. Tedavi ilk başladığında veya tedavi değişikliği yapıldığında, viral yük testin saptama düzeyinin altına inene dek her 4-8 haftada bir bakılmalıdır. Viral yükü 2-3 yıl boyunca baskılanmış, klinik ve immünolojik olarak stabil hastalarda bu aralık 6 aya çıkabilir.

CD4 T hücre sayısı; fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi gereğini belirlemede önemlidir. İmmünolojik düzelme göstergesidir. CD4 T hücre sayısı genellikle 3-4 ayda bir takip edilmelidir. Antiretroviral tedavi alan hastalarda, CD4 T hücre sayısı fırsatçı enfeksiyon riski için eşik seviyenin üzerine yükseldiyse, hastanın klinik durumunda bir değişiklik olmadıkça her 6-12 ayda bir bakılması yeterlidir.

CYBE taraması ve tüberküloz tarama testleri semptom ve bulgulara, davranışsal risklere ve olası temaslara bağlı olarak periyodik olarak tekrar edilmelidir.

Pnömonokok, influenza, suçiçeği, hepatit A ve B aşılamaları endike ise yapılmalıdır. Herhangi bir aşı için yanıt olasılığı, yüksek CD4 T hücre sayılarında ve ART alan hastalarda daha yüksektir.

2.3. Kadınlar ve Anneden Bebeğe Geçişi Önlemek İçin Spesifik Öneriler

Kontrasepsiyon ve Prekonsepsiyon

Doğurganlık çağındaki tüm HIV enfekte kadınlara gebelikle ilgili planları ve istekleri ilk ziyarette ve daha sonra rutin takiplerde sorulmalıdır.

Meme Kanseri Taraması

40-69 yaş arasındaki HIV pozitif kadınlarda 2 yılda bir kez olacak şekilde mamografi ile meme kanseri taramasının yapılması önerilmektedir.

Menapoz

Hormon replasman tedavisi; özellikle uzadığında meme kanseri, kardiyovasküler ve tromboembolik morbidite açısından minimal artmış risk taşımaktadır, günümüzde rutin kullanımı önerilmemektedir. Hormon replasman tedavisi ciddi menopozal semptomları (vazomotor semptomlar ve vajinal kuruluk) olan kadınlarda düşünülebilir, ancak belirli bir süre ve en düşük etkin dozda verilmelidir.

Anneden Bebeğe Geçiş

Fetusun enfekte olmasının önlenmesi için gebe kadın immünolojik ve virolojik durumuna bakılmaksızın HIV enfeksiyonu için tedavi edilmelidir.

HIV enfekte anneden doğan bebekler temas sonrası profilaksi almalı, hayatlarının 14-21 günleri arasında, 1-2 ay arasında ve 4-6 ay arası seri HIV tanı testi uygulanmalıdır.

Yüksek risk altındaki bebeklerde doğumda da virolojik test yapılmalıdır.

2.4. Çocuklara Yönelik Spesifik Öneriler

HIV enfekte bebeklerde HIV direnç testi yapılmalıdır. Hastalığın hızlı progresyonu nedeniyle CD4 T hücre sayısından, HIV-RNA düzeyinden veya klinik durumdan bağımsız tedaviye yaşamın ilk yılında başlanmalıdır.

Çocukluk çağı aşılama HIV enfekte bebek ve çocuklarda şemalara uygun bir şekilde yapılmalıdır.

2.5. Gençlere Yönelik Spesifik Öneriler

HIV enfekte gençlerde tedaviye bu grupta deneyimli uzmanlar tarafından planlanan bireysel ve gelişimsel bir yaklaşım gerekir.

HIV ile enfekte gençlerde izlem, yaşın ilerleyeceği öngörülerek erişkin bakımla koordine yürütülmelidir.

2.6. HIV ve ART ile Birliktelik Gösteren Metabolik Hastalıklar

ART başlanmadan önce ve başlandıktan 1-3 ay sonra açlık kan glikozu ve hemoglobin A1c bakılmalıdır. Diyabetes mellitus olan hastalarda hemoglobin A1c seviyesi 6 ayda bir bakılmalı ve hedef $<7\%$ olmalıdır.

ART başlanmadan önce ve başlandıktan 1-3 ay sonra açlık lipid seviyelerine bakılmalıdır. Anormal lipid düzeyleri olan hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Postmenapozal kadınlarda ve ≥ 50 yaş erkeklerde osteoporoz taraması için bazal kemik dansitometrisi (DXA) yapılmalıdır.

2.7. HIV Tedavisine Uyum Nasıl Artırılabilir?

Tüm HIV enfekte hastalar rutin ve acil primer tıbbi bakıma zamanında ulaşmalıdır.

Hastalara tedaviye uyumun önemi ve direnç problemi dil ve kültürel açıdan uygun bir şekilde ve yeterince zaman ayırılarak anlatılmalıdır.

HIV bakım merkezleri multidisipliner bir model sağlayabilmeli, ancak her hastanın bir primer doktoru olmalı, hastanın güvene dayalı uzun dönem ilişkisini desteklemelidir.

Tüm hastalar depresyon, madde kullanımı açısından değerlendirilmeli, eğer varsa bu problemlere yönelik tedavi planı oluşturulmalıdır.

Hastaya ilaçlarını düzenli kullanmasının çok önemli olduğu ama bunun yeterli olmadığı, düzenli bir şekilde kontrollere gelmesi gerektiği de her fırsatta hatırlatılmalıdır.

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
ÖYKÜ					
Tıbbi	Tam tıbbi öykü	+	+	İlk vizitte	Nakil durumunda değerlendirme tekrarlanmalı.
	Aile öyküsü (erken KVVH, Diyabet, HT, KBY vb.)	+		İlk vizitte	Erken KVVH: Birinci derece yakınlarında kardiyovasküler bulgular (erkek<55, kadın<65 yaş)
	Kullandığı ilaçlar	+	+	Her vizitte	
	Eşlik eden hastalıklar	+	+	Her vizitte	
	Aşı öyküsü	+		Yılda bir	Gereken durumlarda antikor titreleri ölçülmeli ve önerilen aşlamalar yapılmalı.
Psikososyal	Mevcut yaşam şekli (alkol, sigara ve ilaç kullanımı, diyet, egzersiz vb.)	+	+	6-12 ayda bir	Risk faktörü varlığında, yaşam şekilleri daha sık değerlendirilmeli.
	Meslek	+	+	Her vizitte	İhtiyacı varsa önerilerde bulunulmalı, desteklenmeli ve gerektiğinde uzman desteğine başvurulmalı.
	Sosyal güvence	+	+		
	Psikolojik morbidite	+	+		
	Partner ve çocuklar	+			

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler (Devam)

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı	Cinsel öykü	+		6-12 ayda bir	Cinsel disfonksiyon varsa hasta konunun uzmanına yönlendirilmeli.
	Güvenli cinsel yaşam	+			Cinsel yolla geçiş riski hakkında bilgilendirilmeli.
	Partner durumu	+			Farklı serolojiye sahip çiftlere ART başlanması önerilmeli.
	Doğum kontrol uygulamaları	+	+		
HIV Enfeksiyonu					
Viroloji	HIV Ab pozitifliğinin doğrulanması	+		3-6 ayda bir	ART başlandığında daha sık HIV-RNA gereklidir. Genotipik direnç testi eğer daha önce yapılmadıysa ART başlamadan önce veya superenfeksiyon riski varsa yapılmalıdır.
	Plazma HIV-RNA	+	+		
	Genotipik direnç testi ve subtip	+	+/-	Virolojik yetmezlik halinde	Eğer R5 antagonisti kullanılacaksa taranmalı.
	R5 tropizmi		+/-		

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler (Devam)

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
İmmunoloji	CD4 T hücre sayımı ve %'si, (CD8 T hücre sayımı ve %'si opsiyonel) CD4/CD8 oranı	+	+	3-6 ayda bir	ART stabil ve CD4 T hücre sayısı>350 hücre/mm ³ ise yılda bir bakılır. CD4/CD8 oranı ciddi sonuçların güçlü bir göstergesidir.
	HLA B*5701	+	+/-		ABC içeren ART başlanacaksa, eğer daha önce test edilmediyse bakılmalı.
KOENFEKSİYONLAR					
CYBH	Sifiliz serolojisi	+		Yılda bir /gereklikçe	Risk varsa daha sık taranmalı.
	CYBE taraması	+		Yılda bir /gereklikçe	Risk varsa ve gebelikte taranmalı.
Viral Hepatitler	HAV serolojisi	+		Yılda bir /gereklikçe	Risk varsa taranmalı, bağışık değilse aşılmalı.
	HCV taraması	+			Risk devam ediyorsa yıllık tarama yapılmalı. HCV Ab pozitifse veya akut enfeksiyon şüphesi varsa HCV RNA bakılmalı.
	HBV taraması	+	+		Duyarlı kişilerde yıllık bakılmalı, bağışık değilse aşılmalı. Aşıya yanıtız kişilerde TDF veya TAF içeren ART kullanılmalı.

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler (Devam)

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
Tüberküloz	Direkt grafi	+		Temas olursa tekrarlanır.	Yüksek tbc prevalansı olan toplumlarda, rutin grafi düşünülmeli. PPD/IGST imkânlar göre kullanılmalı. İkisi de kullanılacaksa olası yalancı pozitiflikleri önlemek için IGST, PPD'den önce yapılmalı.
	CD4 T hücre >400 hücre/mm ³ ise PPD	+			
	Seçilmiş yüksek riskli gruplarda IGST	+			
Diğerleri	Varisella zoster virüs serolojisi	+			Seronegatif duyarlı kişilere aşı önerilir.
	Kızamık/Kızamıkçık serolojisi	+			Seronegatif duyarlı kişilere aşı önerilir.
	Toksoplazma serolojisi	+			
	CMV serolojisi	+			
	Kriptokok antijeni	+/-			CD4 T hücre sayısı <100 hücre/mm ³ ise serumda kriptokok antijeni taraması düşünülebilir.
	Leishmania serolojisi	+/-			Seyahat hikâyesine/ bölgesine göre taranmalı.
	Tropikal tarama (Schistosoma vs)	+/-			Seyahat hikâyesine/bölgesine göre taranmalı.
	Influenza virüs	+		Yılda bir	Tüm HIV enfekte kişiler aşılanmalı.
	Streptococcus pneumoniae	+			Önce konjuge aşı sonra polisakkarit aşı, 5 yıl sonra rapel polisakkarit aşı.
	Human papillomavirüs	+		Gerektiğçe	26 yaşa kadar olan tüm HIV-pozitif kişiler aşılanmalı, MSM ise 40 yaşa kadar. HPV enfeksiyonu tanısı koyulduysa aşının etkinliği tartışmalıdır.

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler (Devam)

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
KOMORBİDİTELER					
Hematolojik hastalıklar	Tam kan sayımı	+	+	3-12 ayda bir	
	Hemoglobinopatiler	+			Risk altındaki kişiler taranmalı.
	G6PD eksikliği	+			Risk altındaki kişiler taranmalı.
Vücut kompozisyonu	Vücut kitle indeksi	+	+	Yılda bir	
Kardiyovasküler hastalık	Risk değerlendirmesi (Framingham skoru)	+	+	2 yılda bir	KVH olmayan >40 yaş tüm erkeklerde ve >50 yaş tüm kadınlarda yapılmalı.
	EKG	+	+/-	Gerektikçe	Potansiyel ileti sorunu olanlara ART başlanmadan önce bazal EKG çekilmeli.
Hipertansiyon	Kan basıncı	+	+	Yılda bir	
Hiperlipidemi	TK, HDL, LDL, TG	+	+	Yılda bir	Lipid düşürücü ilaç kullanılacak olursa açken bakılmış olmalı.
Dişabet, Bozulmuş glukoz toleransı	Serum glikozu	+	+	Yılda bir	Açlık glikoz seviyesi 100-125 mg/dl ise oral glikoz tolerans testi/HbA1c bakılmalı.
Pulmoner hastalık	Solunum semptomları ve risk faktörleri ⁽¹⁾	+	+	Yılda bir	Spirometride ciddi nefes darlığı varsa, kalp yetmezliği ve/veya pulmoner hipertansiyonun dışlanması için eko yapılmalıdır.
	Spirometri			Gerektikçe	Tüm semptomatik kişilerde ⁽¹⁾ spirometri yapılmalıdır.

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler (Devam)

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
Karaciğer Hastalığı	Risk değerlendirmesi ⁽²⁾	+	+	Yılda bir	
	ALT, AST, ALP, bilirubin	+	+	3-12 ayda bir	Hepatotoksik ilaçla tedavi alıyorsa veya eklenecekse daha sık bakılmalı.
	Karaciğer fibrozisi evrelemesi			12 ay	HCV veya HBV koenfekte hastalar ve steatohepatiti olanlarda (FibroScan, serum fibrosis göstergeleri ile)
	Hepatik ultrason			6 ayda bir	Sirozu olan hastalarda ve hepatosellüler karsinom ⁽³⁾ için yüksek riski olan HBV koenfekte hastalarda
Renal Hastalık	Risk değerlendirmesi ⁽⁴⁾	+	+	Yılda bir	eGFR<90 ml/dk ise, KBY risk faktörleri ⁽⁴⁾ varsa ve/veya nefrotoksik ilaç alıyor veya başlanacaksa daha sık bakılmalı.
	eGFR (CKD-EPI) ⁽⁵⁾	+	+	3-12 ayda bir	
	İdrar analizi ⁽⁶⁾	+	+	Yılda bir	eGFR<60 ml/dk ise veya eGFR'de hızlı bir azalma ⁽⁷⁾ varsa, proteinüri $\geq 1+$ ve/veya UP/Kr veya UA/Kr yapıldığında ⁽⁶⁾ GFR<60 ml/dk ise 6 ayda bir bakılmalı.
Kemik Hastalığı	Kemik profili: kalsiyum, fosfor, ALP	+	+	6-12 ayda bir	
	Risk değerlendirmesi ⁽⁸⁾ (>40 yaş FRAX)	+	+	2 yılda bir	DXA belirli gruplarda düşünülmeli.
Vitamin D eksikliği	25 (OH) vitamin D	+		Gerektikçe	Risk gruplarında taranmalı.
Nörokognitif bozukluk	Ölçekle tarama	+	+	Gerektikçe	Karışıklığa neden olacak bir durumu olmayan tüm hastalarda taranmalı.

Tablo 3. HIV ile Enfekte Kişilerde Tedavi Öncesi ve İzlemede Yapılması Gereken Testler (Devam)

	Değerlendirme	Tanı anında	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
Depresyon	Ölçek	+	+	Gerektikçe	Risk gruplarında taranmalı.
Kanser	Mamografi			1-3 yılda bir	50-70 yaş kadımlar
	Servikal PAP smear			1-3 yılda bir	>21 yaş HIV-pozitif kadınlar veya ilk cinsel temastan sonraki 1 yıldan itibaren
	Rektal muayene ve anoskopi			1-3 yılda bir	MSM ve HPV ilişkili displazisi olan kişilerde. Faydasına dair kanıtlar bilinmemektedir.
	Ultrason ve alfa-fetoprotein			6 ayda bir	Tartışmalı, sirozu olanlar ve hepatosellüler karsinom ⁽³⁾ için yüksek riski olan HBV koenfekte hastalarda

¹: Solunum semptomları: Nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam. Risk faktörleri: sigara kullanımı, meslek, hava kirliliği, daha önceden PCP veya tüberküloz geçirilmesi, tekrarlayan pnömoniler, alfa-1 antitripsin eksikliğidir.

²: Karaciğer hastalığı için risk faktörleri alkol, viral hepatitler, obezite, diyabet, insülin direnci, hiperlipidemi ve hepatotoksik ilaçları içerir.

³: Hepatosellüler karsinom (HSK) taraması hangi nedene bağlı olursa olsun tüm sirotik hastalarda yapılmalıdır. HBV ile enfekte non-sirotik hastalarda HSK taraması kronik hepatiti varsa (yükselmiş transferazlar) veya HSK için risk faktörü varsa (aile hikayesi, Asya kökenli, Afrika kökenli) yapılmalıdır. Risk faktörü olmayan ve transaminazları normal kişilerde HBV tedavisi başlanmadan HSK taraması kararı vaka bazında verilmelidir.

⁴: KBY için risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, aile hikayesi, siyah Afrika ırkı, viral hepatitler, düşük CD4 T hücre sayısı, sigara kullanımı, ileri yaş ve birlikte kullanılan nefrotoksik ilaç varlığını içerir.

⁵: eGFR: Serum kreatinini, cinsiyet, yaş ve ırka göre hesaplanan CKD-EPI formülü kullanılmalıdır. Alternatif olarak aMDRD veya Cockcroft-Gault (CG) eşdeğerleri kullanılabilir.

⁶: Bazı uzmanlar UA/Kr (üriner albumin kreatinin oranı) veya UP/Kr (üriner protein kreatinin oranını) proteinüri tarama testi olarak tüm hastalarda önermektedir. UA/Kr esas olarak glomeruler hastalığı tarar, diyabetik hastalarda kullanılır. UP/Kr glomeruler ve tübüler hastalığa ait total proteini saptar.

⁷: eGFR'de hızlı azalma: eGFR'de birbirini izleyen ≥ 3 yıl boyunca her yıl 5 ml/dk azalma olması veya başlangıca göre eGFR'de %25 düşme.

⁸: Klasik risk faktörleri: İleri yaş, kadın cinsiyet, hipogonadizm, kalça kırığına ait aile hikayesi, düşük VKİ (≤ 19 kg/m²), vitamin D eksikliği, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, düşük darbe kırığı hikayesi, artmış alkol kullanımı (>3 birim/gün), steroid kullanımı (minimum 5 mg/gün, >3 ay)

2.8. Kaynaklar

1. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Erişim adresi: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. 2017. Erişim tarihi: 02.12.2018.
2. European AIDS Clinical Society: Treatment Guidelines. Version 9.0, October 2017. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org>. Erişim tarihi: 02.12.2018.

BÖLÜM 3

ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLANMASI



BÖLÜM 3. ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLANMASI

3.1. Giriş

Asemptomatik, semptomatik, tüm HIV ile enfekte kişilere, HIV pozitifliği saptanın saptanmaz antiretroviral tedavi (ART) olabildiğince erken başlanmalıdır. Bu sayede, etkin viral baskılanma, immün işlevlerde düzelme, yaşam kalitesinde iyileşme, gerek HIV enfeksiyonu ile ilişkili, gerekse de HIV enfeksiyonuyla ilişkili olmayan komplikasyonların gelişme riski azalır; beklenen yaşam süresi uzar ve toplumda HIV enfeksiyon yayılımı azalır.

Devam eden HIV replikasyonu ve bunun neden olduğu inflamasyon, proenflamatuar sitokin artışı, T hücrelerinin yenilenmesinde azalma gibi mekanizmalarla timus ve lenfoid dokuda fibrozise neden olur. Kronik inflamasyon da “İmmün yaşlanma” ya neden olur. Birey ART kullanmasına rağmen immün yaşlanması yavaşlarsa da, HIV negatif kişilerden daha hızlıdır. ART geç başlanan olgularda, kronik inflamasyon nedeniyle, viral replikasyon baskılandığı halde, T hücrelerinde yaşlanma ve proliferasyon kusurları geri dönüşsüz olarak devam eder. Erken ART başlanması yan etki insidansında artışa neden olmamaktadır. Tüm uluslararası rehberlerde (DSÖ ve diğer ulusal rehberler de dâhil olmak üzere), CD4 sayısından bağımsız olarak herkese tedavi önerilmektedir.

Diğer önemli bir nokta ise DSÖ'nün de önerdiği 90-90-90 hedefidir. Toplumdaki HIV pozitif olguların %90'nını tanı konulması; tanı konulanların, %90'nına tedavi başlanması ve tedavi alanların, %90'ında viral baskılanma hedefine ulaşarak, hem HIV pozitif bireyler lehine yaşam kalitesi arttırabilir, hem de HIV bulaşı engellenerek yeni olgu insidansı azaltılabilir.

Bu veriler ışığında, CD4 seviyesine bakılmaksızın **tüm hastalara antiretroviral tedavi** başlanmalıdır. HIV tanısı konulduğu gün tedaviye hızlı erişim sağlanmasını destekleyen yayınlar ve UNAIDS'in 2030 yılında HIV epidemisini sonlandırma amacıyla önerdiği hızlı tedaviye ulaşım günümüzde gittikçe yaygınlaşmaktadır. İnsan hakları gözetilerek, hiç kimsenin geride bırakılmadığı, sürdürülebilir kalkınma ve refahın sağlanmasına da katkı sağlayacak bir tedavi modeli uygulanmalıdır.

CD4 seviyesinden bağımsız olarak nadir de olsa bazı durumlarda tedavi ertelenebilir:

- Elit kontrol ediciler; tedavi almadığı halde viral yükü 50 kopya/ml altında, CD4 seviyesi uzun süre $> 500/\text{mm}^3$ olan hasta grubu olarak tanımlanır. Bu kişiler bir süre tedavi başlanmaksızın takip edilebilir.
- Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu (BYYS) gelişimini engellemek amacıyla tedavi kısa bir süreliğine ertelenebilir (Bkz. Bölüm 12).

Tablo 4. HIV Pozitif Bireylerde ART Başlanması İçin Öneriler

1. HIV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için CD4 T lenfosit hücre sayısından bağımsız tüm bireylere ART başlanmalıdır.
2. HIV bulaşmasını önlemek için tedavi geciktirmeden başlanmalıdır.
Uyarı: ART başlanırken, tedavinin faydaları ve kişinin fikri değerlendirilir. HIV pozitif bireylere tedavi uyumunu artırmak için tedavi nedenleri, sonuçları ve seçenekleri konusunda bilgi verilmelidir. - Değerlendirme sonrası; nadiren ART klinik ve/veya psikososyal faktörlerden dolayı ertelenebilir, ancak tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilir.

3.2. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiye Başlanacak ART Rejimleri

ART şemasında temel prensip, iki adet nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NRTI) ilacın, bir proteaz inhibitörü (PI) veya integrin inhibitörü (INSTI) ile kombine edilmesidir. Alternatif olarak bir non-nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NNRTI) ile de kombine edilebilir.

Tedavi şeması düzenlenirken, beklenen etkinlik ve yan etkileri kadar, hastanın eşlik eden hastalıkları, doz sıklığının günlük yaşantısına uyumu, ilaç etkileşimleri ve direnç testi sonuçlarının da dikkate alınması gerekmektedir.

İlk kez ART başlanacak kişilerde, direnç testi sonucu bilinmiyorsa iki nükleozit/nükleotid revers transkriptaz inhibitörünün yanına genetik bariyeri yüksek üçüncü bir ilaç eklenmesi tercih edilir.

Daha önce tedavi almamış hastalarda kullanılması önerilen tedavi şemaları Tablo 5’de sıralanmıştır. Başlangıç tedavisi için önerilmemekle birlikte, tedavi değişikliği gereken

durumlarda, hasta bazında değerlendirilerek kullanılacak antiretroviraller de Tablo 5’de diğer kombinasyonlar kısmında yer almaktadır.

Hiçbir zaman kullanılmaması gereken şemalar Tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri

	Önerilen Kombinasyon		Pozoloji ve Kullanım Önerisi	Diğer öneriler
İlk Seçenek				
2 NRTI + INSTI	ABC 600 mg / 3TC 300 mg ^{i,ii} / DTG 50 mg		Tek tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce). DTG, rifampisinle birlikte kullanıldığında doz 2 x 50 mg olmalıdır.
	TDF 245 mg ^{iii,iv} / FTC 200 mg	DTG 50 mg	1+1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce). DTG rifampisinle birlikte kullanıldığında doz 2 x 50 mg olmalıdır.
	TAF 10 ^{iii,iv} / FTC 200 mg EVG/c 150/50 mg		1 tablet Yemekle	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).
	TAF 25mg FTC 200 mg BIC 50 mg		1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).
	TDF 245 mg ^{iii,iv} /FTC 200 mg	RAL 400 mg	1+2x1 tablet	Al/Mg içeren antiasitlerle birlikte kullanılması önerilmez. RAL rifampisinle birlikte kullanıldığında doz 2 x 400 mg veya 2 x 800 mg olmalıdır.
	2 NRTI + PI/r	TDF 245 mg ^{iii,iv} /FTC 200 mg	DRV 800 mg ^v /r 100 mg	1+2+1 tablet Yemekle

Tablo 5. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri (Devam)

	Önerilen Kombinasyon		Pozoloji ve Kullanım Önerisi	Diğer öneriler
Diğer Tedavi Rejimleri				
2 NRTI + NNRTI	TDF 245 mg / FTC 200 mg ^{iv}	EFV ^{vi} 600 mg	1+1 tablet	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce
	TDF 245 mg ^{iii,iv} / FTC 200 mg	RPV 25 mg	1+1 tablet Yemekle (minimum 390 KCal besin ile)	Sadece CD4 sayısı > 200/mm ³ ve viral yük < 100.000 kopya/ml ise kullanılabilir. PPI kullanımı kontrendikedir. H ₂ reseptör antagonistleri rilpivirinden 12 saat önce ya da 4 saat sonra alınmalıdır.
2NRTI + PI	TDF 245 mg ^{iii,iv} / FTC 200 mg	LPV/r 200/50 tab	1 + 2x2 tablet	Tercihen yemeklerle
2NRTI + INSTI	TDF 245 ^{iii,iv} / FTC 200 mg EVG/c 150/50 mg		1 tablet Yemekle	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).

Tablo 5. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri (Devam)

	Önerilen Kombinasyon		Pozoloji ve Kullanım Önerisi	Diğer öneriler
Sadece Özel Durumlarda, Seçilmiş Hastalarda				
	3TC 300 mg	DTG 50 mg	2 + 1 tablet	Al, Mg ve Ca içeren antiasitlerle birlikte kullanımı önerilmez. Viral yük < 500.000 kopya/ml, M184V mutasyonu olmayanlar, böbrek yetmezliği olan durumlarda tercih edilebilir.
	RAL 400 mg	DRV ^v 800 mg / r 100 mg	2+2+1 tablet Yemekle	Sadece CD4 sayısı > 200/mm ³ ve viral yük < 100.000 kopya/ml ise kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olan durumlarda tercih edilebilir. Al ve Mg içeren antiasitlerle birlikte kullanımı önerilmez.
Henüz Ülkemizde Ruhsatlanmamış Tedavi Rejimleri				
2 NRTI + INSTI	TAF 25 mg FTC 200 mg	DTG 50 mg	1+1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).
	TAF 25 mg FTC 200 mg	RAL 400 mg	1+2X1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır (minimum 2 saat sonra veya 6 saat önce).
2 NRTI + PI/c	TAF 25 mg FTC 200 mg	DRV/c 800/150mg	1+1 tablet	Sülfonamid alerjisi olanlar izlenmelidir.

Tablo 5. Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri (Devam)

	Önerilen Kombinasyon		Pozoloji ve Kullanım Önerisi	Diğer öneriler
Henüz Ülkemizde Ruhsatlanmamış Tedavi Rejimleri				
2 NRTI + NNRTI	TAF 25 mg FTC 200 mg	RPV 25 mg	1+1 tablet Yemekle (mimimum 390 KCal besin ile)	Sadece CD4 sayısı > 200/mm ³ ve viral yük < 100.000 kopya/ml ise kullanılabilir. PPI kullanımı kontrendikedir. H ₂ reseptör antagonistleri rilpivirinden 12 saat önce ya da 4 saat sonra alınmalıdır.
	TAF 25 mg FTC 200 mg	DOR 100 mg	1+1 tablet	CYP3A4 indükleyicilerle birlikte kullanılmamalıdır. Rifabutin ile birlikte kullanılırsa doz 2x1 şeklinde olmalıdır.

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; c, Cobicistat; DRV, darunavir; DOR, doravirine, DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; EVG, Elvitegravir; FTC, emtrisitabin; INSTI, İntegraz inhibitörü; LPV, NNRTI, non-nükleozitreverstranskriptaz inhibitörü; NRTI: nükleozitreverstranskriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; RAL, raltegravir; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TAF, tenofovir alafenamide.

BIC: Bictegravir, DRV/c kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir

- i. HLA-B*5701 pozitifliği durumunda ABC kontrendikedir. HLA-B*5701 negatif bile olsa olguya hipersensitivite reaksiyonu konusunda bilgi verilmelidir. ABC kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda (>%20) dikkatle kullanılmalıdır.
- ii. Bu kombinasyon sadece HBsAg negatif ise kullanılabilir.
- iii. Olanak varsa tenofovir içeren kombinasyonlar TAF içeren kombinasyonlarla değiştirilmelidir. TDF ya da TAF kullanımına hasta özellikleri dikkate alınarak karar verilmelidir. TAF ile ilgili uzun süreli kullanım verileri henüz mevcut değildir. TAF aşağıdaki durumlarda TDF'ye tercih edilmelidir:
 - Kronik böbrek hastalığı için yüksek riskli olgular
 - Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanım ya da daha önce TDF toksisitesi
 - Osteoporoz ya da progresif osteopeni veya risk faktörleri
 - Frajilite fraktürü öyküsü
 eGFR<30 ml/dk olduğunda TAF kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.
- iv. TDF/FTC/ELV/c sadece eGFR ≥ 70 ml/dk ise kullanılır. eGFR < 70 ml/dk olan olgularda kullanımı önerilmez.
- v. Bir çalışmada, DRV'nin kümülatif kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir.
- vi. EFV intihar öyküsü ya da mental hastalığı olanlarda kullanılmaz. HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına etkinliği yoktur.
- vii. PPI ile birlikte kullanımı kontrendikedir. PPI kullanımı kaçınılmaz ise alternatif bir rejim düşünülmelidir, eğer verilecekse ATV dozu 400 mg'a artırılabilir, yakın klinik izlem önerilir ve PPI dozu 20 mg omeprazole eşdeğer olan dozu aşmamalıdır ve ATV/r'den 12 saat önce alınmalıdır. H₂ reseptör antagonistleri ATV'den 12 saat önce ya da 4 saat sonra alınmalıdır.
- viii. ATV/r ve ATV/c ile potansiyel renal toksisite olabilir.

Tablo 6. Hiçbir Koşulda Kullanılmaması Gereken Tedavi Rejimleri

Kullanılmaması gereken ART rejimleri		
	Gerekçe	Özel durum
Tek NRTI tedavisi	<ul style="list-style-type: none"> Hızlı direnç gelişimi 	
İkili NRTI tedavisi	<ul style="list-style-type: none"> Hızlı direnç gelişimi 	
Üçlü NRTI tedavisi (ABC/ZDV/3TC ve olası TDF+ZDV/3TC hariç)	<ul style="list-style-type: none"> Başlangıç şemasında (ABC/ZDV/3TC ve TDF + ZDV/3TC dâhil) üçlü rejim kullanılan hastalarda erken dönemde virolojik kırılma (breakthrough) 	Başka bir rejimin kullanılmadığı hastalarda ABC/ZDV/3TC ve olasılıkla TDF + ZDV/3TC kullanılabilir.
ART rejimlerinde yer verilmesi önerilmeyen kombinasyonlar		
İkili NNRTI kombinasyonu	<ul style="list-style-type: none"> Tek NNRTI içeren şemalara göre EFV ve NVP birlikte kullanımında yan etkilerin artması EFV ve NVP'nin ETR ve RPV'nin metabolizmasını indüklemesi ve etkisini azaltması. Bu nedenle ETR ve RPV ile birlikte kullanımları önerilmez 	
FTC+3TC	<ul style="list-style-type: none"> Direnç profillerinin benzer olması Ek yarar sağlamaması 	
ETR +PI (ritonavir ile güçlendirilmemiş)	<ul style="list-style-type: none"> ETR'nin PI metabolizmasını indüklemesi; Uygun PI tedavi dozları henüz belirlenmemiştir. 	
TDF + TAF	<ul style="list-style-type: none"> Ek yarar sağlamaması 	

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; d4T, stavudin; ddI, didanozin; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirin; FPV, fosamprenavir; FTC, emtrisitabin; IDV, indinavir; NNRTI: Non-nükleozitreverstranskriptaz inhibitörü; NRTI:

Nükleozitreverstranskriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; RTV, ritonavir; SQV, sakonavir; TDF, tenofovir disoprosil fumarat; TAF, tenofovir alafenamide; TPV, tipranavir; ZDV, zidovudin.

3.3. Akut HIV Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HIV enfeksiyonu (AHE) tanısı;

Akut HIV enfeksiyonunun tanısı ile uyumlu klinik bulguları olan ve yakın zamanda riskli davranış öyküsü veren kişide Anti-HIV ELİSA testi istenir. Bu durumda HIV-RNA' da test edilir. HIV-RNA'nın 10000 kopya/ml değerinden yüksek çıkması ve/veya tekrarlanan anti HIV testinde pozitiflik saptanması akut enfeksiyon tanısını koyar. HIV-RNA düzeyleri 1000 kopya/ml'den düşük ise yalancı pozitiflik olabilir. Enfeksiyon sonrası erken dönemde Anti-HIV testleri negatif bulunabilir, bu dönemde HIV-RNA testi ile tanı konur.

Erken tedavi başlamanın gerekçesi ve yararı;

Erken ART ile HIV rezervuar seviyesinin sınırlı tutulacağı ve kronik immun aktivasyon halinin sınırlı kalacağı varsayılır. Tedavi etmenin uzun dönemde viral, immünolojik ve klinik yararı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Eldeki veriler bu dönemde tedavi başlamanın CD4 T lenfosit sayısı azalmadan ve viral rezervuar genişlemeden tedavinin başlanması yönündedir.

AHE tedavi başlama ve tedavi seçimi;

AHE tedavisi geciktirilmemeli, ampirik ART başlanmalıdır. Ampirik tedavide PI'de NNRTI'ye göre primer direnç görülme olasılığı daha az olduğu için ritonavir ile güçlendirilmiş bir PI veya yüksek genetik bariyerli ikinci nesil integras inhibitörü içeren kombinasyon seçilmelidir. Direnç testi sonuçlarına uygun olarak (direnç saptanması durumunda) tedavi tekrardan düzenlenebilir. İntegras inhibitörü temelli tedavi rejimleri, hızlı virolojik baskılanma sağladıkları için tercih edilirler. Abakavir (ABC)/ lamivudin (3TC)/ Dolutegravir (DTG) akut enfeksiyon ampirik tedavisinde tavsiye edilmez.

Özellikle maruziyet öncesi profilaksi (PrEP) veya uygunsuz maruziyet sonrası profilaksi (PEP) kullanmış kişilerde aktarılan ilaç direnci olabileceği akılda tutulmalıdır.

AHE tedavi takibi;

HIV-1 RNA seviyeleri, CD4 hücre sayısı ve toksisite izlemi ilk 2 - 8 haftada, daha sonra 4 - 8 hafta arayla viral baskılanma oluncaya kadar yapılmalıdır. Sonrasında 3 -4 ay arayla devam edilmelidir.

Tedavi süresi; ART'ye süresiz devam edilmelidir.

Not: İster akut ister kronik dönemde olsun ART başlarken veya takipler sırasında hasta bazında göz önüne alınması gereken pek çok durum vardır. Diğer pek çok tedavide olduğu gibi hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonları bilinmelidir. Hastaların, eşlik eden hastalıkları tanımlanmalıdır. Hastanın, psikiyatrik, renal, endokrinolojik, kardiyolojik, gastroenterolojik, hepatolojik durumu mümkün olduğunca değerlendirilmelidir. Kronik ishali olan kişilerde ishal yan etkili tedavilerin kullanımını mevcut durumu daha da kötüleştirecektir. Ayrıca tedavi eden hekim, ilaçların metabolize olma veya atılma yollarını bilmelidir. Mevcut veya yeni gelişen karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon kayıplarına göre doz ayarlamak veya ilaç değiştirmek gerekebilir. Tablo 7 ve 8’de antiretroviral ilaçların karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanım ve doz ayarlaması ile ilgili öneriler yer almaktadır. Özellikle karaciğer fonksiyon bozuklukları ile ilgili doz ayarlama deneyiminin sınırlı olması nedeniyle terapötik ilaç monitörizasyonu bu durum için iyi bir endikasyondur.

Tablo 7. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaç Kullanımı

NRTI	
ABC	Child-Pugh Evre A: 200 mg günde iki kez (oral solüsyon) Child-Pugh Evre B veya C: Kontrendike
FTC	Doz ayarlamasına gerek yok
3TC	Doz ayarlamasına gerek yok
TAF	Doz ayarlamasına gerek yok
TAF/FTC	Doz ayarlamasına gerek yok
TDF	Doz ayarlamasına gerek yok
TDF/FTC	Doz ayarlamasına gerek yok
ZDV	Child-Pugh Evre C: Dozu %50 azaltılmalı ya da doz aralığını iki kat olacak şekilde düzenlenmeli

Tablo 7. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaç Kullanımı (Devam)

NNRTI	
EFV	Doz ayarlamasına gerek yok. Karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalı
TDF/FTC/EFV	
ETV	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh Evre C: Veri yok
NVP	Child-Pugh Evre B veya C: Kontrendike
RPV	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh Evre C: Veri yok
TAF/FTC/RPV	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh Evre C: Veri yok
TDF/FTC/RPV	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh Evre C: Veri yok
PI	
DRV	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh Evre C: Kullanımı önerilmez.
DRV/c	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh Evre C: Kullanımı önerilmez.
LPV/r	Doz ayarlamasına gerek yok. Karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalı
RTV	Birlikte kullanılan PI ile ilgili öneriler dikkate alınır.
FI	
ENF	Doz ayarlamasına gerek yok
CCR5 inhibitörü	
MVC	Doz ayarlamasına gerek yok. Hepatik yetmezlik durumunda konsatrasyonu artabilir.
INSTI	
RAL	Doz ayarlamasına gerek yok
EVG	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Plug C: Veri yok
DTG	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Plug C: Veri yok

Tablo 7. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaç Kullanımı (Devam)

TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Plug C: Veri yok
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Plug C: Veri yok
ABC/3TC/DTG	Her üç bileşen için tek başına kullanımlarındaki öneriler dikkate alınır.

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; DRV, darunavir; ETR, etravirin; FTC, emtrisitabin; MVC, maravirok; NRTI, nükleozid reversetranskriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozid reversetranskriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TAF, tenofovir alafenamide; ZDV, zidovudin.

Tablo 8. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaçlarda Doz Ayarlaması

eGFRa (mL/dk)					Hemodiyaliz
	≥50	30-49	10-29	<10	
NRTI					
ABC	300 mg 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok.			
FTC	200 mg 24 saatte bir	200 mg 48 saatte bir	200 mg 72 saatte bir	200 mg 96 saatte bir	200 mg 96 saatte bir
3TC	300 mg 24 saatte bir	150 mg 24 saatte bir	100 mg 24 saatte bird	50-25 mg 24 saatte bird	50-25 mg 24 saatte bir
TAF/FTC	25/200 mg 24 saatte bir	25/200 mg 24 saatte bir	Kullanılması önerilmez.		
TDF	300 mg 24 saatte bir	300 mg 48 saatte bir	Kullanılması önerilmez. Başka alternatif yoksa 300 mg 72-96 saatte bir	Kullanılması önerilmez. Başka alternatif yoksa 300 mg 7 günde bir	300 mg 7 günde bir
ZDV	300 mg 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok		100 mg 8 saatte bir	100 mg 8 saatte bir
ABC/3TC	600/300 mg, 24 saatte bir	Her ilaç tek başına kullanımdaki öneriler dikkate alınarak ayrı kullanılır.			

Tablo 8. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaçlarda Doz Ayarlaması (Devam)

eGFRa (ml/dk)				Hemodiyaliz
	≥50	30-49	10-29	
NRTI				
ZDV/3TC	300/150 mg, 12 saatte bir	Her ilaç tek başına kullanımdaki öneriler dikkate alınarak ayrı kullanılır.		
TDF/FTC	300/200 mg, 24 saatte bir	300/200 mg, 48 saatte bir	Her ilaç tek başına kullanımdaki öneriler dikkate alınarak ayrı kullanılır.	
NNRTI				
EFV	600 mg, 24 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok.		
ETV	200 mg, 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok.		
NVP	200 mg, 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok.		
TAF/FTC/EVG/c	10/200/150/150 mg, 24 saatte bir	Kullanılması önerilmez.		
TAF/FTC/RPV	25/200/25 mg, 24 saatte bir	Kullanılması önerilmez.		
TDF/FTC/RPV	300g/200/25 mg, 24 saatte bir	Kullanılmaz.		
PIf				
DRV/r	800/100 mg, 24 saatte bir 600/100 mg 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok		
DRV/c	800/150 mg, 24 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok		
LPV/r	400/100 mg, 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok		
Diğer ART				
RAL	400 mg, 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok		

Tablo 8. Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaçlarda Doz Ayarlaması (Devam)

eGFRa (ml/dk)				Hemodiyaliz
	≥50	30-49	10-29	
Diğer ART				
DTG	50 mg, 24 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok		Klinik veri yok, farmakokinetik verilere göre güvenli
ABC/3TC/DTG	600/300/50 mg, 24 saatte bir	Her ilaç tek başına kullanımdaki öneriler dikkate alınarak ayrı kullanılır		
TDF/FTC/EVG/c	e-GFR <70 ml/dk ise kullanılmaz.	e-GFR < 50 olduğunda kesilir.		
MVC: CYP3A4 inhibitörü olmaksızın kullanımı	300 mg, 12 saatte bir	Doz ayarlamasına gerek yok.		
MVC: CYP3A4 inhibitörleri ile kullanımı	Eğer eGFR < 80 ml/dak ise 150 mg, 24 saatte bir, ancak FPV/r ile birlikte kullanılacaksa 150 mg, 12 saatte bir			

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; DRV, darunavir; ETR, etravirin; FTC, emtrisitabin; MVC, maravirok; NRTI, nükleozid reversetranskriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozid reversetranskriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TAF, tenofovir alafenamide; ZDV, zidovudin.

^aeGFR: Glomeruler filtrasyon hızı, CKD-EPI formülünün kullanılması önerilir

^bTDF ile kombine edildiye doz azaltılır

^cDiyaliz sonrası

^d150 mg yükleme dozu

^eEğer güçlendirici bir ajanla birlikte veriliyorsa 10 mg (P-glikoprotein inhibisyonu nedeniyle)

^fTenofovir ile birlikte güçlendirilmiş PI'lar nefrotoksisite ile ilişkili. Bilinen kronik böbrek hastalığı, kronik böbrek hastalığı risk faktörleri ve eGFR'de azalma varsa, alternatif ART düşünülmeli

^gBazı ülkelerde tenofovir ön ilaç olan tenofovir disoproksil miktarını belirtecek şekilde 245 mg olarak etiketlenmiştir

^hBöbrek yetmezliği olanlarda veri sınırlı, farmakokinetik çalışmalara göre doz ayarı gerekmiyor

ⁱSpesifik öneriler için ürün özellikleri dikkate alınmalı; eGFR<30 ml/dk ise dikkatli kullanılmalı

3.4. Kaynaklar

1. UNAIDS Fast-Track, Ending the AIDS Epidemic by 2030. Erişim adresi: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014>.
2. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing and non-AIDS related mortality. *BMJ* 2009; 338:a3172.
3. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS 2015 Guidelines. SEVT Ltd., London, version 8.0. Erişim adresi: www.eacsociety.org
4. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *JAIDS* 2007; 45:183.
5. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807
6. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009, 360:1815–26
7. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PloSMed* 2008; 5:e203.
8. Melanie A, Thompson MA, Aberg JA, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel *JAMA* 2010; 304(3):321-333
9. Moore RD, Keruly JC. CD4 cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44:441.
10. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Last updated April 8, 2015 Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
11. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008; 22:2409-18.
12. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *SA N Engl J Med* 2008; 358:2095-2106.
13. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010, 363:257–65
14. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008, 197:1133–44.
15. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT. HOPS Investigators. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J AIDS* 2009; 51:450-53.

16. Sterne JA, May M. et al. When to Start Consortium, Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1 infected patients: A collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373:1352-63
17. Koenig SP, Dorvil N, Devieux JG, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS medicine*. 2017;14(7):e1002357
18. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001;134(1):25-29.
19. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16(8):1119-1129.
20. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-14):1-17.
21. Pilcher CD, Christopoulos KA, Golden M. Public health rationale for rapid nucleic acid or p24 antigen tests for HIV. *J Infect Dis*. 2010;201 Suppl 1:S7-15.
22. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. 2014. Available at <http://stacks.cdc>
23. AIDS info. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Initiation of Antiretroviral Therapy (Last updated October 17, 2017; last reviewed October 17, 2017) Erişim adresi: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
24. Hogan CM, Degrootola V, Sun X, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012;205(1):87-96.
25. Grijzen ML, Steingrover R, Wit FW, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001196.
26. Hamlyn E, Ewings FM, Porter K, et al. Plasma HIV viral rebound following protocol-indicated cessation of ART commenced in primary and chronic HIV infection. *PLoS One*. 2012;7(8):e43754.
27. Strain MC, Little SJ, Daar ES, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis*. 2005;191(9):1410-1418.
28. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013;368(3):207-217..
29. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000;407(6803):523-526.
30. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191(9):1403-1409.
31. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493-505.

32. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807.
33. TEMPRANO ANRS Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and Isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373(9):808-822.
34. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
35. Yanik EL, Napravnik S, Hurt CB, et al. Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance differs between acutely and chronically HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(2):258-262.
36. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363(27):2587-2599.
37. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367(5):399-410.
38. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-2296.

BÖLÜM 4

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI VE TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ



BÖLÜM 4. TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI VE TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ

4.1. Antiretroviral Tedavi (ART) Hedefleri

Mevcut HIV enfeksiyonu tedavi rejimlerinde henüz kür sağlanamadığından tedavinin hedefleri uzun süreli tam bir viral baskılama sağlamak, immunolojik fonksiyonları onarmak ve korumak, HIV enfeksiyonu ile ilişkili morbiditeyi azaltmak, sağkalım süresini ve kalitesini arttırmak ve HIV bulaşını önlemektir. ART'den 4 hafta sonra viral yükte en az 1 log azalma olduğu görülmelidir (Bu süre 8 haftayı geçmemelidir). Takiben tam viral baskılanma olana dek, viral yüke 4-8 hafta aralıklarla bakılmalıdır. Güncel tedavi rejimleriyle tam baskılanma sıklıkla 12-24 hafta içinde sağlanmaktadır. Yeterli bir immunolojik yanıt tedaviden sonra ilk yıl içinde CD4 T hücre sayısının 50-150 hücre artmasıdır (immünolojik yanıt). Takiben bir platoya ulaşına dek yılda 50-100 hücre artışı beklenir. Çok düşük CD4 T hücre sayıları ile başvuranlarda ve yaşlı kişilerde immünolojik yanıt gecikebilir.

4.1.1. Virolojik Cevap Türlerinin Tanımları

Tam virolojik baskılanma: Plazma HIV-RNA düzeyinin, kullanılan testin saptayabilme sınırının altına inmesi ve o düzeyde kalmasıdır. Pratik olarak 50 kopya/ml altı kabul edilebilir.

Yetersiz baskılanma (Virolojik başarısızlık): Viral replikasyonun, 24. haftada HIV-RNA düzeyi <200 kopya/ml olacak şekilde baskılanamaması durumudur. Başlangıç HIV-RNA düzeyi çok yüksek olanlarda (Örneğin > 100.000 kopya/ml) virolojik baskılanma 6 aydan daha uzun sürebilir.

Virolojik oynama (Blip): Tam virolojik baskılanma elde edildikten sonra HIV-RNA düzeyinin geçici, kısa bir süre için hafifçe yükselip (<200 kopya/ml), tekrar eski düzeyine dönmesidir.

Virolojik geri tepme (Breakthrough): Tam virolojik baskılanma elde edildikten sonra, plazma HIV- RNA miktarının >200 kopya/ml üzerinde saptanmasıdır.

Sürekli düşük düzeyde viremi: Plazma HIV-RNA miktarının farklı kaynaklarda 50 -1000 kopya/ml düzeyinde seyretmesi düşük düzeyde viremi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte 200 kopya/ml'nin üzerinde seyrettiğinde viral çoğalma ve ilaç direnci mutasyonlarına sebep olarak virolojik geri tepmeye yol açtığı yönünde dikkate değer

sayıda veri bulunmaktadır. Uygun aralıklarla kontrol edilmek koşulu ile sürekli düşük düzey viremi mevcut rehberlerde < 200 kopya/ml olarak kabul edilmiştir. Sürekli olarak HIV-RNA düzeylerinin 24. hafta sonrası ≥ 200 kopya/ml olması virolojik başarısızlık olarak tanımlanmıştır.

4.1.2. Virolojik Başarısızlık Nedenleri

Güncel tedavi rejimleri ile virolojik başarısızlık % 10'un altına inmiştir. Virolojik başarısızlığa hasta veya tedavi rejimi ile ilgili birçok faktör yol açabilmektedir. Nadiren, aktarılan direnç virolojik başarısızlık nedeni olabilir.

Hastaya ait nedenler

- a. Başlangıç veya tedavi öncesi viral yük değerinin yüksek olması
- b. Başlangıç veya tedavi öncesi CD4 T hücre sayısının düşük olması
- c. Hastanın tedaviye uyumunun yetersiz olması ve randevularını kaçırmaması
- d. Antiretroviral tedaviye düzensiz ulaşım veya tedaviyi kesme
- e. Primer veya sekonder dirençli virüs ile enfeksiyon
- f. Uyumu etkileyebilecek eşlik eden hastalıkların veya durumların bulunması
- g. Daha önce tedavi başarısızlığı

Tedaviyle ilişkili nedenler

- h. İlaç yan etkileri
- i. Yetersiz farmakokinetik özellikler (emilim, metabolizma bozukluğu vb.)
- j. Kullanılan ilaçların etkinliğinin yeterince güçlü olmaması
- k. İlaç-gıda ilişkisine dikkat edilmemesi
- l. Kullanılan hap sayısının fazla olması ve sık doz aralığı
- m. Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim
- n. Yanlış reçeteleme
- o. İzleyen hekimin deneyimsiz oluşu

4.1.3. Virolojik Başarısızlığın Değerlendirilmesi ve Teyit Edilmiş Başarısızlığa Yaklaşım

Virolojik başarısızlığa işaret eden viral yük sonucu, mutlaka ikinci bir test ile teyit edilmelidir. Genellikle virolojik başarısızlık nedeni aşkar iken, bazen bulmak zor olabilmektedir. Bu nedenle aşağıda belirtilen nedenler detaylı şekilde araştırılmalıdır.

4.1.4. Virolojik Başarısızlığın En Önemli Nedenleri

Hastanın Tedaviye Uyumunun Yetersiz Olması

Hastanın tedaviye uyumu değerlendirilmelidir. Uyumun ölçülmesini sağlayan standart bir yaklaşım olmasa da, bu amaç için kullanılacak bazı araçlar mevcuttur. Hastanın istenenin altında bir uyum gösterdiğini beyan etmesi, uyumsuzluk açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir ve mutlaka dikkate alınmalıdır. Belirli bir zaman diliminde örneğin son bir hafta hatta son üç gün içinde atlanan dozların sorgulanması, bu açıdan en pratik yoldur. Eczane kayıtları ve hap sayma yöntemleri de hastayı sorgulamanın yanı sıra kullanılacak diğer destekleyici yöntemlerdir. Elektronik ölçüm yöntemleri de bulunmakla birlikte, bunlar her klinikte kullanılamamaktadır. Yetersiz uyuma yol açan nedenler tespit edilmeli ve bunlara yönelik girişimler yapılmalıdır (Örneğin; ilaç intoleransı, depresyon, madde kullanımı, sosyal güvence yokluğu, göçmenlik, iletişim güçlüğü, ilaca ulaşım güçlüğü gibi). Mümkünse tedavi rejimi basitleştirilebilir (hap sayısı ve doz sıklığına yönelik olarak) veya ortaya çıkan olumsuzlukları ortadan kaldıracak şekilde değiştirilebilir.

İlaç İntoleransı

Hastanın ilaçları ne düzeyde tolere ettiği değerlendirilmeli, hafif yan etkiler bile göz önünde bulundurulmalıdır. Yan etkilerin süresi ve şiddeti not edilmelidir. Tespit edildiğinde aynı gruptan başka bir ilaç veya farklı bir gruptan bir ilaç ile değişim (daha önce kullanmış olduğu ilaçları ve varsa direnç testi sonuçlarını dikkate alarak) yapılabilir. Ayrıca, yan etkileri azaltacak semptomatik tedavi (Örneğin; antiemetik, antidiareyel ilaçların antiretroviral tedavi ile olası ilaç etkileşimlerini dikkate alarak kullanımı) alternatif olarak düşünülebilir.

Farmakokinetik Nedenler (Emilim, Metabolizma Bozukluğu vb.)

Her ilaç için besin gereksinimleri kontrol edilmeli, hastanın bunlara uyup uymadığı araştırılmalıdır. Malabsorpsiyona yol açabilecek kusma, diare, fırsatçı enfeksiyonlar gözden geçirilmelidir. İlaç etkileşimleri yönünden birlikte alınan ilaçlar değerlendirilmelidir. Başka ilaçlarla etkileşim söz konusu ise bu ilaçlar etkileşim göstermeyecek olan uygun ilaçlarla değiştirilmelidir. Bu yapılırken, hastanın daha önce kullanmış olduğu ilaçlar ve direnç testi sonuçları dikkate alınmalıdır. Emilim bozukluğu veya ilaç-ilaç etkileşimlerinden şüphelenildiğinde ilaç düzeyi tayini yapılması düşünülebilir.

İlaç Direnci

Virolojik başarısızlık saptanması durumunda direnç testi istenmelidir. Bu hasta ilacı alırken veya kesmiş ise 4 hafta içinde yapılmalıdır. Genelde direnç testleri viral yük 1000 kopya/ml üstünde ise sonuç verebilmektedir. Özel durumlarda biraz daha düşük değerlerde (500-1000 kopya/ml) de denenebilir. Direnç testleri değerlendirilirken hastanın eski tedavi öyküsü ve eski direnç testi sonuçları da değerlendirmeye alınmalıdır. Direnç tespiti halinde mutasyon birikimine yol açmamak için tedavi rejimi en kısa süre içinde değiştirilmelidir. Viremik hastada tedaviye kısa süreli ara vermek veya kesmek klinik ilerlemeyi arttırdığından önerilmez.

4.1.5. Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi ve Uyum Arttırıcı Girişimler**Tedaviye Uyum**

Tedaviye uyum, hastanın sosyal ve klinik durumundan, tedavi rejiminin özelliklerinden ve hastaya hizmet sunan sağlık çalışanı ile hasta arasındaki uyumdan etkilenir. Hastaya sadece bilgi vermek yüksek tedavi uyumunu sağlamaz. Tedaviye uyum hastayı yargılamadan, belirli bir zaman dilimi verilerek sorgulanmalıdır.

Aşağıdaki faktörlerin, tedaviye uyumsuzluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur:

- *Psikososyal engeller* (Örneğin; depresyon, diğer mental problemler, nörokognitif bozukluk, düşük sağlık okuryazarlığı, fakirlik, evsizlik, yetersiz sosyal destek, inkar, damgalanma, hastalık bilgisini paylaşamama, alkol ve madde kullanımı veya ilaca düzensiz ulaşım)
- *Yaşa bağlı durumlar* (Örneğin; ileri yaş, adolesan dönemi)

- *Karmaşık tedavi rejimleri* (Örneğin; ilaç yükünün fazla olması, sık doz aralıkları, yemek ile ilaçların etkileşimi);
- *İlaçların istenmeyen etkileri ve tedavi yorgunluğu* (Örneğin; ritonavir ile güçlendirilmemiş proteaz inhibitörleri (PI/r) ile yapılmış çalışmalarda viral baskılamanın tam olabilmesi için dozların %95'inden fazlasının alınması gerektiği belirlenmiştir).

Bazı ilaçların yarılanma ömrünün biraz daha uzun olması sayesinde artık uyum konusunda bir miktar tolerans olsa da, hastaların reçete edilen antiretroviral rejime mümkün olduğu kadar sadık kalması teşvik edilmelidir.

Uyumu Artıracak Girişimler

Tedavi reçete edilmeden önce hekim, hastanın ilaç kullanmaya hazır olup olmadığını değerlendirmelidir. Acil olmayan durumlarda hasta hazır olana dek tedavi ertelenebilir.

Hastaya, uzun vadeli başarı için tedaviye uyumun ne kadar önemli olduğu, direncin ne anlama geldiği, nasıl geliştiği ve olumsuz sonuçları açıkça anlatılmalıdır.

Hatırlatma stratejileri: ilaç alma zamanını günlük aktivitelere bağlamak, ilaç hatırlatma sistemi kullanmak (alarm vs.) veya hap organizatörü, günlük ilaç kutusu uyum arttırmada yararlı olmaktadır.

Hastanın kullanabileceği en basit tedavi rejiminin seçilmesine özen gösterilmelidir. Bu seçimde hap sayısı, doz aralıkları, ilaçların besinlerle etkileşimi ve yan etki olasılıkları dikkate alınmalıdır. Yetersiz uyum olacağı düşünülüyorsa, genetik bariyeri yüksek ilaçlarla tedaviye başlama düşünülmelidir.

Hastanın tedavi rejimi, hastanın bireysel gereksinimleri ve koşulları dikkate alınarak, hastanın da fikri ve onayı alınarak seçilmelidir. İlaç kullanmasına engel oluşturacak herhangi bir durumunun (psikiyatrik hastalık gibi) olup olmadığı araştırılmalıdır. Sosyal koşulları ve çevresi, işi ve günlük programı da dikkate alınmalıdır.

Destek grupları, akran danışmanları, davranışsal girişimler, bilişsel-davranışsal stratejiler, olgu yöneticileri ve akran eğiticileri, hastanın uyumunu artırmak için kullanılabilir yöntemler arasındadır.

İyi bir tedavi uyumu genelde takipte kalma ile de ilişkilidir. Hastanın sistemde kalıp kalmadığı takip edilmelidir. Her doktor ziyaretinde uyum konusu değerlendirilmelidir.

4.1.6. Düşük Düzeyde Viremili Hastaya Yaklaşım

Bazı çalışmalar < 200 kopya/ml altında tespit edilen düşük düzeydeki vireminin viral geri tepme ve direnç mutasyonları gelişimine yol açabileceğini işaret etmektedir. Diğer birçok çalışma virolojik geri tepmenin > 200 kopya/ml düzeylerinde sık görüldüğünü, 50-200 arasında görülen vireminin geri tepme veya direnç mutasyonları geliştirme riskinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu düzeydeki vireminin, süregiden viral replikasyondan çok, latent olarak enfekte hücrelerden salınan virüsün göstergesi olduğunu ve viral direnç gelişiminde önem taşımadığını düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle başlangıç viral yükleri çok yüksek olan hastaların da dahil olduğu bir grup hastada tam baskılanmanın daha uzun zaman alabileceği (6 aydan daha uzun), hemen tedavi rejiminde değişiklik yapmanın gerekli olmadığı söylenebilir. Ancak hasta bu süre zarfında genetik bariyeri düşük ilaçlar kullanıyorsa daha yakından izlenmelidir. Düşük düzeyde viremisi olan kişilerin tedavisinde genetik bariyeri yüksek bir tedavi rejimi kullanılmalıdır. Altıncı ay sonunda saptanan HIV-RNA düzeylerinin > 200 kopya/ml olması virolojik başarısızlık olarak kabul edilmelidir. Viral yükü baskılanmış olan hastalarda plazma RNA düzeyinde zaman zaman görülebilen küçük virolojik oynamaların (blip) önemsiz olduğu varsayılmalıdır. Bu tür olgularda viral yük düzeyinin kısa süre sonra normale döndüğü gözlenmektedir. Bu durumda yakından izlem önerilir.

4.1.7. İlk Tedavi Başarısızlığında Tedavi Rejimine Göre Öneriler

HIV-RNA > 1000 kopya/ml olan ve direnç gösterilemeyen hastalarda hemen her zaman tedaviye uyumsuzdurlar ve bu sorun düzeltilmelidir. Direnç tespit edilirse aşağıda belirtilen şekilde etkin bir yeni tedavi rejimi belirlenerek hastaların çoğunda tespit eşiği altında baskılanma sağlanabilir.

HIV-RNA 200-1000 kopya/ml arasında olan hastalarda uyum ve etkileşim gözden geçirildikten sonra sorun devam ediyorsa, direnç testi sonucu elde edilmeye çalışılmalı, yeni tedavi rejimi test sonuçları ve tedavi öyküsü göz önüne alınarak belirlenmelidir.

Daha önce belirtildiği şekilde HIV-RNA tespit eşiği ile 200 kopya/ml arasında olan hastalar uyum ve etkileşim sorunu yoksa tedavi rejimi değiştirilmeden yakından gözlenebilir.

4.2. Yeni Tedavi Rejiminin Belirlenmesi

İdeal olarak yeni tedavi rejimi kişinin tedavi öyküsü ve direnç testi sonuçları değerlendirilerek, tam etkili en az iki ilaç olacak şekilde belirlenmelidir. Virolojik başarısızlığa yol açmış bir tedavi rejimine tek bir ilaç ilavesi uygun değildir. Bu tüm ilaçlara direnç gelişimine yol açabilir. İlaç direncine rağmen bazı ilaçlar (örn. NRTI veya PI'lar) tedavi rejimine katkıda bulunabilmektedir. Ancak diğerlerinin bir katkısı yoktur ve direnç durumunda kullanılmamalıdır (Örneğin; NNRTI, genetik bariyeri düşük integras inhibitörleri ve enfuvirtid). Bazı güncel çalışmalar farmakokinetik olarak güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerine bir tam aktif veya birkaç kısmi aktif ilaç ilavesinin, hastaların çoğunda viral yükü azaltmada başarılı olduğunu göstermiştir.

Aktif ilaç, direnç testi sonucu belirlenen mutasyon skorları ve tedavi öyküsü göz önüne alınarak hiç direnç içermeyen ilaçlarla aynı etkinliği göstermesi beklenen ilaçtır. Aktif ilaçlar yeni mekanizmalı kullanılmamış bir ilaç veya hastanın kullandığı ilaç grubundan yeni bir ilaç olabilir (dolutegravir veya darunavir gibi). Daha önceden kullanılmış olan gruptan ilaçlara bazı direnç mutasyonları saptanmış ise aynı gruptan aktif ilaçların günde tek doz yerine iki dozda kullanılması gerekir (DTG, DRV/r veya LPV/r gibi).

NRTI + NNRTI içeren tedavi rejimleri ile başarısızlık görüldüğünde sıklıkla NNRTI direnci ve/veya 3TC/FTC direnci tespit edilir. Bu hastalarda PI/r veya INSTI + en az bir aktif NRTI ve PI/r + RAL rejimleri benzer etkinlikte bulunmuştur. Yeterli bilgi bulunmasa da diğer integras inhibitörleri de farmakokinetik güçlendirmeye dikkat edilerek RAL yerine kullanılabilir seçenekler olabilir. Bir çalışmada DTG + 2NRTI, LPV/r + 2NRTI'dan daha üstün bulunmuştur.

NRTI + PI/r tedavi rejimi ile virolojik başarısızlık saptandığında genellikle direnç tespit edilemez veya sadece 3TC/FTC direnci görülebilir. Bu durumda genelde uyum sorunu veya ilaç/gıda etkileşimi bulunur, tolerans sorunu yoksa aynı rejim ile devam edilebilir. Tolerans sorunu veya etkileşim varsa, yeni bir PI/r + NRTI veya 2'den fazla aktif ilaç içeren PI'sız bir rejim düzenlenebilir.

NRTI + INSTI tedavi rejimi (RAL veya EVG) ile virolojik başarısızlık saptandığında sıklıkla 3TC/FTC direnci ve/veya INSTI direnci tespit edilir. DTG ile ilk tedaviye direnç çok nadirdir. Bu hastalarda virus RAL ve EVG'e dirençli olup DTG'e

duyarlı ise PI/r + 2NRTI (en az biri aktif), veya günde iki kez DTG + PI/r veya 2 aktif NRTI kullanılabilir.

4.3. İkinci Tedavi ve Sonrasında Gelişen Başarısızlığa Yaklaşım

Bu durumda direnç testleri sonuçlarının yorumlanması ve yeni tedavi rejiminin belirlenmesi deneyim gerektirdiğinden, hastanın ileride kullanabileceği ilaç seçeneklerinin yitirilmemesi açısından, bu konuda deneyimli bir merkeze danışılması önerilir. Tedavi rejimi, kullanılabiliriyorsa güçlendirilmiş bir PI içermelidir. Yeni tedavi rejimi en az iki, tercihan üç tam aktif ilaçtan oluşmalıdır. Bu yapılırken hastanın tedavi öyküsü, eski ve yeni direnç testleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Tam bir virolojik baskılanma sağlayabilecek tedavi rejimi oluşturulamıyorsa, hastalık ilerlemesini engellemek için ilerideki tedavi seçeneklerini kısıtlamayacak kısmi aktif bir rejim verilebilir. Bu durumda direnç varlığında hiçbir katkı sağlamadığı bilinen ilaçlar kullanılmamalıdır (NNRTI, enfuvirtid, EVG ve RAL gibi).

Tedavi geçmişi tam elde edilemeyen ve direnç testleri olmayan hastalarda son aldığı rejim yeniden verilip, 2-4 hafta sonra direnç testleri istenebilir. Ya da tedavi öyküsüne bakılarak etkin olabileceği düşünülen 2 veya 3 ilaçla başlanarak sonuçlar izlenebilir. Tedavi geçmişi ile ilgili hiçbir bilgi olmayan hastalar genetik bariyeri yüksek olan DRV/r ve DTG içeren bir rejim ile başlanarak yakından izlem ve gerekirse 2-4 hafta sonra direnç testi elde edilmek üzere takip edilebilirler.

4.4. Yetersiz İmmunolojik Yanıtı Olan Hastaya Yaklaşım

4.4.1. İmmünolojik Başarısızlık

Virolojik baskılanmanın olmasına karşın, yeterli bir CD4 T hücre yanıtının olmaması ya da sürdürülememesi immünolojik başarısızlık olarak tanımlanır. İmmünolojik başarısızlık için kesin bir tanım yapılamamıştır. Viral baskılanma sağlanan hastaların önemli bir kısmında CD4 T hücre sayısı normal düzeylere (>500 hücre/mm³) çıkabilmektedir. Başlangıç düzeyleri çok düşük olanların %15-20'sinde ise bu sağlanamamaktadır. Genellikle ilk yıl içinde CD4 T hücre sayısının 50-100 civarında artması beklenir.

Viral yükü baskılayan bir antiretroviral tedavi şeması kullanılmakta iken CD4 T hücre sayısının sürekli düşük seyretmesi halinde AIDS ile ilişkili ve ilişkisiz komorbiditelere (kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer - böbrek hastalıkları ve

malignansiler gibi) bağlı hastalık ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. Bazen koenfeksiyonlar (Örneğin; hepatit C virüsü [HCV], HIV-2) ve malignansiler CD4 T hücre sayısının sürekli düşük seyretmesine yol açsa da, çoğu kez aşikar bir neden yoktur.

4.4.2. İmmünolojik Başarısızlığın Yönetimi

İmmünolojik başarısızlığın ne zaman ve nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusu tam olarak bilinmemektedir. Virolojik baskılanmanın olduğu bir hastada immünolojik başarısızlık nedeniyle rejimin değiştirilmesi veya yeni ilaç ilavesi CD4 T hücre sayı artışını sağlayamamıştır. İnterlökin-2 kullanılarak yapılan tedavi girişimleri de sonuçsuz kalmıştır ve önerilmemektedir. Birçok immun temelli yaklaşım şu anda araştırma aşamasındadır.

Viral baskılanmaya rağmen devam eden immunaktivasyon ve yüksek inflamatuvar belirteçlerin (örn. IL-6, D-dimer ve hs-CRP) varlığı, mortalite ve AIDS-dışı morbidite artışı ile birliktelik göstermektedir. Ancak hasta takibinde bu belirteçleri izlemek önerilmemektedir. Anti-inflamatuvarlarla yapılan çalışmalar devam etmektedir ve bir öneri yapılabilecek kanıt düzeyinde değildir. Bu yüzden risk faktörlerini azaltmak daha fazla önem taşımaktadır (Örneğin; sigarayı bırakma, diyet ve egzersiz gibi).

4.5. Virolojik Baskılanma Durumunda Tedavi Değişirme Stratejileri

Tedavi değiştirme stratejilerini araştıran klinik çalışmaların çoğunda viral baskılanma en az 6 ay viral yükün 50 kopya/ml olması olarak tanımlanmıştır. Ana hedef, viral baskılanmayı sürdürürken gelecekteki seçenekleri tehlikeye atmamaktır. Viral baskılanma sağlamış bir tedavi rejiminin değiştirilmesi genellikle, tespit edilmiş toksisite, uyumu arttırmak için basitleştirme, tolerabiliteyi arttırmak, kısa veya uzun dönem gelişebilecek toksisitelerden kaçınmak, gıda ve sıvı gereksinimlerini değiştirmek, ilaç etkileşimlerinden kaçınmak veya azaltmak, maliyeti azaltmak ve gebelikle ilgili olarak yapılmaktadır. Bu nedenle değişiklik yapmadan önce virolojik cevap, direnç testleri ve geçmişteki ilaç yan etkileri de içerecek şekilde hastanın ilaç öyküsünün tam olarak bilinmesi büyük önem arz etmektedir. Daha önce başarısızlık öyküsü ve arşivlenmiş direnci olmayan hastalarda tedavi değişikliği çok düşük risk taşır. Eğer başarısızlık öyküsü varsa ve direnç testleri sonuçları bilinmiyorsa, direnç durumu hastanın tedavi öyküsünden büyük ölçüde tahmin edilebilir (özellikle 3TC/FTC, NNRTI ve INSTI gibi düşük genetik bariyerli ilaçlarda). Bir veya birkaç ilaç grubuna direnç öyküsü olan hastalarda rejim değişikliği düşünülürse deneyimli bir uzmana danışılması önerilir.

Genellikle ritonavir ile güçlendirilmiş PI içeren ilaç rejimleriyle (PI/r) baskılanmış hastalar genetik bariyeri daha düşük bir ilaca geçildiğinde (NNRTI veya INSTI), rejimin diğer ögesine (2 NRTI) direnç yoksa viral baskılanmayı sürdürürler. İlaç yan etkileri nedeni ile aynı sınıf içinde yapılan ilaç değişiklikleri de bu gruptaki ilaçlara direnç yoksa başarı ile sonuçlanmaktadır.

İlaç direnci yokluğunda karmaşık tedavi rejimlerinden (daha toksik olduğu bilinen, fazla hap içeren veya sık doz aralığı olan) daha basit rejimlere veya yeni bir grup ilaca geçildiğinde (örn. INSTI) viral baskılanma devam eder ve genellikle hayat kalitesi artar. Yeni rejimin ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Tenofovir kesilmesi planlandığında hastanın HBV durumu değerlendirilmelidir. Herhangi bir ilaç değişiminden sonra hasta ilk 3 ay boyunca uyum, tolerans, viral baskılanma ve laboratuvar değişiklikleri yönünden yakın takip edilmelidir (özellikle 4-8 hafta sonra HIV-RNA). Bazı hastalarda başarılı olsa da ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri veya INSTI monoterapisi önerilmez. Ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri içeren üç aktif ilaçtan, iki ilaca düşmek (ATV/r + 3TC, DRV/r + 3TC, LPV/r + 3TC veya PI + INSTI) PI monoterapisine göre daha etkindir. Viral baskılanma sağlamış üçlü kombinasyon rejimlerinden günde bir kez DTG + RPV veya DTG+3TC ikili tedavilerine değişim mümkün olup etkin ve güvenlidir.

4.6. Tedaviyi Kesme ve Ara Verme Esnasında Dikkat Edilmesi Gerekli Hususlar

Herhangi bir zamanda veya sebeple tedaviye ara verilmesi viral kontrolün kaybı, immunolojik bozulma ve klinik ilerlemeye yol açması nedeni ile önerilmez. Ancak ilaç toksisitesi, cerrahi işlem, oral alımın azalması gibi nedenlerle birkaç günlük kesintilerde tüm ilaçlar birden kesilebilir. Daha uzun kesilmesi gerekiyorsa ve farklı yarı ömürlü olan ilaçlar varsa, uzun yarı ömürlü ilaç (örn. NNRTI) 2-4 hafta önceden kesilerek fiili monoterapi önlenebilir.

4.7. Kaynaklar

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Erişim adresi: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Erişim tarihi: 06.08.2108.
2. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines v.9.0. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 06.08.2108.
3. Antiretroviral Therapy Cohort C. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2015;29(3):373-383.
4. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Fulchini R, Bernasconi E, Aouri M, Clerc O, Furrer H, Günthard HF, Cavassini M; Swiss HIV Cohort Study. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2015;20(2):165-75.
5. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, Cargill VA, Chang LW, Gross R, Orrell C, Altice FL, Bangsberg DR, Bartlett JG, Beckwith CG, Dowshen N, Gordon CM, Horn T, Kumar P, Scott JD, Stirratt MJ, Remien RH, Simoni JM, Nachega JB. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):817-33
6. Eaton EF, Saag MS, Mugavero M. Engagement in human immunodeficiency virus care: linkage, retention, and antiretroviral therapy adherence. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):355-69.
7. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Mellors JW, Pillay D, Yeni PG, Jacobsen DM, Richman DD. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):266-85.
8. Amin J, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Losso MH, Nwizu CA, Mohapi L, Kerr SJ, Sohn AH, Teppler H, Renjifo B, Molina JM, Emery S, Cooper DA, and SECOND-LINE. Raltegravir non-inferior to nucleoside based regimens in second-line therapy with lopinavir/ritonavir over 96 weeks: a randomised open label study for the treatment of HIV-1 infection. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118228.
9. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, van Oosterhout JJ, Kiconco M, Siika A, Mwebaze R, Abwola M, Abongomera G, Mweemba A, Alima H, Atwongyeire D, Nyirenda R, Boles J, Thompson J, Tumukunde D, Chidziva E, Mambule I, Arribas JR, Easterbrook PJ, Hakim J, Walker AS, Mugenyi P; EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2014;371(3):234-47.
10. Tang MW, Liu TF, Shafer RW. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirology*. 2012;55(2):98-101.
11. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study. 9 th IAS Conference on HIV Science; 2017; Paris, France.
12. Lathouwers E, De Meyer S, Dierynck I, Van de Castele T, Lavreys L, de Béthune MP, Picchio G. Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther*. 2011;16(1):99-108.

13. White KL, Raffi F, Miller MD. Resistance analyses of integrase strand transfer inhibitors within phase 3 clinical trials of treatment-naive patients. *Viruses*. 2014;6(7):2858-79.
14. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, Crane HM, Willig J, Mugavero M, Saag M, Martin JN, Deeks SG. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48(6):787-94.
15. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, Palmer SE, Gange SJ, Cranmer L, O'Shea A, Callender M, Spivak A, Brennan T, Kearney MF, Proschan MA, Mican JM, Rehm CA, Coffin JM, Mellors JW, Siliciano RF, Maldarelli F. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9403-8.
16. INSIGHT-ESPRIT Study Group; SILCAAT Scientific Committee, Abrams D, Lévy Y, Losso MH, Babiker A, Collins G, Cooper DA, Darbyshire J, Emery S, Fox L, Gordin F, Lane HC, Lundgren JD, Mitsuyasu R, Neaton JD, Phillips A, Routy JP, Tambussi G, Wentworth D. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1548-59.
17. Funderburg NT, Jiang Y, Debanne SM, Storer N, Labbato D, Clagett B, Robinson J, Lederman MM, McComsey GA. Rosuvastatin treatment reduces markers of monocyte activation in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):588-95.
18. O'Brien M, Montenont E, Hu L, Nardi MA, Valdes V, Merolla M, Gettenberg G, Cavanagh K, Aberg JA, Bhardwaj N, Berger JS. Aspirin attenuates platelet activation and immune activation in HIV-1-infected subjects on antiretroviral therapy: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(3):280-8.
19. Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P; SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;375(9712):396-407.
20. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, Nguyen T, Ebrahimi R, White K, Piontkowsky D. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):581-9.
21. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C, Meynard JL, Gras G, Partisani M, Teicher E, Mahamat A, Rodenbourg F, Launay O, Costagliola D; FHDH-ANRS CO4. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study. *AIDS*. 2012;26(18):2345-50.
22. Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017; Seattle, WA. Erişim adresi: <http://www.croiconference.org/sessions/dolutegravir-maintenance-monotherapy-hiv-1-randomized-clinical-trial>. Erişim tarihi: 06.08.2018.
23. Baril JG, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, Walmsley S. Dual therapy treatment strategies for the management of patients infected with HIV: A systematic review of current evidence in ARV-naive or ARV-experienced, virologically suppressed patients. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148231.

BÖLÜM 5

ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM



BÖLÜM 5. ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM

5.1. Çocuklarda Antiretroviral Tedavi

Kontrolsüz ve sürekli HIV replikasyonu bağışıklık sistemine zarar vermekte ve AIDS'in progresyonuna neden olmaktadır. Viral yükün miktarı hastalığın ilerleme derecesini, CD4 T hücre sayıları ise fırsatçı enfeksiyonların ve HIV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonların artma olasılığını yansıtmaktadır. Günümüzde antiretroviral tedavi (ART) ile virüs baskılanması sonucu hastalığın kronik sürecinin önüne geçilmektedir, fakat virüs tam olarak eradike edilememektedir.

Tedaviye erken başlanması, klinik semptom veya immün sistem baskılanması geliştiğinde başlanan geç tedaviye göre morbitide ve mortaliteyi daha iyi azaltmaktadır. Günümüzde HIV ile yaşayan çocuklarda sağ kalım artmış olsa bile tedavi seçeneklerinin sınırlı oluşu önemli bir sorundur.

HIV enfeksiyonunun patogenezi ve ART kullanımının altındaki virolojik ve immünolojik ilkeler genellikle HIV ile yaşayan tüm bireyler için benzer olmakla birlikte bebeklerde, çocuklarda ve HIV ile yaşayan ergenlerde bazı farklılıklar mevcuttur. Bunlardan tedavi için;

1. CD4 T lenfositinin hücre sayımlarının yaşa göre farklılıkları,
2. Perinatal HIV enfeksiyonu olan bebeklerde, HIV enfeksiyonu olan ergenlerde ve erişkinlerde olduğundan daha yüksek plazma viral yük varlığı,
3. İlaç emilim, dağılım, metabolizma ve temizleme ile ilgili organ sistemlerinin devam eden gelişimi ve olgunlaşması nedeniyle yaş ile birlikte farmakokinetik parametrelerde değişikliklerin olması,
4. Büyüyen, immünolojik olarak olgunlaşmamış bireylerde HIV enfeksiyonunun klinik bulguları ve tedavi yaklaşım farklılıkları,
5. HIV ile yaşayan çoğu çocuk için perinatal yolla enfeksiyon bulaşı, perinatal HIV enfeksiyonu olan çocukların in-utero, intra-partum ve/veya post-partum neonatal ART kullanımını önemlidir.

HIV ile yaşayan çocuklarda ART başlanmadan önce HIV enfeksiyonunun durum değerlendirilmesi (viral yükün miktarı, CD4 T hücresi immün baskılanma derecesi, klinik tablo) yapılır. Bunun dışında hastanın yaşı, daha önce antiretroviral ilaç kullanıp

kullanmadığı varsa ilaç direnci, tüberküloz, hepatit B, hepatit C, kronik karaciğer ve/veya böbrek hastalığı gibi eşlik eden bir hastalığı olup olmadığı değerlendirilir. Laboratuvarında ART başlangıcında; tam kan sayımı, kan biyokimyası (elektrolitler kreatinin, glukoz, hepatik transaminazlar dâhil), lipid profili (kolesterol, trigliserid), kan gazı ve tam idrar tetkiki yapılması da ART ilaçları ile ilgili istenmeyen etkileri takip etmede faydalı olacaktır.

‘Başlangıç tedavisi en az iki farklı mekanizma ile etki eden (iki farklı ART ilaç grubundan) ve en az 3 ilaçtan oluşan kombine antiretroviral tedavi şeklinde olmalıdır’.

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda tedavinin başlıca **hedefleri**;

- Virüs çoğalmasını sürekli ve etkin şekilde baskılamak,
- İmmün sistem fonksiyonlarını tamir etmek ve korumak,
- HIV ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve önlemek,
- Virüse ait ilaç direnç mutasyonlarının oluşmasını önlemek,
- İlaç toksisitesini en aza indirmek,
- Normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesini sağlamak,
- Cinsel olarak aktif adölesanlarda partnere cinsel bulaşı azaltmak,
- Adölesan ve gebe ise perinatal bulaşı azaltmak,
- Hayat kalitesini artırmaktır.

5.1.1. Kime, Ne Zaman Tedavi ?

HIV enfeksiyonunun erken evrelerinde agresif tedavi, HIV enfeksiyonu daha karmaşık ve potansiyel olarak daha patojen bir duruma gelmeden viral replikasyonun kontrolünü sağlar. Çocuk yaş grubunda da farklı görüşler olmakla birlikte CD4 T hücre sayısı, viral yük ve yaştan bağımsız, tanı konur konmaz ART başlanmalıdır. Zamanlama açısından, hastanın 1 yaşın altında olup olmadığı, fırsatçı bir enfeksiyon varlığı, CD4 T hücre sayısı ve HIV ile ilişkili semptomlarının derecesi, tedavinin ne kadar acil (1-2 hafta içinde) başlanacağına karar vermede yardımcıdır. Bununla birlikte çocuklarda tedavinin genç yaşta başlanması ve muhtemel ART ömür boyu devam edeceği için ilaç uyumu ve toksisite ile ilgili sorunlar artık **daha önem kazanmaktadır**.

5.1.2. Hangi İlaç, Hangi Tedavi ?

Antiretroviral Tedavide Kullanılan İlaçlar

- Virüsün hücre içine girişini engelleme (**CCR5 antagonisti, füzyon inhibitörü**),
- Viral replikasyonunun erken dönemde durdurulması(**Nükleozid ve nükleotid analogu olan reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI/NtRTI) ve nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)**),
- Viral integrasyonun engellenmesi (**İntegraz inhibitörleri**),
- Virüs proteazları aracılığıyla proteinlerinin ayrılmasına müdahale (**Proteaz inhibitörleri, PI**) gibi mekanizmalarla etki ederler.

Nükleozid ve Nükleotid Analogu Olan Reverse Transkriptaz İnhibitörleri

NRTI'ların, DNA yapıtaşlarına benzer yapıları vardır. DNA içine dâhil olduklarında nükleozidlerin birleşmesini engelleyerek viral DNA sentezini inhibe ederler. NRTI'lar; viral RNA'nın DNA içine revers transkripsiyonundan sorumlu HIV revers transkriptaz enzimini inhibe eder. NRTI'lar arasında timidin analogları (örn: zidovudin) aktif veya bölünen hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurken timidin olmayan analoglar (örn: lamuvidin) aktif olmayan, dormant (bölünmeyen) hücrelerde aktivitesi daha fazladır. NRTI'lar ART'nin bel kemiğini oluştururlar, genellikle NNRTI'lar veya PI'lar ile birlikte kullanılırlar. NRTI'lar/NtRTI'lar mitokondrial sentezi inhibe ederler, mitokondrial fonksiyonlarda bozukluk nedeni ile periferik nöropati, myopati, pankreatit daha nadir olarak laktik asidoz, hepatik steatoz ve kardiyomyopati gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Revers transkriptaz enziminin katalizör bölgesine bağlanarak tahrip ederler. HIV-2 ve diğer retrovirüslere etkili değildir. NNRTI'ları esas alan tedavi rejimleri, PI rejimleri kadar etkin ve daha az toksiktir. Daha az hap yükü vardır, kullanımı daha kolaydır ve tedavi uyumu daha iyidir. Hepatik toksisite (transaminazlarda asemptomatik yükselme, klinik hepatit, hepatit ile birlikte hipersensitivite reaksiyonları) görülebilir. NNRTI'larda tek bir mutasyonla ilaç direnci gelişebilir. Hepatik enzimler yoluyla metabolize olması nedeni ile çoklu ilaç etkileşimleri görülebilir.

Proteaz İnhibitörleri

Viral replikatif döngü boyunca önemli rolleri mevcuttur. Virüs proteinlerinin sentezlenmesi için kritik öneme sahip olan proteaz enzimini inhibe ederler. PI'larda direnç için birden fazla mutasyona ihtiyaç vardır ve direnç genellikle yavaş gelişir. PI'ların toksisitesi (hiperglisemi, lipodistrofi sendromu, hiperlipidemi gibi), NNRTI'lara göre daha fazladır. Birçok proteaz inhibitörü, tedavi edici dozlarda olmayan CYP3A4'ü inhibe eden ve diğer PI'ların konsantrasyonunu artıran ritonavirle birlikte aynı anda uygulanmaya ihtiyaç duyarlar. Ritonavirin, farmakokinetik olarak güçlendirici (booster) bir rolü vardır. Hepatik enzimler yolu ile metabolize olması nedeni ile çoklu ilaç etkileşimleri görülebilir.

Giriş ve Füzyon İnhibitörleri

Virüsün hücre içine girişini engellerler. Enfuvirtid ve maravirok bu grup içinde yer almaktadır.

İntegraz İnhibitörleri

Viral genomun bütünleşmesini engellerler. Bu grup içinde dolutegravir, elvitegravir ve raltegravir yer almaktadır (Tablo 9) (Tablo 10).

Tablo 9. Antiretroviral İlaçlar, Formülasyonları, Pediatrik Onay ve Türkiye'de Bulunma Durumları

İLAÇ İSMİ	FORMULASYON	PEDİATRİK ONAY (Yaş)	TÜRKİYEDE BULUNMA DURUMU
Nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri			
Abakavir	Tablet Süspansiyon	≥ 3 ay	Tablet formu *300 mg Kombine tablet formu *300 mg abakavir+ 150 mg lamivudin+ 300 mg zidovudin *50 mg abakavir+ 600 mg dolutegravir+ 30 mg lamivudin
Emtrisitabin	Pediatrik oral solüsyon Kapsül Tablet	Tüm yaşlar	Kombine tablet formu *245 Tenofovir disoproksil + 200 mg emtrisitabin * 150 mg Elvitegravir + 150 mg kobisistat + 200 mg emtrisitabin + 10 mg tenofovir * 150 mg Elvitegravir+150 mg kobisistat+200 mg emtrisitabin + 300 mg tenofovir

Tablo 9. Antiretroviral İlaçlar, Formülasyonları, Pediatrik Onay ve Türkiye’de Bulunma Durumları (Devam)

Lamivudin	Oral solüsyon Tablet	Tüm yaşlar	Süspansiyon formu *10 mg/ml Tablet formu * 150 mg * 100 mg Kombine tablet formu * 150 mg lamivudin +300 mg zidovudin * 300 mg abakavir+ 150 mg lamivudin+ 300 mg zidovudin ** 50 mg abakavir+ 600 mg dolutegravir+ 300 mg lamivudin
Tenofovir DF	Oral toz Tablet	≥2 yaş	Tablet formu * 245 mg Kombine tablet formu * 245 Tenofovir disoproksil + 200 mg emtrisitabin * 150 mg Elvitegravir + 150 mg kobisistat + 200 mg emtrisitabin + 10 mg tenofovir
Zidovudin	Şurup Kapsül Tablet Enjeksiyon/IV infüzyon için flakon	Tüm yaşlar- prematüreler dahil	Süspansiyon formu * 50 mg Kapsül Formu *250 mg Tablet formu *300 mg Enjeksiyon formu *200 mg Kombine tablet formu * 150 mg lamivudin +300 mg zidovudin * 300 mg abakavir+ 150 mg lamivudin+ 300 mg zidovudin
Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri			
Efavirenz	Kapsül Tablet	≥3 ay ve ≥3 kg’ dan itibaren (ama tercihen ≥3 yaş ve ≥ 10 kg)	Tablet formu *600 mg
Etravirin	Tablet	≥ 6 yaş ve ≥ 16kg	Tablet formu * 100 mg
Nevirapin	Süspansiyon Tablet	Doğumdan itibaren	Tablet formu * 200 mg
Rilpivirin	Tablet	≥ 12 yaş ve ≥35kg	Tablet formu * 25 mg

Tablo 9. Antiretroviral İlaçlar, Formülasyonları, Pediatrik Onay ve Türkiye’de Bulunma Durumları (Devam)

Proteaz inhibitörleri			
Atazanavir	Kapsül Toz paket Tablet	≥ 3 ay ve ≥10kg	
Darunavir	Oral Süspansiyon Tablet	≥3 yaş ve ≥10kg	Tablet formu * 400 mg * 600 mg
Fosamprenavir	Oral süspansiyon Tablet	>6 ay (ritonavir ile güçlendirilmiş formu için)	Tablet formu * 700 mg
Indinavir	Kapsül	Adölesan	Kapsül formu * 400 mg
Lopinavir/Ritonavir	Pediatrik Oral Solüsyon Tablet	≥14 günlük ve post-menstruel yaşı 42 haftayı doldurmuş olmalı	Tablet formu * 200 mg/ 50 mg
Füzyon İnhibitörü			
Enfuvirtid	Enjeksiyon için liyofilize toz form	≥ 6 yaş	-----
Giriş İnhibitörü			
Maravirok	Tablet Oral solüsyon	≥ 2 yaş ve ≥ 10kg	Tablet formu 150 mg 300 mg
İntegraz İnhibitörleri			
Dolutegravir	Tablet	≥ 12 yaş ve ≥40kg	Tablet formu * 50 mg Kombine tablet formu * 50 mg abakavir+ 600 mg dolutegravir+ 30 mg lamivudin
Elvitegravir	Tablet	≥ 12 yaş ve ≥35 kg	Kombine tablet formu *Elvitegravir+kobisistat+embrisitabin+tenofovir *150 mg Elvitegravir + 150 mg kobisistat + 200 mg emtrisitabin + 10 mg tenofovir
Raltegravir	Oral süspansiyon Tablet	≥4 haftalık ve ≥3 kg	Tablet formu * 400 mg

Tablo 10. Çocuklarda Kullanılan Antiretroviral İlaçların Yan Etkileri ve Dikkat Edilmesi Gereken Başlıca Noktalar

İLAÇ İSMİ	YAN ETKİLER	DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR
Nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri		
Abakavir	Bulantı, kusma, ishal, anoreksi, ateş, baş ağrısı, döküntü** , Hipersensitivite, laktik asidoz, nefes açlığı, farenjit, steatozun eşlik ettiği ciddi hepatomegali, pankreatit, karaciğer enzimlerinde artış, kreatininde artış, kreatinin fosfokinazda artış, karın ağrısı lenfopeni, pulmoner infiltrasyon	Yiyeceklerle birlikte verilebilir. Abakavir hipersensitivitesi özellikle HLA-B*5701' pozitif olanlarda görülür. Abakavir başlanmadan önce HLA-B*5701 için genetik tarama yapılmalı ve eğer tespit edilirse abakavir verilmemelidir.
Emtrisitabin	Ciltte renk değişiklikleri/hiperpigmentasyon, baş ağrısı, uykusuzluk, ishal, kusma, döküntü , nötrojeni, laktik asidoz ile birlikte hepatik steatoz	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. Hepatit B'li hastalarda ciddi akut alevlenmelere neden olabilir, bu nedenle bu hastalarda emtrisitabin kullanırken yakın izlem önerilir ve ilaç başlanmadan önce hepatit B açısından taranmalıdır.
Lamivudin	Baş ağrısı, kusma , pankreatit, periferik nöropati, laktik asidoz ile birlikte hepatik steatoz, lipodistrofi/lipoatrofi, karaciğer enzimlerinde artış, laktik asidoz, ciddi hepatomegali ile birlikte olan hepatik steatoz	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda lamivudin kesildikten sonra hepatit alevlenmesi görülebilir. Lamivudin başlanmadan önce hepatit B açısından tarama yapılmalıdır. Şurup formu oda sıcaklığında saklanmalıdır. Zidovudin ile birlikte kombinasyonu, zidovudine karşı direnç gelişimini önleyebilir.
Tenofovir	Bulantı, kusma, ishal, şişkinlik , halsizlik, hepatik steatoz ile birlikte laktik asidoz, hepatomegali, kemik dansitesinde azalma, renal toksisite (renal yetmezlik, proksimal renal tübüler disfonksiyon)	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilmekle birlikte yağlı yiyeceklerle birlikte alınması emilimini artırır. Atazanavir veya lopinavir/ritonavir ile kombine edildiğinde tenofovirin konsantrasyonunda artışa neden olur, toksisite yönünden dikkatli olunmalıdır. Tenofovire başlanmadan önce Hepatit B açısından tarama yapılmalıdır. Tenofovir kesildikten sonra hepatit alevlenmesi görülebilir.
Zidovudin	Kemik iliği süpresyonu, baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, anoreksi , karaciğer toksisitesi, laktik asidoz ile birlikte hepatik steatoz, myopati, myozit, yağ dağılımında dengesizlik, lipoatrofi, tırnakta pigmentasyon, ilk trimesterde maruz kalınması nedeniyle hipospadias riskinde artış, insülin direnci, diabetes mellitus	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. Kemik iliği süpresyonunda tedaviye ara vermek gerekebilir, kan değerlerini yükseltmek için destek tedavisine (filgrastim, eritropoetin gibi) ihtiyaç olabilir. Kombine formların kreatinin klerensi < 50 mL/dk veya diyalize giren veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılması önerilmez. Gansiklovir, valgansiklovir, interferon alfa ve ribavirin gibi kemik iliğini baskılayıcı/sitotoksik ajanlarla birlikte kullanım hematolojik toksisite riskini artırmaktadır. Doksorubisin, zidovudinin aktif forma geçişini inhibe edebileceği için birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Rifampisin zidovudinin metabolizmasını artırabilirken, simetidin, valproik asit, flukanazol metabolizmasını azaltabilir. Nükleozid analogları, zidovudinin antiviral aktivitesini antagonize eder.

Tablo 10. Çocuklarda Kullanılan Antiretroviral İlaçların Yan Etkileri ve Dikkat Edilmesi Gereken Başlıca Noktalar (Devam)

Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri		
Efavirenz	Cilt döküntüleri, santral sinir sistemi (SSS) anormallikleri (örn: baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, halüsinasyon, konsantrasyon bozukluğu, intihar eğilimi anormal rüyalar) karaciğer enzimlerinde artış, potansiyel teratojenite, lipohipertrofi	Çok yağlı yiyeceklerle birlikte alınması önerilmez. SSS yan etkileri nedeniyle ilk 2-4 hafta yatarken alınması önerilir. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimi üzerinde inhibe/indükleyici etkileri vardır (indükleyici etkisi inhibitör etkisinden daha kuvvetlidir).
Etravirin	Bulantı, döküntü, ishal, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati	Her zaman yiyeceklerle birlikte verilmelidir. Etravirin sonrası ciddi bir döküntü olursa devamında hayatı tehdit edici bir reaksiyon gelişebileceğinden tedavi durdurulmalıdır. CYP3A4 enzimlerinin indükleyicisi, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimlerinin inhibitörüdür, bu nedenle birlikte verildiği ilaçlarla etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Kalsiyum, zidovudin veya diğer NNRTI' lar ile birlikte kullanılmaz.
Nevirapin	Deri döküntüsü, baş ağrısı, ateş, bulantı, anormal karaciğer enzimleri, hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonları	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. Nevirapin ile birlikte ciddi döküntü, döküntü ile birlikte karaciğer enzimlerinde yükselme veya eşlik eden ateş, ağız lezyonları, konjunktivit gibi bulgular gelişirse tedavi kesilmelidir. Sitokrom P450 3A4 enzimlerinin (CYP3A ve CYP 2B6) aktivitesini indükler ve PI konsantrasyonunu azaltır. Lopinavir metabolizmasını artırır. Atazanavir ile birlikte verilmemelidir. Oral kontraseptifler etkilenebilir.
Rilpivirin	Depresyon, uykusuzluk, baş ağrısı, döküntü, hepatotoksisite	En az 500 kalorili bir yemekle alınmalı. Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Antiasit alınımından en az 2 saat önce veya 4 saat sonra alınmalıdır. Diğer nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Torsades des Pointes yapan ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır. HIV-RNA > 100.000 kopya/ml'nin üzerinde ise kullanılmamalıdır.
Proteaz inhibitörleri		
Atazanavir	İndirekt hiperbilirubinemi, baş ağrısı, artralji, bulantı-kusma, ateş, baş dönmesi, depresyon, uykusuzluk, ishal, parastezi, EKG de PR intervalinde uzama, döküntü, nefrolitiazis, diabetes mellitus, hiperglisemi, ketoasidoz, Stevens- Johnson sendromu, yağ dağılımında bozukluk, transamillazlarda yükseklik, hepatotoksisite, hemofili hastalarında kanama riskinde artış	Emilimin artması için yiyeceklerle birlikte verilmesi önerilir. Emilimi gastrik pH'dan etkilenir (Düşük pH, ilaç konsantrasyonunu azaltır). Atazanavir, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ve UGT1A1 enzimlerini inhibe ettiği için birlikte verilen ilaçlarla etkileşimine dikkat edilmelidir. Nevirapin ile birlikte verilmemelidir.

Tablo 10. Çocuklarda Kullanılan Antiretroviral İlaçların Yan Etkileri ve Dikkat Edilmesi Gereken Başlıca Noktalar (Devam)

Darunavir	Bulantı- kusma, abdominal ağrı, ishal, yorgunluk, baş ağrısı, deri döküntüleri, karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatotoksisite, hiperglisemi, yağ dağılımında bozukluk, hiperlipidemi, ateş, kristalüri, hemofili hastalarında kanama riskinde artış	Mutlaka yiyeceklerle birlikte verilmelidir. Sülfâ- içeren bir kısmı olduğu için potansiyel çapraz duyarlılık açısından sülfamid alerjisi olan kişilerde dikkat edilmelidir. Sisaprid, ergoalkoloid, benzodiazepinler, pimozyd ve diğer ana CYP3A4 substratları ile eş zamanlı kullanılması kontrendikedir. CYP3A4 inhibitör /indükleyicileri ile birlikte kullanılırken ihtiyatla hareket edilmelidir. Ritonavir ve cobisistat, darunavir plazma konsantrasyonunu artırır. Darunavir/cobisistat kombinasyonunu efavirenz, nevirapin, etravirin ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörleri (fosemprenavir, sakunavir, tipranavir dahil) ile birlikte kullanımı önerilmez.
Lopinavir/Ritonavir	Bulantı-kusma, ishal, baş ağrısı, halsizlik , hiperlipidemi, yağ dağılımında bozukluk, hiperglisemi, diabetes mellitus, pankreatit, hepatit, EKG de PR intervalinde uzama, hemolitik anemi, hemofililerde spontan kanama	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. CYP3A4' ü kullanan ilaçlarla çoklu ilaç etkileşimleri görülebilir. Prematürelde doğum sonrası erken dönemde toksisite riskinde artış nedeni ile kullanılmamalıdır.
Füzyon İnhibitörü		
Enfuvirtid	Enjeksiyon yapılan yerde meydana gelen lokal reaksiyonlar (örn: ağrı, eritem), hipersensivite, bakteriyel pnömoni insidansında artış, ateş, bulantı- kusma, titreme, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipotansiyon, immün aracılı reaksiyonlar (Gullian – Barre sendromu, glomerülonefrit gibi). Antibiyotik tedavisi gerektiren lokal bölge selülitleri olabilir.	Subkutanöz olarak verilmeli, intramuskuler uygulamalar reaksiyonların şiddetini artırır.
Giriş İnhibitörü		
Maravirok	Ateş, üst solunum yolu enfeksiyonları benzeri semptomlar, döküntü, karın ağrısı, baş dönmesi, kas-iskelet sistemi ile ilgili semptomlar, kardiovasküler anormallikler, kolestatik sarılık, rabdomyoliz, myozit, osteonekrozis, viral menenjit, pnömoni	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. CYP3A4 ve P glikoproteininin substratıdır ve çoklu ilaç etkileşimleri görülebilir. Karaciğer hasarı ve kardiyak hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.CCR5- tropik virüslerde kullanılabilir. Eğer CXCR4 veya karışık/ikili tropik HIV mevcutsa kullanılmaz bu nedenle ilaç başlanmadan önce bu tarama yapılmalıdır.
İntegraz İnhibitörleri		
Dolutegravir	Uykusuzluk, baş ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. UGT1A1 ve CYP450 (CYP3A'nın substratıdır. Laksatifler, sükralfat, demir veya kalsiyum desteklerinden veya tampon medikallerden 2 saat önce veya 6 saat sonra verilmesi önerilir. Kreatinin tübüler sekresyonunu azaltır ama glomerüler filtrasyon hızını değiştirmez. Dolutegravir, etravirinle tek başına ve nevirapin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Tablo 10. Çocuklarda Kullanılan Antiretroviral İlaçların Yan Etkileri ve Dikkat Edilmesi Gereken Başlıca Noktalar (Devam)

Elvitegravir	Kusma, ishal, serum kreatinin ve üre artışı, kemik mineral dansitesinde azalma, laktik asidoz, steatozun eşlik ettiği hepatomegali	Yiyeceklerle birlikte verilmelidir. CYP3A4 aracılığı ile metabolize olur ve CYP2D6 enzimini indüklediği için çoklu ilaç etkileşimine neden olabilir. Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
Raltegravir	Başağrısı, baş dönmesi, bulantı, halsizlik, uykusuzluk, ishal, karın ağrısı, kusma, myopati, rabdomyoliz, hipersensitivite, Stevens- Johnson sendromu, kreatinin fosfokinazda artış, depresyon	Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir. Kronik hepatit B ve/veya C hastalarında hasta olmayanlara göre karaciğer enzimlerini daha fazla etkileyebilir. UGT1A1 glukuronidasyon aracılığı ile metabolize olur ve rifampisin, tipranavir gibi bu enzimi indükleyen ilaçlar raltegravir plazma düzeyini azaltabilir, atazanaviri artırabilir. Efavirenz, etravirin, antiasitler (magnezyum hidroksit, alüminyum hidroksit veya kalsiyum karbonat içerenler) raltegravir plazma düzeyini azaltır. Film kaplı tablet, çiğneme tabletleri ve şurup formu birbirinin yerine geçen ilaçlar değildir.

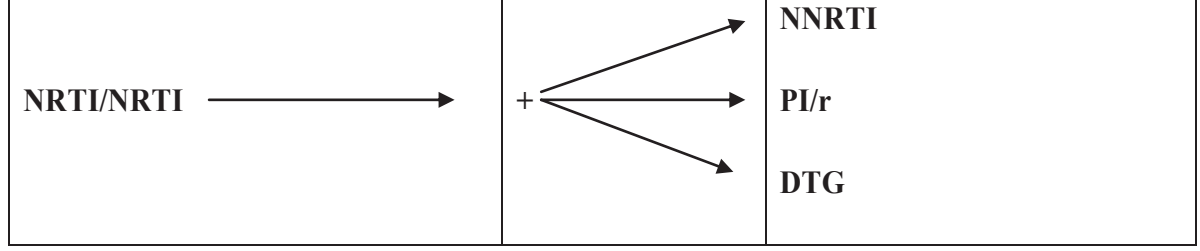
** Koyu renkli yazılanlar sık görülen yan etkilerdir.

5.1.3. İlk Kez Tedavi Başlanacak Hastalarda Antiretroviral Tedavi Yaklaşımları

Antiretroviral ilaçlar ve tedavi rejimleri, ilk (birinci) tercih ve alternatif ilaçlar ve rejimler olarak ikiye ayrılabilir. Birinci tercih ilaçlar ve tedavi rejimleri, HIV ilaç rehberleri ve yayınlar göz önüne alınarak ilk tercih yaklaşımlardır. Kullanımı kolay, daha az toksik, uzun süre viral baskılanma yapan ve çocuklarda kullanımı hakkında daha fazla bilgi olan ilaçlardır. Alternatif ilaçlar ise HIV enfeksiyonunda etkinliği gösterilmiş ancak birtakım dezavantajları olan, çocuklardaki kullanım tecrübeleri daha kısıtlı olan ilaçlardır.

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda tedavide tek ilaç tercih edilmez. Kombine antiretroviral tedavi başlanılmaktadır. İlk kez tedavi alacak çocuklarda iki nükleozid/nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri ile birlikte bir nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü veya güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü veya integras inhibitörü olan bir ilaç seçilebilir. Bununla birlikte iki nükleozid/nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri ile birlikte integras inhibitörlü tedavi rejimleri ile ilgili diğer kombinasyonlara göre daha sınırlı bilgi mevcuttur ama virüs ilaç direncine göre bu grup da seçilebilir. İlaç seçimi yapılırken yaş bir belirleyici olarak kullanılabilirse de, vücut ağırlığı (14 günlük küçük bebekler hariç), belirli bir ilacın seçilmesine yönelik öneride hastanın viral ilaç direnci ile birlikte daha iyi bir belirleyicidir.

Şekil 11. Tedavi Başlangıç Kombinasyonunu Belirleme



5.1.3.1. Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri

(İki nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (temel) + nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü)

Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri uzun yarı ömürlüdür. PI'lara göre daha az dislipidemi ve yağ dağılımında bozukluğa neden olurlar. Bununla birlikte tek mutasyon ile direnç gelişebilir. Hepatik enzimler yolu ile metabolize olduğu için çoklu ilaç etkileşimleri görülebilir. Nadir de olsa hepatik toksisite ve hayatı tehdit eden cilt döküntüleri görülebilir (Tablo 11).

Tablo 11. Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri ve Özellikleri

Kombinasyon	Kullanım Yaşı	Tercih Sırası	Açıklama
2 NRTI + Efavirenz	≥ 3 ay	<u>Alternatif</u> (≤ 3 yaş-< 12 yaş)	*Kullanım yaşı ≥ 3 ay olmakla birlikte 3 ay-3 yaş arasında farmakokinetiğindeki değişkenlik nedeni ile kullanımı önerilmemektedir. *Efavirenz günlük tek doz ve yiyeceklerle birlikte alınabilir. * Potansiyel nöropsikiyatrik yan etki, * Gebeliğin ilk trimesterinde teratojenik etki görülebilir.
2 NRTI +Etravirin	≥6 yaş	Sınırlı pediatrik veri olması nedeni ile başlangıç ART olarak önerilmez.	*Diğer bazı ART ilaçları ile çoklu etkileşim

Tablo 11. Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri ve Özellikleri (Devam)

2 NRTI + Nevirapin	≥ 15 gün	*İlk tercih (Doğum <14 gün) *Alternatif (14 gün <3 yaş) *Post-pubertal kızlarda özel durumlarda kullanım	*Yiyeceklerle birlikte alınabilir. *Efavirenzle karşılaştırıldığında daha düşük virolojik yanıt *Hepatotoksisite *Döküntü
2 NRTI + Rilpivirin	≥ 12 yaş	Alternatif (≥12 yaş ve ≥35kg ve HIV viral yük ≤100.000 kopya)	*Günde tek doz *Direnç için düşük bariyer *HIV viral yük 100.000 kopya üzerinde kullanılmamalı

5.1.3.2. Proteaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri**(İki nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (temel) + proteaz inhibitörü (güçlendirilmiş veya güçlendirilmemiş)**

Proteaz inhibitörlerinin virolojik yanıtları oldukça iyidir ve direnç gelişimleri NNRTI'lara göre daha düşüktür. Dislipidemi, insülin direnci gibi yan etkileri ve hepatik enzimler yolu ile metabolize olması nedeni ile çoklu ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Ritonavir, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) izoenziminin güçlü bir inhibitörüdür. Düşük dozlarda bir farmakokinetik güçlendirici olarak bazı PI' lar ile birlikte verildiğinde bu ilaçların yarılanma ömrünü uzatarak ilaç etki süresinin uzatır. Şu anda lopinavir/ritonavir'in birlikte olan formülasyonu mevcuttur. Güçlendirme için kullanılan ritonavirin hiperlipidemiye artırıcı etkisi ve ilaç-ilaç etkileşimleri bulunmaktadır (Tablo 12).

Tablo 12. Proteaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri ve Özellikleri

Kombinasyon	Kullanım Yaşı/Ağırlık	Tercih Sırası	Açıklama
2 NRTI + Atazanavir/Ritonavir	≥ 3 ay ve ≥ 5 kg	İlk tercih tdv (≥ 3 yaş) Alternatif tdv (>3ay-<3 yaş ve 5-25 kg arası)	*Atazanavir genellikle ritonavir ile güçlendirilir ve çocuklarda güçlendirilmemiş atazanavir önerilmez. *Günde tek doz *Yiyeceklerle birlikte verilmeli. *İndirekt hiperbilirubinemi *EKG'de PR intervalinde uzama yapabilir. *Ritonavir birçok ilaçla etkileşime girer.

Tablo 12. Proteaz İnhibitörünü Esas Alan Tedavi Rejimleri ve Özellikleri (Devam)

2 NRTI + Darunavir/Ritonavir	≥ 3 yaş	<u>İlk tercih tdv</u> (≥3 yaş-6yaş< çocuklar ve ≥12 yaş ergenler ve ≥ 40 kg)	*Virolojik gücü ve genetik bariyeri yüksek *Yiyeceklerle birlikte verilmeli *Günde 1-2 doz (Yaşa göre ve HIV proteaz direncine göre doz aralığı değişmektedir) *Ritonavir birçok ilaçla etkileşime girer.
2 NRTI +Lopinavir/Ritonavir	≥ 30 kg	<u>İlk tercih tdv</u> (postmenstrual ≥ 42 hafta ve postnatal 14 gün ≤ - <3 yıl)	*Şurup formu yiyeceklerle birlikte alınmalı, tablet formu için ise şart değildir. *EKG'de PR ve QT intervalinde uzama yapabilir. *Yenidoğanlarda <u>İlk tercih tedavi</u> olarak verilmemelidir (≥ 30 kg üzerindeki çocuklar ve ergenlerde kullanımı uygundur). *Ritonavir birçok ilaçla etkileşime girer.

5.1.3.3. İntegraz İnhibitörlerini (İntegraz Dizi Transfer İnhibitörleri) Esas Alan Tedavi Rejimleri

İntegraz inhibitörlerinin virolojik etkinlikleri iyidir, ilaç etkileşimleri ve ilaca bağlı toksisiteleri daha düşüktür. Bununla birlikte pediatrik kullanımları ile bilgi diğer gruplara göre daha sınırlıdır (Tablo 13).

Tablo 13. İntegraz İnhibitörlerini (İntegraz Dizi Transfer İnhibitörleri) Esas Alan Tedavi Rejimleri

Kombinasyon	Kullanım Yaşı/Ağırlık	Tercih Sırası	Açıklama
2 NRTI + Dolutegravir	≥ 30 kg	<u>İlk tercih tdv</u> (≥ 30 kg üzerindeki çocuklar ve ergenler)	*Günlük tek doz *Yemeklerle birlikte alınabilir. *Rifampisin ile birlikte kullanımında doz aralığı ayarlaması yapılmalıdır.
2 NRTI + Elvitegravir	≥ 12 yaş ve ≥ 35 kg	<u>İlk tercih tdv</u> (≥ 12 yaş ve ≥ 35 kg)	*Günlük tek doz *Diğer bazı antiretroviral ilaçlarla kombine formları mevcuttur.
2 NRTI + Raltegravir	≥ 4 hafta ve ≥ 3 kg	<u>İlk tercih tdv</u> (≥2 yaş-< 6 yaş) <u>Alternatif tdv</u> (≥ 6 yaş) <u>Alternatif tdv (granül form için özel)</u> (≥ 4 hafta--< 2 yaş ve ≥ 3 kg)	*Yiyeceklerle birlikte verilebilir. *Nadir sistemik alerjik reaksiyon *Nadir hepatit

5.1.3.4. İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimi

İkili NRTI kombinasyonları, kombinasyon tedavilerinin bel kemiğini oluşturur. Çocukluk yaş grubunda kullanılan NRTI'lar; abakavir, didanozin, emtrisitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir disoproksil fumarat, (TDF) and tenofovir alafenamide (TAF) ve zidovudindir (Tablo 14).

Tablo 14. İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimleri

Kombinasyon	Kullanım Yaşı/Ağırlık	Tercih Sırası	Açıklama
Abakavir + Lamivudin/Emtrisitabin	≥ 3 ay	<u>İlk tercih tdv</u> (≥ 3 ay)	*Doz günde 1-2 (ilacın formülasyonu, hastanın stabilitesi ve viral baskılanmaya bağlı olarak doz aralığı değişir.) *Abakavir hipersensitivitesi özellikle HLA genotiplerinden HLA-B* 5701' e bağlı görülebildiğinden abakavir başlanmadan önce HLA-B*5701 için genetik tarama yapılmalı ve eğer tespit edilirse abakavir verilmemelidir.
Tenofovir alafenamid+ Emtrisitabin	≥ 12 yaş ve ≥35 kg ve tahmini kreatinin klerensi ≥ 30 ml/min	<u>İlk tercih tdv</u> (≥35 kg ve tahmini kreatinin klerensi ≥ 30 ml/min)	*Günde tek doz
Tenofovir disoproksil fumarat+ Lamivudin/Emtrisitabin	≥ 2 yaş	<u>Alternatif tdv</u> (Çocuklarda ve seksüel maturasyon oranı (SMO) (Tanner evrelemesi) III olan ergenlerde)	*Tenofovirin ≥ 2 yaş kullanımı olmakla birlikte kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olması nedeniyle pubertal gelişimi tamamlamış ergenlerde kullanılması daha uygundur. *Yiyeceklerle birlikte verilebilir. *Diğer NRTI'lara göre mitokondriyal toksisitesi daha azdır ve direnç gelişimi yavaştır.
Zidovudin + Lamivudin/Emtrisitabin	Doğum - ≤ 12 yaş	<u>İlk tercih tdv</u> (Doğum - ≤ 12 yaş) <u>Alternatif tdv</u> (≥12 yaş ve SMO III)	*Pediatrik deneyim çok fazla *Yiyeceklerle birlikte verilebilir. *Zidovudin kullanımına bağlı kemik iliği süpresyonu ve lipoatrofi görülebilir.

Lamivudin, emtrisitabin ve tenofovir alafenamid ve tenofovir disoproksil fumarat'ın Hepatit B'ye karşı antiviral etkinliği mevcuttur.

***Prematür bebeklerde, sadece zidovudin, lamivudin ve nevirapin için doz önerileri mevcuttur. Prematüreldeki immatür hepatic ve renal metabolizma doz aşımına ve toksisiteye neden olabilir.

*****Yenidoğanlar için doz önerileri olan antiretroviral ilaçlar:**

-Doğumdan itibaren term ve preterm bebekler: Zidovudin, lamivudin, nevirapin

-Doğumdan itibaren term yenidoğanlar: Emtrisitabin ve raltegravir

-İki haftalıktan itibaren term yenidoğanlar: Lopinavir/ritonavir (Tablo 16).

*** Antiretroviral ajanların SSS'ye geçişleri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Zidovudin, stavudin ve lamivudinin SSS'de inhibitör konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Nevirapin ve efavirenzin serebrospinal sıvıya geçebilmektedir. Proteaz inhibitörleri ise aktif olarak SSS den dışarı taşındığı için, SSS etkinliği hakkında bilgi kısıtlıdır.

Tablo 15. Bebeklerde ve Çocuklarda İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimi

İlk Tercih İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimi	
Doğum ile <3 ay arasındaki çocuklar	Zidovudin +(Lamivudin veya Emtrisitabin)
Yaşı ≥ 3 ay ile < 12 yıl arasında olan çocuklar	Abakavir +(Lamivudin veya Emtrisitabin)
	Zidovudin +(Lamivudin veya Emtrisitabin)
Yaşı ≥ 12 yıl ve SMO I-II-III olan adölesanlar	Abakavir +(Lamivudin veya Emtrisitabin)
	Tenofovir alafenamid+ Emtrisitabin
Alternatif İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimi	
Yaşı ≥ 14 gün olan çocuklar	Zidovudin + Didanosin
Yaşı ≥ 3 ay olan çocuklar	Zidovudin +Abakavir
SMO III olan adölesanlar	Tenofovir disoproksil fumarat+ (Lamivudin veya emtrisitabin)
SMO III olan ve ≥ 12 yıl olan adölesanlar	Zidovudin +(Lamivudin veya Emtrisitabin)
İlk Tercih veya Alternatif Tdv Kullanılmadığında İkili Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü Seçimi	
Yaşı ≥ 2 yıl olan çocuklar ve adölesanlar, SMO I veya II	Didanozin+ (Lamivudin veya emtrisitabin)

Tablo 16. Bebeklerde ve Çocuklarda İlk Tercih ve Alternatif Antiretroviral Tedaviler

İlk Tercih Antiretroviral Tedaviler	
Doğum ile <14 gün arasındaki bebekler*	2 NRTI+ Nevirapin
Yaşı ≥ 14 gün ile < 2 yıl arasında olan çocuklar	2 NRTI + Lopinavir/ ritonavir
Yaşı ≥ 2 yıl ile < 3 yıl arasında olan çocuklar	2 NRTI + Lopinavir/ ritonavir
	2 NRTI + Raltegravir**
Yaşı ≥ 3 yıl ile < 6 yıl arasında olan çocuklar	2 NRTI + Atazanavir /ritonavir
	2 NRTI + Darunavir/ ritonavir
	2 NRTI + Raltegravir

Tablo 16. Bebeklerde ve Çocuklarda İlk Tercih ve Alternatif Antiretroviral Tedaviler (Devam)

Yaşı ≥ 6 yıl ile < 12 yıl arasında olan çocuklar	2 NRTI + Atazanavir /ritonavir 2 NRTI + Dolutegravir***
Yaşı ≥ 12 yıl ve SMO I-II-III olan ergenler	2 NRTI + Atazanavir /ritonavir 2 NRTI + Dolutegravir*** 2 NRTI + Darunavir/ ritonavir 2 NRTI + Elvitegravir/kobisistat**
Alternatif Antiretroviral Tedaviler	
Yaşı ≥ 14 gün ile < 3 yıl arasındaki çocuklar	2 NRTI + Nevirapin (Post pubertal CD4 > 250 /mm ³ olan kız çocuklarında dikkatli kullanılmalı)
Yaşı ≥ 4 hafta ile < 2 yıl arasında ve vücut ağırlığı ≥ 3 kg olan çocuklar	2 NRTI + Raltegravir**
Yaşı ≥ 3 ay ile < 3 yıl arasında ve vücut ağırlığı ≥ 10 kg olan çocuklar	2 NRTI + Atazanavir /ritonavir
Yaşı ≥ 3 yıl ile < 6 yıl arasında olan çocuklar	2 NRTI + Efavirenz 2 NRTI + Lopinavir/ ritonavir
Yaşı ≥ 6 yıl ile < 12 yıl arasında olan çocuklar	2 NRTI + Darunavir/ ritonavir 2 NRTI + Efavirenz 2 NRTI + Lopinavir/ ritonavir 2 NRTI + Raltegravir
Yaşı ≥ 12 yıl ve SMO I-II-III olan adölesanlar	2 NRTI + Efavirenz 2 NRTI + Raltegravir** 2 NRTI + Rilpivirin****

*Yaşamın ilk 14 günü içinde tedavi planlanıyorsa nevirapin tercih edilmelidir. 14 günün sonunda ≥ 42 haftalık bebeklerde değerlendirme yapılarak gerekli durumlarda Lopinavir/ Ritonavir tedavisine geçilebilir.

**Tablet veya granül olmasına göre yaş değişebilir.

***Hasta kilosuna göre

**** Rilpivirin başlamak için ≥ 12 yaş, ≥ 35 kg ve viral yük ≤ 100.000 kopya/ml olmalı

5.1.4. İlk Kez Tedavi Başlanacak Çocuklarda Önerilmeyen Tedavi Rejimleri veya Antiretroviral Tedavi Bileşenleri

- Çocuklarda güçlendirilmemiş Atazanavir içeren tedavi rejimleri
- Yaşı ≥ 3 yaş ile 12 yaş arasındaki çocuklarda günde bir kez verilen Darunavir tabanlı tedavi rejimleri
- Güçlendirilmemiş Darunavir
- Tam doz proteaz inhibitör tedavi rejimleri
- Abakavir+ didanozin kombinasyonu
- Abakavir+ Tenofovir disoproksil fumarat
- Stavudin içeren tedavi rejimleri
- Tenofovir disoproksil fumarat+didanozin içeren tedavi rejimleri
- Üç yaşın altındaki çocuklarda Efavirenz içeren tedavi rejimleri
- Enfuvirtid içeren tedavi rejimleri

- Etravirin tabanlı tedavi rejimleri
- Elvitegravir tabanlı tedavi rejimleri
- Fosamprenavir tabanlı tedavi rejimleri
- İndinavir tabanlı tedavi rejimleri
- Günde bir kez verilen Lopinavir/ritonavir
- Maravirok tabanlı tedavi rejimleri
- Nelfinavir tabanlı tedavi rejimleri
- Sadece nükleozid revers transkriptaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri
- Üç antiretroviral ilaç sınıfını da içeren tedavi rejimleri
- Tam doz ritonavir kullanımı veya sadece proteaz inhibitörü olarak ritonavir kullanımı
- Üç nükleozid revers transkriptaz inhibitörü ve bir nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri
- Sakinavir tabanlı tedavi rejimleri
- İki yaşın altındaki çocuklarda tenofovir disoproksil fumarat içeren tedavi rejimleri
- Tipranavir tabanlı tedavi rejimleri

5.1.5. Çocuklarda Hiç Bir Zaman Önerilmeyen Rejimler veya Antiretroviral Tedavi Bileşenleri

- Monoterapi (tek ilaç)
- Tek başına 2 nükleozid revers transkriptaz inhibitörünün kullanımı
- Üçlü bir nükleozid revers transkriptaz inhibitör rejimi olarak tenofovir disoproksil fumarat + abakavir + (lamivudin veya emtrisitabin) kullanımı
- Üçlü bir nükleozid revers transkriptaz inhibitör tedavi rejimi olarak enofovir disoproksil fumarat+didanozin+ (lamivudin veya emtrisitabin) kullanımı
- Atazanavir + indinavir kullanımı
- İkili nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitör kombinasyonları
- İkili nükleozid revers transkriptaz inhibitör kombinasyonlarından lamivudin+ emtrisitabin ve stavudin+zidovudin
- Adölesan kızlarda CD4 T hücre sayısı > 250 hücre/mm³ veya adölesan erkeklerde CD4 T hücre sayısı > 400 hücre/mm³ olanlarda ilk tedavi olarak nevirapin başlamak(Yarar zarar hesabına bakılır, zorunlu kalmadıkça önerilmez.)
- Güçlendirilmemiş sakinavir, darunavir veya tipranavir kullanımı.

5.1.6. Kaynaklar

1. E.G.C. Ram Yogev, Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus). 20 ed. City: Elsevier, 2016; 1645-1666.
2. B.C. American Academy of Pediatrics. [Human Immunodeficiency Virus Infection]. In Pickering LK, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious diseases. , Human Immunodeficiency Virus Infection. Twenty-ninth edition ed. City, 2015; 453-476.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-Treatment Recommendations - Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
4. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-Introduction-Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-Clinical and Laboratory Monitoring of Pediatric HIV Infection- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
6. J.D. Lundgren, A.G. Babiker, F. Gordin, S. Emery, B. Grund, S. Sharma, A. Avihingsanon, D.A. Cooper, G. Fatkenheuer, J.M. Llibre, J.M. Molina, P. Munderi, M. Schechter, R. Wood, K.L. Klingman, S. Collins, H.C. Lane, A.N. Phillips, J.D. Neaton, Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection, N Engl J Med. 373 (2015) 795-807.
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-When to Initiate Therapy in Antiretroviral-Naive Children -Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
8. G.K. Siberry, R. Hazra, Management of HIV Infection. In: Sarah S. Long LKP, Charles G. Prober editor. 4. ed. City, 2012; 664-672.
9. What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children. City, 2015.
10. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-Pediatric Antiretroviral Drug Information--Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children -Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
12. Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information. City, 2015.

13. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-Antiretroviral Management of Newborns with Perinatal HIV Exposure or Perinatal HIV-Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. - Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.

14. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection-What Not to Start: Regimens Not Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children -Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Erişim adresi:<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.

5.2. Çocuklarda Tedavi Başarısızlığının Değerlendirilmesi

Tedavi başarısızlığı; virolojik başarısızlık, immünolojik başarısızlık veya klinik başarısızlık (ya da bu üçünün farklı kombinasyonları) olarak sınıflandırılabilir. Virolojik veya immünolojik başarısızlık için mutlaka tekrarlayan laboratuvar testleri ile doğrulama yapmak gerekir.

Virolojik Başarısızlık: Tüm çocuklarda, tedavinin 6. ayından sonra tekrarlanan plazma viral yükünün >200 kopya/ ml olması şeklinde tanımlanır. İlk tedaviye tam olmayan bir yanıt veya tedavi sonrası viral baskılanmanın ardından tekrar bir yükselme şeklinde olabilir.

İmmünolojik Başarısızlık: Tedaviye immünolojik yanıtın suboptimal olması veya immünolojik yanıtta düşüş olarak tanımlanmaktadır. Ciddi immün yetersizlikteki yaşa özel CD4 T lenfosit değerleri/yüzdeleri temel alınarak immünolojik yanıt değerlendirilir. Çocuklarda immünolojik açıdan değerlendirme sırasında CD4 T lenfosit parametrelerindeki yaşa bağlı olarak normal düşüşler dikkate alınmalıdır.

Klinik Başarısızlık: Tedavi boyunca yeni bir fırsatçı enfeksiyon gelişmesi ve/veya HIV enfeksiyonu progresyonunu gösteren klinik kanıt bulunması olarak tanımlanır. Klinik başarısızlık hızlı ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tedavinin yeni başladığı ilk aylardaki hastanın kliniğindeki değişiklikler, klinik başarısızlık olarak değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Erken dönemdeki bu klinik değişiklikler hastanın immünolojik sistemindeki iyileşmeye bağlı olabilir. Bu nedenle erken dönemde yapılacak tedavi değişikliklerinden bu hastalar fayda görmeyebilir. Virolojik, immünolojik ve klinik yanıt hepsi aynı anda ve aynı şekilde (başarı-başarısızlık) olmayabilir. Örneğin virolojik baskılanma immünolojik iyileşmeye göre çok daha kısa sürede olabilir.

Bazı antiretroviral ilaçlar veya kombinasyonları (örn: tenofovir içeren tedavi rejimleri) CD4 T lenfosit yanıtında körelmeye neden olabilirler. Kemoterapi, steroid gibi bazı önemli ilaçlarda veya tüberküloz, malnütrisyon gibi durumlarda da CD4 T lenfosit değerleri düşük olabileceğinden başarısızlık değerlendirilirken bu gibi durumların dikkate alınması gerekir. Yeterli immünolojik yanıt ve viral süpresyon varken klinik yanıt yeterli değilse tedavi başarısızlığı dışında akla BYYS (Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu), malnütrisyon, daha önce fark edilmemiş ve var olan bir hastalık, daha önceki organ hasarlarının klinik bulguları (vaskülopati, inme), HIV ilişkili olmayan başka bir hastalığın ve durumun klinik bulguları akla gelmelidir.

Tedavi başarısızlığında tedavi değişimleri esas olarak virolojik başarısızlığa göre değerlendirilir. Virolojik tedavi başarısızlığı birçok nedene bağlı olmakla birlikte genellikle tedaviye uyumsuzluğuna bağlıdır. Tedavi uyumu açısından hasta ve ailesi tekrar değerlendirilmelidir. Bunun dışında ilaç intoleransı, ilaçların farmakokinetiği, dozları (toksik veya yetersiz dozlar), ilaç etkileşimleri, olası ilaç dirençleri açısından değerlendirilmelidir. Tedavi başarısızlığının nedenlerinden biri de ilk tedaviye geç başlanmasıdır.

Etkin antiretroviral tedavi sırasında dahi HIV transkripsiyonu ve zarf sekanslarındaki değişim latent hücrelerde devam eder. Küçük çocuklarda, erişkinlere göre HIV viral yükü genellikle daha yüksek olduğu için antiretroviral tedaviye direnç geliştirme riskleri daha yüksektir. Bazı ilaçlarla tek bir mutasyonla, bazı ilaçlarda birden fazla mutasyonla ilaç direnci gelişmekle birlikte HIV’de mutasyon oranlarının yüksek olması tedavi başarısızlığının nedenlerinden biri olmaktadır. Direnç testi çocuk tedavisine devam ederken yapılmalıdır. Eğer tedaviye ara verilmişse önceki tedavi tekrar başlanmalı ve 4 hafta içinde halen virüs tespit ediliyorsa direnç testi yapılmalıdır. Viral yükün <40 kopya/ml’nin altında tutulamaması direnç gelişim riskini artırır. İlaç direncinin test edilmesinde başlıca fenotipik (virüs duyarlılığı- ilaç konsantrasyonu) ve genotipik (virüs duyarlılığı- virüs genomundan elde edilen mutasyonlar) değerlendirme olmak üzere iki test yöntemi vardır. İlaç direnci mevcutsa tek bir ilaç değişimi veya eklenmesi önerilmez. Bu durum yeni bir ilaç direnci ile sonuçlanır.

Eğer tedavide bir değişiklik gerektiği kararına varılırsa direnç test sonuçlarına, daha önce aldığı tedaviye, hastanın ilaca uyumuna, yaşına göre en az iki, tercihen üç; en az 2 farklı sınıfta tamamen aktif ART’nin yeni tedavi için düşünülmesi gerekir.

- Eğer çocuk hastanın, ilk tedavisi nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitör (NNRTI) rejimini esas alan bir tedavi ise proteaz inhibitör (PI) veya integraz inhibitörü (INSTI) rejimini esas alan bir tedavi rejimi ile değiştirmek etkin bir tedavi seçeneğidir.

- Eğer çocuk hastanın ilk tedavisi PI ü esas alan bir tedavi rejimi ise DRV/r’yı veya INSTI’yı esas alan bir tedavi rejimine geçilmesi etkin bir tedavi seçeneğidir (Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi Başarısızlığında Yeni Tedavi Seçenekleri

Önceki Tedavi Rejimi	Önerilen Yeni Tedavi Rejimi
2 NRTI* + NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI + PI • 2 NRTI + DTG
2 NRTI + PI	<ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI + DRV/r** (yüksek doz) • 2 NRTI + DTG • NRTI(ler) + INSTI + (NNRTI veya farklı RTV ile desteklenmiş PI)
3 NRTI	<ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI + PI • 2 NRTI + DTG • INSTI + 2 diğer iki aktif ajan (NNRTI, PI gb)

*Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

**/r güçlendirici ritonavir

Eğer çocuk hastada çoklu ilaç direnci olan bir virüs varsa, ilaç tolerasyonunda ve hastanın uyumunda sorun varsa, az olan ilaç seçenekleri daha da kısıtlanmaktadır (Tablo 18).

Tablo 18. Çoklu Tedavi Rejimlerinde Başarısızlıkta Yeni Tedavi Rejimleri

Önceki Tedavi Rejimi	Önerilen Yeni Tedavi Rejimi
NRTI(ler), NNRTI(ler), ve PI(ler) içeren tedavilerde başarısızlık	<ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI + INSTI + PI/r (eğer ek aktif ilaca ihtiyaç olursa) • >1 NRTI + RTV ile desteklenmiş PI + INSTI (enfuvirtide ve /veya maraviroc*, eğer ek aktif ilaca ihtiyaç olursa eklemeyi düşün) • >1 NRTI + darunavir/r + etravirin (eğer ek aktif ilaca ihtiyaç olursa bir veya fazlasını eklenmesi düşünülebilir; maraviroc*, enfuvirtide veya INSTI) • >1 NRTI + 2 PI/r (lopinavir/r+ atazanavir/r) (Eğer ek aktif ilaca ihtiyaç olursa enfuvirtide veya bir INSTI eklemeyi düşünmeli)

*Çocuk için resmi kullanım endikasyonu yok, endikasyon dışı olarak.

5.2.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Recognizing and Managing Antiretroviral Treatment Failure. 2015 [cited 22.01.2016]; Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
2. Siberry GK, Hazra R. Management of HIV Infection. In: Sarah S. Long LKP, Charles G. Prober, editor. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4. ed2012. p. 664-72.
3. Bacha T, Tilahun B, Worku A. Predictors of treatment failure and time to detection and switching in HIV-infected Ethiopian children receiving first line anti-retroviral therapy. BMC infectious diseases. 2012;12:197. Epub 2012/08/25.
4. Ram Yogeve EGC. Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Canada: Elsevier; 2016. p. 1645-66.

5.3. HIV Enfeksiyonu Tanısında Çocuklarda Erişkinlerden Farklı Olan Kısımlar

Gebelik boyunca maternal HIV antikoru pasif olarak plasenta aracılığı ile bebeğe geçtiği için HIV ile enfekte olmuş annelerden doğan tüm bebeklerde doğum sırasında antikor pozitifliği mevcuttur. Bebekteki antikorlar doğum ve sonrasında HIV bulaşına neden olacak maruziyeti olmazsa (emzirme gibi) en geç 18 - 24. ayda negatifleşir. Bu nedenle 18 aylıktan daha küçük bebeklerde (sensitivite ve spesifitesi düşük olduğu için plasentadan geçmeyen Ig A ve Ig M anti- HIV antikorlarında dâhil olmak üzere) HIV enfeksiyonu tanısı için antikor testleri önerilmemekte, yerine direkt olarak HIV enfeksiyonunu tespit eden testler önerilmektedir. HIV-RNA ve HIV-DNA nükleik asit testleri gibi virolojik testler olası HIV enfeksiyonunu gösterir. Yalnız ilk testlerde DNA ve RNA analizlerindeki olabilecek yanlış pozitif sonuçlar nedeni ile mutlaka ikinci bir örnek hızlı bir virolojik testle doğrulanmalıdır. HIV hücre kültürü yöntemi daha uzun sürede sonucun alınması (2 ile 4 hafta), daha pahalı olması, her yerde yapılma imkânının olmaması nedeni ile tanıda çok tercih edilmemektedir.

HIV p24 antijen testi ilk çıktığında sensitivitesinin düşük olmakla beraber daha sonra yeni sürümleri ile yapılan çalışmalarda bebeklerde sensitivite ve spesitivitesinin yüksek olduğu görülmüştür. Fakat bebeklerde ilk aylarda HIV p24 antijen testinin sensitivite ve spesitivitesinin diğer virolojik testlere göre düşük olması önemli bir sorundur.

Periferik kanda mononükleer hücrelerdeki HIV viral DNA'yı PCR ile tespit etmek duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Bu testin doğumda spesifitesi % 99,8 iken 1. 3. ve 6. ayda %100'dür. Sensitivitesi ise doğumda %55 iken, 2 ile 4 haftalar arasında %90'dan fazla, 3 ve 6. aylarda %100' e ulaşmaktadır.

HIV kantitatif RNA testi plazmadaki ekstraselüler viral RNA'yı tespit eder. HIV-RNA seviyeleri ≥ 5000 kopya/ml üzeri olan sonuçlar için spesifite, doğumda, 1, 3 ve 6. aylarda %100'dür. HIV-RNA seviyeleri < 5000 kopya/ml ise tekrar üretilebilir olmayabilir ve HIV enfeksiyonu varlığının tespit edilebilmesi için tekrarlanması önerilir. HIV-RNA analizlerinin sensitivitesi hayatın ilk haftasında % 25 ile % 58 arasında değişirken 1. ayda % 89, 2 ile 3. ayda % 90 ile % 100 arasındadır. HIV-RNA testi, ilk yapılan ve pozitif HIV-DNA testi olan bebeklerde tamamlayıcı test olarak kullanılabilir (Tablo 19).

Tablo 19. HIV Enfeksiyonu İçin Tanısal Testler

Test	Zaman	Avantajı	Dezavantajı
Antikor tespiti (Hızlı kan testleri, enzim immunoassay (EIAs), Western blot (WBs), immünflorasan değerlendirme (IFA))	Dakikalar (hızlı testler için); EIA, WB, IFA için saatler	Duyarlı, Tarama için uygun	Bebeklerde anneden transplental geçen antikorlar yalancı pozitifliğe sebep olur.
PCR ve diğer nükleik asit testleri (NAT)	Günler	Oldukça duyarlı	Düşük riskli olsa da yalancı pozitif sonuç verebiliyor.
p24 Ag tespit edilmesi	Saatler	Pahalı değil ve Kantitatif	NAT'a göre daha az sensitif ve yaşamın ilk haftalarında yalancı pozitif sonuç verebiliyor.
Hücre kültürü	Haftalar	Duyarlı, Oldukça spesifik	Sonuç için haftalar gerekiyor, teknik olarak karmaşık, pahalı, sadece araştırmalarda kullanımı tercih ediliyor.

Eğer B dışı alt tip HIV veya Group O serotiplerinin endemik olduğu bir yerden örneğin; Afrika veya Güneydoğu Asya'dan gelen bir kadının bebeğine HIV geçişi değerlendiriliyorsa, B dışı alt tipe daha duyarlı bir gerçek zamanlı (realtime) PCR veya kantitatif RNA testi kullanılmalıdır. Böyle bir çocuk 18 aylık oluncaya kadar HIV açısından yakın takip edilmelidir.

Eğer gebe bir bayan HIV-2 enfeksiyonunun endemik olduğu bir yerden örneğin Batı Afrika ülkeleri: Nijerya, Mali, Gambia v.b. geliyorsa, ilk immünoassay değerlendirmede HIV 1 antikor pozitif, tekrarlanan HIV - 1 Western blot sonuçları belirsiz ve HIV-1 RNA viral yükleri sınırda veya daha düşük tespit edilmişse HIV-2 akla gelmelidir. HIV-2 ile enfekte bir anneden doğan bebek için HIV-2'ye özel virolojik testler (HIV -2 DNA PCR testi) uygulanmalıdır.

HIV'e maruz kalan bebeklerde virolojik tanısal testler bebeğin 14 ile 21. Günleri, 1 ile 2. ayları ve 4 ile 6. ayları arasında yapılmalıdır. Bunun dışında yeni doğana perinatal

geçiş için yüksek risk varsa (anne gebelik sırasında perinatal bakım ve HIV için tedavi almamışsa, gebelik sırasında akut HIV enfeksiyonu tanısı almışsa, doğuma yakın dönemde HIV viral yük > 1000 kopya/ml ise yeni doğan döneminde HIV için virolojik testleri yapılması önerilir.

HIV enfeksiyonunun doğrulamasının hastanın yaşından bağımsız olarak iki farklı kan örneğinde iki pozitif virolojik test ile yapılması önerilir. Ayrıca Western Blot (veya immunofloresan antikor testi) ile desteklenmiş pozitif HIV antikor testi 18 aydan büyük çocuklarda HIV enfeksiyonunu (nadir olarak HIV antikor pozitif olan ve HIV negatif olan çocuklar hariç) çoğunlukla doğrular. Pozitif bulunan virolojik test farklı bir örnekle mutlaka doğrulanmalıdır. İki pozitif HIV testi enfeksiyon tanısını koydurur.

Vertikal bulaşı önlemek için perinatal antiretroviral profilaksi kullanımı (tek ilaç veya kombine) viral tanı testlerinin prediktif değerini etkilemez. Bununla birlikte yoğun antiretroviral kombinasyonlar (Proteaz inhibitörleri) gebelerde DNA PCR etkilememekle birlikte, bu kombinasyonlar RNA PCR'ı etkileyebilmektedir. 18 aylıktan küçük, anne sütü almayan HIV virolojik test sonuçları negatif bebeklerde HIV enfeksiyonunu kesin dışlamak için;

- 6 aydan küçük bebeklerde ilk örnek bebek 1 aylıkken veya daha büyükken,
- İkinci örnek bebek 4 aylıkken ve daha büyükken alınmış ve her iki örnekte HIV-DNA ya da RNA virolojik test sonucu negatif olması,
- 6 aydan büyük bebeklerde alınan en az iki farklı örnekte HIV antikor test sonuçlarının negatif olması,
- ve HIV enfeksiyonuna dair klinik ve laboratuvar kanıtının olmaması istenmektedir.

Perinatal maruziyeti olan veya olmayan 24 aylıktan büyük çocuklarda ise HIV-1 enfeksiyon tanısı asıl olarak erişkine benzer şekilde HIV antikor testleri ile konur.

5.3.1. Kaynaklar

1. Donovan M, Palumbo P. Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants. Clinics in perinatology. 2010;37(4):751-63, viii. Epub 2010/11/17.
2. Ram Yogev EGC. Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Canada: Elsevier; 2016. p. 1645-66.
3. American Academy of Pediatrics. [Human Immunodeficiency Virus Infection]. In Pickering LK BC, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious diseases. . Human Immunodeficiency Virus Infection. Twenty-ninth edition ed. Elk Grove Village 2015. p. 453-76.
4. AIDSinfo. Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children 2015; Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Erişim tarihi: 20.02.2018
5. Wessman MJ, Theilgaard Z, Katzenstein TL. Determination of HIV status of infants born to HIV-infected mothers: a review of the diagnostic methods with special focus on the applicability of p24 antigen testing in developing countries. Scandinavian journal of infectious diseases. 2012;44(3):209-15. Epub 2011/11/15.
6. Krogstad P, Schwarzwald H, Kline MW. Diagnosis and Clinical Manifestations of HIV Infection. In: Sarah S. Long LKP, Charles G. Prober, editor. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases: Elsevier Saunders; 2012. p. 650-7.
7. AIDSinfo. Initial Postnatal Management of the HIV-Exposed Neonate 2015 [cited 2016 16.01.2016]; Erişim adresi: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Erişim tarihi: 20.02.2018

5.4. Hastanede HIV Pozitif Çocuk Olmak

Çocukluk çağı HIV enfeksiyonunun medikal tedavisi ve sosyal boyutu ile erişkinden farklılıkları bulunmaktadır. 1985 yılında HIV epidemisi ve takiben sağlık personelinin delici-kesici yaralanmalar veya sekresyonlarla teması sonucu HIV ile enfekte olması, izolasyon uygulamalarına yeni bir boyut getirmiştir. Standart önlemler olarak anılan bu önlemler hastaneye başvuran her hasta için geçerli olan ve hastanın kanı, ter hariç tüm vücut sıvıları, sekresyonlar, bütünlüğü bozulmuş cilt ve müköz membranlarla temas durumunda uygulanması gereken önlemlerdir. Bu önlemlerin uygulanması hastanın tanısı ve olası enfeksiyon durumundan bağımsız olarak standart uygulamalardır. Standart önlemler arasında kan ve vücut sıvıları ile müköz membranların temasını engellemek amacıyla maske ve gözlük kullanımına ilaveten, iğne batmasını önlemek amacıyla eldiven ve önlük gibi bariyer uygulaması yer almaktadır. Bu yaklaşım CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) raporlarında özellikle sağlık kurumlarında HIV bulaşının engellenmesi amacıyla vurgulanmıştır.

HIV pozitif çocuklar için acilde ayrı bir bekleme odası ya da ayrı bir izolasyon yöntemi bulunmamaktadır. Tüm hastalara yaklaşımda uygulanması gereken standart yöntemlerin doğru şekilde yerine getirilmesi yeterli olacaktır.

Kan ile temas, HIV ve diğer kan yolu ile bulaşan patojenler için en önemli kaynağı oluşturmaktadır. Standart önlemlerin kan ve diğer enfekte olabilecek vücut sıvıları (semen ve vajinal sekresyonlar), ayrıca bulaş açısından riski bilinmeyen vücut sıvıları (amniyotik, serebrospinal, plevral ve sinoviyal sıvılar) ile temas olasılığı durumunda uygulanması gerekir. Ancak feçes, tükürük, nazal sekresyonlar, balgam, ter, idrar veya kusmuk için gözle görülebilir kan olmadığı sürece bu önlemlerin uygulanmasına gerek yoktur.

Standart önlemlere göre uygulanması gerekenler özetlenecek olursa;

- Sağlık personeli hastanın kan ve vücut sıvıları ile temas ihtimali durumunda eldiven giymelidir.
- Kan veya vücut sıvılarıyla kontamine eller veya deri hemen yıkanmalıdır. Eldiven çıkartıldıktan sonra da eller yıkanmalıdır.
- Delici ve kesici aletlerle yaralanmaya karşı korunmalı, iğneler yeniden kılıfına geçirilmemeli, ucu bükülmemelidir.

- Eksüdatif deri lezyonu olan sağlık personeli iyileşene kadar, doğrudan hasta bakımı ile ilgilenmemelidir.
- Kan veya kanlı sıvılarla kirlenen çarşaf ve diğer materyal özel torbalar içinde uzaklaştırılmalıdır.

Hastanede laboratuvara kan tetkiki gönderirken veya hasta radyolojiye giderken dosyasına/tetkik kâğıdına özel bir işaret koymak kişinin kişisel mahremiyetinin ihlali sonucunu doğuracaktır.

5.5. Okulda HIV Pozitif Çocuk Olmak

Ülkemizde yaşanan bir diğer güçlük ise HIV pozitif çocukların okula gitmeleri, oyun oynamaları, kısaca aramızda yaşama katılmaları konusunda olmaktadır. Hastalığın fiziksel sorunlarının, tedavinin yan etkilerinin yanı sıra HIV pozitif çocuklar; dikkatsizlik, kolay uyarılabilirlik (impulsivite), depresyon, kaygı ve uyum bozuklukları yaşamaktadırlar. Ayrıca bu çocuklar benlik saygısı ve kendine güven kaybı açısından büyük risk altındadır. Karşılaştıkları kabul edilmeme ve soyutlanma gibi sosyal sorunlar da tüm bu semptomları arttırmaktadırlar. Bu çocuklar için en iyi tedavi olabildiği kadar çok aktiviteye katılmalarıdır. Yani okula gitmeleri, arkadaşlarıyla birlikte olabilmeleri çok önemlidir.

Tüm çocuklarda olduğu gibi HIV pozitif çocukların eğitim hakkı korunmalıdır. Okuldaki diğer çocuklar için risk teşkil etmeyeceği için ailelerin çocuklarının HIV durumunu okula bildirme zorunluluğu bulunmamaktadır. Eğer çocuk öğretmenine kendisinin ya da ailesinin HIV enfeksiyonu durumunu bildirirse; öncelikle bilgilerin gizli tutulacağına dair güvence verilmelidir. Öğretmenin çocuğun ailesine bu bilgi paylaşımı hakkında haber vermesi ve okulun öğrencisini desteklemesi en doğru yaklaşım olacaktır. Öğretmene aileden birinin bildirim yapması durumunda aynı şekilde bilgilerin gizli tutulması sağlanmalı, gerekirse sağlık personeli desteği alınması ve okul hemşiresinin haberdar edilmesi teklif edilmelidir.

Çocuklar belli bir olgunluğa erişene kadar ilaçları alıp, hastane kontrollerine gitseler bile bizzat kendilerine anlatılmadığı sürece HIV enfeksiyonunu bilmemektedirler. Hangi yaşta nasıl söyleneceği çocuğun kendi duygu durumu ve olgunluğuna göre değişmekle birlikte okulun üzerine düşen görev duygusal destek ve eğitim desteğini

vermek olmalıdır. Bu politikayı benimsemiş İngiltere ve kuzey ülkelerinde okullarda çocuktan çocuğa ısırma, kavga, oyun ile HIV bulaşı bildirilmemiştir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da da benzer şekilde insan teması ile okullarda, çocuk bakım merkezlerinde HIV bulaşı gözlenmemiştir. Bu ülkelerde HIV enfeksiyonu çocukların eğitim almasına engel teşkil etmemektedir. Mevcut durumun mahremiyetine saygı duyulması ve ailenin izni olmadan paylaşılması gerektiği bu ülkelerin rehberlerinde açıkça belirtilmektedir. Bu çocuklar diğer kronik hastalığa sahip çocuklar gibi görülmeli ve okuldaki tüm aktivitelere katılmaları sağlanmalıdır.

DSÖ çocuğa bakım veren kreş ve okul gibi ortamlarda HIV pozitif çocukların kendilerine nasıl ve ne zaman açıklama yapılacağı karmaşasına son vermek için bir kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuza göre 6-12 yaş arası çocuklara HIV durumlarının anlatılması düşük kanıt, yüksek düzeyde öneri olarak ele alınmaktadır. Daha küçük yaştaki çocuklara ise duygusal gelişimine göre karar verilmesi önerilmektedir. Ancak bu uygulama her ülkenin çocuk yetiştirme farklılıkları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak tüm kılavuzların ortak noktası; hiçbir özel/devlet okuluna veya öğrenci yurduna kayıt olmak için, öğrencilere HIV testi uygulamasına gerek olmadığıdır. HIV'le enfekte olduğu gerekçesiyle çocuklar okuldan uzaklaştırılmaz. Çocuğun sağlık durumunun okul idaresine bildirilmesi gerekli ve zorunlu değildir. HIV'le enfekte olan çocuklar hakkında bilgi sahibi olan okul doktoru/hemşiresi, okul müdürü, her hangi bir öğretmen ya da görevli bu bilgiyi kesinlikle gizli tutmak zorundadır. Soruna insan hakları ve insan onuruna saygı temelinde bakılması gerekmektedir. Bu konuda ulusal düzeyde eğitim programları düzenlenerek, mümkün olduğunca okul, kreş, yurt, hastane gibi ortamlarda seminerler ile bilinç düzeyinin artırılmasının sağlanması gerekmektedir.

5.5.1. Kaynaklar

1. World Health Organization 6 Global summary of the HIV/AIDS epidemic, December 2014. Erişim adresi: <http://www.who.int/hiv/data/en/>. Erişim tarihi: 05.02.2018
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Verileri.
3. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in health-care settings. MMWR 1988; 37: 377-382, 387-388.
4. Lynch P, Cummings MJ, Roberts PL, et al. Implementing and evaluating a system of generic infection precautions: Body substance isolation. Am J Infect Control 1990; 18: 1-12.
5. Usluer G. İzolasyon yöntemleri. In: Doğanay M, Ünal S (editörler). Hastane İnfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 77-90.
6. Center for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. MMWR 1987; 36 (2S): 1-18.
7. Edmond M, Wenzel R. Isolation. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Principles and Practice Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 3326-30.
8. Magda Conway HIV in Schools; Good practice guide to supporting children infected or affected by HIV. British Library Cataloguing in Publication Data 2005. www.legislation.hmso.gov.uk.
9. Education of Children With Human Immunodeficiency Virus Infection Committee on Pediatric AIDS Pediatrics June 2000, VOLUME 105 ISSUE 6
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric AIDS and Committee on Infectious Diseases. Issues related to human immunodeficiency virus transmission in schools, child care, medical settings, the home, and community. Pediatrics 1999; 104: 318-324.
11. WHO Guideline on HIV disclosure counselling for Children up to 12 years of age.

BÖLÜM 6

ÇOCUKLARDA HIV ENFEKSİYONU VE BAĞIŞIKLAMA



BÖLÜM 6. ÇOCUKLARDA HIV ENFEKSİYONU VE BAĞIŞIKLAMA

6.1. Giriş

Bağışıklama ile önlenebilecek birçok enfeksiyon hastalığı morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Özellikle bağışıklık sistemini birincil etkileyen, insan immün yetmezlik virus (Human Immunodeficiency Virus, HIV) gibi etkenler ile bu risk katlanarak artabilir. Bu hastalarda görülen suboptimal immün yanıtta; B hücre disfonksiyonu, hücre aracılı immün sistem kusurlarının rol aldığı düşünülmektedir. HIV ile enfekte bireylerde, aşılama ile gelişen bağışıklık yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda; yanıtın düşük ve antikor üretiminin daha kısa süreli olduğu saptanmıştır. Etkili antiretroviral tedavi (ART) ile viral yükün baskılandığı ve immün yapılanma sürecinin işlemesiyle verilen immün yanıtın daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir. Bağışıklamanın HIV replikasyonunu arttırabilme potansiyeli konusunda endişeler sürmekte olup bu konuda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde HIV ile enfekte olan bireylerde erken dönemde yapılan aşılamalarla, enfeksiyonun ileri safhalarında bile yeterli olabilecek bağışıklık yanıtlarının alındığı bildirilmektedir.

Riskli grupta yapılacak aşılamalar için Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) tarafından 2013 yılında; Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) tarafından 2013 yılında; ve yakın dönemde Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Danışma Kurulu (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan kılavuzlardan faydalanılmaktadır.

HIV ile enfekte çocuklarda optimum aşı yanıtının elde edilmesi için, gerekli olabilecek farklı aşı formülleri, dozları ve programlarının belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Aşağıdaki tabloda Sağlık Bakanlığı tarafından sağlıklı bir çocuk için yürütülen bağışıklama programı verilmektedir (Tablo 20).

Tablo 20. T. C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	İlköğretim 1. sınıf	İlköğretim 8. sınıf
Hepatit B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT - İPA - Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT - İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Suçiçeği						I				

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus İnfluenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
KPA: Konjuge Pnömonok Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme)

İnaktif aşılar, HIV ile enfekte olmuş bireylerde genellikle güvenilirdir. Yüksek CD4 T hücre sayısı ve virolojik süpresyon varlığında immün cevabın daha kuvvetli olduğu gösterilmiş olmasına rağmen; inaktif aşılamanın uygulanması geciktirilmemelidir. Hatta bazı hastalarda immün süpresyonun devam etmesi durumunda bile koruyucu düzeyde aşı yanıtı gelişebildiği bildirilmiştir. Ayrıca, bazı aşılar birincil aşılama sonrasında suboptimal antikor yanıtı geliştiği iddia edilse de immün yapılanma ve virolojik yanıt sağlandıktan sonra aşılama tekrarı önerilmektedir.

HIV ile enfekte olan çocuklar için ACIP, AAP, Amerika Aile Hekimleri Akademisi (AAFP) ve Amerika Obstetrik ve Jinekoloji Topluluğu (ACOG) tarafından ortak olarak oluşturulan aşılama önerilerinin belirtildiği tablo aşağıdadır (Tablo 21). Tablonun ardından her bir aşı detaylı olarak ele alınacaktır.

Tablo 21. 18 Yaş ve Altı İçin Medikal Duruma Göre Değişen Aşılama Önerileri (8).

ENDİKASYON	Gebelik	İmmünkompromize durumlar (HIV enfeksiyonu hariç)	HIV Enfeksiyonu		Böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz	Kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı	BOS kaçağı veya koklear implant	Aspleni ve peristan kompleman eksikliği	Kronik karaciğer hastalığı	Diyabet
			<%15 veya total CD4 hücre sayısı <200/mm ³	≥%15 veya total CD4 hücre sayısı ≥200/mm ³						
AŞI										
Hepatit B										
Rotavirus										
Difteri, tetanoz, & asellüler boğmaca (DTaP)		SCID								
Haemophilus influenzae tip b										
Konjüge pnömokok										
İnaktif poliovirus										
İnfluenza										
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak										
Suçiçeği										

Tablo 21. 18 Yaş ve Altı İçin Medikal Duruma Göre Değişen Aşılamaya Önerileri (Devam) (8).

ENDİKASYON AŞI	Gebelik	İmmünkompromize durumlar (HIV enfeksiyonu hariç)	HIV Enfeksiyonu CD4+ hücre		Böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz	Kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı	BOS kaçağı veya koklear implant	Aspleni ve persistan kompleman eksikliği	Kronik karaciğer hastalığı	Diyabet
			<%15 veya total CD4 hücre sayısı <200/mm ³	≥%15 veya total CD4 hücre sayısı ≥200/mm ³						
Hepatit A										
Meningokok ACWY										
Tetanoz, difteri, & aselüler boğmaca (Tdap)										
İnsan papillomavirus										
Maningokok B										
Polisakkarit pnömokok										
	Rutin aşı takvimine göre aşılanma	Ek risk faktörü veya endikasyon varlığında aşılanma	Medikal duruma göre ek dozlar gerektirebilen aşılanma	Kontrendikasyon	Aşılamada dikkat edilmesi gerekenler	Öneri bulunmamakta				

SCID: Severe Combined Immunodeficiency, Ağır Kombine İmmün Yetersizlik

6.2. İnaktif Aşılar

6.2.1. Hepatit A Aşılması

Hepatit A virus (HAV) enfeksiyonuna karşı yüksek risk altında olan HIV ile enfekte hastalar için önerilmektedir. Aşı şeması ile ilgili olarak, Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics, AAP) ve CDC tarafından yapılan öneriler doğrultusunda rutin aşılamaya takvimine uyulması önerilmektedir.

Yüksek CD4 T hücre sayısı varlığında daha kuvvetli immün yanıt oluşturduğu bilinen bu aşının mümkünse hücre sayısı düşmeden önce yapılması önerilmektedir. Ek olarak, bazı kılavuzlarda aşılamadan bir ay sonra antikor yanıtının değerlendirilmesi önerilmektedir. Yanıtı yetersiz olan hastalarinsa, CD4 T hücre sayısı ≥ 200 hücre/ml olduğunda tekrar aşılanması vurgulanmıştır. Özellikle endemik bölgelerde seropozitiflik ihtimalinin yüksek olması nedeniyle aşılamaya öncesi antikor titre ölçümünün maliyet etkin olabileceği de belirtilmiştir. Bu hasta grubunda güvenilir kabul edilen HAV ile aşılamaya sonrasında, antikor titresinin giderek azalma gösterdiği de kanıtlanmıştır.

Ülkemizde ise; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 21001706 sayılı “Risk grubu aşılamaları” ile ilgili yazıda; ilk doz uygulama yaşının en az 12. ay olduğu ve uygulanması gereken 2 doz arasında en az 6 ay süre bulunması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca ülkemiz rutin çocukluk çağı aşı takviminde Hepatit A aşısı 18.ay ve 24.ayda tüm çocuklara ücretsiz olarak yapıldığından HIV-enfekte anne çocukları ve HIV’li çocuklara bu aşı rutinde de yapılabilir.

6.2.2. Hepatit B Aşılması

Hepatit B virusu (HBV) bulaş yolları düşünüldüğünde, doğal olarak risk grubunda bulunan HIV ile enfekte tüm bireylere, rutin tarama ve bağışıklama önerilmektedir. Yine bu bireyler için, HBV ile enfekte olduğunda, vireminin ortadan kaldırılma olasılığı düşeceği ve kronikleşme riski artacağından mutlaka aşılamaya önerilmektedir. Şema ile ilgili özel bir öneri bulunmamakta ve rutin takvime uyularak 3 doz şeklinde ve normal dozda uygulanması önerilmektedir. Ülkemiz rutin aşı takviminde bu aşı 0., 1. ve 6. aylarda tüm çocuklara yapılmaktadır.

6.2.3. Tetanoz Toksoid, Difteri Toksoid ve Aselüler Boğmaca Aşılması

HIV ile enfekte olmuş çocuklara rutin aşılama programı çerçevesinde önerilmektedir. Boğmacaya karşı azalmış bağışıklığı uyarabilmek amacıyla; birincil aşılama serisinden ayrı olarak, 11 yaş ve üzerinde olan ve öncesinde Tdap uygulanmamış tüm bireylere; tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve azaltılmış aselüler boğmacayı (Tdap) barındıran tek doz aşı önerilmektedir. Bununla birlikte yine tetanoz ve difteriye karşı azalan bağışıklık nedeniyle; tetanoz toksoidi ve azaltılmış difteri toksoidinin (Td) her 10 yılda bir hatırlatıcı dozlarının uygulanması da öneriler arasında yer almaktadır. İmmünojenite çalışmalarında aşılamanın güvenilir olduğu fakat T hücre bağımlı olan yanıtın; genel popülasyona göre daha düşük ve daha kısa ömürlü olduğu gösterilmiştir. Tetanoz toksoidi ile bağışıklama sonrası plazma HIV-1 RNA seviyelerinde geçici bir artış olduğunu iddia eden çalışmalar olmasına rağmen uzun dönem sonuçlar bu savı desteklememektedir.

6.2.4. Pnömonokok Aşılması

Randomize ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, aşılamanın HIV ile enfekte çocuklarda invazif pnömonokok hastalığının önlenmesinde etkili olduğunu gösterdiğinden; HIV ile enfekte tüm bireyler için *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı aşılama önerilmektedir. İki yaşından büyük HIV ile enfekte çocuklara, mutlaka en az bir doz 13 valanlı konjüge aşı (PCV13) uygulaması önerilmektedir.

2-5 yaş arasında;

- Öncesinde 3 dozdan az PCV 13 uygulanmış olan bireylere ilki, son uygulanan dozdan en az 8 hafta sonra ve ikisi arasında en az 8 hafta süre olacak şekilde 2 doz daha PCV 13 ile aşılama
- Öncesinde 3 doz PCV 13 uygulanmış olanlara ise; son dozdan en az 8 hafta sonra 1 doz daha PCV 13 aşılması önerilmektedir.
- Yine bu yaş grubunda 23 valanlı polisakkarit aşı (PPSV23) ile bağışıklama öyküsü yoksa ilki PCV13'ten en az 8 hafta sonra olacak ve iki PPSV23 dozu arasında en az 5 yıl olacak şekilde aşılama önerilmektedir.

6-18 yaş arasında;

- Aşılama öyküsü olmayan bireylere; 1 doz PCV13 ile 2 doz PPSV23 (ilki PCV13'ten en az 8 hafta sonra olacak ve iki PPSV23 dozu arasında en az 5 yıl olacak şekilde)
- Sadece herhangi bir PCV13 dozunu almış ve PPSV23 almamış bireylere; 2 doz PPSV23 (ilki PCV13'ten en az 8 hafta sonra olacak ve iki PCV23 dozu arasında en az 5 yıl olacak şekilde)
- Sadece herhangi bir PPSV23 dozunu almış ve PCV13 almamış bireylere; son PPSV23 dozundan en az 8 hafta sonra uygulanacak PCV13 ile PCV13 uygulamasından itibaren en az 8 hafta ve PPSV23'ün ilk dozundan en az 5 yıl sonra uygulanacak ikinci bir PPSV23 önerilmektedir.

PCV13 uygulaması herhangi bir CD4 T hücre sayısında; PPSV23 uygulaması ise; CD4 T hücre sayısının ≥ 200 hücre/ml olduğu bir döneme ertelenebilir.

6.2.5. Haemophilus İnfluenzae Aşılması

HIV ile enfekte olan çocuklara *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) 'ye karşı aşılama önerilmektedir. Yaşı 12-59 ay arasında ve ≤ 1 doz aşı uygulanan bireylere 8 hafta arayla toplam 2 doz; ≥ 2 doz aşı uygulanan bireylere ise son dozdan en az 8 hafta sonra uygulanacak şekilde bir doz daha aşı uygulaması önerilmektedir. Ayrıca, 5-18 yaş arası, aşılanmamış HIV ile enfekte olan çocuklara da tek doz konjüge Hib aşısı yapılabileceği de belirtilmiştir. Aşılama sağlansa bile tiplendirilemeyen türlerle de invazif hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır.

Antikor yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda Hib aşısına daha az oranda yanıt geliştiği gösterilmiş olsa da, koza benzeri stratejiler ile uygulanacak bağışıklamanın, riskli gruptaki bu çocuklarda gelişebilecek invazif hastalık oranını düşüreceği savunulmuştur.

6.2.6. Meningokok Aşılması

Artan kanıtlar, HIV ile enfekte bireylerin özellikle de CD4 T hücre sayısı düşük saptananların, invazif meningokok hastalığı açısından genel popülasyona göre 5-13 kat daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle serogrup A, C, W ve Y'yi içeren konjüge meningokok aşısı ile bağışıklama, HIV ile enfekte ve ≥ 2 ay olan bireyler için önerilmektedir. Aslında bebek ve çocuklarda HIV enfeksiyonunun varlığı bile konjüge meningokok aşısının uygulanması için başlı başına bir endikasyondur.

Uygulama şeması yaşa ve uygulanacak formülasyona göre değişmektedir.

- **<2 yaş:**
 - İlk dozu 8. haftada ve MenACWY-CRM olarak uygulananlar; 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda dört doz MenACWY-CRM,
 - İlk dozu 7-23 ay arasında ve MenACWY-CRM olarak uygulananlar; ilk dozu 12. aydan sonra ve iki doz arasında en az 12 hafta olacak şekilde 2 ay arayla iki doz MenACWY-CRM,veya
 - İlk dozu 9-23 ay arasında ve MenACWY-D olarak uygulananlar; en az 12 hafta arayla 2 doz daha MenACWY-D almalıdırlar.
- **≥2 yaş:**
 - Önceden aşı uygulanmamış bireylerde; 8 hafta arayla 2 doz MenACWY-D veya MenACWY-CRM uygulanmalıdır.
 - Önceden aşı uygulanmış bireylere ise; MenACWY-D veya MenACWY-CRM içeren bir doz daha uygulanır. Son dozu yedi yaşından önce uygulanmışsa, üç yıl aradan sonra yinelenir. Aksi takdirde, her beş yılda bir tekrarlanır.

Formülasyon olarak MenACWY-D uygulanıyorsa; PCV13 aşısından en az 4 hafta sonra uygulanması gerektiği ve yine MenACWY-D'nin DTaP'den önce veya eş zamanlı uygulanması gerektiği unutulmamalıdır.

HIV ile enfekte olan bireylerle enfekte olmamış bireyler karşılaştırıldığında; CD4 T hücre sayısı normal olan çocuklarda, tek doz konjüge meningokok aşısı sonrasında bile, daha düşük seviyede ve serogruba göre değişkenlik gösteren fakat koruyucu seviyelere ulaşan antikor yanıtları izlenmiştir. İki doz konjüge aşı uygulamasıyla, tek dozdan daha yüksek oranda antikor yanıtı elde edilmiş fakat bu yanıt zamanla azalma göstermiştir. İki doza rağmen düşük saptanan antikor yanıtı, CD4 T hücre oranının <%15 olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Ek olarak, serogrup B meningokok aşılması rutin olarak önerilmemekte fakat eşlik eden kompleman eksikliği, anatomik veya fonksiyonel aspleni ya da salgın söz konusu

olduğunda tavsiye edilmektedir. Endikasyon olması halinde mevcut iki adet serogrup B aşısından sadece biri ile aşılanma önerilmektedir.

6.2.7. İnfluenza Aşılması

Altı ay ve üzerindeki HIV ile enfekte olmuş tüm bireylere yıllık olarak inaktif mevsimsel grip aşısı uygulaması önerilmektedir. İntranazal olarak uygulanan canlı aşı formülasyonu kesinlikle önerilmemektedir.

Birçok çalışmada; aşı etkinlik ve güvenilirliği desteklenmiş olup, laboratuvar ile doğrulanmış enfeksiyon oranı daha düşük saptanmıştır. Standart doz influenza aşılması ile gelişen antikor yanıtının HIV ile enfekte olmuş bireylerde daha düşük saptanması kullanılan aşı dozunun artırılması ile daha etkin cevap oluşturup oluşturmayacağını akla getirmiştir. Bu nedenle hala farklı doz uygulamaları veya farklı uygulama yollarının getireceği avantaj ve dezavantajların değerlendirilebilmesi amacıyla çalışmalar yapılmaktadır.

Aşıya verilen antikor yanıtının, CD4 T hücre fonksiyonuna bağlı olduğu düşünüldüğünden, HIV-RNA viremisi yokluğunda yapılan aşılanmanın daha etkin olabileceği öne sürülmektedir.

6.2.8. Human Papillomavirus Aşılması

İnsan papilloma virusuna (HPV) karşı aşılanma, HIV ile enfekte ve enfekte olmamış tüm adolesanlara önerilmektedir. Aşılanma öncesi HPV testi gerekli değildir. Genital siğiller, anormal sitoloji veya pozitif HPV DNA testi sonucu aşılanmayı engellememelidir. HIV ile enfekte bireylerin, HPV enfeksiyonuna maruz kalma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle HIV ile enfekte olmuş ve aşılanmamış 9-26 yaş arasındaki bireylere HPV aşılması önerilmektedir [5,7, 8]. Dokuz valanlı (Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58), dört valanlı (Tip 6, 11, 16, 18) ve iki valanlı (Tip 16, 18) aşılar mevcuttur. Ayrıca HPV aşısı ile bağışıklamanın güvenilirliği ve immünojenitesi HIV ile enfekte olmuş bireylerde incelenmiş ve kanıtlanmıştır.

6.2.9. Poliovirus Aşılması

HIV ile enfekte bebek ve çocuklara rutin aşılanma takvimi ile uyumlu olarak inaktif poliovirus aşısı (İPA) ile aşılanma önerilmektedir. Koruma süresi bilinmediğinden; poliovirus enfeksiyonuna maruz kalma riski devam eden yetişkinler için bir doz daha İPA önerilmektedir.

6.3. Canlı Aşılar

Yapılan araştırmalarda; HIV ile enfekte bireylerde <5 yaşta CD4 T hücre oranı $\geq 15\%$ veya ≥ 5 yaşta CD4 T hücre sayısı ≥ 200 hücre/ml koşulunun sağlanması halinde canlı aşı uygulamaları genel olarak güvenli bulunmuştur. CD4 T hücre sayısı ve oranı ile ilgili belirtilen eşik değerler sağlanamadığında, elde edilen güvenlik verilerinin yetersizliği nedeniyle canlı aşılar uygulanmamalıdır.

6.3.1. BCG Aşılması

Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) aşısı, gelişmekte olan ölkelerde tüberküloz gelişme riskini azaltmak için yenidoğan bebeklere uygulanır. Her ne kadar HIV bulaşmış hastalar tüberküloz gelişme riski altında olsalar da aşılama sonrasında, aşılamadan yıllar sonra ortaya çıkan komplikasyonlarla birlikte dissemine BCG bildirilmiştir. Aşının HIV ile enfekte olmuş hastalardaki etkinliği tam olarak bilinmediğinden ve yaygın hastalık riski bulunduğundan, CDC tarafından kullanımına karşı çıkmıştır. Tanzanya'da HIV ile enfekte olmuş hastalarda 2013 yılında yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın ön verileri, inaktive edilmiş tam-hücreli bir mikobakteriyel aşının (*Mycobacterium vaccae*) güvenli olduğunu ve tüberküloz enfeksiyonuna karşı koruduğunu göstererek umut vadetmektedir. Ölkemizde HIV-enfekte anne bebeklerine HIV durumları kesinleşinceye kadar BCG aşısı uygulanmamaktadır. HIV negatif oldukları kesinleştikten sonra PPD testi kontrolü ile gereğinde BCG aşısı yapılmaktadır.

6.3.2. Rotavirus Aşılması

Rotavirus aşısı, HIV ile enfekte bireylerde kontrendike değildir [3,4]. Doz ve program önerileri, enfekte olmamış bireylerde olduğu gibidir. Her iki rotavirus aşısı da güvenle uygulanmaktadır.

6.3.3. Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak Aşılması

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı (KKK), HIV ile enfekte olan ve ciddi immün süpresyonu olmayan bireylerde önerilmektedir. Kanıtlanabilir KKK bağışıklığı olmayan (bağışıklanma öyküsü ya da laboratuvar kanıtlı), HIV enfeksiyonu tanısını yeni almış büyük çocuklar ve yetişkinler için, ciddi immün süpresyon kanıtı bulunmadıkça, en az 28 gün arayla, iki doz KKK aşısı önerilmektedir. Ciddi immün süpresyonu olan HIV ile enfekte hastalara ise KKK aşı uygulaması önerilmemektedir.

Yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte olmuş çocuklarda antikor yanıtı; ART kullanıyor olsa bile düşük bulunmuş fakat yapılan ikinci bir dozla antikor yanıtında artışın mümkün olduğu gösterilmiştir. Saptanabilir viremisi olmayan, ART alan ve ciddi immün süpresyonu olmayan bireylerde aşı yanıtı daha yüksek saptanmıştır.

Ülkemizde; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan 21001706 sayılı “Risk grubu aşılama ları” ile ilgili yazıda; KKK aşılması için eşik değerler; ≥ 7 yaşta >200 hücre/ml, <7 yaşta CD4 T hücre oranı $\geq 15\%$ olması olarak belirtilmiştir].

Ciddi immün süpresyonun olmaması yaşa göre aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

- **≤ 5 yaş** - CD4 T lenfosit oranının, en az altı ay boyunca $\geq 15\%$; veya oran mevcut değilse, CD4 T lenfosit hücre sayısının ≤ 1 yaş olanlarda, en az altı ay boyunca ≥ 750 hücre/ml, 1-5 yaş arasında ise en az altı ay boyunca ≥ 500 hücre/ml olmasıdır.
- **>5 yaş** - CD4 T lenfosit oranının, en az altı ay boyunca $\geq 15\%$ ve CD4 T hücre sayısının ≥ 200 hücre/ml; veya yalnızca bir test mevcutsa, CD4 T lenfosit oranının $\geq 15\%$ veya CD4 T lenfosit hücre sayısının ≥ 200 hücre/ml olmasıdır.

6.3.4. Varicella Aşılması

Ciddi immün süpresyon kanıtı bulunmayan HIV ile enfekte olan çocuklar için suçiçeği aşısı önerilmektedir. CD4 T hücre oranı $< 15\%$ veya ≥ 5 yaşta CD4 T hücre sayısı < 200 hücre/ml olanlar için, varisella aşısının ertelenmesi önerilmektedir. Bu öneriler, CD4 T hücre sayısı ≥ 200 hücre/ml olan, varisella-zoster virusüne bağışıklığı olmayan HIV ile enfekte yetişkinlerde ve adolesanlar için varisella aşısı uygulamasında; ACIP ve IDSA önerileriyle de örtüşmektedir. Varisella aşısının, 25% veya daha fazla CD4 T hücre yüzdesi olan asemptomatik HIV ile enfekte çocuklarda güvenli, etkili ve immünojenik olduğu gösterilmiştir.

Varicella aşısı, üç ay arayla iki dozda uygulanır. On ikinci aydan itibaren mümkün olan en kısa sürede aşı yaptırılmalıdır. Varisella-zoster virüsüne maruz kalmayı takiben maruziyet sonrası profilakside, doğal enfeksiyon veya immünizasyon yoluyla bağışıklığı olmayan HIV ile enfekte olmuş kişiler için endikedir. Ayrıca suçiçeği ile kombine edilmiş KKK aşısının çalışma verileri olmadığından önerilmemektedir.

Aşı virüsü nedeniyle hastalık gelişirse, asiklovir ile tedavi önerilmektedir.

6.3.5. Zoster Aşılması

Canlı olmayan rekombinan aşı (RZV) ve canlı aşı (ZVL) olmak üzere iki çeşit zoster aşısı mevcuttur. HIV ile enfekte bireylerde RZV'nin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmaların sınırlılığı nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. Altmış yaş ve üzerinde olup CD4 T lenfosit hücre sayısı >200 hücre/ml olan bireylerin ZVL ile aşılmasının uygun olacağı öne sürülmektedir. ZVL, CD4 T hücre sayısı <200 hücre/ml olan HIV ile enfekte hastalar için özellikle önerilmemektedir.

6.3.6. Sarı Humma Aşılması

Sarı humma aşısı, eğer endikasyonu varsa, CD4 T lenfosit hücre sayısı ≥ 200 hücre/ml olan HIV ile enfekte hastalara uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, CD4 hücre sayısının düşük olduğu hastalarda, ciddi immün süpresyonlu hastalarda kontrendikedir.

6.4. Kaynaklar

1. Titanji K, De Milito A, Cagigi A, et al. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection. *Blood* 2006; 108: 1580.
2. Glesby MJ. Immunizations during HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11:17.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44.
4. Department of Health and Human Services. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Erişim adresi: aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatics.pdf. Erişim tarihi: 20.09.2013.
5. Kim DK, Riley LE, Hunter P, Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2018. *Ann Intern Med* 2018; 168: 210.
6. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e1.
7. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 22.07. 2013.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization Schedules. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>. Erişim tarihi: 22.07.2013
9. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1207.
10. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, et al. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1130.
11. Cheng A, Chang SY, Sun HY, et al. Long-term Durability of Responses to 2 or 3 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2017; 215: 606.
12. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 21001706 sayılı “Risk grubu aşılamaları”
13. Brook G. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S104.
14. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 454.
15. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1.

16. Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, et al. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1197.
17. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996; 334: 1222.
18. Abzug MJ, Pelton SI, Song LY, et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 920.
19. Peters VB, Sood SK. Immunity to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide capsule in children with human immunodeficiency virus infection immunized with a single dose of *Haemophilus* vaccine. *J Pediatr* 1994; 125: 74.
20. Rongkavilit C, Rodriguez ZM, Gómez-Marín O, et al. Gram-negative bacillary bacteremia in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:122.
21. MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, et al. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1189.
22. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 2014; 160: 30.
23. Harris CM, Wu HM, Li J, et al. Meningococcal Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: A Review of Cases Reported Through Active Surveillance in the United States, 2000-2008. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw226.
24. Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 391.
25. Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, et al. Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 47.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1.
27. Madhi SA, Maskew M, Koen A, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 128.
28. Kajaste-Rudnitski A, Galli L, Nozza S, et al. Induction of protective antibody response by MF59-adjuvanted 2009 pandemic A/H1N1v influenza vaccine in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2011; 25: 177.

29. George VK, Pallikkuth S, Parmigiani A, et al. HIV infection Worsens Age-Associated Defects in Antibody Responses to Influenza Vaccine. *J Infect Dis* 2015; 211: 1959.
30. Evison J, Farese S, Seitz M, et al. Randomized, double-blind comparative trial of subunit and virosomal influenza vaccines for immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1402.
31. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 735.
32. Prevots DR, Burr RK, Sutter RW, et al. Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1.
33. Pacanowski J, Lacombe K, Campa P, et al. Plasma HIV-RNA is the key determinant of long-term antibody persistence after Yellow fever immunization in a cohort of 364 HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 360.
34. Von Reyn CF, Mtei L, Arbeit RD, et al. Prevention of tuberculosis in Bacille Calmette-Guérin-primed, HIV-infected adults boosted with an inactivated whole-cell mycobacterial vaccine. *AIDS* 2010; 24: 675.
35. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1.
36. Aurrpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 637.
37. Siberry GK, Patel K, Bellini WJ, et al. Immunity to Measles, Mumps, and Rubella in US Children With Perinatal HIV Infection or Perinatal HIV Exposure Without Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 988.
38. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 2010; 201: 1806.
39. Purswani MU, Karalius B, Yao TJ, et al. Prevalence and Persistence of Varicella Antibodies in Previously Immunized Children and Youth with Perinatal HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 106.
40. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; 211: 1279.
41. Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, et al. Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults with CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1712.

BÖLÜM 7

GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN
TANISI VE TEDAVİSİ,
ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ



BÖLÜM 7. GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN TANISI VE TEDAVİSİ, ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ

7.1. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tanısı ve Tedavisi

7.1.1. Prekonsepsiyonel ve Antenatal Dönemde Tarama

HIV enfeksiyonu gebelikten önce veya gebelik sırasında mümkün olan en erken dönemde belirlenmelidir. Böylece bebeğe HIV bulaşımın önlenmesi için veya HIV edinmiş bebeğin tanımlanması ve en kısa sürede tedavi başlanması için en uygun fırsat sağlanır. Gebe kadınların tümüne HIV testi önerilmelidir. Gebe kadına rutin bakımın bir parçası olarak HIV testinin yapılacağı bilgisi verilmeli, testi reddetmedikçe test yapılmalıdır. Yeni doğana zorunlu HIV testi yaklaşımı ise, eğer prenatal veya doğum esnasında maternal HIV testi yapılmadıysa, annenin onayı olsun veya olmasın yenidoğana perinatal HIV bulaşı açısından test yapılmasını kapsar.

Toplumumuzda üreme çağındaki kadınların büyük çoğunluğu gebelik planladıklarında ya da gebe kaldıklarında herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurumaktadırlar. Gebe kadının genel sağlık taramaları ve hekim tarafından yapılacak uygun bir prekonsepsiyonel değerlendirilmenin yanı sıra HIV testi önerisi de kadın hastalıkları ve doğum hekimi tarafından yapılmalıdır.

Gebe kadında antenatal HIV pozitifliğinin bilinmesinin faydaları;

- HIV ile yaşayan kadının kendi sağlığı için uygun antiretroviral tedavinin (ART) ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksinin başlanması.
- Tanı konulmuş kadına tedavinin başlanması ile partnerine HIV bulaşma riskinin azalması.
- Anneye gebelik ve doğum esnasında ART başlanması ve ayrıca yenidoğana antiretroviral profilaksi ile perinatal HIV bulaşma riskinin azaltılması.
- HIV ile yaşayan kadına, HIV'in perinatal geçişini azaltmak için planlanmış sezaryen endikasyonları (ve olası faydaları) hakkında danışmanlık verilmesi.
- HIV ile yaşayan kadına emzirme ile HIV bulaş riski hakkında danışmanlık verilmesi.
- Hem HIV'e maruz kalmış bebeğin hem de partnerinin ve diğer çocuklarının erken tanısı değerlendirilmesi.

HIV tanı sistemlerindeki gelişmeler sayesinde hızlı ve doğru tanı şansı artmıştır. HIV teşhisi amacıyla ilk olarak 4. kuşak HIV antijen/antikör testleri ile (antijen/antikör kombinasyon immunoassay) kullanılmalıdır. Dördüncü kuşak HIV ELISA testi pozitif olan kişilerde doğrulama amaçlı test sonuçları beklenmeden nükleik asid amplifikasyon testleri (NAT) uygulanması düşünülmelidir.

7.1.2. Üçüncü Trimesterde HIV Testinin Tekrarlanması

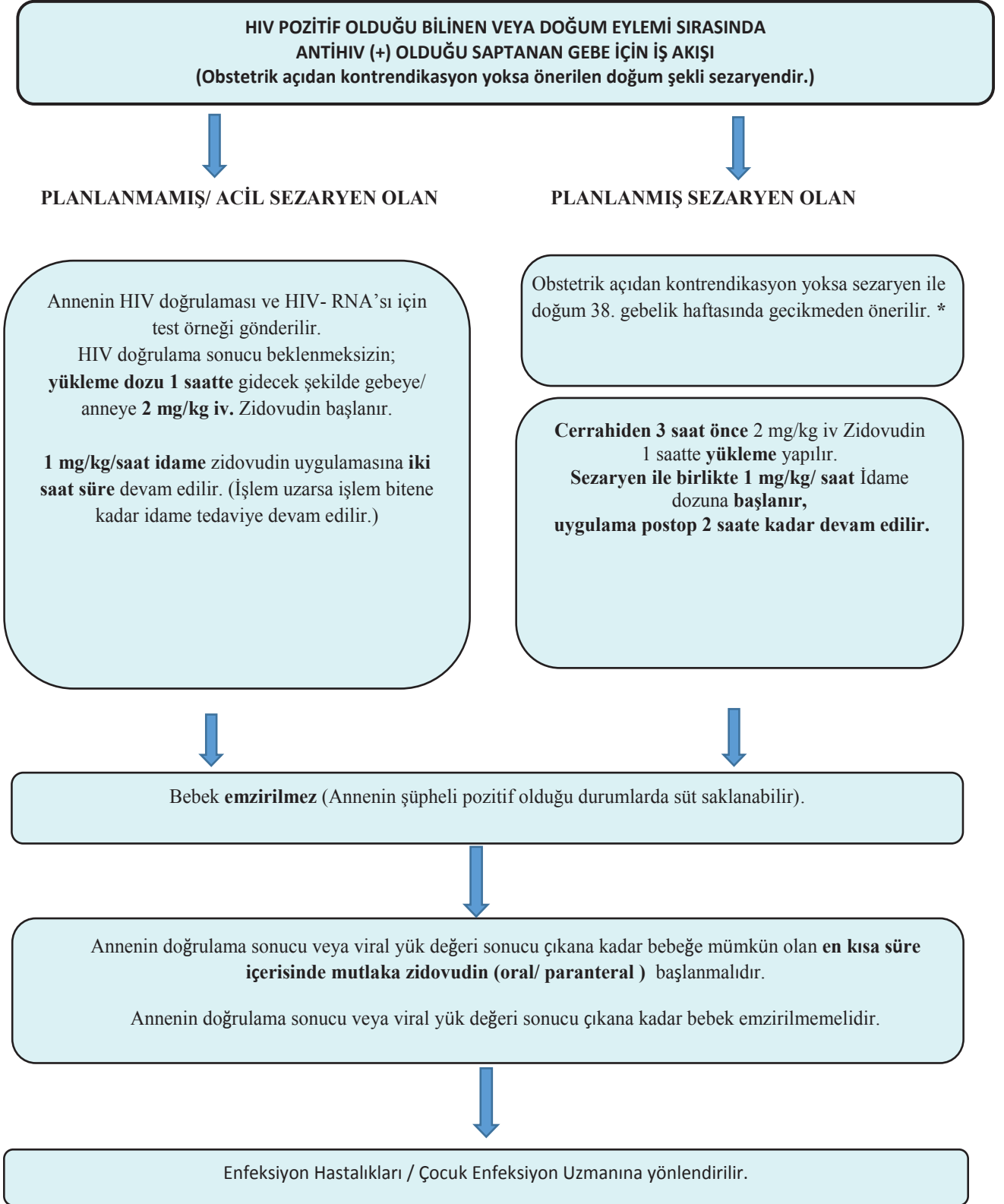
Üçüncü trimesterdeki aşağıdaki özellikleri olan kadınlarda, 36. gebelik haftasından önce, HIV testinin tekrarlanması önerilmektedir:

- HIV açısından yüksek risk taşıyan kadınlar (damar içi enjeksiyon, damar içi enjeksiyon yapan partner, para karşılığı seks yapanlar, gebeliği esnasında yeni veya birden fazla partneri olanlar, gebeliği esnasında yeni bir cinsel yolla bulaşan hastalık tanısı alanlar)
- Akut retroviral semptom ve bulgusu olanlar.

7.1.3. HIV Durumu Bilinmeyen Kadınlarda Doğum Esnasında HIV Testi

Gebelik öncesi dönemde HIV durumu bilinmeyen kadınları taramak ve bebeklerinde HIV' le karşılaşma durumunu tanımlamak için doğum esnasında HIV testi yapılması önerilir. Doğum esnasında HIV testi yapılmasının hem intrapartum dönemde kadına ve doğum sonrası yenidoğana antiretroviral profilaksi başlanması için hem de HIV'in perinatal geçişini azaltmak için uygun olduğu belirlenmiştir. Şekil 12'de ülkemizde kadın hastalıkları, doğum ve çocuk sağlığı hizmeti veren sağlık kurumlarında kullanılmak üzere Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nce hazırlanmış "HIV pozitif olduğu bilinen veya doğum eylemi sırasında anti HIV (+) olduğu saptanan gebe için iş akış şeması" yer almaktadır.

Şekil 12. HIV Pozitif Olduğu Bilinen veya Doğum Eylemi Sırasında AntiHIV (+) Olduğu Saptanan Gebe İçin İş Akışı



38 hafta öncesinde, obstetrik açıdan riskli gebe grubuna giren gebelerde Kadın Doğum Uzmanı kararına göre sezaryen zamanı belirlenir.

7.2. HIV ile Yaşayan Kadınlarda Gebelik Öncesi Danışmanlık ve Bakım

HIV ile yaşayan kadınlara gebelik öncesi danışmanlık ve bakım verilmelidir. Bu amaçla;

- Üreme sağlığı ile ilgili seçenekler tartışılmalı, kadının gebelik isteği değerlendirilmelidir.
- Cinsel partnerine HIV bulaşını engellemek, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korumak ve HIV'in dirençli türlerinin bulaşma riskini azaltmak için güvenli korunma yöntemleri (kondom gibi) hakkında danışmanlık verilmelidir.
- Sigara, alkol ve diğer kötüye kullanılan ilaçların bırakılması veya tedavisi için danışmanlık verilmelidir.
- Gebelik düşünen kadına doğum defektlerinin önlenmesi amacıyla günlük 400 mcg folik asit alması önerilmelidir.
- HIV'in perinatal bulaşı, bulaşma riskini azaltacak yaklaşımlar veya gebelikte verilen antiretroviral ilaçların gebeliğe ve sonuçlarına olası etkileri ve bebeğe HIV geçiş riski taşıdığı için emzirmenin önerilmediği konusunda bilgi ve danışmanlık verilmelidir.
- Doğurganlık çağındaki kadınlara ART planlanırken tedavi rejiminin etkinliği, kişinin HBV durumu, anne ve fetüs için olası istenmeyen etkiler değerlendirilmelidir.
- ART alan ve gebelik düşüncesi olan kadınlarda gebelik öncesi dönemde virolojik baskılanma sağlamak ve olası istenmeyen etkileri azaltmak için ART rejiminin değişimi düşünülebilir.
- ART alan ve gebelik düşüncesi olan kadınlarda amaç; hem kadının sağlığının sağlanması hem de perinatal yol ile bebeğine ve cinsel yol ile partnerine HIV geçişini engellemek için gebelik öncesi plazma virüs yükünün saptama sınırının altına kalıcı olarak düşürülmesi olmalıdır.
- Tedaviyle ilişkili olabilecek yan etkiler değerlendirilmeli ve yönetilebilmelidir.
- Endikasyonu olan tüm aşılar (influenza, pnömokok, HBV ve tetanoz için) yapılmalı, HIV enfeksiyonu olanlar dâhil tüm gebeler her gebelik esnasında Tdap/Td almalıdır.
- Gebelik istemeyen kadınlara uygun ve etkin kontraseptif yöntemler önerilmelidir. HIV ile yaşayan kadınlar tüm kontraseptif yöntemleri kullanabilir. Hormonal

kontraseptifler ile antiretroviral ilaçlar arasındaki kontraseptif etkinliği azaltabilecek olası etkileşimler açısından dikkatli olunmalıdır.

- Acil kontrasepsiyon gereken durumlarda acil kontraseptif ilaç veya bakırlı rahim içi araç önerilmelidir. Östrojen ve progestin içeren veya sadece levonorgestrel içeren acil kontraseptif ilaçlarla antiretroviral ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimleri bu ilaçların regüler formülasyonları ile benzerdir.
- Gebelik öncesi kadının sağlığı değerlendirilmelidir. Bu amaçla tüm cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için test yapılmalı ve saptanırsa tedavi edilmeli, aldığı tüm ilaçların olası teratojenitesi, daha güvenli ilaçlara geçiş seçeneği ve folat alımı değerlendirilmelidir.

Hormonal kontraseptiflerden levonorgestrel içeren rahim içi araçların kontraseptif etkinliği büyük oranda lokal (intrauterin) levonorgestrel salınımına bağlıdır, sistemik emilimi yoktur. Bu nedenle levonorgestrel içeren rahim içi araçlar antiretroviral ilaçlarla etkileşim açısından kategori 1 (kısıtlaması yok) olarak değerlendirilmektedir.

7.2.1. Doğum Öncesi Bakım

Tüm gebe kadınlardaki standart değerlendirmelere ek olarak HIV ile yaşayan kadınlarda HIV hastalığı ile ilgili durumu da başlangıç değerlendirmesine dâhil edilmeli ve HIV ile ilişkili tıbbi bakım ile ilgili önerileri de içermelidir. Bu başlangıç değerlendirmesinde:

- HIV ile ilgili öyküsü, CD4 sayısı ve HIV-RNA düzeyleri,
- Güncel CD4 sayısı ve HIV-RNA düzeyi,
- Profilaksi gereksinimi özellikle *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve *Mycobacterium avium* complex için,
- Standart HBV taramasının yanı sıra HAV, HCV ve tüberküloz için tarama,
- Sifilis, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve trikomonas gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların taranması ve tedavisi,
- Aşı gereksinimi, özellikle HAV, HBV, influenza, pnömokok ve Tdap/Td aşılamaaları,
- Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,
- Abakavir başlanacaksa HLA-B 5701 testi,
- Daha önceki ve şimdiki ART hikâyesi, perinatal geçişin önlenmesi için önceki ART kullanımı, tedaviyle ilgili uyum problemi öyküsü,

- Önceki ve varsa şimdiki antiretroviral ilaç direnci test sonuçları,
- ART rejimleriyle ilgili önceki istenmeyen etki öyküsü, destek tedavisi gereksinimi olup olmadığı (mental sağlık, madde ve sigara kullanımı),
- Cinsel partnerinin HIV testi ve ART için bilgilendirilmesi,
- Çocuklarının HIV testi için yönlendirilmesi.

7.3. Anneden Bebeğe HIV Geçişinin Önlenmesi

HIV ile yaşayan gebe kadınlarda ART perinatal geçiş riskini azaltmaktadır. Antenatal ilaç kullanımı maternal kan ve genital sekresyonlarda viral yükü düşürür. Maternal viremi HIV bulaşı için tek risk faktörü olmadığından, bebeği korumak adına plasentayı geçebilen ve bebekte yeterli sistemik düzeye ulaşan antiretroviral ilaçlar anneye doğum anında verilebilir. Ayrıca bebeğe doğumdan sonra verilecek temas sonrası profilaksi, doğum anında serbest veya hücre içindeki virüs temasıyla ilişkili bulaştan korumayı sağlayacaktır.

Doğum anında veya yenidoğana verilen temas öncesi ve sonrası profilaksinin perinatal geçiş riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle perinatal HIV geçişini önlemek için aşağıdakilerin tümünün uygulanması önerilmektedir;

- Gebelik öncesi ART başlanması,
- Doğum öncesi plazma virüs yükünün baskılandığının gösterilmesi,
- Sezaryen (son maternal plazma virüs yüküne göre endike ise),
- Viral yükü baskılanamayan gebeler için, almakta olduğu mevcut tedaviye ek olarak intravenöz zidovudin ile tedavinin doğum sürecinde uygulanması,
- Bebek doğunca antiretroviral profilaksi başlanması.

7.4. Gebelikte Antiretroviral Tedavinin Genel Prensipleri

Genel olarak gebelikte ART kullanımı için öneriler gebe olmayan kadınlarla aynıdır. Bazı ilaçlara veya yeni ilaçların gebelikte kısıtlı deneyimlerine göre modifikasyonu gerekebilir ki bu durum perinatal önerilerin diğer yetişkinlerdeki önerilerden farkını oluşturmaktadır.

Antiretroviral ilaçların faydaları ve bilinen/bilinmeyen riskleri hastayla paylaşılmalıdır. Gebelikte antiretroviral kullanımı önerisi yol gösterici, zorlama olmadan yapılmalı, kişinin karar vermesine yardımcı olmalıdır. ART başlanacak kadınlarla şu bilgiler paylaşılmalıdır;

- Hastalığın ilerlemesinin maternal riskleri ve anne sağlığı için tedavinin başlanmasının faydaları ve riskleri,

- ART başlanması perinatal HIV geçişinin engellenmesi açısından faydaları,
- Tedavinin faydası olarak viral supresyon başarıldığında HIV negatif partnere cinsel yolla bulaş riskinin azaltılması,
- Antiretroviral ilaçların anneye, fetusa, bebeğe olası istenmeyen etkileri (<http://www.apregistry.com/>), ayrıca almakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşimi,
- Özellikle yeni antiretrovirallerle in utero ilaç maruziyetinin uzun dönem verilerinin sınırlı olduğu.

Gebelikte ART kullanımında kritik nokta antiretroviralin transplasental geçiş yeteneğidir. Gebelerde tedavi planlanırken yüksek plasenta geçişi olan en az bir NRTI içeren tedavi rejimi seçilmelidir. Henüz ART almayan kadınlarda, direnç testi sonucunu beklemeden ART başlanmalıdır. Erken viral baskılanma sağlanması perinatal geçiş riskini azaltır.

Tüm HIV ile yaşayan gebe kadınlara ART başlanmalı veya alıyorsa ART'ye devam edilmeli, bebeğe ve partnerine HIV geçiş riskini azaltmak için anne adayları ile doğum şekli, olası intrapartum zidovudin, doğum sonrası aile planlaması ve doğum kontrol yöntemleri hakkında bilgi paylaşılmalıdır. ART rejiminin doğumdan sonra değiştirilebileceği belirtilmelidir. Ayrıca bebeğin beslenmesi, antiretroviral profilaksisi, bebeğin HIV testleri, yiyeceklerin ağızda çiğnenip bebeğe verilmesinden kaçınılması konularında bilgi verilmelidir.

HIV ile yaşayan gebe kadının medikal bakımı için HIV takip eden hekim ile kadın hastalıkları ve doğum uzmanı arasında koordinasyon ve iletişim gereklidir. HIV'in perinatal geçiş riskinin sigara kullanımı, yasa dışı ilaç kullanımı ve genital sistem enfeksiyonları gibi potansiyel değiştirilebilen faktörlerle arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle sigaranın ve yasa dışı ilaç kullanımının bırakılması, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların ve diğer genital enfeksiyonların tedavisi anne sağlığının korunmasının yanı sıra perinatal HIV geçiş riskini azaltabilir.

Prenatal bakım doktorların, HIV takip eden hekimlerin, mental sağlık ve yasa dışı ilaç kullanımı tedavisiyle ilgili merkezlerin iş birliği, HIV ile yaşayan kadının antiretroviral ilaçlarla uyumunu sağlamak adına gereklidir.

7.4.1. Gebelikte Antiretroviral İlaç Kullanımı

Genel Öneriler

Daha önce hiç ART almamış kadınlarda, halen ART kullanan kadınlarda, daha önce ART almış ama şu an almayan kadınlarda öneriler ayrı ayrı incelenecektir.

HIV ile yaşayan gebe kadınlarda antiretroviral ilaç önerileri, o ilacın anne, fetüs ya da bebeğe bilinen istenmeyen etkisi olmadıkça ve bu istenmeyen etkiler sağlayacağı yarardan fazla olmadıkça gebe olmayan kadınlardaki öneriler ile benzerdir. Gebelik optimal antiretroviral ilaçların kullanılmasını engelleyen bir durum değildir. Gebelikte hangi antiretroviral ilacın seçileceği kararı gebe ile birlikte ilaçların anne ve fetusa olası fayda ve riskleri tartışıldıktan sonra verilmelidir.

Tüm gebelerde seçilecek tedavi rejimi kişiye göre değişebilmektedir. İlacın gebelikte kullanımı ilaç ile ilgili özellikler ve kişisel faktörlere bağlıdır.

İlaç ile ilgili özellikler:

- Fetüs ve yenidoğan üzerine preterm doğum, mutagenез ve karsinogenез dâhil olası teratojenik etkileri ve diğer kısa veya uzun dönem istenmeyen etkileri,
- Gebelikteki deneyimi,
- Gebelikteki farmakokinetik değişiklikler,
- Olası maternal yan etkiler, özellikle gebelikte artabilecek olanlar.

Kişisel faktörler ise:

- Diğer ilaçlarla olası etkileşimler,
- Daha önce kullanılan antiretroviral ilaçlar ve direnç testi sonuçları.

7.4.2. Daha Önce Hiç ART Almamış (Art-Naiv) HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

HIV ile yaşayan gebelerde hem kadının kendi sağlığı hem de HIV'in perinatal geçişini önlemek için en az üçlü ilaç içeren ART başlanmalıdır. Gebe kadınlarda başlanacak ART prensipleri gebe olmayanlardaki gibidir. ART ile plazma HIV-RNA düzeylerinin saptanamayacak düzeylere indirilmesi ile, perinatal geçiş riski, elektif sezaryen ihtiyacı ve ART direnç riski düşürülür. İngiltere ve İrlanda'da 2000-2011 yılları arasında 12486 bebeğin dâhil olduğu bir çalışmada (ART ve doğum şekline bakılmaksızın), viral yükü <50 kopya/ml'nin altında olan gebelerde bebeğe geçiş riski

belirgin düşük (%0,09), buna karşın viral yükü 50-399 kopya/ml olanlarda bu risk %1 olarak saptanmıştır.

Tablo 22’de daha önce antiretroviral ilaç almayan HIV ile yaşayan kadınlardaki tercih edilen antiretroviral ilaç rejimleri gösterilmiştir. Bu tablodaki öneriler ilaçların toksisite profilleri, kullanım kolaylığı, gebelikteki farmakokinetik verileri, anne, fetüs ve yeni doğandaki güvenliği ve optimal antiretroviral etkinlik hakkındaki mevcut verilere dayanmaktadır. Tercih edilen rejimler NRTI ile kombine edilen ritonavirle güçlendirilmiş bir PI veya INSTI’den oluşmaktadır. Raltegravirin antiretroviral naiv veya deneyimli kadınlarda gebelikte kullanımı, etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili artan veriler sonucunda giderek daha fazla önerilmektedir.

Yapılan kohort çalışmalarında, perinatal HIV geçiş riskinin ART’nin konsepsiyondan önce başladığı durumda %0,2’den; ART’nin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde başladığı durumlarda sırasıyla %0,4, %0,9 ve %2,2’ye çıktığı saptanmıştır. Ayrıca ART’nin ne zaman başladığına bakılmaksızın perinatal bulaş oranının doğuma yakın maternal viral yükü 50-400 kopya/ml olanlarda viral yükü <50 kopya/ml’nin altında olanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. HIV viral replikasyonunun erken dönemde ve kalıcı kontrolü perinatal geçiş riskinin azalmasıyla birlikte.

HIV ile yaşayan tüm gebe kadınlara viral yükü ne olursa olsun ART önerilmektedir. Saptanamaz düzeyde veya düşük HIV-RNA seviyesi olan kadınlarda perinatal geçiş oranı düşük olmakla birlikte, hangi eşik değerinin altında geçişin olmadığı bilinmemektedir. Koruma için ek olarak bebeğe temas öncesi profilaksi ve temas sonrası profilaksi uygulanmalıdır. Temas öncesi profilaksi ile plasentayı geçen antiretroviral ilaçlar fetusta viral replikasyonun etkin inhibisyonu için gerekli ilaç düzeyini sağlar. Doğum eylemi sırasında fetüs yoğun viral temasa maruz kalır. Ayrıca mümkünse gebelikte başlanacak ART rejimi plasentaya geçebilen NRTI grubundan lamivudin, emtrisitabin, tenofovir veya abakavir içermelidir. Bebekte temas sonrası profilaksi için antiretroviral ilaçlar doğumdan hemen sonra bebeğe verilmelidir.

Tablo 22’de daha önce hiç ART almamış (ART-naiv) ve rejimdeki ilaçlara direnç kanıtı olmayan gebe kadınlar için önerilen ART’ler gösterilmiştir. Öneriler, ilaç ve öneri grubuna göre alfabetik olarak gösterilmiştir. Sıralama tercih edilmesi gerekene göre değildir. Tercih edilen veya alternatif ilaç için her bir gruptaki bir ilaç ya da rejimin diğerine göre üstün olduğu şeklinde bir öneri yoktur.

Tablo 22. Daha Önce Antiretroviral İlaç Almamış Gebelerde Başlangıç Kombinasyon Rejimleri

İlaç	Yorumlar
<u>Gebelikte Tercih Edilen Başlangıç Tedavi Rejimleri</u>	
Klinik çalışma verileri ile yetişkinlerde optimal etkinlik ve süreklilikte, kabul edilebilir toksisitesi ve kullanım kolaylığı ile, doz için gebeliğe spesifik farmakokinetik verileri olan, ayrıca teratojenik etkisi (hayvan ve/veya insan çalışmaları ile) olmadığı gösterilmiş ve gebe, fetüs veya yenidoğan için istenmeyen etkisi bulunmayan ilaçlar ve kombinasyonlar belirtilmektedir.	
Tercih Edilen İki Omurga NRTI	
Abakavir/Lamivudin	Abakavir HLA-5701 pozitif olanlarda hipersensitivite riski nedeniyle kullanılmamalıdır.
Tenofovir/Emtrisitabin	Tenofovir/Emtrisitabin tek tablet olarak mevcuttur. Tek doz kullanılır. Tenofovirin potansiyel nefrotoksitesi olduğu için tenofovir içeren rejimler böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Tercih Edilen PI Rejimleri	
Darunavir/ritonavir ile Birlikte Tercih Edilen NRTI	Lopinavir/ritonavire göre daha iyi tolere edilir. Gebelikte kullanımıyla ilgili artan deneyim vardır. Gebelikte günde iki kez kullanılmalıdır.
Tercih Edilen INSTI Rejimleri	
Raltegravir ile Birlikte Tercih Edilen İki Omurga NRTI	Gebelikte farmakokinetik verileri uygundur ve artan deneyimi vardır. Viral yükte hızlı azalma sağlar (gebeliğin geç döneminde tedavinin başladığı kadınlarda uygun olabilir). PI ile ilaç etkileşimi sorun olanlarda kullanılabilir. Günde iki kez verilmelidir.

Tablo 22. Daha Önce Antiretroviral İlaç Almamış Gebelerde Başlangıç Kombinasyon Rejimleri (Devam)

İlaç	Yorumlar
<u>Gebelikte Alternatif Başlangıç Tedavi Rejimleri</u>	
Klinik çalışmalarla erişkinlerde etkinliği ve gebelikte yeterli serum ilaç seviyesi sağlandığı gösterilen, ancak gebelikte deneyimin sınırlı olduğu, teratojeniteyle ilgili verilerin eksik olduğu veya tam olmadığı, doz, formülasyon, toksisite ve etkileşim konularıyla ilgili sorunların olduğu tedavi rejimleri.	
Alternatif İki Omurga NRTI Rejimleri	
Zidovudin/Lamivudin	Gebelikte en fazla deneyim olan NRTI'dır ancak günde iki kez kullanımı ve olası yüksek hematolojik toksisitesi dezavantajlarıdır.
Alternatif PI Rejimleri	
Lopinavir/ritonavir ile birlikte Tercih Edilen İki Omurga NRTI	Gebelikte çok sayıda deneyim ve belirlenmiş farmakokinetiği olan kombinasyondur. Günde iki kez verilir. Üçüncü trimesterde dozun artırılması önerilir. Gebelikte günlük tek doz Lopinavir/ritonavirin kullanılamaz.
Alternatif INSTI Rejimleri	
Dolutegravir ile Birlikte Tercih Edilen İki Omurga NRTI	Farmakokinetik veriler kısıtlıdır. Kullanımını kısıtlayan güvenlik problemi yoktur, gebelikte giderek artan deneyim bulunmaktadır. PI ile ilaç etkileşimi sorun olanlarda kullanılabilir. Gebe olmayan erişkinlerde raltegravire göre daha düşük INSTI direncine sahiptir, bu nedenle akut enfeksiyonu olan gebelerde önerilir. Kalsiyum veya demir ile birlikte alındığında özel zamanlama gerektirir. DSÖ 2018 yılı başında DTG'nin ilk trimester'de kullanımının fetal toksisiteye yol açabileceğine dair kaygılarını deklare etmiştir. DTG'nin ilk trimesterde kullanımından kaçınılmalıdır.

Tablo 22. Daha Önce Antiretroviral İlaç Almamış Gebelerde Başlangıç Kombinasyon Rejimleri (Devam)

İlaç	Yorumlar
Alternatif NNRTI Rejimleri	
Efavirenz ile Birlikte Tercih Edilen İki Omurga NRTI	Primat çalışmalarında doğum defektlerine sebep olabileceği gösterilmişse de insan çalışmalarında doğrulanamamıştır ve gebelikte çok fazla deneyim vardır. Gebenin kullandığı diğer ilaçlarla tercih edilen ilaçlar arasında etkileşim olduğunda kullanılabilir. Antenatal ve doğum sonrası depresyon taraması önerilir. Tercih edilen kategorideki ilaçlara göre daha fazla yan etkisi vardır.
Rilpivirin/Tenofovir/Emtrisitabin (veya Rilpivirin ile Birlikte Tercih Edilen İki Omurga NRTI)	Rilpivirin tedavi öncesi HIV-RNA düzeyi >100.000 kopya/ml veya CD4 sayısı <200 hücre/mm ³ olanlarda önerilmez. Proton pompa inhibitörleriyle birlikte verilmemelidir. Gebelikte farmakokinetiği uygundur ancak deneyim azdır.
ART-Naiv Kadınlarda Gebelikte Başlangıç Rejiminde Önermek İçin Yeterli Verisi Olmayan İlaçlar	
Erişkinlerde kullanım onaylı ancak gebeliğe spesifik yeterli farmakokinetik ve güvenlik verisi eksik olan ilaçlar	
TAF/FTC	Gebelikte TAF'ın kullanımıyla ilgili veri yoktur.
RPV/TAF/FTC	Gebelikte TAF'ın kullanımıyla ilgili veri yoktur
Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar	
Toksisite, düşük viral supresyon oranı veya farmakolojik verilere göre gebelikte yetersiz serum ilaç seviyeleri veya ART-naiv hastalarda da başlangıç rejimi olarak önerilmeyen ilaçlar.	
Toksisite nedeniyle önerilmeyen ilaçları (stavudin, didanozin, tedavi dozunda ritonavir) alırken gebe kalanlarda da bu ilaçlar kesilmelidir. Başlangıç rejiminde kullanılması önerilmeyen ilaçları alırken gebe kalanlarda (EVG/COBI/TDF/FTC veya EVG/COBI/TAF/FTC) viral breakthrough endişesi nedeniyle daha etkin, önerilen rejimlere geçilmelidir. Eğer EVG/COBI içeren rejim devam edilecekse viral yük sık takip edilmeli, mümkünse ilaç seviyesi izlenmelidir.	
<i>Bunların dışında, aşağıdaki yer alan diğer ilaçları alırken gebe kalanlarda eğer ilaç iyi tolere ediliyorsa ve kalıcı viral supresyon varsa devam edilebilir.</i>	

Tablo 22. Daha Önce Antiretroviral İlaç Almamış Gebelerde Başlangıç Kombinasyon Rejimleri (Devam)

İlaç	Yorumlar
EVG/COBI/TDF/FTC	EVG/COBI'nin gebelikte kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Hem EVG hem de COBI'nin ikinci ve üçüncü trimesterde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir. Kalsiyum veya demir ile birlikte alındığında özel zamanlama gerektirir.
EVG/COBI/TAF/FTC	EVG/COBI'nin gebelikte kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Gebelikte TAF'nin kullanımıyla ilgili veri yoktur. Hem EVG hem de COBI'nin ikinci ve üçüncü trimesterde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir. Kalsiyum veya demir ile birlikte alındığında özel zamanlama gerektirir.
Kobisistat	Gebelikte kobisistat kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.
Maravirok	Kullanım öncesi tropizm testi yapılmalıdır. Gebelikte kullanımıyla ilgili birkaç yayın mevcuttur. ART-naiv kişilerde önerilmez.

7.4.3. Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelere Yaklaşım

ART alırken gebe kalan kadınlarda eğer ilaç iyi tolere ediliyorsa ve viral replikasyon baskılanıyorsa genellikle aynı ilaçlara devam edilir. Ancak, toksisite riski nedeniyle gebelikte devam edilmemesi gereken belirli ilaçlar (stavudin, didanozin, tedavi dozunda ritonavir) bulunmaktadır. Gebelikte ilaç seviyesi düşük kaldığı için virolojik başarısızlığa sebep olabilecek bazı ilaçların ise (elvitegravir/kobisistat) değiştirilmesi gereklidir. Bu ilaçlar gebelikte önerilen antiretroviral ilaçlarla (Tablo 22) değiştirilmelidir. Buna karşın, ilacın kesilmesi veya değiştirilmesi viral yükte artmaya, immun durumda baskılanmaya ve hastalığın ilerlemesine neden olabilecek ve fetusa HIV geçiş riskini artırabilecektir. Gebelikte ART rejimi değiştirildiğinde daha sık virolojik takip yapılmalıdır.

ART alırken gebe kalan HIV ile yaşayan kadınlara ilk trimesterde başvuranlara almakta olduğu antiretroviral ilaçların faydaları ve potansiyel riskleri hakkında bilgi verilmelidir. Etkin ART'ye devam etmesi gerektiği önemle vurgulanmalıdır. Primatlardaki veriler ve retrospektif vaka sunumlarına göre, efavirenzin birinci trimesterde kullanımıyla ilgili ve olası nöral tüp defektlerine neden olduğu hakkında endişeler bulunmaktaydı. Ancak birinci trimesterde efavirenze maruz kalan 2026 kadının yer aldığı 21 prospektif

çalışmanın meta-analizinde, efavirenz alan kadınların bebeklerinde almayan kadınların bebeklerine göre tüm doğum defektleri açısından artmış rölatif risk bulunmamıştır (RR 0.78, %95 CI, 0.56-1.08). Bu nedenle efavirenz içeren ART alan gebe kadınlarda, eğer tedavi rejimi iyi tolere ediliyor ve virolojik baskılanma sağlanmışsa efavirenze devam edilmesi önerilmektedir.

Halen ART alan gebe kadınlarda eğer HIV-RNA >1000 kopya/ml olduğu için virolojik başarısızlığa bağlı ART değiştirilecekse mutlaka direnç testi çalışılmalıdır. HIV-RNA >500 ancak <1000 kopya/ml ise test muhtemelen başarısız olacaktır, ancak yine de çalışılmalıdır.

7.4.4. Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Tedaviyi Bırakmış Gebelere Yaklaşım

Daha önceki gebeliği sırasında perinatal HIV geçişini önlemek için sınırlı bir süre ART kullanmış gebe kadınlarda, direnç gelişme riski ve başlanacak rejimde bu ilacın kullanımı sonucu etkinlikte azalma endişesi bulunmaktadır. Daha önceki gebeliği esnasında sınırlı süre zidovudin, lamivudin ve nevirapin kullanımından sonra standart genotip testleri ile direnç oranları düşük gözükmektedir. Bununla birlikte, daha sensitif testlerle nevirapin ve lamivudin direnci özellikle yeterli virüs baskılanması olmayan kadınlarda gösterilmiştir. Her iki yöntemle de PI temelli kısa süreli ART kullanan gebelerde PI'lara karşı düşük oranda direnç olduğu saptanmıştır.

Önceki gebeliği sırasında kısa bir süre ART kullanmış gebelerde tekrar ART başlanmasıyla tedavi başarısızlığı açısından artmış bir risk yoktur. Ancak bu durumu değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır.

Başlanan ART ile yetersiz viral yanıt alınır (4-8 haftada 1 log'dan az düşme), direnç testi tekrarlanmalı, uyum ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmeli ve gerekirse ilaç değişikliği yapılmalıdır.

7.5. Gebelik Sırasında Kadın ve Fetüsün İzlemi

- HIV ile yaşayan gebe kadınlarda HIV-RNA düzeyleri başlangıçta, ART başlandıktan veya değiştirildikten 2-4 hafta sonra, HIV-RNA saptanamaz düzeye gelinceye dek ayda bir, sonra gebelik boyunca 3 ayda bir izlenmelidir. Ayrıca doğum şekline ve yenidoğanda profilaksi kararı verilebilmesi için 34-36. haftalarda da bakılmalıdır.

- CD4 sayısına başlangıçta ve gebelik boyunca her 3-6 ayda bir bakılmalıdır. ART alan, virolojik baskılanma sağlanmış ve fırsatçı enfeksiyon riski için eşik seviyenin üstüne çıkmış CD4 sayısı olan hastalarda 6 ayda bir bakılabilir.
- Gebelikte verilen antiretroviral ilaçların komplikasyonlarının izlemi almakta olduğu ilacın bilinen yan etkilerine dayanmalıdır.
- Gebeliği sırasında ART alan kadınlarda standart glikoz tarama testi 24-28. gebelik haftasında yapılmalıdır. Bazı uzmanlar, gebelikten önce başlanmış PI içeren bir rejime devam eden gebelerde glikoz taramasının daha erken yapılmasını önermektedir.
- Gebelik haftasını doğrulamak için ultrason mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Eğer sezaryen ile doğum gerekliyse yapılacağı zamanı belirlemek için de yapılmalıdır.
- HIV ile yaşayan kadınlarda amniyosentez endikasyonu varsa, amniyosentez etkin ART başlandıktan sonra, hatta ideal olarak HIV-RNA saptanamaz olduktan sonra yapılmalıdır.
- Saptanabilir HIV-RNA düzeyi olan kadınlarda amniyosentez yapılması gerekirse uzman görüşü alınmalıdır.

7.5.1. İntrapartum Antiretroviral Tedavi / Profilaksi

7.5.1.1. Antepartum Antiretroviral İlaç Alan Gebelerde Doğum Esnasında İntravenöz Zidovudin Kullanımı

Günümüzde CD4 sayısından ve HIV-RNA düzeyinden bağımsız olarak tüm gebe kadınlara HIV'in tedavisi ve perinatal geçişinin önlenmesi için antiretroviral tedavi (ART) önerilmektedir. ART alan gebelerde intravenöz (IV) zidovudin kullanımının etkinliği ile ilgili randomize klinik çalışma bulunmamaktadır.

Doğuma yakın HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/ml olan tüm gebelere ve HIV-RNA düzeyi bilinmeyen HIV ile yaşayan kadınlara, antepartum ART rejiminden bağımsız, IV zidovudin verilmelidir.

Gebeliğin geç döneminde ya da doğuma yakın zamanda HIV-RNA düzeyi \leq 1000 kopya/ml olan ve ART alan gebelere IV zidovudin verilmesinin gerekli olmadığı düşünülmesine rağmen; pek çok uzman bu kadınlarda IV zidovudin verilmesinin perinatal geçişe karşı ek bir koruma sağlayıp sağlamayacağı konusunda yeterli veri olmadığını düşünmektedir. Bu nedenle HIV-RNA düzeyi 50-999 kopya/ml olan gebelerde de IV

zidovudin önerilmektedir. Bunun nedeni HIV-RNA 50-999 kopya/ml olduğunda perinatal geçiş düzeyinin biraz daha yüksek olmasıdır (%1-2), bu oran <50 kopya/ml olanlarda <%1 ve daha azdır.

IV zidovudin, planlanan sezaryenden 3 saat önce başlanmalıdır. Bir saatte gidecek şekilde 2 mg/kg IV yükleme dozu, ardından 1 mg/kg/saat dozunda doğuma dek devamlı infüzyon şeklinde verilmelidir.

Gebe kadına verilen ART rejimi içerisinde zidovudin bilinen veya şüphe edilen direnç nedeniyle yer almasa bile HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/ml olan kadınlarda yine de IV zidovudin önerilmektedir. Bunun nedeni maternal direnç olsa bile, zidovudinin perinatal geçiş riskini azalttığına dair kanıtlar olmasıdır.

IV zidovudin yerine oral zidovudin bazı uluslararası çalışmalarda önerilmekle birlikte, oral formun doğum sırasında farmakokinetik verileri yeterli değildir ve IV forma göre kan düzeyinin daha düşük olduğu bilinmektedir. IV form tercih edilmekle birlikte, IV form bulunmadığı takdirde oral zidovudin 600 mg yükleme dozunda verilip, sonra her 3 saatte bir 400 mg devam edilebilir.

Antenatal dönemde ART almakta olan kadın doğum sırasında da ilaçlarına devam etmelidir. Sezaryen planlanan kadınlara oral ilaçları az miktarda sıvı ile preoperatif dönemde verilmelidir. iv zidovudin verilecek gebenin ART rejiminin içinde oral zidovudin varsa IV formun verilmesi yeterlidir.

7.5.1.2. Antepartum Antiretroviral İlaç Alan Ancak Yeterli Virolojik Baskılanma Olmayan Gebeler

Doğuma yakın HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/ml olan tüm gebelere, bebeğe HIV'in geçiş riskini azaltmak için 38. gebelik haftasında sezaryen önerilmelidir.

Ayrıca doğum esnasında oral ART'nin yanı sıra iv zidovudin de verilmelidir.

7.5.1.3. Antepartum Antiretroviral İlaç Almayan Gebeler

Gebeliği esnasında HIV taraması yapılmamış olan tüm gebeler doğum sırasında HIV açısından taranmalıdır. Tarama testinde pozitif bulunan gebe takip eden testleri sonuçlanıncaya kadar HIV pozitif olarak kabul edilmelidir. Hemen iv zidovudin başlanmalı, HIV dışlanana kadar bebeği emzirmesine izin verilmemelidir. Bebeğe de profilaksi başlanmalı, annede HIV-RNA negatif çıkarsa kesilmelidir.

Antenatal ART almayan ve doğum sırasında HIV saptanan gebelere iv zidovudin verilmesinin yanı sıra, fetusun temas öncesi profilaksisi amacıyla anneye hemen plasentayı hızla geçen ART başlanması annenin genital sekresyonları ve kanıyla yoğun temasın olacağı doğum anında fetal sistemik antiretroviral ilaç düzeyleri sağlayacaktır. Genel olarak NRTI, NNRTI ve raltegravir plasentayı hızla geçerler ancak PI'lar geçemez. Sınırlı birkaç çalışmada elvitegravir ve dolutegravirin de orta-yüksek plasental geçişi olduğu gösterilmiştir.

7.5.2. Doğum Şekli ve Perinatal Geçiş

Doğuma yakın HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/ml olan veya HIV-RNA düzeyi bilinmeyen tüm gebelere, antepartum ART alıyor olmasından bağımsız, bebeğe HIV'in geçiş riskini azaltmak için 38. gebelik haftasında sezaryen önerilmelidir.

ART alan ve HIV-RNA düzeyi ≤ 1000 kopya/ml olan gebelerde perinatal geçiş oranı düşük olduğu için rutin olarak sezaryen önerilmez. HIV-RNA düzeyi ≤ 1000 kopya/ml olan gebelerde sezaryen endikasyonu varsa obstetrik endikasyona göre standart zamanda yapılmalıdır.

Doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen yapılmasının perinatal geçiş riskini azaltmak üzerine etkisi açık olmadığı için, HIV nedeniyle önceden sezaryen planlanan gebeler doğum eylemiyle başvurduğunda doğumun şekliyle ilgili plan kişiye göre yapılmalıdır.

HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/ml olan gebede fetal veya maternal acil sezaryen endikasyonu gelişirse IV zidovudin yükleme dozunda verilir ve diğer dozların tamamlanması beklenmeden sezaryen uygulanır.

Buna karşın, İngiliz HIV Birliği (British HIV Association, BHIVA) 36. haftada viral yükü <50 kopya/ml olan kadınlarda obstetrik bir kontrendikasyon yoksa vajinal doğum, ≥ 400 kopya/ml olan kadınlarda sezaryen planlanmasını önermektedir. Kadının 36. haftada viral yükü 50-399 kopya/ml ise viral yükün yanı sıra tedavinin süresi, uyum, obstetrik faktörler ve hastanın da görüşü alınarak sezaryen düşünülebileceğini belirtmektedir.

HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/ml olan veya HIV-RNA düzeyi bilinmeyen kadınlar spontan membran rüptürü ile başvurduğu durumda sezaryenin perinatal geçiş riskini azalttığına dair kanıtlar yeterli olmasa da acil sezaryen önerilmektedir.

ART alan ve HIV-RNA düzeyi ≤ 1000 kopya/ml olan gebelerde membran rüptürünün süresi perinatal geçiş riskinin artışıyla birlikte değildir ve vajinal doğum önerilmektedir. Bununla beraber, viral yükü 50-999 kopya/ml olan ve membran rüptürü ile başvuran kadınlarda tedavi süresi, viral yükün azalma eğrisi, uyum ve obstetrik faktörler göz önüne alınarak acil sezaryen düşünülebilir.

Sezaryenle doğum komplikasyonu HIV'ı olan kadınlarda olmayan kadınlara göre daha yüksektir, çoğu enfeksiyöz komplikasyonlardır.

7.5.3. İntrapartum Dönemde Alınması Gereken Diğer Önlemler

ART alan ve virolojik baskılanması olan kadınlarda membranların girişimsel olarak yırtılması perinatal geçiş riskini artırmamaktadır, standart obstetrik endikasyonlarda yapılabilir.

Yayınlanan son raporlara göre forseps ve vakum uygulanması virolojik olarak baskılanmış gebelerde güvenli olduğu bildirilmektedir.

Anneden bebeğe HIV geçişini arttırabileceği kanıtlanmış olmasa da kesin endikasyonlar olmadığı sürece aşığıdaki işlemlerden kaçınılmalıdır:

- Viremi durumunda membranların girişimsel olarak yırtılması
- Fetal takip amacıyla fetal skalp elektrodlarının rutin kullanımı önerilmemekle birlikte son çalışmalarda bağımsız risk faktörü olmadığı da gösterilmiştir.

Doğum sonrası uterus atonisine bağlı aşırı kanamanın önlenmesinde kullanılan ilaçlardan meterjin PI'larla birlikte uygulanmamalıdır. Ergotaminlerin PI ve/veya kobisistat ile birlikte uygulanması aşırı vazokonstriktif cevapla sonuçlanabilir. PI ve/veya kobisistat ile birlikte meterjin yalnızca alternatif ilaçların verilemediği durumlarda, mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süreyle kullanılmalıdır. Nevirapin, efavirenz, etravirin ise meterjin düzeyini azaltır ve yetersiz etkiye neden olurlar.

7.6. Perinatal HIV Maruziyetinde Bebek İzlemi

HIV'e maruz kalan tüm yenidoğanlara bulaşma riskinin düzeyine göre belirlenecek uygun ART rejimi seçilerek perinatal dönemde verilmelidir. Yenidoğana HIV geçiş riskini belirleyen en önemli faktör annenin doğum öncesi ve doğum sırasında ART alıp almadığı ve viral yüküdür. Anne ART almıyorsa veya erken gebelik döneminde ART başlanmasına rağmen yeterli virolojik baskılanma sağlanmamışsa, özellikle gebeliğin

sonlarında maternal viral yük yüksekse bulaş riski artmaktadır. Ayrıca doğum şekli, gestasyonel yaş ve annenin sağlık durumu da bulaş riskine etki etmektedir. Bunların dışında HIV in-utero dönemde, doğum esnasında veya emzirmeyle de bulaşabilmektedir.

Bu bölümde kullanılacak ifadeler şunlardır:

Antiretroviral Profilaksi: Yenidoğanda doğrulanmamış HIV enfeksiyonu durumunda HIV bulaş riskini azaltmak için antiretroviral ilaç verilmesi.

Empirik HIV Tedavisi: HIV bulaşma riski yüksek olan yenidoğana üçlü antiretroviral ilaç verilmesidir. Empirik HIV tedavisi yenidoğanda daha sonra doğrulanacak HIV enfeksiyonunun erken tedavisini sağlamak amacıyla yapılır. Aynı zamanda in utero, doğum sırasında veya emzirmeyle HIV'e maruz kalmış yenidoğanlarda da HIV edinilmesine karşı antiretroviral profilaksiyi sağlar.

HIV Tedavisi: Doğrulanmış HIV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda ömür boyu sürecek üçlü antiretroviral ilaç verilmesidir.

Önemli bir nokta, nevirapin hariç, yenidoğanda önerilen antiretroviral ilaçların profilaksi için ve tedavi için verilen dozlarının aynı olmasıdır. Antiretroviral profilaksi ve empirik HIV tedavisi ifadeleri klinisyenin antiretroviral ilaçları hangi amaçla başladığına göre tanımlanmaktadır. Üçlü antiretroviral ilaç içeren profilaksinin ve empirik HIV tedavisinin tek farkı nevirapin dozudur. Yenidoğanda kullanılabilen yeni ilaçlarda da bazı farklılıklar mevcuttur.

Tablo 23'de perinatal HIV riskine göre yenidoğanda önerilen antiretroviral yaklaşım gösterilmektedir. Tablo 24'de ise yenidoğanda antiretrovirallerin önerilen dozları bulunmaktadır.

Tablo 23. Yenidoğanda HIV İnfeksiyonu Riskine Göre Önerilen Tedavi Yaklaşımları

Kategori	Tanımı	Yenidoğana Önerilen ART
Perinatal HIV Geçiş Riski Düşük Olan Durumlar	Gebeliği boyunca uygun ART alan ve doğuma yakın kalıcı viral baskılanması olan, ilaca uyum problemi olmayan anneler	4 hafta zidovudin
Perinatal HIV Geçiş Riski Yüksek Olan Durumlar	-Gebeliği veya doğum sırasında hiç antiretroviral ilaç almamış anneler -Sadece doğum sırasında antiretroviral ilaç almış olan anneler -Gebeliği veya doğum sırasında antiretroviral ilaç almış ancak doğum sırasında saptanabilir viral yükü olan anneler, özellikle doğum vajinalise -Gebeliği veya emzirme sırasında akut veya primer HIV enfeksiyonu olan anneler	Profilaksi için antiretroviral ilaç kombinasyonu önerilir. 6 hafta zidovudin ve 3 doz nevirapin (profilaksi dozunda, ilk doz doğumdan sonra 48 saat içinde, ilk dozdan 48 saat sonra ve ikinci dozdan 96 saat sonra) veya Zidovudin, lamivudin ve nevirapinden oluşan empirik HIV tedavisi (tedavi dozunda)*
Yenidoğanın HIV Maruziyeti Olduğu Kabul Edilen Durumlar	Doğumda veya doğum sonrası yapılan test pozitifliği saptanan HIV durumu bilinmeyen anneler veya doğum sonrası pozitif HIV antikor testi olan yenidoğanlar	Yukarıdaki gibi (perinatal HIV geçiş riski yüksek olan durumlardaki gibi) Annenin HIV'i olmadığını gösteren testler sonuçlanınca tedavi hemen kesilmelidir.
Doğrulanmış HIV Enfekte Yenidoğan**	Yenidoğanda doğrulanmış pozitif HIV virolojik testi/NAT	Tedavi dozunda üçlü antiretroviral tedavi rejimi başlanır.

*Empirik HIV tedavisinin süresi tam olarak bilinmemektedir. Pek çok uzman kombinasyon tedavisinin 6 hafta verilmesini önermekte, diğerleri ise yenidoğanın HIV testleri negatif sonuçlanınca nevirapin ve/veya lamivudinin kesilmesini, zidovudine 6 hafta devam edilmesini tavsiye etmektedir.

** Doğrulama HIV NAT test sonucu beklenirken yenidoğana ART başlanılmasında gecikilmemelidir.

Not: Antiretroviral ilaçlar doğuma en yakın sürede tercihen 6-12 saat içinde başlanmalıdır.

Tablo 24. Yenidoğanda Antiretrovirallerin Önerilen Dozları

İlaç	Dozu												
Zidovudin Tedavi ve profilaksi dozu Oral tedaviyi tolere edemeyen yenidoğanlara önerilen oral dozun %75'i aynı doz aralıklarıyla IV olarak verilebilir.	<u>≥35 haftalık doğum</u> Yaşamın ilk 4-6 haftası boyunca 4 mg/kg/doz, günde iki kez												
	≥35 haftalık doğan yenidoğanlarda doğum kilosuna göre verilecek doz												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Doğum ağırlığı (kg)</th> <th>Miktar (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Zidovudin 10 mg/ml oral şurup</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Günde iki kez</td> </tr> <tr> <td>2 - <3 kg</td> <td>1 ml</td> </tr> <tr> <td>3 - <4 kg</td> <td>1,5 ml</td> </tr> <tr> <td>4 - <5 kg</td> <td>2 ml</td> </tr> </tbody> </table>	Doğum ağırlığı (kg)	Miktar (ml)		Zidovudin 10 mg/ml oral şurup		Günde iki kez	2 - <3 kg	1 ml	3 - <4 kg	1,5 ml	4 - <5 kg	2 ml
	Doğum ağırlığı (kg)	Miktar (ml)											
		Zidovudin 10 mg/ml oral şurup											
		Günde iki kez											
	2 - <3 kg	1 ml											
3 - <4 kg	1,5 ml												
4 - <5 kg	2 ml												
<u>≥30 - <35 haftalık doğum</u> Doğum-2 hafta arası: 2 mg/kg/doz, günde iki kez 2-4/6 hafta arası: 3 mg/kg/doz, günde iki kez													
<u><30 haftalık doğum</u> Doğum- 4. hafta arası: 2 mg/kg/doz, günde iki kez 4-6. hafta arası: 3 mg/kg/doz, günde iki kez													
Lamivudin Tedavi ve profilaksi dozu	<u>≥32 haftalık doğum</u> Doğum-4.hafta arası: 2 mg/kg/doz, günde iki kez 4-6.hafta arası: 4 mg/kg/doz, günde iki kez												
Nevirapin Profilaksi dozu	<u>Doğum ağırlığı 1,5-2 kg:</u> <ul style="list-style-type: none"> 8 mg oral, günde bir kez Not: Asıl dozdur, mg/kg değildir. <u>Doğum ağırlığı >2 kg:</u> <ul style="list-style-type: none"> 12 mg oral, günde bir kez Not: Asıl dozdur, mg/kg değildir.												

Tablo 24. Yenidoğanda Antiretrovirallerin Önerilen Dozları (Devam)

İlaç	Dozu
Nevirapin	<u>≥35 haftalık doğum</u>
Tedavi dozu	Yaşamın ilk 6 haftası boyunca 6 mg/kg/doz, günde iki kez
	<u>34-<37 haftalık doğum</u>
	Doğum-1 hafta arası: 4 mg/kg/doz, günde iki kez
	1-6 hafta arası: 6 mg/kg/doz, günde iki kez

7.6.1. Gebeliği Boyunca Uygun ART Alan ve Doğuma Yakın Kalıcı Viral Baskılanması Olan Annelerden Doğan Bebekler

Gebelik ve travay boyunca standart ART alan ve doğum sırasında tespit edilebilir viral yükü olmayan annelerden doğan bebeklerde HIV bulaş riski düşüktür (<1%). Zidovudin tek başına etkin bir şekilde HIV'in perinatal geçiş riskini azalttığı gösterilmiştir. Böylesi annelerden doğan bebeklere 4 hafta süreyle zidovudin profilaksisi verilmesi önerilmektedir.

7.6.2. Perinatal HIV Geçiş Riski Yüksek Olan Durumlar

- Gebeliği veya doğum sırasında hiç antiretroviral ilaç almamış sadece doğum sırasında antiretroviral ilaç almış olan,
- Gebeliği veya doğum sırasında antiretroviral ilaç almış ancak doğum sırasında saptanabilir viral yükü olan,
- Gebeliği veya emzirme sırasında akut HIV enfeksiyonu saptanan annelerden doğan bebeklere

profilaksi için antiretroviral ilaç kombinasyonu veya empirik HIV tedavisi önerilmektedir (Tablo 22).

Gebelik esnasında veya emzirme sırasında annede primer veya akut HIV enfeksiyonu saptandığında perinatal geçiş riski artmaktadır. Bu nedenle bebeğe profilaksi için antiretroviral ilaç kombinasyonu veya empirik HIV tedavisi HIV tanısı doğrulanıncaya veya dışlanıncaya kadar verilmelidir.

7.7. Yenidoğanın HIV Maruziyeti Olduğu Kabul Edilen Durumlar

HIV durumu bilinmeyen kadınlara travay sırasında HIV testi yapılması önerilir. Travay sırasında HIV testi yapılmamış annelere ve/veya bebeklerine doğumdan sonra en kısa sürede HIV testi yapılması önerilmektedir. Eğer bu testler pozitifse yenidoğana doğrulama testleri beklenmeden en kısa sürede profilaksi için antiretroviral ilaç kombinasyonu veya empirik HIV tedavisi başlanmalıdır (Tablo 22 ve 23). Daha sonra annede veya yenidoğanda doğrulama testleri negatif çıkarsa yenidoğanın antiretroviral ilaçları kesilir. Annede HIV dışlanıncaya kadar emzirmeye izin verilmemelidir.

7.8. Doğrulanmış HIV Enfekte Yenidoğan

Yenidoğanda HIV NAT testi pozitif saptandığı zaman HIV'in doğrulanması için tekrar edilmelidir. İkinci HIV NAT test sonucu beklenirken yenidoğana ART başlanılmasında gecikilmemelidir. Nevirapin hariç tüm antiretroviral ilaçların tedavi ve profilaksi dozu aynıdır.

Yenidoğanda HIV tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar:

- Term veya preterm yenidoğanlar: zidovudin, lamivudin, nevirapin
- Term yenidoğanlar: emtrisitabin, raltegravir
- Term yenidoğanlarda 2 hafta sonra: lopinavir/ritonavir

7.9. Kısa Süreli Antiretroviral İlaçların Güvenliği

Zidovudin profilaksisi sırasında ciddi bir toksisite beklenmemektedir. En sık geçici hematolojik toksisite (en sık anemi) görülmektedir. Zidovudin/lamivudin kullanımında tek başına zidovudin kullanımına göre daha fazla anemi ve nötropeni geliştiği saptanmıştır. Nevirapin için nadir olarak kronik ve günlük çoklu doz kullanımında ciddi hepatotoksisite ve döküntü görülse de profilaktik kullanımında böyle bir toksisite görülmemiştir.

7.10. Yenidoğanda HIV Enfeksiyonunun Tanısı

Antijen-antikor kombinasyon immunassay dahil antikor testleri plasental geçen maternal antikorlar nedeniyle yenidoğanda HIV varlığı tanısını koydurmaz. Pozitif virolojik testler (HIV-RNA ve DNA'yı içeren nükleik asit testleri, polimeraz zincir reaksiyonu) HIV enfeksiyonunun varlığını gösterir. Pozitif bulunan virolojik testler ikinci bir testle doğrulanmalıdır.

Perinatal HIV geçiş riski düşük (ART alan ve virolojik baskılaması olan anneden doğan) ve yüksek olan 18 aydan küçük bebeklerde virolojik testlerin yapılması önerilen zamanlar Tablo 25’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Perinatal HIV Geçiş Riskine Göre Bebeklerde Önerilen Virolojik Test Şeması

	Doğum	2.hafta	3.hafta	4.hafta	8.hafta	4.ay	6.ay
Düşük Risk			NAT		NAT		NAT
Yüksek Risk	NAT		NAT		NAT		NAT

7.10.1. Bebekte Muhtemelen Dışlanan HIV Enfeksiyonu

Emzirilmeyen bebekte iki ya da daha fazla negatif virolojik test (NAT, RNA veya DNA) (birisi ≥ 14 günlükken, diğeri ≥ 4 haftalıkken) veya bir negatif virolojik test (≥ 8 haftalıkken) veya bir negatif HIV antikor testi (≥ 6 aylıkken).

7.10.2. Bebekte Kesin Dışlanan HIV Enfeksiyonu

Emzirilmeyen bebekte iki ya da daha fazla negatif virolojik test (NAT, RNA veya DNA) (birisi ≥ 1 aylıkken, diğeri ≥ 4 aylıkken) veya iki ayrı örnekte iki negatif HIV antikor testi (≥ 6 aylıkken).

Virolojik test sonucu negatif olan bebeklerde HIV enfeksiyonu olmadığını doğrulamak için 12-18. aylarda HIV antikor testi yaparak maternal HIV antikorlarının da kaybolduğu gösterilebilir.

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) için profilaksi HIV enfeksiyonu durumu belirlenemeyen bebeklere doğumdan sonraki 4-6. haftada başlanır, HIV enfeksiyonu dışlanana kadar bu profilaksiyi alır. Eğer muhtemelen dışlanan HIV enfeksiyonu gösterildiyse (emzirilmeyen bebekte; 14 günlükten ve 4 haftalıktan sonra 2 negatif nükleik asit testi varsa) PCP için profilaksiye başlanmasına gerek yoktur. PCP profilaksisi için en iyi rejim $150 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ trimetoprim (TMP) ve $750 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ sülfametaksazol (SMZ)

(maksimum 320/1600 mg) günde 1-2 dozda haftada 3 gün (arka arkaya ve ardışık günlerde) verilmesidir. Hematolojik yan etkileri için 1-3 ayda bir tam kan sayımı yapılması önerilir.

7.11. HIV Pozitif Annenin Bebeğinin Beslenmesi

Etkin ART altında bile emziren annelerden bebeklerine HIV bulaş riski mevcuttur. HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilmelidir.

Kaynakları kısıtlı bölgelerde, ART alan kadınlardan anne sütü yoluyla bebeğe HIV geçiş riski 6 ayda %1,08 ve 12 ayda %2,93 olarak bildirilmiştir, ancak bu çalışmaların çoğunda kadınlar sadece 6 ay süreyle ART almış ve sıklıkla daha uzun süre anne sütü vermişlerdir. Emzirme süresi boyunca ART alan kadınlarda bebeğe HIV geçiş riski 6 ayda %0,3 ve 12 ayda %0,6 olarak belirlenmiştir. Anne sütü ile HIV geçiş riskini artıran faktörler kadının ART almaması ve saptanabilir viral yükü olması, ilerlemiş maternal HIV hastalığı, uzun süreli emzirme, meme ve meme başı enfeksiyonu/inflamasyonu, bebeğin ağzında veya barsaklarında enfeksiyon/inflamasyon, katı besinlerin 2 aydan önce bebeğe verilmesi olarak sayılabilir.

ART alan kadında emzirme ile bebeğe HIV geçiş riski emzirmenin süresiyle artış gösterir. Afrika'da yapılan dört çalışmanın analizinde gebelik öncesi dönemden itibaren ART alan kadınların bebeklerine postnatal HIV geçiş riski emzirilen her ay için % 0,16 olarak bulunmuştur.

Emzirmesi önerilmemesine rağmen kadın sosyal baskı, yaşadığı topluluk, gelenekler, damgalanma korkusu nedeniyle kendi isteğiyle emzirmeyi seçebilir. Bu durumda kadınlara HIV geçiş riskinin devam ettiği bilgisi verilmelidir. Antiretroviral ilaçlarını alması, viral supresyonun devam ettirilmesi ve iyi uyum göstermesi gerektiği belirtilmelidir. Anne ve bebekte her ay, ayrıca emzirme kesildikten 4-6 hafta, 3 ve 6 ay sonra bebekte HIV-RNA takibi yapılmalıdır. Memede mastit veya enfeksiyon varlığında, bebekte ishal olduğunda emzirmeye ara vermesi gerektiği vurgulanmalıdır. Emzirmeye ilk 6 ay devam edilmesi, sonra ek gıdalara geçilmesi önerilmelidir. Tüm bu bilgiler kadının yazılı onamı alınarak kayıt altına alınmalıdır. Bu önerilere tam olarak uymayan kadınlarda emzirmenin kesilmesi önerilmelidir.

Katı gıdaların HIV ile enfekte anne tarafından ağızda yumuşatılması, çiğnenmesi ve ısıtılmasının bebeğe HIV geçiş riski oluşturduğu gösterilmiştir. Bu nedenle HIV ile enfekte annelere bu uyarının mutlaka yapılması gerekmektedir.

Annenin HIV ile enfekte olduğu ve emzirmenin sonlandırıldığı durumlarda bebeklerin ilk altı ay ticari formül mamalar ile beslenmesi önerilmektedir. Evde hayvan sütleri ile hazırlanan mamalar önerilmemektedir. Altı aydan sonra formül mamalar ile birlikte yaşına uygun tamamlayıcı beslenmeye başlanması önerilmektedir. Mama kullanılmayacaksa pastörize hayvan sütleri beslenmenin bir parçası olarak diyeteye yavaş yavaş eklenebilir. Formül mama ile beslenmede anne veya bakım veren kişinin;

- Bebeğin normal büyüme ve gelişmesini sağlayabilecek yeterli formül mamanın belirlenmesi
- Mamayı hazırlarken hijyen koşullarına uyması, ishal ve malnütrisyon riskine dikkat etmesi,
- İlk altı ayda bebeğe sadece formül mama vermesinin sağlanması,
- Ailenin tüm bu uygulamalarda destek olması gerekmektedir.

Altı ayını dolduran bebek için uygun tamamlayıcı beslenmeye başlanmalıdır. ESPGHAN tamamlayıcı beslenmeye 17. haftadan önce ve 26. haftadan sonra başlamayı uygun görmemektedir. DSÖ anne sütü almayan 6-24 aylık bebeklerin beslenmesinde tamamlayıcı beslenme ile birlikte formül mamaların bebeğin besin ihtiyaçlarını giderilebileceğini fakat aynı ilk altı aydaki gibi suyun temizliği, hijyenik hazırlama, sanitasyon kurallarına uygun olması gerektiğini vurgulamıştır.

7.12. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. 2017: 1-328.
2. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2018. Erişim adresi: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2018/BHIVA-Pregnancy-guidelines-consultation-draft-final.pdf>
3. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines. Version 9.0. October 2017. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org>
4. Kind C, Rudin C, Siegrist CA et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS 1998; 12: 205–210.
5. Peters H, Francis K, Harding K et al. Operative vaginal delivery and invasive procedures in pregnancy among women living with HIV. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 210: 295–299.
6. Peters H, Byrne L, De Ruiter A et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. Br J Obstet Gynaecol 2016; 123: 975–981.
7. Ram Yogev EGC. Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. Canada: Elsevier; 2016. p.1645-66
8. American Academy of Pediatrics. [Human Immunodeficiency Virus Infection]. In Pickering LK BC, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious diseases. Human Immunodeficiency Virus Infection. Twenty-ninth edition ed. Elk Grove Village 2015. p. 453-76.
9. WHO, UNAIDS, UNFPA, UNICEF. Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva: WHO, 2010.
10. White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, Anglemyer A, Read JS. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10.
11. Braegger C, Chmielewska A. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPN 2011; 52: 238–250
12. Bispo S, Chikhungu L, Rollins N et al. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc 2017; 20: 1–8.
13. Becquet R, Bland R, Leroy V et al. Duration, pattern of breastfeeding and postnatal transmission of HIV: pooled analysis of individual data from West and South African cohorts. PLoS One 2009; 4: e7397.

14. Rollins N, Mahy M, Becquet R et al. Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex Transm Infect* 2012; 88 Suppl 2: i44-51.
15. Committee On Pediatric AIDS. Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics*. 2013;131(2):391-396.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Premastication of food by caregivers of HIV-exposed children--nine U.S. sites, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(9):273-275.
17. Ivy W, Dominguez KL, Rakhmanina NY, et al. Premastication as a route of pediatric HIV transmission: casecontrol and cross-sectional investigations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(2):207-212.
18. Gaur AH, Cohen RA, Read JS, et al. Prechewing and prewarming food for HIV-exposed children: a prospective cohort experience from Latin America. *AIDS Patient Care STDS*. 2013;27(3):142-145.

BÖLÜM 8

HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE BAĞIŞIKLAMA



BÖLÜM 8. HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE BAĞIŞIKLAMA

8.1. Giriş

Erişkin aşılması sağlıklı bir hayat sürdürmek için vazgeçilmezdir. HIV ile enfekte kişilerin aşılmaları, en az HIV ile enfekte olmayan kişiler kadar önemlidir. HIV ile yaşayan kişilere hizmet verenlerin bağışıklama konusunda, antiretroviral tedavi kadar dikkatli olmaları beklenmektedir. Sağlık hizmeti verenler erişkin aşılması konusunda ulusal ve uluslararası rehberleri yakından takip etmelidir. Bağışıklama konusunda ulusal rehber olarak pek çok uzmanlık derneğinin birlikte oluşturduğu, Erişkin Bağışıklama Rehberi (1) uluslararası kaynak olarak da Amerika Bağışıklık Uygulamaları Önerileri (2) takip edilmelidir. Ayrıca HIV ile enfekte bireylerin bağışıklaması konusunda yazılmış çeşitli uluslararası rehberler de tıbbi hizmet sağlayan kişiler için bilgi kaynağı teşkil edebilir (3,4).

Genel kavramlar

1. HIV ile yaşayan kişiler HIV negatiflere kıyasla aşı ile engellenebilir hastalıklara daha yatkındırlar. Ayrıca aşı ile engellenebilir hastalıklar HIV ile yaşayan kişilerde daha ağır seyredebilir. Dolayısıyla, HIV ile yaşayan kişilere sağlıklı akranlarına kıyasla aşı önerileri daha erken ve daha güçlü şekilde yapılmalıdır.
2. HIV ile yaşayan kişiler seyahat ve yaşam tarzı özelliklerinden dolayı, çeşitli enfeksiyöz ajanlarla karşılaşma riski altındadırlar.
3. HIV ile yaşayan kişilerde aşı yanıtları bozulmuştur ve bir yanıt oluşmuş olsa da; bu yanıt HIV negatif kişilerden daha hızlı şekilde kaybolur.
4. Buna rağmen aşılama ile koruyuculuk oluşturabilir ve aşı etkinliği aşı programlarındaki modifikasyonlarla iyileştirilebilir.
5. Cansız aşılar (polisakkarid, konjuge ve alt tip aşıları veya virüs parçacığı içeren aşılar) güvenle uygulanabilir. Canlı aşılar *geleneksel* olarak *kontrendike* kabul edilir. Ancak, ART kullanımı sayesinde immün sistem kusuru iyileşir ve canlı aşılarda yapılması mümkün hale gelebilir. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak, varisella zoster ve sarı humma aşıları endikasyonu varsa HIV ile yaşayan kişilere uygulanabilir.

6. HIV tedavisini yöneten kişilerin aşılama planlarını da yapmakla görevli olduğu kabul edilir. Bu görev, aile hekimleri veya aşılama programı yürütücüleri ile etkin ve uygun bir iletişimle başarılabilir.
7. CD4 T hücre sayısı 200'den düşük olan kişilere canlı aşılar, klinik hastalık oluşturabilme riskinden dolayı uygulanmamalıdır. Canlı aşılamanın yapılması CD4 T hücre sayısı 200'ün üstüne yükselinceye kadar ertelenmelidir.
8. CD4 T hücre sayısı 200'den düşük olan kişilerde cansız aşı uygulamasının oluşturacağı immün yanıt yetersiz kalacaktır. Dolayısıyla bu kişilerde aşılama, CD4 seviyeleri yükselinceye kadar ertelenebilir. Eğer, aşılamanın ertelenmesi kişinin sağlığını riske sokacaksa, aşı yapılmalı ve CD4 T hücre sayısı yükseldikten sonra tekrarlanmalıdır.
9. CD4 T hücre sayısı 200 – 350 arasında olan kişilerde, canlı aşı uygulamaları risk teşkil etmeye devam eder. Bu durumda aşılamanın kişiye vereceği fayda, hastalık geçirmesi halinde oluşacak zarar göz önüne alınarak bir karar verilmelidir.
10. HIV ile enfekte kişilerde, aynı anda birden fazla canlı aşı uygulaması yapılmamalıdır. Eğer iki farklı canlı aşının uygulaması gerekirse, aşı dozları arasında 4 hafta süre bırakılmalıdır.
11. Canlı aşı, hiperimmünglobulin uygulamasından 14 gün önce veya 3 ay sonra yapılmalıdır.
12. Seyahat nedeniyle oluşacak risklere yönelik immünizasyonda kişiler HIV negatifler gibi değerlendirilmeli ve gereken cansız aşılar uygulanmalıdır. Canlı aşı uygulamaları için yukarıdaki maddelerde belirtilenler geçerlidir. HIV ile yaşayan kişiler, aşı uygulamaları sonrasında, HIV negatif bireylerle kıyasla daha az bağışıklık yanıtı oluşturacakları konusunda bilgilendirilmelidir.
13. Aşılama sonrası, klinik olarak önemsiz, blip gözlenebilir.
14. Gebelik ve emzirme sürecinde cansız aşılamanın uygulaması güvenlidir. Gebelik ve emzirme sürecinde canlı aşı uygulamasından kaçınılmalıdır. Gebe olduğu halde aşılanan kişiler, aşılamanın fetüs üzerinde kötü etkiye neden olmayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.
15. HIV ile yaşayan erişkinlere yapılacak aşılar Tablo 26'de özetlenmiştir:

Tablo 26. HIV ile Yaşayan Erişkinlere Yapılacak Aşılar

Hastalık	Aşı tipi	Canlı Aşı	İlk Aşılama	Hedef Grup
HBV	Alt birim	Hayır	4 doz	Tüm aşısızlar
HAV	İnaktive	Hayır	2-3 doz	Tüm kişilere, CD4<350 ise 3 doz
İnfluenza	İnaktive	Hayır	1 doz	Her yıl tekrarlar
Pnömonokok	Konjuge	Hayır	1 doz	1 defa tüm kişiler
Pnömonokok	Polisakkarid	Hayır	1 doz	1 kere tüm kişiler
HPV	Virüs benzeri partikül	Hayır	3 doz	Yaş ve cinsiyete göre
Meningokok	Konjuge	Hayır	2 doz	Risk grubu
Meningokok	Rekombinan protein + OMV	Hayır	2 doz	Risk grubu
Boğmaca	Asellüler, çok içerikli aşı	Hayır	1 doz	Gebeler
Tetanus	Toksoid	Hayır	1 doz	1 kere tüm kişiler
Difteri	Toksoid	Hayır	1 doz	1 kere tüm kişiler
Polio	Toksoid	Hayır	1 doz	1 kere tüm kişiler

Tablo 26. HIV ile Yaşayan Erişkinlere Yapılacak Aşılar (Devam)

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak	Canlı attenüe	Evet	2 doz	Tüm aşısızlar
Su çiçeği	Canlı attenüe	Evet	2 doz	Tüm aşısızlar
Zona	Canlı, attenüe	Evet	1 doz	VZV IgG pozitif, yaşlılar

SEYAHATLE İLİŞKİLİ AŞILAR

Hastalık	Aşı tipi	Canlı Aşı	İlk Aşılama	Hedef Grup
Sarı humma	Canlı attenüe	Evet	1 doz	CD4>200 ve < 60 yaş
Japon ensefaliti	Vero hücre kökenli	Hayır	2 doz	Gerektiğinde
Kene ensefaliti	İnaktive	Hayır	3-4 doz	Gerektiğinde
Kuduz	Hücre kültür	Hayır	3-5 doz	Gerektiğinde
Kolera	İnaktive	Hayır	2 doz	Gerektiğinde

8.2. Hepatit A Virüsüne (HAV) Karşı Bağışıklama

HAV genellikle fekal-oral bulaşır. Yakın temas, kontamine su ve gıdaların tüketimi, geri kalmış bölgelere seyahat HAV enfeksiyonu açısından risk oluşturur. Erkeklerle ilişkiye giren erkekler (MSM) hastalık açısından risk altındadır. Tüm HIV ile enfekte ve HAV enfeksiyonu geçirmemiş kişilere HAV aşısı uygulanmalıdır. Aşı 6 ay arayla 2 doz şeklinde uygulanır. HAV aşısı immünojenik ve güvenlidir. HIV ile enfekte kişilerde, ilk aşı sonrası %50 koruyuculuk gelişir ve ikinci aşı dozundan sonra koruyucu antikorlar %70 oranında saptanır. Üçüncü doz aşı uygulamasıyla koruyucu antikor gelişim artırılabilir.

CD4 T hücre sayısı 350'den yüksek olan HIV enfekte kişilere 2 doz (0 ve 6. ay), CD4 sayısı 350'den düşük olanlara ise 3 doz (0, 1 ve 6. ay) aşı uygulanabilir. HAV' a maruz kalan HIV enfekte kişilere standart immunoglobulin ve aşılama önerilir.

8.3. Hepatit B Virüsüne (HBV) Karşı Bağışıklama

HBV ve HIV bulaş yolları açısından benzeşir. Ülkemiz HBV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesindedir. HIV ile yaşayan kişilerin aşılanmasıyla, HBV ko-enfeksiyonu engellenebilir. Standart HBV aşı uygulaması sonrası HIV ile yaşayan kişilerde CD4 T hücre sayısı ve HIV-RNA düzeylerine bağlı olarak %7-88 koruyucu antikor yanıt elde edilir. 40 mcg HBV aşısı ile aşılama, standart doz aşı yapmaktan daha etkilidir. HIV ile yaşayan kişilerde, HBV aşılanması sonrası gelişen koruyucu antikor yanıtları HIV negatif kişilere göre daha hızlı şekilde kaybolur.

HBV maruziyeti sonrası hiperimmunglobulin ve aşılama yapılmalıdır.

HIV ile yaşayan kişilerin HBV aşılanması için 40 mcg aşı dozu kullanılması önerilir. HIV ile yaşayan kişilere standart 4 doz aşılama (0-1-2 ve 6. aylarda) uygulanmalıdır.

Aşılama sonrası 4-8. haftalarda antikor yanıtı ölçülmelidir. Antikor yanıtı sağlanamazsa aşılamaya devam edilmelidir.

8.4. Influenza Virüsüne Karşı Aşılama

HIV enfekte kişilerde influenza seyri daha ağırdır. Başarılı ART ile, influenza ilişkili komplikasyonların sıklığı azalsa da, HIV ile yaşayan kişiler her yıl influenza aşısı olmalıdırlar. Piyasada 3 ve 4 valanlı influenza aşıları mevcuttur. Dört valanlı aşıda, 3'lü aşıya ek olarak 1 fazla influenza B tipi bulunmaktadır. Aşı etkinliği HIV negatif gruba göre daha azdır. Aşılama sırasında aşı miktarını ve/veya uygulama sayısını arttırmak daha iyi bir immün yanıt sağlayabilir.

Güncel önerilere göre tüm HIV ile yaşayan kişiler her yıl 1 doz influenza aşısı (3 veya 4 valanlı) olmalıdırlar. Aşı güvenilirdir ve temel yan etkisi enjeksiyon bölgesi cilt reaksiyonlarıdır.

8.5. Pnömonok Aşılması

HIV ile yaşayan kişiler invaziv pnömonok hastalığı açısından risk altındadır. 2 ayrı pnömonok aşı tipi vardır.

- Polisakkarid aşı (PPV): Yirmi üç farklı pnömonok sero-tipinin polisakkarid kapsülüne ait antijenik belirteçler içeren aşıdır. Aşının içeriğinde 23 farklı pnömonok tipi, tüm invaziv pnömonok hastalıklarının %90'ından sorumludur.

- Konjuge aşı (PCV): Bağışıklık sistemi baskılanmış veya gelişmemiş kişiler için, aşı immünojenitesi arttırmak adına, taşıyıcı proteine bağlanmış proteinlerden oluşur. On üç farklı pnömokok tipine ait antijenler içeren 13 valanlı tipi ülkemizde uygulanmaktadır.

Her iki aşı da güvenli aşılardır. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon PPV ile daha sık gözlenir ve 48 saat içerisinde düzelir. HIV ile enfekte kişilerde PPV aşılmasına yanıt yetersizdir. CD4 T hücre sayısı 500'ün üstünde olan kişilerde aşı yanıtı biraz daha iyidir. HIV ile enfekte kişiler PPV ile yeniden aşılandıklarında antikor yanıtları daha düşük olur. Özellikle viral yükü yüksek, CD4 T hücre sayısı düşük kişilerde PPV aşılması invaziv pnömokok hastalığı engellemede yetersiz kalabilmektedir. PCV' nin HIV ile enfekte kişilerde etkin olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ve aşı yanıtları PPV' den üstündür.

PCV tüm HIV ile yaşayan kişilere hayatlarında 1 kereye mahsus olarak önerilmelidir. PCV aşılması HIV viral yükünden ve CD4 sayısından bağımsız olarak önerilmelidir.

Diğer nedenlerle PPV aşısı olması gereken kişilere PPV aşılması yapılmalıdır. (65 yaştan büyük vb.)

PPV aşılması PCV aşısından en az 2 ay sonra yapılabilir. Eğer öncelikle PPV aşısı yapılmışsa, PCV aşısı en erken 3 ay sonra uygulanmalıdır.

8.6. HPV Aşılması

Direkt temasla bulaşan bir virüstür. Kimi kişilerde, yıllarca belirti vermese de bazılarında epitel hücrelerinde aktif replikasyonu devam ettirerek serviks, anal ve larenks kanserlerine yol açabilir. Günümüze kadar tanımlanmış 200'den fazla HPV tipi vardır. HPV' nin 6 ve 11. tipleri genital siğillere neden olurken; 16, 18. tipler tüm serviks kanserlerinin %60'ından sorumludur. Ayrıca HPV 31, 33, 45, 52 ve 58 de serviks kanserlerinin %10 kadarına sebep olmaktadır. Gelişmiş ülkelerin en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalığıdır. Kondom kullanımı ile bulaş riski azaltılabilse de (%70), kondom kullanılmasına rağmen halen daha önemli bir risk mevcuttur. HPV ilişkili lezyonlar, CD4 sayısı ile ters orantılı olarak gözlenir. Etkin ART' ye rağmen HIV ile enfekte kişiler HPV ilişkili komplikasyonlardan, HIV negatiflere kıyasla daha çok etkilenirler. Gelişmiş ülkelerde HIV pozitif kadın ve erkeklerde HPV 16 ve HPV 18 prevalansı sırasıyla %32 ve %20'dir. HIV pozitif erkeklerle ilişkiye giren erkeklerde anal kanser prevalansı HIV negatiflerden 65 kat daha yüksektir (131/100000 vs 2/100000). Dolayısıyla HIV ile enfekte

kişilerin HPV ilişkili hastalıklardan korunmaları için aşılınması ve davranış değişikliği önerilmelidir. HPV enfeksiyonunun engellenmesi için virüs benzeri partikül kökenli 3 farklı aşı bulunmaktadır. Bu aşılardan ve içerdikleri HPV tipleri şunlardır;

2 valanlı (HPV 16 ve 18),

4 valanlı (HPV 6, 11, 16 ve 18)

9 valanlı (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58) aşılardan

HPV aşılardan DNA ve canlı virüs içermedikleri için güvenle kullanılabilirler, onkojenik değildir ve immünojeniteleri normal enfeksiyondan daha yüksektir. İdeal olan HPV aşılması cinsel aktiviteler başlamadan ergenlik döneminde yapılan aşılamadır. Bu nedenle 12-13 yaşındaki çocukların aşılanması önerilmelidir. Amerika’da yapılan bir çalışmada, erkekle ilişkiye giren erkeklerin 26 yaşına kadar HPV aşılamalarının yapılmasının maliyet etkin olacağı gösterilmiştir. İngiltere, cinsel sağlık merkezlerine başvuran erkekle ilişkiye giren erkekler için 40 yaşına kadar HPV aşılamasının yapılabileceğini belirtmektedir. HIV ile enfekte kişilerde, HPV aşılması güvenlidir ve immün yanıt oluşturma açısından etkindir.

- Yirmi altı yaşından küçük, HIV ile yaşayan erkek ve kadınlara HPV aşılması önerilmelidir.
- Daha önce aşılanmamış, 40 yaşından küçük erkekle ilişkiye giren erkekler, CD4 sayısından bağımsız olarak, HPV ile aşılanabilir.
- CD4 T hücre sayısı 200’ün altında olan kişilerde aşılamaya viral baskılanma ve immünolojik düzelme sağlanıncaya kadar ertelenebilir.
- 4 valanlı aşıyla 3 doz aşılamaya önerilmektedir. Aşılamaya şeması 0, 1-2 ve 6 aylar olarak uygulanmalıdır.
- Daha önceden HPV ilişkili lezyonu olanlarda bile aşı uygulaması nüksleri ve hastalık ilerlemesini engellemek için düşünülebilir.
- Daha önceden 4 valanlı aşı olmuş kişilerin yeniden 9 valanlı aşı olması hakkında yeterli veri yoktur.

8.7. Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Aşılması

Solunum ve damlacık yoluyla bulaşan hastalıklardır. Kızamık, ciddi komplikasyonlara (hepatit %60, ishal %8, otitis medya %7, pnömoni %5, ensefalit %0,1, ölüm %0,2) neden olabilir. Kabakulak, kızamığa kıyasla daha selim seyirli bir hastalık olsa da, olguların %15'inde santral sinir sistemi pleositozu, orşit %20-50, pankreatit %2-5, %0.005 sağırılık ve %0,03 ölüme neden olabilir. Kızamıkçık ise gebelikte fetüs için sorun teşkil eder, artralji, artrit, düşüğe neden olabilir. HIV ile enfekte kişilerde bu hastalıkların seyrine dair yeterli veri yoktur. Ancak, kızamık HIV pozitif kişilerde çok daha ağır seyredebilir. KKK aşısı canlı attenüe bir aşıdır. Aşılama sonrası çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Aşı sonrası ateş ve lenfadenopati, artralji-artrit, geçici lenfadenopati gözlenebilir. Ciddi immüsupresyonu (CD4 < 200mm³, vb.) olan kişilerde ağır pnömoni geliştirebilmesi sebebiyle KKK aşılması kontrendikedir. Hamilelere uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Daha önce bağışıklığı olmayan kişilere temas sonrası, profilaktik olarak intravenöz immün globülin yapılması önerilir.

Kızamık IgG negatif olan tüm CD4 >200/mm³ kişilere 1 ay arayla 2 doz KKK aşısı önerilmelidir.

HIV ile enfekte tüm kişiler kızamıkçık IgG açısından taranmalı, CD4 sayısı 200'den yüksek olan kişilerde 1 doz KKK aşısı önerilir. Aşılama sonrası immün yanıt oluşturamayanlara 1 ay sonra rapel aşı uygulanabilir.

8.8. Tetanus, Difteri Asellüler Boğmaca (TDap) Aşılması

Daha önce aşı olmamış kişilere 1 doz TDaP uygulanmalıdır. İlk aşılamaı takiben 10 yılda 1 Td şeklinde aşılama yapılmalıdır.

8.9. Kaynaklar

1. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Erişim adresi: <http://ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6805a5-H.pdf>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2019.
3. British HIV Association. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. Erişim adresi: <https://www.bhiva.org/file/NriBJHDVKGwzZ/2015-Vaccination-Guidelines.pdf>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2019.
4. AIDSinfo. Figure--Recommended-Immunezation-Schedule-For-Adults-And-Adolescents-With-Hiv-Infection. Erişim adresi: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/365/figure--recommended-immunezation-schedule-for-adults-and-adolescents-with-hiv-infection>. Erişim tarihi: 16 Şubat 2019.

BÖLÜM 9

HIV VE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİ



BÖLÜM 9. HIV VE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİ

9.1. Giriş

Tüberküloz (TB), tüm dünyada hem HIV negatif hem de HIV pozitif kişilerde hastalığa ve ölüme yol açan en önemli enfeksiyon etkenlerinden biridir. 2014 yılında 1,2 milyon HIV pozitif kişide TB hastalığı olduğu ve bunlardan 400.000'in öldüğü tahmin edilmektedir.

TB, etken olan *Mycobacterium tuberculosis*'in damlacık enfeksiyonu ile alınması ile gelişmektedir. Etkenin alınmasından yaklaşık 2-12 hafta içerisinde immün sistem tarafından tüberküloz basilinin çoğalması durdurulabilse de tüberküloz basili canlılığını korumaktadır. Bu durum latent TB enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Klinik olarak aktif, yayma ve kültür pozitif TB enfeksiyonu ise ya *M. Tuberculosis*'e ilk maruz kalma sonrasında veya latent enfeksiyonun aktivasyonu yoluyla gelişmektedir. Dünyada HIV pozitif kişilerin üçte birinde latent TB enfeksiyonu vardır. Latent TB enfeksiyonu olanlarda, HIV negatiflere göre HIV pozitiflerde 3-12 kat fazla TB hastalığı gelişir. HIV, TB için kişinin duyarlılığını artırır. HIV pozitiflerde latent TB'nin yıllık olarak % 3-16 oranında, ortalama % 5 oranında aktivasyon riski mevcuttur. TB gelişme insidansı, HIV enfeksiyonunun ilk yılında iki katına ulaşmaktadır. Bununla birlikte TB aktivasyonu CD4 sayısından bağımsız olarak enfeksiyonun herhangi bir döneminde görülebilse de ilerleyici immünsüpresyon durumunda risk artmaktadır.

TB hastalığı, HIV enfeksiyonunun ilerlemesini hızlandırmaktadır: bağışıklığın azalmasına, HIV replikasyonuna ve virus heterojenliğinde artışa neden olur.

HIV pozitif kişilerde ilaca dirençli TB'ye geç tanı konulması durumunda ölüm oranı yüksektir.

9.2. Latent Tüberküloz Tanısı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından HIV pozitifliği saptanan her hastada; TB bulaşmasının önlenmesini, TB açısından değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda izoniyazid koruyucu tedavisini önermektedir. Bu nedenle HIV pozitifliği saptanan her hastada latent TB enfeksiyonu ve TB hastalığı açısından tarama yapılmalıdır.

Latent TB enfeksiyonu için taramada tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testi (İGST) yapılabilir. TDT, BCG aşısından ve TB dışı mikobakterilerden etkilenebilir. Bu nedenle TDT'nin özgüllüğü İGST'lerden düşüktür (%56-95'e karşılık %92-97). TDT ≥ 5 mm ise ya da İGST pozitif ise, latent TB enfeksiyonu varlığı kabul edilir. TDT sonucu CD4 hücre sayısından etkilenmektedir ve CD4 ≤ 200 hücre/mm³ olduğunda yalnızca negatif sonuca yol açabilmektedir, bu nedenle CD4 >200 hücre/mm³ olunca TDT ya da İGST tekrarlanmalıdır. Ülkemizde BCG aşısı rutin aşı programında olup aşılama yenidoğan döneminde uygulanmaktadır. BCG aşılmasının TDT üzerine olan etkisi aşılamanın yapıldığı yaşla ilişkilidir. BCG aşılmasının bir yaşın altında yapıldığı durumlarda, TDT üzerine etkisi düşüktür. TDT genellikle 10 mm altındadır ve bu cevapta 10 yıl içerisinde kaybolmaktadır. BCG yapılmış HIV hastalarında TDT sonucunda çelişki olması durumunda İGST yapılması tanı konulmasına yardımcı olacaktır.

HIV pozitif kişiler, latent TB enfeksiyonu test sonuçlarına bakılmaksızın TB hastalığı açısından taranmalıdır. Akciğer tüberkülozu için ön-arka ve yan akciğer filmi çekilmeli, balgamda 3 kez asido rezistan basil (ARB) için yayma ve katı + sıvı besi yerine ekim yapılmalıdır. Nükleik asit çoğaltma testleri (NAÇT) yapılmalıdır (DSÖ tarafından önerilen testler özellikle önerilir). Gerek duyulursa bilgisayarlı tomografi ile inceleme yapılması, bronkoskopi ile örnek alınması gibi diğer tetkikler de yapılabilir. Akciğer dışı tüberküloz hastalığı tanısı için ayrıntılı sistem öyküsü alınmalı, sorun saptanan organ sistemleri için gereken tetkikler yapılmalıdır. Gerek duyulduğunda klasik ve moleküler mikrobiyoloji testleri için örnek alınmalı, histopatolojik çalışma yapılmalıdır.

Klinik örneklerde ARB pozitifliği saptanan olgularda, gecikmeden moleküler ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılması önerilir. Bunun için en azından rifampisin için duyarlılık testi çalışılmalıdır. Kültürde üreme saptananlarda da mutlaka İDT yapılmalıdır.

Tüberküloz tanısı konulan hastaların, bu hastalık açısından aynı gün İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapılmalıdır.

9.3. Latent Tb Enfeksiyonu Tedavisi

HIV pozitif hastaya, aktif TB hastalığı olmadığı gösterildikten sonra latent TB enfeksiyonu için tedavi değerlendirmesi yapılır. Aşağıdaki durumlarda latent TB enfeksiyonu tedavisi verilir:

- Bulaştırıcı TB hastasının teması ise,

- TDT ≥ 5 mm ise ya da İGST pozitif ise,
- Geçirilmiş TB düşündürülen akciğer filminde üst zonlardaki fibrotik lezyonlar var ve TB tedavisi görmemiş ise.

Latent TB enfeksiyonu tedavisinin verilmesi hastalığın aktif hale dönüşme riskini ve TB'nin bulaşını azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda latent TB tedavisi uygulanan hastalarda aktif enfeksiyon gelişme riski % 62 oranında, mortalite % 26 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden ötürü latent TB saptanan HIV pozitif hastalara tedavi önerilmektedir.

Latent TB enfeksiyonu tedavisinde günde 1 kez izoniyazid, pridoksin ile birlikte 9 ay uygulanır. (Tablo 27). Her ne kadar DSÖ latent TB tedavisini izoniyazid pirodoksine 6 ay olarak önerse de bu çalışmalar HIV negatif hastalarda yapılan çalışmaların sonuçlarına bağlı olması ve altı aylık INH profilaksisinin koruyuculuk oranının dokuz aylık tedaviye göre daha düşük olması (%69-%93) gibi nedenlerden dolayı latent TB tedavisi 9 ay uygulanır. ART alan hastalara, latent TB tanısı konulması durumunda latent TB tedavisi, latent TB tanısı konulduğu anda başlanabilir. HIV ve latent TB tanısı ilk defa aynı anda konulan hastalara da ilk önce ART başlanması ve bir ay sonra latent TB tedavisi eklenmesi önerilir.

Kaynak olgu izoniyazide dirençli olan ya da izoniyazidi kullanamayan hastalarda rifampisin ya da rifabutin 4 ay süreyle verilir. Bir başka tedavi alternatifi de rifapentin ve izoniyazid kombinasyonunun 3 ay süre ile uygulanmasıdır. Tedavi durumlarında ART ile ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

9.4. Tb Hastalığı Tedavisi

TB hastalığı tanısı alan kişilere ART kullanıp kullanmadığı dikkate alınmaksızın tüberküloz tedavisi hemen başlanmalıdır. HIV pozitif hastada TB tedavisi, HIV negatifler gibi standart tedavi rejimleri ile yapılır.

Duyarlı tüberküloz olgularında tedavi standart olarak isoniazid (INH)+ rifamisin (rifampin/rifabutin) + pirazinamid + etambutol içerecek şekilde başlanmalı, 2 ay süresince devam etmeli ve daha sonra INH + rifamisin şeklinde 4-7 ay devam etmelidir (Tablo 27). Tablo 28'de TB tedavisinde kullanılacak ilaçların dozları gösterilmiştir.

Kavite veya akciğer dışı TB varsa INH + rifampisin/rifabutin tedavisi 9 aya tamamlanmalı, akciğer dışı TB menenjit veya kemik tutulumu şeklinde ise tedavi süresi 9-12 ay olmalıdır.

Tedaviye hastanın uyumu önemlidir. Bunun için doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulanır.

Hastanın eğitimi, hasta ve ailesine sosyal-ekonomik destek sağlanması tedavi uyumu açısından önemlidir. Hastanın ailesinin ve temaslılarının muayenesi ile gerekenlere koruyucu ilaç ya da tedavi verilm ART almakta olanlarda aktif TB tanısı konulması durumunda hastanın kullandığı ilaçlar, TB ilaçları ile etkileşimleri göz önüne alınarak yeniden düzenlenir. esi TB kontrolü açısından gereklidir.

ART almayan hastalarda TB gelişmesi durumunda;

Daha önceden ART almayan HIV hastalarına TB tanısı konulması durumunda **TB tedavisi önce başlanır**. Bu hastalara ART başlamada gecikmemek gereklidir. ART gecikmelerinin ölümlere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle;

- CD4 <50 hücre/mm³ ise, ART'ye TB tedavisinin ilk 2 haftasında başlanmalıdır.
- CD4 ≥50 hücre/mm³ ise ART başlanması geciktirilebilir. Ağır HIV enfeksiyonu düşündüren bulgular yoksa ART, TB tedavisinin ilk sekiz- on ikinci haftası içerisinde başlanmalıdır.
- Santral sinir sistemi tüberküloz tutulumu mevcutsa, ART başlanması CD4 hücre sayısından bağımsız olarak TB tedavinin ilk sekiz haftasına kadar geciktirilmelidir.
 - Düşük CD4 hücre seviyelerine sahip olan ve TB tedavisi alan HIV tedavi almayan hastalarda ART erken başlaması BYYS (Bağımsızlığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu) gelişme riskini artırmaktadır. Bu açıdan dikkatli olmak gerekmektedir.

HIV pozitif hastada TB tedavisi, HIV negatifler gibi standart tedavi rejimleri ile yapılır. Tedaviye hastanın uyumu önemlidir. Bunun için doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulanır. Hastanın eğitimi, hasta ve ailesine sosyo-ekonomik destek sağlanması tedavi uyumu açısından önemlidir. Hastanın ailesinin ve temaslılarının muayenesi ile gerekenlere koruyucu ilaç ya da tedavi verilmesi TB kontrolü açısından gereklidir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) M. tuberculosis enfeksiyonu varlığında bu hastalar ÇİD hastalarını takip eden kliniklere yönlendirilerek tedavileri düzenlenir.

BCG aşısı ülkemizde rutin olarak uygulanmaktadır; ancak ilerlemiş hastalığı olan HIV pozitif kişilerde bu aşının kontrendike olduğu unutulmamalıdır.

ART alan hastalarda TB gelişmesi durumunda;

ART alan HIV pozitif hastalarda aktif TB gelişmesi durumunda antitüberkuloz tedavi hemen başlanmalıdır. Burada dikkat edilmesi gereken husus antitüberkuloz tedavisinde kullanılan rifamisinler ile ART ilaçları arasında potansiyel farmokokinetik etkileşim olduğudur. Hastanın kullandığı ART rejiminde kullanılacak antitüberkuloz ilaçlara göre düzenleme yapılabilir.

9.5. Antiretroviral İlaçlarla Tüberküloz İlaçlarının Etkileşimleri

- HIV-ilişkili tüberküloz tedavisinde ilaç etkileşiminde rifamisin grubu antibiyotikler (rifampin, rifabutin, ve rifapentin) anahtar rolü oynar. ART ile en sık ilaç etkileşiminde olan ilaç grubu halen rifamisinlerdir. Tablo 28’de ART ilaçları rifamisin grubu ilaçlar ile etkileşimleri özetlenmiştir.
- Rifampisin CYP450 sisteminin kuvvetli bir indükleyicisidir; bu nedenle proteaz inhibitörü (PI) ve nonnükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NNRTI) ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu ilaçların düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır.
- Rifabutin ise CYP450 sisteminin zayıf bir indükleyicisidir. Bu yüzden PI veya NNRTI grubundan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında rifabutinin serum düzeyinde azalma olabilir. Bu ilaçlarla beraber kullanıldığında PI ve NNRTI ilaçların da serum düzeyleri azalmaktadır.
- Rifampisin NRTI ile beraber güvenle kullanılabilir. Ancak Tenofovir alafamid (TAF) hiç bir rifamisin preparatı ile **kullanılmamalıdır**. Rifampisin ve rifabutinin tenofovir disproksil fumarat (TDF) ile arasında etkileşim olmadığından güvenle beraber kullanılabilir.
- Rifampisin ile NNRTI grubu ilaçlardan en güvenle kullanılacak olan efavirenzdir. Efavirenzin kullanılmadığı durumlarda nevirapin tercih edilebilir. Rifampin ciddi yan etki gelişme potansiyeli nedeniyle asla rilpivirine, etravirin ve elvitegravir-kobistat kombinasyonu ile beraber **kullanılmamalıdır**.
- PI grubu ilaçların rifampisinden etkilenmesi fazladır. Ayrıca ritonavir ile güçlendirilmiş PI ilaçlar ile birlikte kullanılması durumunda PI serum seviyesi % 95’e yakın oranlarda azalma olmaktadır. PI kullanılacak olan ART’de rifampin yerine rifabutin tercih edilmelidir.

- Integraz inhibitörlerinden raltegravir serum konsantrasyonu rifampinle beraber kullanıldığında düştüğünden beraber kullanımı sırasında raltegravir dozu iki katına çıkarılmalıdır. Raltegravir rifabutin ile beraber kullanıldığında doz artırmaya gerek yoktur.
- Dolutegravir 2x50 mg dozunda rifampisinle güvenle kullanılabilir. Dolutegravir rifabutin ile beraber de güvenle kullanılabilir olup, bu tedavi rejiminde dolutegravir için doz artırmaya gerek yoktur.
- Bictegravir ile rifampisin beraber kullanıldığında bictegravirin serum konsantrasyonlarında ciddi oranda azalma olduğundan beraber kullanılmamalıdır.
- Maraviroc ve rifampin beraber kullanılmamalıdır.

Antitüberkuloz tedavi ile beraber kullanılacak **ilk seçim ART** ilaçları

- TDF/FTC+RAL veya TDF/FTC+EFV

Antitüberkuloz tedavi ile beraber kullanılacak **alternatif ART** ilaçları

- TDF/FTC+PI/r + rifabutin kullanımı (rifabutin dozu ayarlanarak kullanılmalıdır)
- TDF/FTC + 2x50 mg DTG +rifampin
- DTG veya rifabutin bulunmadığı durumlarda antitüberkuloz tedavi tamamlanana kadar alternatif olarak kullanılacak kombinasyon
- Rifampin+ ABC/3TC/ZDV/günde iki defa +TDF/günde tek doz (HIV-RNA< 100,000 kopya/ml)
- Rifampin + çift doz LPR/r veya RTV (2x400 mg)+LPV
 - 2NRTI+NVP, RPV, ETV veya MRV

Bütün bu veriler eşliğinde Türkiye’de günümüzde mevcut ilaçlar ile seçilebilecek rejimler Tablo 29’de özetlenmiştir.

9.6. Tedavinin İzlemi

TB tedavisi alan pulmoner tüberkülozlu hastalar her ay balgam yayması ve kültürü ile takip edilmelidir. Duyarlı hastalarda balgam kültürü genellikle ilk iki ayda negatifleşmektedir. Kaviter tüberkülozda olduğu gibi basil yükünün fazla olduğu durumlarda ise bu süre uzayabilir. Tedavinin dördüncü ayında kültür halen negatifleşmedi ise tedavi cevapsızlığı veya direnç düşünülüp hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Standart dört ilaçlı TB tedavisinde %20 hastada AST artışı görülebilmektedir. İzoniazid, rifamisinler, pirazinamid veya ART ilaçları, ilaca bağlı karaciğer hasarına neden

olabilir. İlacın indüklediği karaciğer hasarı; semptom varlığında AST değerinin normalden ≥ 3 kat artışı, semptomun olmadığı durumda ≥ 5 kat artışı olarak tanımlanır. $AST < 3$ kat artışında tedavi kesilmesi önerilmemekle birlikte transaminaz düzeyleri takip sıklığı arttırılmalıdır. AST'nin semptom varlığında ≥ 3 kat artışı varlığında, semptom yokluğunda ise ≥ 5 kat artışı durumlarında ya da bilirubin ve/veya alkalen fosfataz düzeylerinde anlamlı artış varsa hepatotoksik ilaçlar kesilmelidir.

Kesilmiş olan TB tedavisi AST düzeyi < 2 kat olunca tekrar başlanmalıdır. Önce rifamisinlerle başlanmalıdır. 1 hafta içinde AST'de artış olmaz ise izoniazid başlanabilir. İzoniazid başlandıktan sonraki bir hafta içinde yine AST'de artış olmaz ise pirazinamid başlanabilir. Semptomlar tekrar gelişir veya AST tekrar yükselir ise son başlanan ilaç kesilmelidir.

Tedavi sırasında gastro intestinal yan etkiler sıklıkla görülmektedir. Eğer gastro intestinal semptomlar gözlenirse, hepatik toksisiteye neden olup olmadığının belirlenmesi açısından AST ve bilirubin düzeylerine bakılmalıdır. Genellikle gastro intestinal belirtiler, hepatik toksisite ile ilişkili olmadığı için tüberküloz tedavisinin kesilmesi gerekmez. gastro intestinal yan etki görüldüğünde ilk yaklaşım, öncelikle ilacın alım zamanının değiştirilmesi ve yemekle birlikte alınması olmalıdır.

TB ilaçlarında cilt döküntüsü görülebilmektedir. Eğer döküntü hafif, sınırlı alanda veya kaşıntı ise semptomatik rahatlama için antihistaminikler verilmeli, TB ilaçlar devam edilmelidir. Döküntü şiddetli ise, döküntü geçene kadar tüm TB ilaçları kesilmeli, 2-3 günlük aralıklarla birer birer başlanmalıdır.

9.7. Tüberküloz ve ART ile Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı

Sendromu (BYYS)

BYYS, ART başlanan hastada bağışıklığın yeniden yapılanmasıyla birlikte konakta TB basili ve/veya antijenlerine karşı bir yanıt oluşması sonucunda ortaya çıkar. YYS; tanı almamış ya da yeni tanı almış aktif tüberkülozda erken görülen ve sık karşılaşılan (%8-40) bir komplikasyondur. İki formu tanımlanmıştır: paradoksal TB-BYYS ve maskelenmemiş TB-BYYS.

Paradoksal TB-BYYS: ART başlamadan önce aktif TB tanısı konan hastalarda gözlenir. ART başlanmasından önce TB tedavisi altında klinik iyileşme gözlenir. ART tedaviye eklendikten yaklaşık 1-4 hafta sonra TB'de yeni, kötüleşen veya rekürren klinik

ve radyolojik bulguların gözlenmesi durumudur. Bu klinik tablo genellikle CD4 hücre sayısı düşük olanlarda (özellikle <100 hücre/mm³); yaygın veya ekstrapulmoner TB varlığında ve TB tedavisi ile ART başlanması arasındaki süre kısa (özellikle TB tedavi başlangıcındaki ilk iki ay) olanlarda gözlenmektedir.

Maskelenmemiş TB-BYYS ise; ART başlandığı anda TB tanısı konmayan hastalarda görülmektedir. ART başlandıktan sonra TB'nin klinik bulgularının görünür hale gelmesi söz konusudur.

Hafif ve orta şiddetteki olgularda semptomatik tedavi veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların verilmesi, ağır olgularda ise kortikosteroid uygulanması önerilmektedir. ART ve TB tedavisinin sonlandırılması gerekmez.

Dirençli *M. tuberculosis* olgularında bu konuda deneyimli merkezlerde takip ve tedavisi edilmesi gerektiğinden bu hastalar bu merkezlere yönlendirilmelidir.

Tablo 27. HIV Hastalarında *M. Tuberculosis* Tedavi Önerileri

Latent TB tedavisi
<ul style="list-style-type: none">• Önerilen<ul style="list-style-type: none">○ INH 300 mg/gün, PO + pridoksin 25-50 mg/gün, PO (9 ay)• Alternatif<ul style="list-style-type: none">○ RIF 600 mg/gün, PO, 4 ay○ RBT (ART'ye göre doz ayarlaması yapılarak), 4 ay
TB tedavisi
<ul style="list-style-type: none">• İlaç duyarlı TB<ul style="list-style-type: none">○ INH + (RIF/RBT) + PZA + EMB (2 ay) ve devam tedavisi INH + (RIF/RBT)• Tedavi süreleri<ul style="list-style-type: none">○ Akciğer TB: 6 ay○ Akciğer TB, 2 ay tedaviye rağmen kültür pozitifliği devam ediyorsa; 9 ay○ Santral sinir sistemi TB; 9-12 ay○ Kemik eklem TB; 6-9 ay○ Diğer bölgeleri tutan ekstrapulmoner TB; 6 ay
İlaça dirençli TB varlığında
<ul style="list-style-type: none">• ÇİD TB takip yapan merkezlere hastaların yönlendirilerek tedavilerinin planlanması

Tablo 28. TB Tedavisinde Kullanılacak İlaç Dozları

İlaç	Doz/gün
İsoniasid	5 mg/kg (300 mg)
Rifampisin	10 mg/kg (600 mg)
Rifabutin <ul style="list-style-type: none">• ART’de PI, EFV, RPV kapsamıyorsa• ART PI içeriyorsa• ART EFVV içeriyorsa	<ul style="list-style-type: none">• 5 mg/kg (300 mg)• 150 mg• 450-600 mg
Pirazinamid (kiloya bağlı dozlama) <ul style="list-style-type: none">• 40-55 kg• 56-75 kg• 76-90 kg• >90 kg	<ul style="list-style-type: none">• 1000 mg• 1500 mg• 2000 mg• 2000 mg
Etambutol <ul style="list-style-type: none">• 40-55 kg• 56-75 kg• 76-90 kg• >90 kg	<ul style="list-style-type: none">• 800 mg• 1200 mg• 1600 mg• 1600 mg

Tablo 29. ART ve Rifampin/Rifabutin Arasındaki İlaç Etkileşimleri

ARV ilaç grubu	İlaç	İlaç etkileşimi ve önerilen dozlar
NRTI		Rifampisin: bütün ilaçlarda standart doz
		Rifabutin: bütün ilaçlarda standart doz
PI/r ve PI/c		Rifampisin kullanımı önerilmemektedir
PI/r	KC enzim takibi ve PI için serum ilaç konsantrasyon takibi	Rifabutin: 1x150 mg/gün, PI standart dozda
PI/c		Rifabutin: Önerilmemektedir. Kullanılması gerekirse 1x150 mg/gün
NNRT	EFV	Rifampisin: Doz değişikliği gerekmez. EFV: Standart doz, iki hafta sonra ilaç serum seviyesi ölçülmesi
	NVP	Rifampisin, Rifabutin kullanımı önerilmez.
	RPV	Rifampisin: Önerilmez.
		Rifabutin: standart doz, RPV dozu artırılır.
	ETV	Rifampisin: Önerilmez.
Rifabutin: standart doz, ETV standart doz		
INSTI	EVG/c	Rifampisin: Önerilmez.
		Rifabutin: 1x150 mg/gün, EVG standart doz
	RAL	Rifampisin: Standart doz, RAL: 2x400/800 mg/gün, RAL serum konsantrasyon ölçümü
		Rifabutin: standart doz, RAL: standart doz
	DTG	Rifampisin: Standart doz, DTG: 2x50 mg/gün, INSTI direnci varlığında kullanın.
		Rifabutin: standart doz, DTG: standart doz
	BIC	Rifampisin: Önerilmez.
		Rifabutin: Önerilmez.
Diğer ART	MVC	Rifampisin: MVC 2x600 mg/gün
		Rifabutin: MVC standart doz (2x300 mg PI eklenmemişse, 2x150 mg/gün PI eklenmişse)

Tablo 30. ART ve Anti TB Tedavi Önerileri Özeti

	Anti TB	ART	Öneri
Önerilen tedavi	INH + rifampisin + pirazinamit + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + Raltegravir	Piridoksin eklenmeli, raltegravir dozu 2x400/800 mg/gün,
	INH + rifampisin + pirazinamit + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + Efavirenz	Piridoksin eklenmeli, tedavi başarısı izlenmeli
Alternatif tedavi	INH + rifabutin + pirazinamid + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + lopinavir/ritonavir	Piridoksin eklenmeli, rifabutin dozu 150 mg/gün veya 300 mg haftada 3 olmalı
	INH + rifampisin + pirazinamit + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + dolutegravir	Piridoksin eklenmeli, dolutegravir dozu 2x50 mg/gün olmalı

ART, antiretroviral tedavi; INH, izoniyazit; TB, tüberküloz.

9.8. Kaynaklar

- 1- WHO. Global Tuberculosis Report 2018, World Health Organisation, 20th Edition. Erişim Adresi: www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Erişim tarihi: 10.02.2019.
- 2- AIDSinfo. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 25, 2018; 1–166. Erişim Adresi: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Erişim tarihi: 25.10. 2018
- 3- AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim Adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 29. 09. 2018.
- 4- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.1. October 2018; 1-91. Erişim Adresi: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf. Erişim tarihi: 19.02.2019
- 5- Timothy R Sterling. Uptodate; Treatment of pulmonary tuberculosis in HIV infected patients. Erişim Adresi: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-tuberculosis-in-hiv-infected-adults-initiation-of-therapy>. Erişim tarihi: 19.02.2019.
- 6- Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. Nov, 1993;148(5):1292-1297.
- 7- Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. Aug 1997;25(2):242-246.
- 8- Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1995;151(1):129-135.
- 9- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. Feb 25 2010;362(8):697-706.
- 10- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1471-1481.
- 11- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. Oct 20 2011;365(16):1482-1491.
- 12- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Sağlık Bakanlığı, 2011; 43-56

BÖLÜM 10

HIV VE HEPATİT B / HEPATİT C KOENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ



BÖLÜM 10. HIV VE HEPATİT-B/ HEPATİT-C KOENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ

10.1. Giriş

Antiretroviral tedaviye (ART) erişim şansı olan HIV enfekte bireylerde AIDS ile ilişkili mortalite hızla azalmakta ve HIV enfekte bireylerin yaşam beklentileri normal insanlara yaklaşmaktadır. Sonuç olarak AIDS ile ilişkili olmayan diğer mortalite/morbidite sebepleri önem kazanmakta; hastalar artık AIDS dışı morbiditeler nedeniyle sorun yaşamaktadır. Karaciğer ile ilişkili morbiditeler bu alandaki önemli sorunlardan biridir. 1999 – 2011 yılları arasında AIDS ve ilişkili hastalıkları sonucunda gözlenen ölümlerin hızla azaldığı dikkati çekmektedir. Karaciğer hastalığı nedeni ölüm, genelde kronik viral hepatitin komplikasyonu olarak gerçekleşmektedir. Sevindirici olarak, karaciğer kökenli mortalite son yıllarda %50 azalsa da, AIDS ve AIDS ile ilişkili maligniteye bağlı ölümleri takiben hala üçüncü sıradadır. Karaciğer kökenli ölümler, karaciğere toksik ilaçların tanımlanması ve kullanımından kaçınılması; potent ilaçlar olan lamivudin, tenofovir ve emtrisitabin'in HBV'ye karşı da etkili olmasına bağlı azalmış olabilir. HCV'ye karşı etkin bir tedavi olmadığı dönemde gözlenen mortalite azalışı; önümüzdeki dönemde doğrudan HCV'ye etkili antiviral ilaçların (Doğrudan Etkili Antiviraller, DEA) etkisiyle daha da belirginleşecektir. Karaciğer ile ilişkili ölümlerin azaltılması için hepatit virüs koenfeksiyonlarının etkin bir şekilde yönetilmesi ve tanımlanması gerekmektedir.

Dünya'da, HIV enfekte bireylerin %5-10'unda HBV, yaklaşık %25-30'unda (%10-90) HCV ko-enfeksiyonu gözlenmektedir. Damar içi madde kullanan kişilerde HIV/HCV koenfeksiyonu oranı % 75'lere varabilmektedir. Ülkemizde ise, HIV pozitif kişilerde HCV koenfeksiyon prevalansı %0,9 gibi son derece düşük düzeydedir.

HBV enfeksiyonunun seyri, HIV ile ko-enfekte bireylerde, mono-enfekte bireylere kıyasla daha hızlıdır. Siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve/veya hepatosellüler kanser (HCC) gelişimi çok daha çabuk olabilmektedir. Bununla beraber, HBV koenfeksiyonu, HIV replikasyonunun baskılanmasını veya CD4 T hücre yanıtını etkilemez. Fakat HBV ko-enfekte bireylerde iki aktif ilaçlı tedavinin kesilmesi sonrası HBV alevlenmeleri veya ART'ye bağlı karaciğer hasarı gözlenebilir.

HCV enfekte bireylerin 1/3'ünde 20 yıldan kısa bir süre içerisinde siroz gelişmektedir. Siroz gelişimini hızlandıran risk faktörleri arasında ileri yaş, alkolizm, erkek

cinsiyet ve HIV enfeksiyonu vardır. Bir meta-analizde HIV/HCV ko-enfekte bireylerin siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gelişimi riski, HIV koenfeksiyonu olmayanlara kıyasla 3 kat artmış bulunmuştur. CD4 T hücre sayısı düşük olan kişilerde siroza ilerleyiş daha da hızla gelişebilmektedir. Etkin ART, siroza gidiş hızını yavaşlatıyor olsa da koenfekte olmayan kişilerle kıyaslandığında riskin yüksek kaldığı dikkati çekmektedir.

10.2. HIV Pozitif Kişilerde Viral Hepatit Takibi

Genel öneriler:

1. Tüm kronik viral hepatit hastalarında, HIV taranmalıdır.
2. Tüm HIV pozitif kişiler, Hepatit A, Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları açısından taranmalıdır. Bu amaçla anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HCV testleri rutin olarak istenmelidir.
3. HBsAg pozitif kişilerde, HBeAg, anti-HDV, HBV DNA testleri rutin olarak istenmelidir.
4. Anti-HBc total pozitif kişilerde okült HBV enfeksiyonunun dışlanması için HBV DNA bakılmalıdır.
5. Anti-HCV pozitif veya akut viral hepatit tablosu olan HIV pozitif bireylerde HCV RNA istenmelidir. Damar içi enjeksiyon yapanlarda HCV RNA rutin olarak istenmelidir.
6. Anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan kişilerden HCV genotiplendirilmesi yapılmalıdır.
7. Sirozu olan hastalar, ileri evre karaciğer hastalığı olanlar HCC gelişimi açısından 6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi (+alfafetoprotein) ile taranmalıdır.
8. Sirotik hastalar, özefagus varisleri açısından özefagoskopi ile taranmalıdır.
9. Karaciğerde nodül tespit edildiğinde, 4 fazlı karaciğer tomografisi veya dinamik karaciğer MRI ile HCC araştırılması yapılmalıdır. Görüntüleme sırasında wash in/wash out fenomenleri göz önüne alınmalıdır.
10. HCC, multidisipliner bir takım eşliğinde takip ve tedavi edilmelidir.
11. HAV ve HBV'ye karşı bağışıklığı olmayan kişilere aşılama önerilmelidir. CD4 T hücre sayısı 200'ün altında olan veya viral replikasyon devam eden kişilerde aşılama yanıt sınırlıdır. Bu hasta grubunda aşılama etkin ART'nin başlanmasından sonraya geciktirilebilir.

12. İzole anti-HBc total pozitifliği olan kişilerde HBV aşılmasının etkinliği konusunda veri yoktur. Her hâlükârda, bu kişiler aşılanmalıdır.
13. Aşılama sonrası HBV'ye karşı bağışıklığın sağlanamadığı durumda (anti-HBs < 10 iu/ml) yeniden aşılama düşünülmelidir. Çift doz (40µg) ve 3-4 doz aşılama (0,1,6 ve 12. ay) düşünülmelidir.
14. Aşılamaya rağmen bağışıklık geliştirmeyen kişiler yıllık olarak HBV enfeksiyonu açısından taranmalıdır. Bu gruptaki hastaların tedavisinde, tenofovir içeren ART rejimi tercih edilmesi, HBV bulaşmasını engelleyebilir.
15. HBV veya HCV koenfekte olgularda ART'ye erken başlamak, CD4 T hücre sayılarını normal değere yükseltmek, fibrozisin gelişmesini engellemede en etkili yoldur.
16. HBV koenfekte kişilerde tenofovir'in içinde yer aldığı bir tedavi rejimi ile tedaviye başlanmalıdır.
17. HIV/HBV koenfekte kişilerde HBV'ye karşı etkili ART kullanımı hiçbir zaman kesilmemelidir. Hastaların HBV'ye etkili ilaçları bırakmasına izin verilmemelidir.
18. Özefagus varisleri, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom veya asit geliştiği zaman tedavi HIV negatif kişilerdeki gibi uygulanmalıdır.
19. MELD skoru yüksek (>15), karaciğer kanserli ve CD4 T hücre sayısı 100'ün üzerinde olan kişiler karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. HIV pozitif kişilerde karaciğer nakli, HIV negatif kişilerde olduğu kadar güvenle yapılabilir.
20. HIV pozitif kişilerin alkol bağımlılığından uzaklaştırılması için gereken psikolojik/tıbbi destek verilmelidir.
21. Koenfeksiyonları engellemek için damar içi enjeksiyon yapan kişiler opioid replasman tedavileri konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, bu kişilere zarar azaltıcı programlar konusunda destek verilmelidir.
22. HBV ve nadiren de olsa HCV cinsel yolla bulaşabildiği için tüm HIV pozitif kişilerin güvenli cinsel hayat konusunda bilgilendirilmesi, koenfeksiyonları engellemek için önemli bir stratejidir.
23. HBV/HDV/HIV koenfeksiyonu varlığında uzun süreli (>18 ay) pegile interferon (Peg-IFN) tedavisi, tenofovir temelli bir ART ile birlikte düşünülebilir. Takipte HBV DNA, HDV RNA ve yapılabilirse HBsAg kantitasyonu yapılmalıdır. Tedavideki amaç, kalıcı olarak HDV RNA'nın negatifleşmesini sağlamaktır. HBV/HDV/HIV koenfekte kişilerde gerektiğinde karaciğer nakli başarılı olarak uygulanabilir.

10.3. HBV/HIV Koenfeksiyonu Takip ve Tedavisi

1. HIV/HBV koenfeksiyon tedavisi, HBV'ye etkili en az 2 ART ajanının kullanıldığı bir tedavi rejimi ile yapılır. HBV'ye karşı etkili aktif tek 1 ilaç kullanımı HBV polimerazında direnç mutasyonlarının gelişimi kolaylaştırılır.
2. Tüm HBV/HIV koenfekte kişiler bir kontrendikasyon yoksa tenofovir temelli (tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamit) tedaviler almalıdır. Tercihen tenofovir + lamivudin veya emtrisitabin içeren bir ART almalıdır.
3. Eğer tenofovir kesinlikle kontrendikeyse, entekavir kullanılabilir. Entekavirin HIV'e karşı etkinliği bulunduğundan HIV/HBV koenfekte hastalarda tek başına kullanımı M184V mutasyonuna yol açarak lamivudin ve emtrisitabin direncine neden olabilir. Bu nedenle entekavir koenfekte hastalarda kullanıldığında etkin ART'ye ek olarak verilmelidir.
4. Renal işlev kusuru varsa öncelikle tenofovir alafenamit gündeme gelmelidir.
5. Eğer tenofovir kullanımı kesinlikle kontrendikeyse daha önceden lamivudin kullanmamış bir hastaya etkin ART'ye ek olarak entekavir tek başına verilebilir. Diğer tedavi seçenekleri ise etkin ART'ye ek olarak Peg-IFN (Peg-IFN tedavisinden yanıt alınması beklenen hastalar) veya adefovir+lamivudin veya adefovir+emtrisitabin veya telbivudin olarak sayılabilir. NRTI içermeyen bir tedavi rejimi kullanılmasına ihtiyatla yaklaşılmalıdır.
6. Düşük düzeyde HBV viremisinin sebat ettiği hasta grubuna entekavir eklenmesi hakkında yeterli kanıt yoktur.
7. Özellikle lamivudin deneyimli sirotik bir hastada tenofovir içeren bir ART rejiminden, daha düşük genetik bariyeri olan lamivudin veya emtrisitabin içeren bir tedavi rejimine geçildiğinde, HBV viremisi ve alevlenmesi konusunda çok dikkatli olunmalıdır.
8. HBV tedavisi gerekmedikçe kesilmemeli, ömür boyu sürdürülmelidir. Özellikle sirotik hastalarda HBV tedavisi kesilmemelidir.
9. AntiHBctotal pozitif olan kişilerde, ritusimab veya TNF- α blokörü kullanılması gerektiğinde tenofovir temelli profilaksi verilmelidir.
HBV tedavi şeması Tablo'31 de belirtilmiştir.

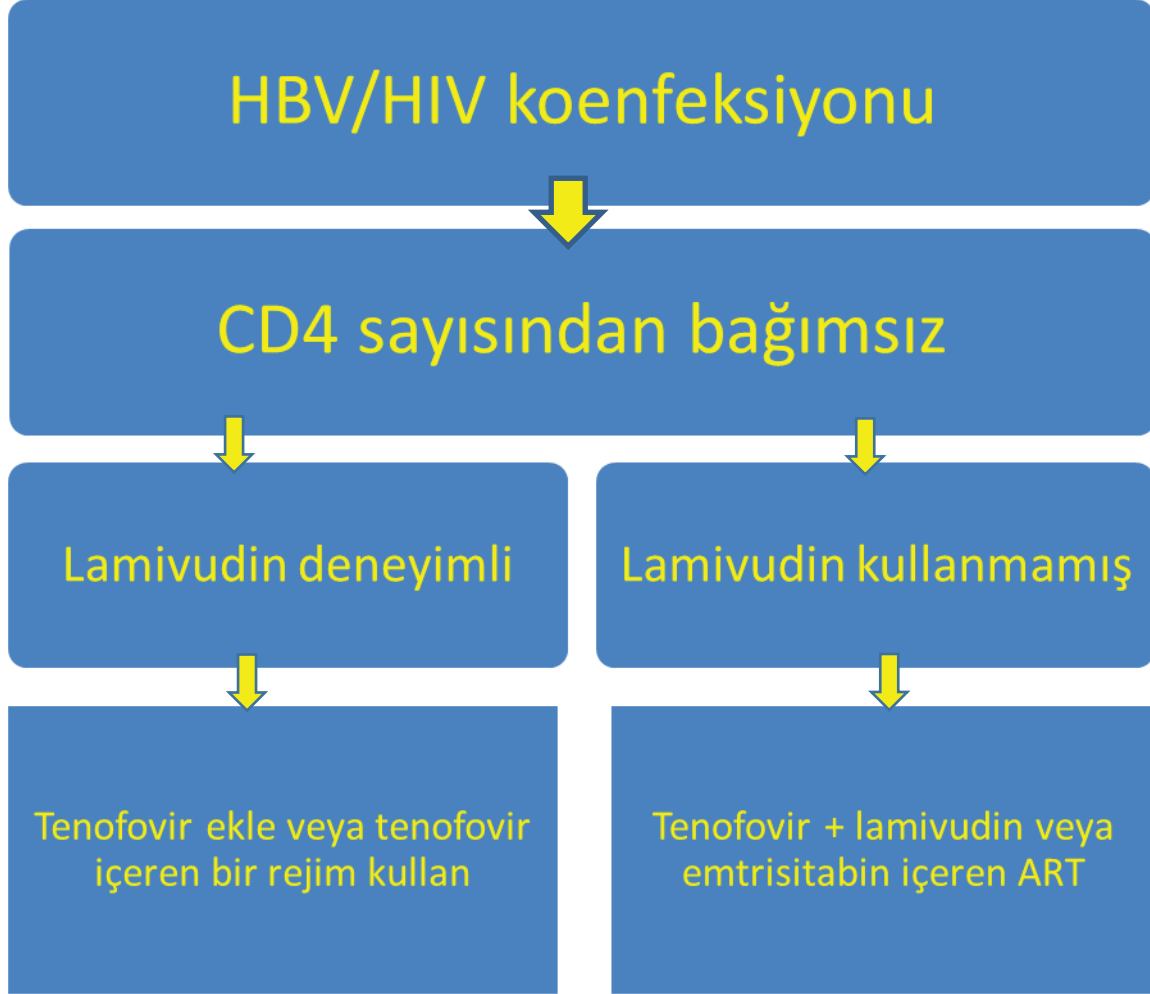
10.4. HCV/HIV Koenfeksiyonu Tedavi ve Takibi

1. Tüm koenfekte olgularda HCV RNA, HCV genotiplendirme, karaciğer fonksiyon testleri, otoantikolar (ANA, LKM1), tiroid fonksiyon testleri, albümin, koagülasyon testleri istenmelidir.
2. Yeni sağlık uygulama tebliği (SUT) ile HCV tedavisi öncesi karaciğer biyopsi şartı kalkmıştır. Dolayısıyla tedavi öncesi karaciğer fibrozisini değerlendirmek için biyopsi uygulaması olmayacaktır. Bu nedenle tedavi öncesi karaciğer ultrasonu yapılmalıdır. Karaciğer elastografisi yapılabilen bir merkezde çalışılıyorsa, elastografik (USG ve/veya MRG) olarak karaciğer hasarının tanımlanması önerilir.
3. HCV tedavisinin 4, 12, 24. haftalarında HCV RNA tekrar test edilmelidir. Ayrıca HCV tedavisi sonuçlandıktan 12 ve 24 hafta sonra kontrol HCV RNA bakılmalıdır.
4. Rutin tam kan, biyokimyasal ve koagülasyon testleri 2-4 haftada bir uygun görüldükçe yapılmalıdır.
5. Hastalar Child-Turcotte-Pugh sınıflandırılmasına göre gözden geçirilmelidir. Child B ve C hastalarda tedavi seçimi farklılık gösterebilir.
6. Yeni nesil ART ajanları nadiren karaciğer hasarına neden olurlar. Gene de hastaların tedavi başlangıcından 2-8 hafta sonra ALT/AST değerleri kontrol edilmelidir. Özellikle HBV/HCV koenfekte olgularda HCV tedavisi sonrası hepatit B alevlenmesi açısından, dikkatli olunmalıdır.
7. HIV/HCV koenfekte hastaların tedavisinde seçilecek kombinasyonlar HCV monoenfekte hastalardaki gibi olup tedaviye yanıtız ya da nüks olgular da monoenfekte hastalar gibi tedavi edilmelidir.
8. HCV/HIV koenfekte bireylerde ART seçiminde muhtemel ilaç/ilaç etkileşimleri ve örtüşen toksisite riskleri göz önüne alınarak planlama yapılmalıdır. İlaç etkileşimleri konusunda bilgiler hızla güncellenmektedir. Bu sebeple, tedavi edecek hekimin bu konuda güncel kaynakları yakından takip etmesi önerilir. Bu amaçla <http://hiv-druginteractions.org/> ve <http://www.hep-druginteractions.org/> sitelerinden güvenilir bilgi edinilebilir.
9. HCV tedavisi başlanma kararı alındıktan sonra, ART muhtemel ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak yeniden düzenlenmelidir. ART değişimi yapılan hastada yeni başlanan ilaçların etkinliğinin gösterilebilmesi için 4-8 hafta beklendikten sonra HCV tedavisine başlanmalıdır. Bazı HCV ilaçlarının yarılanma ömürleri oldukça uzundur. Dolayısıyla, HCV/HIV koenfekte hastalarda eğer ART rejiminde ilaç

etkileşimleri göz önüne alınarak bir değişiklik yapılmış ve HCV + HIV tedavileri birlikte uygulanmış ise, HCV tedavisi bittikten sonra aynı ART rejimine en az 2 hafta daha devam edilmelidir. HCV tedavisi bittikten 2 hafta sonra önceki ART rejimine geri dönülmesi düşünülebilir.

10. Yeni nesil DEA'ların kullanıma girmesiyle, HCV'de artık kür mümkündür. Yeni nesil DEA'lar daha az ilaç etkileşimi, daha az yan etki, daha yüksek etkinlik ve HIV negatif bireylerdeki kadar başarılı sonuçlar vermektedir. Ülkemizde ilk basamak tedavide DEA kullanımı tavsiye edilir.
11. HCV koenfeksiyonu, düşük dereceli karaciğer hasarında bile mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Dolayısıyla, HCV koenfeksiyonu tespit edildiği anda tedavi edilmelidir.
12. CD4 T hücre düzeyi $<200/\text{mm}^3$ 'den düşük olan kişilerde ART hemen başlanmalı, anti-HCV tedavi hastanın immünolojik toparlanmasına kadar geciktirilebilir.
13. CD4 T hücre sayısı $> 500/\text{mm}^3$ olan kişilerde ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için ART, HCV tedavisi bitirilinceye kadar geciktirilebilir.
14. HCV/HIV koenfeksiyonunda HCV tedavisi Tablo 31'de özetlenmiştir.
15. HCV/HIV koenfeksiyonunda önerilmeyen durum ve rejimler Tablo 32'de özetlenmiştir.
16. Akut HCV enfeksiyonu tanısı konulduktan 4 hafta sonra yeniden HCV RNA istenmelidir. HCV RNA düzeyi ≥ 2 log (100 kat) gerilemeyen kişilerde tedavi düşünülebilir. HCV RNA düzeyi ≥ 2 log (100 kat) gerileyen kişilerde 12. haftada HCV RNA düzeyi tekrarlanır, sonuç negatif olarak bulunursa, 48 hafta boyunca seri HCV RNA ölçümleriyle rezolüsyon doğrulanır.
17. Akut HCV enfeksiyonunda HCV RNA düzeyi ≥ 2 log (100 kat) gerilemeyen kişilerde –Peg-IFN+RBV tedavisi denenebilir. Peg-IFN + RBV tedavisinin dördüncü haftasında HCV RNA negatifleşirse, toplam tedavi 24 haftaya tamamlanır. 4. hafta sonunda HCV RNA pozitif olan kişilerde tedavi 48 haftaya uzatılabilir.

Şekil 13. HBV/HIV Koenfeksiyonu Tedavi Algoritması, (EACS 2018 Rehberinden Uyarılama)



Tablo 31. HCV/HIV Koenfeksiyonunda Tedavi, (Sağlık Uygulama Tebliği 2019 ve EACS 2018'e Göre)

Genotip	Non-sirotik	Sirotik hastalar	
		Child Pugh A	Child Pugh B & C
GT1a	OBV/PTV/r+DSV 12 HAFTA	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 HAFTA	SOF/LED+RBV 12 HAFTA
GT1b	OBV/PTV/r+DSV 8 – 12 HAFTA	OBV/PTV/r+DSV 8-12 HAFTA	SOF/LED+RBV 12 HAFTA
GT2	GLE/PİB 8 HAFTA	GLE/PİB 12 HAFTA	SOF/VEL +RBV 12 HAFTA
GT3	GLE/PİB 8 HAFTA	GLE/PİB 12 HAFTA	SOF/VEL +RBV 12 HAFTA
GT4	OBV/PTV/r +RBV 12 HAFTA	OBV/PTV/r +RBV 12 HAFTA	SOF/VEL +RBV 12 HAFTA
GT5	GLE/PİB 8 HAFTA	GLE/PİB 12 HAFTA	SOF/LED+RBV 12 HAFTA
GT6	GLE/PİB 8 HAFTA	GLE/PİB 12 HAFTA	SOF/LED+RBV 12 HAFTA

DSV: Dasabuvir

GLE: Glecaprevir

LDV: Ledipasvir

OBV: Ombitasvir

PIB: Pibrentasvir

PTV/r: Paritaprevir/ritonavir

RBV: Ribavirin

SOF: Sofosbuvir

VEL: Velpatasvir

VOX: Voxilaprevir

Tablo 32. DEA VE ARV Etkileşimleri

	Daklatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ dasabuvir/r ²	Ombitasvir/ paritaprevir/r	Sofosbuvir/ ledipasvir ⁴	Sofosbuvir ⁶	Glecapravir/ Pibrentasvir
ATV/r	DEA %110 artış ¹ . Daklatasvir dozu 30mg'a düşürülmelidir.	DEA'ya maruziyette %94 artış. ATV 300 mg dozunda uygulanır.	DEA'ya maruziyette artış.	Sofosbuvire maruziyette %8, ledipasvire maruziyette %113 artış.	-	DEA Düzeyi önemli ölçüde artar
DRV/c	Daklatasvire maruziyette artış.	DEA'ya maruziyette artış. Birlikte kullanım önerilmez.	DEA'ya maruziyette artış.	DRV/c ve DEA'ya maruziyette artış.	Sofosbuvire maruziyette artış.	DEA Düzeyi artar
DRV/r	Daklatasvire maruziyette %40 artış.	DRV/r'ye maruziyette azalma. Birlikte kullanım önerilmez.	DEA'ya maruziyette artış.	Sofosbuvire maruziyette %34, ledipasvire maruziyette %39 artış.	Sofosbuvire maruziyette %34 artış.	DEA Düzeyi önemli ölçüde artar
LPV/r	Daklatasvire maruziyette %15 artış.	DEA'ya maruziyette artış. Birlikte kullanım önerilmez.	DEA'ya maruziyette artış.	-	-	DEA Düzeyi önemli ölçüde artar
EFV	Daklatasvire maruziyette %32 azalma. Daklatasvir dozu 90mg'a arttırılmalıdır.	Birlikte kullanım önerilmez.	-	Ledipasvire maruziyete %34 azalma.	EFV'ye maruziyette %4 azalma, sofosbuvire maruziyette %6 azalma.	DEA Düzeyi azalır
ETV	Daklatasvire maruziyette azalma. Daklatasvir dozu 90mg'a arttırılmalıdır.	ETV'ye maruziyette artış ve DEA'ya maruziyette azalma. Birlikte kullanım önerilmez.	ETV'ye maruziyette artış ve DEA'ya maruziyette azalma.	-	-	DEA Düzeyi azalır.

Tablo 32. DEA VE ARV Etkileşimleri (Devam)

NVP	Daklatasvire maruziyette azalma.	NVP'ye maruziyette artış ve DEA'ya maruziyette azalma. Birlikte kullanım önerilmez.	NVP'ye maruziyette artış ve DEA'ya maruziyette azalma.	-	-	DEA Düzeyi azalır
RPV	-	RPV'ye maruziyette artış. Birlikte kullanım önerilmez.	RPV'ye maruziyette artış.	-	RPV'ye maruziyette %6 artış, sofosbuvire maruziyette %9 artış.	RPV Düzeyi %84 artar
MVC	-	MVC'ye maruziyette artış.	MVC'ye maruziyette artış.	MVC'ye maruziyette artış.	-	MVC düzeyi artar
DTG	-	DTG'ye maruziyette %38 artış.	-	-	-	DTG düzeyinde artış
EVG/c	Daklatasvire maruziyette artış ¹ . Daklatasvir dozu 30 mg'a düşürülmelidir.	DEA'ya maruziyette artış. Birlikte kullanım önerilmez.	DEA'ya maruziyette artış.	EVG/c'ye maruziyette artış ve sofosbuvire maruziyette %36, ledipasvire maruziyette %78 artış.	-	DEA Düzeyi ve ARV düzeyi artar
RAL	-	RAL'e maruziyette %134 artış.	RAL'e maruziyette %20 artış.	RAL'e maruziyette %20 azalma.	RAL'e maruziyette %27 azalma, sofosbuvire maruziyette %5 azalma.	RAL düzeyinde artış %47
ABC	-	-	-	-	-	-

Tablo 32. DEA VE ARV Etkileşimleri (Devam)

FTC	-	-	-	-	Sofosbuvire maruziyette %6 azalma.	-
3TC	-	-	-	-	-	-
TDF	TDF'ye maruziyette %10 artış, daklatasvire maruziyette %10 artış.	-	-	TDF'ye maruziyette artış. Kreatinin klirensil < 60 ml/dak olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır⁵. TDF toksisitesi açısından yakın takip gereklidir.	Sofosbuvire maruziyette %6 azalma.	TDF düzeyinde %29 artış TAF etkilenmez
ZDV	-	-	-	-	-	

10.5. Kaynaklar

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD, de Wit S, Law M, el Sadr W, Kirk O, Friis-Moller N, Monforte Ad, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD; D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384(9939):241-8.
2. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015; 385(9973):1124-35.
3. Aydin OA, Yemisen M, Karaosmanoglu HK, Sargin F, Gunduz A, Ceylan B, Mete B, Ozgunes N, Sevgi DY, Ozaras R, Tabak F. Low Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among HIV-Positive Patients: Data From a Large-Scale Cohort Study in Istanbul, Turkey. *Hepat Mon*. 2014;14(8):e18128.
4. Kourtis, A. P., Bulterys, M., Hu, D. J., & Jamieson, D. J. HIV-HBV coinfection—a global challenge. *New England Journal of Medicine* 2012, 366(19), 1749-1752.
5. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD; EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005; 19(6):593-601
6. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, Witt MD, D'Acunto K, Phair J, Thio CL. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*. 2009; 23(14):1881-9.
7. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4):562-9.
8. Bota S, Piscaglia F, Marinelli S, Pecorelli A, Terzi E, Bolondi L. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2012; 1(3-4):190-200.
9. EACS HIV guidelines V9.1, Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>, Erişim tarihi: 23/01/2018
10. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> Erişim: 03/01/2016
11. Carrat, F., Bani-Sadr, F., Pol, S., Rosenthal, E., Lunel-Fabiani, F., Benzekri, A., & Salmon-Céron, D. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 292(23), 2839-2848.
12. Laguno, M., Cifuentes, C., Murillas, J., Veloso, S., Larrousse, M., Payeras, A., & Villalonga, C. Randomized trial comparing pegylated interferon α - 2b versus pegylated interferon α - 2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009, 49(1), 22-31.
13. Chung, R. T., Andersen, J., Volberding, P., Robbins, G. K., Liu, T., Sherman, K. E., & Colquhoun, D. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *New England Journal of Medicine* 2004, 351(5), 451-459.

14. Torriani, F. J., Rodriguez-Torres, M., Rockstroh, J. K., Lissen, E., Gonzalez-García, J., Lazzarin, A., & Sette Jr, H. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine* 2004, 351(5), 438-450.
15. Núñez, M., Miralles, C., Berdún, M. A., Losada, E., Aguirrebengoa, K., Ocampo, A., & Echeverría, S. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2007, 23(8), 972-982.
16. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel, Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015, 62, 932-954.
17. Pawlotsky, J. M, Aghemo, A, & Back, D. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*, 63, 199-236.

BÖLÜM 11

ANTİRETROVİRAL İLAÇLARIN
TEMEL ÖZELLİKLERİ, UYARILAR,
ÖNLEMLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ



BÖLÜM 11. ANTİRETROVİRAL İLAÇLARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ, UYARILAR, ÖNLEMLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

11.1. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler ve İlaç Etkileşimleri

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri	Abakavir (ABC)	ABC başlanmadan önce mutlaka HLA-B57:01 testi yapılmalıdır, test pozitif olan kişilerde HSR* riski vardır. HSR semptomları olarak ateş, döküntü, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, halsizlik, yorgunluk, boğaz ağrısı, öksürük veya nefes darlığı görülebilir.	Aç veya tok alınabilir, ABC kullanımı, Akut Koroner hastalık riski ile ilişkili olabilir. HSR öyküsü olanlarda yeniden verilmesi önerilmez.
	Emtrisitabin (FTC)	Minimal toksisite (Pratik olarak yan etkisi yok kabul edilir.) Hiperpigmentasyon, ciltte lekelenme.	Aç veya tok alınabilir. HBV ile ko-enfekte hastalarda FTC'nin kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.
	Lamivudin (3TC)	Minimal toksisite (Pratik olarak yan etkisi yok kabul edilir).	Aç veya tok alınabilir. HBV ile ko-enfekte hastalarda 3TC'nin kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri	Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF)	Renal yetmezlik, Fanconi sendromu, proksimal renal tübülopati, Osteomalazi, kemik mineral dansitesinde azalma, Asteni, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma ve şişkinlik.	Aç veya tok alınabilir. HBV ile ko-enfekte hastalarda TDF'in kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.
	Tenofovir Alafenamid (TAF)	Renal yetmezlik, Fanconi sendromu, proksimal renal tübülopati (TDF'den daha az olasılıkla), Osteomalazi, kemik mineral dansitesinde azalma (TDF'den daha az olasılıkla), Diyare, bulantı, baş ağrısı.	HBV ile ko-enfekte hastalarda TAF'in kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.
	Zidovudin (ZDV)	Kemik iliği baskılanması, makrositik anemi veya nötropeni Bulantı, kusma, baş ağrısı, uykusuzluk, asteni Tırnakta pigmentasyon Hepatosteatozla birlikte laktik asidoz/ciddi hepatomegali Hiperlipidemi İnsülin direnci, diabetes mellitus Lipoatrofi Miyopati, rabdomiyoliz	Aç veya tok alınabilir.

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri	Efavirenz (EFV)	Döküntü, depresyon, uyku bozukluğu, baş ağrısı, intihar düşüncesi, hepatotoksisite, dislipidemi, jinekomasti, 25(OH)vitamin D plazma düzeyinde azalma, insan dışı primatlarda teratojenite, QT uzaması	Tercihen gece yatarken, aç alınmalıdır, yiyecekler emilimi ve santral sinir sistemi yan etkilerini arttırabilir.
	Etravirin (ETV)**	Döküntü, Stevens-Johnson sendromu, HSR: döküntü, konstitüsyonel semptomlar, bazen organ disfonksiyonları (karaciğer hasarı dâhil) bildirilmiştir. Bulantı.	Tok alınmalıdır.
	Nevirapin (NVP)	Döküntü, Stevens-Johnson Sendromu, Hepatit (hepatik nekroz görülebilir) yaklaşık %50'inde döküntü Sistemik hipersensitivite	Aç veya tok alınabilir. Kadında CD4 T Hücre sayısı >250 hücre/mm ³ , erkekte CD4 T Hücre sayısı > 400 hücre/ mm ³ olan ve hiç tedavi almamış hastada kullanılmamalıdır.
	Rilpivirin (RPV)	Döküntü, hepatotoksisite, GFR'yi azaltmadan kreatinin sekresyonu inhibisyonu, Depresyon, uyku bozukluğu, baş ağrısı, QT uzaması	Tok alınmalıdır (>390 kcal). Emilimi için asit ortama gereksinim vardır, PPI ile birlikte kullanımı kontrendikedir. HIV-RNA>100.000 k/ml, CD4 T Hücre sayısı <200 h/mm ³ ise, virolojik başarısızlık riski nedeniyle önerilmez. Torsades des pointes riskini arttıran ilaçlar ile kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
İntegraz İnhibitörleri	Dolutegravir (DTG)	Döküntü Uykusuzluk Baş ağrısı Depresyon İntihar düşünceleri	Aç veya tok alınabilir. Ca, Mg, Al, Fe gibi 2 değerlikli iyonlarla birlikte kullanılmamalıdır. Kullanılması gerektiğinde DTG öncesi 4 saat, sonrası 3 saat boyunca Fe, Al, Ca ve Mg kullanılmamalıdır. HSR %1'in altında) döküntü, konstitüsyonel semptomlar, bazen organ disfonksiyonları (karaciğer hasarı dâhil) bildirilmiştir.
	Elvitegravir (EVG)	Bulantı İshal Depresyon ve intihar düşünceleri (nadir, özellikle psikiyatrik sorunları olanlarda)	Tok alınmalıdır.
	Raltegravir (RAL)	Döküntü Bulantı Baş ağrısı İshal Ateş CPK yükselmesi, kas güçsüzlüğü veya rabdomiyoliz Uykusuzluk Depresyon ve intihar düşünceleri (nadir, özellikle psikiyatrik sorunları olanlarda).	Aç alınmalıdır. Döküntü; Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz şeklinde görülebilir, Diğer HSR'ye neden olan ilaçlarla birlikte alındığında HSR görülebilir.

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
Proteaz İnhibitörleri	Atazanavir (ATV)**	Hiperbilirubinemi: sık görülür (olguların yaklaşık %50'sinde). Sıklıkla indirekt hiperbilirubinemi olarak ortaya çıkar. Sarılık veya sklerada ikter görülür. Daha nadir olarak transaminaz yüksekliği görülebilir.	Tok alınmalıdır.
	Atazanavir/kobisistat veya Atazanavir/ritonavir (ATV/c veya ATV/r)	Hiperbilirubinemi Nefrolitiyazis Kolelitiyazis Nefrotoksisite Gastrointestinal yan etki Uykusuzluk CYP3A4 inhibitörü ve substratı olan ilaçlarla ilaç etkileşimi	Sıklıkla indirekt hiperbilirubinemi olarak ortaya çıkar. Sarılık veya sklerada ikter görülür. Nadir görülür. İshal, bulantı, kusma ve karın ağrısı nadir görülür. Nadir görülür.
	ATV/c ile ilgili özel hususlar	Nefrotoksisite Kobisistat güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür.	Kobisistat, renalglomerüler fonksiyonu etkilemeden, kreatinin aktif tübüler sekresyonunu inhibe eder ve serum kreatinin düzeyini arttırabilir. Kreatinin klirensi <70 ml/dk ise TDF ile birlikte kullanılması önerilmez. ATV/r ile karşılaştırıldığında, uzun süreli klinik deneyim daha azdır. CYP3A4 substratları ile ciddi ilaç etkileşimleri görülebilir.

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
Proteaz İnhibitörleri	Darunavir (DRV)	Gastrointestinal yan etki: orta derecededir. Dislipidemi: az görülmektedir. Döküntü: %7 oranında, genellikle ilk 2 hafta içinde görülür, genellikle hafif derecededir. Lipodistrofi: veri yetersiz/nadir.	Tok alınmalıdır.
	Darunavir/kobisistat veya darunavir/ritonavir (DRV/c veya DRV/r)	Döküntü Gastrointestinal yan etki CYP3A4 inhibitörü ve substratı olan ilaçlarla ilaç etkileşimi	Artemis çalışmasında %3 oranında yan etki saptanmıştır.
	DRV/c ile ilgili özel hususlar	Nefrotoksisite Kobisistat güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür.	Kobisistat, renalglomerüler fonksiyonu etkilemeden, kreatinin aktif tübüler sekresyonunu inhibe eder ve serum kreatinin düzeyini arttırabilir. Kreatinin klirensi <70 ml/dk ise TDF ile birlikte kullanılması önerilmez. DRV/r ile karşılaştırıldığında, uzun süreli klinik deneyim daha azdır. CYP3A4 substratları ile ciddi ilaç etkileşimleri görülebilir.

Tablo 33. Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

Grup	İlaç	Major Yan Etki	Uyarılar
Proteaz İnhibitörleri	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Gastrointestinal yan etki Dislipidemi Kardiyovasküler hastalık Nefrotoksisite Baş ağrısı, transaminaz yüksekliği CYP3A4 inhibitörü ve substratı olan ilaçlarla ilaç etkileşimi	İshal, bulantı. Artemis çalışmasında %11 oranında ishal saptanmıştır. Kümülatif LPV/r kullanımı ile ilişkili olarak miyokard infarktüs riski daha yüksektir. PR ve QT uzaması bildirilmiştir. Kardiyak iletim anomalisi olan veya benzer etki yapan diğer ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nadir görülür.
CCR5 İnhibitörü	Maravirok (MVC)	Baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk, bulantı nadir görülür. Genelde iyi tolere edilir. Ortostatik hipotansiyon: yüksek dozlarda kullanılması ile ilişkilidir. CK yüksekliği, miyozit: Olgu sunumları bildirilmiştir.	
Füzyon İnhibitörü	Enfuvirtid**	Enjeksiyon nodülleri, Hipersensitivite	

*HSR: hipersensitivite reaksiyonu.

**Türkiye’de TEB üzerinden temin edilmektedir.

Tablo 34. Kombine Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler

İlaç	Uyarılar	Önlemler
Abakavir/lamivudin/ dolutegravir (ABC/3TC/DTG)	Döküntü, Baş ağrısı, Uykusuzluk, depresyon, intihar düşünceleri.	Aç veya tok alınabilir. ABC başlanmadan önce mutlaka HLA-B 5701 testi yapılmalıdır, test pozitif olan kişilerde HSR* riski vardır. HSR semptomları olarak ateş, döküntü, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, halsizlik, yorgunluk, boğaz ağrısı, öksürük veya nefes darlığı görülebilir. ABC kullanımı ile MI riskinin artabildiği bazı kohortlarda gösterilmiştir, ancak bu bulgu diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır.
Emtrisitabin/Tenofovir/ Elvitegravir/kobisistat (FTC/TDF/EVG/c)	Hiper pigmentasyon, ciltte lekelenme	Tok alınmalıdır. Renal yetmezlik, Fanconi sendromu, proksimal renal tübülopati Osteomalazi, kemik mineral dansitesinde azalma Asteni, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma ve şişkinlik HBV ile koinfekte hastalarda TDF veya FTC'nin kesilmesiyle ciddi hepatik alevlenme görülebilir.
Emtrisitabin/tenofovir alafenamid (FTC/TAF)	Hiperpigmentasyon, ciltte lekelenme	HBV ile ko-enfekte hastalarda TAF veya FTC'nin kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.
Lamivudin/zidovudin (3TC/ZDV)	Minimal toksisite	Aç veya tok alınabilir. HBV ile ko-enfekte hastalarda 3TC'nin kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.
Tenofovir disoproksil fumarat/elvitegravir/ kobisistat/emtrisitabin (TDF/EVG/c/FTC)	İshal, bulantı, baş ağrısı Renal yetmezlik, Fanconi sendromu, proksimal renal tübülopati Osteomalazi, kemik mineral dansitesinde azalma	Tok alınmalıdır. HBV ile ko-enfekte hastalarda TDF'in kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.

Tablo 34. Kombine Antiretroviral İlaçların Temel Özellikleri, Uyarılar, Önlemler (Devam)

İlaç	Uyarılar	Önlemler
Tenofovir alafenamid/ elvitegravir /kobisistat/emtrisitabin (TAF/EVG/c/FTC)	İshal, bulantı, baş ağrısı, Renal yetmezlik, Fanconi sendromu, proksimal renal tübülopati (TDF'den daha az olasılıkla), Osteomalazi, kemik mineral dansitesinde azalma (TDF'den daha az olasılıkla),	Tok alınmalıdır. HBV ile ko-enfekte hastalarda TAF'ın kesilmesiyle ciddi hepatit alevlenmesi görülebilir.

*HSR: Hipersensitivite reaksiyonu.

11.2. Antiretroviral Tedavi ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

Antiretroviral tedavi (ART) HIV'in replikasyon aşamalarının herhangi bir evresinde virüsün çoğalmasını engellemeyi hedefleyen bir kombinasyon rejimidir. Bu rejimde yer alacak ajanların seçimi sırasında elde edilecek yarar kadar, ilaç etkileşimleri nedeniyle oluşabilecek istenmeyen sonuçların da akılda bulundurulması gerekmektedir.

ART kullanmakta olan bir hastaya, antiretroviral ajanlarla aynı metabolik yolları kullanan farklı ilaçların reçete edilmesi durumunda da ilaç -ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir. İlaç etkileşimleri; ilaçların emilmesi, metabolize edilmesi veya eliminasyonu aşamasında olabilir. Çoğu zaman etkileşimin büyüklüğü ve önemini önceden tahmin etmek oldukça zordur. Etkileşim sonucunda birlikte kullanılan ilaçların kan düzeylerinde artma veya azalma ortaya çıkabilir. Bu durumun klinikteki yansıması ilaç toksisitesi veya tedavi yanıtısızlığı şeklinde kendini gösterir.

Klinisyen hastasının ART'sini planlarken ya da tedavi rejiminde değişiklik yaparken, hem ART ilaçlarının diğer ilaçlara, hem de diğer ilaçların ART ilaçlarına etkisini göz önünde bulundurmalıdır. Kullanılan her ilaç etkileşim açısından kontrol edilmelidir. Etkileşimi olan ilaçların aynı anda reçetelenmesi gerekli ise, klinisyen tedavi etkinliği ve / veya konsantrasyon ile ilgili toksisite açısından hastasını yakından izlemelidir.

Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerinden sıklıkla iki büyük enzim sistemi sorumludur.

- Sitokrom P450 enzim sistemi;** nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI), CCR5 reseptör antagonisti maravirok (MVC) ve integras inhibitörlerinden (INSTI) elvitegravirin (EVG) de içinde bulunduğu pek çok ilacın metabolizmasından sorumludur. Sitokrom P450 enzim sistemi içinde ilaç

metabolizmasında görev alan birden fazla enzim bulunur. Bunlardan en önemlisi sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) dür. ART ajanları ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar bu enzimlerin indükleyicisi, inhibitörü veya substratı olabilir. ART ilaçlarını metabolize eden enzimleri inhibe eden ilaçlarla, ART' lerin eş zamanlı uygulanması sonucunda daha güçlü bir ART etkisi elde edilmesi, farmakokinetik güçlendirme stratejisi olarak adlandırılmaktadır. Klinik uygulamada farmakokinetik güçlendirme amacıyla kullanılan iki ajan (booster) bulunmaktadır. Bunlar ritonavir (RTV) ve kobisistat (COBI) dır. Bu ajanların ikisi de CYP3A4 enziminin potent inhibitörleridir. Bu nedenle CYP3A4 enzimini kullanan ARV'lerle birlikte kullanıldıklarında, ART düzeyi belirgin olarak arttırırlar.

Ayrıca RTV ve COBI' nin diğer CYP ve glukuronozil transferaz (UGT) enzimleri ve ilaç taşıyıcı sistemler ile etkileşimleri sonucunda antiretroviral ilaçların; warfarin, fenitoin, vorikonazol, oral kontraseptifler, statinler ve diğer ilaçlarla etkileşimleri de arttırmaktadır.

2. **Üridine difosfat (UDP)- glukuronozil transferaz (UGT) 1A1 enzimi;** INSTI' lerden dolutegravir (DTG) ve raltegravir (RAL) metabolizmasından sorumlu primer enzimdir. UGT' yi indükleyen veya inhibe eden ilaçlar INSTI' lerinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

Bağırsaklarda CYP3A4 enzimini ya da taşıyıcı p-glikoproteinini aktive veya inhibe eden ilaçlar diğer ilaçların emilimini azaltabilir ya da arttırabilir.

11.3. Tedavi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Konular

ART rejiminde yer alan ilaçların emilimini azaltan ilaçların, tedavi etkinliğini azaltabileceği; ilaçların atılımını engelleyen ilaçların, ilaç toksisitesini arttırabileceği; ART sırasında farklı nedenlerle tedaviye eklenen ilaçların, ilaç etkileşimlerinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

Proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri ve antiasit ilaçlar, rilpivirin ve atazanavir gibi emilimi sırasında asit ortama ihtiyaç duyan bazı ART' lerin emilimini azaltabilir. Bu durum tedavi etkinliğinde azalmaya neden olur.

Alüminyum, kalsiyum, magnezyum içeren antiasitler ve demir içeren preparatlar, integras inhibitörlerini (INSTI) bağlayarak absorpsiyonlarını engelleyebilir.

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) hücrel kinazlar tarafından fosforile edilerek metabolize edilirler. Hepatik metabolizmaları yoktur (CYP 450' yi

kullanmazlar). Diğer antiretroviral ajanlar ile farklı yoldan metabolize oldukları için ilaç etkileşimleri azdır. Ancak lamivudin ile emtristabinin, zidovudin ile stavudinin antagonist etki göstermeleri nedeniyle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir.

NNRTI, PI' leri ve CCR5 inhibitörü maravirok, CYP 450 enzim sistemi üzerinden metabolize edilirler. Bu grupta yer alan ajanların etkileşimleri fazladır. Bu nedenle ART rejimlerinde aynı kombinasyon içinde birlikte yer almazlar.

Antimikrobiyal ajanların ART ilaçlar ile birlikte kullanımına bakıldığında, profilakside sıkça kullanılmaları nedeniyle makrolidler ön plana çıkmaktadır. NNRTI ve PI' leri, klaritromisin ile etkileşmektedir. Bu nedenle doz ayarlanması gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Atazanavir ile birlikte kullanıldığında, atazanavir kan düzeyi azalırken klaritromisin kan düzeyi artmaktadır. Bu nedenle aynı anda kullanılırsa atazanavirden beklenen etki elde edilemez. Klaritromisinin kan düzeyindeki artmaya bağlı olarak kardiyak yan etkiler (QT uzaması) ortaya çıkabilir. Makrolidler arasında ART ilaçları ile etkileşimi en az olan ajan azitromisin olduğu için son dönemlerde CD4 T hücre sayısı 50'nin altında olan olguların "*MAC profilaksisinde*" azitromisin kullanılması önerilmektedir.

HIV pozitif bir olguda tüberküloz saptandığında gecikmeden tüberküloz tedavisine başlanmalıdır. Tüberkülozu olan her HIV pozitif olguya da mutlaka ART başlanmalıdır. HIV pozitif olgularda uygulanan tüberküloz tedavi rejimleri ve ilaçlar HIV negatif olgulardaki ile aynıdır.

Tüberküloz tedavisi sırasında kullanılan anti-tüberküloz ajanlar ile ART ajanları arasındaki ilaç etkileşimleri ve artan ilaç toksisiteleri nedeniyle HIV/tüberküloz ko-enfekte olgular tedavi sırasında yakından takip edilmelidir. ART ajanlarıyla ilaç etkileşimi en fazla olan ajanlar rifampisinlerdir. Anti tüberküloz ilaçlar ile ART ajanlarının etkileşimleri tablolar halinde sunulmuştur.

NRTI'leri ile rifampisin ve rifabutin etkileşimi olmadığından her iki ajanda standart dozlarda kullanılabilir. Rifampisin CYP450 sisteminin güçlü bir indükleyicisidir, bu nedenle PI ve NNRTI ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu ilaçların kan düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Rifabutin ise CYP450 sisteminin zayıf bir indükleyicisidir, ancak aynı zamanda bu sistemin substratıdır. Bu yüzden birlikte kullanıldıklarında, hem PI ve NNRTI' lerinin hem de rifabutin kan düzeyleri azalabilir.

NNRTI'lerinden efavirenz ile birlikte kullanıldığında rifabutinin kan düzeyi düşer. Bu nedenle efavirenz içeren ART rejimi alan hastalarda günlük rifabutinin dozunun 450-600 mg olması önerilmektedir.

Efavirenz içeren bir ART rejimi kullanan ve vücut ağırlığı 60 kg üzerinde olan olgularda rifampisin kullanılacak ise efavirenz dozunun günde 800 mg a çıkılması önerilmekte iken, son zamanlarda yapılan çalışmalar efavirenzin standart dozlarda kullanılabilirliğine işaret etmektedir. Ancak Rifampisin, Nevirapin ve Etravirin düzeylerini belirgin olarak düşürdüğünden birlikte kullanımları önerilmez. Anti tüberküloz ilaçlar ile NNRTI' lerinin etkileşimleri Tablo 35' de gösterilmiştir.

Tablo 35. Anti-tüberküloz - NNRTI Etkileşimleri*

Anti TB	DLV	EFV	ETV	NVP	RPV
Etambutol	◆	◆	◆	◆	◆
Pirazinamid	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutın	●	■	■	■	●
Rifampisin	●	■	●	●	●
Streptomisin	◆	◆	◆	◆	◆

*Kaynak 5'ten uyarlanmıştır.

NNRTI: Non-Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü, DLV: Delavirdin, EFV: Efavirenz, ETV: Etravirin, NVP: Nevirapin, RPV: Rilpivirin

- Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- Potansiyel etkileşim. Yakın takip. Gereğinde doz veya uygulama aralığında düzenleme yapılır.
- ◆ Klinik olarak anlamlı bir etkileşim yoktur.

Rifampisin proteaz inhibitörlerinin kan düzeyini düşürmektedir. Bu durumu önlemek için, proteaz inhibitörlerine farmakokinetik güçlendirici olarak eklenen ritonavirin dozu yükseltildiğinde ise hepatotoksik yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle proteaz inhibitörlü rejimlerle birlikte rifampisin içeren bir antitüberküloz tedavi rejiminin birlikte kullanılması önerilmez.

Rifabutinin ise lopinavir- ritonavir ve atazanavir konsantrasyonlarına etkisi az, darunavir ve fosamprenavire ise orta düzeydedir. Proteaz inhibitörleri rifabutinin dozunu arttırdığı için birlikte kullanıldıklarında günlük rifabutin dozu 150 mg'a azaltılmalıdır.

Anti tüberküloz ilaçların Proteaz inhibitörleri ile etkileşimleri Tablo 36' da gösterilmiştir.

Tablo 36. Antitüberküloz İlaçların Proteaz İnhibitörleri ile Etkileşimleri*

Anti TB	ATV	Cobi	DRV	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
Etambütol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pirazinamid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rifampisin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Streptomisin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

*Kaynak 5'ten uyarlanmıştır.

ATV: Atazanavir, Cobi: Cobicistat, DRV: Darunavir, FPV: Fosamprenavir, IDV: İndinavir, LPV: Lopinavir, NFV: Nelfinavir, RTV: Ritonavir, SQV: Sakinavir, TPV: Tipranavir

- Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- Potansiyel etkileşim. Yakın takip. Gereğinde doz veya uygulama aralığında düzenleme yapılır.
- ◆ Klinik olarak anlamlı bir etkileşim yoktur.

Anti-tüberküloz ilaçlar giriş ve integras inhibitörleri ile de etkileşir. Rifampisin maravirok kan düzeyini anlamlı ölçüde azaltır. Bu nedenle birlikte kullanılmaları gerekiyorsa maravirok dozu günde iki kez 600 mg' a yükseltilmelidir. Rifabutin ile etkileşimi az olduğundan maravirok içeren rejimlerde rifabutin tercih edilmelidir.

İntegraz inhibitörlerinden raltegravirin dozu rifampisin ile birlikte kullanıldığında 2x 800mg/ gün şeklinde düzenlenmelidir. Dolutegravir rifabutinle birlikte kullanılıyorsa standart dozda, rifampisin ile birlikte kullanılıyorsa 2 x 50mg/ gün dozda kullanılmalıdır. E/C/F/TAF (Elvitegravir+cobicistat+Emtricitane+Tenofovir alafenamid) ve E/C/F/TDF: (Elvitegravir+cobicistat+Emtricitane+Tenofovir disoproksil fumarat) rifampisin ile birlikte kullanılmamalıdır. Antitüberküloz ilaçların giriş/integraz inhibitörleri ile etkileşimleri Tablo 37' de gösterilmiştir.

Tablo 37. Anti-tüberküloz İlaçların Giriş/İntegraz İnhibitörleri ile Etkileşimleri*

Anti TB	DTG	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF	MVC	RAL
Etambütol	◆	◆	◆	◆	◆
Pirazinamid	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	■	■	■	◆
Rifampisin	■	●	●	■	■
Streptomisin	◆	◆	◆	◆	◆

*Kaynak 5'ten uyarlanmıştır.

DTG: Dolutegravir, E/C/F/TAF: Elvitegravir+cobicistat+Emtricitane+Tenofovir alafenamid, E/C/F/TDF: Elvitegravir+cobicistat+Emtricitane+Tenofovir disoproksil fumarat, MVC: Maraviroc, RAL: Raltegravir

- Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır
- Potansiyel etkileşim. Yakın takip. Gereğinde doz veya uygulama aralığında düzenleme yapılır
- ◆ Klinik olarak anlamlı bir etkileşim yoktur

Bunlara ek olarak ART tedavisi alan olguların komorbiditeleri ve özel durumları nedeniyle antihipertansif, antiaritmik, antidepresan, antikonvülzan, oral kontraseptif vb. ilaç kullanmaları gerektiğinde olası ilaç etkileşimleri, ilaç etkileşim sitelerinden kontrol edilmelidir.

11.4. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2018. Erişim adresi: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Erişim tarihi: 21 Eylül 2018.
2. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 9.0. October 2017. Erişim adresi: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Erişim tarihi: 21 Eylül 2018.
3. Hoffmann C. Drug profiles. In: C Hoffmann and Rockstroh JK Eds HIV 2015/16. Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2015, 677-718. Erişim adresi: <https://www.hivbook.com/>. Erişim tarihi: 21 Eylül 2018.
4. University of Liverpool. HIV Drug Interactions. Erişim adresi: <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Erişim tarihi: 21 Eylül 2018.
5. Medscape Drugs and Diseases. Drug Interactions Checker –Medscape Drug Reference Database. Erişim adresi: <https://reference.medscape.com/drug-nteractionchecker>. Erişim tarihi: 21 Eylül 2018.

BÖLÜM 12

FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR



BÖLÜM 12. FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR

12.1. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

Pneumocystis Pnömonisi (PCP), atipik bir fungus olan ancak protozoal özellikler taşıyan *Pneumocystis jirovecii*'nin etken olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur. Antiretroviral tedavi (ART) ve profilaksi ile insidanda dramatik bir azalma sağlansa da; CD4 lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hala fırsatçı enfeksiyonlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

Bulaş: Yapılan çalışmalarda iki ila dört yaş arası çocukların %75'inde *P. jirovecii*'ye karşı antikor gelişmiş olduğu gösterildiğinden, ilk enfeksiyonun çocukluk döneminde geçirildiği ve erişkin yaş grubunda enfeksiyonun reaktivasyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. Diğer taraftan hayvan çalışmaları ve immünesupressif hastalarda görülen olgu kümelenmeleri ise hastalığın inhalasyon yolu ile bulaştığını düşündürmektedir. Vertikal bulaş bildirimleri de bulunmaktadır.

Risk faktörleri: PCP'lerin yaklaşık %90'ı CD4 hücre sayısı 200/mm³'ün altında olan hastalarda gelişmektedir. Diğer risk faktörleri arasında ise CD4 lenfosit oranının <%14 olması, öncesinde PCP öyküsü, eşlik eden oral kandidiyazis, tekrarlayan bakteriyel pnömoni öyküsü, istem dışı kilo kaybı ve yüksek viral yük yer alır.

Klinik: HIV enfeksiyonlu hastalarda PCP, genellikle subakut bir seyir gösterir. Semptomlar günler-haftalar içinde gelişir. Hasta kliniğe başvurduğunda ortalama 3 hafta süresince (2 hafta-2 ay) devam eden yakınmaları vardır. Hastaların %80-90'ında ateş, %95'inde kuru öksürük ve progressif dispne mevcuttur. Halsizlik, günlük aktivitelerde yorgunluk, titreme, göğüs ağrısı, kilo kaybı diğer bulgu ve belirtiler arasında yer alır. Hastaların %5-10'u ise asemptomatiktir.

Fizik muayenede, hastaların ateşi genellikle >38 °C'tir. Hafif olgularda istirahat esnasında akciğer sesleri doğal olmakla beraber %30 olguda inspiyum sonu krepitan ral ve ronküs saptanır. Hastaların %60'ında eforla olan taşikardi, takipne saptanır. Muayene sırasında, genellikle hastalarda eşlik eden oral kandidiyazis mevcuttur. Ekstrapulmoner organ tutulumu nadir olmakla beraber özellikle pentamidin (aerosol şeklinde) profilaksisi alan hastalarda görülebilir.

Laboratuvar bulguları: En belirgin laboratuvar bulgusu hipoksemidir. Hipoksemi ağırlığı 3 düzeyde sınıflandırılabilir:

- Hafif: alveoler-arteriyel O₂ farkı <35 mm Hg
- Orta: alveoler-arteriyel O₂ farkı ≥35 ve <45 mm Hg
- Ağır: alveoler-arteriyel O₂ farkı ≥ 45 mm Hg

Egzersiz ile birlikte gelişen oksijen desatürasyonu PCP'yi destekleyen güçlü bir bulgudur.

Olguların %90'ında laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksektir. LDH genellikle > 500 mg/dL'dir. LDH yüksekliği özgül olmasa da prognostik değerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Serumda 1-3-beta-D glukon (fungal hücre duvarı bileşeni) düzeyinin yüksekliği ise belirlenen eşik değerine göre farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri göstermektedir. Eşik değer 100 pg/ml olarak belirlendiği çalışmalarda testin duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %96,4 olarak belirlenmiştir. Ayrıca diğer mantar enfeksiyonlarında da yükselebildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Görüntüleme: Akciğer grafisinde hastaların yaklaşık % 25'inde erken dönemde patolojik bulgu saptanmayabilir. En sık perihiler bölgeden başlayan yaygın, bilateral, simetrik, kelebek şeklinde, interstisyel veya alveoler infiltrasyonlar şeklinde görüntüye neden olur. Kostofrenik sinüs ve apeksler genellikle korunmuştur. Ancak pentamidin (aerosol şeklinde) profilaksisi alan hastalarda apekslerde de tutulum gözlenebilir. Daha nadiren lobar veya segmental infiltrasyonlar, asimetrik yamalı tutulum, kistler, soliter veya çoklu nodüller, pnömatoseller, plevral efüzyon, üst lob tutulumu ve pnömotoraks saptanabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (YÇBT) duyarlılığı %100 özgüllüğü ise %89'dur. Bilateral simetrik yamalı veya nodüler buzlu cam görünümü tipiktir. Akciğer grafisinin normal olduğu hafif- orta PCP olgularında YÇBT ile akciğer tutulumu gösterilebilir.

HIV enfeksiyonlu bir hastada pnömotoraks, PCP'yi akla getirmelidir. Kavitasyon, intratorasik adenopati ve plevral efüzyon, diğer pulmoner patolojiler veya maligniteler olmadıkça nadirdir. PCP'li hastaların yaklaşık % 13-18'inde tüberküloz, Kaposi sarkomu veya bakteriyel pnömoni birlikteliği olabildiği akılda tutulmalıdır.

Tanı: Klinik bulgular, kan testleri ve görüntüleme bulguları PCP için patognomonik olmadığı ve etken kültürde üretilmediğinden; kesin tanı için mikroorganizmanın indüklenmiş balgam örneği, bronkoalveoler lavaj (BAL) veya doku gibi örneklerde histopatolojik veya sitopatolojik yöntemlerle gösterilmesi gerekmektedir. İndüklenmemiş balgam incelemesinin duyarlılığı düşüktür. Ancak HIV enfeksiyonlu hastalarda indüklenmiş balgam inceleme sonuçlarının duyarlılığı %55-90, özgüllüğü ise >%90 düzeyindedir. Duyarlılık, balgam kalitesi ve mikroorganizma yükü, özgüllük ise mikrobiyolog ve patoloğun deneyimi ile ilişkilidir. İndüklenmiş balgam incelemesi tanısız değil veya uygulanamıyorsa (koopere olmayan, dispneik veya balgam çıkaramayan hasta) BAL önerilir. BAL'ın tanısız duyarlılığı yaklaşık %90-100'dür. Akciğerde infiltrasyon saptanan hedef bölgeye yönelik bronkoskopi ile duyarlılık daha da yükselmektedir. Endotrakeal aspiratının (ETA) tanısız duyarlılığı ise yaklaşık %90'dır. Transtorasik iğne biyopsisinin duyarlılığı %95-100 düzeyinde olsa da komplikasyon (pnömotoraks, kanama) gelişebildiğinden tanıda tercih edilen bir yöntem değildir. İndüklenmiş balgam, BAL ve transbronşiyal biyopsi uygulanamıyorsa, duyarlılığı %95'in üzerinde olan açık akciğer biyopsisi, PCP'yi komplike eden diğer durumların veya diğer enfeksiyöz hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla uygulanabilir.

Mikroorganizmanın gösterilebilmesi için elde edilen örnekler uygun boyama yöntemleriyle boyanmalıdır. Gomori metenamin gümüş, Gram-Weigert, krezil moru ve toluidin mavisi boyama yöntemleriyle kist duvarı boyanır ancak bu boyama yöntemlerinin özgüllüğü yüksek duyarlılığı düşüktür. Giemsa, Diff-Quik ve Wright boyama yöntemleriyle etkenin hem kistik hem de trofik formu boyanır. Trofik formların pnömoni sırasında daha yoğun olması ve bu yöntemlerle boyanabilme özellikleri nedeniyle duyarlılık daha yüksek olsa da örnekleri değerlendiren kişilerin deneyimi duyarlılığı belirlemede çok önemlidir. Floresan işaretli monoklonal antikörlerin kullanıldığı direk immunofloresan boyama (DFA) ise altın standart yöntemi olarak kabul edilmektedir (duyarlılık:%90). DFA ile de hem kist hem de trofik formlar boyanabilmektedir. İndüklenmiş balgamın DFA yöntemiyle incelenmesi diğer boyama yöntemleriyle karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün anlamlı oranda daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak BAL'ın DFA ile değerlendirilmesi diğer boyama yöntemleriyle karşılaştırıldığında aradaki fark daha düşük düzeyde kalmıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) son yıllarda tanıda gündemde olan bir yöntemdir. Oral yıkantı suyu ve nazofarengeal aspiratlarda duyarlılığı ve özgüllüğü yaklaşık %90 olan bu yöntemin yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Kolonizasyon ve enfeksiyonun bu yöntem ile ayırt edilememesi nedeniyle tanıdaki kullanımı onaylanmamıştır. BAL örneklerinde duyarlılık daha da yükselmektedir. Kantitatif gerçek zamanlı PZR, kolonizasyon ve enfeksiyonu ayırt etmede yardımcı olsa da eşik değer ve DNA dizi standardizasyonu gerekmektedir.

Serumda 1-3-beta-D glukon düzeyi PCP'de yükselir ancak testin duyarlılık ve özgüllüğü eşik değerine göre değişebilmektedir. Solunum yolu semptomları olan AIDS hastalarında yapılan bir çalışmada, 1-3-beta-D glukon eşik değerinin 80 pg/ml olarak belirlenmesiyle testin pozitif tahmin değerinin %96,3 olduğu gösterilmiştir.

Kesin tanı: Solunum yolu örneklerinde kist ya da trofik formun gösterilmesi ile konulur. İleri derecede immünyüpresyonu olan hastalarda ($CD4 < 200/mm^3$) öksürük, ateş, dispne ve hipokseminin (özellikle egzersiz ile belirginleşen) hakim olduğu klinik bulguların gelişmesi durumunda görüntüleme PCP ile uyumlu bulgular saptanması ve ek olarak 1-3-beta-D glukon düzeyinin 80 pg/ml'den yüksek olması durumunda, **olası PCP tanısından** söz edilebilmektedir.

Ayırıcı tanı: Akut bronşit, bakteriyel, viral ya da fungal pnömoniler, atipik mikobakteri enfeksiyonları, toksoplazmoz, sitomegalovirüs enfeksiyonları, influenza, malignite, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu, pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopati, tüberküloz, Kaposi sarkomu, kriptokok, histoplazma ve koksidioides enfeksiyonları ayırıcı tanıda yer alırlar.

Tedavi ve izlem: Tedavide ilk seçenek, trimetoprim-sulfametoksazoldür (TMP-SMX). TMP-SMX profilaksisi altında PCP gelişen olgularda da TMP-SMX standart dozlarda uygulandığında etkilidir. Orta-ciddi düzeyde klinik bulguları olan hastalarda tedaviye ilk 72 saatte steroid eklenmesi ile inflamatuvar yanıt baskılanarak oksijenasyonun bozulması ve solunum yetmezliği gelişimi önlenir. Parenteral steroid verilmesi gerektiğinde etkili prednizon dozunun %75'ine eş değer metilprednizolon uygulanır. TMP-SMX'e bağlı, tedavi edilebilir sık görülen yan etkiler geliştiğinde ilacı kesmeden önce destek tedavi ile müdahale edilmelidir (döküntü için antihistaminikler, ateş için antipiretikler, bulantı için antiemetikler gibi). PCP tedavisinde klinik ağırlık durumuna göre ilk seçenek ve alternatif tedavi seçenekleri, dozları ve yan etkileri Tablo 38'de özetlenmiştir.

Önerilen tedavi süresi toplam 21 gündür. Mikroorganizmanın solunum yolu örneklerinde gösterilmesi tedaviye yanıtı göstermediğinden tedaviye yanıtı değerlendirmek için tanısal testlerin tekrarlanmasına gerek yoktur. PCP tanısı koyulduktan sonraki 2 hafta içinde ART'ye başlanmalıdır.

Mortalite oranı yaklaşık %10-20 arasındadır.

Tedaviye yanıtı: Tedavinin 4-8. günlerinde arter kan gazları sonuçları doğrultusunda solunum fonksiyonlarında kötüleşme olması, iyileşmenin gözlenmemesi ya da radyolojik düzelmenin saptanmaması durumunda tedaviye yanıtı söz konusudur. Bu nedenle tedavi değişimi için tedavinin 4-8. günü beklenmelidir. Tedavi değişimine gitmeden önce öncelikle alternatif durumlar dışlanmalıdır. Kortikosteroid tedavisi verilmeyen hastalardaki ilk 3- 5 günde gelişen klinik kötüleşme, Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu'na (BYYS) bağlı olabilir. Ayrıca eşlik eden ko-enfeksiyonlar da dışlanmalıdır. Hafif-orta düzeydeki hastalıkta, tedaviye yanıtı yokluğunun yaklaşık %10 hastada ilacın yetersiz etkisine bağlı olduğu düşünülse de bu kuramı destekleyen klinik çalışma bulunmamaktadır. Hastaların 1/3'ünde tedavi başarısızlığı ilaç ilişkili toksisiteye bağlanmaktadır. Bu durumda tedavi rejimi değiştirilmelidir. Klinik ağırlık durumuna göre alternatif tedavi rejimleri Tablo 38'de özetlenmiştir.

Prognostik faktörler: İleri yaş, ağır hipoksemi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, düşük serum albümin düzeyi, düşük hemoglobin düzeyi, lökositoz, yüksek serum LDH düzeyi, pnömotoraks, görüntüleme belirgin tutulum, öncesinde PCP öyküsü, öncesinde PCP profilaksisi, yüksek alveoler-arteriyel oksijen farkı, ilave ko-morbiditeler prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında sayılabilir.

Profilaksi: HIV enfeksiyonlu erişkin ve gebe hastalara aşağıda belirtilen durumlarda primer profilaksi uygulanmaktadır:

CD4<200/mm³ (AI)

Orofarengeal kandidiyazis (AII)

CD4<%14 (BII)

AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü (BII)

CD4>200/mm³ fakat <250/mm³ ve CD4 sayısının her 3 ayda bir ölçülemeyeceği olgular (BII)

Profilakside ilk tercih ilaç TMP-SMX'tir. Profilakside önerilen doz günde bir fort tablettir. Günde 1 tablet kullanımı da profilakside etkili olup daha iyi tolere edilmektedir. Ancak günde bir fort tablet, PCP dışında aynı zamanda toksoplazmoz ve birçok bakteriyel solunum yolu enfeksiyonuna karşı da koruyuculuk sağlamaktadır. Toksoplazmoz tedavisi ya da supresyonu için primetamin-sulfadiyazin tedavisi alan hastalara PCP için primer profilaksi vermeye gerek yoktur.

Hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler gelişmedikçe ve klinik olarak hastanın durumu stabil ise TMP-SMX profilaksisine devam edilmelidir. Hafif yan etkiler nedeniyle TMP-SMX profilaksisine ara verilen hastalarda yan etkiler geriledikten sonra yeniden TMP-SMX ile profilaksiye başlanabilir. Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz gibi hayatı tehdit eden yan etkiler gelişen hastalarda profilaksi kesilmeli ve bir daha TMP-SMX başlanmamalıdır. Ateş ve döküntü gibi hafif düzeyde yan etkiler gelişen hastalarda TMP-SMX kesilip desensitizasyon sonrası uygulandığında ya da TMP-SMX düşük ya da daha az aralıklarla verildiğinde hasta tedaviyi tolere edebilir. Bu nedenle hafif düzeyde yan etkilere bağlı ilaç kesilirse, semptomlar geriledikten sonra TMP-SMX'in yeniden başlanması önerilir. TMP-SMX'i tolere edemeyen hastalarda önerilen diğer ilaçlar profilakside kullanılabilir. Tablo 39'da PCP profilaksisinde tercih edilen tedavi rejimleri özetlenmiştir.

CD4>200/mm³ saptandıktan 3 ay sonrasına kadar primer profilaksiye devam edilir. PCP gelişen hastalarda ise tedavi sonlandıktan sonra sekonder profilaksiyle devam edilir. Tablo 40'da primer ve sekonder profilaksiyi sonlandırma ve yeniden başlama koşulları özetlenmiştir.

Özel durumlar

Gebelik: TMP-SMX, ilk trimesterde düşük oranda doğumsal defektlere yol açsa da etkinlik düzeyinden dolayı ilk trimesterde dahi ilk seçenek tedavide yer alır. Bu alanda çalışmalar çok yeterli olmasa da ilk trimesterde ilave folik asit verilmesi düşünülebilir (rutin önerilen doz olan 0,4 mg/gün'den daha yüksek dozda). Gerekli olgularda kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Alternatif tedavi seçenekleri arasında ise aşağıdakiler sayılabilir:

- Dapson + TMP, primakin+klindamisin, atovakuon, pentamidin (sıçan ve tavşanlarda embriyotoksik, teratojenik değil)

- Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dapson ve primakin gebe ve fetusta hemolitik anemiye yol açabilir.

Kemoprofilaksiste de gebelerde yine ilk tercih TMP-SMX'tir. İlk trimesterde teratojenite riski göz önünde bulundurulduğunda pentamidin (aerosol) ya da atovakuon tercih edilebilir.

Tablo 38. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi Tedavisi

İlk tercih	Doz	Yan etkiler
TMP-SMX	Akut hasta değil (oral tedavi alabilir; PaO ₂ >70 mm Hg): 3X2 TMP-SMX fort tablet PO	Yan etki oranı: %20-85. Döküntü (%30-55), ateş (%30-40), lökopeni (%30-40), pansitopeni, hiperkalemi, transaminaz yüksekliği
	Akut hasta (oral tedavi alamaz; PaO₂<70 mm Hg veya alveoler-arteriyel O₂ farkı ≥35 mmHg) 15 – 20 mg/kg/gün TMP-75-100 mg/kg/gün SMX IV(q 6-8 saat), klinik düzelme sonrasında oral tedaviye geçilebilir. + Prednizon (ilk 72 saat) (AI) 40 mg PO 2X1(5 gün) 40 mg PO 1X1 (5 gün) 20 mg PO 1X1 (11 gün)	
Alternatif tedaviler		
Primakin + klindamisin (orta-ağır, hafif-orta)	Primakin*: 15-30 mg/gün PO Klindamisin: 4X 600 mg IV veya 3X900 mg IV veya 4X 450 mg PO veya 3X600 mg PO	Primakin: Döküntü, ateş, methemoglobinemi, hemolitik anemi (G6PD yetmezliği) Klindamisin: Döküntü, ishal, Clostridium difficile koliti, karın ağrısı
Pentamidin (orta-ağır)	4 mg/kg/gün IV (en az 1 saatte infüzyon). Toksosite nedeniyle doz 3 mg/kg/gün'e düşürülebilir.	Nefrotoksisite, hiperkalemi, hipo-hiperglisemi, lökopeni, hipotansiyon, pankreatit, transaminaz yüksekliği, elektrolit anormalliği, kardiyak aritmler
TMP + dapson (hafif-orta)	TMP: 3X5 mg/kg PO, Dapson*: 100 mg/gün PO	TMP: Döküntü, gastrointestinal yakınmalar, transaminaz yüksekliği, nötropeni Dapson: Döküntü, ateş, gastrointestinal yakınmalar, methemoglobinemi, hemolitik anemi (G6PD yetmezliği)

Tablo 38. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi Tedavisi (Devam)

	Doz	Yan etkiler
Atovakuan (hafif-orta)	2X750 mg PO (yemeklerle birlikte)	Döküntü, ateş, transaminaz yüksekliği

3 ve 8 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

G6PD: Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz; PO: oral; IV: intravenöz.

*Dapson ve primakin başlanmadan önce G6PD yetmezliği araştırılmalıdır.

Tablo 39. Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi Profilaksisinde Tercih Edilen İlaçlar

Tercih edilen tedavi	TMP-SMX fort tab 1x1/gün PO (AI) veya TMP-SMX tab 1x1/gün PO (AI)
Alternatif tedavi	TMP-SMX fort tab 1x1/haftada 3 kez PO (BI) veya Dapson 1x100 mg/gün PO veya 2x50 mg/gün PO (BI) veya Dapson 1x50 mg/gün PO+ (primetamin 50 mg+lökoverin 25mg)/ hafta PO (BI) veya (Dapson 200 mg+primetamin 75 mg+lökoverin 25 mg)/hafta PO (BI) veya Pentamidin (aerosol) 300 mg/ay, Respigard nebulizer II ile (BI) veya Atovakuon 1500 mg/gün PO (yemeklerle birlikte) (BI) veya (Atovakuon 1500 mg+ primetamin 25 mg+ lökoverin 10 mg) /gün (yemeklerle birlikte) (CIII)

3 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 40. Primer ve Sekonder Profilaksiyi Sonlandırma ve Yeniden Başlama Kriterleri

Primer profilaksiyi sonlandırma ve yeniden başlama kriterleri	Sekonder profilaksiyi sonlandırma ve yeniden başlama kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> ▶ ART ile >3 ay süresince CD4>200/mm³ ise profilaksi sonlandırılır (AI). ▶ CD4 100-200/mm³ ve 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir (BII). ▶ CD4<100/mm³ ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII). ▶ CD4 100-200/mm³ ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII). Bu koşullarda en az 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanmayabilir (BII). 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ART ile >3 ay süresince CD4>200/mm³ ise profilaksi sonlandırılır (AII). ▶ CD4 100-200/mm³ ve 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir (BII). ▶ PCP, CD4 >200/mm³ ikengeliştirse ömür boyu profilaksi uygulanır (BIII). ▶ CD4<100/mm³ ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII). ▶ CD4 100-200/mm³ ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII). Bu koşullarda en az 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanmayabilir (BII). ▶ PCP, CD4 >200/mm³ iken yinelediysse ömür boyu profilaksi uygulanır (BIII).

3 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

12.1.1. Kaynaklar

1. Alvarez F, Bandi V, Stager C, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* in tracheal aspirates of intubated patients using calcofluor-white (Fungi-Fluor) and immunofluorescence antibody (Genetic Systems) stains. Crit Care Med. 1997;25(6):948.
2. Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis* pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:775-82.
3. AIDSinfo. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Erişim adresi: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
4. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, et al. HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia. Proc Am Thorac Soc. 2011;8:294-300.
5. Kanne PJ, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. AJR Am J Roentgenol. 2012 ;198:W555-61.
6. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. Clin Microbiol Rev. 2012;25:297-317.
7. Tasaka S, Tokuda H. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected adults. Expert Opin Med Diagn. 2013;7:85-97.
8. Tietjen PA, Sax PE. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis* pulmonary infection in HIV-infected patients. UpToDate.
9. Walzer PD, Smulian GA, Miller RF. *Pneumocystis* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2014:3016-30.
10. Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, et al. Test Performance of Blood Beta-Glucan for *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia in Patients with AIDS and Respiratory Symptoms. AIDS. 2013;27:967-72.

12.2. Toxoplasma Gondii Ensefaliti

Toksoplazma ensefaliti (TE) çoğunlukla *Toxoplasma gondii* latent doku kistlerinin reaktivasyonu ile gelişir. Primer enfeksiyonu çok daha az görülür, fakat gelişirse akut serebral tutulum veya yaygın hastalığa neden olur.

Klinik hastalık CD4+ T lenfosit (CD4) hücre sayısı 200 hücre/mm³ üzerinde olanlarda nadir gözlenir. Risk CD4 sayısının 50 hücre/mm³ altına düşmesiyle artar. Kişiden kişiye temas yoluyla bulaşmayan hastalık, doku kistleri bulaşmış pişmemiş veya az pişmiş et yeme ya da kedi dışkısına (dışkılamadan en az 24 saat süre sonra) temas edilmesi sonrası fekal oral yolla bulaşır, daha nadiren kabuklu deniz hayvanlarının çiğ yenmesi ile bulaşabilir. Primer enfeksiyonların yarısında belirlenebilen bir temas öyküsü yoktur.

Klinik: Fokal ensefalitte ateş, baş ağrısı, konfüzyon veya motor güçsüzlük olur. Hastalığın ilerlemesiyle nöbet, stupor ve koma gelişir. Koryoretinit, pnömoni ve diğer organ tutulumları nadir görülür. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tipik olarak korteks veya bazal ganglionlar gri cevherde ödem, multiple halka tarzı kontrast tutan lezyonlar izlenir. Daha az olarak bu lezyonlar olmaksızın tek bir lezyon veya yaygın ensefalit de saptanabilir. Yaygın ensefalit hızlı ilerleyici ve mortal olabilir.

Tanı: İlk adım HIV tanısı almış kişilerde *T. gondii* ile enfekte olup olmadığını saptamak için IgG bakılmasıdır. Anti-toksoplazma immünglobulin G (IgG) antikoru seropozitif bulunur. IgG antikoru yokluğu toksoplazmozis olasılığını azaltır, fakat çok nadiren negatif saptanabilir. Anti-toksoplazma immünglobulin M (IgM) antikoru genellikle negatiftir. Antikor titrelerinin kantitasyonu tanı için gerekli değildir.

Kesin tanı; uyumlu bir klinik tablo, BT, MRG ile bir veya birden fazla kitle lezyon saptanması ile konulur. MRG radyolojik tanı için BT'den daha duyarlıdır.

Diğer görüntüleme yöntemleri; pozitron emisyon tomografisi veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografisi, santral sinir sistemi lenfomasından ayırmada kullanılabilir.

Steriotaktik biyopsi; patoloji, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ayırıcı tanı (tüberküloz, kriptokoksik enfeksiyonlar, EBV gibi) için kullanılabilir.

Beyin omurilik sıvısında (BOS) *T. gondii* PZR tedaviden önce bir kez yapılması yeterlidir, eğer pozitifse tanı koydurur (özgüllüğü; %96-100), fakat duyarlılığı düşüktür (%50).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar; HIV ile enfekte olgularda fokal nörolojik hastalık en sık primer MSS lenfoma ve progresif multifokal lökoensefalopatisi (PML) ile karışır. BYYS ve PML görüntüleme ile ayırt edilebilir (PML lezyonları gri cevher yerine beyaz cevherde yer alır, kontrast tutmaz ve kitle etkisi göstermez). Fokal nörolojik hastalık daha az olarak mikobakteriyel enfeksiyon (özellikle tüberküloz), kriptokoksik enfeksiyonlar, Chagas hastalığı ve özellikle IV ilaç bağımlılarında piyojenik beyin apsisi ile karışabilir.

Tedavi

Akut Enfeksiyon Tedavisi

İlk Seçenek:

Pyrimethamine 200 mg/gün oral bir kez, hasta vücut ağırlık bazlı tedavi ile idame:

Eğer hasta <60 kg ise; pyrimethamine 50 mg oral günde bir kez + sulfadiazine 1000 mg oral günde dört kez + leucovorin 10-25 mg oral günde bir kez.

Eğer ≥ 60 kg ise pyrimethamine 75 mg günde bir kez oral + sulfadiazine 1500 mg oral günde dört kez + leucovorin 10-25 mg oral günde bir kez (leucovorin dozu 50 mg günde tek veya iki doz olarak artırılabilir)

Not: Pyrimethamine ve sulfadiazine ülkemizde bulunmamaktadır. Toksoplazmosis endikasyonu ile TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun yurtdışı ilaç listesinde yer almaktadır (Yurtdışı İlaç Listesi; 11.02.2019 tarihinden itibaren geçerli olan liste). Leucovorin “kalsiyum folinat” içerir ve pyrimethamine ve sulfadiazine tedavisi sırasında toksik etkilerin görülmesini engellemek amacıyla verilir.

Akut Enfeksiyonun Tedavi Süresi: En az 6 hafta; klinik veya radyolojik hastalık yaygın ya da cevap yetersiz ise tedavi uzatılır.

Akut tedavinin tamamlanmasından sonra, tüm hastalara kronik devam tedavisi başlanmalıdır.

İdame Tedavi:

Pyrimethamine 25-50 mg oral günde bir + sulfadiazine günlük 2000-4000 mg oral (2-4 doza bölünmüş) + lökoverin 10-25 mg oral günde bir.

Alternatif Seçenekler ile Akut Enfeksiyon Tedavisi:

Pyrimethamine (leucovorin) + klindamisin 600 mg IV veya oral günde dört defa

TMP-SMX (TMP, 5mg/kg, SMX, 25 mg/kg), IV veya oral günde iki defa veya

Atovaquone 1500 mg oral günde iki defa gıda ile + primetamin (leucovorin) oral günde iki defa+ sulfadiazin 1000-1500 mg oral günde dört defa (ağırlık-bazlı dozaj ile tedavi tercih edilmeli).

Pyrimethamine (leucovorin) + günlük azitromisin 900-1200 mg oral

(Atovaquone ülkemizde bulunmamakta TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun yurtdışı ilaç listesinde proguanil ile kombinasyonu yer almaktadır.)

İdame Tedavisi:

Klindamisin 600 mg oral günde üç defa + (pyrimethamine 25-50 mg + leucovorin 10-25 mg) oral günlük doz

TMP-SM çift doz tablet oral günde iki defa veya günde bir kez

Atovaquone 750-1500 mg oral günde bir defa + (pyrimethamine 25 mg + leucovorin 10 mg) günde bir defa

Pirimetamin ve leucovorin dozları akut enfeksiyon tedavisi ile aynıdır.

Korunma

Seronegatif hastalarda maruziyet öncesi korunma için verilmesi gereken bilgiler: Pişmemiş veya az pişmiş et ve deniz ürünleri yenmemesi önerilir. Ayrıca çiğ et ile veya bahçe ve toprak ile temas ettikten sonra riski en aza indirmek için ellerin yıkanması, meyve ve sebzelerin yıkandıktan sonra tüketilmesi önerilir. Evinde kedi bulunan seronegatif hasta ve hamilelerin kedi tuvalet kumunu değiştirmemesi eğer başka ihtimal yoksa işlemde sonra ellerini yıkaması açısından uyarılır. Kedilerini dışarı çıkarmamaları ve sadece konserve gibi hazır mamalar veya iyi pişmiş yiyeceklerle beslemeleri söylenmelidir. Hastaların kedilerinden ayrılması veya kedilerine test yaptırması gerekmez.

Profilaksi:

CD4 sayısı 100 hücre/mm³ altında ve toxoplasma seropozitif ise profilaksi uygulanmalıdır. *Pneumocystis jirovecii* pnömoni (PCP) profilaksisi için de tercih edilen trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) günlük çift doz tablet ilk seçenek olarak önerilir.

Primer Profilaksi Endikasyonu:

1. Toksoplazma IgG pozitif hastalarda CD4 sayısı <100 hücre/mm³ ise profilaksi verilmelidir.
2. Daha önce toksoplazma serolojisi negatif, toksoplazmaya etkin PCP profilaksisi almayan ve CD4 sayısı 100 hücre/mm³ altına düşmüş hastalarda toksoplazma serolojisi tekrarlanır ve serokonversiyon oluştuğunda profilaksi başlanır.

Not: Toksoplazmozis için önerilen tüm tedavi rejimleri PCP profilaksisi için de etkilidir.

İlk Seçenek

TMP-SMX çift doz tablet günde bir kez.

Alternatifler

1. TMP-SMX çift doz tablet haftada üç kez ya da TMP-SMX tekli tablet günde bir kez ya da
2. Dapsone 50 mg tablet günde bir kez ve Pyrimethamine 50 mg + leucovorin 25 mg kombinasyonu haftalık oral tek tablet ile kombinasyonu ya da
3. Dapsone 200 mg + pyrimethamine 75 mg + leucovorin 25 mg haftalık oral tek doz ya da
4. Atovaquone 1500 mg oral günde bir kez ya da
5. Atovaquone 1500 mg + pyrimethamine 25 mg + leucovorin 10 mg oral günde bir kez.

12.2.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Toxoplasma gondii* encephalitis. Last updated and reviewed December 10, 2015; P: C1-13
Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 6. 03. 2019
2. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993;329(14):995-1000
3. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(4):414-418
4. Mathews WC, Fullerton SC. Use of a clinical laboratory database to estimate *Toxoplasma* seroprevalence among human immunodeficiency virus-infected patients. Overcoming bias in secondary analysis of clinical records. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(8):807-810.
5. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(3):405-410.
6. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1747-1755.
7. Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis* 1996;173(1):91-97.
8. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252(7):913-917
9. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;49(6):878-884.

12.3. CMV

Sitomegalovirusun (CMV) neden olduğu organ tutulumları, genelde ileri immünsüpresyonu olan hastalarda (CD4 T lenfosit hücre sayısı 50 hücre/mm³ altında) ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda gelişir. Diğer önemli bir risk ise CMV viremisinin yüksek düzeyde veya HIV-RNA düzeylerinin 100,000 kopya /ml üzerinde olmasıdır.

Retinit HIV ile enfekte hastalarda CMV'in neden olduğu en sık görülen son-organ hastalığıdır. CMV enfeksiyonları ART tedavileri öncesi dönemde yaklaşık %30 hastada retinite neden olurken; bu tedavilerin kullanımı ile görülme sıklığında önemli oranda azalma olmuştur. Ayrıca enfeksiyon geliştikten sonra tekrarlanma oranları da düşmüştür. CMV için tedavi alan hastalarda, tedavinin kesilmesini takiben bağışıklıkta yeterli düzelme sağlanan ve CD4 T hücre sayısı 100 hücre/mm³ üzerinde olan olgularda retinit nüksü 0.03 kişi/yıl'dır. Bu nedenle, CMV tedavisine devamın gerekli olup olmadığını ortaya koymak için düzenli oftalmolojik takip gerekir.

Klinik

Hastaların üçte ikisinde tek taraflıdır, ama immün iyileşmenin olmadığı veya tedavi almayan hastalarda çoğunlukla bilateral görülür. ART veya spesifik CMV tedavisi almayan hastalarda retinit 10 - 21 gün içinde ilerler. Granülasyon, ön kamarada beyazlama ve atrofik gliotik skar oluşur.

Diğer tutulum bölgeleri; CMV'e bağlı kolit ve özefajittir. Nadiren pnömoniye neden olur. Santral sinir sistemi tutulumu olarak demans, ventriküler ensefalit ve poliradikülomyelopatiler görülür.

Tanı

Kanda antijen tespiti, kültür veya PZR ile son-organ tutulumu tanısının konulması pozitif prediktif değerinin düşük olması nedeniyle tercih edilmemelidir. Negatif serum veya plazma PZR testi de CMV son-organ hastalığını ekarte ettirmez.

CMV retiniti olan hastalarda tanı; klinik tanıya ek olarak tedaviye cevabın olmasıyla konur, bunun yanı sıra vitreusta CMV DNA % 80, kanda ise %70 civarında saptanır. BOS, vitreus veya humor aközde PZR ile değerlendirmek faydalı olabilir; pozitif sonuç tanıda değerli olmasına rağmen PZR'nin güvenilirliği düşüktür.

Tanıda serolojik testlerin değeri yoktur, fakat negatif CMV IgG tanıdan uzaklaşmada yararlıdır.

Özafajit ve kolitte endoskopi ve histopatolojik değerlendirme (intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri) önemlidir.

Pnömoni tanısı koymak için klinik ve interstisyel pnömoni saptanmasının dışında akciğer biyopsisi yapılabilir.

Tedavi

CMV'nin neden olduğu hastalıkları önlemenin en önemli şartı CD4 T hücre sayısının 100 hücre/ mm³ üzerinde olmasını sağlayacak ART başlanması ve kullanımına devam edilmesidir.

CMV Retiniti

CMV retiniti için başlangıç tedavisi lezyonların yeri ve şiddeti, immünyüpresyonun düzeyi ve diğer faktörler göz önüne alınarak hastaya özel planlanmalıdır. Diğer gözün de tutulumunu önlemek, hasarı ve mortaliteyi azaltmak açısından sistemik tedavi önemlidir. Oral valgansiklovir, IV gansiklovir veya IV gansikloviri takiben oral valgansiklovire devam edilmesi, IV foscarnet ve IV sidofovir seçeneklerinin hepsi CMV retinitinin tedavisinde etkindir.

Başlangıç Tedavisi ve Devamı

Intravitreal gansiklovir (2 mg/enjeksiyon) veya foscarnet (2.4 mg/enjeksiyon) 1-4 doz 7-10 gün. İlacın göz içi daha yüksek seviyelere ulaşması enfeksiyonun daha hızlı kontrolünü sağlar. Buna ilave olarak 14-21 gün valgansiklovir 900 mg oral günde iki defa, daha sonra günde bir 900 mg ile devam edilir.

Alternatif Tedavi

Yukarıda listelenen intravitreal enjeksiyonlara ilave olarak aşağıdakilerden biri seçilebilir;

- 14-21 gün gansiklovir, 5 mg/kg IV günde iki defa, daha sonra günde 5 mg/kg IV ya da
- 14-21 gün gansiklovir, 5 mg/kg IV günde iki defa, daha sonra günde bir valgansiklovir 900 mg oral ya da

- 14-21 gün foskarnet 60 mg/kg IV günde üç defa veya 90 mg/kg IV günde iki defa, daha sonra tek doz 90-120 mg/kg IV ya da
- 2 hafta sidofovir 5 mg/kg/hafta IV, sonra iki haftada bir 5 mg/kg (probenisid ile birlikte)

Periferik Lezyonlar İçin

ART ile immün düzelme sağlanıncaya kadar 3-6 ay yukarıdaki listede yer alan sistemik CMV antiviral tedavisinin biri kullanılır.

IRU (immün recovery uveit)

İmmün düzelme sırasında ortaya çıkabilecek yeni lezyonların gelişme sıklığını mevcutta var olan CMV retinitinin tedavi edilmesi azaltacaktır. Gelişen bu lezyonlar immün sistemin tekrar toparlanması ile ilişkilidir.

IRU Tedavisi: Kısa süreli perioküler veya sistemik steroid.

CMV Retinitinde Tedavinin Kesilmesi

Tedavi en az 3-6 ay süreyle ve lezyonlar inaktif olana kadar ve 3-6 aylık ART ile CD4 T hücre sayısı 100 hücre/mm³ üzerine çıkıncaya kadar devam edilir.

Tedavi göz hekimi ile görüşüldükten sonra kesilmelidir. CD4 T hücre sayısında artış oluncaya kadar lezyonların takibi gerekir.

Tedavi sonlandırıldıktan sonra da her 3 ayda bir oftalmolojik takip, nüks veya IRU erken saptanması açısından sürdürülür.

İdame tedaviye tekrar başlama: CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³.

CMV özofajit veya kolitinde tedavi

Dozlar CMV retiniti ile aynıdır.

Tercih Edilen Tedavi

Gansiklovir 5 mg/kg IV günde iki defa veya oral alımı ile yeterince gastrointestinal absorpsiyonu olan hastalarda valgansiklovir 900 mg oral günde iki defa.

Alternatif Tedavi

Foskarnet IV 60 mg/kg günde üç defa veya 90 mg/kg günde iki defa (gansiklovir direnci veya toksisitesi olan hastalarda)

Oral alım ile yeterince absorpsiyonu olan hastalarda valgansiklovir.

Hafif durumlarda; gecikmeden ART başlanan hastalarda CMV tedavisi verilmeyebilir.

Tedavi Süresi

21-42 gün ya da belirti - bulgular düzelene kadar

Tanımlanmış CMV pnömonisi

Dozlar CMV retiniti ile aynıdır. HIV hastalarında CMV pnömonisi için tedavi deneyimi sınırlıdır. Gansiklovir veya foskarnetin IV olarak verilmesi uygun seçeneklerdir. Oral valgansiklovirin rolü kanıtlanmamıştır. En uygun tedavi süresi tespit edilmemiştir.

CMV nörolojik tutulumu

Dozlar CMV retiniti ile aynıdır. Tedavi en kısa sürede başlanmalıdır. Gansiklovir IV ve foskarnet IV kombinasyonu hastalığın stabilizasyonu ve tedaviye yanıtı maksimize etmek için tercih edilir. En uygun tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiştir ve oral valgansiklovirin tedavide rolü kanıtlanmamıştır. Viral baskılama ve immün düzelme için ART verilmesi çok önemlidir.

12.3.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Cytomegalovirus disease. Last updated and reviewed November 4, 2015); P: N1-15
Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdfJabs
2. DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2002;133(1):48-61.
3. Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):397-408.
4. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 1995;172(2):527-531.
5. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS* 1997;11(3):F21-28.
6. Laine L, Bonacini M, Sattler F, Young T, Sherrod A. Cytomegalovirus and Candida esophagitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(6):605-609
7. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(23):1491-1497.
8. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1365-1373
9. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(1):23-31.
10. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials* 2006;7(1):1-9.
11. Torriani FJ, Freeman WR, Macdonald JC, et al. CMV retinitis recurs after stopping treatment in virological and immunological failures of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14(2):173-180.

12.4. Kriptosporidoz

Kriptosporidoz fekal oral yolla bulaşan, ince barsak mukozasını enfekte ederek ishale neden olan paraziter bir barsak hastalığıdır. İnsandan insana bulaş sık görülür. Protozoa cinsi bir parazit olan Kriptosporidiumun, *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum* ve *Cryptosporidium meleagridis* türlerinin insanlarda enfeksiyon etkeni olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde, AIDS hastalarında en sık saptanan kronik ishal nedeni kriptosporidumdur. CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olan hastalarda ekstraintestinal kriptosporidoz riski de yüksektir.

Klinik tablolar

İnkubasyon periyodu yaklaşık 10 gündür. Hastalık genellikle bulantı, kusma ve karın alt bölgesinde krampların eşlik ettiği bir ishal tablosu ile kendini gösterir. Kriptosporidoz asemptomatik seyir gösterebileceği gibi ağır bir diyare tablosu ile de karşımıza çıkabilir. Genellikle ateş yoktur. İmmünkompetan kişilerde semptomlar birkaç günde kaybolur. CD4 sayısı <200 hücre/mm³ olan AIDS olgularında genellikle kronik hastalık oluşturur. Kronik kriptosporidoz AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alır. Enfeksiyon tablosunun uzadığı CD4 hücre sayısı düşük bireylerde parazit, safra yolları ve pankreatik kanalları enfekte ederek papiller stenoza neden olabilir. Bunun sonucunda sklerozan kolanjit ve pankreatit tablolarına yol açabilir. CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan olgularda ise şiddetli ishal, su ve elektrolit kaybı nedeniyle ölüm sebebi olabilir.

Tanı

Tanı dışkı veya enfekte dokuların modifiye asidorezistan yöntemiyle boyanarak parazit ve ookistlerinin mikroskopik olarak gösterilmesi ile konur. Laboratuvar olanaklarına göre dışkıda antijen arayan ELISA kitleri, direkt immunfloresan, immün kromotografik testler ve PCR yöntemleri de tanıda kullanılabilir.

Temasin önlenmesi

Parazitin kaynağı genellikle hayvanlar, kontamine sular ve gıdalardır. Ookistler gıda ve içme sularının yanı sıra, yüzme havuzları, göletler ve diğer su kaynaklarını kontamine edebilir. HIV pozitif olgular, şebeke suyu içmemeli (parazitin klorlamaya dirençli olması nedeniyle), ırmak, göl, yüzme havuzlarında yapılan aktiviteler sırasında su yutulmamasına dikkat etmelidirler.

Etken ile temasin azaltılmasında en etkili yöntemlerden biri el yıkamadır.

Bu nedenle HIV ile enfekte bireylere;

- İnsan dışkısı ile temas durumunda,
- Evcil veya diğer hayvanlarla temastan sonra,
- Bahçe bakımı veya toprakla temas gerektiren işlerden sonra
- Yemekten veya yemek hazırlamadan önce
- Cinsel temas öncesi ve sonrasında mutlaka el yıkamaları gerektiği anlatılmalıdır.

Hayvan besleyen kişiler hayvan dışkısı ile temas etmeleri gerektiğinde eldiven kullanmalıdır.

Korunma ve Tedavi

HIV ile enfekte bireylere hastalığın erken döneminde uygun ART'nin başlanması hastalıktan korunmanın ön önemli basamaklarından biridir. *Mycobacterium avium complex* profilaksisi için başlanan klaritromisin ve rifabutinin kriptosporidium için de koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Ancak profilakside bu ajanların kullanılmasını önermek için eldeki veriler yetersizdir.

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Ağır olgularda sıvı ve elektrolit replasmanı tedavinin temelini oluşturur.

ART başlanması ile immün sistemin düzelmesi sonucunda kriptosporidiozun oluşturduğu ishal tablosu kendiliğinden düzelir. Hayvan modellerinde ve invitro çalışmalarda, HIV proteaz inhibitörlerinin (PI) *Cryptosporidium* türlerini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu nedenle kriptosporidium enfeksiyonu saptanan HIV olguları eğer ART kullanmıyorsa, başlanacak olan kombinasyon tedavisinde proteaz inhibitörlerinin yer alması önerilmektedir.

İshal sayısı fazla olan olgularda, antiretroviral ilaçların emilimini arttırmak amacıyla loperamid gibi barsak pasajını yavaşlatan ajanlar kullanılabilir. Antiretroviral tedavi olmadan hiçbir tedavinin etkinliği gösterilememiştir.

Nitazoksanidin üç gün süreyle, günde iki kez 500 mg dozda kullanıldığı olgularda ishalin gerilediğini, dışkıda kriptosporidium ookistlerinin kaybolduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. CD4 sayısı <50 hücre /mm³ olan kriptosporidozlu HIV pozitif olguların dâhil edildiği bir çalışmada 14 gün süreyle günde iki kez 500-1000 mg

nitazoksanid kullanıldığında diyarenin büyük oranda kaybolduğu, parazitolojik kr elde edildiği bildirilmiştir.

Paromomisin intestinal amibiasiz tedavisinde kullanılan ancak kriptosporidoz tedavisinde onayı olmayan, absorbe olmayan bir aminoglikozid türevidir. Kriptosporidoz tedavisinde kullanımını ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak etkinliğinin sınırlı olduğu bildirilmektedir. ART ile birlikte kullanıldığında daha iyi sonuçlar alındığı gözlenmiştir. Oral yolla 500 mg dozda günde 4 kez olmak üzere 14-21 gün kullanımını önerilmektedir.

Antidiyareik olarak kullanılmak üzere onay alan barsaklardan absorbe olmayan bir rifampisin derivativesi olan rifaksiminin kriptosporidozlu AIDS olgularında kullanımını ile ilgili ilk sonuçlar umut vericidir.

12.4.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 06.03.2019
2. HIV 2015/16. The 23rd edition. Eds. Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh. Hamburg, Bonn – September 2015. Erişim adresi: <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hiv-2015-16-complete.pdf>. Erişim tarihi: 06.03.2019
3. Deniz Gökengin, Behice Kurtaran, Volkan Korten, Fehmi Tabak, Serhat Ünal. HIV/AIDS Tanı İzleme ve Tedavi El Kitabı. Sürüm 1. Ed. Kasım 2018. Erişim adresi: <http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/uploads/files/HIV%3AAIDS%20Eİ%20Kitab%C4%B1%282%29.pdf>. Erişim tarihi: 06.03.2019
4. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.0. October 2018. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 06.03.2019

12.5. Progresif Multifokal Lökoensefalopati: (PML) /JC Virus Enfeksiyonu

PML santral sinir sisteminin ciddi demiyelizan bir hastalığıdır. HIV enfeksiyonu, hematolojik hastalıklar, rituksimab, natalizumab veya efalizumab gibi monoklonal antikör tedavileri kullanımı sırasında görülebilen fırsatçı bir enfeksiyondur. Etken bir polyoma virüs olan JC virüstür. Virüs ilk kez John Cunnigham isimli bir hastadan izole edildiği için bu ismi almıştır. Jakob Creutzfeld sendromu ile polyoma JC virus hastalığının bir ilişkisi yoktur. Farklı toplumlarda yapılan seroprevalans çalışmalarında polyoma virusun beklenenden daha sık görüldüğü anlaşılmaktadır. Primer enfeksiyon çocukluk çağında asemptomatik olarak seyreder. Çoğu bireyde asemptomatik taşıyıcılık gelişir. Persistan enfeksiyon oranı % 80'lere kadar çıkabilmektedir. Enfekte bireylerde kemik ve böbrekler virusun önemli bir rezervuarıdır. Sellüler immünitinin bozulduğu durumlarda virus reaktif olur. Hastalık tablosu açığa çıkar. Virus lökositler içinde santral sinir sistemine taşınır. Santral sinir sisteminde oligodendrositleri etkiler. Multifokal demiyelinizasyon odaklarını oluşturur. Hastalık serebral hemisferlerin beyaz cevherini tutar. Serebellum ve gri cevher nadiren etkilenir.

Serebral toksoplazmozdan sonra ikinci sıklıkla görülen fırsatçı enfeksiyondur. ART' nin devreye girmesinden sonra hastalık seyri oldukça yavaşlamıştır. Ancak ART'ye rağmen tam remisyona sağlanması zordur. Antiretroviral tedavi sırasında Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu (BYYS) gelişebilir.

Klinik:

PML için tipik tablo sinsi başlangıçlı giderek ilerleyen fokal nörolojik bozukluklardır. Lezyonlar beynin her bölgesinde görülebilir. Semptomlar demiyelinizasyonun geliştiği bölgeye göre değişir. Konsantrasyon bozukluğundan, pareziye kadar geniş bir spektrumda nörolojik değişiklikler görülebilir. Mono veya hemiparezi , konuşma, görme, koordinasyon bozuklukları, dismetri, ataksi ve epileptik nöbetler gelişebilir. Spinal kord tutulumu nadirdir. Optik sinir tutulmaz. Lezyonları HHV6 enfeksiyonu ve HIV lökoensefalopatisinden ayırmak güçtür.

Tanı:

Tanı klinik değerlendirme ve radyolojik yöntemlerle konur. MRI tanı açısından tomografiye göre daha spesifiktir. Lezyonlar genellikle asimetriktir. ART başlanmasından sonra lezyonlar genişleyebilir.

Beyin omurilik sıvısında spesifik bir inflamasyon bulgusu yoktur. Protein hafif artmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile JC virüs DNA pozitif saptanabilir. Negatif PCR sonucu tanıyı ekarte ettirmez. Bu tür olgularda stereotaksik beyin biyopsisi tanıya yardımcı olabilir.

Tedavi:

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide mutlak öncelik ART' ye verilmelidir. ART ile immün sistemin toparlanması PML prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Ancak ART tedavisinin ilk haftası ve ayları arasında klinik tabloda bozulma radyolojik bulgularda ilerleme ile kendini gösteren PML-BYYS tablosu gelişebilir. YYS tablosu gelişen olgularda kortikosteoid tedavisi düşünülebilir. Steroid dozu ve süresi ile ilgili kesin bir öneri olmamakla birlikte tedaviye yüksek doz metil prednizolon (3-5 gün süreyle 1gr/gün dozda) veya intra venöz deksametazon (3-5 gün süreyle 0.3 mg/kg/gün dozda) ile başlanıp, takiben oral prednizolon ile (1mg/kg/ gün dozda) devam edilip, zaman içinde doz azaltılarak 2-6 ay içinde kesilebilir.

12.5.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 03.03.2019
2. Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh. Hamburg, Bonn. HIV 2015/16. The 23rd edition. Eds. – September 2015. Erişim adresi: <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hiv-2015-16-complete.pdf>. Erişim tarihi: 03.03.2019
3. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.0. October 2018. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 03.03.2019

12.6. Kriptokok Enfeksiyonu

Kriptokokkoz, AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alan sistemik seyirli fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. En önemli rezervuar kuşlardır. Bulaşta kuş çıkartıları önemli rol oynar. HIV ile enfekte bireylerde kriptokok enfeksiyonu genellikle subakut menenjit veya meningoensefalit tablosu ile karşımıza çıkar. Etken çoğu zaman *Cryptococcus neoformans* olup, nadiren *Cryptococcus gatti*' ye bağlı klinik tablolar da gelişebilir. Olguların büyük bir bölümünün CD4 T lenfosit sayısı 100 hücre/mm³ ün altındadır. Tedavi edilmediğinde hastalık fatal seyir gösterir.

Semptom ve bulgular:

İnhalasyon yoluyla vücuda giren mikroorganizma önce akciğerlere yerleşir. Nonproduktif öksürük, dispne ve göğüs ağrısının ön planda olduğu, akciğer grafisinde lobar veya nodüler infiltrasyonlar ile seyreden izole pulmoner enfeksiyon tablosu gelişebilir. HIV pozitif olgularda genellikle hematogen yayılım ile dissemine olur. Vücuttaki tüm organ ve sistemler etkilenir. En sık gözlenen klinik tablo menenjit ve meningoensefalittir. Menings iritasyon bulguları genellikle görülmez. Ateş, baş ağrısı, kişilik değişikliği, konfüzyon, letarji ve şuur kaybı başlıca belirtiler olup, hastalık bir kaç gün içinde hızla ilerler. Parezi, işitme ve görme ile ilgili şikayetler, kranial sinir tutulumları görülebilir. Hematojen yayılım sırasında cilt ve lenf bezi tutulumları olabilir.

Tanı:

Ensefalit olgularının % 60-80' ininde beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı ≥ 25 cm H₂O üzerine yükselmiştir. BOS incelemesinde protein düzeyi hafif artmıştır. Glukoz konsantrasyonu normal veya hafif düşük olabilir. Lenfosit hakimiyetinde bir hücre artışı söz konusudur. Hastalığın tanısı BOS mikroskopisi, kültür veya kriptokokkal antijen pozitifliğinin gösterilmesi ile konur. BOS' da çok az inflamatuvar hücre görülmesine rağmen çini mürekkebi ile hazırlanan preparatlarda çok sayıda kapsüllü mantar formları gösterilebilir.

Kriptokok menenjiti gelişen HIV olgularının % 55'inde kan kültürü, % 95'inde ise BOS kültüründe ortalama 7 gün içinde kriptokok üremesi saptandığı bildirilmiştir. Olguların % 60-80' inde çini mürekkebi boyaması ile kapsüllü mayalar görülebilir. Olguların büyük çoğunluğunda BOS'da kriptokok antijeni pozitif saptanır. Hem menenjit hem de menenjit

dışı kriptokok enfeksiyonlarında serumda kriptokok antijeni genellikle pozitifdir. Antijen saptamada, lateks aglutinasyon ve ELISA testleri kullanılabilir.

Menenjit ve menenjit dışı diğer kriptokok enfeksiyonlarında serum kriptokok antijen testi semptomların başlamasından haftalar hatta aylar önce pozitif saptanır. Serumda kriptokok antijeni pozitif saptanan olgularda lomber ponksiyon yapılarak menenjit dışlanmalıdır. Kriptokok menenjitinde BOS kriptokok antijen testi genellikle pozitifdir.

Hastalıktan korunma

Kriptokok doğada yaygın olarak bulunan bir mantardır. Özellikle kuş dışkıları ile temas risklidir.

CD4 T lenfosit sayısı ≤ 100 hücre/mm³, olan HIV pozitif olgular ciddi risk altındadır. Ancak maliyet, ilaç etkileşimleri ve potansiyel antifungal ilaç direncine neden olabileceği göz önüne alınarak primer profilaksi önerilmemektedir.

Tedavi:

Kriptokok enfeksiyonunun tedavisi; indüksiyon, konsolidasyon ve idame olmak üzere üç aşamadan oluşur.

İndüksiyon Tedavisi: (En Az İki Hafta)

Klinik düzelme sağlanana ve BOS kültürleri negatifleşene kadar en az iki hafta süreyle uygulanmalıdır.

Tercih Edilen Tedavi Rejimleri

- Lipozomal amfoterisin B 3–4 mg/kg/gün IV + flusitozin 100 mg/kg/gün oral veya,
- Amfoterisin B deoksikolat 0.7–1.0 mg/kg IV + flusitozin 100 mg/kg/gün oral

Alternatif Rejimler

- Amfoterisin B lipid kompleks 5 mg/kg/gün IV + flusitozin 100 mg/kg/gün oral veya ,
- Lipozomal Amfoterisin B 3–4 mg/kg/gün IV + flukonazol 800 mg /gün oral veya IV veya,
- Amfoterisin B (deoksikolat 0.7-1.0 mg/kg IV/gün) + flukonazol 800 mg/gün oral veya IV

Konsolidasyon Tedavisi (indüksiyon tedavisini takiben en az 8 hafta)

Klinik tablo düzeliyor, BOS kültürü negatifleştikten sonra başlar. Duyarlılık test sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

Tercih Edilen Rejim

- Flukonazol 400 mg/gün oral veya IV

Alternatif Rejim

- Itrakonazol 200 mg oral günde iki kez

İdame Tedavisi:**Tercih Edilen Rejim**

- Flukonazol 200 mg oral, en az bir yıl süreyle

İdame Tedavisini Sonlandırma

İndüksiyon ve konsolidasyon tedavilerini tamamlayıp en az 1 yıldır idame tedavisi alan ve;

- Kriptokok enfeksiyonu açısından asemptomatik, ve
- ≥ 3 ay süreyle CD4 T lenfosit sayısı ≥ 100 hücre/mm³ ve
- Etkin ART ile HIV-RNA'nın baskılanmış olması durumunda idame tedavisi sonlandırılabilir.

İdame Tedavisine Yeniden Başlama:

- CD4 T lenfosit sayısının ≤ 100 /mm³ olması durumunda idame tedavisine yeniden başlanmalıdır.

Santral Sinir Sistemi Tutulumu Olmayan Diffüz Pulmoner Kriptokokkoz Ve Ekstrapulmoner Kriptokokkoz Tedavisi:

- Santral sinir sistemi hastalığı tedavisi ile aynı tedavi önerilir.

Kriptokok tedavisi başlanmadan önce veya antifungal tedavinin erken döneminde başlayan antiretroviral tedavi ile Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu olarak bilinen şiddetli bir inflamatuvar yanıt (BYYS) oluşur. Bu nedenle ART başlama zamanı önem taşımaktadır. ART' nin kriptokok konsolidasyon tedavisi tamamlanana kadar (en az 2 hafta) ertelenmesi önerilmektedir.

BYYS'nin tedavi başarısızlığından ayırt edilmesi güçtür. BYYS tanısı konan olgularda gelişen semptomları azaltmak için kortikosteroid tedavisi denenebilir. Amfoterisin B ve tenofovir içeren bir ART rejiminin birlikte kullanılması durumunda renal toksisite riskinin artacağı akılda bulundurularak olgular yakın takip edilmelidir. Flusitozin de renal toksisitesi olan bir ajan olduğundan gereğinde doz ayarı ve ilaç kan düzeyi takibi yapılmalıdır.

12.6.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi:02.02.2019
2. Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh.Hamburg, Bonn HIV 2015/16. The 23rd edition.Eds. – September 2015. Erişim adresi: <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hiv-2015-16-complete.pdf>. Erişim tarihi: 02.02.2019.
3. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.0. October 2018. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 02.02.2019

12.7. Bartonella Enfeksiyonları

Bartonella türlerinin neden olduğu hastalıklar arasında kedi tırmığı hastalığı, retinit, siper ateşi, relaps ile seyreden bakteriyemi, endokardit, basiller anjiomatozis (BA) ve basiller peliozis hepatis yer almaktadır. Bu hastalıklardan BA ve basiller peliozis hepatis sadece bağışıklığı baskılanmış bireylerde görülmektedir. BA etkeni Bartonella quintana veya Bartonella henselae'dir ve sıklıkla HIV enfeksiyonunun geç döneminde, ortalama CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda görülmektedir. HIV enfekte olgularda, bartonella türleri kronik bir hastalık oluşturmakta, aylar, hatta yıllarca devam eden BA lezyonları veya intermittan bakteriyemi görülmektedir. Hastalık kedi ile temas veya vücut biti enfestasyonu ile ilişkilidir.

BA lezyonları tüm organlarda görülmekle birlikte en kolay fark edilen deri tutulumudur. Kaposi sarkomu, piyojenik granülom ve diğer deri bozuklukları ile karışabilir. Hematojen yayılım ile dissemine enfeksiyon gelişir. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı sık olarak görülür. İleri dönem AIDS olgularında (CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³) nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında bu enfeksiyon da yer almalıdır. Ayrıca kültür negatif endokardit olgularında da etken olabilir.

Kesin tanı biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile konur. HIV enfekte hastalarda serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü belirsizdir. Kültürde üretmek zordur. Polimerize zincir reaksiyonu geliştirilmiş olmakla birlikte kullanımı henüz yaygın değildir.

Korunma yöntemleri arasında özellikle ileri dönem AIDS olgularının (CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³), bit enfestasyonu olan kediler ve bit dışkısı ile temasının önlenmesi; evsiz veya marjinal koşullarda barınan kişilerin vücut biti enfestasyonu açısından bilgilendirilmesi yer almaktadır.

Bartonella enfeksiyonları için tedavi önerileri Tablo 41'de yer almaktadır. Daha önce ART başlanmamış olan hastalarda Bartonella SSS lezyonu veya oftalmik tutulum saptanırsa, ART başlanmadan önce 2 ile 4 hafta doksisisiklin ve rifampisin ile tedavi önerilir. Gebe kadınlarda tedavide eritromisin kullanılabilir.

Tablo 41. Bartonella Enfeksiyonları İçin Tedavi Önerileri

Bartonella Enfeksiyonları İçin Tedavi Önerileri	
Primer Profilaksi	Önerilmez
Tedavi	<p>Önerilen Tedavi</p> <p>Basiller Anjiyomatozis, Peliosis Hepatis, Bakteriyemi, Osteomyelit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksisisiklin 100 mg PO veya IV her 12 saatte bir (AII), veya • Eritromisin 500 mg PO veya IV her 6 saatte bir (AII) <p>SSS Tutulumu Olan Olgular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksisisiklin 100 mg PO veya IV her 12 saatte bir +/- rifampisin 300 mg PO veya IV her 12 saatte bir (AIII) <p>Kanıtlanmış Bartonella Endokarditi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Doksisisiklin 100 mg IV her 12 saatte bir + gentamisin 1 mg/kg IV her 8 saatte bir) x 2 hafta süreyle, takiben doksisisiklin 100 mg IV veya PO her 12 saatte bir (BII), veya • Renal yetmezliği olan hastalarda: (doksisisiklin 100 mg IV her 12 saatte bir + rifampisin 300 mg IV veya PO her 12 saatte bir) x 2 hafta süreyle, takiben doksisisiklin 100 mg IV veya PO her 12 saatte bir (BII) <p>Diğer Ciddi Enfeksiyonlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksisisiklin 100 mg IV her 12 saatte bir + rifampisin 300 mg IV veya PO her 12 saatte bir, veya • Eritromisin 500 mg PO veya IV her 6 saatte bir + rifampisin 300 mg PO veya IV her 12 saatte bir (BIII) <p>Bartonella Enfeksiyonu İçin Alternatif Tedavi (Endokardit veya SSS İnfeksiyonu Hariç):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azitromisin 500 mg PO günde tek doz (BIII), veya • Klaritromisin mg PO günde iki kez (BIII) <p>Tedavi Süresi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En az 3 ay
Uzun Süreli Baskılama Tedavisi	<p>Uzun süreli baskılama tedavisi endikasyonu: ≥ 3 ay süreyle primer tedavi almasına rağmen relaps gelişen hastalarda CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ olduğu süre boyunca makrolid veya doksisisiklin önerilir (AIII).</p> <p>Uzun süreli baskılama tedavisinin kesilmesi (CIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> • En az 3 ile 4 ay süreyle tedavi almış olması ve • CD4 sayısının en az 6 ay süreyle > 200 hücre/mm³ olması • Bazı uzmanlar Bartonella titresinde dört-misli azalma da saptandıktan sonra tedavinin kesilmesini önermektedir.
Diğer Öneriler	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampisin güçlü bir hepatik enzim indükleyicisidir ve antiretroviral ilaçlar da dâhil olmak üzere birçok ilaç ile ilaç-ilâç etkileşimi olabilir.

12.7.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescent with HIV. Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 20.02.2019.

12.8. Sifiliz

Genel olarak HIV ile enfekte olgularda sifilizin klinik bulgu tanı ve tedavisi HIV ile enfekte olmayan bireylerle aynıdır. Ancak bazı çalışmalarda HIV enfeksiyonunun sifiliz bulgularını daha belirgin hale getirdiği ve hastalığın ilerleyişini arttırdığı bildirilmektedir. Erken sifiliz seyrinde de CD4 T lenfosit sayısında azalma ve viral yükte yükselme olmakta ve sifilize yönelik tedavi ile düzelmektedir.

Klinik

Primer sifiliz sıklıkla, hızla klasik şankr formuna ilerleyen ağrısız tek bir nodül ile ortaya çıkar. HIV enfeksiyonu olanlarda birden fazla veya atipik şankr görülebilir, primer lezyon olmayabilir veya gözden kaçabilir.

Sekonder sifilize ilerleme tipik olarak primer inokülasyondan 2-8 hafta sonra olur. Sekonder sifilizin en çok görülen belirti ve bulguları avuç içi ve ayak tabanlarını da tutabilen, maküler, makülopapüler, papüloskuamöz veya püstüler mukokütanöz lezyonlardır. Sıklıkla yaygın lenfadenopati, ateş, halsizlik, anoreksiya, artralji ve baş ağrısı gözlenir. Condyloma lata (nemli, düz, geniş gri-beyaz plaklar) görülebilir. Ülseratif lezyonlarda gelişen, keskin sınırlı, santral siyah kabuklu, papülopüstüler cilt lezyonlarıyla karakterize olan, Lues maligna, sekonder sifilizin nadir görülen bulgusudur. Hepatit, nefrotik sendrom, gastrit, pnömoni gibi organ organ tutulumları HIV enfeksiyonu olanlarda da görülebilir, ama normal popülasyondan daha sık değildir. Akut primer enfeksiyon ve sekonder sifilizli olgularda, konstitüsyonel semptomlar ve yanı sıra protein düzeyinde hafif yükselme ve lenfositik pleositoz gibi beyin omurilik sıvı anormallikleri ve fokal olmayan santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Sekonder sifiliz bulguları birkaç gün veya hafta sürebilir.

Latent sifiliz klinik belirti ve bulgular olmadan seropozitiflik saptanması olarak tanımlanmaktadır.

Tersiyer sifiliz, kardiyovasküler sifiliz ve gommatöz sifiliz formlarıyla yavaş bir seyir gösterir ve herhangi bir organı etkileyebilir.

Nörosifiliz, kranial sinir tutulumu, işitme ve görme bozuklukları, menenjit, inme, mental durumda akut veya kronik değişiklik, vibrasyon duyusunun kaybı gibi değişik klinik prezentasyonlar ile sifilizin herhangi bir evresinde görülebilir. HIV enfeksiyonlu

bireylerdeki nörosifiliz manifestasyonları, HIV enfeksiyonu olmayanlar ile benzerdir, ancak eşlik eden uveit ve menenjit daha sık görülür.

Tanı

Karanlık alan mikroskopisi ve doku ve eksüdatif lezyonlardan (gümüşleme boyası ile) *T. pallidum*'un saptanması erken sifiliz için kesin tanı yöntemleridir. Olası tanı için ise VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve RPR (rapid plasma reagin) gibi nontreponemal ve FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorbed), TPPA (*T. pallidum* particle agglutination), EIA (enzyme immunoassays), CIA (chemiluminescence immunoassays) gibi treponemal testler kullanılmaktadır.

Klasik tanı yöntemi, nontreponemal testler ile tarama ve pozitif çıkan sonucun treponemal bir test ile doğrulanmasıdır. Ancak günümüzde bazı merkezlerde EIA ve CIA ile tarama, sonuç pozitif çıkarsa nontreponemal testler ile kantite belirlenmesi yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemle ancak önceden tedavi almış olgular ve yalancı pozitif sonuç saptanmış olgular belirlenebilmektedir.

- Treponemal test pozitif, nontreponemal test negatif ise farklı bir antijenin kullanıldığı ikinci bir treponemal test çalışılmalı, ikinci test pozitif ise yeni bir temas veya önceden tedavi alma olasılıkları sorgulanmalı; fizik muayene yapılmalıdır. Primer enfeksiyondan şüphelenilirse tedavi edilmeli ve birkaç hafta içinde nontreponemal test tekrar edilmelidir. EIA/CIA ve treponemal testler pozitif, nontreponemal testler negatif ise ve hasta tedavi almamışsa, geç latent sifiliz olarak tedavi edilmelidir. İkinci treponemal test negatif ise tedaviye gerek yoktur. Sadece treponemal testleri pozitif, nontreponemal testleri negatif olan hastalarda BOS incelemesi önerilmemektedir.

Kraniyel sinir tutulumu, menenjit, inme, mental durumda değişiklik, işitme ve görme problemleri gibi nörolojik belirti ve bulguları olan her hasta nörosifiliz açısından değerlendirilmelidir. Nörolojik semptomlar olmasa bile, erken sifilizi olan HIV enfeksiyonlu olgularda protein düzeyinde artış ve pleositoz gibi BOS anormallikleri sık görülür.

Tablo 42. Sifiliz Tedavisi

Erken Dönem (primer, sekonder ve erken-latent sifiliz)	Önerilen tedavi Benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM tek doz
	Alternatif tedavi (penisilin alerjik hastalar için) Doksisiklin 100 mg oral 2x1 14 gün veya Seftriakson 1 g/gün IM veya IV 10-14 gün Azitromisin 2 g oral tek doz (diğ er seç enekler uygun olmadığında seç ilmeli, gebelerde ve ESE'lerde kullanılmamalıdır)
	Penisilin alerjisi, aynı zamanda uyum veya takip sorunu olan hastalar ve penisilin alerjisi olan gebeler desensitize edilmeli ve benzatin penisilin ile tedavi edilmelidir. Erken sifilizli gebelerde ilk dozdan bir hafta sonra ikinci kez benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM tek doz uygulanabilir.
Geç latent (>1 yıl) veya süresi bilinmeyen latent	Önerilen tedavi Benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM haftada bir üç kez
	Alternatif tedavi (penisilin alerjik hastalar için) Doksisiklin 100 mg oral 2x1 28gün, Penisilin alerjisi olan hastalarda uyum veya takip sorunu varsa desensitize edilmeli ve benzatin penisilin ile tedavi edilmelidir.
Geç Dönem (Tersiyer- kardiyovasküler veya gommatöz hastalık) Nörosifilizi dışlamak için BOS incelemesi yapılmalıdır	Önerilen tedavi Benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM haftada bir üç doz
Nörosifiliz, aurikular veya okuler hastalık	Önerilen tedavi Kristalize penisilin G, 18-24 milyon Ü IV /4 h veya sürekli infüzyon, 10-14 gün +/- Tedaviyi tamamladıktan sonra, Benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM/hafta, bir veya üç kez
	Alternatif tedavi Prokain penisilin G 2.4 milyon U+probenezid 500 mg oral 10-14 gün+/- Tedaviyi tamamladıktan sonra, Benzatin penisilin G 2.4 milyon U IM/hafta, üç kez Sulfa grubuna alerjisi olan hastalarda probenezid verilemeyeceğ inden prokain penisilin önerilmez.
	Penisilin alerjisi olan hastalara Penisilin desensitizasyonu önerilir, mümkün değilse, Seftriakson 2 g/gün IM veya IV, 10- 14 gün.

12.8.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 02.02.2019
2. Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh. Hamburg, Bonn. HIV 2015/16. The 23rd edition. Eds. – September 2015. Erişim adresi: <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hiv-2015-16-complete.pdf>. Erişim tarihi: 02.02.2019
3. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.0. October 2018. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 02.02.2019

12.9. Mycobacterium Avium Complex (MAC)

Etkin antiretroviral tedavi veya profilaksi almayan, HIV ile ilişkili ciddi bağışıklık yetmezliği olan hastalarda yaygın MAC hastalığı insidansı %20-40'tır. MAC enfeksiyonu tipik olarak CD4 T lenfosit sayısı $50/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda görülür. Ayrıca, ART'ye rağmen viral replikasyonun devam etmesi, HIVRNA>1,000 kopya/ml olması, geçirilmiş veya eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar, solunum yolu veya gastrointestinal sistemin MAC ile kolonizasyonu, olası T hücre defektini yansıtan M. avium antijenlerine in-vitro lenfoproliferatif bağışık yanıtta azalma, MAC enfeksiyonuna artmış duyarlılık ile ilişkilidir.

ART almayan, ileri bağışıklık yetmezliği olan HIV/AIDS olgularında MAC hastalığı tipik olarak yaygın çoklu organ tutulumu ile seyreden bir enfeksiyondur. Semptomlar başlangıçta minimal olabilir ve saptanabilir mikobakteriyemiden birkaç hafta önce görülebilir. Semptomlar; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, ishal ve abdominal ağrıdır.

Laboratuvar tetkiklerinde, anemi ve karaciğer alkalen fosfataz düzeyinde yükselme, özellikle yaygın MAC hastalığında saptanan bulgulardır. Fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati (paratrakeal, retroperitoneal, paraaortik ve daha az sıklıkta periferik) belirlenebilir. Lokalize hastalıkta tutulan organa göre fizik muayene ve laboratuvar bulguları ortaya çıkabilir.

MAC hastalığının lokalize tutulumu, ART alan ve CD4 sayısı yükselen hastalarda görülür. Lokalize tutulumlar; servikal, intraabdominal veya mezenterik lenfadenit, pnömoni, perikardit, osteomyelit, cilt ve yumuşak doku abseleri, genital ülserler ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır. Lokalize tutulumlar aynı zamanda BYYS göstergesi olarak da ortaya çıkabilir.

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan BYYS, genellikle bakteriyemi olmamasına rağmen, aktif MAC enfeksiyonundan klinik olarak ayırt edilemez. Tüberküloza benzer şekilde, MAC ile ilişkili BYYS, subklinik (tanı konulmamış) MAC hastalığı olanlarda görülen BYYS (maskelenmemiş BYYS); veya tanı konulmuş MAC hastalığı olanlarda ortaya çıkan BYYS (paradoksal BYYS) şeklinde olabilir. BYYS'in her iki şekli, özellikle ileri derecede bağışıklık yetmezliği olan, ART başlanan ve CD4 sayısında belirgin iyileşme ($\geq 100/\text{mm}^3$) olan hastalarda görülür.

TB'de olduğu gibi BYYS, benign kendini sınırlayan veya ciddi seyirli olabilir, süreklilik gösteren semptomların varlığında, sistemik antienflamatuvar veya kortikosteroid tedavisi kullanıldığında yanıt alınır.

Dissemine MAC hastalığının kesin tanısı uygun klinik bulguları olan hastada MAC suşlarının kan, lenf nodu, kemik iliği ve normalde steril olan diğer doku ve vücut sıvısı örneklerinde üretilmesi ile konulur. Spesifik tanımlama DNA probları, HPLC (high performance liquid cromotography) veya biyokimyasal testlerle de yapılabilir.

Dışkı ve doku biyopsi materyalinde ARB boyama ve kültür, radyolojik görüntüleme ve fokal enfeksiyon bölgesinden organizma izolasyonunu amaçlayan diğer ek tetkikler tanıyı desteklemeye yarar.

Solunum yolu veya gastrointestinal sistemde MAC izole edilmesi kolonizasyonu gösterir ve yaygın hastalığa öncül olabilir. Ancak solunum veya gastrointestinal sistem örneklerinde MAC taranması veya asemptomatik kolonizasyonun tedavi edilmesi önerilmez.

MAC hastalığı tanısı alan hastaya ART en kısa zamanda, mümkünse MAC tedavisi ile birlikte başlanmalıdır.

Tablo 43. Yaygın Mycobacterium Avium Complex Hastalığı Profilaksi ve Tedavisi

Yaygın MAC hastalığı primer profilaksisi

Hemen ART başlanacak hastalara, CD4 sayısından bağımsız olarak, MAC profilaksisi önerilmez.

Primer profilaksi başlama endikasyonu

Viral yükte tam bir baskılama sağlayan ART kullanmayan hastalar, klinik değerlendirmeye dayanarak (bazı hastalarda mikobakteriyel kan kültürünü de içeren) yaygın MAC hastalığı dışlanan, CD4<50/mm³ olanlar

Tercih edilen tedavi

Azitromisin 1200 mg/hafta oral, veya
Klaritromisin 500 mgx2 /gün oral, veya
Azitromisin 600 mgx2/hafta oral

Alternatif tedavi

Rifabutin 300 mg/gün oral, bazı ARV ilaçlar ile doz ayarlaması gerekebilir.
Not: Rifabutin kullanılmaya başlanmadan önce aktif tüberküloz dışlanmalıdır.

Primer profilaksi kesilme endikasyonu

Efektif ART başlanması

Primer profilaksinin yeniden başlanması

CD4<50/mm³ (sadece viral yükte tam bir baskılama sağlayan ART almayanlarda)

Tablo 43. Yaygın Mycobacterium Avium Complex Hastalığı Profilaksi ve Tedavisi (Devam)

<p>Yaygın MAC hastalığı tedavisi</p> <p>Tercih edilen tedavi Direnci geciktirmek ve önlemek için en az 2 ilaç ile tedavi başlanmalıdır. Klaritromisin 500 mg x 2/gün oral + etambutol 15 mg/kg/gün oral, veya Azitromisin 500-600 mg + etambutol 15 mg/kg/gün oral, (eğer klaritromisin ile ilaç etkileşimi veya intolerans varsa) Not: Klaritromisin veya azitromisin için direnç testi önerilir.</p> <p>Alternatif tedavi İleri bağışıklık yetmezliği olanlarda ($CD4 < 50/mm^3$), mikobakteriyel yükü yüksek olanlarda ($> 2 \log CFU/ml$ kan) veya efektif ART tedavisi yoksa, 3. veya 4. ilaç eklenmesi düşünülmelidir.</p> <p>3. veya 4. ilaç seçenekleri Rifabutin 300 mg/gün oral (ilaç etkileşimlerine göre doz ayarlanır), veya Aminoglikozid: amikasin 10-15 mg/kg IV veya streptomisin 1 gr IV veya İM, veya Florokinolon: levofloksasin 500 mg /gün oral veya moksifloksasin 400 mg/gün oral</p> <p>Sekonder profilaksi Tedavi rejimleri ile aynıdır.</p> <p>Sekonder profilaksi kesilme endikasyonu En az 12 ay süren tedavinin tamamlanması MAC hastalığının semptom ve bulgusunun olmaması ART'ye yanıt olarak 6 aydan uzun süre $CD4$ sayısının $> 100/mm^3$ olması</p> <p>Sekonder profilaksinin yeniden başlanması $CD4 < 100/mm^3$ olması</p> <p>Diğer Durumlar Orta veya ciddi BYYS semptomları olan hastalarda NSAI kullanılabilir. BYYS semptomları sürerse, kısa süreli (4-8 hf) 20-40 mg prednizon eşdeğeri kortikosteroid kullanılabilir.</p>

12.9.1. Kaynaklar

1. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Erişim adresi: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Erişim tarihi: 02.02.2019.
2. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 9.0. October 2018. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi:02.02.2019.

BÖLÜM 13. UZUN SÜRELİ İZLEMDE METABOLİK VE DİĞER SORUNLAR

HIV enfeksiyonunda eşlik eden hastalıkların önlenmesi ve takibi bu olguların bakımının önemli bir parçası haline gelmiştir. HIV ile enfekte kişilerde eşlik eden durumlar kardiyovasküler, pulmoner, hepatik, metabolik, neoplastik, renal, kemik, santral sinir sistemi bozuklukları ve seksüel disfonksiyonlar olabilir. Eşlik eden bu tür bozuklukların ortaya çıkması, antiretroviral tedavinin yan etkilerine, HIV virüsünün kendisine, immün disfonksiyon/disregülasyona, kronik immün aktivasyon/inflamasyona bağlı olabilir.

HIV enfeksiyonunda eşlik eden hastalıkların takibi konusunda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, eşlik eden hastalıklara yönelik yaklaşım, ilgili başlıklarda mevcut ulusal/uluslararası tıbbi kılavuzlardan yararlanılarak ortaya konmuştur.

13.1. Yaşam Şeklinin Düzenlenmesi

13.1.1. Diyet Önerileri

Antiretroviral ilaçların optimal absorpsiyonu için gerekmediği sürece diyet düzenlemesi önerilmemektedir. Ancak genel olarak sağlıklı beslenme önerileri ve ideal kilonun sağlanması teşvik edilmelidir: Alınan kalori ile harcanan kalori oranının dengede tutulması, besinlerle alınan doymuş yağlar, kolesterol ve rafine karbonhidratların sınırlandırılması; sebze, meyve ve lifli tahıl ürünlerinin tüketilmesinin artırılması, şeker ilave edilmiş yiyecek ve içeceklerden kaçınılması, tuz alımının azaltılması (sodyum alımı <1.5 gr/gün), beyaz et (balık, derisiz tavuk) ve eğer isteniyor ise yağsız et tüketilmesi önerilmelidir. Eğer hastada “HIV’e bağlı erime” sendromu veya dislipidemi varsa diyetisyene yönlendirilmelidir. Hastaların boy, kilo ve vücut kütle indeksi (VKİ) ölçülmeli ve VKİ 18.5- 24.9 kg/m² olacak şekilde kilolu hastalar kilo vermeye teşvik edilmelidir. Ancak açlık diyeti, bağışıklık sistemi savunma mekanizmasını potansiyel olarak düşürdüğünden, önerilmez.

Alkol alımı, kadınlarda günde bir ve erkeklerde günde iki içkiden (<20-40 g/gün) fazla olmayacak şekilde kısıtlanmalıdır. Alkol alımı özellikli hastalarda (karaciğer hastalığı, ilaç uyum problemi, yeterli CD4 T hücre artışı olmayan, malign hastalık,

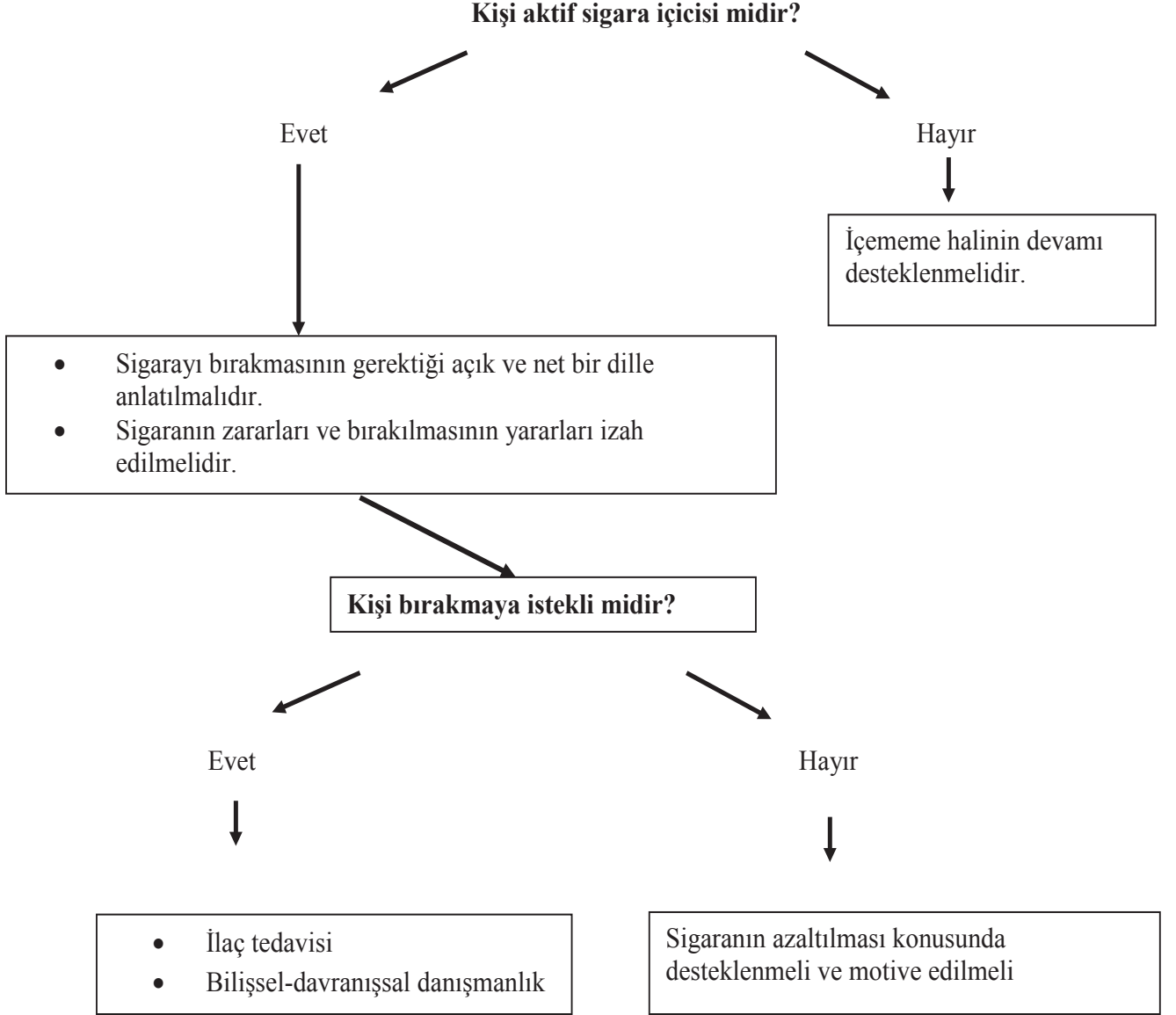
geçirilmiş tüberküloz, diyare ve alkol alımıyla ilişkili diğer hastalıkların varlığında) azaltılmalı veya kesilmelidir; kişiler bu yönde desteklenmelidir.

13.1.2. Sigaranın Bırakılması

Hasta sigara içiyorsa, sigarayı bırakmasıyla sigaraya bağlı hastalıkların ortaya çıkma risklerinin veya mevcut sigara nedenli hastalıklarının ilerlemesinin yavaşlayacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaya ilk vizitte ve sonraki her değerlendirmede aktif sigara içicisi olup olmadığı ve içiyorsa bırakmayı isteyip istemediği sorulmalıdır. Sigarayı bırakması önerilmelidir veya kendi başına bırakamıyor ise mutlaka sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmelidir. Hastanın değerlendirilmesi sırasında izlenecek akış şeması aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

Farmakoterapi olarak, nikotin yerine koyma tedavileri (nikotin yamaları, sakız, sprey) veya vareniklin ve bupropion gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Bupropion epilepside kontrendikedir ve Pİ'leri ve NNRTİ'leri ile etkileşebilir. Vareniklin depresyonu artırabilir. İlaç başlanacağı zaman ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. Bilişsel-davranışsal danışmanlıklar, uzmanlar tarafından üç-dört ay boyunca 30 dk. süreli bireysel veya grup toplantıları olarak verilebilir. Kişilerin motivasyonunu artırmak için, kişilere sigaranın akut ve kronik potansiyel etkileri anlatılmalı, HIV-pozitif bir bireyde sigaranın bırakılmasının getireceği yararlar gösterilmeli, sigarayı bırakmasının önündeki engeller belirlenmelidir. HIV-pozitif bireylerde bu uygulamalar kişi sigarayı bırakmaya hazır hale gelene kadar tekrarlanmalıdır.

Şekil 14. Sigara İçen HIV-Enfekte Bireylerde Yaklaşım (EACS 2018 Kılavuzundan Çevrilmiş ve Değiştirilerek Uyarlanmıştır)



13.1.3. Fiziksel Aktivite

HIV ile enfekte kişi, obezite, hipertansiyon ve diyabetin önlenmesi ve tedavisi için aktif bir yaşam tarzına yönlendirilmelidir. Günlük yaşamda merdiven çıkmaya, işe yürüyerek veya bisikletle gitmeye, yüzmeye ve yürüyüş yapmaya teşvik edilmelidir. Kişilere yoğun bir egzersiz yerine düzenli, orta düzeyde bir egzersiz önerilir. Kardiyovasküler zindelik için haftada en az 5 gün 30 dakika ritmik yürüyüş yapması tavsiye edilir.

13.2. Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi ve Dislipidemi

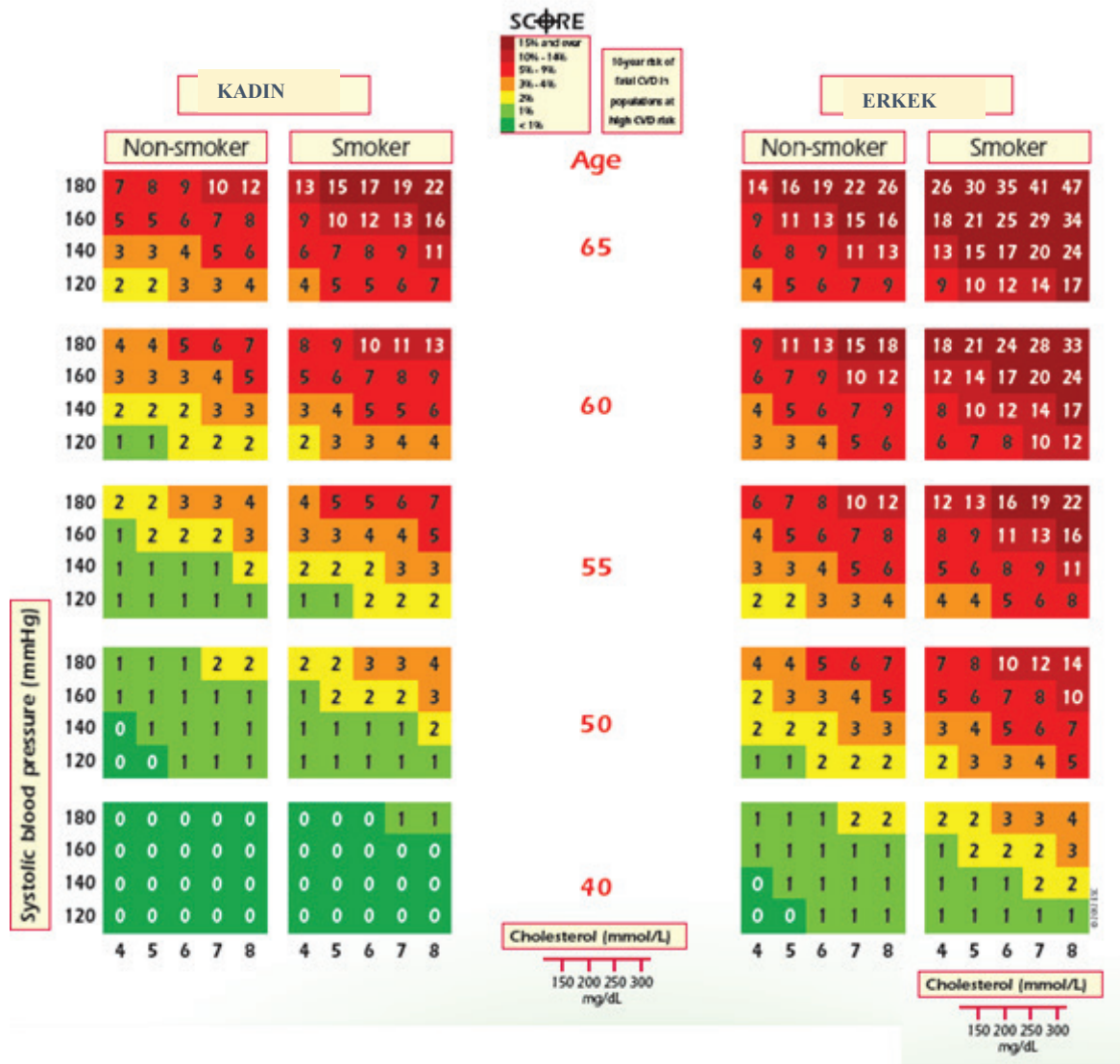
Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için uygulanacak girişimler, kişilerin tahmini kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine göre belirlenir. Özellikle yüksek KVH riski olan veya KVH öyküsü olan kişilerde farklı uzmanlık alanlarının desteği gereklidir.

On yıllık KVH riskinin hesaplanması için geliştirilmiş birçok hesaplama yöntemi mevcuttur. HIV pozitif hastalar için Framingham veya DAD (Data Collection on Adverse Effects on Anti-HIV Drugs Cohort) skorlaması gibi yöntemler önerilse de, farklı skorlama sistemlerinin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Günümüz kılavuzlarında önerilen, kişilere, ulusal kılavuzlarda kullanılan skorlama yöntemleriyle yıllık risk değerlendirmesinin yapılmasıdır. Kardiyovasküler risk skor hesaplama araçlarına online erişimler mümkündür (<https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>). DAD risk cetvelinin 18-75 yaş arası bireylerde geçerliliği gösterilmişken Framingham risk cetvelinin 30-75 yaş arasındaki bireylerde uygulandığı akılda tutulmalıdır.

Tüm dünyada kabul edilmiş tek bir hesaplama yöntemi olmadığı gibi Türk toplumuna özgü bir hesaplama yöntemi de mevcut değildir. Ancak Türk toplumu için uyarlanmış olan ve Türk Kardiyoloji Derneği ve Türk Endokrin Metabolizma Derneği tarafından 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplaması için önerilen bir risk hesaplama cetveli SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk cetvelidir. Skorlama sistemlerine online olarak erişilebilmektedir ve 40 yaş üstü bireylerde geçerli olduğu unutulmamalıdır. 40 yaş altı bireylerde kardiyovasküler risklerin varlığı belirlenmeli ve risk modifikasyonu sağlanmalıdır.

SCORE hesaplayıcısında bir kişinin 10 yılda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa (ASKVH) bağlı ölüm riskini hesaplamak için tabloda uygun cinsiyet, sigara

kullanımı ve yaşı içeren bölümlere bakılır. Kişinin kan basıncı ve total kolesterol değerine en yakın kare saptanır. Hesaplanan risklerin kategorizasyonu Tablo 44’de gösterilmiştir.



Şekil 15. Kardiyovasküler Hastalığa Bağlı Ölüm Riski “2016 ESC/EAS Guidelines For The Management Of Dyslipidemias ” Kılavuzundan Adapte Edilmiştir.

Tablo 44. SCORE Risk Tablosunda Toplam Kardiyovasküler Risk Kategorileri

Total Risk	(10 yıllık ölümcül ASKVH risk, %)
Düşük	< %1
Orta	% 1 ile < %5
Yüksek	%5 ile < %10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı; Tek bir ASKVH riskin çok yüksek olması (ör: Familial dislipidemi veya şiddetli HT) Komplikasyon gelişmemiş Tip1 veya Tip 2 DM Orta düzeyde KBH (GFR 30-59 ml/dk/1.73 m ²)
Çok yüksek	≥%10 veya aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı Kanıtlanmış ASKVH Komplikasyon gelişmiş Tip1 veya Tip 2 DM Şiddetli KBH (GFR < 30/dk/1.73 m ²)

ASKVH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; HT: hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus; KBH: kronik böbrek hastalığı

Bu risk hesaplama cetvelinde kişinin kardiyovasküler risk oranına göre gerekli düzenlemeler yapılır. DAD cetveli dışında kullanılan risk cetvellerinde hesaplanan skorların HIV pozitif bireylerde kardiyovasküler riski gerçekte olduğundan daha düşük hesapladığı da akılda tutulmalıdır.

Tüm HIV-pozitif bireylere yukarıda anlatıldığı şekilde yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. 10 yıllık KVH riski >%20 olan kişilerde ART modifikasyonu gündeme gelmelidir: metabolik yan etkileri daha az olduğu bilinen ilaçların tercih edilmesi, ABC veya ZDV yerine TDF tercih edilmesi veya NRTI-içermeyen tedavi rejimlerinin tercih edilmesi önerilir. Düzeltilebilecek risk faktörleri belirlenerek, uygun öneriler yapılmalıdır:

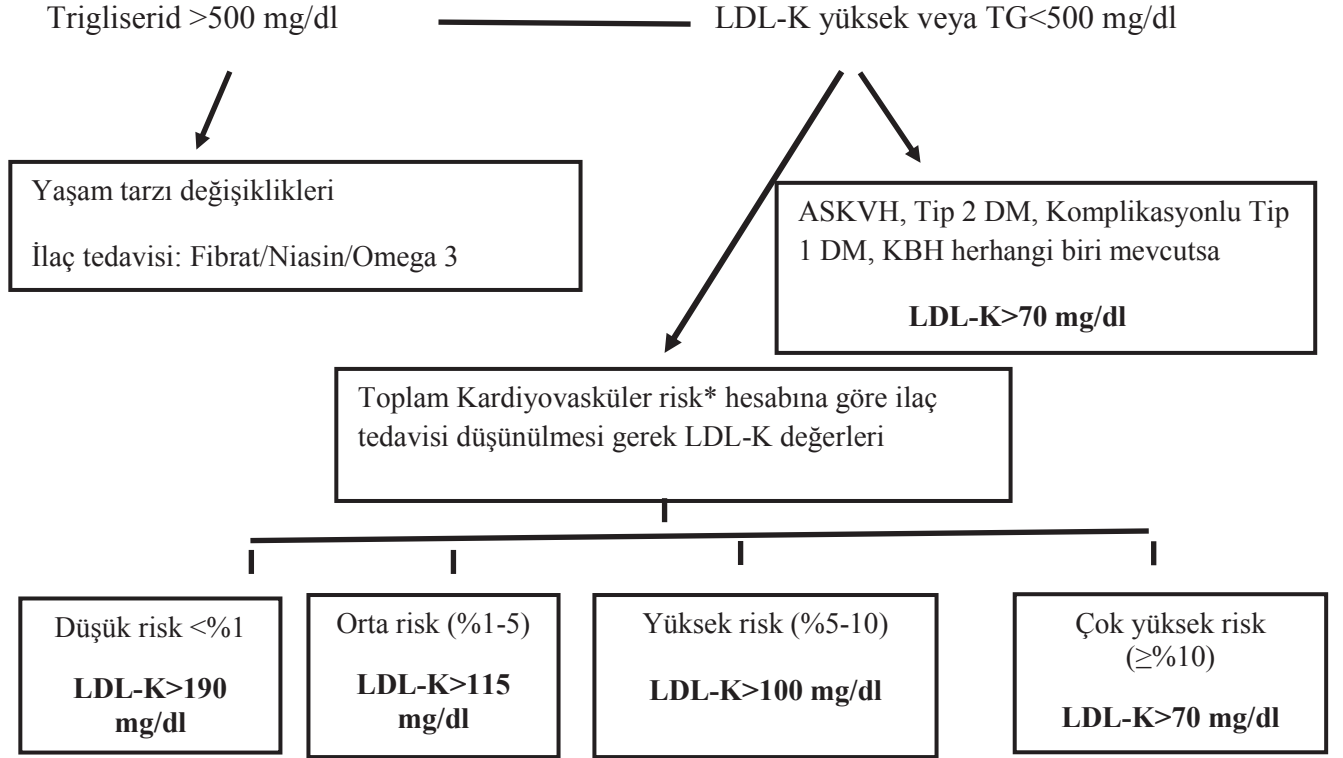
- Sigaranın kesilmesi,
- Kan basıncının düzenlenmesi (Hipertansiyon bölümünde anlatılacak),
- Kan şekerinin düzenlenmesi (Diyabet bölümünde anlatılacak)
- Kan yağlarının düzenlenmesi
- KVH varlığında veya 50 yaş üzerinde veya 10 yıllık KVH riski %20 ve üzerinde olan kişilere günlük 75-150 mg asetilsalisilik asit başlanmalıdır.

13.3. Dislipidemi Tedavisi

Dislipidemi olgularında tedavi kararı verirken lipid düzeylerinin ne kadar yüksek olduğu ve hastanın 10 yıllık toplam kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskinin ne kadar fazla olduğu önemlidir. Bu nedenle hastanın düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-

K) düzeyleri tespit edildikten sonra tablo 45’de yer alan risk kategorilerinden hangisinde yer aldığı tespit edilir. Tedavi kararı verirken ve tedavi hedeflerini belirlerken ilk olarak dikkate alınacak LDL-K’dir. Kanıtlanmış ASKVH varlığında, diyabetik bireylerde ve trigliserid (TG) düzeyi 200-500 mg/dl aralığında olan bireylerde ise HDL-dışı kolesterol tedavi hedefi olarak alınabilir (HDL-dışı K: LDL-K + 30 mg/dl). Trigliserid düzeyleri çok yüksek ise (> 500 mg/dl) öncelik TG düşürücü tedaviler olmalıdır. LDL-K yüksekliğinde statin tedavisi başlanmalıdır.

HDL-K düşüklüğünde direkt olarak HDL-K yükseltmeye yönelik birincil tedavi bulunmamaktadır. Ancak LDL-K yüksekliği ve TG yüksekliği için uygulanan tedaviler, egzersiz, sigaranın kesilmesi gibi yöntemlerin HDL-K düzeyine olumlu etkileri mevcuttur. Türk Endokrin Metabolizma Derneği tarafından önerilen dislipidemi tedavi hedefleri Şekil 16’daki akış şemasında gösterilmiştir.



Şekil 16. Hiperlipidemi Olan HIV-Enfekte Hastada Tedavi Başlama Kriterleri

*SCORE yöntemiyle hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski

KVH korunmasında LDL-K seviyelerinin düşürülmesinin yararı birçok çalışma ile gösterilmiştir. HDL-K seviyesindeki artışın yararına ilişkin kanıtlar daha az da olsa görülmektedir. Orta düzeydeki TG yüksekliklerinin tedavisinin KVH korumasındaki yararı gösterilememiştir. Ancak aşırı yüksek TG seviyeleri (>900 mg/dl) pankreatit riskini artırmaktadır. LDL-K düşürülmesinde ilk seçenek ilaçlar statinler yani hidroksi metil glutaril CoA redüktaz (HMG-CoA R) inhibitörleridir. Farklı statin gruplarının farklı etkinlikleri mevcuttur. ART, statinlerin etkisini artırıp azaltabilir, bu nedenle statin toksisite ve etkinliğine göre doz düzenlemesi gerekebilir. Tedaviyle hedef LDL-K düzeylerine ulaşılmadığında veya statin tolere edilemediğinde bağırsaktan kolesterol emilimini inhibe eden ezetimib kullanılabilir. Bilinen KVH olan veya KVH eş değeri hastalık (DM, kronik böbrek yetmezliği gibi) olan kişilere kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak statinlerin kullanılması gerekmektedir. Tablo 45’de LDL-K düşürülmesi için kullanımda olan ilaçların özellikleri verilmiştir. Hiperlipidemi tedavisi ile hedeflere ulaşılmadığı zaman veya ilaç tedavisi tolere edilemediğinde ilgili uzmanlara yönlendirilmelidir.

Tablo 45. LDL-Kolesterol Düşürücü İlaçların Genel Özellikleri ve ART ile Etkileşimleri

İlaç sınıfı	İlaç	Doz	Yan etkiler	PI/r ile birlikte	NNRTI ile birlikte
Statinler	Atorvastatin	10-80 mg /gün	Gastrointestinal belirtiler, baş ağrısı, uyku bozukluğu, miyalji, miyopati, rabdomyoliz ve toksik hepatit	Düşük doz başlanır* (maks.40 mg)	Yüksek doz [^]
	Fluvastatin	20-80 mg/gün		Yüksek doz [^]	Yüksek doz [^]
	Pravastatin	20-80 mg/gün		Yüksek doz [^]	Yüksek doz [^]
	Rosuvastatin	5-40 mg/gün		Düşük dozla başlanır* (maks.20 mg)	Düşük doz başlanır*
	Simvastatin	10-40 mg/gün		kontraendike	
Bağırsaktan kolesterol emilimini inhibe eden ilaçlar	Ezetimib	10 mg/gün	Gastrointestinal belirtiler	bilinen ilaç-ilaç etkileşimi yok	

*Statinlerin atılımı inhibe edilir; [^]statinlerin atılımı indüklenir.

13.4. Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi

HIV ile enfekte kişilerde hipertansiyon taraması, tanısı ve tedavisi HIV ile enfekte olmayan kişilere benzerdir. Bu bölümdeki öneriler Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu doğrultusunda hazırlanmıştır. Erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %35-46 arasında değiştiğinden erişkin hastaların kan basıncının her klinik muayenede ölçülmesi önerilir. Klinik ölçümlerde kan basıncı $\geq 140/90$ mm Hg olması hipertansiyon tanısını koydurur.

Yaşı ≥ 80 olanlarda sistolik KB'nin 150 mm Hg'ya kadar kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir. Hipertansiyon tanısı için klinik kan basıncı ölçümü, ev ölçümleri ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinden yararlanılır. Hipertansiyonun sınıflaması Tablo 46 ve 47'de ve kan basıncı yüksek tespit edildiğinde izlenmesi gereken akış şeması Tablo 48'de verilmiştir.

Evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan hastalarda tedaviye başlama kararı DM, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların varlığına göre verilir. Eşlik eden hastalığı olmayan kişilerde yaşam tarzı değişiklikleri ile hasta takip edilirken, evre 3 hipertansiyonu olan hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinin yanında ilaç tedavisi hemen başlanmalıdır. Medikal tedavide öncelikli tercih edilecek ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri (KKB), anjiotensin reseptör blokerleri, anjiotensin-converting enzim inhibitörleri (ARB/ACEİ) ve diüretikler olarak önerilmektedir. Kişide eşlik eden kardiyovasküler hastalık, ritm bozuklukları, diabetes mellitus, astım, kronik böbrek hastalığı gibi hastalıkların varlığına göre öncelikle tercih edilecek ilaçlar farklılık gösterebilir. Kombinasyon tedavileri hastanın komorbiditelerine veya hipertansiyon evresine göre başlangıçta da tercih edilebilir. Başlangıçta monoterapi başlanan hastalarda hedef kan basıncı değerlerine ulaşılamazsa kombinasyon tedavilerine geçilebilir. Tedavi hedefi 80 yaş altı bireylerde KB $<140/90$ mm Hg, 80 yaş üzeri bireylerde $<150/90$ mm Hg altına düşürülmesidir. Kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı gibi ek hastalığı olan bireylerde mümkünse kan basıncı $<130/80$ mm Hg olacak şekilde hedeflenmelidir. Tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra tedavinin etkinliği değerlendirilmeli, hedeflere ulaşılmadığında tedavi modifikasyonu yapılmalıdır.

Tablo 46. Hipertansiyon Sınıflaması (Türk HT Uzlaş Raporundan Alınmıştır.)

Kan Basıncı Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflaması		
Kategori	Sistolik	Diastolik
Yüksek normal	130-139	ve/veya 85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya 90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya 100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve/veya ≥ 110
İzole sistolik HT	≥ 140	ve < 90

Tablo 47. Hipertansiyon Tanısı (Türk HT Uzlaşı Raporundan Alınmıştır.)

Hipertansiyon Tanısı		
Klinikte kan basıncı ölçümü $\geq 140/90$ mm Hg		
Kan Basıncı $SKB \geq 140/159$ veya $DKB \geq 90-99$ mm Hg ↓ 2-4 hafta içinde ↓ Tekrar ölçümü (SKB ≥ 140 veya DKB ≥ 90 mmHg) veya Ev KB ölçümü (SKB ≥ 135 veya DKB ≥ 85 mmHg) veya Ambulatuvar KB ölçümü (SKB ≥ 135 veya DKB ≥ 85 mm Hg) ↓ Hipertansiyon	Kan Basıncı $SKB \geq 160/179$ veya $DKB \geq 100-109$ mm Hg ↓ 1-2 hafta içinde Tekrar ölçüm (SKB ≥ 140 veya DKB ≥ 90 mm Hg) veya Ev KB ölçümü (SKB ≥ 135 veya KB ≥ 85 mmHg) veya Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (SKB ≥ 135 ve/veya DKB ≥ 85 mm Hg) ↓ Hipertansiyon	Kan basıncı $SKB \geq 180$ veya $DKB \geq 110$ ↓ 2-3 kez daha kan basıncı ölçümü $SKB \geq 180$ veya $DKB \geq 110$ ↓ Hipertansiyon

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Tablo 48. Hipertansiyon Tedavisi Akış Şeması

İdeal Vücut Ağırlığının Sağlanması, Tuz Tüketiminin Azaltılması, Sağlıklı Beslenme, Düzenli Fiziksel Aktivite, Sigaranın Bırakılması				
1.İlaç	ACEi/ARB	KKB	Diüretik	Beta Bloker*
Hedef Kan Basıncına Ulaşamadıysa İkinci İlaç Eklenebilir.				
2.İlaç	KKB/Diüretik	ACEi/ARB	ACEi/ARB	KKB (Dihidropiridin)
Hedef Kan Basıncına Ulaşamadıysa Üçüncü İlaç Eklenebilir.				
3.İlaç	Diüretik/KKB	Diüretik	KKB	Diüretik/ ACEi/ARB
Hedef kan basıncına ulaşamadıysa dördüncü ilaç eklenebilir ve hasta hipertansiyon uzmanına sevk edilir.				
4.İlaç	Beta Bloker Mineralokortikoid Alfa Bloker Santral Etkili İlaçlar Sevk Reseptör Antagonisti			

*Beta blokerler, uluslararası kılavuzlarda hipertansiyon tedavisinde birinci seçenek ilaç olarak tercih edilmemektedir. Bu kılavuzun hazırlanmasında kullanılan 2015 Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporunun güncellenmesi devam etmektedir ve tedavi önerilerinde değişiklik getirebilir. **ACEi/ARB**; anjiotensin-converting enzim inhibitörleri/ anjiotensin reseptör blokerleri; Afrika kökenli bireylerde etkinliği düşük olduğu için ve teratojenik etkisi nedeniyle gebelik potansiyeli taşıyan bireylerde önerilmez; **KKB**: kalsiyum kanal blokerleri

HIV ile enfekte hastalarda ilaç tercihinde ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı ARB türleri (irbesartan, losartan) ve kalsiyum kanal blokerleri PI ve NNRTI grubu ilaçlarla etkileşme ihtimali nedeniyle doz düzenlemesi veya yakın takip

gerekir. Lerkanidipin (bir KKB) PI ve elvitegravir/cobistat ile birlikte kullanılması önerilmez. İlaç seçimi öncesinde ilaç etkileşimlerine bakmak için güncel kaynaklar (örnek: <https://www.hiv-druginteractions.org/>) kullanılıp hastanın ART rejimi ile uyumlu bir antihipertansif seçilmelidir. Hastalar, iç hastalıkları uzmanları, kardiyologlar veya nefrologlarla birlikte takip edilmelidir.

13.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Bu bölümdeki öneriler American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Foundation (IDF), EACS ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından hazırlanan, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu doğrultusunda hazırlanmıştır.

HIV enfeksiyonu saptanan bireyler, tedavi başlamadan önce ve başladıktan veya değiştirdikten 3 ay sonra açlık kan glukozu ile taranmalıdır. Tarama sonuçları normale yılda bir açlık glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Eğer prediabet (bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı) saptanırsa 3-6 ay aralıklarla diyabete ilerleme açısından takip edilmesi uzman görüşü olarak önerilmektedir. Özellikle bazı PI ve NRTI içeren tedavi rejimleri diyabet riskini artırmaktadır, bu nedenle düzenli takip gereklidir. HIV ile enfekte bireylerde HbA_{1c} düzeylerinin hiperglisemiye tam olarak yansıtamayacağı için bu hastalarda tanı ve tedavinin takibinde güvenilir olmayacağı akılda tutulmalıdır.

Prediabetik olan hastalar beslenme ve fiziksel aktivite yoluyla kilo kaybı sağlayarak diyabete ilerlemekten korunabilir. HIV ve ART-ilişkili hiperglisemi olanlarda, etkili alternatif tedaviler varsa sorun yaratan ART ilacının kesilmesi önerilir. ART değişikliği yapmadan önce, yeni başlanacak ART'nin HIV virolojik kontrolü üzerine muhtemel etkilerini ve potansiyel yan etkilerini dikkatli değerlendirmek gerekir. Tüm bunlara rağmen ilaç tedavisi gerekebilir.

Diyabet ve prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ölçümleri ile konur (Tablo 49). Bir test ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir test ile doğrulanmalıdır.

Tablo 49. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri

	APG	OGTT 2-st PG	Rastgele PG	HbA1c
Normal	< 100 mg/dl	<140 mg/ dl		≤ %6.5 (≤38 mmol/mol)
Prediyabet				
İzole BAG	100-125 mg/dl	<140mg/dl		%5.7- %6.4
İzole BGT	<100 mg/dl	140-199 mg/dl		(39-46 mmol/mol)
KGTB	100-125 mg/dl	140-199 mg/dl		
YRG				
Diyabet	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl	Diyabet semptomları(+) ≥200 mg/dl	≥ %6.5 (≥48 mmol/mol)

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, KGTB: Kombine glukoz tolerans bozukluğu, YRG: Yüksek risk grubu

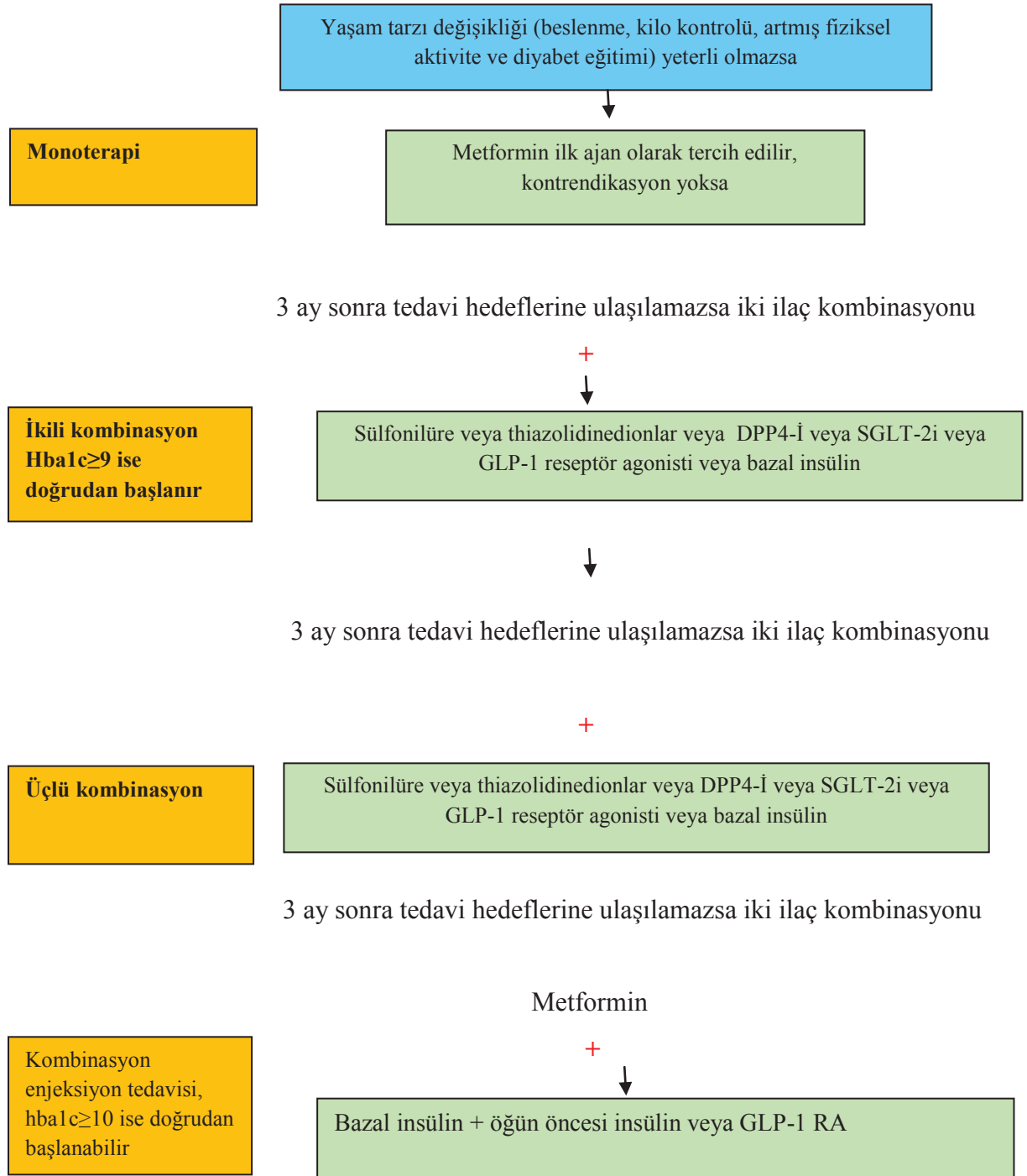
HbA1c, hemoglobinopati varlığında, artmış eritrosit döngüsü, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliklerinde kullanılmamalıdır. Demir, vitamin C ve E tedavisi ile 70 yaş üzerinde yanlış yüksek sonuçlar elde edilebilir. Özellikle ABC tedavisi alan HIV pozitif kişilerde yanlış düşük sonuçlar elde edilebilir.

BAG ve BGT, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artışı ile ilişkilidir. Bu kişilere yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve KVH risk faktörleri değerlendirilerek düzeltilmelidir. BAG saptanan ya da diyabet açısından riskli kişilere OGTT yapılmalıdır.

Diyabet tedavisinde hedef, kan glukozunun normal düzeylere indirilmesi ile birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır. Kilo kontrolü sağlanması ve yanı sıra kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir. Diyabetin polinöropati, retinopati ve nefropati gibi komplikasyonlarının taranması ve takibi HIV negatif hastalarinki gibi olmalıdır. Tip 1 DM olan HIV pozitif hastalar ulusal kılavuzlara göre tedavi edilmelidir.

Diyabetin tüm tiplerinde tedavinin değişmez öğeleri hastanın eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizdir. Tip 2 diyabetli bireylerde herhangi bir kontrendikasyon yoksa ve tolere edilebilirse metformin tercih edilmesi gereken ilk oral antidiyabetik ilaçtır (Şekil 17). Hastaya diyabet tanısı koyulduğunda, bir endokrinoloji ve metabolizma uzmanı veya bir dâhiliye uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir.

Şekil 17. Tip 2 DM Tedavisinin Akış Şeması



HIV ile enfekte hastalarda DM tedavisinde ilaç seçilirken dikkat edilmesi gerekli noktalar: metformin lipoatrofiyi kötüleştirebilir. DPP4 inhibitörleri veya GLP-1 agonistleri gibi inkretin bazlı ilaçların mortalite ve morbidite üzerine etkisi büyük çalışmalarla değerlendirilmektedir. Mevcut çalışmalarda önemli ilaç etkileşimleri veya CD4 sayıları üzerine olumsuz bir etkileri gösterilememiştir. HbA1c hedefi genç hastalar için $< \%7$, ileri yaşlı, hipoglisemi riski yüksek ve yaşam beklentisi uzun olmayan hastalarda HbA1c hedefi $< \%8$ olarak önerilmektedir. KBY hastalarında veya DTG alan hastalarda ilaç dozlarının azaltılması önerilir. Metforminin nadir de olsa laktik asidoza yol açtığı akılda tutulmalıdır. Metformin planlanan hastalara, gastrointestinal yan etkileri azaltmak ve ilacın tolere edilmesini sağlamak için, günde 500-850 mg başlanması ve 4-6 hafta içerisinde tolere edilebilen maksimum doza (2-3 g/gün) ulaşılacak şekilde artırılması önerilmelidir.

13.6. Kemik Hastalıkları: Tarama ve Tanı

Osteopeni, menopoz sonrası kadında ve 50 yaş ve üstü erkeklerde kemik mineral dansitometresi (KMD) ölçümünde, T-skorunun -1 ile -2.5 SS arasında olmasıdır. Osteoporoz, menopoz sonrası kadınlarda ve 50 yaş ve üstü erkeklerde KMD ölçümünde T-skoru ≤ -2.5 , menopoz öncesi kadınlarda ve 50 yaş altı erkeklerde Z-skoru ≤ -2 ve fragilite kırıklarının varlığı olarak tanımlanmaktadır.

Kemik kütlelerinde azalmaya yol açan osteoporoz ve osteopeni pek çok faktörün yanında HIV enfeksiyonuna veya ART tedaviye ikincil olarak gelişebilmektedir. HIV ile enfekte hastada kırık insidansı da artar. Osteoporoz ve osteopeni kırık gelişmediği sürece herhangi bir belirti göstermez.

Aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlası varsa ART başlamadan önce tercihen KMD ölçümü yapılmalıdır: Menopoz sonrası kadınlar, ≥ 50 yaş erkek, düşük travmalı kırık öyküsü, düşme riski yüksek kişiler, semptomatik hipogonadizm olanlar, oral glukokortikoid kullananlar (en az 5 mg/gün prednizolon eş değeri kortikosteroidin 3 aydan uzun süreli kullanılması). Hastalar 40 yaş ve üzerindeyse, FRAX risk skoru belirlenerek (www.shef.ac.uk/FRAX) hastadaki 10 yıllık majör kırık riski hesaplanabilir. KMD normal olan hastalarda postmenapozal kadınlar ve >50 yaş üstü erkekler 2-5 yılda bir, steroid kullanmaya devam edenler 6 ayda bir diğer risk grubundakiler de risk faktörleri değiştiğinde KMD ölçümleri tekrarlanmalıdır. Osteoporotik kırık öyküsü varlığında, postmenapozal kadın ve 50 yaş üstü erkeklerde T skoru ≤ -2.5 olduğunda, 50 yaş altı erkekler ve premenapozal kadınlarda Z skoru < -2 SS olduğunda veya 10 yıllık majör

osteoporotik kırık riski %20 veya kalça kırığı riski %3 ve üzerinde olanlarda osteoporoz tedavisi başlanmalıdır.

Bu hesaplama yöntemini kullanırken HIV pozitif hastalar için “sekonder osteoporoz” seçeneği işaretlenmeli ve HIV pozitif bireylerde kırık riskini olduğundan az tahmin edebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Tanı dual energy X-ray absorpsiometri (DXA) ile KMD ölçümü ve yan vertebra grafisi ile konulur. HIV dışı sekonder osteoporoz nedenleri dışlanmalıdır. Osteoporoz ve osteopenisi olan tüm hastalara yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, sigaranın ve yoğun alkol tüketiminin kesilmesi) önerilmelidir. Antiretroviral tedavi ile birlikte osteoporozu olan hastalara kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (1500-2000 IU/gün) ile birlikte bisfosfonatlar başlanmalıdır. Bisfosfonat olarak alendronat 70 mg/hafta, risedronat 35 mg/hafta, ibandronat 150 mg/ay veya her 3 ayda bir 3 mg intravenöz veya zoledronik asit 5 mg/yıl intravenöz olarak kullanılabilir. Bisfosfonatlar ile antiretroviraller arasında önemli bir etkileşim görülmemiştir.

Osteoporoz tedavisi için hastalar iç hastalıkları veya endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanlarına yönlendirilmelidir. Bisfosfonatları tolere edemeyen veya kontrendikasyonu olan kişilerde hastanın yaş, cinsiyet ve mevcut risk faktörlerine göre karar verilecek şekilde selektif östrojen reseptör modülatörleri, hormon replasman tedavileri, teriparatid, stronsiyum maleat veya denosumab kullanılabilir.

13.7. D Vitamini Eksikliği

D vitamini düzeyi <10 ng/ml (<25 nmol/L) ise ciddi eksiklik, <20 ng/ml (<50 nmol/L) ise eksiklik ve <30 ng/ml ise yetersizlik olarak değerlendirilir. Düşüklük varsa parathormon, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerlerine bakılmalıdır. D vitamin eksikliği normal popülasyonda yaygın olarak görülmektedir, HIV ile enfekte bireylerin de %80'inde görülmektedir. Koyu renkli deriye sahip olmak, yetersiz alım, güneşe yetersiz maruz kalınması, malabsorbsiyon, obezite ve böbrekten fosfat kaybı, D vitaminin eksikliği ve/veya yetmezliği için risk faktörleridir. Vitamin D eksikliği osteoporoz, tip 2 DM, mortalite ve AIDS ilişkili olayların riskini artırır. ART'nin D vitamini üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda efavirenzin 25(OH)D düzeylerinde azalmaya neden olduğu fakat 1,25(OH)D üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Pİ'lar 25(OH)D'nin 1,25(OH)D'ye dönüşümünü inhibe etmek suretiyle D vitamini üzerine etkili olabilirler.

HIV ile enfekte bireylerin ilk başvurusunda 25(OH) D Vitamini değerine bakılır. Eğer eksiklik tespit edilirse replasman önerilmelidir. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Tedavi başlangıcından 8 hafta sonra kontrol yapılmalıdır, idame tedavisine geçilince 3-6 ay sonra serum 25(OH)D düzeyi kontrol edilmelidir. Günlük diyetle yeterli kalsiyum alamayan hastalara kalsiyum replasmanı da önerilmelidir. Vitamin D yetersizliği saptandığında, eğer hastalarda osteoporoz, osteomalazi veya PTH yüksekliği varsa vitamin D tedavisi önerilmelidir.

Osteonekroz, uzun kemiklerin epifiz plaklarında enfarkt gelişmesi ve akut kemik ağrısı ile karakterize nadir görülen bir durumdur. HIV ile birlikte sıklığı artar. CD4 sayısının düşük olması, glukokortikoid kullanılması ve damar içi ilaç kullanıcıları artmış risk altındadır. Tanı için MRG gereklidir.

13.7.1. HIV ile Enfekte Bireylerde Kırık Riskinin Azaltılması

Düşme riskinin azaltılması için önce düşme riskinin belirlenmesi gereklidir. Günlük yeterli kalsiyum (1000-1200 mg/gün) ve vitamin D (800-2000 IU/gün) alınması sağlanmalıdır. Uygun durumlarda osteoporoz açısından değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. ART başlarken kemik kütleini koruyacak seçenekler seçilmelidir. Eğer ART tedavisi altındayken osteoporoz tespit edilirse, KMD'yi koruyacak ilaçlar seçilmelidir. KMD kaybının büyük çoğunluğu, ART başladıktan sonraki ilk yıl içerisinde olur ve özellikle TDF ve bazı Pİ'leri ile belirgindir. Bu ilaçları kullanmak ile yüksek kırık

riski arasındaki kar/zarar ilişkisi düşünülerek karar verilmelidir. Bisfosfonat tedavisi altındayken en geç 2 yılda bir KMD ile değerlendirilmeli ve 3-5 yılda bir tedaviye devam etmek açısından yeniden değerlendirilmelidir.

13.8. Böbrek Hastalıkları

HIV ile enfekte bireyler, HIV enfeksiyonu olmayan kişilerdeki risklere ek olarak, HIV assosiyatif nefropati (HIVAN) ve ilaç ilişkili nefrotoksisite açısından risk altındadırlar. Hastaya HIV enfeksiyonu tanısı konduğunda, ART başlamadan önce ve takiplerde 3-12 ayda bir risk değerlendirmesi yapılmalı ve böbrek fonksiyonları ölçülmelidir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için, serum kreatinin değeri, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), idrar protein/kreatinin kullanılmalıdır. Kronik böbrek hastalığı için risk faktörleri olan HT, DM, KVH, aile öyküsü, siyah Afrikalı etnik köken, viral hepatit, CD4⁺ T hücre sayısının düşük olması, sigara kullanma, ileri yaş ve eşzamanlı kullanılan nefrotoksik ajanların varlığı değerlendirilmelidir. KBH için risk faktörü varsa ve/veya hasta nefrotoksik ilaç alıyor veya başlanacaksa daha sık izlem önerilir. Böbrek fonksiyonlarına göre öneriler Tablo 50’de özetlenmiştir.

Tablo 50. Böbrek Fonksiyon Bozukluğuna Yaklaşım

Böbrek fonksiyonları	Öneriler
eGFR \geq 60 ml/dk ve İP/Kr <50	Düzenli takip et.
eGFR 30-59 ml/dk veya İP/Kr 50-100	KBH için risk faktörlerini ve ART dâhil nefrotoksik ilaçları kontrol et. Gerekli ise ilaçları kes veya doz ayarlaması yap. Böbrekleri ultrasonla değerlendir. Eğer hematüri ve herhangi bir seviyede proteinüri varsa nefroloğa yönlendir. Yeni KBH veya ilerleyen eGFR azalması varsa nefroloğa yönlendir.
eGFR<30 ml/dk veya İP/Kr >100	KBH için risk faktörlerini ve ART dâhil nefrotoksik ilaçları kontrol et. Gerekli ise ilaçları kes veya doz ayarlaması yap. Böbrekleri ultrasonla değerlendir. Hemen nefroloğa yönlendir.

KBH: kronik böbrek hastalığı; ART: antiretroviral tedavi; İP/kr: idrar protein/kreatinin oranı; eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı (kreatinin klerensi); CKD-EPI formülü kullanılmalıdır. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) veya Cockcroft-Gault denklemi alternatif olarak kullanılabilir.

KBH, 3 aydan uzun süreyle eGFR<60 ml/dk olmasıdır. Daha önceden bilinen KBH yoksa, 2 hafta içinde eGFR tekrarlamak gerekir. DTG, COBI ve RTV ile güçlendirilmiş Pİ kullanılması, proksimal tübüler kreatinin transporter inhibisyonuna bağlı olarak gerçek glomerül filtrasyonunu bozmadan serum kreatininde artma ve eGFR’da azalmaya yol açar. İlaça başlandıktan 1-2 ay sonra yeni kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Proteinüri ve hematüri için dipstick testi yapılmalıdır. Eğer dipstick testi 1+ ve üzerindeyse idrar protein/kreatinin (İP/Kr) bakılır veya bu oran tarama testi olarak da kullanılabilir. Eğer 2-3 hafta arayla yapılan en az iki testte proteinüri varsa, inatçı proteinüri olarak kabul edilmelidir. İP/kr oranı hem tübüler hem de glomerüler proteinürü tespit eder. İdrar albümin/kreatinin (İA/Kr) ise sadece glomerüler hastalıkları tespit eder ve ilaçlara bağlı nefrotoksisiteyi gösteremez. İA/Kr tarama değerleri <30, 30-70 ve >70 olarak belirlenmiştir.

13.9. HIV Asosiye (İlişkili) Nefropati (HIVAN)

İlk defa 1984 yılında tanımlanmıştır. Patoloji preparatlarında sıklıkla tübülointerstisiyel hasarın eşlik ettiği “fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)” olarak gözlenir. HIV ile birlikte gelişen KBH’nın en sık nedeni HIVAN’dır. İdiopatik FSGS’dan mikrokistik tübüler genişleme ve interstisiyel inflamasyonun varlığı ile ayrılır. HIVAN saptandığında progresif böbrek hastalığının önlenmesi için yapılması gerekenler tablo 51’de verilmiştir.

Tablo 51. HIV-Asosiye Böbrek Hastalığının Yönetimi

Öneriler
1. HIVAN veya HIV immün kompleks hastalığı şüphesi güçlüyse hemen ART başlanmalı.
2. Histolojik tanı için böbrek biyopsisi gereklidir
3. Hipertansiyon ve/veya proteinüri varsa ACEİ veya ARB başla, eGFR ve potasyum seviyelerini takip et; KB hedefi <130/80 mm Hg
4. Nefrotoksik ilaçlardan uzak dur,
5. Yaşam tarzı değişiklikleri (sigara, kilo kontrolü, diyet)
6. Dislipidemi ve DM tedavisi gibi (KBH ve proteinüri KVH için risk faktörleridir)
7. İlaç dozlarını eGFR’ye göre ayarla

13.9.1. ART ile İlişkili Nefrotoksisite

Tablo 52. HIV Enfekte Bireylerde ART ile İlişkili Nefrotoksisite Yapan Nedenler ve Yönetimi

Böbrek bozukluğu	ARV	Öneri
Proksimal tübülopati ile birlikte <ol style="list-style-type: none"> Proteinüri (dipstick\geq1 veya İP/Kr>30 mg/mmol) İlerleyici eGFR azalması (eGFR<90ml/dk) Fosfatüri 	TDF	<p>Proksimal renal tübülopati/Fankoni sendromu açısından tetkik et</p> <p>Böbrek nedenli hipofosfatemi varsa 25(OH)vitamin D, PTH, DXA ölçümleriyle böbreğe bağlı kemik hastalığı açısından değerlendir</p> <p>Eğer;</p> <p>eGFR azalması için başka neden yoksa, başka neden yokluğunda doğrulanmış, böbreğe bağlı hipofosfatemi varsa veya artmış idrar fosfor kaçağı varlığında osteopeni/osteoporoz varsa TDF kesilmelidir</p>
Nefrolitiazis <ol style="list-style-type: none"> Kristalüri Hematüri Piyüri Yan ağrısı Akut böbrek yetmezliği 	IDV ATV (DRV)	<p>İdrar tetkiki</p> <p>Diğer taş nedenleri ekarte et</p> <p>Renal görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi dahil)</p> <p>Eğer;</p> <p>Kanıtlanmış böbrek taşı veya tekrarlayan yan ağrısı ve/veya hematüri varsa IDV/ATV kesilmeli</p>
İnterstisyel nefrit <ol style="list-style-type: none"> eGFR'de progresif azalma Tübüler proteinüri/hematüri Eozinofilüri Lökosit artıkları 	IDV ATV	<p>Böbrek ultrasonu yap</p> <p>Nefroloğa yönlendir</p> <p>Eğer ilerleyici eGFR azalması var ve başka neden yoksa IDV/ATV kesilmeli</p>
eGFR'de ilerleyici azalma, ancak yukarıdakilerden herhangi biri yok	TDF PI/r	<p>KBH risk faktörlerini değerlendir</p> <p>Protein, İA/Kr, İP/Kr bak</p> <p>Üriner sistem ultrasonu yap</p> <p>Eğer ilerleyici eGFR azalması var ve başka neden yoksa olası nefrotoksik ARV ilaçlar kesilmeli</p>

13.10. HIV ile Enfekte Hastada ALT/AST Yüksekliği

ALT/AST yüksekliği olan bir hastada hepatotoksik ilaç kullanımı veya madde kullanımı veya bitkisel ürün kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Eğer hepatotoksik ilaç kullanımı varsa ART rejiminin etkinliğini etkilemeyecek şekilde ilaçlar kesilmeli/değiştirilmeli ve karaciğer fonksiyonlarının düzelme durumu takip edilmelidir. Eğer enzim düzeyleri normale dönüyorsa tedavi rejimini hepatotoksitesisi olmayan bir rejim olacak şekilde düzenlemek gerekir.

Kronik veya yakın zamanda alkol kullanımı olup olmadığını belirlemelidir. Eğer alkol kullanımı varsa alkol alımı kesildikten sonra 4-8 hafta sonra düzelme olup olmadığı takip edilmelidir. Eğer bu aşamalarda bir neden saptanamamışsa veya düzelme görülmezse, viral hepatit serolojisine bakılarak viral hepatit varlığı ekarte edilmelidir. Bu serolojik testler de negatif çıkarsa, diğer nedenleri saptayabilmek için karaciğer ultrasonu ve karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Transaminaz yüksekliğine HIV ilişkili veya non-alkolik steatohepatit (NASH) nedenli steatoz, nodüler rejeneratif hiperplazi veya CMV, EBV, HEV gibi diğer viral nedenler yol açmış olabilir. Ayrıca Çölyak hastalığı, miyopati, portal hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi hastalıkların yanında nadir nedenler (otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi) ALT/AST yüksekliğine yol açabilir. Eğer tüm bunlar ve biyopsiye rağmen transaminaz yüksekliğini açıklayacak bir neden bulunamazsa yüksek HIV viral yüküne bağlı hepatotoksitesite olarak kabul edilir.

13.10.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)

NAFLD genel popülasyonda da sık görülen bir tablo olmakla birlikte HIV ile enfekte bireylerde sıklığı artmıştır. Açıklanamayan karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle araştırılan HIV ile enfekte bireylerin yarısında NAFLD tespit edilmektedir. NAFLD tanısı koymak için yoğun alkol tüketiminin olmaması (erkeklerde ≥ 30 g/gün, kadında ≥ 20 g/gün) ve başka nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. NAFLD genellikle metabolik sendromun bir parçası olarak görülür. Sadece yağlı karaciğerden, fibrozisin eşlik ettiği non-alkolik steatohepatit (NASH), siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar değişen bir yelpazede görülebilir.

Tanı

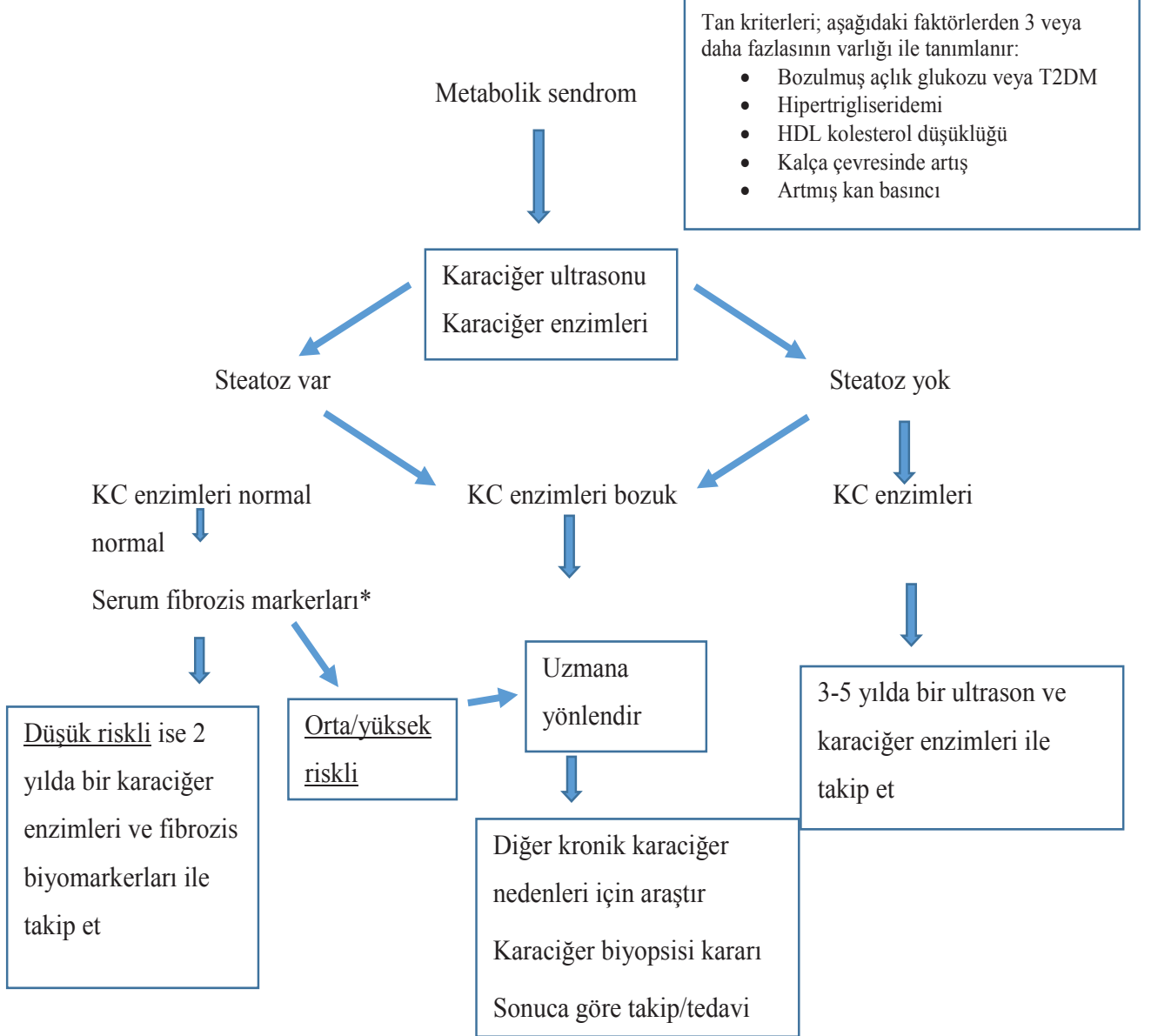
Tanıda ilk tercih edilecek yöntem ultrasonografidir. Ultrasonun uygulanamadığı durumlarda serum biyomarkerları ve skorlar tanı için kullanılabilir. Proton magnetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) karaciğerdeki yağ miktarını kantitatif olarak belirleyen ancak pahalı bir yöntem olduğundan sadece araştırma amaçlı kullanılması önerilmektedir. NASH tanısı koymak için karaciğer biyopsisi gereklidir.

Tedavi

NAFLD saptandığında yaşam tarzı değişiklikleri ve fazla kilonun verilmesi önerilmelidir. Optimal bir ilaç tedavisi yoktur. Pioglitazon veya vitamin E, yaygın fibrozisi olan NASH hastalarına veya hastalığın ilerlemesi için risklere sahip hastalara (metabolik sendrom, diyabetes mellitus, uzun süreli ALT yüksekliği, nekroinflamasyonun fazla olduğu hastalar gibi) gastroenterologlarla işbirliği içerisinde önerilebilir. Bariatrik cerrahi de seçilmiş hastalarda önerilebilir. Statinler ve omega-3 yağ asitleri NAFLD varlığında güvenle kullanılabilir ancak hastalık seyri üzerine bir etkisi gösterilmemiştir. ART ilaçları açısından bakıldığında ddi, d4T gibi d-ilaçlar NAFLD olan veya riske sahip hastalarda kullanılmamalıdır ve kan yağları açısından nötral etkiye sahip tedavi rejimleri tercih edilmelidir. NAFLD şüphesi olan veya metabolik sendrom gibi risk taşıyan bireylerin tanı ve izlem algoritması Şekil 18’de sunulmuştur.

Şekil 18. NAFLD Şüphesi Ve Metabolik Risk Faktörleri Olan Hastalarda Tanı ve Takip Akış Şeması

(EACS 2018 kılavuzundan yararlanılarak oluşturulmuştur)



*Serum fibrozis markerları: NAFLD-fibrosis skoru, FIB-4, ticari testler (Fibrotest, FibroMeter vs.)

13.10.2. Sirozlu HIV Pozitif Bireylerin Takibi

Karaciğer sirozu olan HIV ile enfekte bireylerde hastaların izlemi hepatoloji/gastroenteroloji uzmanları ile birlikte yürütülmelidir. Sirotik hastalarda, diğer açılardan endikasyonu varsa HIV tedavisi verilmelidir. Ancak karaciğer yetmezliğinde, yetmezliğin veya sirozun derecesine göre ART ilaçlarının dozu ayarlanması gerekebilir. EFV, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda santral sinir sistemi yan etki riskini artırdığından kullanılmamalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, klinik deneyim kısıtlı olduğu için, ART kullanımı sırasında terapötik ilaç monitörizasyonu yapmak önem taşır. Sirotik hastada sık görülen komplikasyonlar ve yönetimleri aşağıda özetlenmiştir:

Beslenme (nütrisyon)

Günlük kalori ihtiyacı 25-30 kcal/kg (normal vücut ağırlığı) olarak hesaplanmalıdır. Protein kısıtlaması rutin olarak önerilmemektedir. Diyet tipi zincirli amino asitlerden zengin, magnezyum ve çinko içerecek şekilde düzenlenmelidir.

Varis taraması ve primer koruma:

Siroz tanısı koyulan hastalarda üst endoskopi yapılmalıdır. Eğer varis saptanmadıysa 3-4 yılda bir endoskopi tekrarlanmalıdır. Grade I varis saptanması halinde yıllık endoskopi yapılması önerilir. Grade II/III varisler saptandığı zaman propranolol 80-160 mg/gün veya karvedilol 6.25-50 mg/gün başlanması önerilir. Tolere edemeyen hastalarda varis band ligasyonu uygulanmalıdır.

Hipervolemik hiponatremi:

Günlük sıvı alımı 1000-1500 ml olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Sıvı kısıtlaması yeterli olmaz ise oral tolvahtan kullanılabilir. Hastanede yatırılarak ilaç başlanmalı, 15mg/gün dozunda başlanıp günde 30-60 mg dozuna çıkılabilir. Tedavi süresine ilişkin kesin bir bilgi yoktur. Serum Na düzeyleri monitörize edilmeli ve hızlı yükseltmeden (<8mmol/gün) kaçınılmalıdır.

Hepatik ensefalopati (HES) yönetimi:

HES için tetikleyici faktör araştırılmalı ve düzeltilmelidir (GİS kanama, infeksiyon, pre-renal azotemi, kabızlık, sedatif kullanımı gibi)

Ağır HES tablosu varlığında kısa süreli protein kısıtlaması (<72 saat) önerilebilir.

Spesifik olarak oral laktuloz, bağırsak temizliği sağlanana kadar 1-2 saat ara ile 30 ml verilir. Hedef günde 2-3 defa gayta çıkışı sağlamaktır ve bunu sağlayan doz günlük olarak uygulanır (genellikle günde 2 kez 15-30 ml). Oral alamayan hastalarda laktulozlu lavmanlar kullanılır.

Asit yönetimi:

Tuz kısıtlaması: günde 1-2 g tuz alımı sağlanmalıdır ancak oral beslenmenin azalmasına neden oluyorsa bu kısıtlama esnetilebilir.

Parasentez: yaygın ve gergin asiti olan hastalarda yüksek hacimli parasentez yapılabilir. Yüksek miktarda sıvı parasentez ile boşaltılacaksa intavenöz albümin uygulanması önerilir

NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır

Norfloksasin profilaksisi seçilmiş hastalarda önerilmektedir: protein seviyesi <1.5 mg/dL olan hastalar; böbrek fonksiyonu bozuk hastalar; hiponatremisi olanlar (Na<130 mEq/L; ağır karaciğer yetmezliği olanlar gibi).

Takipte diüretik dozu 4-7 günde bir ayarlanmalı, kilo takibi en az haftada bir yapılmalı, diüretik doz ayarlaması sırasında 1-2 haftada bir serum BUN, kreatinin ve elektrolitleri ölçülmelidir. Kilo kaybı haftada iki günden az ise ve böbrek fonksiyonları ve elektrolitler normale diüretik dozunu iki katına çıkartılmalı; eğer kilo kaybı günde >0.5 kg ve üzerinde ise veya böbrek fonksiyonları veya elektrolitlerde bozukluk geliştirse diüretik dozunu yarıya indirilmeli veya kesilmelidir. Maksimum diüretik dozu için önerilen 400 mg spironolakton ve 160 mg furosamid şeklindedir.

Ağrı yönetimi:

NSAİD ilaç kullanımında Gİ kanamaları tetikleyeceği ve renal yetmezliğe yol açabileceği için kaçınılmalıdır. Parasetamol günlük maksimum 2 g dikkatli şekilde kullanılabilir. Opiat analjezikler kontrendike değildir. Ancak hepatik ensefalopati tablosu geliştirse dikkatli kullanılmalıdır.

13.10.3. Hepatorenal Sendrom

Sirotik asitli bir hastada kreatinin seviyesi >1.5 mg/dl çıkıyorsa hepatorenal sendrom akla gelmelidir. Tanıyı kesinleştirmek için sepsis, sıvı kaybı, vazodilatör kullanımı veya organik böbrek yetmezliği gibi nedenler ekarte edilmelidir. Diüretiklerin kesilmesi ve intravenöz albümin ile intravasküler hacim replasmanı yapılmasına rağmen

böbrek fonksiyon bozukluğu devam ediyorsa hepatorenal sendrom tanısı kesinleşir. Kesin tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Alternatif veya transplantasyona kadar köprüleme tedavisi olarak vasokonstriktör ilaçlar (oktreotit veya terlipresin ile ortalama arteriyel basınç 15 mm Hg yükseltilmeye çalışılır) ile birlikte intravenöz albümin uygulaması önerilir.

Hepatoselüler karsinom taraması:

HCC taraması HBV veya HCV ile ko-enfekte olan hastalarda tedavi altında olsalar bile yapılmalıdır. Tarama için 6 ayda bir ultrasonografi önerilir. Alfa fetoprotein ile tarama suboptimal kabul edilmektedir.

Karaciğer transplantasyonu:

Bir sirotik hasta mümkün olduğunca erken karaciğer transplantasyonuna yönlendirilmelidir. Transplantasyon kararı MELD skorlamasına göre verilmektedir. MELD skoru serum kreatinin, total bilirubin ve INR ölçümleri ile hesaplanan matematiksel bir formüldür. MELD skoru 10-12 olan ve dekompanse sirozu olan hastalar (asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hepatoselüler karsinom varlığı) transplantasyon için değerlendirilmelidir. HIV pozitif hastalarda transplantasyon için gerekli şartlar HIV negatif bireylerdeki ile aynıdır. Ancak HIV enfeksiyonu ile ilgili bazı gereklilikler aranmaktadır. Transplantasyon kararı alınması için hastanın klinik olarak aktif bir fırsatçı enfeksiyonunun olmaması, CD4 sayısının sirotik hastalarda <100 hücre/mm³ olması, HIV replikasyonunun transplant öncesinde tam kontrol altına alınmış olması ve transplant sonrası dönemde de tam kontrolün sağlanabilirliğinin öngörülmesi, madde bağımlılığı olan bireylerde en az 6 ay alkol, 2 yıl eroin/kokain kullanmıyor olma şartları sağlanmalıdır.

13.11. Lipodistrofi

13.11.1. Lipoatrofi Önleme ve Takibi

Stavudin ve zidovudin kullanmaktan kaçınılmalı veya lipoatrofi gelişmeden bu ilaçlar değiştirilmelidir. Ritonavir ile güçlendirilmiş PI içeren tedavi rejimlerinin kullanımında ekstremitelerde yağ artışı NNRTI içeren rejimlerdekinden daha fazladır. NRTI içermeyen tedavi rejimleri, içerenlere oranla daha fazla yağ kazanılmasına neden olurlar. Kayıtlı hastaların dâhil edildiği çalışmalarda CCR5-antagonisti ve INSTI lipoatrofi ile ilişkilendirilmemiştir, fakat karşılaştırmalı çalışmalarda bunun aksi söz konusudur. Diyet ve egzersize bağlı aşırı kilo kaybından kaçınılmalıdır.

Stavudin veya zidovudin, abakavir veya tenofovir ile değiştirilmelidir. Tek başına ART değişikliğinin deri altındaki yağ dokusunu kısmen düzelttiği gösterilmiştir. Ekstremitelerdeki toplam yağ artışı yaklaşık yılda 400-500 gr'dır. NRTI içermeyen tedavi rejimine geçildiğinde ekstremitelerde yağ artışı olabilir, ancak dislipidemi riski artabilir. Cerrahi girişim sadece yüzdeki lipoatrofinin giderilmesi için önerilir.

13.11.2. Lipohipertrofi Önleme ve Takibi

Lipohipertrofi cilt altı dokularda lokalize lipomlar veya karın içi ve/veya epikartta viseral adipozite artışı olarak ortaya çıkar. Obez olmayan HIV enfekte kişilerde HIV ile enfekte olmayan kişilerden daha fazla viseral yağ varlığı gösterilmiştir. Spesifik olarak herhangi bir ART ilacının artmış viseral adipozite ile ilişkisi gösterilmemiştir. Kilo verilmesi veya kilo artışının önlenmesi viseral yağ artışını engelleyebilir. İnhaler flutikazon ile RTV veya COBİ ile güçlendirilmiş Pİ'lerinin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (Cushing sendromu veya adrenal yetmezliğe yol açabilir). Diyet ve egzersiz ile viseral adipozite azaltılabilir. Etkili ve güvenli bir farmakolojik tedavi yoktur. Büyüme hormonu, tesamorelin, metformin bu amaçla kullanılan ancak Avrupa'da onaylı olmayan ilaçlardır. Bölgesel lipomlar veya buffalo hörgücü gibi durumlarda cerrahi tedavi önerilebilir ancak etki süresi değişkendir.

13.12. Kanser Tarama

HIV ile enfekte hastada kanser taramasına ilişkin öneriler toplumun geneli için yapılan önerilere dayandırılmıştır. Bu kanser taramaları yapılırken ülkenin, genel toplum tarama programı bünyesinde yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü meme, serviks ve kolorektal kanserlerde kanser vakalarının erken evrelerde yakalanmasına yönelik toplum tabanlı tarama programları önermektedir. Ülkemizde meme, serviks ve kolorektal kanserler ile ilgili tarama programları yürütülmektedir. HIV ile enfekte kişilerde Non-Hodgkin lenfoma (NHL) insidansı genel topluma göre yüksektir. Ancak bu hastalarda NHL için tarama yapılıp yapılmaması konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bazal hücreli karsinom, kaposi sarkomu ve malign melanom gibi kanserler için bu hastaların ciltleri düzenli bir şekilde dikkatlice muayene edilmelidir. HIV enfekte bireylerde kanser taraması için öneriler Tablo 53’de verilmiştir.

Tablo 53. HIV Enfekte Hastalarda Kanser Tarama Önerileri

Tarama önerisi	Kimlere, ne sıklıkta	Nasıl yapılmalı
Anal kanser	MSM; 1-3 yılda bir	Rektal dijital muayene ± anal sitoloji
Meme kanseri	50-70 yaş kadın; 2 yılda bir	Mamografi
Serviks kanseri	Cinsel aktif kadınlar; 3-5 yılda bir	Servikal smear ve HPV
Kolorektal kanser	50-70 yaş kişiler; 1-3 yılda bir	Gaytada gizli kan testi
Hepatoselüler karsinom	Siroz ve HBV ile enfekte bireylerde	Ultrason ve alfa fetoprotein (AFP)
Prostat kanseri	>50 yaş erkekler	Rektal dijital muayene ± prostat spesifik antijen (PSA)

13.13. Kaynaklar

1. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 2015. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 15.02.2019.
2. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2015;43(4):402–409 doi: 10.5543/tkda.2015.16243. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu. Erişim adresi: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/Turk_hipertansiyon_uzlasi_raporu.pdf. Erişim tarihi: 15.02.2019.
3. Diabetes Mellitus Tanı ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve Önleme Kılavuzu. http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf. Erişim tarihi: 10.02.2019.
4. Standards of Medical Care in Diabetes—2019: Summary of Revisions Diabetes Care 2019;42 (Suppl. 1):S34–S45 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S004>
5. Alberico L Catapano, Ian Graham, Guy De Backer. European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016. EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.
6. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Erişim adresi: http://www.turkendokrin.org/files/LIPID_web.pdf. Erişim tarihi: 10.02.2019.
7. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Erişim adresi: http://www.turkendokrin.org/files/osteoporoz_web.pdf. Erişim tarihi: 15.02.2019.
8. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2013; 3(1). Erişim adresi: http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Erişim tarihi: 01.02.2019.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016 Jun; 64(6):1388-402.

BÖLÜM 14

TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ



BÖLÜM 14. TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

14.1. Genel İlkeler

- Temas sonrası profilaksi (TSP), temastan sonra HIV ile enfekte olma riskini azaltmak amacıyla kısa süreli antiretroviral tedavinin kullanılmasıdır.
- TSP, temas eden olguya göre mesleki ve mesleki olmayan TSP olarak iki grupta incelenmektedir.
- Mesleki ve mesleki olmayan yaralanmalarda HIV bulaş riskleri Tablo 54’de gösterilmiştir.
- TSP gereken durumlar:
 - Enfekte vücut sıvıları ile (kan, kan içeren vücut sıvıları, genital sekresyonlar, BOS, amniyon mayii, peritoneal, sinoviyal, perikardiyal ve plevral sıvı) parenteral veya mukozal membran teması
- TSP önerilmeyen durumlar:
 - Temaslı kişi zaten HIV pozitif ise
 - Kaynak HIV negatif ise
 - Bulaş riski olmayan vücut sıvıları ile temas (gözyaşı, kan içermeyen tükürük, idrar ve ter)
- TSP; bulaş yolu, enfekte materyalin miktarı, kaynak olgunun tedavi öyküsü, önceki direnç testleri gibi faktörler değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.
- Kaynak kişi antiretroviral tedavi (ART) altında ise, direnç testleri mutlaka dikkate alınmalıdır.
- TSP ideal olarak temas sonrası en kısa sürede başlanmalıdır, 48-72 saatten daha uzun süre ertelenmemelidir. Mesleki olmayan temasta 72 saatten sonra yapılan başvurularda TSP önerilmemektedir. Ancak sağlık çalışanlarında bu risk kişi bazında değerlendirilmelidir.
- TSP’de üçlü ilaç kombinasyonları kullanılır. Tedavi rejimi yan etkisi düşük, etkinliği yüksek ve hasta uyumunu en üst düzeyde tutacak şekilde seçilir.
- TSP süresi 4 haftadır.

14.2. İzlem

- Temas eden olgu ve kaynak olguda HIV, HBV ve HCV açısından serolojik testler ve temas eden kadın olgularda gebelik testi ilk 48 saat içinde istenmelidir.
- Cinsel yolla teması olan olgular, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar açısından (gonore, klamidy, sifiliz) taranmalıdır.
- Kişide Anti HIV; başlangıçta, 4-6. haftada, ve 3. ayda bakılmalıdır. Hepatit C ve HIV'in birlikte bulaşma ihtimalinin olduğu durumlarda, inkübasyonu uzatabileceği için 6. ayda tekrar anti HIV bakılmalıdır. TSP uygulanan kişilerin izlemi sırasında yapılması gereken testler Tablo 55'de gösterilmiştir.
- Kaynak HIV ile enfekte, ART kullanıyor ise ve viral yükü uygunsa direnç testleri istenmelidir. Ancak temas eden olguya profilaksi başlamak için test sonuçları beklenmemelidir.
- TSP başlanan olgular 72. saatte yeniden değerlendirilmeli, ilaç toksisitesi açısından en az iki hafta izlenmeli; tam kan sayımı, serum kreatinin ile karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve 4-6. haftada istenmelidir.

14.3. Mesleki Olmayan Yaralanmalar

- HIV ile enfekte kişi ile erkek erkeğe ilişki, enjektör paylaşımı, kadın erkek cinsel ilişkisi ve insan ısırığı sonrası olan yaralanmalar değerlendirilmelidir.
- Mesleki olmayan temas sonrası hasta değerlendirme ve TSP başlama endikasyonları Şekil 18'de gösterilmiştir.
- TSP uygulanacak kişilere verilecek ilaç kombinasyonları Tablo 56'da gösterilmiştir.
- Seksüel temasta, HIV pozitif kaynağın viral yükü negatif ise ve eşlik eden cinsel yolla bulaşan başka bir enfeksiyonu yok ise TSP önerilmemektedir.

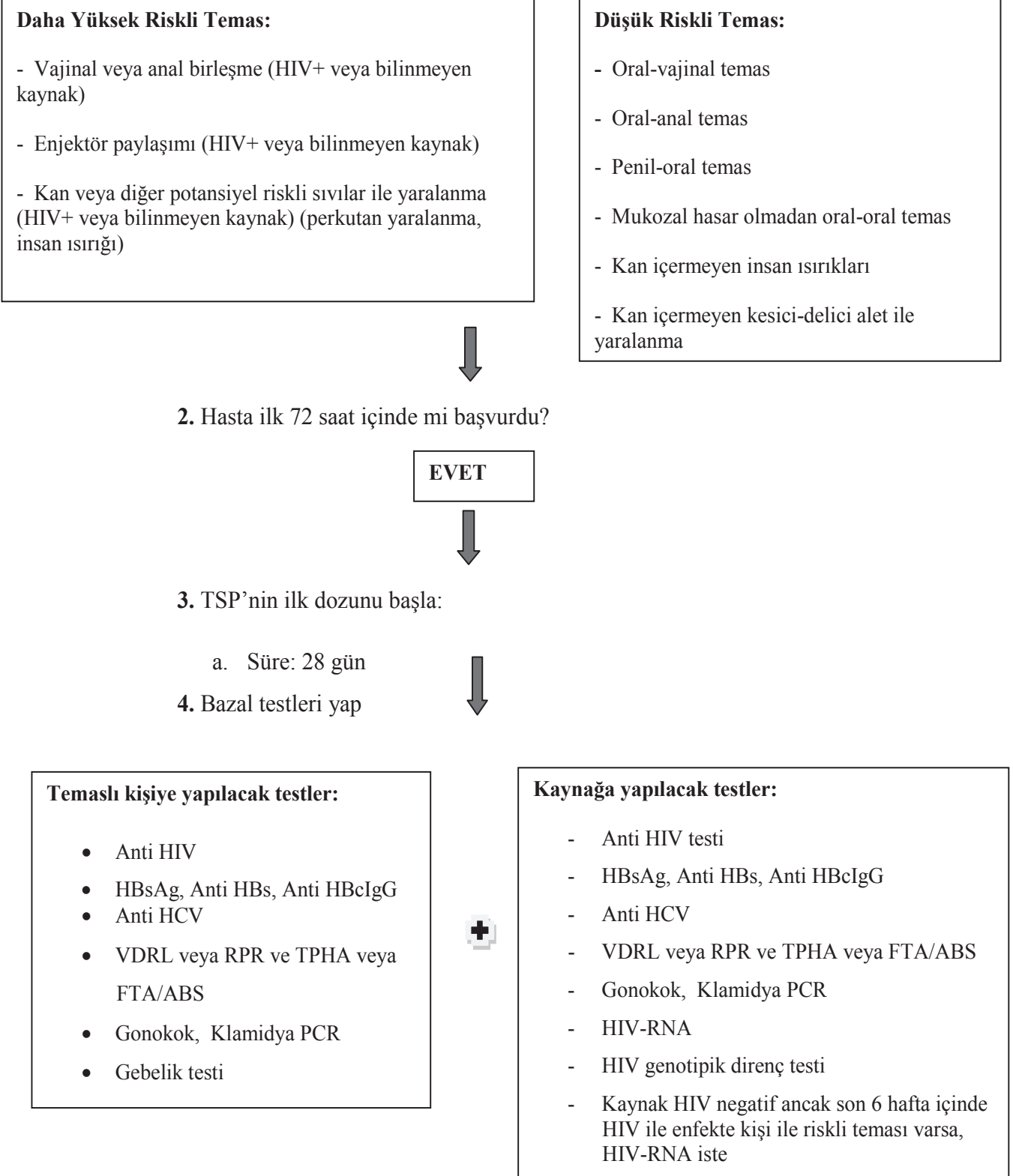
Tablo 54. Temastan Sonra HIV Bulaş Risk Oranları

Temas Tipi	HIV Bulaş Riski (her 10.000 temasta)
Kan transfüzyonu	9.250
Mesleki Temas	
• Perkütanöz yaralanma (HIV pozitif olduğu bilinen hastadan)	23
• Mukoz membrana sıçrama (HIV pozitif olduğu bilinen hastadan)	9
Mesleki Olmayan Temas	
• Enjektör paylaşımı	63
• Cinsel yolla bulaş	
○ Korunmasız reseptif anal temas	138
○ Korunmasız reseptif vajinal temas	4
○ Korunmasız insertif anal temas	11
○ Korunmasız insertif vajinal temas	8
○ Oral temasta maruz kalan	İhmal edilebilir
○ Oral temasta uygulayan	İhmal edilebilir

Not:10 numaralı kaynaktan yararlanılmıştır.

Şekil 19. Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilakside Yapılması Gerekenler

1. Teması değerlendir, TSP gerekli mi?



14.4. Mesleki Olmayan Temas Sonrası Değerlendirme Algoritması

1. Değerlendirme:
 - a. Temas değerlendirilir.
 - b. TSP uygunluğu açısından değerlendirilir.
 - c. CYBE tanı paneli istenmelidir.
 - d. Kaynaktan ve temastan HIV, HBV ve HCV serolojileri istenmelidir.
 - i. Bütünlüğü bozulmuş cilt veya yaraya ilk yardımda bulunulmalıdır.
 1. Su, sabun ve bol su ile yıkanmalıdır (mukozal bölge, bol su ile yıkanmalıdır).
 2. Sıkarak kanatılmamalıdır.
2. Tavsiye ve destek verilmelidir:
 - a. HIV riski belirlenmelidir.
 - b. HIV için TSP açısından riskleri ve yararları belirlenmelidir.
 - c. Yan etkiler ne olabileceği belirtilmelidir.
 - d. TSP için ilaç başlanacak ise, uyum desteklenmelidir.
3. İlaç reçete edilmesi durumunda:
 - a. TSP mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır.
 - b. Tedavi süresi 28 gün olup ilaçlar hakkında bilgi verilmelidir.
 - c. İlaç etkileşimi ve diğer hastalık riskleri konusunda bilgilendirilmelidir.
4. İzlem:
 - a. Tablo 56'de belirtilen şekilde temaslı izlemi yürütülmelidir. (Tablo 56'de izlem sırasında önerilen testler yer almaktadır.)

Tablo 55. Mesleki Olmayan HIV Enfeksiyonu İle Temasta TSP Yönetimi Sırasında Önerilen Testler

Test	Kaynak	Temaslı Kişi			
	Bazal	Bazal	Temastan 4-6 hf sonra	Temastan 3 ay sonra	Temastan 6 ay sonra
		(Herhangi bir temas sonrasında TSP düşünülen veya başlanılan tüm kişiler için)			
HIV Antijen/Antikor kombine testi (bu test yoksa Anti-HIV testini yap) ¹	+	+	+	+	+ ²
HBsAg Anti HBs Anti HBcIgG	+	+	+		+ ³
Anti HCV	+	+	+		+ ⁴
		<u>(Cinsel temas sonrasında TSP düşünülen veya başlanılan tüm kişiler için)</u>			
Sfiliz serolojisi ⁵	+	+	+		+
Gonore ⁶	+	+	+ ⁷		
Klamidya ⁶	+	+	+ ⁷		
Gebelik ⁸		+	+		
		<u>Tenofovir + emtrisitabin + raltegravir veya Tenofovir + emtrisitabin + dolutegravir başlanılan kişiler için</u>			
Serum kreatinin		+	+		
AST, ALT		+	+		
	Temaslı kişinin takiplerinde HIV enfeksiyonu saptanırsa				
HIV viral yük	+	+	Gerekirse		
HIV genotipik direnç	+	Gerekirse			

¹ Pozitif veya sınırda HIV antikor testleri, doğrulamaya gitmelidir.

² Temas sırasında eş zamanlı HIV ve HCV ile temas olur ise, HIV serokonversiyonu altı aya uzayabilir.

³ Temaslı kişi Hepatit B'ye karşı hassas ise istenir.

⁴ Temaslı kişi Hepatit C'ye karşı hassas ise istenir.

⁵ Sfiliz saptanırsa ve tedavi edilirse, tedaviden altı ay sonra serolojik testler tekrarlanır.

⁶ Klamidya ve gonore için nükleik asit amplifikasyon testleri kullanılır. Pozitif testler üç ay sonra tekrarlanmalı

⁷ Başlangıçta tedavi başlanmadı ise yapılır

⁸ Doğurganlık çağındaki kadınlarda, etkili doğum kontrol önlemi kullanmıyorsa ve vajinal ilişki mevcutsa istenmelidir

Not: 9 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 56. Mesleki Olmayan HIV Enfeksiyonu ile Temasta, TSP’de Verilecek Ajanlar

Yaş grubu		Tedavi
Erişkin ve ≥13y adölesan, gebeler (kreatinin krlensi≥60)	Tercih edilen rejim	Tenofovir / Emtrisitabin (1x1 tb) + Raltegravir (2x400 mg) veya Dolutegravir (1x50 mg) ¹
	Alternatif	Tenofovir / Emtrisitabin (1x1 tb) + Darunavir (1x800 mg) + Ritonavir (1x100 mg)
Erişkin ve ≥13y adölesan, gebeler (kreatinin krlensi<60)	Tercih edilen rejim	Zidovudin + Lamivudin ² + Raltegravir (2x400 mg) veya Dolutegravir (1x50 mg) ¹
	Alternatif	Zidovudin + Lamivudin + Darunavir (1x800 mg) + Ritonavir (1x100 mg)
2-12 yaş arası çocuklar	Tercih edilen rejim	Tenofovir / Emtrisitabin +Raltegravir ³
	Alternatif	Zidovudin + Lamivudin + Raltegravir ³ veya Zidovudin + lamivudin + Lopinavir/ritonavir ³
	Alternatif	Tenofovir / Emtrisitabin + lopinavir/ritonavir ³

¹ DSÖ Mayıs 2018 tarihinde, ilk üç ay içerisinde dolutegravir kullanan gebe hastalar için nöral tüp defekti geliştirdiğine dair rapor yayınladı.

² Renal fonksiyonlara göre dozları ayarlanmalı.

³ Yaş ve kiloya göre doz ayarlanmalı.

14.5. Mesleki Temas Sonrası Maruziyet

Mesleki temas sonrası bireyin HIV enfeksiyonu profilaksisi açısından değerlendirilme aşamasında öncelikle kaynak olgunun HIV açısından durumu, bulaş yolu ve kontamine materyalin miktarı belirlenmelidir.

- Kaynak ileri dönem HIV hastası olması veya tedavi altında olması/olmaması serum viral yükünü değiştireceğinden önemlidir. Viral yükün yüksek olması bulaşı kolaylaştırır.
- Bulaş yolu perkütan yaralanma ile mukoza ve/veya zedelenmiş deriye bulaş olarak iki grupta toplanmaktadır.

Perkütan yaralanmalardan sonra

- Hafif yaralanma (örneğin lümensiz iğne ve yüzeysel yaralanmalar),
- Ciddi yaralanma (örneğin büyük lümenli iğne, derin dokuya batma, kesici-delici aletin yüzeyinde görünür kan olması, iğnenin, hastanın arter veya venine girmek için kullanılmış olması),

Ayrımı yapılması bulaş olasılığını değerlendirmede önemlidir. **Belirtilen her iki yaralanma varlığında da TSP uygulanmalıdır. Söz konusu uygulama kararının bu konudaki mevcut risk değerlendirme ölçekleri kullanarak yapılması önerilir. (<https://www.mdcalc.com/hiv-needle-stick-risk-assessment-stratification-protocol-rasp>).**

- Perkütan bir yaralanmadan sonra ilk yapılması gereken, o bölgenin su ve sabunla yıkanmasıdır. Çok küçük, noktasal yaralanmalarda alkol bazlı el dezenfektanı kullanımı uygun olabilir. Mukozalara bulaş durumunda, o bölge bol suyla yıkanmalı, göze bulaş söz konusu ise su veya serum fizyolojik ile yıkama yapılmalıdır.
- Perkütan yaralanmadan sonra HIV serokonversiyonu oranı %0,3, mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri yoluyla bulaştan sonra ise %0,09 olarak belirlenmiştir ve hızlı ve uygun temas sonrası profilaksi ile bu risk en az %80 oranında azalmaktadır.
- Mukoza veya hasarlı deriye bulaşan sekresyon ve/veya kan ile 15 dakika ve daha fazla süre ile temas varlığında TSP uygulanmalıdır.
- TSP ilk 72 saat içerisinde, mümkün olduğunca erken başlanmalıdır.

- 72 saatten sonra başlanan profilaksilerde etkinliğin tam olarak gösterilememişse de bulaş riski yüksek geç başvuran (örneğin olası HIV yaralanmasından 1 hafta sonra) sağlık personeli özel olarak tekrar değerlendirilmeli, TSP başlanması hususunda uzman kişilerin görüşü alınmalıdır.
- TSP amacıyla üç ilaçtan oluşan ilaç kombinasyonu kullanılmaktadır. Tercih edilecek ilaç kombinasyonu ve alternatif kombinasyonlar Tablo 57’de gösterilmiştir.
- Yaralanma durumunda kaynak bilinmiyorsa (örneğin; kesici-delici kutusundan iğne batması veya yıkanmaya gönderilen çarşafın arasında iğne batması), olası hasta profili göz önüne alınarak her yaralanma kişi bazında değerlendirilmelidir. Yaralanmaya yol açan iğne ucu veya lanset gibi kesici aletlerden HIV testi yapılmamalıdır.
- Yaralanmaya sebep olan kaynak hastada direnç saptanmışsa TSP’de kullanılacak ilaçlar duyarlı olan ilaç gruplarından seçilmelidir. Kaynak hastadan direnç testi tekrar gönderilmelidir. TSP başlamak için sonucun gelmesi beklenmemelidir.
- Yaralanmaya maruz kalan personelin gebe veya süt emzirme döneminde olması TSP almasına engel bir durum değildir. Yaralanma durumunda bu durumu olan personele de en kısa zamanda uygun ilaçlarla TSP başlanmalıdır.
- TSP başlanırken yaralanan sağlık personelinin altta yatan hastalıkları ve kullandığı diğer ilaçlar olası ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç-doza ayarlamaları açısından mutlaka gözden geçirilmelidir.
- İlk değerlendirmeden sonra sağlık çalışanı ile HIV profilaksisinin yararı ve 28 günlük antiretroviral tedavi sırasında oluşabilecek toksisite ve ilaç etkileşimleri konuları tartışılmalıdır.

14.5.1. Mesleki Temas Sonrası Maruziyette İzlem

- Maruziyet sonrasındaki 6-8 haftalık dönem içerisinde sekonder bulaşı önlemek için sağlık personelinin kan veya organ bağışında bulunmaması, hamile kalmaması, korunmalı cinsel ilişkide bulunması ve eğer mümkünse bebeği emzirmemesi önerilmektedir.
- TSP alan sağlık personelinin olası ilaç yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve TSP’ye uyumun önemi konusunda bilgilendirilmeleri ve desteklenmeleri gereklidir.

- Sağlık personeline anti-HIV testi, maruziyetten hemen sonra, 6. hafta, 12.hafta ve 6 ay sonra yapılmalıdır. Eğer sağlık kuruluşunda içerisinde p24 antijeninde bakılabilen kombine anti-HIV 4. Kuşak ELİSA testi kullanılıyorsa, sağlık personelinin izlem şeması; maruziyetten hemen sonra, 6. haftada ve 4 ay sonra olarak planlanmalıdır.
- Tam kan testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri maruziyetten hemen sonra yapılmalıdır ve 2 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Takip edilen sağlık personeline anormallik saptanması durumunda ek test/testler yapılmalıdır.

Tablo 57. Temas Sonrası Profilaksi (TSP) Amacıyla Kullanılabilecek Tedavi Rejimleri

TERCİH EDİLEN TSP KOMBİNASYONU	
Tenofovir / Emtrisitabin (300/200 mg 1x1tb) + Raltegravir (2x400 mg)	
ALTERNATİF TSP KOMBİNASYONU	
(Kreatin klerensinin düşük olması veya ilaç toksitesi veya etkileşim varlığında veya tercih edilen kombinasyonun herhangi bir nedenden dolayı kullanılmadığı durumlarda tercih edilir).	
Tenofovir/Emtrisitabin içeren alternatif TSP kombinasyonları	Zidovudin+Lamivudin içeren alternatif TSP kombinasyonları
Darunavir (1x800mg) + Ritonavir (1x100mg) + Tenofovir/Emtrisitabin (300/200mg 1x1tb)	Raltegravir (2x400mg) + Zidovudin + Lamivudin (300/150 mg, 2x1 tb)
Dolutegravir (1x50mg) + Tenofovir / Emtrisitabin (300/200mg 1x1tb)	Darunavir (1x800mg) + Ritonavir (1x100mg) + Zidovudin +Lamivudin (300/150 mg, 2x1 tb)
Elvitegravir (150mg) + Kobisitat (150mg) + Tenofovir (10mg) + Emtrisitabin (200mg) 1x1	Dolutegravir (1x50mg) + Zidovudin +Lamivudin (300/150 mg, 2x1 tb)
Etravirin 2x200mg + Tenofovir/Emtrisitabin (300/200mg 1x1tb)	Lopinavir/ritonavir (400/100mg 2x2tb) + Zidovudin +Lamivudin (300/150 mg, 2x1 tb)
Lopinavir/ritonavir (400/100mg 2x2tb) + Tenofovir / Emtrisitabin (300/200mg 1x1tb)	Etravirin 2x200mg + Zidovudin + Lamivudin (300/150 mg, 2x1 tb)

Not: 1 ve 3 numaralı kaynaklardan yararlanılmıştır.

14.6. Kaynaklar

1. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults. Version 9.0; 2017, p.17. Erişim adresi: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf. Erişim tarihi: 27.05.2018
2. Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 29, 2017; 1–166.
3. Centers for Disease Control and Prevention. US PHS Guideline for the Management of Occupational Exposure to HIV. Erişim adresi: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20711>. Erişim tarihi: 27.05.2018
4. WHO. Guideline on Post-Exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach. 2014.
5. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:651-681
6. Panlilio AL, et al. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep. 2005;54(RR-9):1-17.
7. Smith DK et al. Postexposure prophylaxis against Human Immunodeficiency Virus. Am Fam Physician 2010;28(2):161-166.
8. Aberg JA, Daskalakis D, Nonoccupational exposure to HIV in adults, In: Bartlett JG, Mitty J Up to Date (Eds), Erişim tarihi: 05.03.2014
9. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Updated Guideline for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV. United States, 2016.
10. WHO. Products Alert: Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. WHO Statement on DTG – Geneva, 18 May 2018.

