

HIV/AIDS

TANI İZLEM VE TEDAVİ

EL KİTABI

AĞUSTOS 2026
SÜRÜM 4.0



EDİTÖRLER

DENİZ GÖKENGİN . VOLKAN KORTEN . BEHİCE KURTARAN .
FEHMİ TABAK . SERHAT ÜNAL

© 2026 Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

HIV/AIDS TANI İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI

Editörler:

Deniz Gökengin

Volkan Korten

Behice Kurtaran

Fehmi Tabak

Serhat Ünal

ISBN: 978-625-8984-28-6

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince editörün yazılı izni olmadan bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik vb.ler kopya edilemez. Her hakkı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti'ne aittir.



NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ.

www.nobeltip.com

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul

Tel : (0212) 632 83 33

E-posta : destek@nobeltip.com

DAĞITIM

Tel : (0212) 771 52 11 - (0212) 771 33 09

E-posta : hasannazli@nobeltip.com

<i>Yayımcı</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 50192
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Can Dereli
<i>E-kitap yayın tarihi</i>	: Ağustos 2026 - İstanbul

Değerli Meslektaşlarım,

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, HIV/AIDS alanında çalışan AIDS ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Derneği (AIDS ve CYBH Derneği), HIV Enfeksiyonu Derneği (HIVEND), HIV/AIDS Korunma ve Eğitim Derneği (HAKED), Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) ve Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)'nin oluşturduğu Türk HIV/AIDS Platformu'nun yayınıdır. Platformun amacı, HIV/AIDS alanında bilimsel ve eğitsel çalışmalar yürütmektir.

İlk sürümü 2018 yılında çevrimiçi olarak yayımlanmış olan HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın bu ikinci sürümünün amacı, HIV ile enfekte bireylere sağlık hizmeti sunan hekimlere, kapsamlı, kolay ulaşılabilen ve güncel bilgi ve öneriler içeren, okuyucu dostu bir kaynak sağlamaktır.

Kitap, hekimlerin hızlı başvuru amacıyla kullanabilecekleri formatta hazırlanmış ve cep telefonu ve tabletlere uyumlu şekilde tasarlanmıştır. Sadece çevrimiçi kullanıma sunulacağından, günün koşullarına uygun olarak sık aralıklarla güncellenmesi mümkün olacaktır. Kitabın içeriği mümkün olduğu kadar geniş tutulmuş, açık ve net önerilere yer verilmesine özen gösterilmiştir. Her konu, HIV enfeksiyonu alanında deneyimli ve söz sahibi yazarlar tarafından kaleme alınmış, yazıldıktan sonra dikkatle gözden geçirilmiş ve önce bölüm editörlerinin, daha sonra da kitap danışma kurulu üyelerinin ve editörlerin onayına sunulmuştur.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, Türk HIV/AIDS Platformu üyesi derneklerin web sitelerinde yayımlanacaktır. Kitap ile ilgili her tür yorum ve eleştiri memnuniyetle yanıtlanacaktır; görüşlerinizi, aidsvecybhdernegi@gmail.com adresine iletebilirsiniz.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın hazırlanması fikrine destek veren, platform üyesi tüm derneklere, yazımında görev alan ve çok kısa bir süre içinde büyük özveri ile çalışarak kitabın tamamlanmasına katkıda bulunan tüm yazarlara, bölüm editörlerine ve editörlere, hiçbir karşılık beklemeksizin kitabın tasarım ve dizgisini yapan Can Dereli'ye ve kitabın yayınına üstlenen Nobel Tıp Kitabevi'ne yürekten teşekkürlerimi sunarım.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın, HIV ile enfekte olgulara sunduğunuz hizmette yol gösterici olmasını dilerim.

Editörler adına
Deniz Gökengin

Kitabımızın yazarları arasında bulunan ve geçen yıl aniden aramızdan ayrılan, sevgili Kenan Midilli arkadaşımızı sevgi, saygı ve rahmetle anıyoruz.

EDİTÖRLER

Deniz Gökengin
Volkan Korten
Behice Kurtaran
Fehmi Tabak
Serhat Ünal

Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Bursa

İlkay Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Firdevs Aksoy

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon

Adalet Altunsoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilkent Şehir Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ali Asan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Sabri Atalay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Özlem Altuntaş Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Atahan Çağatay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Dilek Yağcı Çağlayık

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Aysel Kocagül Çelikbaş

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Çorum

Aydın Deveci

On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Samsun

İlker Devrim

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İzmir

Nuriye Taşdelen Fışgın

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Deniz Gökengin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İzmir

Ezgi Gülten

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Ankara

Alper Gündüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Ufuk Hasdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

Asuman İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Dilara İnan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Figen Kaptan

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Manolya Kara

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Arda Karapınar

Kırmızı Kurdele İstanbul Derneği, İstanbul

Selçuk Kaya

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Çanakkale

Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

İftihar Köksal

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Atakent Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Behice Kurtaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Adana

Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Denizli

Mehmet Serdar Kütük

İstinye Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, LİV Hospital Vadi, İstanbul

Ali Mert

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Bilgöl Mete

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Arzu Nazlı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İzmir

Murat Sayan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi PCR Ünitesi, Kocaeli

İlker Ödemiş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Uğur Önal

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Bursa

Hülya Özkan Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İzmir

Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İzmir

Dilek Yıldız Sevgi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Uluhan Sili

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Ayper Somer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Meliha Çağla Sönmezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Yeşim Taşova

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Adana

Fehmi Tabak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Elif Tükenmez Tigen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

Aygen Tümer

Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma
Merkezi (HATAM), Ankara

Aslıhan Ulu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Adana

Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Damla Verendağ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Figen Sarıgül Yıldırım

Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi, Antalya

KATKIDA BULUNAN DERNEKLER



HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı sürüm 3.0 içinde yapılan değişiklikler turuncu ile işaretlenmiştir.

HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı sürüm 3.1 içinde yapılan değişiklikler yeşil ile işaretlenmiştir.

Tablonun tamamı ya da bölümün tamamı değiştiğinde sadece başlık renklendirilmiştir.

Bu kitap Türk HIV/AIDS Platformu'nun bir yayınıdır.

KISALTMALAR

3TC: lamivudin	BAL: bronkoalveoler lavaj sıvısı
ABC: abakavir	BAG: bozulmuş açlık glikozu
ABD: Amerika Birleşik Devletleri	BGT: bozulmuş glikoz toleransı
ABH: Akut böbrek hasarı	BIC: biktegravir
ABVD: adriyamisin/bleomisin/vinblastin/ dakarbazin	BKE: beden kitle endeksi
AC: akciğer	BOS: beyin omurilik sıvısı
ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association	BT: bilgisayarlı tomografi
ACE: anjiyotensini dönüştüren enzim	BYYS: bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu
ADA: adenozin deaminaz	c: kobisistat
ADA: American Diabetes Association	Ca: kalsiyum
AFLD: alkolik yağlı karaciğer hastalığı	CAB: kabotegavir
AHA: American Heart Association	CAB LA: uzun etkili kabotegavir
AIDS: edinilmiş bağışık yetmezlik sendromu	CAT: KOAH değerlendirme anketi
AIN: akut interstisyel nefrit	CDC: Centers for Disease Control and Prevention
Al: alüminyum	CFU: koloni oluşturan birim
ALD: alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı	CIN: servikal intraepitelyal neoplazi
ALT: alanin aminotransferaz	COBI: kobisistat
ALP: alkalen fosfataz	CPK: kreatin fosfokinaz
AnRB: anjiyotensin reseptör blokerleri	d4T: stavudin
APR: abdominoperineal rezeksiyon	DCV: daklatasvir
APR: antiretroviral pregnancy registry	ddl: didanozin
ARB: asidorezistan basil	DEA: doğrudan etkili antiviral
ARBL: anjiyotensin reseptör blokerleri	DEXA: dual- energy x-ray absorptiometry
ARV: antiretroviral	DFA: dolaylı floresan antikör testi
ART: antiretroviral tedavi	DHHS: Department of Human and Health Services
ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease	DKB: diyastolik kan basıncı
AST: aspartam aminotransferaz	DM: diabetes mellitus
ATV: atazanavir	DMPA: depo medroksiprogesteron asetat
AVN: avasküler nekroz	DNA: deoksiribonükleik asit
AZT: zidovudin	DOR: doravirin

DPP-4: dipeptidil peptidaz-4

DRV: darunavir

DRV/c: darunavir/kobisistat

DRV/r: darunavir/ritonavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSV: dasabuvir

DTG: dolutegravir

EAA: eğri altındaki alan

EBR: elbasvir

EFV: efavirenz

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

EIA: enzim immunoassay

EKG: elektrokardiyogram

ELISA: enzim işaretli immün deney

EMB: etambutol

ESC/EAS: European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society

ETV: etravirin

EVG: elvitegravir

EVG/c: elvitegravir/kobisistat

FB: femur boynu

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

FexCO3: Fraksiyone bikarbonat ekskresyonu

FexK: Fraksiyone potasyum ekskresyonu

FexP: Fraksiyone fosfor ekskresyonu

FexUa: Fraksiyone ürik asit ekskresyonu

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

FSH: folikül stimüle edici hormon

FTC: emtrisitabin

FTR: fostemsavir

G6PD: glikoz 6 fosfat dehidrogenaz

GIP: glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit reseptör agonisti

GIS: gastrointestinal sistem

GLE: glesaprevir

GLP-RA: glukagon benzeri peptit reseptör agonisti

GT: genotip

GZR: grazoprevir

HBV: hepatit B virüsü

HCG: insan koriyonik gonadotropin

hRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

HCV: hepatit C virüsü

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

HEV: Hepatit E virüsü

HHV: human herpes virüsü

HIV: insan bağışık yetmezlik virüsü

HIVAN: HIV ile ilişkili nefropati

HPV: insan papilloma virüsü

HSIL: yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon

HSK: hepatoselüler karsinom

HT: hipertansiyon

IDV: indinavir

IBA: ibalizumab

İFA: immün floresan antikor

IGRA: interferon gama salınım testi

İKS: inhaler kortikosteroidler (beklametazon, budesonid, flutikazon)

INH: izoniyazit

INSTI: entegraz ipçik transfer inhibitörü

IPV: inaktif polyo aşısı

IV: intravenöz

İA/K: idrarda albümin/kreatinin

İP/K: idrarda protein/kreatinin

KAH: koroner arter hastalığı

KB: kan basıncı

KBH: kronik böbrek hastalığı
KC: karaciğer
KCFT: karaciğer fonksiyon testleri
KIA: kemilüminesans immunoassay
KMD: kemik mineral dansitesi
KOA: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KOK/Y/H: kombine oral kontraseptif/yakı/halka
KSHV: Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüsü
KVH: kardiyovasküler hastalık
KVY: kalıcı viral yanıt
LABA: uzun etkili beta 2- agonist
LAM: lipoarabinomannan
LAMA: uzun etkili muskarinik antikolinerjikler
LANA: latentlikle ilişkili nükleer antijen
LDH: laktat dehidrogenaz
LDL: düşük dansiteli lipoprotein
LDV: ledipasvir
LH: luteinizan hormon
LIA: line immünoassay
LPV: lopinavir
LPV/r: lopinavir/ ritonavir
LTBE: latent tüberküloz enfeksiyonu
LV: lomber vertebra
MASLD: metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı
MASH: metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit
MCD: multisentrik Castleman hastalığı
Mg: magnezyum
MI: miyokard infarktüsü
mMRC: Modifiye Medical Research Council
MRG: manyetik rezonans görüntüleme
MRSA: metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

MX: metilksantinler
MVC: maravirok
N: normal
NAAT: nükleik asit amplifikasyon testleri
NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NFV: nelfinavir
NASH: nonalkolik steatohepatit
NHL: non-Hodgkin lenfoma
NLA: National Lipid Association
NNRTI: nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI: nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NTD: nöral tüp defekti
NTM: nontüberküloz mikobakteri
NVP: nevirapin
OGTT: oral glikoz tolerans testi
OBV: ombitasvir
OH: organ hasarı
PaO₂: parsiyel oksijen basıncı
PAP: Papanicolaou
PCP: *Pneumocystis carini (jirovecii)* pnömonisi
PD4: fosfodiesteraz 4 inhibitörleri
PEL: primer efüzyonlu lenfoma
Pgp: P-glikoprotein
PI: proteaz inhibitörü
PIB: pibrentasvir
PML: progresif multifokal lökoensefalopati
PO: per oral
PPI: proton pompa inhibitörleri
PRTD: proksimal tübüler disfonksiyon
PTH: parat hormon
PTV/r: paritaprevir/ritonavir
PZA: pirazinamit
PZR: polimeraz zincir reaksiyonu

r: ritonavir	TAF: tenofovir alafenamit
RAL: raltegravir	TAM: timidin ile ilişkili mutasyon
RBV: ribavirin	TB: tüberküloz
RFB: rifabutin	T.C.S.B.: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
RIA: rahim içi araç	Tdap: tetanoz, azaltılmış doz difteri ve aselüler boğmaca aşısı
RIF: rifampisin	TDF: tenofovir disoproksil fumarat
RNA: ribonükleik asit	TDT: tüberkülin deri testi
RPV: rilpivirin	TİT: tam idrar tahlili
RT: revers transkriptaz	TMP-SMZ: trimetoprim sülfametoksazol
RTV: ritonavir	TK: total kalça
SABA: kısa etkili beta 2- agonist	TÖP: temas öncesi profilaksi
SAMA: kısa etkili muskarinik antagonistler	TPV: tipranavir
SDK: sabit dozlu kombinasyon	TSP: temas sonrası profilaksi
SGLT: sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcıları	TZD: piyoglitazon
SKB: sistolik kan basıncı	USG: ultrasonografi
SLE: sistemik lupus eritematozus	ÜA/K: üriner albümin/kreatinin
SMP: simeprevir	ÜA/P: üriner protein/kreatinin
SOF: sofosbuvir	VEL: velpatasvir
SPIOK: sadece progesteron içeren oral kontraseptif	VOX: voksilaprevir
SQV: sakonavir	VYA: vücut yüzey alanı
SSS: santral sinir sistemi	WB: Western Blot
T20: enfuvirtit	ZDV: zidovudin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
EDİTÖRLER	ii
YAZAR LİSTESİ	iii
KATKIDA BULUNAN DERNEKLER	v
KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	xi
BÖLÜM I. HIV enfeksiyonunun kliniği	1
BÖLÜM II. HIV enfeksiyonlarının taranması, tanısı ve direnç testleri	6
BÖLÜM III. HIV pozitif olgunun izlemi	29
BÖLÜM IV. Antiretroviral tedavi	51
BÖLÜM V. Gebelik ve HIV	83
BÖLÜM VI. HIV ve tüberküloz koenfeksiyonu	102
BÖLÜM VII. HIV ile Hepatit B ve Hepatit C koenfeksiyonu	112
BÖLÜM VIII. Tüberküloz ve hepatit dışı eşlik eden enfeksiyonlar ve yönetimi	123
BÖLÜM IX. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksi	160
BÖLÜM X. HIV ve yandaş hastalıkların yönetimi	170
BÖLÜM XI. HIV ile ilişkili komplikasyonlara sistem (semptom) temelli pratik yaklaşım	204

BÖLÜM I

HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ

Bölüm Editörü

Selçuk Kaya

Yazarlar

Ezgi Gülten

Arzu Nazlı

HIV ENFEKSİYONUNUN EVRELERİ

HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde meydana gelen immün yetmezlik, yaşamı tehdit eden durumlarla sonuçlanır. HIV enfeksiyonunun evrenlenmesinin klinik anlamı, güçlü ART'nin hâkim olduğu günümüz dünyasında azalmış ve daha çok epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyonun evrenlenmesinin temeli, hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesiyle, başvuru anında mevcut klinik tablolara dayanmaktadır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından önerilen evrelemeye Tablo 1.1'de yer verilmiştir.

Tablo 1.1. Centers for Disease Control ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenlenmesi, 2014		
Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayısı veya oranı
0*	-	-
1	Yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	$200-499/\text{mm}^3$ veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

*Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar. Bireyin son 180 gün içinde yapılan HIV testinin negatif/belirsiz ve tekrarlanan HIV testi sonucunun pozitif olmasını temsil eder.

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun, tipik olarak birbirini izleyen evrelerle ilerlediği belirlenmiştir:

- 1. Primer HIV enfeksiyonu:** Virüsün edinilmesini takiben ilk belirtilerin ortaya çıktığı akut HIV enfeksiyonu ve serokonversiyonla birlikte immün restorasyonun sağlanmaya başlandığı erken dönem HIV enfeksiyonu, primer dönem kapsamında değerlendirilir. Akut enfeksiyonda virüs hızla çoğalır ve CD4+ T lenfositlerine saldırarak sayılarını azaltır. Çoğu olguda vireminin tepe noktasının 1 milyon kopya/mL olduğu belirlenmiştir. Konak immün yanıtının viral replikasyonu kontrol altına almasıyla birlikte vireminin hızı azalır ve enfekte eden virüsün, ulaşılan tepe noktasının ve genetik faktörlerin de etkisiyle viral sabitlenme düzeyi belirlenir. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyrinin kestirilmesini sağlayan kritik göstergelerden biridir.
- 2. Kronik HIV enfeksiyonu:** Persistan, asemptomatik, latent ya da inaktif dönem olarak da bilinmektedir. Bu dönemde virüsün replikasyon hızı ve CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybı azalmıştır. Antiretroviral tedavi sayesinde virolojik baskılanmanın sağlandığı olgularda bulaştırıcılık riski de oldukça azalır.

Kronik enfeksiyon sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte, Tablo 1.2’de kategori B kapsamında bahsedilen klinik durumlarla da karşılaşılabilir. Asemptomatik olmayan ancak ciddi immün baskılanmanın da eşlik etmediği bu durumlar erken semptomatik enfeksiyonu temsil eder.

3. İleri evre hastalık/AIDS: Tedavi edilmeyen HIV olgularının çoğunluğunda virüsün edinilmesinden ortalama 8-10 yıl sonra AIDS açığa çıkar. AIDS, CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve viral yükün yükselmesiyle karakterizedir. İmmün sistem hasarı nedeniyle Tablo 1.2’de kategori C kapsamında tanımlanan fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ile ilişkili maliniteler kliniğe eşlik eder. CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, zayıflık ve kilo kaybı sonucu HIV tükenmişlik sendromunun görüldüğü dönem ise ileri evre HIV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1.2. Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri

Kategori A	
Asemptomatik HIV enfeksiyonu Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu Persistan jeneralize lenfadenopati	
Kategori B	
Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya cinsinoma <i>in situ</i> » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefagal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retinitisi » HIV ile ilişkili ansefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoansefalopati » Tekrarlayan <i>Salmonella</i> sepsisi » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

HIV Enfeksiyonu İle İlişkili Klinik Tablolar

Akut HIV enfeksiyonu

Akut evre konağın HIV enfeksiyonuna verdiği doğal yanıtı temsil eder. Virüs replikasyon hızının yüksek ve CD4+ T lenfositlerinin kaybının hızlı olduğu bu evrede bulaştırıcılık riski de oldukça yüksektir.

Virüsün edinilmesini takiben birkaç gün ile birkaç hafta (sıklıkla 2-4 hafta) arasında değişebilen kuluçka döneminden sonra mononükleoz benzeri belirtilerle seyreden ve geçmişte "akut retroviral sendrom" olarak isimlendirilen, bir dizi anormal laboratuvar bulgularının da eşlik ettiği geçici hastalık tablosu görülebilir. Bu tablo bazı olgularda birkaç haftaya kadar uzayabilir. Bakteriyel ve viral diğer hastalıklarla benzerlik taşıyan bu bulguların varlığında tanı konulabilmesi ancak klinisyenin HIV enfeksiyonunu ayırıcı tanıda düşünmesi ve temas öyküsünü sorgulamasıyla mümkün olabilmektedir. Akut HIV enfeksiyonunun herhangi bir bulguya neden olmayabileceği ya da hafif seyredebileceği ve bu nedenle enfekte bireylerin sağlık kuruluşlarına başvurmaya bileceği de unutulmamalıdır. Akut HIV enfeksiyonunun belirti ve bulguları Tablo 1.3'te özetlenmiştir.

Tablo 1.3. Akut HIV enfeksiyonunun belirti ve bulguları

Ateş (38-40°C)	Gece terlemesi
Döküntü <i>Sınırları belirgin, kırmızı makül ya da makülopapüler lezyonlara özellikle üst gövde, boyun ve yüzde rastlanır</i>	Ağrılı oral, vajinal veya penil ülserasyonlar <i>Akut retroviral sendromun en ayırt edici belirtisidir</i>
Baş ağrısı	İştahsızlık, kilo kaybı
Halsizlik, yorgunluk	Artralji, miyalji
Lenfadenopati	

Akut HIV enfeksiyonunun tedavisiyle HIV rezervuarının büyüklüğü azaltılabilmekte ve daha iyi immün yanıt elde edilmektedir. Ayrıca, cinsel yolla HIV enfeksiyonu bulaşlarının neredeyse %50'sinde kaynağın primer dönemdeki olgular olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenlerle, akut HIV enfeksiyonu tanısının konması ve erken tedavinin başlanması birey ve toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Kronik HIV enfeksiyonu

Kronik HIV enfeksiyonu, akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral sabitlenme düzeyinin ardından gelen dönemdir. Kronik HIV enfeksiyonu dört tanımı kapsamaktadır:

1. Asemptomatik enfeksiyon
2. Erken semptomatik HIV enfeksiyonu
3. AIDS (CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ve/ya AIDS tanımlayan hastalık)
4. İleri evre HIV enfeksiyonu (CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³)

Enfeksiyonun alınmasından sonra CD4 T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altına düşmesi yaklaşık sekiz on yıl içinde gerçekleşir.

1. Asemptomatik enfeksiyon

Bu dönemde çoğu zaman belirti olmamakla birlikte, bazı hastalarda persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) görülmektedir. Persistan jeneralize lenfadenopati, inguinal bölge dışındaki en az iki bölgede, üç aydan daha uzun süredir devam eden lenf büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalardaki lenf düğümleri genellikle simetrik, orta derecede büyümüş, hareketli, ağrısız, plastik kıvamlı olup, servikal, submandibular, oksipital ve aksillar bölgede saptanırlar. HIV pozitif hastada ciddi immünsüpresyon ya da diğer klinik belirtiler yoksa simetrik lenfadenopati için ileri inceleme genellikle gerekmez.

2. Erken semptomatik enfeksiyon

Kronik enfeksiyon döneminde, ciddi immün baskılanmanın olmadığı (CD4 T lenfosit >200 hücre/mm³) zamanlarda bazı klinik sendromlar, HIV enfeksiyonunda daha sık görülmekte ve ağır seyredebilmektedir (Tablo 1.2 kategori B). Bunlar çoğu zaman deri ve mukozaları tutan durumlardır.

Ayrıca seboreik dermatit, psoriyazis, bakteriyel folikülit, pnömokok pnömonisi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar da HIV ile enfekte bireylerde daha sık görülebilmektedir.

3. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik HIV enfeksiyonu sonucunda CD4 T hücrelerinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır; CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve/ya AIDS tanımlayan durumlardan birinin bulunması ile tanımlanır.

AIDS tanımlayan durumlar, immün baskılanmadan dolayı ağır seyreden fırsatçı hastalıklardır. Bunlar çoğunlukla fırsatçı enfeksiyonlar, bazı maliniteler, etiyojisi tam olarak açıklanamayan ve kontrolsüz HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen, tükenme sendromu ya da ansefalopati gibi durumlardır (Tablo 1.2 kategori C). AIDS aşamasında hematolojik bozukluklar, anemi, lökopeni ve trombositopeni de sık görülmektedir.

4. İleri evre HIV enfeksiyonu

CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, hastalığın en ağır dönemidir. Yaygın *M. avium* enfeksiyonu ve CMV hastalığı gibi bazı fırsatçı enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülmektedir. İleri evre HIV enfeksiyonunda ART kullanılmadığında ortalama yaşam süresi 12 ile 18 aydır.

HIV enfeksiyonunun erken dönemde tanınabilmesi, kişinin yaşam süresine ve yaşam kalitesine etki eden kritik faktörler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, erken dönemde de ortaya çıkabilen belirti ve bulguların görüldüğü kişilerin HIV enfeksiyonu açısından tetkik edilmesi önerilmektedir. HIV enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilen bu durumlar, kitabın 2. Bölümündeki Tablo 2.8, 2.9a, 2.9b'de listelenmiştir.

Uzun dönem ilerleme göstermeyenler

HIV enfeksiyonunun seyri kişiler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Antiretroviral tedavi kullanmayan, yıllarca CD4 T lenfosit sayısı normal olan ve asemptomatik kalan kişiler uzun dönem ilerleme göstermeyenler şeklinde tanımlanmaktadır. Bu olguların çoğunda plazmada viral yük

saptanabilir düzeydedir; ancak CD4 T lenfosit sayı uzun süre fırsatçı enfeksiyonlardan koruyacak kadar yüksek kalır. Bu kişiler yavaş da olsa CD4 T lenfosit sayısının azalmasıyla AIDS aşamasına geçerler. Daha az sayıdaki bir grup birey ise elit kontrol sağlayanlar olarak adlandırılır; bunlar, CD4 T lenfosit sayı normal seviyede olan ve plazmada viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan kişilerdir. HIV replikasyonunu kontrol altında tutabilen bu grup üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. British HIV Association/British Association for Sexual Health and HIV/British Infection Association Adult HIV Testing Guidelines 2020. p 26-31. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 12 Ağustos 2025).
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR RR. 1992 18;41(RR-17):1-19
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. MMWR. 2014 63(RR03);1-10 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 18 Aralık 2021)
4. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS defining conditions. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 31 Ağustos 2018)
5. Robb LM, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11:555-560.
6. Rodger JA, Mahungu WT, Johnson AM. An atlas of investigation and management HIV/AIDS. United Kingdom, Oxford. Clinical Publishing, 2011.
7. Sax PE. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 31 Ağustos 2018)
8. Sterling TR, Chaisson RE. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015: 1541-1557
9. Streeck H, Altfeld M. Acute HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2015/16. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015

BÖLÜM II

HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI, TANISI VE DİRENÇ TESTLERİ

Bölüm Editörü

Uluhan Sili

Yazarlar

İlker Devrim

Ufuk Hasdemir

Kenan Midilli

Murat Sayan

Uluhan Sili

TARAMA VE TANIDA KULLANILACAK TESTLER

İnsan bağışık yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus-HIV) enfeksiyonunun tanısını koymak amacıyla yapılan virüse özgü laboratuvar testleri, HIV testleri olarak adlandırılır. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)'in 2025 itibarıyla HIV pandemisinin sonlandırılması amacını taşıyan 95-95-95 stratejisi kapsamında HIV enfeksiyonlarının %95'ine tanı konulabilmesi hedeflenmektedir. Bu hedefe ulaşmak üzere HIV testlerinin, özellikle yüksek risk taşıyan toplumlarda (erkeklerle seks yapan erkekler, damar içi ilaç kullananlar, seks işçileri, hapishanedekiler, trans seksüeller) yaygınlaştırılması gerekmektedir.

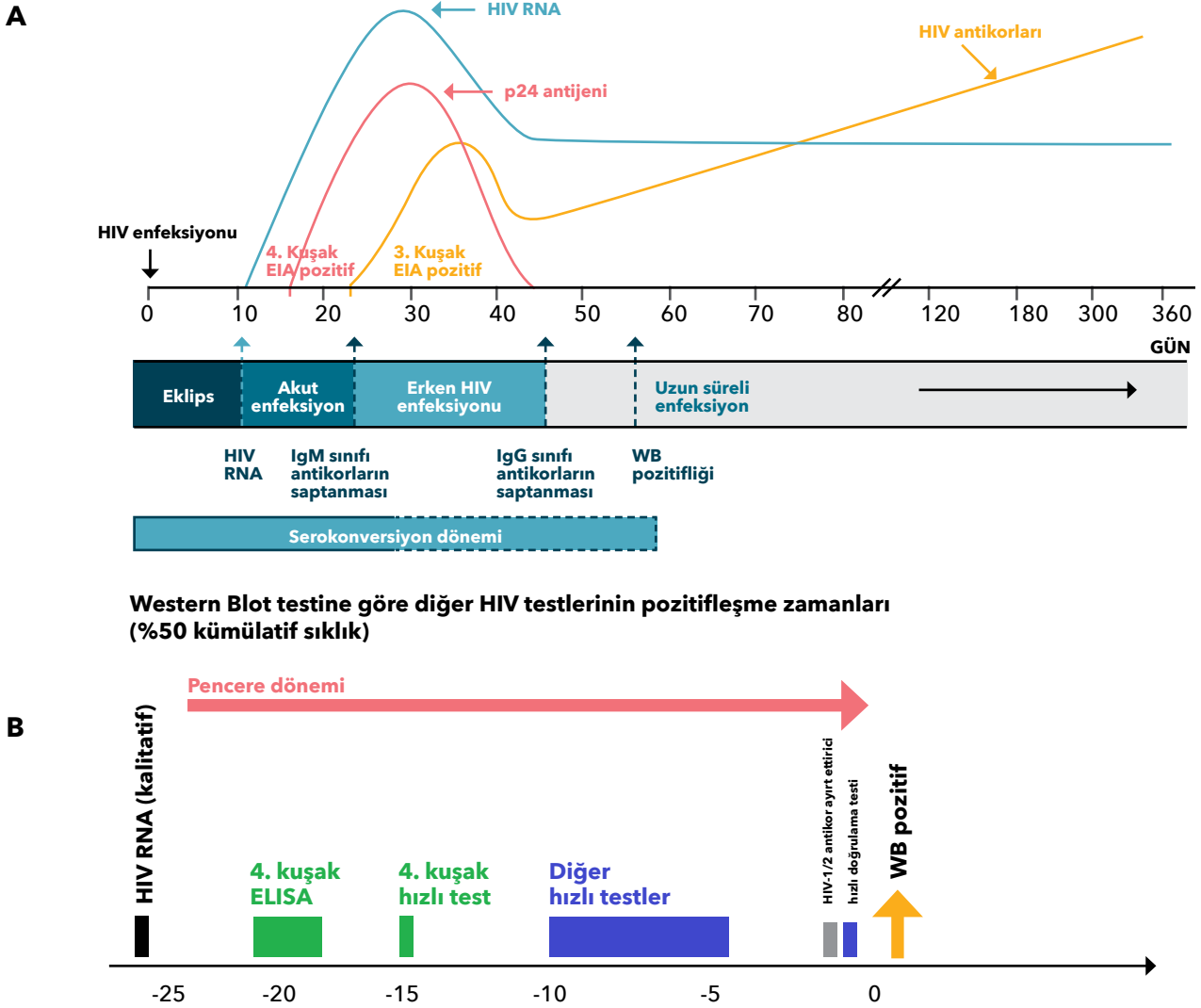
Akut HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında, HIV antijeni, HIV'e özgü antikorlar ve HIV nükleik asidi gibi çeşitli göstergelerin, farklı özellikteki testlerle kanda saptanabilir düzeye ulaştıkları zaman aralıkları Şekil 2.1.'de gösterilmektedir. Eklips dönemi, HIV ile enfeksiyonu takip eden ilk dönem olup yaklaşık 10 gün sürer. Bu dönemde enfeksiyonun varlığı, HIV'e özgü antijen, antikor ya da nükleik asiti saptamaya yönelik testlerle gösterilemez. HIV-1 RNA, enfeksiyonun yaklaşık 10. gününden itibaren nükleik asit arama testleri (NAAT) aracılığıyla HIV-1 p24 antijeni de viral nükleik asidin saptanmasından çok kısa bir süre (4-10 gün) sonra yeni nesil testlerle saptanabilir düzeye ulaşır. Adaptif immün yanıtın gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar, HIV antijenlerini bağlamaya başlar ve kanda HIV antijeni miktarı giderek azalır. Böylece HIV antijeni arayan testler, enfeksiyonun ortalama 21. gününden itibaren tanıdaki değerini kaybeder. HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar, enfeksiyonun yaklaşık 2-3. haftasından itibaren serolojik yöntemlerle saptanabilir hale gelir.

HIV testleri

Günümüzde HIV testleri, tanı algoritmalarındaki yerleri ve prensipleri dikkate alınarak başlıca aşağıdaki gibi gruplandırılır:

- a- Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 testleri,
- b- Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri ve
- c- HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri

Şekil 2.1. HIV enfeksiyonunun seyri, enfeksiyonun farklı dönemlerinde saptanabilen virolojik göstergeler **(A)** ve HIV enfeksiyonunun tarama ve doğrulamasında kullanılan testlerin Western blot (WB) testine göreceli olarak pozitif saptanma zamanları **(B)**.



Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri: EIA, 'kemilüminesans immunoassay' (KIA) temelli testler başta olmak üzere immünokromatografi ve immünofiltrasyon prensibine dayanan testler bu grupta yer almaktadır. Günümüzde önerilen EIA ve KIA temelli testlerin hepsi HIV-1 ve HIV-2'ye özgü hem IgG hem de IgM tipi antikorları ve ayrıca p24 antijenini saptarken, diğer hızlı tarama testlerinin büyük bir kısmı sadece IgG tipi antikorları saptamaktadır.

Enzim 'immunoassay' ve KIA temelli testler: 1985'ten bu yana HIV enfeksiyonunun tanısı için aşağıdaki testler geliştirilmiştir.

- » HIV-1 ile enfekte hücre lizatını antijen olarak kullanan, sadece IgG antikorlarını saptayan 1. jenerasyon EIA testleri;
- » Enfekte hücre lizatı ile birlikte rekombinant HIV-1/HIV-2 protein antijenlerini kullanan ve IgG antikorlarını saptayan 2. jenerasyon EIA testleri;

- » Sentetik peptit veya rekombinant HIV1/HIV-2 protein antijenlerini kullanan, hem IgM hem de IgG tipi antikorların saptanmasına imkan veren sandviç EIA prensibindeki 3. jenerasyon EIA testleri ve
- » Sentetik peptit veya rekombinant HIV-1/HIV-2 protein antijenlerini kullanan, sandviç antijen formatında IgM ve IgG tipi antikorları saptayan, 3. jenerasyon testlere ek olarak p24 antijenini saptamak üzere monoklonal antikor içeren 4. jenerasyon EIA ve KIA testleri.

Beklendiği üzere, testlerin duyarlılık ve özgüllükleri, jenerasyonun yenilenmesiyle birlikte giderek artmıştır.

Günümüzde HIV enfeksiyonu taramasında başlangıç testi olarak Food and Drug Administration (FDA) onaylı, duyarlılığı çok yüksek, HIV-1 M/O grup ve HIV-2'ye özgü antikorları, HIV-1 p24 antijeni ile eş zamanlı olarak saptayabilen 4. jenerasyon EIA ve KIA testlerinin kullanılması önerilmektedir (Tablo 2.1). Dördüncü jenerasyon testlerle pencere dönemi oldukça kısaltılarak enfeksiyonun yaklaşık 14. gününde, serokonversiyon gelişmeden enfeksiyonun varlığının ortaya konması mümkün olabilmektedir (Şekil 2.1). Dördüncü jenerasyon testlerde sonuç reaktif veya 'non-reaktif' olarak alınmakta olup, test edilen antijen ve antikorların ayrımları yapılamamaktadır. HIV-2 reaktif olan örnekler ancak doğrulama testiyle ayırt edilebilmektedir. 2015'ten bu yana HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını, p24 antijenini ayırt edebilen 5. jenerasyon testler geliştirilmeye başlanmıştır. Yüksek duyarlılık ve özgüllüklerine rağmen yeni nesil EIA ve KIA prensipli tarama testleriyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç elde etmek söz konusu olabilir. Yanlış pozitifliğin nedenleri arasında gebelik, aşılama (kuduz, influenza), diğer enfeksiyonların (hepatit B, şistozomiyazis gibi) varlığı ve teknik hata, yanlış negatifliğin nedenleri arasında ise hastanın pencere döneminde olması, immün yetmezlik nedeniyle antikor miktarının azlığı (ileri AIDS vakalarında), alt tip B dışı enfeksiyonların varlığı, N grubu enfeksiyonun varlığı ve teknik hata yer alır.

Taramada Kullanılan HTT: Genellikle immünokromatografi veya immünofiltrasyon prensibine dayanan tarama amaçlı hızlı testler 3-30 dakika gibi kısa zamanda sonuç vermeleri, venöz kan dışında, parmak ucundan alınan kandan, ağız sıvısından çalışılabilir olmaları, kendi kendine ya da hasta başında uygulanabilirlikleri nedeniyle avantajlıdır. Bu testlerin çoğunluğu, HIV-1 ve HIV-2'ye özgü IgG tipi antikorları saptar (Tablo 2.1). FDA onayı alan HTT'lerden 'Alere, Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Abbott', HIV-1/HIV-2 antikorlarıyla birlikte p24 antijenini de saptar (Tablo 2.1). Bir diğer örnek 'OraQuick ADVANCE Rapid HIV1/2 Antibody' testi, kişilerin kendi kendine test yapabilmelerine olanak veren ve ağız sıvısından çalışılabilen bir testtir (Tablo 2.1). Tarama amaçlı hızlı tanı testiyle alınan pozitif bir sonucun, laboratuvar temelli 4. jenerasyon bir EIA testiyle tekrarlanması önerilmektedir. Ayrıca kuvvetli şüphe durumlarında, özellikle kan dışı örneklerin kullanıldığı HTT ile alınan negatif sonucun yine 4. jenerasyon bir EIA ile tekrar test edilmesi gerekmektedir.

On sekiz aylık veya daha küçük bebeklerin (veya hala emzirme döneminde olan 24 aylıktan küçük bebekler) HIV enfeksiyonu yönünden taranmasında serolojik yöntemlerin tek başına kullanılması yeterli değildir. Bu grupta NAAT'lerin uygulanması önerilmektedir.

Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri

Güncel HIV algoritmasına göre laboratuvarların, 4. jenerasyon EIA testiyle elde ettikleri reaktif sonucu, HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleriyle doğrulamaları gerekmektedir. Bu amaçla ilk olarak Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test kullanıma girmiştir. Bu test, HIV-1'e özgü sentetik ve rekombinant gp41, HIV-2'ye özgü sentetik gp36 peptit antijenlerini içermektedir. Daha sonra geliştirilen Geenius™ HIV 1/2 Supplemental System, 2014'te CDC'nin önerisiyle HIV tanı algoritmasına girmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.1.). Hızlı (yaklaşık 30 dakika) sonuç vermesi, sonuçların otomatize okuyucu tarafından okunması, belirsiz sonuçlarının azlığı avantajları arasındadır. Geenius™ HIV 1/2 Supplemental System'de nitroselüloz şeritler, HIV-1'e özgü gp160, gp41, p31, p24, HIV-2'ye özgü gp36 ve gp140 peptitlerini içermektedir. gp41 ve gp160 bantlarının her ikisinde birlikte ya da birisi zarf glikopeptidi olmak kaydıyla HIV-1'e özgü iki bantta pozitiflik, HIV-1 enfeksiyonu pozitifliğini doğrular. HIV-2 pozitifliği için ise hem gp36 hem de gp140 bantlarında pozitiflik elde edilmesi gerekir.

HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri

Günümüzde hasta takibinde kullanılan FDA onaylı bir çok kantitatif HIV-1 NAAT bulunmakla birlikte, tanı amacı ile FDA'nın onayladığı HIV NAAT'nin sayısı sınırlıdır ve bunlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Bu testler, yaklaşık ≤ 30 kopya/mL HIV-1 RNA'sını %100 duyarlılıkla saptayacak biçimde tasarlanmışlardır. HIV-1 RNA'ya ek olarak HIV enfeksiyonu tanısında HIV-1 proviral DNA ve HIV-2 RNA da araştırılabilir. Bunlardan Cobas, HIV-1/HIV-2 Qualitative (Roche) testi 2020'de FDA onayı almıştır (Tablo 2.1) Nükleik asit arama testleri, güncel yetişkin HIV enfeksiyonu tanı algoritmasında da yer almakla birlikte, özellikle 18 aylık ve daha küçük bebeklerin HIV enfeksiyonu taramasında kullanılmaları önerilmektedir. Zira anneden geçen maternal antikorlar, küçük çocuklarda antikor saptama temelli testlerin kullanımını sınırlamaktadır. Yetişkinlerde tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testinde reaktif bulunduğu halde destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici testte negatif veya 'belirsiz' olarak tanımlanan sonuçların, FDA onaylı HIV-1 NAAT ile doğrulanmaları gerekmektedir. HIV-1 NAAT ile pozitif sonuç elde edilmesi, HIV-1 enfeksiyonu varlığını gösterir. Hem destekleme/doğrulama testi sonucu, hem de HIV-1 NAAT sonucu negatif ise başlangıç tarama testi sonucu yanlış pozitif olarak değerlendirilir. Destekleme/doğrulama testi sonucu 'belirsiz', HIV-1 NAAT sonucu negatif ise, geçerliliği kanıtlanmış farklı bir HIV-2 doğrulama testiyle (antikor testi veya NAAT olabilir) testin tekrarlanması veya 2-4 hafta sonra algoritmanın en baştan tekrarlanması önerilmektedir.

Tablo 2.1 Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından HIV enfeksiyonu tanısı için onaylanan, güncel algorithmada (tarama amaçlı hızlı testler hariç) yer alan HIV tanı testleri

Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri	Testteki rekombinant/sentetik HIV peptitleri ve monoklonal antikorlar	Saptanan Ak alt grubu/Aj'ler
Dördüncü jenerasyon cihaza bağımlı EIA testleri		
GS HIV Combo Ag/Ab Combo EIA, Bio-Rad	HIV-1; gp41, gp160, grup O peptid, P24 MAK., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.

Vidas HIV-1/2 Duo Ultra, Biomérieux ^a	HIV-1; gp160, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; peptid aj'leri	IgM, IgG ve p24 Aj.
Dördüncü jenerasyon cihaza bağımlı KIA testleri		
ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay, Abbott	HIV-1; gp41, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
ADVIA Centaur HIV Ag/Ab Combo, Siemens	HIV-1; gp41, gp120, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
Elecsys HIV Combi PT, Roche	HIV-1; gp41, HIV-1 RT, p24 MAk., HIV-2; gp36, HIV-2 RT	IgM, IgG ve p24 Aj.
VITROS HIV Combo test, Ortho	HIV-1; gp41, gp120, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
Beşinci jenerasyon multipleks 'flow immunoassay' testi		
BioPlex 2200 HIV Ag-Ab Assay, Bio-Rad ^b	HIV-1; gp160, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
İmmünokromatografi (Yatay akım)/ immünofiltrasyon (Dikey akım)/ 'Flow through' prensipli, hasta başı veya kendin yap hızlı tanı testleri		
Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Abbott ^c	HIV-1; gp41, gp120, p24 Ak. , HIV-2; gp36	IgG, IgM, p24 Aj.
DPP HIV-1/2 Assay, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
HIV 1/2 STAT-PAK Assay, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody Test, bio-Lytical	HIV-1; gp41, HIV-2; gp36	IgG
OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Ab. Test, OraSure	HIV-1; gp41, HIV-2; gp36	IgG
Reveal G4 Rapid HIV-1 Antibody Test, MedMira	HIV-1; gp41, gp120	IgG
SURE CHECK HIV 1/2 Assay, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
Uni-Gold Recombigen HIV-1/2, Trinity Biotech	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG, IgM
DPP HIV-Syphilis System, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri ^d	Testin hedefi HIV-1 ve HIV-2 antijenleri	Saptanan Ak alt grubu
Bio-Rad, Geenius HIV 1/2 Supplemental System	HIV-1; gp41, gp160, p24, p31, HIV-2; gp36, gp140	IgG
Tanı amaçlı nükleik asit temelli testler	Testin hedefi olan genom bölgeleri	
Cobas HIV-1/HIV-2 Qualitative, Roche	HIV-1 LTR/gag, HIV-2 LTR	

Aptima HIV-1 RNA Qualitative Assay, Hologic	HIV-1 LTR/pol	
Aptima HIV-1 RNA Quant Dx Assay, Hologic	HIV-1 LTR/pol	
Alinity m HIV-1 Assay, Abbott	HIV-1 LTR/pol	

Kısaltmalar: Aj, antijen; Ak, antikor; KIA, Kemilüminesans 'immunoassay', EIA, Enzim 'immunoassay'; MAk, monoklonal antikor.

^aVidas HIV-1/2 Duo Ultra testi FDA onayı almamıştır. Antijen, antikor sinyallerinin ayrımını yapan bir testtir.

^bp24 antijenini ve HIV-1/HIV-2 antikorlarını ayrı ayrı raporlar.

^cAlere Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo testi, p24 antijenini saptar, antijen ve antikor ayrımı yapar.

^dAntikor ayrımı yapan hızlı testtir.

TARAMA VE TANI ALGORİTMALARI

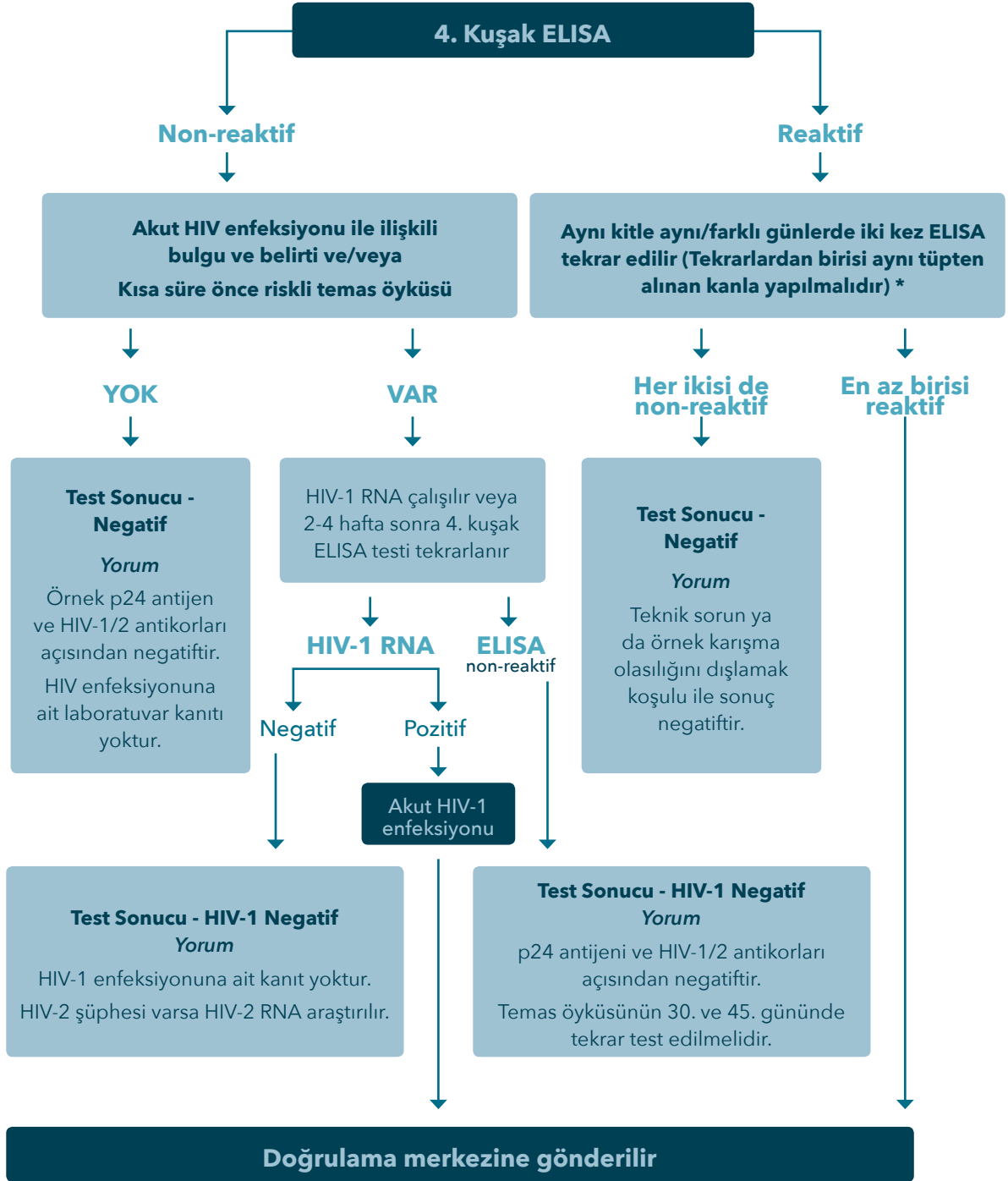
HIV enfeksiyonunun kesin tanısı serumda HIV'e ait antijen, nükleik asitler ya da HIV'e karşı gelişen antikorların gösterilmesine dayanmaktadır. Hatalı test sonuçları pek çok açıdan ciddi sorunlar doğurabileceğinden tolere edilemez ve bu nedenle baştan beri HIV tanısında iki aşamalı bir test algoritması benimsenmiştir ve halen uygulanmaktadır.

On sekiz aylıktan küçük çocuklarda özellikle anneden geçen antikorların sorun oluşturmamasından dolayı tanı, virüse ait antijenin ya da günümüzde yaygın olarak kullanıldığı şekli ile viral nükleik asitlerin gösterilmesine dayanmaktadır.

HIV enfeksiyonun seyri - virolojik göstergeler ve test seçimi

Enfeksiyonun bulaşma zamanı ile HIV'e ait göstergelerin saptanabilir düzeye ulaştıkları en erken zaman arasında geçen süre pencere dönemi olarak adlandırılır (Şekil 2.1). HIV'in bulaşmasından sonra ilk 8-11 günlük dönemde serumda HIV ile ilişkili hiçbir gösterge saptanmaz (eklips dönemi). Serumda en erken ortaya çıkan gösterge, 8-11. günlerde saptanabilir hale gelen HIV RNA'dır. Bunu 2. haftanın sonunda saptanabilir hale gelen p24 antijeni izler ve daha sonra başta HIV p24 antijeni olmak üzere çeşitli HIV antijenlerine özgül önce IgM, sonra da IgG sınıfı antikorlar pozitifleşir. HIV'e ait göstergelerin zaman içindeki seyri ve HIV enfeksiyonunun evrelerine göre pozitiflik durumları Şekil 2.1, Tablo 2.2 ve 2.3'de görülebilir. Kullanılan testlerin en erken pozitifleşme zamanları için verilen rakamlar hastaların tamamı için geçerli olmamaktadır. Tablo 2.2'de görüldüğü üzere, hastaların %99'unda pozitif sonuç elde edilme zamanı çok daha uzun olmaktadır. Uygulanacak test ile ilgili kararlarda ve test sonuçlarının yorumlanmasında bu zaman aralıklarının göz önünde bulundurulması gerekir. Ayrıca başlangıç testleri değerlendirilirken, temas öncesi ve sonrası profilaksi alanlarda ve çok erken antiretroviral tedavi başlananlarda, enfeksiyonun ardından serokonversiyonun gerçekleşmesine kadar geçen sürenin uzayabileceği dikkate alınmalıdır. İster tanı ister tarama amaçlı yapılsın, birinci aşamada kullanılacak testin duyarlılığının yüksek olması tercih edilir. Buna karşın doğrulama aşamasında kullanılacak olan testin özgüllüğünün yüksek olması gerekir.

Şekil 2.2. HIV enfeksiyonlarının taramasına yönelik ulusal algoritma (2018)



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

Tablo 2.2. Farklı kuşaklardan HIV testlerinin kuşak kategorilerine göre pencere dönemleri.

Test	%25'inin reaktif olacağı gün	%50'sinin reaktif olacağı gün	%75'inin reaktif olacağı gün	%99'unun reaktif olacağı gün
4. kuşak laboratuvar testi	13,0	17,8	23,6	44,3*
4. kuşak hızlı test	14,8	19,2	24,6	43,1
3. kuşak laboratuvar testi	18,4	23,1	28,8	49,5
3. kuşak hızlı test	24,2	29,3	35,3	57,4
Yeni immunokromatografik doğrulama testi	28,2	32,9	38,6	57,7
Western blot doğrulama testi	31,0	36,5	43,2	64,8

*Temastan 45 gün sonra 4. kuşak test tekrar edilip negatif bulunduğunda, test sonucu %99 olasılıkla HIV negatif kabul edilebilir; ancak bunun için, bu süre içinde yeni bir temas öyküsü ya da serokonversiyonu geciktirecek immüniteyi baskılayan bir durumun bulunmaması gerekir.

HIV enfeksiyonunun erken döneminde henüz antikorlar saptanabilir düzeye ulaşmadığından ve destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri antikor aranması temeline dayanan testler olduğundan, bu testlerle yapılacak doğrulama işlemleri yalancı negatif sonuç verebilir. Bu durumlarda doğrulama, NAAT kullanılarak yapılabilir. Ancak HIV enfeksiyonunu kendiliğinden kontrol edebilen ("elit kontrol sağlayan") olgularda HIV RNA saptanabilir düzeyin altında olacağından, bu grupta NAAT ile doğrulama sonuç vermeyecektir. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksilerin uygulandığı ya da antiretroviral tedavinin erken dönemde uygulanmaya başlanması sonucunda virüsün baskılandığı hastalarda antikor yanıtlarının gecikmesi, bazı antijenlerin ortaya çıkmaması ya da saptanabilir düzeylerin altında kalması da bu olgularda doğrulama testlerinin performansını etkiler.

Tablo 2.3. Fiebig evrendirmesine göre primer HIV enfeksiyonunda 4. kuşak ELISA testi ile yapılan taramalarda ve doğrulama testlerinde elde edilecek olası test sonuçları

Fiebig evresi	Sonuç			Evrenin ortalama uzunluğu (gün)
	4. kuşak tarama testi (antikor +p24 antijeni)	Antikora dayalı doğrulama testi	NAAT	
0	(Neg.)/(Neg)	Neg.	Neg.	11
I	(Neg.)/(Neg)	Neg.	Poz.	5 (3-8)
II	(Neg.)/(Poz.)	Neg.	Poz.	5 (4-8)
III	(Poz.)/(Poz.)	Neg.	Poz.	4 (2-5)
IV	(Poz.)/(Poz./ Neg.)	Poz. (p31 bandı eksik)	Poz.	70 (40-122)
V	(Poz.)/(Poz./ Neg.)	Poz.	Poz.	Zaman sınırlaması yok

'Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 2018'de güncellenen algoritmaya göre tarama ve doğrulama süreçleri aşağıda olduğu gibidir:

1- Laboratuvarlar başlangıç testi olarak FDA tarafından onaylanmış, HIV-1 ve HIV-2'ye karşı antikorları ve aynı zamanda HIV-1 p24 antijenini saptayan cihazla çalışılan tarama amaçlı HIV-1/ HIV-2 Aj/Ak testleri (4. ve 5. jenerasyon EIA, KIA bazlı testler) kullanılmalıdır. CDC, tek kullanımlık hızlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testlerinin de başlangıç testi olarak serum veya plazma örnekleri için kullanılabileceklerini, ancak cihazla çalışılan EIA veya KIA temelli testler laboratuvarda mevcutsa bu testlerin duyarlılıklarının hızlı tarama testlerinden fazla olması nedeniyle tercih edilmeleri gerektiğini belirtmektedir. Başlangıç testiyle negatif (non-reaktif) sonuç alındığında ileri testlere gerek yoktur. Ancak enfeksiyonun çok erken dönemi (HIV teması şüphesinde) olma olasılığı varsa NAAT testi ile HIV RNA araştırılması veya 2-4 hafta sonra yeniden alınan bir örnek ile CDC algoritmasının tekrar edilmesi önerilmektedir.

2- HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testi ile reaktif sonuç alınan örnekler, FDA tarafından onaylanmış, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ayırtan destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor testine alınmalıdır. Başlangıç HIV-1/ HIV-2 Aj/Ak tarama ve HIV-1/HIV-2 destekleyici antikor ayırteci testlerin her ikisiyle birlikte alınan reaktif sonuç, 'HIV-1 antikorları pozitif' veya 'HIV-2 antikorları pozitif' veya antikorların ayırt edilemediği durumlarda 'HIV antikorları pozitif' olarak yorumlanmalıdır.

3- Başlangıç HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri ile reaktif bulunduğu halde HIV-1/HIV-2 antikor ayırteci test ile negatif (non-reaktif) veya belirsiz sonuç alınan örneklerde, FDA onaylı HIV-1 RNA testi ile virüsün nükleik asidi araştırılmalıdır.

- » HIV-1 NAAT ile reaktif, destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırteci test ile belirsiz sonuç alınması, akut HIV-1 enfeksiyonu varlığını gösterir.
- » HIV-1 NAAT ile negatif, destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırteci test ile non-reaktif veya 'HIV-1 belirsiz' sonuç alınması, başlangıç HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testi ile yanlış pozitif sonuç alındığını gösterir. HIV-1 NAAT ile negatif, destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırteci test ile tekrarlayan 'HIV-2 belirsiz' veya 'HIV belirsiz' sonuç alınması durumunda örnek, destekleyici, geçerliliği kanıtlanmış bir HIV-2 testine (antikor testi veya NAAT) alınmalı veya algoritma, 2-4 hafta sonra başlangıç HIV-1/ HIV-2 Aj/Ak tarama testi ile başlamak kaydıyla tekrar edilmelidir.

4- Hızlı tarama testleriyle pozitif sonuç alınan durumlarda, algoritma 1. basamaktan itibaren uygulanmalıdır. CDC'nin ayrıca bu algoritmada yer alan testlerin kullanılamayacağı durumlar için önerdiği farklı algoritmalar da mevcuttur.

Tablo 2.4. Tarama amaçlı yapılan ve reaktif bulunmayan 4. kuşak ELISA sonuçlarının yorumu.

4. Kuşak ELISA tarama testi sonucu= REAKTİF DEĞİL	
DURUM	YORUM

» HIV enfeksiyonu ile ilgili bulgu ve belirti yok ya da » Yakın zamanda (son 6 hafta içinde) HIV'e maruz kalma öyküsü yok ya da » Riskli davranış yok	» HIV enfeksiyonuna ilişkin kanıt yok
» HIV enfeksiyonu ile ilgili bulgu ve belirti var » Yakın zamanda HIV'e maruz kalma öyküsü var » Riskli davranış öyküsü var	» Yeni bir serum örneğinde HIV RNA bakılır. HIV RNA ≥ 5000 kopya/mL ise tanı kesinleşir; hastadan ikinci bir örnek alınarak örneğin karışmış olma ihtimalinin dışlanması gerekir. » HIV RNA bakma olanağı yoksa tarama testi 2-4 hafta sonra tekrar edilir. » HIV-1 RNA kantitatif kitlerle ölçüldüğünde sonucun yorumlanması gerekir (T.C.S.B. kılavuzunda bu sınır 5000 kopya/mL olarak kabul edilmiştir). » HIV RNA testi ilk alınan serum örneğinden yapılacak olursa, testlerin duyarlılığı üretici firmanın verdiği değerlerden sapabilir (düşebilir).

Ülkemizde tanı algoritması 2018 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemede Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda, özellikle erken dönem HIV enfeksiyonlarının tanısı ve doğrulama sürecinin kısaltılmasının gözetildiği değişiklikler yapılmıştır. Ulusal algoritmada da tarama için cihazla çalışılan HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testlerinin, destekleme/doğrulama içinse destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırt edici testlerin kullanılması önerilmektedir (Şekil 2.2). Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleriyle elde edilen non-reaktif ve reaktif sonuçların yorumları Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te verilmiştir. Erken akut enfeksiyon döneminde zaman kaybını önlemek üzere ve/veya destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırt edici test ile negatif (non-reaktif) veya belirsiz sonuç alındığında, örneklerde FDA onaylı HIV-1 RNA testi ile virüsün nükleik asidinin araştırılması önerilmektedir (Tablo 2.1). Hasta takibinde yaygın olarak kullanılan kantitatif NAAT testlerinin viral RNA saptama limitleri değişkendir ve tanı amaçlı olarak kullanımları önerilmemektedir. Zorunlu durumlarda bunlarla elde edilen test sonuçlarının yorumlanmasında ve rapor düzenlenmesinde çok dikkatli olunmalıdır. Ülkemizde uygulanan HIV tanı algoritması ve algoritmanın ilgili bölümlerine ilişkin ayrıntılar ve açıklamalar Şekil 2.2 , Şekil 2.3, Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te verilmiştir. Görüleceği üzere, ulusal algoritmada tarama amaçlı hızlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri yer almamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü hızlı tanı testlerinin kullanımının, HIV enfeksiyonu tanı kapsayıcılığını arttıracak ve 95-95-95 hedeflerine ulaşmak için bunun gerekli olduğunu önemle vurgulamaktadır.

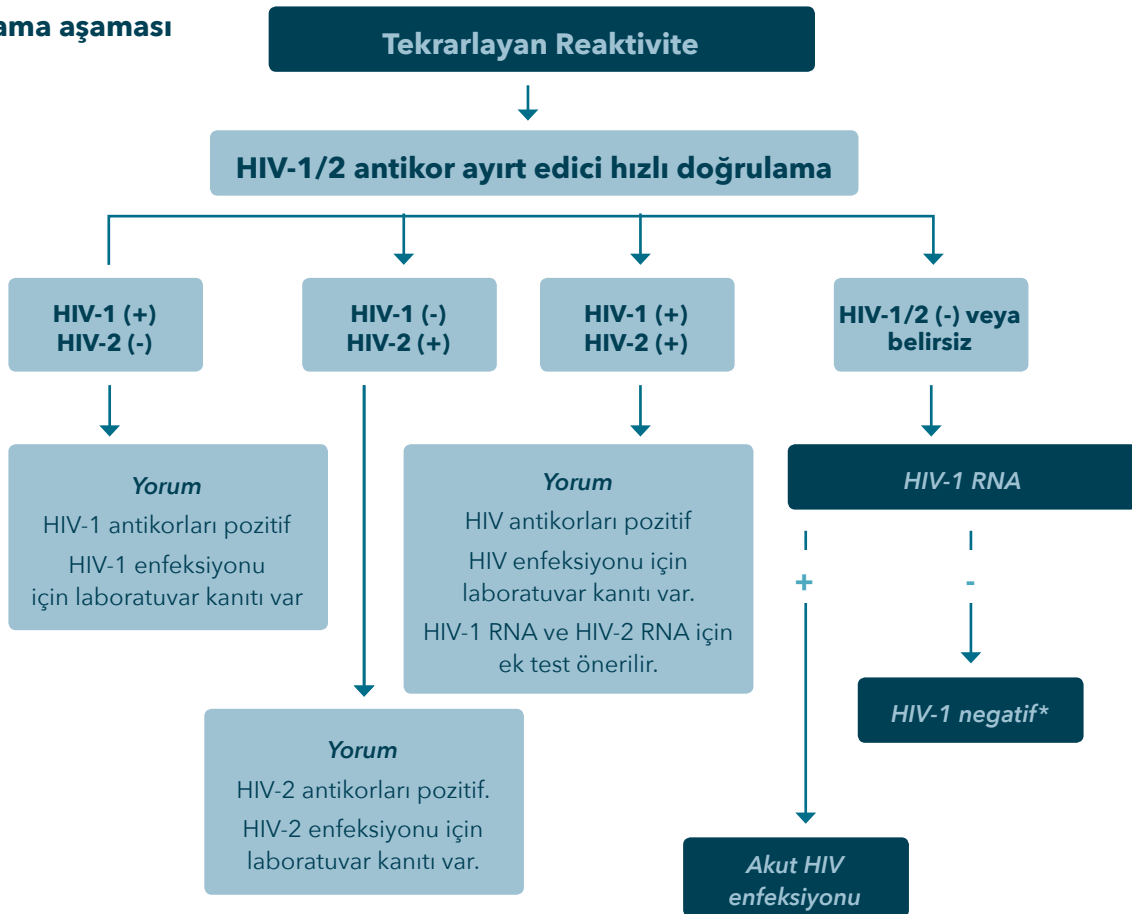
Tablo 2.5. Tarama amaçlı yapılan ve reaktif bulunan 4. kuşak ELISA sonuçlarının yorumu.

4. Kuşak ELISA tarama testi sonucu= REAKTİF	
Aynı kitle iki kez farklı seanslarda test tekrarlanır	
SONUÇ	YORUM

» Tekrarlayan reaktivite (tekrarlardan en az biri reaktif)	» Doğrulama aşamasına geçilir
» Non-reaktif	» Test sonucu: NEGATİF - Ancak negatif demeden önce teknik hata ya da örneklerin karışması olasılığı dışlanmalıdır. - Yakın zamanda HIV'e maruz kalma ya da riskli davranış öyküsü varsa → Tarama testi olayın 1. ve 3. ayında tekrarlanır ya da HIV-1 RNA'ya bakılabilir

Şekil 2.3. HIV enfeksiyonlarının doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma (2018)

Doğrulama aşaması



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

HIV pozitif anneden doğan, yenidoğan ve 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma

- » Yenidoğan ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV enfeksiyonunun tanısı için, doğrudan virüsü tespit eden virolojik yöntemler (HIV RNA veya HIV DNA nükleik asit testleri) kullanılmalıdır.
 - Anneden geçen antikorların uzun süre kalıcı olması nedeniyle, 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV antikorları aranması uygun değildir. Bu nedenle, HIV-1/2 antikorlarını veya HIV-1-p24 antijenini tespit eden antijen/antikor immünoassay testlerinin yenidoğanlarda bakılması önerilmez.
 - RNA ya da DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testlerinden herhangi biri tanı için kullanılabilir. Ancak, eğer anne alt tip B dışında bir virüs ile enfekte ise veya Afrika ya da Güneydoğu Asya gibi alt tip B dışında bir virüsün ve grup O suşunun endemik olduğu bölgelerden geliyorsa, 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV RNA veya çift hedefli total DNA/RNA testlerinin kullanılması uygundur.
- » Perinatal HIV teması olan tüm yenidoğanlarda virolojik testlerin doğumdan sonra aşağıda belirtilen zamanlarda bakılması önerilmektedir:
 - Yaşamın 14 ila 21. gününde
 - Yaşamın 1. ila 2. ayında
 - Yaşamın 4. ila 6. ayında
- » Perinatal dönemde HIV'e maruz kalan bebeklere doğumda HIV testi genellikle önerilse de, HIV bulaşma riski düşük olan bebeklerde gerekli değildir. Gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar geçen sürede annenin HIV RNA düzeyinin <50 kopya/mL olması, bebeğin HIV bulaşma riskinin düşük olduğunu gösterir. Ancak bebeğin izlem dışı kalma, veya tekrar sağlık kuruluşuna gelmeme riski söz konusuysa, bulaşma riski düşük olsa bile doğumda test yapılmalıdır. (Şekil 2.4).
- » Eğer ilk virolojik test pozitif olarak sonuçlandıysa, en kısa sürede test için yeni örnek alınarak ilk testin doğrulanması önerilir.
- » Anne sütü almayan bebeklerde HIV enfeksiyonunun kesin olarak dışlanması için, biri bebek en az 1 aylıkken ve ARV tedavisi kesildikten en az 2-6 hafta sonra, diğeri de 4 aylık ve daha büyükken alınmak şartıyla iki veya daha fazla örnekte virolojik testin negatif olması ve herhangi bir örnekte pozitiflik bulunmaması ya da 6 aylık ve daha büyük çocuklarda farklı iki örnekten alınan HIV antikorlarının negatif olması gerekmektedir.
- » Perinatal HIV teması olan ve anne sütü almayan çocukların kan örneklerinde 18-24. aya kadar anneden kaynaklanan HIV antikorları tespit edilebileceğinden, bu yaş grubunda HIV antikorları pozitif olan çocuklarda HIV enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için HIV nükleik asit arama testleri kullanılmalıdır. Eğer akut HIV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, tanı için HIV nükleik asit arama testlerinin kullanılması gerekebilir.

Şekil 2.4. Yenidoğan ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için tarama algoritması.
*Yüksek riskli bebekler için doğumda ve antiretroviral profilaksi kesildikten 2-6 hafta sonra (örneğin çocuk 8 ila 10 haftalık olunca)



NAAT, nükleik asit arama testleri.

* Yüksek riskli bebekler için doğumda ve antiretroviral profilaksi kesildikten 2-6 hafta sonra (örneğin bebek 8-10 haftalık olunca).

DİRENÇ TESTLERİ

Genotipik direnç testi, ideal olarak HIV tanısı sırasında önerilir. Eğer başlangıçta yapılmamışsa, antiretroviral tedavi başlamadan önce istenmelidir. Akut veya yakın zamanda (erken) HIV enfeksiyonu olan kişilerde, HIV ile yaşayan gebelerde veya HIV tanısı konulduğu gün ya da hemen sonrasında tedaviye başlanacak kişilerde direnç testi sonuçları beklenirken antiretroviral tedavi rejiminin başlanması geciktirilmemelidir. Genotipik direnç testi, antiretroviral tedaviyi geciktirmemelidir. Tedavi rejimi gerekli olduğu takdirde, sonuçlar rapor edildikten sonra değiştirilebilir. Artan hassasiyeti ve geniş kullanılabilirliği nedeniyle genotipik ilaç direnci testinin uzmanlaşmış bir klinik/laboratuvarda yapılması önerilir. Aktarılan ya da tedavi sırasında gelişen HIV ilaç direncinin sınıfı ve mutasyon paternleri hakkında elde edilecek veriler tedavi seçim sürecine yardımcı olabilir. Bir hasta için yeni bir rejim oluşturulurken, varsa önceki tüm ilaç direnci testi sonuçları dikkate alınmalıdır. Tablo 2.6'da HIV ilaç direnci testlerinde klinik tanımlar ve gereksinimler gösterilmektedir. Tablo 2.7'de HIV ilaç direnci testlerinin klinik kullanım önerileri bulunmaktadır.

Tablo 2.6. HIV ilaç direnci testlerinde klinik tanımlar ve gereksinimler

Tanımlar I	Yetersiz yanıt: İlk kez tedaviye başlanan hastada, 6. ayda HIV viral yükünün >50 kopya/mL olması. Geri tepme: Tedavi kullanan ve HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyin altına inmiş hastada, tekrarlanan ölçümlerde HIV RNA düzeyinin >50 kopya/mL olması
Tanımlar II	İlaç direnci mutasyonu: HIV genomunda yer alan, antiretroviral ilaçların in vitro ve in vivo aktivitelerinin azalmasıyla ilişkili özgül mutasyonlardır. Edinilmiş ilaç direnci: Antiretroviral tedavi sırasında ortaya çıkan ilaç direnci mutasyonlarının, ilacın viral replikasyonu tam baskılayamaması ile sonuçlanmasıdır. Aktarılmış ilaç direnci: İlaça dirençli bir kişiden edinilmiş olan bir HIV kökeninin henüz antiretroviral tedavi başlanmamış olguda bulunmasıdır. Tedavi öncesi ilaç direnci: Antiretroviral tedaviye başlamadan önce hastada ilaç direnci mutasyonlarının tanımlanmasıdır.
Tanımlar III	Genotipik direnç testi: Standart yaklaşım HIV proteaz, RT ve/veya entegraz gen bölgelerinin Sanger'in tanımladığı dideoksi zincir terminasyon tekniği ile dizinlenmesi şeklindedir ve genel olarak, en az 500-1.000 kopya/mL arasında bir plazma HIV-1 yükü gerektirir. Yeni nesil dizinleme teknikleri ile analitik duyarlılık daha da gelişmiştir. HIV-1 proviral DNA'sını analiz eden yeni nesil dizileme genotipik testi, plazma HIV RNA düzeyleri düşük (50 -200 kopya/mL) veya saptama sınırının altında olan hastalarda ilaç direnci hakkında bilgi sağlayabilir. Genotipik testler maliyetlerinin düşük, duyarlılıklarının yüksek olması ve daha hızlı sonuç vermeleri nedeniyle fenotipik testlere tercih edilir. Ayrıca yeni (3. nesil) dizileme teknolojileri bir numunedeki HIV'in tüm genomunu ve çoklu HIV popülasyonlarını bir arada analiz edebilir. Fenotipik direnç testi: Hücre kültürü ortamında antiretroviral ilaçlar karşısında HIV'in in vitro duyarlılığının ölçülmesi esasına dayanır. Duyarlılık, HIV replikasyonunun baskılandığı %50 ilaç konsantrasyonu (IC50) olarak rapor edilir. Karmaşık ilaç direnci mutasyonları olan hastalarda genotipik direnç testine ek olarak kullanılması yararlı bilgiler sağlayabilir.

Virolojik başarısızlığa yaklaşım	Tedavinin etkinliği gözden geçirilmelidir. Plazma test numunesi hazırlama tüplerinin kullanımından kaynaklanabilen ve muhtemelen virolojik başarısızlığın veya gerçekten çoğalan virüsün göstergesi olmayan, geçici veya düşük seviyeli yapay viremi olabileceği gösterilmiştir. HIV RNA seviyelerindeki sahte yükselmenin, plazmayı tam kandan ayırdıktan sonra geride kalan hücreler materyalden kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle proviral HIV DNA taşıyan hücre kalıntıları kantitatif HIV RNA testi sırasında çoğalabilir. Ayrıca, kan örneğinin ilk ayırma işleminden sonra, yüzeyinde yapışmış HIV içeren bazı artık trombositler geride kalabilir. Bu tip plazmanın hazırlanmasıyla ilişkili olan yapay HIV RNA yükselmeleri arada donma adımı varsa daha sık meydana geliyor gibi görünmektedir. İkinci bir santrifüjleme adımının bu tip sorunlara çözüm olabileceği önerilmiştir. Tedaviye uyum, bağlılık, tolerans, antiretroviral ilaçlarla diğer ilaçların ve yiyeceklerin etkileşimleri ve psikososyal durum sorgulanmalıdır. İlaç direnci düşünülmelidir (HIV RNA düzeyinin daha düşük olduğu durumda direnç konusunda özelleşmiş laboratuvarlarla iletişim kurulmalıdır). Arşivlenmiş/geçmiş mutasyonlara ilişkin bilgiler mutlaka edinilmelidir. Önceki tedavi başarısızlıklarında ortaya çıkan veya aktarılan dirençle ilişkili olan mutasyonlar, latent olarak enfekte olmuş periferik kan mononükleer hücrelerinde proviral HIV-1 DNA'sında barınabilir ve bu tür arşivlenmiş varyantlar, ilaç baskısı altında yeniden ortaya çıkabilir. Hastada, tedaviye başlanmadan önce aktarılmış ilaç direnci mutasyonlarının varlığı sorgulanmalıdır. Virolojik başarısızlık durumunda ilaç direnci testi, kişi antiretroviral ilaçları alırken veya mümkün değilse, tedaviyi bıraktıktan sonra 4 hafta içinde yapılmalıdır. Antiretroviraller kesildikten sonra 4 haftadan uzun süre geçtiyse, direnç testi hala tedaviye rehberlik etmek için yararlı bilgiler sağlayabilir; bununla birlikte, daha önce seçilen direnç mutasyonları gözden kaçırılabilir. HIV-1 proviral DNA'sını analiz eden yeni nesil genotipik dizileme testi, plazma HIV-1 RNA seviyeleri düşük olan hastalarda veya seviyeleri saptama sınırının altında olan hastalarda ilaç direnci konusunda yararlı olabilir. Ancak virolojik olarak baskılanmış HIV ile yaşayan kişilerde HIV-1 proviral genotipik direnç testi ile saptanan arşivlenmiş ilaç direnci mutasyonlarının klinik önemi hala belirsizliğini korumaktadır
Tedavi başarısızlığında direncin yönetimi	HIV RNA düzeyi >50 - <200 kopya/mL ise tedaviye uyumu gözden geçirin; HIV RNA ölçümünü 1-2 ay arayla tekrar edin. HIV RNA düzeyi tekrarlanan ölçümlerde >200 kopya/mL ise tedavi rejimini en kısa sürede değiştirin. Bu değişimi ilaç direnci mutasyon analizine göre yapın. Eğer ilaç direnci mutasyonu saptanmamışsa ya da ilaç direnci testleri HIV-1 RNA seviyeleri çok düşük olduğu için güvenilir bir şekilde ölçülemediyse geçmiş tedavilerinin ışığında etkin olacağını düşündüğünüz başka bir rejime geçin. Tedaviyi değiştirmeden önce multidisipliner bir yaklaşımla deneyimli uzmanlarla durumu tartışın. Yeni tedavi rejiminizde hedef, HIV RNA ölçümünü 6 ay içerisinde <50 kopya/mL düzeyine indirmek olmalıdır.

Tablo 2.7. HIV ilaç direnci testlerinin klinik kullanım önerileri

Klinik endikasyon	Öneriler
Tedavi deneyimi olmayan hastada (akut ya da kronik enfeksiyon)	NRTI, NNRTI, PI ve belirli koşullarda INSTI yönünden genotipik direnç testi yapılmalıdır. Genotipik ilaç direnci analizinin erken yapılması, aktarılmış ilaç direnci mutasyonlarının, doğal tiplerine geri dönmesinden önce saptanma şansını artırır (örn; yüksek replikasyon kapasitesindeki mutasyonlar; M184V, K65R, T215Y gibi). Birçok direnç mutasyonu, özellikle de düşük replikasyon kapasitesindeki mutasyonlar (ör. K103N, L90M, gibi.), enfeksiyondan yıllar sonra bile tespit edilebilir. Ancak INSTI ile ilişkili aktarılabilen direnç mutasyonları hâlâ nadirdir. Eğer aktarılmış ilaç direnci, özellikle de birden fazla ilaç sınıfına karşı direnç varsa INSTI direnç testinin yapılması da düşünülebilir. M184V/I mutasyonu NRTI grubundan 3TC ve FTC'ye karşı direnç oluştursa da tenofovire duyarlılığı artırdığından, TDF/TAF+3TC veya TDF/TAF+FTC omurgası tam etkili sayılır.
Virolojik başarısızlıkta	Virolojik başarısızlığı temsil eden numune elde edilmelidir. Genotipik ilaç direnci analizi aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır. Olgu INSTI kullanırken virolojik başarısızlık geliştirse INSTI direnç analizine de başvurulmalıdır. 1.Önerilen antiretroviral rejimlerden biriyle tedaviye başlayanlarda HIV RNA <50 kopya/mL düzeyine indirildikten sonra HIV RNA düzeyi > 200 kopya/mL düzeyine yükseldiğinde; 2.Tedaviye başlandıktan 6 ay sonra tam virolojik baskılanma elde edilmeyenlerde; 3.Uzun yarı ömürlü bir NNRTI içeren rejimde (örn; EFV) tedavinin kesintiye uğraması durumunda (Bu tür rejimler kesintiye uğradığında ilaçlardan birinin serum konsantrasyonları çok yüksek devam edip, diğerleri azalacağından, monoterapi etkisi ile direnç ortaya çıkabilir); 4.Tedaviye henüz başlanmamış ya da henüz hiçbir antiretroviral almamış bir hastada HIV RNA düzeyinde belirgin bir artış varsa, plazmadaki viremi artışı tekrarlanan ölçümlerle onaylanmış ise (3-6 ay içinde ikinci kez HIV-1 RNA ölçümünde >0,5 log₁₀ kopya/mL düzeyinde artış), bu durum ilaca dirençli bir virüs ile süperenfeksiyona bağlı olabilir.
NNRTI içerikli başarılı rejimin kesilmesinde	NNRTI içeren rejimler, virolojik başarısızlık olmasa da kesilmesi gerektiğinde, EACS kılavuzundaki kurallara uyularak kesilmelidir. Kurala göre kesildi ise NNRTI direnci beklenmez. Ancak kuralına göre kesildiği bilinmiyorsa ve NNRTI içeren bir rejim başlanacaksa ya direnç testi istenir ya da gerektiğinde çalışabilmek için tedavi değişikliği yapılmadan önce bir plazma örneği alınarak -20 ile -80°C koşullarında saklanır.
Temas öncesi profilaksi (TÖP)	Daha önce TÖP için uzun etkili kabotegravire maruz kalmış veya TSP için INSTI temelli bir rejim kullanmış tüm kişilerden INSTI direnci için test istenmelidir.
Temas sonrası profilaksi (TSP)	Etkin bir TSP için endeks olguda ilaç direncinin analiz edilmesi gereklidir. Ancak bu mümkün değilse, TSP uygulaması geciktirilmemelidir.

Gebelik	HIV (+) gebede tedaviye başlamadan önce ya da tedavi başarısızlığında direnç testi önerilir.
HIV-2 enfeksiyonunda	Mevcut antiretroviral ilaçlar özellikle HIV-1 için tasarlanmıştır. Tedaviden önce ilaç direnci analizi gerekli değildir. Tedavi başarısızlığında, tedavi değişikliğini planlamak için direnç testi düşünülmelidir. HIV-1'den farklı olarak HIV-2, NRTI'lere karşı nadiren TAM'a bağlı direnç geliştirir. Çünkü HIV-2'ye ait RT'nin 73. pozisyonunda HIV-1'de bulunan lizin yerine bir metioninin bulunması, direnç gelişmesini engeller. HIV-2'de bu mekanizma yerine M184I/V, K65R ve Q151M gibi ana direnç mutasyonları etkili olabilir. HIV-1'in aksine, direnç mutasyonlarının HIV-2 PR'deki rolü ve bunların viral replikasyon üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Öte yandan, HIV-2 direncine karşı genetik bariyer düşüktür, direnç yolları yeterince anlaşılamamıştır ve aynı sınıftan ilaçlar arasında sık sık çapraz direnç söz konusudur. Bu INSTI grubu ilaçlar için de geçerlidir.

HIV TESTİNİN ENDİKASYONLARI VE TEST SIKLIĞI

HIV ile yaşayan bireylerin %20 - 30'unun enfeksiyonundan haberdar olmadığı tahmin edilmektedir. Bu durum hem tanıda gecikmeye hem de bulaşmanın devam etmesine yol açmaktadır. Yeni olguların en az yarısında bulaşmanın kaynağı HIV ile yaşadığını bilmeyen bireylerdir. Tanı alan bireylerin yaklaşık yarısında CD4+ T lenfosit sayısının ≤ 350 hücre/mm³ olması, tanının geç konduğuna işaret etmektedir.

HIV testinin amacı:

- » HIV ile yaşayan bireyleri en kısa sürede belirleyerek sağlık hizmetine dâhil etmek ve tedavi kapsamına almak,
- » HIV negatif bireylere bulaş yolları ile ilgili danışmanlık sağlamak,
- » HIV ile yaşayan bireyden diğerlerine bulaşı önlemek ve
- » HIV ile yaşayan bireyin cinsel eşinin bilgilendirilmesi, danışmanlık verilmesi ve test edilmesi gibi koruyucu hizmetleri harekete geçirmektir.

HIV enfeksiyonunun önlenmesine, tedavisine ve HIV ile yaşayan bireyin sağlık hizmetine erişmesine giden yol HIV testi ile başlar. HIV testi hizmeti, test için kan örneğinin alınmasının yanı sıra, testten önce ve sonra danışmanlık verilmesi, bireyin HIV bulaşından korunması, pozitif bulunan bireyin sağlık hizmetlerine erişiminin sağlanması, laboratuvar da kalite kontrolü ve doğru test sonuçlarının bireye iletilmesi unsurlarını kapsayan bütüncül bir hizmetler dizisidir.

HIV testi hizmeti DSÖ'nün 5C esaslarına uymalıdır. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Onay ("consent")

Gizlilik ("confidentiality")

Danışmanlık ("counseling")

Doğruluk ("correct")

Bağlantı ("connection")

HIV testi diğer tüm tıbbi testlerde olduğu gibi gönüllük esasına göre yapılır. Bu amaca yönelik iki temel yaklaşım vardır:

- » "Reddetmedikçe test et" ("opt-out") stratejisinde bireye HIV testinin rutin olarak herkese yapıldığı ve eğer bu testi yaptırmak istemiyorsa, bunu tıbbi personele belirtmesi gerektiği bilgisi verilir.
- » "İstiyorsa test et" ("opt-in") stratejisinde ise bireye HIV testi yapılması teklif edilir ve onaylarsa test istenir.

HIV testi yapılması önerilen bireyler

United States Preventive Services Task Force 15 ile 65 yaş aralığında, gebeler de dâhil olacak şekilde tüm bireylerin, riske bakılmaksızın taranmasını; <15 veya >65 yaşındaki bireyler için ise eğer risk saptanıyorsa test yapılabileceğini belirtmiştir.

Aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip bireylerin "reddetmedikçe test edilmeleri" önerilmiştir:

- » Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, genitoüriner veya dermatoveneroloji kliniklerine başvuran tüm bireyler
- » Akut retroviral sendrom ile ilişkili belirtisi olanlar
- » Geçirilmiş veya güncel CYBE öyküsü olanlar
- » Cinsel istismara uğramış olanlar
- » HIV ile yaşayan olan bireyin cinsel eşleri
- » Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, rastgele ilişkiye giren heteroseksüel erkek, kadın veya transeksüel kadınlar ve erkekler
- » Damar içi ilaç kullananlarda iğne paylaşımı öyküsü olanlar
- » Uyuşturucu etkisi altındayken cinsel ilişkiye girenler
- » Yeni cinsel eşi olanlar
- » Cinsel yolla bulaşan hastalığı olanların cinsel eşleri
- » Birden fazla cinsel eşi olanlar
- » Seks işçiliği öyküsü olanlar
- » Para veya madde karşılığı cinsel ilişkiye girenler
- » HIV prevelansının yüksek olduğu ülkede bulunmuş bireyler ve bu bireyle cinsel ilişki öyküsü olanlar
- » Rutin HIV taraması başlamadan önce kan veya kan ürünü alma öyküsü olanlar (çoğu Avrupa ülkesinde 1985 yılından önce)
- » HIV enfeksiyonu ile ilişkili gösterge koşullarından (Tablo 2.8, 2.9a, 2.9b ve 2.10) birine sahip olanlar ("HIV Indicator Diseases Across Europe Study" (HIDES) çalışması ile "HIV enfeksiyonu ile ilişkili gösterge koşullar" belirlenmiştir.)
- » Risk faktörüne bakılmaksızın tüm gebeler (gebelik sürecinde en az bir kez test edilmeli; eğer HIV edinme riski varsa, 3. trimesterde testin tekrar edilmesi önerilir)
- » İğne batması veya perkütan yaralanmaya maruz kalanlar (HIV ile yaşayan veya HIV ile enfekte olma olasılığı yüksek olan kaynaktan)
- » Cinsel ilişkiden önce veya sonra profilaksi alan bireyler
- » Kendileri test olmak isteyen bireyler

Ülkemizde rutin olarak uygulanan cerrahi veya invaziv bir girişimden önce hasta onayı alınmadan yapılan HIV testinin, sağlık hizmeti sırasında HIV bulaşını azaltma üzerinde etkili olduğu gösterilememiştir ve bu yaklaşım, standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin yerini almamalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, HIV testi pozitifliği ile kliniğe dışarıdan sevk edilen tüm bireylerin, ilk testin yanlış pozitiflik olasılığını bertaraf etmek için, tedaviye başlamadan önce tekrar test edilmesini önermektedir.

Tablo 2.8. HIV ile enfekte hastalarda görülen AIDS tanımlayıcı durumlar (test kesinlikle önerilir).

Neoplazmlar	Servikal kanser Non-Hodgkin lenfoma Kaposi sarkomu
Bakteriyel enfeksiyonlar	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmoner veya ekstrapulmoner <i>Mycobacterium avium</i> kompleksi (MAC) veya <i>Mycobacterium kansasii</i> , dissemine veya ekstrapulmoner <i>Mycobacterium</i> , diğer veya tanımlanmamış türleri, dissemine veya ekstrapulmoner Pnömoni, yineleyen (12 ayda 2 veya daha fazla atak) <i>Salmonella</i> septisemisi, yineleyen
Viral enfeksiyonlar	Sitomegalovirüs retinitisi Sitomegalovirüs, diğer (karaciğer, dalak, lenf düğümleri hariç) Herpes simpleks, >1 aydır süren ülser(ler)/ bronşit/ pnömoni Progresif multifokal lökoensefalopati
Paraziter enfeksiyonlar	Serebral toksoplazmoz Kriptosporidiyoz diyaresi, >1 ay İzosporiyoz, >1 ay Atipik dissemine layşmanyaz Amerikan tripanozomiyazının reaktivasyonu (meningoensefalit veya miyokardit)
Fungal enfeksiyonlar	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi Kandidiyaz, özofageal Kandidiyaz, bronşiyal/ trakeal/ akciğerler Kriptokokkoz, ekstrapulmoner Histoplazmoz, dissemine/ ekstrapulmoner Koksidiyoidomikoz, dissemine/ ekstrapulmoner Penisilliyoz, dissemine

Tablo 2.9a. Tanısı konulmamış HIV prevalansı $\geq 0,1$ olan durumlar (test kesinlikle önerilir).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
Malin lenfoma
Anal kanser/displazi
Servikal displazi
Herpes zoster
Hepatit B veya C (akut veya kronik)
Mononükleoz benzeri hastalık
>4 haftadır süren nedeni belirsiz lökopeni/ trombositopeni
Seboreik dermatit/ekzantem
İnvaziv pnömokok hastalığı
Kaynağı belirsiz ateş
Kandidemi
Viseral layşmanyaz
Gebelik (yenidoğan için doğuracağı sonuçlar düşünülerek)

Tablo 2.9b. Tanısı konulmamış HIV prevalansının olasılıkla $\geq 0,1$ olarak öngörüldüğü diğer durumlar (test önerilir).

Primer akciğer kanseri
Lenfositik menenjit
Oral tüylü lökoplaki
Şiddetli veya atipik psoriyazis
Guillain-Barré sendromu
Mononörit
Subkortikal demans
Multipl skleroz benzeri hastalık
Periferik nöropati
Nedeni belirsiz kilo kaybı
Nedeni belirsiz lenfadenopati
Nedeni belirsiz oral kandidiyaz
Nedeni belirsiz kronik ishal
Nedeni belirsiz kronik böbrek yetmezliği
Hepatit A
Toplum kaynaklı pnömoni
Kandidiyaz

Tablo 2.10. HIV tanısının konulmamasının bireyin klinik yönetimini ciddi oranda zorlaştıracığı öngörülen durumlar (test önerilir).

Agresif immünosüpresif tedavi gereken durumlar	Kanser Transplantasyon İmmünosüpresif tedavi uygulanan otoimmün hastalık
Beyinde yer kaplayan primer lezyon	
İdiyopatik/ trombotik trombositopenik purpura	

Negatif bulunan HIV testinin tekrarlanma sıklığı

HIV seroprevalansının yüksek ($\geq 1\%$) olduğu, CYBE klinikleri, uyuşturucu bağımlılığı klinikleri, cezaevleri, evsiz barınakları, tüberküloz klinikleri ve erkeklerle seks yapan erkeklere hizmet veren klinikler gibi kurum ve kuruluşlara başvuranlara HIV testinin yılda bir kez tekrarlanması önerilmektedir. Birey yüksek riskli olarak değerlendirildiyse (örneğin erkeklerle seks yapan erkek veya damar içi ilaç kullanıcısı gibi), HIV testi daha sık aralıklarla (3-6 ayda bir) tekrarlanabilir.

Partner tarama

Partner izlemi, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda ve HIV enfeksiyonunda tedavinin önemli bir parçasıdır. HIV enfeksiyonu tanısı alan bireyin, partner(ler)ini bu konuda bilgilendirmesi ve onları da HIV taraması yapılmak üzere sağlık kuruluşuna yönlendirmesi için teşvik edilmesi önemlidir. Partner taramasında da riskli temasta bulunan kişi için uygulanan ve kitabın bu bölümünde tanımlanan algoritmalar geçerlidir. Partnerin mahremiyetinin de en üst seviye gözetilmesi önemlidir.

Kaynaklar

- 2018 Quick reference guide: Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
- Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds by Inês Moranguinho [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).

3. Bhowan, K. and G.G. Sherman, Performance of the first fourth-generation rapid human immunodeficiency virus test in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. 32(5): p. 486-8.
4. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, Pentella MA. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.);Association of Public Health Laboratories.;National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, and TB Prevention (U.S.). Division of HIV/AIDS Prevention. June 27, 2014. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
5. Chu C, Armenia D, Walworth C, Santoro MM, Shafer RW. Genotypic Resistance Testing of HIV-1 DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Dec 21;35(4):e0005222.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. June 2014; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
7. Centers for Disease Control and Prevention. Technical update on HIV-1/2 differentiation assays. 2016; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
8. CDC Technical update : Use of the Determine HIV 1/2 Ag/Ab combo test with serum or plasma in the laboratory algorithm for HIV diagnosis, 2017. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
9. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, Genetics and Evolution* 2016; 46: 292-307
10. Curlin ME, Gvetadze R, Leelawiat W, et al. Analysis of False-Negative Human Immunodeficiency Virus Rapid Tests Performed on Oral Fluid in 3 International Clinical Research Studies. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(12): p. 1663-1669.
11. de Souza MS, Pinyakorn S, Akapirat S, et al, Initiation of Antiretroviral Therapy During Acute HIV-1 Infection Leads to a High Rate of Nonreactive HIV Serology. *Clin Infect Dis*, 2016. 63(4): p. 555-61.
12. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(1): p. 53-59.
13. Demir T, Yıldırım D, Kılıç S. Yeni HIV Tanı Algoritmasına Geçiş Sürecinde Ulusal HIV-AIDS Referans Merkezi'nin Deneyimi: Line-Immunoassay Test ve Bio-Rad GeeniusTM HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Testleri Karşılaştırmalı Analizi. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55: 17-29
14. Donovan, M. and Palumbo P. Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants. *Clin Perinatol*, 2010. 37(4): p. 751-63, viii.
15. el Rio C, Curran JW, Baden LR, Barouch DH, Counseling and HIV Antigen/Antibody Testing, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2021, Elsevier. p. 1613.
16. European AIDS Clinical Society. EACS Treatment Guidelines 12.1. November 2024; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 4 Ekim 2025).
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018 [Bağlantı için tıklayın](#) (Erişim: 4 Ekim 2025)
18. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. 30(5): p. 408-12.
19. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal DB, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003 17(13):1871-1879.
20. Gokengin D, Wilson-Davies E, Nazli Zeka A, Palfreeman A, Begovac J, Dedes N, Tarashenko O, Stevanovic M, Patel R (2021) 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35: 1043-1057.
21. Gray ER, Bain R, Varsaneux O, Peeling RW, Stevens MM, McKendry RA. p24 revisited: a landscape review of antigen detection for early HIV diagnosis. *AIDS*, 2018. 32(15): p. 2089-2102.
22. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2024 [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
23. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025)
24. Gunthard HF, Calvez V, Paredes R, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*, 2018.
25. 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): p. 1119-29.
26. HIV-1 DNA Testing in Viremic Patients Identifies More Drug Resistance Than HIV-1 RNA Testing” by Dusica Curanovic [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
27. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2019 [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
28. HIV Enfeksiyonlarının Taranması, Tanısı ve Direnç Testleri. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. Edt: D Gökengin, B Kurtaran, V Korten, F Tabak, S Ünal. Kasım 2018, Sürüm 1.0
29. Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. *Sex Transm Dis*, 2017. 44(12): p. 739-746.

30. Integration of HIV Testing and Linkage in Family Planning and Contraception Services: Implementation Brief. Geneva: World Health Organization; 2021
31. Jourdain G, Mary JY, Coeur S, et al. Risk factors for in utero or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. J Infect Dis, 2007. 196(11): p. 1629-36.
32. Katz IT, Shapiro DE, and Tuomala R. Factors Associated With Lack of Viral Suppression at Delivery. Ann Intern Med, 2015. 162(12): p. 874-5.
33. Lilian RR, Kalk E, Technau KG, Sherman GG. Birth diagnosis of HIV infection in infants to reduce infant mortality and monitor for elimination of mother-to-child transmission. Pediatr Infect Dis J, 2013. 32(10): p. 1080-5.
34. Merad Y, Mariaggi AA, Karmochkine M, Slama L, Brière E, Launay O, Viard JP, Charre C. Virological success despite archived INSTI drug resistance mutations on INSTI-based antiretroviral regimens. AIDS. 2025 Oct 1;39(12):1749-1754.
35. Momplaisir FM, Brady KA, Fekete T, Thompson DR, Diez Roux A, Yehia BR. Time of HIV Diagnosis and Engagement in Prenatal Care Impact Virologic Outcomes of Pregnant Women with HIV. PLoS One, 2015. 10(7): p. e0132262.
36. Nasrullah M, Wesolowski LG, Meyer WA 3rd et al. Performance of a fourth-generation HIV screening assay and an alternative HIV diagnostic testing algorithm. AIDS, 2013. 27(5): p. 731-7.
37. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med, 2012. 366(25): p. 2368-79.
38. EuroTEST. Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 4 Ekim 2025).
39. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Curry SJ, Doubeni CA, Epling JW, Jr., Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB, United States Preventive Services Task Force (USPSTF) (2019) Screening for HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 321: 2326-2336.
40. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
41. Rabenau HF, Bannert N, Berger A, et al., Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis : Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e. V.(DVV e. V.) und der Gesellschaft für Virologie e. V. (GFV e. V.). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2015. 58(8): p. 877-886.
42. Read JS and A.A.o.P. Committee on Pediatric Aids. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. Pediatrics, 2007. 120(6): p. e1547-62.
43. Recent HIV RDT Market Landscape Report Aims for Healthier, More Sustainable Markets. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 4 Ekim 2025).
44. Suggested Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. Association of Public Health Laboratories, APHL, 2019 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
45. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). PLoS One, 2013. 8(1): p. e52845.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Klavuzu. 2018; [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
47. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği. 2008; [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
48. Technical Update for HIV Nucleic Acid Tests Approved for Diagnostic Purposes. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
49. The Global Fund. List of HIV Diagnostic test kits and equipments classified according to the Global Fund Quality Assurance Policy. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
50. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis, 2010. 50(4): p. 585-96.
51. UNAIDS Global HIV&AIDS Statistics - Fact Sheet 2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 4 Ekim 2025).
52. UNAIDS 2025 AIDS Targets [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 4 Ekim 2025).
53. U.S. Food and Drug Administration. Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 4 Ekim 2025).
54. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. AIDS Rev, 2011. 13(2): p. 77-108.
55. Wessman MJ, Theilgaard Z, and 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. Scand J Infect Dis, 2012. 44(3): p. 209-15.

56. WHO 2025 Guidelines on lenacapavir for HIV prevention and testing strategies for long-acting injectable pre-exposure prophylaxis [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 4 Ekim 2025)
57. WHO Recommends Optimizing HIV Testing Services. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 4 Ekim 2025).
58. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services. 2019 [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 4 Ekim 2025).
59. World Health Organization. Guidelines on HIV self-testing and partner notification: Supplement to consolidated guidelines on HIV testing services. December 2016; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 4 Ekim 2025).
60. Wood BR, Spach DH. Evaluation and Management of Virologic Failure. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 4 Ekim 2025).

BÖLÜM III

HIV POZİTİF OLGUNUN İZLEMİ

Bölüm Editörü

Bilgöl Mete

Yazarlar

Aydın Deveci

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Selda Sayın Kutlu

Hülya Özkan Özdemir

Dilek Yıldız Sevgi

TANI KONDUKTAN SONRA YAPILACAK İŞLEMLER

Öykü ve Fizik Bakı

Hastayla klinisyenin ilk görüşmesi, sonraki süreçlerin iyi yürümesi bakımından önemlidir. Hastalık hastanede yatarken veya ayakta tetkik sırasında saptanmış olabilir. HIV enfeksiyonu tanısı hastanın şuuru açıksa üçüncü kişilere onun izni olmaksızın açıklanmaz.

İlk görüşme

- » Hastaya önceden tanı hakkında bilgi verilmiş olsa bile ilk görüşme için sakın bir ortamda yeterli zaman ayrılması gerekir; bu yaklaşık 20 dakika gerektirmektedir. Hastayı takip edecek olan uzman bu görüşmede kısaca kendisini tanıtır ve hastayı tanımaya çalışır.
- » Damgalanma ve ayırmacılık riski konusunda hasta bilgilendirilir; bu anlamda hastalık tanısının sağlık sistemi içinde görünürlüğü azaltmak için sosyal güvenlik kurumuna kişisel başvuru yolu gösterilir.
- » Kendi açısından olumlu destek verebilecek güvенеbileceği kişilerle bu tanıyı paylaşabileceği anlatılır. Hastayı aile, iş ve sosyal çevresiyle birlikte değerlendirmek gerekir. Yasal veya cinsel eşin de bilgilendirilmesi, varsa çocuklarla birlikte incelenmesi önerilir; mümkün olmazsa bunun gerekçesi kayıt edilir. Eşin sağlığı açısından yakın zamanda bir risk (ör. hamilelik, evlilik hazırlığı gibi) varsa geciktirilmeden bilgilendirme yapılması zorunludur. Diğer hasta yakınları hasta isterse bilgilendirilir.
- » Bulaşma ve korunma yolları anlatılır, kendisini ve çevresini nasıl koruyacağını bilmesi ve özümsemesi istenir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve HIV süper enfeksiyonu olasılığı ve bunların zararları konusunda uyarılır.
- » Hastalığın evresi, seyri, ilk testler, takip ve tedavi gereği hakkında ihtiyacı ölçüsünde bilgi verilir. Düzenli takip ve tedavinin aksatılmaması önemle vurgulanır. Hastalık hakkında olumsuz yanlış bir algısı varsa bunu aşmasına yardımcı olunur.

- » İlk görüşmede tüm bunları aktarmak mümkün değilse bilgilendirme zamana yayılabilir. Hastanın sormak istediklerine her aşamada fırsat verilmeli, soru sorması teşvik edilmelidir. Yakınıyla birlikte görüşülebilir ama öykü ve fizik bakı sırasında hastanın tek başına olması önerilir.

Öykü

- » Belirtiler ve sistemler sorgulanır, genel tıbbi öykü alınır. Belirtiler varsa öykü o yönde derinleştirilir.
- » Sosyal ve ekonomik durumu, sağlık güvencesi, mesleği ve işi belirlenir. Aile ilişkileri ve düzeyi saptanır. Nerede, hangi koşullarda yaşadığı ve seyahat öyküsü alınır.
- » Standart bir anamnezden farklı olarak olası bulaş yolu ve zamanı saptanmaya çalışılır.
- » Cinsel kimliği ve riskli cinsel aktivite düzeyi belirlenir. Cerrahi müdahale, kan transfüzyonu, parenteral girişimler varsa not edilir.
- » Anti HIV testinin ne amaçla yapıldığı saptanır; daha önce test yaptırıp yaptırmadığı sorgulanır; yaptırdıysa en son negatif anti-HIV testi sonuçlarını göstermesi istenir.
- » Cinsel yolla bulaşan hastalık geçmişi sorulur.
- » Hastalık seyrini olumsuz etkileyebilecek alışkanlıklar özellikle sorgulanır (ör: sigara, alkol, ilaç uyuşturucu); bunların kullanım süresi ve kullanım miktarı belirlenir.
- » HIV ile ilişkili hastalık anamnezinin ve belirtilerin saptanması önemlidir. Ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, diyare, cilt döküntüleri, ağız mukozasında lezyonlar, nörolojik/mental işlevlerde bozukluk olup olmadığı sorgulanır.
- » Tıbbi geçmişinde medikal tedaviler, hastaneye yatış, ürogenital sorunlar, tüberküloz ile temas, geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar kaydedilir.
- » Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivitesi, ilaç kullanımı veya bağımlılığı, alerji öyküsü, kardiyovasküler, metabolik, renal yandaş hastalıkların varlığı ve ailede hastalık öyküsü sorgulanır.
- » Depresyon, anksiyete, stres bozukluğu, intihar girişimi yönünden tedavi ve/ya destek alıp almadığını öğrenilmelidir.
- » Kadın hastada gebelik ve çocuk durumu saptanır; çocuk yapma planı varsa kaydedilir.
- » Aşılanma öyküsü ile erişkin aşılanma gereksinimi belirlenir.

Fizik bakı

- » Hastanın yakınması olmasa da sistemik muayene yapılır.
- » Genel durum, vital fonksiyonlar, boy, kilo ve bel çevresi kayıt edilir, BKE hesaplanır.
- » Özellikle cilt ve mukozadaki lezyonların, periferik lenf bezlerinin muayenesi dikkatle yapılır.
- » Genital, perianal lezyonlar saptanırsa tanısal, girişimsel işlemlerin yapılması amacıyla ilgili uzmanlık dallarına danışılır.

- » Kadınlarda jinekolojik servikal muayene istenir.
- » Kardiyovasküler hastalık riski ve kırık riski gerekli hastalarda hesaplanır.
- » Bağımlılık, bilişsel bozukluk olması durumunda gerekli yönlendirme yapılır.
- » CD4 T hücrelerinin sayısı biliniyorsa immünolojik evreye göre beklenen fırsatçı enfeksiyonlara dikkat edilir.
- » İleri evredeki hastalarda belirtiler ve serolojik bulgular eşliğinde HIV göstergesi olan hastalıklar bakımından ek muayeneler gerekebilir.
- » CD4 T hücrelerinin sayısı saptanınca, klinik bulgularla birlikte değerlendirilip, immünolojik evreleme yapılır; akut enfeksiyon ise belirtilir.
- » İlk öykü ve muayene bulgularının standart takip formlarına veya programlara kayıt edilerek hastanın izlenmesi uygun olur.

Laboratuvar değerlendirme

HIV enfeksiyonu olan hastanın ilk değerlendirmesinde laboratuvar testleri son derece önemli bir yere sahiptir. Bu testlerin amacı, hastayı enfekte eden virüsün özelliklerini, hastanın bağışıklık ve organ fonksiyonlarının durumunu belirlemektir. Bu amaçla yapılacak testler tam kan sayımı, biyokimyasal testler, CD4 T lenfosit ve CD8 T lenfosit sayısının ve yüzdesinin tayini, HIV RNA düzeyi, HIV direnç testleri, viral ko-reseptör analizi ve HLA-B*5701 allel varlığının araştırılmasını kapsamalıdır. Bu testlerin yapılma zamanı ve sıklığı Tablo 3.1’de gösterilmektedir.

Rutin laboratuvar testleri

Klinik değerlendirmede en sık kullanılan laboratuvar testlerinin başında tam kan sayımı yer almaktadır. CD4 T lenfosit sayıları tam kan sayımında belirlenen lenfosit sayılarının oranı olarak hesaplanır. Bu nedenle CD4 T lenfosit sayımı yapılacak bütün hastaların tam kan sayımlarının da yapılması gerekmektedir. Ayrıca eşlik eden hastalıklar varsa mevcut durumu tespit etmek ve ART başladıktan sonra yan etkileri izleyebilmek açısından rutin biyokimyasal testlerin de ilk hastane ziyaretinde yapılması önem taşımaktadır (Tablo 3.1).

HIV enfeksiyonuna özel laboratuvar testleri

- » CD4 ve CD8 yüzdesi ve sayısı

Akım sitometri cihazlarıyla yapılan CD4 T lenfosit sayımı, HIV enfeksiyonunun oluşturduğu immün baskılamayı ve tedaviye olan cevabı gösteren önemli bir belirteçtir. CD4 T lenfosit sayısı aynı zamanda HIV enfeksiyonu zemininde gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksinin verilip verilmeyeceğine dair kararı da etkiler. Bu nedenle HIV enfeksiyonu tespit edilen hastanın en kısa zamanda CD4 T lenfosit sayımının yapılması gerekmektedir. İlk başvuru sırasında CD4 T lenfosit sayısı $\leq 350/\text{mm}^3$ olan hastalar geç başvuru yapanlar ve CD4 T lenfosit sayısı $\leq 200/\text{mm}^3$ olanlar ise ileri evre HIV hastalığıyla başvuranlar olarak tanımlanmıştır.

HIV enfeksiyonunda prognostik diğer bir belirteç ise CD4/CD8 T hücrelerinin oranıdır; bu oranın düşük olmasının immün aktivasyona ve morbiditenin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.

» HIV RNA düzeyi

Plazma HIV-RNA düzeyi, olgunun tedaviye verdiği cevabı belirleyen en önemli göstergedir. Tedavi başladıktan sonra viral yükteki azalma tedavi rejiminin başarısını ve hastalığın seyrini gösterir. Bunun yanında, tedavi başlanmadan önceki viral yük, tedavide kullanılacak ART rejiminin seçimini de etkiler. Bu nedenle tedavi başlanmadan önce ve tedavinin takibinde plazma HIV-RNA düzeyinin ölçülmesi önemlidir. Günümüzde kullanılan HIV RNA testi sadece HIV-1 RNA düzeyini belirlerken, HIV-2 RNA düzeyini saptayamamaktadır. Dolayısıyla HIV tarama testi pozitif, fakat Western Blot testi belirsiz olan hastalarda plazmada HIV RNA ölçümünün negatif veya düşük düzeyde olması HIV-2 enfeksiyonunu akla getirmelidir. Bu hastaların takiplerinde CD4 T lenfosit sayısı düşük seyretmesine rağmen, plazmada HIV RNA düzeyi çok düşük veya negatif olarak belirlenir.

Tedaviyle plazma HIV RNA düzeyinin baskılanması, hastalarda AIDS ve ölüm riskinin azalmasını sağlamaktadır. Bu nedenle HIV ile enfekte hastalarda belirli aralıklarla plazma HIV RNA düzeyinin takibi uzun süreli etkili bir tedavi rejiminin oluşturulması açısından son derece önemlidir.

» HLA-B*5701 allel tespiti

Antiretroviral tedavi rejimlerinde NRTI omurgasında kullanılan ilaçlardan biri olan abakavire karşı özellikle tedavinin ilk 6 haftası içinde ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilmektedir. Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, MHC sınıf I antijen sunumu yapan HLA-B*5701 allelinin varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, abakavir içeren ART rejimlerine başlanmadan önce, HIV ile enfekte olan hastaların HLA-B*5701 alleli açısından taranması önerilmektedir. Acil durumlarda vakit kaybetmemek açısından bu testin de hastanın kliniği ilk ziyaretinde yapılması önerilir. HLA-B*5701 allelini tespit etmek için farklı moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bunların arasında oligonükleotid prob hibridizasyon, DNA dizi tabanlı tiplendirme, tek zincir polimorfizm-PZR ve kantitatif PZR gibi yöntemler vardır. Ülkemizde 100 hasta arasında yapılan taramada HLA-B*5701 sıklığı %3 bulunmuştur.

HLA-B*5701 allel varlığı tespit edilen hastalara abakavir içeren ART rejimlerinin başlanmaması ve bu hastaların abakavire karşı alerjileri olduğuna dair kayıtlarının tutulması önerilmektedir. Bu test sadece bir defa yapılacağından, test sonuçlarının kayıtları özenle saklanmalıdır.

» Viral koreseptör tropizm testi

Hücre yüzeyinde bulunan CD4 reseptörüne bağlanan HIV, bu reseptörle ilişkili olan CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerinin yardımıyla hücre içine girer. Bu reseptörlere antagonist etki gösteren ilaçlar, virüsün hücre içine girişini engelleyerek enfeksiyonun vücuttaki yayılımını durdurabilir. CCR5 koreseptörüne bağlanarak HIV'in hücre içine girişini engelleyen tek ilaç maraviroktur. Bu ilacın tedavide başarılı olabilmesi için, virüsün hücre içine girerken CCR5 reseptörünü kullanması gerekmektedir; bu nedenle maravirok kullanılması düşünülen hastalarda CCR5 reseptörünün varlığı gösterilmelidir. Vücuttaki virüs topluluğunda hangi tip virüsün (CCR5, CXCR4 veya dual virüs) baskın olduğunu belirlemek için fenotipik ve genotipik yöntemler geliştirilmiştir. Koreseptör tropizm testi, tedavide CCR5 antagonisti

kullanılması düşünülüyorsa veya tedavide CCR5 antagonisti kullanılırken virolojik başarısızlık olduğunda başarısızlığın nedenini belirlemek için yapılmalıdır. Bu test ülkemizde kullanımda değildir.

Tablo 3.1. HIV enfeksiyonu olan hastalarda ilk klinik ziyaretinde ve tedavi başlanmadan önce yapılacak laboratuvar testleri ve zamanlaması.

	İlk Tanı	ART başlangıcında veya değişikliğinde	Her 3-6 ay	Her 6 ay	Her yıl	Klinik endikasyon
CD4 T lenfosit sayımı	+	+	+			+
HIV-RNA	+	+	+			+
HLA-B*5701		+ Tedavide ABC düşünülüyorsa				
Viral tropizm		+ Tedavide CCR5 antagonisti düşünülüyorsa				
Hemogram	+	+				+
AST, ALT	+	+	+			
Glikoz, BUN, Kr, Na, K, Cl*	+	+				
Hemoglobin A1c	+	+	+ Son ölçümde anormal değer varsa		+ Son ölçümde normalse	+
Tam İdrar tetkiki	+	+		+ TDF veya TAF tedavisinde	+	+
TG, kolesterol, HDL, LDL	+	+		+ Son ölçümde anormal değer varsa	+ Son ölçümde normalse	+
Gebelik testi		+ Doğurganlık yaşındaki kadınlar				

*Serum fosfor düzeyi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda takip edilmelidir.

Diğer enfeksiyonlar için tarama testleri

HIV ile yaşayan bireylerde HIV enfeksiyonuna eşlik eden başka hastalıklar da bulunabilir ve bunların tedavi edilmemesi, HIV enfeksiyonunun seyrini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle HIV tanısı alan tüm bireylerde, Tablo 3.2 ve 3.3'te belirtilen tarama testlerinin yapılması önerilir. Tarama testlerinde elde edilen sonuçlara göre, gerekli görüldüğü takdirde HIV ile yaşayan bireyin aşılansması önerilir. HIV pozitif bireye uygulanması önerilen aşılar Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.2. HIV ile yaşayan bireylerde eşlik eden diğer enfeksiyonlar için tarama önerileri

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
Tüberküloz	Akciğer grafisi	Komplikasyonların ve tüberkülozun araştırılması için her hastada yapılmalıdır.
	Tüberkülin deri testi (TDT)	CD4 T hücresi sayısı >200 hücre/mm ³ olan kişilerde endürasyon ≥ 5 mm ise pozitif kabul edilir. ^a
	IGRA	Tarama testi olarak kullanımı önerilir. ^b
Viral Hepatitler		
Hepatit A	Anti-HAV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
Hepatit B	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG	Bu göstergeler negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama) HBsAg ve anti-HBs negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif ise kronik HBV enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA bakılmalıdır. ^c
Hepatit C	Anti-HCV	Pozitif ise HCV RNA bakılmalıdır.
Sifiliz	Non-treponemal testler VDRL/RPR	Aktif hastalığın tespiti ve tedaviye yanıtın takibi için bakılması önerilir. ^{d,e}
	Treponemal testler ELISA/TPHA	Non-treponemal testlerde elde edilen pozitifliğin doğrulanması için kullanılır. Aktif hastalığı göstermez ve bir kez pozitifleştikten sonra yaşam boyu pozitif kalır. ^f
Toksoplazmoz	Anti-Toxoplasma IgG	
Suçiçeği	Anti-VZV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
CMV hastalığı	Anti-CMV IgG	

^aİleri düzeyde HIV hastalığı olanlarda (CD4 T lenfositisi sayısı <200 hücre/mm³) ve tüberkülin deri testi negatif olanlarda CD4 T lenfositisi sayısı >200 hücre/mm³ olunca testi tekrar etmek gereklidir.

^bHastanın hem TDT hem de IGRA testi yaptırması halinde TDT'nin test sonuçlarını etkilemesinden dolayı IGRA'nın önce yapılması önerilmektedir.

^cHBV DNA negatif bireylerin aşılama programına alınması önerilir. HBsAg ve anti-HBcIgG pozitif kişilerde HDV enfeksiyonu düşünülmeli ve delta antikoru araştırılmalıdır.

^dSifiliz için serolojik testleri pozitif olup, nörolojik, işitme, kişilik değişikliği, oküler belirti ve bulguları olan kişiler nörosifiliz açısından değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğü takdirde bu kişilerde lomber ponksiyon yapılarak BOS incelenmelidir.

^eTedavi tamamlandıktan 6-12 ay sonra VDRL/RPR titrelerinin dört kat azalması beklenir.

^fTarama testlerinde sonuç negatif ise periyodik tarama yıllık yapılabilir; ancak riskli davranış halinde (çok sayıda partner, korunmasız cinsel ilişki, uyuşturucu kullanımı) veya bu davranışları sergileyen bir partneri olanlarda ise 3-6 ayda bir önerilir.

Tablo 3.3. HIV ile yaşayan bireylerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için tarama önerileri^a

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
HPV enfeksiyonu	Cilt lezyonlarının varlığı dışında sitolojik inceleme	HIV pozitif tüm kadınlarda servikal PAP sürüntü testi, anal seks yapan tüm HIV pozitif bireylere de anal HPV taraması ve sitolojik inceleme yapılması önerilir. ^b
Klamidya enfeksiyonu	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Kadın hastalardan vulvovajinal, erkekle seks yapan erkek hastalarda rektal sürüntü örnekleri, heteroseksüel erkek hastalarda ise idrar incelemeye alınmalıdır.
Gonore	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Klinik şüphe halinde faringeal, vulvovajinal, erkekle seks yapan erkek hastalarda rektal sürüntü örnekleri ve idrar incelemeye alınmalıdır.
	Bakteri kültürü	Kadın ve erkek hastada genital akıntı varsa bakteri kültürü yapılabilir; ancak asemptomatik enfeksiyonda kültür negatif bulunabilir.
Genital herpes	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Ülserlerin ve veziküler lezyonların tabanından alınan sürüntü örnekleri incelemeye alınır.

^aCinsel aktivite gösteren tüm bireyler, HIV tanısı sırasında ve her görüşmede CYBE açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca bu bireylerin eşlerinde de CYBE'lerin araştırılması önerilmelidir.

^bKuşkulu sitolojik bulgular saptanması halinde (rektal palpasyon veya dıştan inceleme yeterli değildir) anoskopi yapılması önerilir.

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE AŞILAMA

Tablo 3.4. HIV ile yaşayan erişkin bireylere önerilen aşılar

Enfeksiyon	Doz sayısı	Endikasyon	Öneriler
Hepatit A	2	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm ³ ise 3 doz önerilir
Hepatit B	3	Bağışık olmayan kişiler	Aşıya yanıt vermeyenlerde, özellikle CD4 T lenfosit düzeyi düşük, viremi yüksek olanlarda çift doz (40 µg) aşılama önerilir. Ulusal kılavuzlara göre, anti-HBs titresi ≥ 10 IU/L / ≥ 100 IU/L oluncaya dek dozların tekrarlanması önerilir.
İnsan papilloma virüsü (HPV)	3	9 ve 45 yaş arasındaki HIV(+) tüm bireyler	9 valanslı aşı önerilir. HPV enfeksiyonu gelişmişse, aşının etkinliği tartışmalıdır ^a
İnfluenza	Yıllık	HIV (+) tüm bireyler	İnaktif aşı kullanılır; intranazal canlı atenüe aşı kontraendikedir. 4 valanslı aşı önerilir.
Meningokok	2	Genel toplum ile aynı	Mümkünse konjuge aşı kullanılmalıdır; polisakkarit aşı önerilmemektedir. Temas devam ediyorsa her beş yılda bir rapel uygulanabilir.
Pnömonokok	1-2	HIV (+) tüm bireyler	PPV-23 polisakkarit aşısı ile önceden aşılananlar dahil, tüm bireylere bir doz konjuge KPV 20, bu mevcut değilse KPV-13 aşısı yapılması önerilir. Tüm bireylere KPV-13 aşısından en az 2 ay sonra bir doz PPV-23 aşısı yapılması önerilir.
Suçiçeği	2	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılama önerilir ^{b,c}
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK)	2	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılama önerilir.
Boğmaca	1	Gebelik	dTaP/IPV olarak kombine aşı önerilir. Tüm bireylere dTaP aşısının erişkin yaşta bir kez yapılması önerilmektedir.
Tetanoz - Difteri	1	Yaralanma	Td için ulusal aşı rehberindeki öneriler geçerlidir. On yılda bir rapel yapılmalıdır.
Kuduz	5	Temastan sonra	Ulusal aşı rehberindeki öneriler geçerlidir.
Sarı humma	1	Seyahat halinde	<60 yaş ve CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılama önerilir. Geçirilmiş hematolojik neoplazi veya timüsün etkilendiği durumlarda (timoma, rezeksiyon/ radyasyon) kontrendikedir.
Varisella zoster virüsü	2 (0 ve 2-6 aylarda)	HIV (+) tüm bireylere	CD4 T lenfosit düzeyinden bağımsız olarak sıvısal ve hücresel bağışıklık oluştursa da, CD4 T lenfosit düzeyi <200 hücre/mm ³ olanlarda kullanımına dair bir fikir birliği yoktur; bu konudaki öneri hekimin değerlendirmesine bağlıdır.
COVID-19 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu		HIV (+) tüm bireyler	CD4T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyinden bağımsız olarak tüm bireylerin ulusal aşı rehberi önerilerine uygun doz ve şemada aşılanması önerilir.

^aCinsel aktivite başlamadan HPV aşı şemasının tamamlanması etkinliğin yüksek olması açısından önemlidir. Bununla birlikte, HPV aşısı için üst yaş sınırı bulunmamaktadır. Aşı farklı HPV tiplerine karşı bağışıklık sağlayabileceğinden, genital siğilleri bulunan, servikal sürüntü testi anormal ya da HPV DNA testi pozitif olan kişilere de aşı uygulanması tavsiye edilmektedir.

^bÖnceden bağışıklık kanıtı olmayan hastaya VZV teması olduğunda temastan sonra profilaksi yapılabilir, pasif bağışıklamadan sonra üç ay canlı aşı yapılması önerilmez.

^cZona gelişmesini önlemek için CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan kişilere canlı zayıflatılmış aşı yerine tercihen adjuvan rekombinant alt birim aşı önerilir.

HIV pozitif kişinin, tercihen viral yükün saptanabilir düzeyin altına düşmesinden ve bağışıklığın yeniden yapılanmasından sonra (CD4 T lenfosit sayı >200 hücre/mm³) aşılama önerilir. Ayrıca aşılar yanıt yetersiz olabileceğinden, aşının etkinliğini değerlendirmek için antikor titrelerinin ölçülmesi gerekmektedir. Zayıflatılmış canlı aşılar (suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, sarı humma, oral tifo), genel toplum için yapılan önerilere ek olarak, CD4 T lenfosit sayı <200 hücre/mm³ ($<14\%$) veya AIDS evresinde olanlarda kontraendikedir. Bu olgularda aşıların, CD4 T lenfosit sayı >200 hücre/mm³ ($>14\%$) olduğunda uygulanması önerilir. Canlı aşılar aynı anda veya dört hafta ara ile uygulanabilir.

TEDAVİYE BAŞLANDIKTAN SONRA YAPILACAK İŞLEMLER

Tedaviye uyum ve izlemde kalma

Uyum geleneksel olarak hastanın ilaçlarını alabilmesi olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye bağlılık kavramı ise hasta, doktor ve sağlık hizmeti arasındaki karmaşık ilişkiyi yansıtmaktadır. Hasta bu süreçte aktif rol oynamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü tedaviye bağlılığı “kişinin sağlık hizmeti sağlayıcısının verdiği tavsiyelere uygun olarak davranışını (ilaçları alması, diyetin takibi ve/ya yaşam tarzı değişiklikleri) gerçekleştirmesi” şeklinde tanımlamaktadır .

HIV tedavisinin başarısı büyük oranda hastanın tedaviye bağlılığı ile ilişkilidir ve tedavisine yüksek düzeyde ve kalıcı olarak bağlı kalan bireylerde tedavide başarı elde etmek mümkündür. Tedaviye bağlılığın yetersiz olması plazma HIV RNA düzeyinin artmasına, virüs direncinin gelişmesine, mortalite ve morbiditenin artmasına yol açar. Tedaviye bağlılıkta sorunlar, ilaca dirençli HIV’in bulaşma ihtimali nedeniyle, sadece bireyi değil, aynı zamanda toplum sağlığını da ilgilendirmektedir.

Uyumun ölçülmesi

Dünya Sağlık Örgütü, tedaviye bağlılığın her hasta görüşmesinde değerlendirilmesini ve desteklenmesini önermektedir. Klinisyen hastaya, yargılamadan ve yapıcı davranmalıdır. Tedaviye bağlılığı değerlendirmek için ideal yöntemin ne olduğuyla ilgili bir görüş birliği yoktur. Tedaviye bağlılığın etkili bir şekilde izlenmesi için insan ve mali kaynak kapasitesine, HIV ile yaşayan kişilere, sağlık çalışanlarına ve yerel olanaklara bağlı yaklaşımların bir arada kullanılması gerekmektedir.

1. Viral yükün izlenmesi

Kılavuzlar, tedavi yanıtını değerlendirmek ve tedavi başarısızlığını saptamak için viral yükü izlemeyi önermektedir. Ancak tedavi başarısızlığı, sıklıkla ART uyumsuzluğundan kaynaklansa da, başka faktörlere de bağlı olabilir. Ayrıca viral yük takibi ile uyumsuzluğun gerçek zamanlı olarak takip edilmesi mümkün değildir ve tedavi başarısızlığının gelişmesini de önlemez. Bu nedenle viral yük izlemi, bağlılığın izlenmesi için mevcut diğer yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır.

2. Elektronik izlem ve ilaç seviyesi ölçümü

Yüksek maliyet nedeniyle kullanımı, çoğunlukla araştırmalar ile sınırlıdır. Plazma, kuru kan örneği, idrar ve saç örneklerinde ilaç düzeylerini ölçmeye dayalı yöntemler de geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları ticari olarak mevcut olmakla birlikte, randomize çalışmalarda tedavi sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmemiştir.

3. Geri bildirim

HIV ile yaşayan bireylere son ziyaretten bu yana kaç doz ilaç kaçırdıklarını sormak bağlılığı tahmin etmede yardımcı olabilir. Düşük maliyetli ve basit olduğu için sık kullanılır. Ancak kişiler kaçırdıkları dozları hatırlayamayabilirler ya da bildirmek istemeyebilirler. Geri bildirim için anket formları ve görsel analog skalası da kullanılabilir.

4. Eczane kayıtları

Eczane kayıtları, ilaçların ne zaman alındıklarına dair bilgi sağlar. Hastalar ilaçları düzensiz aralıklarla aldıklarında, bu durum ART'ye bağlılığın yetersiz olduğunu gösterebilir. Çalışmalar, eczane kayıtlarının geri bildirimden daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

» Tablet sayımı

Antiretroviral tablet reçete edilen gün sayısı - geri dönen antiretroviral tablet gün sayısı / belli periyotta günlerin sayısı

» İlaç bulundurma oranı

Kişinin bir ARV'ye sahip olduğu süreyi ya da ARV'ler için iki ARV reçetesi arasındaki sürenin zamana oranını ölçer (ARV reçete edilen ya da dağıtılan gün sayısı/Belli bir periyottaki gün sayısı).

Hastalar, ilacı eczaneden temin etmelerine rağmen kullanmayabilir. Bu durum, bağlılığın hatalı bir biçimde yüksek ölçülmesine neden olabilir. Yine de birçok ülkede, eczane kayıtları ulusal izleme ve değerlendirme çerçevelerinin önemli bir parçasıdır.

Uyumu artıracak girişimler

Bütün hasta gruplarını ya da bütün süreci kapsayacak tek girişim tanımlamak mümkün değildir. İnsanların ihtiyaçları ve koşulları zaman içinde değişebilir. Bu nedenle bağlılığı en üst düzeye çıkarmak için bireysel engellere ve fırsatlara dayalı girişimler uygulanmalıdır. En önemli girişimler, bireyin bakım masraflarının karşılanması ve ilaç tedarik sistemlerinin güçlendirilmesidir. Ek olarak güvenilir bir multidisipliner bakım ekibi oluşturmak gereklidir.

Sağlık hizmeti sistemleri, ARV ilaçlar ve ilaçları alan kişi ile ilgili birden fazla faktör ART'ye bağlılığı etkileyebilir. Evden uzak olmak, günlük rutindeki değişiklikler, depresyon veya başka hastalıklar, ilaç alma konusunda istek eksikliği, madde ve alkol kullanımı dozların unutulmasına neden olabilir. Tedavi rejimlerinin karmaşıklığı, hap yükü, diyet kısıtlamaları, istenmeyen etkiler gibi ilaca bağlı faktörler de bazen bağlılığı olumsuz etkileyebilir. Sağlık sistemi ile ilgili faktörler arasında, HIV ile yaşayan bireylerin hizmet almak için sık sık sağlık merkezine başvurmalarının gerekmesi, sağlık hizmetlerine ulaşmak için uzun mesafelere seyahat etmek ve bakım masraflarının karşılanmaması yer alır.

İlaç hakkında bilgi veya talimat eksikliği, HIV enfeksiyonu ve tedavisi ile ilgili sınırlı bilgi ve yan etkiler de ART'ye bağlılığın önündeki engeller olabilir. HIV ile ilişkili ayrımcılığın olduğu ortamlarda da ART'ye bağlı kalmak zor olabilir.

Bazı hasta gruplarında tedaviye bağlılığı sağlamak zor olabilir. Gebeler, postpartum dönemdeki

kadınlar, çocuklar, ergenler, mental hastalığı olanlar, ilaç bağımlıları, mahkûmlar ve seks işçileri bunlara örnek olarak verilebilir.

Her yeni hastanın, HIV enfeksiyonuna ilişkin temel bilgileri alması ve anlaması önemlidir. Klinisyen hastaya yeterli vakit ayırmalı ve hastayı bilgilendirmelidir. Klinisyen hastaya tedaviye başlamak isteyip istemediğini sorarak, tedaviyi başlatmak için onu olumlu bir şekilde motive etmelidir. Tedaviye başlama konusunda isteksiz olan hastalarda engeli anlamak ve ortadan kaldırmak için danışmanlık yapılmalıdır.

Başarılı tedavinin ilk prensibi hastanın uygulayabileceği bir plan tasarlamaktır. Hastanın günlük programını dikkate almak önemlidir. Tablet sayısının, büyüklüğünün ve sıklığının tolere edilmesi, ilaç emilimini etkileyen durumlar sorgulanmalıdır. Benzer etkinlikteki rejimler söz konusu olduğunda tek doz uygulanabilen rejimlerin tercih edilmesi uyum sorunu olan hastalarda yardımcı olabilir. Uyumsuz olabileceği düşünülen hastalarda yüksek genetik bariyere sahip ilaçlar tercih edilmelidir. Antiretroviral tedaviye tam uyum sağlayamadığı için viral yükü baskılanamayan kişilerde, uzun etkili rejimlerden kaçınılmalıdır.

HIV ile ilişkili komplikasyonları azaltacak ve bulaşmayı önleyecek olan viral baskılanmanın sağlanması ve sürdürülmesi için yapılması gerekenler, öngörülen rejimin etkileri, doz programı ve istenmeyen etkileri hastaya açıklanmalıdır. Antiretroviral tedaviye bağlılığın önemi ve uyumsuzluğun sonucunda ilaç direncinin gelişebileceği anlatılmalıdır.

Güvenilir bir hasta-hekim ilişkisinin kurulması ve iyi iletişimin sürdürülmesi tedaviye bağlılığın artırılmasına yardımcı olacaktır.

Ülkemizde en sık tablet atlama nedeni, unutmak, evde olmamak ya da günlük rutinde değişiklik olması olarak belirlenmiştir. Bu durumu önlemek için aşağıdaki girişimlerden yararlanılabilir:

- » İlaç hatırlatmaya yardımcı unsurların kullanılması: Cep telefonu mesajları, hap kutusu monitörleri ve alarmlar.
- » Hastalara baskılanmış viral yükleri ve CD4 T lenfosit sayımlarındaki artışlar hakkında pozitif geri bildirim vermek.
- » Motivasyon görüşmeleri, hemşireler tarafından yapılan ev ziyaretleri, grup veya aile temelli girişimler.

Çeşitli yaklaşımları içeren girişimler, genellikle tek strateji içeren girişimlerden daha başarılıdır. Bazı hastalarda bağlılığı sağlamak için madde bağımlılığı tedavisi uygulamak ve sosyal desteği güçlendirmek önemlidir. Doğrudan gözetimli tedavi, aktif madde kullanıcılarına ART sağlamasında etkili olmuştur.

Olgunun izlemde kalmasının sağlanması

HIV ile yaşayan bireylerde tedavi sonuçlarının başarılı olması için kesintisiz ART kullanımı, viral baskılanmanın sürdürülmesi ve sürekli izlem gereklidir. Olgunun izlemde çıkması, ölüm riskinin artmasına neden olur.

HIV ile yaşayan bireylerin, özellikle de çeşitli nedenlerle henüz ART başlanmamış bireylerin izlemde

kalmasını sağlamak zordur. HIV ile yaşayan bireylerde tanı aldıktan sonra sağlık hizmetine geçiş hızlı olmalıdır. HIV enfeksiyonu tanısını almak birey için travmatik olabilir; bu nedenle kişinin sağlık hizmetine bağlanması için çaba göstermek gerekir. Sürekli olarak sağlık kurumlarından uzak olmanın, ve hizmet alımı sırasında bireyin kimliğini saklanmak istemesinin önemli engeller olduğu belirlenmiştir. HIV olgusunun izlemde kalmasını sağlamak, sağlık hizmetleri sisteminin çeşitli düzeylerinde ve uygulama alanlarında girişimler gerektirir. Sağlık çalışanlarının ayrımcılık konusunda eğitilmesi, psikiyatri ve psikoloji bölümlerinden yardım alınması, hastalara sosyal destek sağlanması, alkol ya da ilaç bağımlılarının tedavi merkezlerine yönlendirilmesi, gereğinde randevu sisteminin esnetilmesi ve bekleme süresinin azaltılması bu girişimlere örnek olarak verilebilir. Covid-19 pandemisi sırasında gündeme gelen tele sağlık uygulamalarını kullanmak, hastanın sağlık sisteminin içinde kalmasını sağlayabilir. Ancak bu uygulamaların kullanımını destekleyecek kanıtlar yeterli değildir. Sonuç olarak klinisyenin süreçteki rolü, hastanın izlemde kalmasının önemini anlamasına yardımcı olmak, çeşitli engelleri ortaya çıkarmak ve hastayı, bu engellerin üstesinden gelmek için uygun şekilde yönlendirmektir.

Güncel çalışmalar, tek stratejili girişimlerden çok bileşenli ve kişi-odaklı yaklaşımlara geçilmesi gerektiğini; özellikle psikososyal destek, ruh sağlığı hizmetleri, stigma ile mücadele, ekonomik engellerin azaltılması ve mobil sağlık (mHealth) uygulamalarının, diğer müdahalelerle birlikte kullanıldığında, uyumu güçlendirdiğini ortaya koymaktadır

İzlem parametreleri ve sıklığı

HIV ile enfekte hastalar, ART başlandıktan veya tedavi değiştirildikten sonra ART'nin virolojik ve immünolojik etkinliğini, ART ile ilişkili yan etkileri ve eşlik eden yandaş hastalıkları değerlendirmek üzere çeşitli laboratuvar testleriyle takip edilmelidir. Bu testlerin tekrarlanma sıklığına ilişkin bilgiler Tablo 3.5'te yer almaktadır.

HIV enfeksiyonuna özel testler

HIV RNA düzeyi ve CD4 T lenfosit sayısı, HIV enfeksiyonunun seyrinin ve ART rejimine verilen yanıtın izlenmesinde kullanılan en önemli testlerdir.

Antiretroviral tedavinin temel amacı, hastalarda kalıcı viral baskılanma elde etmek ve bu durumu devam ettirmektir. Bu nedenle, ART'nin başlanmasından sonra tedavi etkinliğini izlemek amacıyla HIV RNA ölçümü kullanılmaktadır. Plazma HIV RNA ölçümünün, ART başlangıcından veya virolojik yetmezlik nedeniyle tedavi değişiminden sonraki 4-8 (tercihen 4) hafta içinde yapılması gerekmektedir. Virolojik yanıtın izlenmesi, uygun tedavi rejiminin seçilmesine, virolojik başarının erken saptanmasına ve hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesine yardımcı olur. HIV RNA izlemi yapılırken, hastanın tedaviye uyumu, suboptimal ilaç alımı veya ilaç etkileşimleri gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

CD4 T lenfosit sayısı, HIV ile enfekte hastalarda immün fonksiyonları gösteren en önemli laboratuvar bulgusudur ve hastalığın seyrinin ve sağ kalımın en güçlü göstergesidir. Antiretroviral tedavi başlandıktan sonra CD4 T lenfosit sayısının temel amacı, hastanın ART'ye verdiği immünolojik cevabı

değerlendirmektir. Tedavinin ilk yılında 50-150 hücre/mm³ düzeyinde bir artış normal cevap olarak kabul edilir. Daha sonraki yıllarda ise yıllık artış 50-100 hücre/mm³ civarındadır. Ancak bu cevaplar virolojik baskılanma sağlanan her hastada görülmeyebilir. Antiretroviral tedavi başladıktan üç ay sonra tekrarlanan ölçüm, immün yeniden yapılanmanın niteliği hakkında bilgi verecektir. CD 4 T lenfosit sayımı, antiretroviral tedavi başladıktan sonra ilk 2 yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı <300 hücre/mm³ olanlarda 3 ayda bir, ≥300 hücre/mm³ olanlarda 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Tedaviyle immünolojik düzelme sağlanan hastalarda ise CD4 T lenfosit sayımının sık aralıklarla yapılmasına gerek yoktur, çünkü viral baskılanma sağlanan hastalarda CD4 T lenfosit cevabının zayıf olması, ART rejiminde değişikliğe gidilmesi için bir endikasyon oluşturmaz. Viral baskılanma sağlanan hastalarda 48 haftadan sonra CD4 T lenfosit sayımının klinik bir yarar sağlamadığı belirtilmektedir. İlerlemiş hastalık döneminde tanı alan, fırsatçı enfeksiyonların tedavisi veya profilaksisi için ilaç başlanan hastalarda, ART'nin başlanmasını takiben ilk iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı 3-6 ayda bir izlenerek, fırsatçı enfeksiyonların tedavi veya profilaksilerinin süreleri belirlenir. HIV-1 RNA seviyesi <200 kopya/mL ve CD4 T lenfosit sayısı >300/mm³ olan hastaların dört yıllık izlemlerinde, CD4 T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altına düşme oranı %2,9 bulunmuştur. Benzer şekilde HIV RNA düzeyleri baskılanmış ve CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan hastalarda CD4 T hücresi takibinin klinik yararı gösterilememiştir. En az iki yıl boyunca HIV RNA düzeyi baskılanmış ve CD4 T lenfosit sayısı <300 hücre/mm³ olan hastalarda CD T lenfosit sayımının 6 ayda bir ve 300-500 hücre/mm³ olan hastalarda, yılda bir kez yapılması önerilir. Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm³ olan hastalar için CD4 T lenfosit izlemi ise isteğe bağlıdır. Ancak hastanın klinik durumunda, CD4 T lenfosit sayısını azaltabilecek ve fırsatçı enfeksiyonlar için profilaksi başlamayı gerektirecek bir değişiklik olduğunda CD4 T lenfosit sayısı daha sık izlenmelidir. Antiretroviral tedavi almakta iken viral baskılanma sağlanamayan hastalarda, her 3-6 ayda bir CD4 T lenfosit sayısı izlenmelidir.

Toplam lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesini etkileyebilecek kemik iliği baskılayıcı ilaçların kullanımı veya akut enfeksiyonların varlığı gibi faktörler CD4 T lenfosit sayısını etkileyebilir. Örneğin splenektomi veya insan T-lenfotropik virüsü tip I (HTLV-1) ile olan koenfeksiyonlar, yanıltıcı şekilde CD4 T lenfosit sayılarının yükselmesine neden olabilir. Alfa interferon tedavisi ise, CD4 T lenfosit yüzdesini değiştirmeden mutlak sayısını azaltabilir. Tüm bu durumlarda, CD4 T lenfosit yüzdesi sabit kaldığından, hastanın bağışıklık durumunu değerlendirmek için daha uygun bir parametre olabilir.

Antiretroviral tedavi başlanmış olgularda HIV enfeksiyonuna özgül tesler ile yapılacak olan izleme ilişkin öneriler Tablo3.5'te yer almaktadır.

Rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi

HIV ile enfekte bireyde, HIV enfeksiyonuna eşlik eden başka tıbbi durumların veya hastalıkların bulunması, HIV enfeksiyonunun yönetimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonunun izleminde eşlik eden diğer hastalıkların da düzenli olarak izlenmesi, HIV enfeksiyonunun başarıyla yönetilmesinde önemli bir unsurdur. Ayrıca, antiretroviral tedavi başladıktan sonra organ fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi, ART ile ilişkili yan etkilerin değerlendirilmesine ve olası bir bozukluk durumunda erken müdahale edilmesine olanak tanır. Antiretroviral tedavi başlanmış

bireylerde rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlemine ilişkin öneriler Tablo 3.6’da gösterilmiştir.

Tablo 3.5. Antiretroviral tedavi başlanmış olgularda HIV enfeksiyonunun takibinde kullanılan özel testler

	Parametre	ART değişiminden önce	Takip sıklığı	Öneri
Virolojik testler	Plazma HIV RNA düzeyi	+	3-6 ay ^{a,b,c}	ART yeni başlandığında sık aralıklarla izlem yapılmalıdır.
	Genotipik direnç testi ve alt tip tayini	+	Virolojik başarısızlık geliştiğinde	Daha önce istenmemiş veya süperenfeksiyon riski varsa ART başlamadan önce genotipik direnç testi istenir.
	R5 tropizm ^d (mümkünse)	+/-		R5 antagonisti rejim düşünüldüğünde
İmmünolojik testler	- CD4 mutlak sayısı ve % - CD4/CD8 oranı - CD8 sayısı ve % (isteğe bağlı)	+	3-6 ay	HIV RNA baskılanmış, ART altında stabil olan hastalarda CD T lenfosit sayımının, CD T lenfosit <300 hücre/mm ³ olanlarda 6 ayda bir, 300-500 hücre/mm ³ olanlarda ise yılda bir kez yapılması önerilir. Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm ³ olan hastalar için CD4 T lenfosit izlemi ise isteğe bağlıdır CD4/CD8 oranı, prognoz açısından daha güçlü bir göstergedir.
	HLA-B 5701	+/-		Abakavir içeren bir rejim değişikliği yapılacağı zaman, daha önce HLA B 5701 testi yapılmamış ise istenir.

^aART başlandıktan 4-8 (tercihen 4) hafta sonra HIV RNA istenir ve sonra HIV RNA sonucu <200 kopya/mL oluncaya kadar 4-8 haftada bir kontrol edilir. Sonrasında HIV RNA 3-6 ayda bir istenir.

^bİlaç toksisitesi veya rejimin basitleştirilmesi nedeniyle ART'nin değiştirildiği, virolojik olarak baskılanmış hastalarda, yeni rejimin etkinliğini değerlendirmek için HIV RNA ölçümü, ART değişiminden sonraki 4-8 hafta içinde yapılmalıdır.

^cART almakta olan hastada 3-4 ayda bir HIV RNA ölçümü istenir. Ancak, iki yıldan daha uzun süre boyunca tedavi uyumu iyi, viral yükü baskılanmış ve immünolojik durumu stabil olan hastada HIV RNA istemi 6 aya uzatılabilir.

^dBir CCR5 antagonistinin başlanmasından önce veya bir hasta CCR5 antagonisti alırken meydana gelen virolojik başarısızlık durumunda viral tropizm testi yapılmalıdır. Bu test ülkemizde mevcut değildir.

Tablo 3.6. Antiretroviral tedavi başlanmış hastada HIV enfeksiyonunun takibinde kullanılan rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi

	Parametre	Takip sıklığı	Öneri
Hematoloji	Hemogram	3-12 ayda bir	
Vücut durumu	Beden kitle endeksi	12 ayda bir	
Diyabet	Serum glikozu (tercihen açlık)	12 ayda bir	Açlık kan glikozu 100-125 mg/dL seviyelerinde ise, oral glikoz tolerans testi/HbA1C istenmesi düşünülmelidir.
Kardiyovasküler hastalık	Kan basıncı	Yılda bir	Potansiyel ileti problemlerine neden olabilecek ARV ilaçlar başlanmadan önce EKG yapılmalıdır.
	EKG	Gerektiğinde	
	Risk değerlendirmesi	Yılda bir	KVH olmayan 40 yaşın üzerindeki tüm erişkinlerde yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi için 40-69 yaş arasında SCORE2, 70 yaş üzerinde SCORE2-OP temel araçlar olarak kullanılır.
Lipit profili	Total kolesterol, LDL, HDL, TG	Yılda bir	Tıbbi tedavi gerektiren düzeyde yükseklik varsa >8 saat açlıktan sonra istenir.
Karaciğer hastalıkları	Risk değerlendirmesi	Yılda bir	Risk faktörleri: Alkol kullanımı, viral hepatitler, obezite, diyabet, insülin direnci, hiperlipidemi ve hepatotoksik ilaçların kullanımı
	AST, ALT, ALP ve bilirübin	3-12 ayda bir	Hepatotoksik ilaç alan veya başlanacak olan hastalarda daha sık takip
	Fibrozun değerlendirilmesi	Yılda bir	HCV ve/veya HBV ile koenfekte kişilerde ve/veya nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı riski olan HIV ile enfekte kişilerde fibroz, Fibroscan, serum fibrozis göstergeleri gibi araçlar kullanılarak 2-3 yılda bir değerlendirilmelidir.
	Hepatik USG	6 ayda bir	HBV veya HCV ile koenfekte tüm sirotik hastalarda hepatoselüler kanser taraması yapılmalıdır.

Renal hastalık	Risk değerlendirmesi	Yılda bir	eGFR <90 mL/dk ise, hipertansiyon, diyabet, KVH, aile öyküsü, viral hepatitler, CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, ileri yaş, sigara kullanımı ve eşzamanlı nefrotoksik ilaçların kullanımı gibi risk faktörleri varsa ve/veya nefrotoksik ilaçlar başlanacaksa veya halen kullanılıyorsa izlem daha sık olmalı
	eGFR	3-12 ayda bir	ART başlandıktan veya değiştirildikten 4-8 hafta sonra istenir.
	Kan üre azotu ve kreatinin	6 ayda bir	eGFR <60ml/dk ise veya eGFR hızla düşüyorsa altı ayda bir yapılmalı.
	İdrar çubuk analizi ^c	Yılda bir	Proteinüri ≥ 1 ve/veya eGFR <60ml/dk olan hastalarda İA/K veya İP/K istenmeli ^d
Pulmoner hastalık	Risk faktörleri ve solunum yoluna ilişkin belirtilerin değerlendirilmesi	Yılda bir	Risk faktörleri: Sigara kullanımı, meslek, iç ve dış ortamda hava kirliliğine maruz kalma, geçirilmiş tüberküloz ve PCP öyküsü, eşlik eden veya tekrarlayan pnömoni ve alfa-bir antitripsin eksikliği gibi konağa ait faktörler. Solunum semptomları: Nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam. Spirometride ciddi solunum zorluğu varsa, kalp yetmezliğini ve/veya pulmoner hipertansiyonu ekarte etmek için EKO yapılmalıdır.
	Spirometri	Endikasyon varsa	Pulmoner semptomları olan tüm hastalarda yapılmalı

Kemik hastalığı	Kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfataz	6-12 ayda bir	
	Risk faktörlerinin değerlendirilmesi (40 yaşın üzerindeki hastalarda FRAX skorlaması)	2 yılda bir	Risk faktörleri: İleri yaş, kadın cinsiyet, hipogonadizm, ailede kalça kırığı öyküsü, düşük BKE ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$), hareketsizlik, sigara kullanımı, yoğun alkol kullanımı (>3 ünite/gün), vitamin D eksikliği, 3 aydan uzun süre en az 5 mg/gün steroid kullanımı.
	DEXA ^e		Bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda istenmeli
	25 (OH) vitamin D	Gerektiğinde	Riskli hastalarda istenmeli
Kanser	Mamografi	1-3 yılda bir	50-74 yaş arasındaki kadınlar
	Servikal PAP sürüntü testi veya likit temelli sitoloji	1-3 yılda bir	21 yıldan uzun süredir HIV pozitif olan kadınlarda ulusal kılavuzlara uygun olarak yapılmalıdır.
	Rektal muayene, anal sitoloji ve anoskopi	1-2 yılda bir	35 yaşın üzerindeki erkeklerle seks yapan erkekler ve trans cinsiyetli kadınlar, 45 yaş üzerindeki kadınlarla seks yapan erkekler ve cis cinsiyetli kadınlar veya vulvar HSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) veya kanser öyküsü olan kişiler
Gebelik testi	Beta HCG	Gerektiğinde	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda istenir.
CYBE	Sifiliz serolojisi	3-12 ayda bir veya endikasyon varsa	Risk yüksek olduğunda daha sık tarama önerilir.
	CYBE tarama	3-12 ayda bir veya endikasyon varsa	Risk yüksek olduğunda ve hamilelik sırasında tarama önerilir.

Viral hepatitler	HAV Tarama	Endikasyon varsa	Devam eden risk (örn. erkeklerle seks yapan erkek) varsa tarama yapılması, bağışıklık yoksa aşılama önerilir.
	HCV Tarama (Anti HCV, endikasyonu varsa HCV RNA)		Riskli davranışlara (örn. erkeklerle seks yapan erkek, damar içi ilaç bağımlılığı, cezaevinde bulunma öyküsü, perkütan/parenteral temas riski) ve lokal epidemiyolojiye bağlı olarak tarama önerilir.
	HBV Tarama (HBsAg, Anti HBs, Anti HBc total)		Anti HCV pozitif saptanması veya akut enfeksiyon şüphesi varsa HCV-RNA istenir.
	HDV Tarama		Risk devam ediyorsa yıllık tarama; bağışık olmayanlara aşılama önerilir.
	HEV (Anti HEV IgM ve IgG ve kanda ve mümkünse dışkıda NAAT ile HEV RNA)	Endikasyon varsa	Aşıya cevapsız olanlarda TDF veya TAF içeren ART kullanılır.
Tüberküloz	AC grafisi	Temas durumunda tarama	HBsAg pozitif olan tüm kişiler HDV koenfeksiyonu yönünden taranmalıdır.
	TDT		Akut hepatit semptomları, karaciğer fonksiyon testlerinde açıklanamayan dalgalanma veya yükseklik, nevraljik amiyotrofi, Guillain-Barre, ansefalit tabloları veya proteinüri olan hastalarda tarama
	Seçilmiş yüksek riskli kişilerde IGRA (mümkün ise)		TB prevalansı yüksek toplumda rutin AC grafisi çekilmelidir.
Kriptokok	Kriptokok antijeni		Kullanılabilirlik ve imkânlarla bağlı olarak TDT/IGRA istenmelidir.
			Bununla birlikte, her ikisi de kullanılacaksa TDT'den önce IGRA yapılmalıdır. IGRA TDT'den sonra yapıldığı takdirde yanlış pozitif sonuç elde edilebilir.
			CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm ³ olan kişilerde serumda kriptokok antijeni ile tarama önerilir.

^aTAF veya TDF içeren rejim alan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum fosforu da izlenmelidir.

^bBöbrek hastalığı bulguları (örn., proteinüri, glomerüler fonksiyon bozukluğu) veya böbrek yetmezliği riski (örneğin diyabet, hipertansiyon) olan hastalar daha sık izlenebilir.

^cTAF veya TDF içeren rejimleri başlamadan önce idrar glikozu ve proteini değerlendirilmeli ve bu rejimlerle tedavi sırasında izlenmelidir.

^dBazı uzmanlar, tüm bireylerde proteinüri için tarama testi olarak idrarda albümin/kreatinin oranını veya idrarda protein/kreatinin oranını önermektedir. İdrarda albümin/kreatinin oranı glomerüler hastalığın göstergesidir; diyabetli hastalarda istenmelidir. İdrarda protein/kreatinin oranı tübüler hasarın göstergesidir; antiretroviral ilaçların toksisitesini ortaya koymak için kullanılır.

^eDEXA aşağıdaki risk faktörlerinden en az bir tanesine sahip kişilerde yapılmalıdır:

1. Menopoz sonrası kadınlar
2. Erkekler ≥ 50 yaş
3. FRAX skoruna göre kırık riski yüksek (10 yılda $> \%20$) olan 40-50 yaş arasındaki bireyler
4. Düşük etkili kırık öyküsü
5. Düşmeler için yüksek risk (Düşme Riski Değerlendirmesi: FRAT)
6. Klinik hipogonadizm (semptomatik)
7. Oral glukokortikoid kullanımı (3 aydan daha uzun süre boyunca en az 5 mg/gün prednizolon)

Kaynaklar

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. 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(1):e1-34.
2. Adherence to antiretroviral therapy in adults. A guide for trainers. population Council Horizons. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 10 Eylül 2018)
3. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS Care. 2013;25(4):400-414.
4. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:80-84.
5. Bachanas P, Moore J. Effect of UTT on viral suppression and ART adherence. Lancet HIV. 2022 Nov;9(11):e738-e739.
6. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults.2015 . [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
7. Joint BASHH/BHIVA guidelines for the sexual & reproductive health of people living with HIV 2025 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
8. Clinical considerations for <shingrix use in immunocompromised adults aged ≥ 19 years. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
9. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. J Exp Med. 1997;185(4):621-628.
10. Deveci A, Çoban AY, Durupınar B. HIV ile Enfekte Hastalarda İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*57:01 Prevalansı. Mikrobiyol Bul 2016; 50(4): 544-551.
11. Discordant results from reverse sequence syphilis screening five laboratories, United States, 2006-2010.MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Feb 11;60(5):133-7.
12. EACS Guidelines, Version 13.0, 2025. European AIDS Clinical Society [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
13. EİYS Hasta İzlem Formu. [Bağlantı için tıklayın.](#)
14. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? Clin Infect Dis. 2013;56(9):1340-3.

15. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS*. 2013; 27(17): 2759-63.
16. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Sep 27 2002;16(14):1976-1979.
17. Global Tuberculosis Report Geneva: World Health Organization;2015. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026)
18. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 9 Temmuz 2026)
19. Hasan T, Au E, Chen S, et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* 2018;8:e022445. doi:10.1136/bmjopen-2018-022445
20. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173(18):1746-1748.
21. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-169.
22. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187-2195
23. Lin NH, Kuritzkes DR. Tropism testing in the clinical management of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(6):481-487.
24. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):e96-138.
25. Malta M, Magnanini MM, Strathdee SA, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. *AIDS and Behavior*, 2010, 14:731-747.
26. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(1):40-47.
27. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):493-506.
28. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al.: Adherence to HAART: A systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006;3:e438.
29. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(1):111-126
30. 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(3):441-446.
31. O'Brien TR, George JR, Epstein JS, Holmberg SD, Schochetman G. Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. *MMWR Recomm Rep*. Jul 17 1992;41(RR-12):1-9
32. Seng R, Goujard C, Krastinova E, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015;29(5):595-607.
33. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37(8) 1112-1118.
34. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:99.
35. Spinelli MA, Haberer JE, Chai PR, et al. Approaches to Objectively Measure Antiretroviral Medication Adherence and Drive Adherence Interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020 Aug;17(4):301-314.
36. Stocchi L, Cascella R, Zampatti S, Pirazzoli A, Novelli G, Giardina E. The pharmacogenomic HLA biomarker associated to adverse abacavir reactions: comparative analysis of different genotyping methods. *Curr Genomics* 2012; 13(4): 314-20.
37. Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al. 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):817-833.

38. Trouplin V, Salvatori F, Cappello F, et al. Determination of coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 1 from patient plasma samples by using a recombinant phenotypic assay. *J Virol*. 2001;75(1):251-259.
39. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):394-407
40. Whitcomb JM, Huang W, Fransen S, et al. Development and characterization of a novel single-cycle recombinant virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(2):566-575.
41. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2015;64(RR-03):1-137.
42. Yildiz Sevgi D, Gunduz, A, Altuntas Aydin O, et al.: (2017). Adherence to antiretroviral therapy in Turkey: results from the ACTHIV-IST Study Group. *AIDS research and human retroviruses*. 2017;33(12):1192-1198.
43. Zhang H, Zhang T, Zhao H, et al. Low prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 in HIV-1-infected Chinese subjects: a prospective epidemiological investigation. *AIDS Res Ther* 2015; 12: 28.

BÖLÜM IV ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Bölüm Editörü
Serhat Ünal

Yazarlar

İlkay Akbulut, Ahmet Çağkan İnkaya, Figen Kaptan, Manolya Kara, İlker Ödemiş, Ayper Somer,
Meliha Çağla Sönmezer, Aygen Tümer, Serhat Ünal

OLGUNUN TEDAVİYE HAZIR OLMA DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİYE BAŞLAMA KARARI

HIV enfeksiyonu tanısı alan kişi doğru yaklaşım, takip ve tedavi ile uzun ve kaliteli bir yaşam sürebilmektedir. HIV/AIDS hastalığı ölümcül değil kronik bir hastalıktır. Ancak kişinin tedaviye uyumu büyük önem taşımaktadır. HIV enfeksiyonu tanısı alan bir kişinin tedavi sürecine ilk adımı atmasında onu ilk gören hekimin ve eğer ulaşabiliyorsa Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezleri (GDTM) ve sivil toplum örgütlerinin danışmanlarının rolü büyüktür. Yapılan çalışmalar HIV enfeksiyonunun yayılımının önlenmesinde sunulan danışmanlık hizmetlerinin maliyet etkin bir yol olduğunu göstermektedir.

HIV testi yapılan kişiler, test öncesi ve sonrası danışmanlık ve eğitim hizmeti almalıdırlar. Test sonuçları, danışanın psikolojik durumu göz önüne alınarak mümkün olan en kısa sürede verilmelidir.

- » Testin pozitif sonucu açık ve kolay anlaşılır kelimelerle anlatılmak suretiyle yüz yüze verilmeli,
- » Hastanın tepkilerini göstermesine izin verilmeli,
- » Sonucu anlayıp anlamadığı değerlendirilmelidir.
- » Hastanın psikolojik durumu değerlendirilmeli ve gerektiğinde psikolojik yardım önerilmelidir. Danışanın sonucu nasıl karşılayacağı, onun kişiliğine, psikososyal durumuna, çevresine, hastalık hakkındaki önceki bilgilerine ve kültürel tutumlarına bağlıdır; danışman bu faktörleri mutlaka aklında tutmalıdır.

Hemen her durumda kişinin HIV ile enfekte olduğunu başkalarına söyleme hakkı kendine aittir. Danışmanın, ancak yol gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Test sonucu pozitif çıkan kişilerin çoğunda tanıyı öğrendikten sonra psikolojik sıkıntılar başlamaktadır. Bunun en büyük nedeni, çoğu kişinin HIV enfeksiyonu ile ilgili eksik, yanlış bilgilere sahip olmalarıdır. Danışman, pozitif sonucun doğurduğu kaygıların kişi üzerinde derin etkiler yaratacağını ve detaya girmeden önce sonuçla ilgili birtakım algılamaları yaşaması için kişinin belirli bir zamana ihtiyacı olduğunu bilmelidir. Bu nedenle, ilk görüşme çok uzun olmamalı ve detay bilgi verilmemelidir. Pozitif sonucun anlamı, sorulan soruların yanıtlanması, tedavinin detayları ve HIV ile enfekte kişinin virüsü başkalarına bulaştırmaması için ne yapması gerektiği ve en önemlisi tedaviyi karşılayacak sosyal güvence varlığının önemi anlatılmalıdır.

HIV ile enfekte kişilere ve ailelerine hastalığın bulaşma yolları, ev içinde nasıl korunulabileceği, sosyal

ilişkilerle bulaşmayacağı, tedavinin detayları, ilaçların doz atlamadan verilen saate uygun kullanıma zorunluluğu ve doktor kontrollerinin aksatılmaması gerektiği anlatılmalıdır.

Tüm bu bilgilendirme sürecinden sonra tedaviye başlama kararı hasta ile beraber alınmalıdır. Verilecek tedavinin ömür boyu süreceği ve ilaçların doz atlamadan her gün kullanılacağı hastaya iyice anlatılmalıdır.

Antiretroviral tedaviye uyumun ve tedavi başarısının artırılması için hızlı ve acil ART kavramları gündeme gelmiştir. Acil ART, teşhis konduktan sonra, diğer sonuçların çıkmasını beklemeden aynı gün, hatta aynı vizit içinde tedavinin başlanmasıdır. Tedaviye uyumun ciddi düzeyde sorun yaratabileceği kişilerde virüs bulaşını engelleyebileceği için **primer HIV enfeksiyonunda** tercih edilebilir. Ayrıca gebeliğin son döneminde başvuran tedavisiz kişilerde, anneden bebeğe HIV geçişini engellemek için de acil tedavi başlanması kuvvetle önerilir.

Hızlı ART başlangıcı ise, tanı anından itibaren yedi gün içerisinde ilaçlara başlanmasıdır. Her iki modalitenin de uzun vadede etkinliği ve faydaları hakkında daha çok veriye ihtiyaç vardır. Ayrıca bu tedavi yaklaşımlarının ülkemizdeki olası yararları hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. ART'ye başlama zamanında önemli olan, tedaviye, tıbbi endikasyon ve kontrendikasyonlardan ödün vermeden, HIV ile yaşayan kişinin hazır olduğu mümkün olan en kısa zamanda başlamaktır.

BİRİNCİ BASAMAK ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

İlk kez tedavi kullanacak olguda antiretroviral rejimin seçimi

Kronik HIV enfeksiyonu olan erişkin bireylere, CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanması mutlaka önerilmektedir. Antiretroviral tedaviye, viral replikasyonun hızla baskılanmasını sağlamak, dolayısıyla bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bir an önce başlatmak ve hastanın tedaviye bağlılığını artırmak açısından, mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır. ART'nin erken başlanması özellikle AIDS tanımlayan hastalığı olan hastalar, HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN) tanısı almış olanlar, HBV veya HCV koenfeksiyonu olanlar, akut veya yeni edinilmiş HIV enfeksiyonu olanlar ve gebe olgular açısından daha önemlidir. Bu alt gruplarda tedavinin gecikmesi morbidite, mortalite ve HIV bulaşı açısından yüksek risk taşımaktadır.

Daha önce ART almamış bireylerde ART rejimi, bir ya da iki NRTI ilaçtan oluşan omurgaya INSTI veya iki NRTI ilaçtan oluşan omurgaya NNRTI grubunda yer alan ilaçlardan birinin eklenmesi ile oluşturulmaktadır. Önerilen NRTI omurgası ABC/3TC veya tenofovir (TDF veya TAF) ile FTC'den oluşmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan veriler ışığında, ilk kez tedaviye başlanacak kişilerde DTG/3TC ikili tedavi rejimi de etkinlik ve güvenlilik açısından birinci seçenekler arasında bulunmaktadır. Önerilen rejimler Tablo 4.1'de, bu amaçla kullanılmak üzere Türkiye'de bulunan ARV ilaçlar ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Tablo 4.3 ise ilaçları yutma güçlüğü olan kişilerde ve küçük çocuklarda antiretroviral ilaçları ağızdan almayı kolaylaştıracak yöntemleri içermektedir.

Antiretroviral tedaviye gecikmeden başlanması, HIV ile ilişkili kronik yangının kontrol altına alınması açısından da önem taşımaktadır. Kronik yangının baskılanması yandaş hastalıkların gelişme riskini azaltmaktadır. Tedaviye erken başlanmasının önemli faydalarından bir diğeri de rezervuar boyutunun

sınırlanmasıdır. Ayrıca, ileride daha yüksek HIV RNA düzeyi ile enfeksiyon gelişme riskini de azaltmaktadır. Tüberküloz ve kriptokok menenjitisi olan hastalarda ART'ye en uygun başlama zamanı için ilgili bölümlere bakılması önerilir.

Yeni tanı almış olan HIV ile yaşayan bireylere ARV ilaç direnci testinin başvuru sırasında, eğer bu aşamada yapılamamışsa ART'ye başlanması aşamasında yapılması önerilir. Antiretroviral tedaviye başlamak için genotipik direnç testinin sonucunu beklemeye gerek yoktur. Eğer genotipik direnç testi sonuçları beklenmeden ART başlanacaksa, birinci basamak ART rejiminin dirence karşı genetik bariyeri yüksek bir ilaç (DTG, BIC veya PI/r, PI/c,) içermesi önerilir.

Tedaviye başlamadan önce HIV RNA düzeyinin ölçülmesi, CD4 T lenfosit sayısının tespit edilmesi ve tedaviye yanıtın bu değerler göz önüne alınarak değerlendirilmesi önerilir.

Kadın hastalarda, tedaviye başlamadan önce gebelik planı konuşulmalı, gerekirse gebelik testi yapılmalıdır. Gebelik planlayan kişilerde, gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri bulunan ilaç rejimleri tercih edilmelidir.

Tablo 4.1. Daha önce antiretroviral kullanmamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak antiretroviral tedavi rejimi

A) Önerilen rejimler††

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
DTG/3TC ^a	DTG/3TC 50/300 mg Günde 1 tablet*	» HBV koenfeksiyonu olanlarda kullanılması önerilmez. » Genotipik direnç sonucu yoksa tercih edilmez. » Al/Ca/Mg içeren antasitler ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TAF/FTC/BIC ^b	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg Günde 1 tablet	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	Yok
TAF/FTC ^b veya TDF/FTC ^b + DTG	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet DTG 50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TDF/3TC/DOR ^c veya TDF/FTC + DOR ^c	TDF/FTC/DOR 300/200/100 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet + DOR 100 mg Günde 1 tablet	18 yaşından büyüklerde kullanılır, CYP3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlara dikkat	Yok

B) Alternatif rejimler (önerilen rejimdeki ilaçlardan hiçbiri kullanılamıyorsa, temin edilemiyorsa veya uygun değilse)

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + RAL	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet veya RAL 600 mg Günde bir defa 2 tablet	» Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez. » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır.	Yok
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + DRV/c ^d veya DRV/r ^d	TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet ve DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	Sülfonamit alerjisi olan hastalar izlenmelidir.	Yemekle
TDF/FTC + EFV ^{c,e}	TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet ve EFV 600 mg Günde 1 tablet	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce	Aç karna
ABC/3TC/DTG ^{a,f}	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TAF/FTC/RPV ^c veya TDF/FTC/RPV ^c	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg Günde 1 tablet	CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise kullanılabilir. PPI kontrendikedir. H2 antagonistleri, RPV'den 12 saat önce ve 4 saat sonra alınabilir.	Yemekle
RAL ^a + DRV/c ^d veya DRV/r ^d	RAL 400 mg, Günde iki defa 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 400 mg Günde 2 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	» CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise önerilir. » Al veya Mg içeren antasitlerle birlikte kullanılması önerilmez.	Yemekle

^aİlaçlar alfabetik olarak yer almaktadır.

[‡]Jenerik aniretroviral ilaçlar giderek yaygınlaşmaktadır. Aynı etken maddeyi içerdikleri ve önerilen sabit dozlu kombinasyonlarda bir değişiklik olmadığı sürece kullanılabilirler.

^aBu kombinasyon HBsAg negatif olgularda kullanılabilir.

^bTDF 300 mg yerine 245 mg olarak etiketlenmişse, aktif metaboliti olan tenofovir disoproksil fumarat miktarını belirtmektedir. Eğer temin edilebiliyorsa bir kombinasyondaki TDF yerine TAF kullanılabilir.

P-gp inhibitörü olan ilaçlarla birlikte kullanılacaksa TAF dozunun 10 mg olması, P-gp inhibisyonu yapmayan ilaçlarla birlikte kullanılacaksa TAF dozunun 25 mg olması önerilir. Hastaya ait özelliklere

ve temin edilebilirliğine göre TDF veya TAF arasında tercihte bulunulabilir. **ART rejimi güçlendirici içermiyorsa, TAF ve TDF'nin kısa vadede böbreklerle ilgili yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesine ya da kemik kırıklarına yol açma riski çok düşüktür.**

TAF** aşağıdaki durumlarda TDF'ye göre ilk seçenek*** olarak düşünülebilir:

- Kronik böbrek hastalığı olması veya bu açıdan yüksek risk olması;
- Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılacaksa veya daha önce TDF kullanımı ile toksisite gelişmiş ise;
- Osteoporoz veya progresif osteopeni veya risk faktörü olması;
- Düşük enerjili kırık öyküsü bulunması.

** eGFR **<10 mL/dk** olanlarda TAF kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

*** Uzman görüşü için klinik veri beklenmektedir.

^cDOR, INSTI grubundan bir ilaç ile karşılaştırılmamıştır; EFV ve DRV'den ise daha aşağı olmadığı gösterilmiştir. DOR ile INSTI grubu ilaçları başa baş karşılaştıran uluslararası bir çalışma halen yürütülmektedir. Virolojik başarısızlık durumunda dirençle ilişkili mutasyon gelişme riski vardır. Hızlı başlangıç için önerilmez; DOR'a başlamadan önce genotipik direnç testi yapılması önerilir DOR ve RPV HIV-2 ye karşı etkili değildir.

^dBir çalışmada, birikimli DRV kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir.

^eEFV intihar girişimi öyküsü veya mental hastalık varsa önerilmez; HIV-2'ye ve HIV-1 O grubu suşlara karşı etkili değildir.

^fABC, HLA-B*5701 alleli pozitif olan bireylerde kontrendikedir. HLA-B*5701 negatif saptanan bireylere de aşırı duyarlılık reaksiyonu açısından danışmanlık verilmesi zorunludur. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan (**>%10**) kişilerde dikkatli kullanılması önerilir.

Tablo 4.2. Türkiye’de bulunan antiretroviral ilaçlar

ARV İlaç Sınıfı	ARV ilaç, içerdği ilaç Miktarı	Ticari Preparat
NRTI	TDF/FTC, 300/200 mg	Hivent film tablet
		Sidatria film tablet
		Truvada film tablet
		Truvent film tablet
	ABC, 300 mg	Ziagen film tablet
	3TC, 150 mg	Epivir tablet
	ZDV, 250 mg	Retrovir 250 mg kapsül
	ZDV, 200 mg	Retrovir 200 mg flakon
	ZDV, 50 mg / 200 ml	Retrovir süspansiyon

NNRTI	EFV, 600 mg	Stocrin tablet
	TDF/3TC/DOR, 300/200/100 mg	Delstrigo tablet
	RPV, 25 mg	Edurant tablet
	NVP, 200 mg	Viramune tablet
PI	DRV, 400 mg ve 600 mg	Prezista tablet
	LPV/r, 200/50 mg	Kaletra tablet
	RTV, 100 mg	Norvir tablet
INSTI	RAL, 400 mg	Isentress tablet
	TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg	Stribild tablet
	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg	Genvoya tablet
	DTG, 50 mg ve DTG, 25 mg	Tivicay tablet
	DTG/3TC, 50/300 mg	Dovipsa tablet
	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg	Triumeq tablet
	TAF/FTC/BIC 25/200/500 mg	Biktarvy tablet
	CAB 30 mg tablet	Vocabria tablet*
	CAB+RPV, 600 mg + 900 mg flk	Vocabria flk* + Rekambys flk*
CCR5 antagonisti	Maraviroc 150/300mg tablet	Celsentri

* Vocabria tablet ve flk ve Rekambys flk hâlihazırda ruhsatlandırma aşamasındadır.

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; BIC, biktgravir; CAB, kabotegravir; DOR, doravirin; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; EVG/c, elvitegravir/kobisistat; FTC, emtrisitabin; INSTI, entagraz ipçik transfer inhibitörleri; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NVP, nevirapin; PI, protez inhibitörleri; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirin; RTV, ritonavir; TAF, tenofovir alafenamit fumarat; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ZDV, zidovudin.

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar

Antiretroviraller	Ticari isimler	Tabletler/Kapsüller	Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer
Abakavir	Ziagen	Tabletler ezilip az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırılıp hemen alınmalıdır.	Oral Solüsyon · Oral solüsyon ve tablet dozları aynıdır.
Abakavir + Lamivudin	Kivexa Epzicom	Abakavir ve lamivudinin ayrı solüsyonları bulunduğundan tabletler ezilmemelidir.	Oral Solüsyon · Abakavir ve lamivudinin ayrı solüsyon formları mevcuttur.
Abakavir + Lamivudin + Zidovudin	Trizivir	Abakavir, lamivudin ve zidovudinin ayrı solüsyonları bulunduğundan tabletler ezilmemelidir.	Oral Solüsyon · Abakavir, lamivudin ve zidovudinin ayrı solüsyon formları mevcuttur.
Albuvirit	Aikening	Uygulanabilir değil	İnfüzyon için Toz · Damar içine infüzyon için
Atazanavir	Reyataz	Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır. Kapsülleri açmayınız.	Oral Toz · Elma sosu veya yoğurt gibi gıdalarla karıştırılması tercih edilir. · Bardaktan içebilen bebekler için süt, mama veya su ile karıştırılıp kullanılabilir. · Bardaktan içemeyen veya katı gıda yiyemeyen altı aylıktan küçük bebeklere mama ile karıştırılıp şırınga ile verilebilir. Biberon ile verilmesi önerilmez; çünkü bu durumda tam doz alınamayabilir.
Atazanavir + Kobisistat	Evotaz	Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı ve ezilmemelidir	
Biktegravir + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Biktarvy	Tabletler, acı tadı nedeniyle ezilmemeli veya çiğnenmemelidir. Tabletler ikiye bölünüp kullanılabilir; ancak bunun için ikisinin arka arkaya ya da yaklaşık 10 dakika içinde yutulması gerekir. Bir klinik çalışmada, tabletin su içinde eritilmesi halinde biktegravirin biyoyararlanımında ılımlı bir artış, tenofovirin biyoyararlanımında ılımlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. Tablet ezilmesi ve elma sosuyla birlikte alınması halinde emtrisitabin ve tenofovirin biyoyararlanımının azaldığı belirlenmiştir. Eğer tablet bütün halinde yutulamıyorsa su içinde eritilmeli ve hemen alınmalıdır; tabletin ezilmesi önerilmez. Yatış döneminde enteral tüp yoluyla ezilmiş veya çözündürülmüş Biktarvy alan 19 hastadan elde edilen veriler, bir yıllık izlemin sonunda hastaların %89'unun (17/19) virolojik olarak baskılandığını (<200 kopya/mL) göstermiştir.	
Kabotegravir	Vocabria Apretude	Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.	Uzamış Salınımlı Süspansiyonlar · Kas içine enjeksiyon için
Kabotegravir + Rilpivirin (Uzun Etkili)	Vocabria + Rekambys; Cabenuva	Uygulanabilir değil	
Kobisistat	Tybost	Tabletler çiğnenmemeli ve ezilmemelidir.	
Darunavir	Prezista	Tabletler ezilip, az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonra hemen alınmalıdır.	Oral Solüsyon · Dozlar oral süspansiyon ve tablet dozları ile aynıdır.
Darunavir + Kobisistat	Prezcobix Rezolsta	Ürünün Avrupa etiketinde tabletlerin, tablet kesici kullanılarak ikiye bölündükten sonra hemen alınması gerektiği belirtilmektedir. DRV/c/FTC/TAF (Symtuza) içeren sabit dozlu kombinasyon tabletlerinin ezilmesi, DRV/c farmakokinetiği üzerinde önemli bir etki göstermemektedir.	
Darunavir + Kobisistat + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Symtuza	Ürünün Avrupa etiketi, tabletlerin ezilmemesi gerektiğini belirtmektedir. Ürünün Amerika etiketi, Symtuza tabletlerinin bir tablet kesici kullanılarak ikiye bölünmesinin ardından hemen kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Symtuza tabletlerinin ezilmesinin, darunavir, kobisistat veya emtrisitabin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. TAF'nin eğri altındaki alanında %19 azalma olsa da bunun klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.	

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar

Antiretroviraller	Ticari isimler	Tabletler/Kapsüller	Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer
Dolutegravir + Abakavir + Lamivudin	Triumeq	Tabletler ikiye bölünerek ya da ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonra hemen alınmalıdır. Ezilmiş tabletlerin suda eritildikten sonra kullanılması halinde dolutegravirin eğri altındaki alanında %26 artış olmakla beraber, bunun, abakavir veya lamivudin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ezilmiş tabletlerin enteral beslenme ile birlikte alınması abakavirin C _{max} değerini %17 düşürmekle beraber, bunun, dolutegravir veya lamivudin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.	Oral Süspansiyon için Dağılılabılır Tabletler · Dağılılabılır tabletlerdeki dolutegravir ile film kaplı tabletlerdeki dolutegravirin biyoyararlanımı karşılaştırılabilir değildir. Bu nedenle, bu iki form eşdeğer şekilde birbirinin yerine kullanılamaz.
Dolutegravir + Lamivudin	Dovipsa	Dovato tabletlerine ilişkin bir veri bulunmamakla birlikte, etkileri Triumeq tablette gözlenenlere benzer olabilir. Triumeq tabletleri (dolutegravir, abakavir, lamivudin) ezilip su içinde eritildiğinde, dolutegravirin eğri altındaki alanının %26 arttığı, lamivudin üzerinde ise anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ezilmiş Triumeq tabletlerinin enteral beslenme ile birlikte kullanılmasının, dolutegravir veya lamivudin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.	
Dolutegravir + Rilpivirin	Juluca	Tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemeli, bütün olarak yutulmalıdır.	
Doravirin	Pifeltro	Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.	
Doravirin + Lamivudin + Tenofovir disoproksil fumarat	Delstrigo	Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.	
Efavirenz	Jenerik versiyonları mevcuttur.	Tabletler, kolay yutulabilmeleri için bölünebilir. Kapsüller açılarak, kapsül içeriği az miktarda gıdanın üzerine serpilerek alınabilir.	
Efavirenz + Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Jenerik versiyonları mevcuttur.	Tabletler su ile bütün olarak yutulmalıdır. Efavirenz ve emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat tabletleri gıdalar veya sıvılar içinde alınabildiklerinden, bunların ayrı ayrı kullanılması önerilir.	
Elvitegravir + Kobisistat + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Genvoya	Tadının acı olması nedeniyle tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Tabletler ikiye bölünüp, parçalar birbiri ardına alınabilir; tüm dozun hemen alındığından emin olunmalıdır. Bir başka seçenek de tabletlerin su içinde eritilip (bir tablet için 120 ml su) hemen tüketilmesidir. Tabletlerin su içinde eritilmesinin, elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamit konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Sabit dozlu kombinasyon tabletleri (EVG/c/FTC/TDF veya DRV/c/FTC/TAF) konusunda elde edilen veriler, tabletlerin ezilmesinin, EVG/c ve FTC/TAF farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini [Brown K, et al, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019; 8(4):541-548.] ortaya koymuştur. Tabletlerin ezilmesinin tenofovirin biyoyararlanımını %20 azalttığı gösterilmişse de, bunun, klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.	
Elvitegravir + Kobisistat + Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Stribild	Tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Ürün etiketinde tabletlerin ezilmemesi önerilse de, ezilerek su içinde çözülen tabletlerin ağızdan kullanılması durumunda tablet bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etki görülmediği bildirilmiştir	
Emtrisitabin	Emtriva	Kapsüller açılıp, kapsül içeriği en az 30 ml su içinde eritilebilir.	Oral Solüsyon için Toz · Oral solüsyon ve kapsüller biyoeşdeğer DEĞİLDİR. · Bu toz 460 µmol/ml Na ⁺ içerir.

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar

Antiretroviraller	Ticari isimler	Tabletler/Kapsüller	Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer
Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Descovy	Tadının acı olması nedeniyle tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Tabletler ikiye bölünüp, parçalar birbiri ardına alınabilir; tüm dozun hemen alındığından emin olunmalıdır. Ürün bilgisinde tabletlerin ezilmesi önerilmese de, DRV/c/TAF/FTC (Symtuza) içeren sabit dozlu kombinasyon tableti konusunda elde edilen veriler, tabletlerin ezilmesinin, FTC/TAF farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Ezilme, tenofovirin biyoyararlanımında %20 azalmaya neden olsa da, bunun, anlamlı bir etki yaratmayacağı düşünülmektedir.	
Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Truvada, Hivent, Truvent	Tabletler en az 100 ml su veya portakal suyu içinde eritilip hemen alınabilir.	
Etravirin	Intelence	Tabletler 5 ml su veya en azından üzerini kaplayacak kadar sıvı içine atılıp iyice karıştırıldıktan sonra alınabilir. İstenirse daha çok su veya portakal suyu veya süt eklenebilir (tabletleri, üzerine su eklemeyen portakal suyu veya sütün içine atmayınız). Hazırlanan karışım hemen içilmeli ve tam dozun alındığından emin olmak için bardak birkaç kez çalkalanıp içindeki sıvı tam içilmelidir.	
Fostemsavir	Rukobia	Uzamış salınımlı tablet tam olarak suyla alınmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir.	
Ibalizumab-uiyk	Trogarzo	Uygulanabilir değil	IV Konsantre · Sulandırım ve infüzyon için
Lamivudin	Epivir	Tabletler ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı içine eklenip hemen tüketilmelidir.	Oral Solüsyon · Oral solüsyon ve tabletlerin dozu aynıdır. · 1g/5ml sukroz içerir. · Sorbitol, lamivudin solüsyonunun biyoyararlanımını doza bağımlı olacak şekilde ve anlamlı ölçüde azaltır.
Lamivudin + Zidovudin	Combivir	Tabletler ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı içine eklenip hemen tüketilmelidir.	Oral Solüsyon · Lamivudin ve zidovudinün ayrı oral solüsyonları mevcuttur.
Lenakapavir	Sunlenca	Lenakapavir emiliminin etkileri incelenmediğinden, tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	Enjeksiyon için Solüsyon · Deri altına enjeksiyon için
Lopinavir	Kaletra	Tabletler tam olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir.	Oral Solüsyon · Oral solüsyon ve tabletlerin dozları aynıdır. · 153 mg/ml propilen glikol ve alkol (%42) içerir. · Geçimsizlik olasılığı nedeniyle poliüretan besleme tüpleri ile kullanılmamalıdır. Bunun yerine etanol ve propilen glikol ile geçimli olan silikon ve polivinil klorit (PVC) gibi besleme tüpleri kullanılabilir.
Maravirok	Celsentri Selzentry	Farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Tabletlerin ezilmesinin, biyoyararlanım üzerinde olumsuz bir etkisi olması beklenmemektedir.	Oral Solüsyon · Oral solüsyon ve tabletlerin dozları aynıdır.
Nevirapin	Viramune Viramune XR	Tabletler ezilerek su içinde eritilebilir; ancak bu durumda uzamış salınım etkisi ortadan kalkacaktır. Uzamış salınım etkisinin kaybolduğu durumda, vücut ağırlığı fazla (≥ 90 kg) olan kişilerde günde iki kez kullanılması önerilir; çünkü bu tür kişilerde nevirapin 400 mg günde bir kez kullanıldığında plazma konsantrasyonu eşğin altında kalabilir.	Oral Solüsyon · Viramune tabletlerinin ve oral süspansiyonun 200 mg düzeyine kadar olan dozlarının biyoyararlanımı benzerdir ve birbirlerinin yerine kullanılabilir. · 150 mg/ml sukroz ve 162 mg/ml sorbitol içerir.

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar

Antiretroviraller	Ticari isimler	Tabletler/Kapsüller	Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer
Raltegravir	Isentress	Film kaplı tabletler, farmakokinetik profillerinde değişiklik olabileceğinden, çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir. Ürün bilgisinde tabletlerin ezilmemesi önerilse de, ilaç ezilip 60 ml ılık suda eritildikten sonra gastrotomi tüpünden verildiğinde, raltegravirin emiliminin bozulmadığı gözlenmiştir.	Oral Süspansiyon için Granüller - Isentress oral süspansiyon, Isentress film kaplı tabletler ile biyoeşdeğer DEĞİLDİR. - Tek kullanımlık her bir şaşıda 100 mg raltegravir bulunur. Granüller, 10 ml su içinde sulandırıldığında son konsantrasyon 10 mg/ml olacaktır. Bu doz, karışım hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde ağızdan alınmalıdır. - Her şaşıda yaklaşık 0,5 mg fruktoz, 1,5 mg sorbitol ve 4,7 mg sükröz bulunur. Çiğnenebilir Tabletler - Isentress çiğnenebilir tabletleri Isentress film kaplı tabletler ile biyoeşdeğer DEĞİLDİR. - Bütün olarak çiğnenebilir veya yutulabilir. - Maksimum doz günde iki kez 300 mg'dir.
Rilpivirin	Edurant	Tabletler bütün olarak su ile yutulmalı, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Rilpivirin, geniş bir pH aralığında su içinde çözünmeyen bir maddedir.	Oral Süspansiyon için Dağılılabılır Tabletler Rilpivirin dağılılabılır tabletleri ile film kaplı tabletleri birbirine benzer değildir ve birbirinin yerine KULLANILAMAZ.
Rilpivirin + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Odefsey	Acı tadı nedeniyle tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	
Rilpivirin + Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Complera Eviplera	Emilim bozulabileceğinden, tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	
Ritonavir	Norvir	Tabletler bütün olarak su ile yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir.	Oral Süspansiyon için Toz - Gıdalarla veya sıvılarla karıştırılabilir. - Şaşenin tüm içeriği az miktarda yumuşak gıdanın üzerine dökülebilir veya 9,4 ml sıvı (su, çikolata süt veya bebek maması ile karıştırılabilir); bu sulandırımın son konsantrasyonu 10 mg/ml olacaktır. - Toz gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonra 2 saat içinde tüketilmelidir. - Su ile karıştırıldıktan sonra besleme tüpü aracılığıyla verilebilir.
Tenofovir disoproksil fumarat	Viread	Granül/toz formu mevcut değilse, tabletler en az 100 ml su, portakal suyu veya üzüm suyu içinde eritilebilir.	Granüller/Toz - Viread granülleri/tozu bir kap içinde, çiğneme gerektirmeyen yumuşak bir gıda (yoğurt, elma sosu veya bebek maması) ile karıştırılmalıdır. - Bir tam dolu ölçek granül için bir yemek kaşığı (15 ml) yumuşak besin maddesi kullanılmalıdır. - Oral toz bir kap içinde 57-113 gram yumuşak besin maddesi ile karıştırılmalıdır. - Hazırlanan karışımın tamamı hemen tüketilmelidir. - Viread granülleri/tozu sıvılarla karıştırılmamalıdır.
Zidovudin	Retrovir	Acı tadı nedeniyle kapsüller açılmamalıdır. Zidovudin solüsyon formu bulunmaktadır.	Oral Solüsyon - Oral solüsyon ve kapsüllerin dozu aynıdır. IV Konsantre - Sulandırım ve infüzyon için.

c, kobisistat; DRV, darunavir; FTC, emtrisitabin; TAF, tenofovir alafenamit

University of Liverpool ARV Drug Interactions sitesinden doğrudan çevrilerek alınmıştır. [Bağlantı için tıklayın.](#)

Primer HIV enfeksiyonunda tedavi

Primer HIV enfeksiyonu,

- » Son 6 ay içinde yüksek riskli temas ve
- » Plazmada virüsün saptanması (p24 antijeni ve/veya HIV RNA) ve/veya
- » Takiben anti-HIV antikor yanıtının ortaya çıkması (negatif veya belirsiz sonucun pozitifleşmesi-serokonversiyon) olarak tanımlanır.
- » Serolojinin pozitif olduğu (tam serokonversiyon) durumlarda, son 6 ay içinde belgelenmiş negatif bir anti-HIV testinin bulunması primer HIV enfeksiyonu lehinedir.
- » Klinik belirtiler ile birlikte (%23-92) veya asemptomatik olabilir.

Primer HIV enfeksiyonunun sınıflanması

- » Akut enfeksiyon: Serum veya plazmada HIV antikorı olmadan p24 antijeni ve/veya HIV-RNA saptanmasıdır.
- » Yeni enfeksiyon: HIV antikorı saptanır; enfeksiyondan sonraki ilk 6 aylık süreyi kapsar.

Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı

Primer HIV enfeksiyonu saptanan tüm HIV pozitif kişilere tedavi önerilir. Aşağıdaki durumlarda ise tedavinin acilen başlanması önerilmektedir:

- » Akut enfeksiyon,
- » Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması,
- » Nörolojik hastalık bulunması,
- » Gebelik,
- » ≥ 50 yaş ve
- » CD4 T lenfosit sayısının <350 hücre/mm³ olması.

Primer HIV enfeksiyonu saptandıktan sonra kısa süre içerisinde CD4 T lenfosit sayısı <500 hücre/mm³ seviyesine düşebilmektedir. Erken tedavinin virolojik ve immünolojik açıdan yararlı olduğu gösterilmiştir ve klinik yararının da olacağı öngörülmektedir. Tedavinin olası yararları akut semptomların şiddetini azaltması, HIV RNA'nın sabitlenme noktasını düşürmesi, viral rezervuarın boyutunu, virüsün evrimini, immün aktivasyon ve yangı gelişimini azaltması, immün fonksiyonu ve lenfoid dokunun bütünlüğünü koruması, bağırsak ve nörolojik sistem üzerinde koruyucu etki oluşturmaları ve tedaviden sonra kontrol sağlanmasını ve gelecekteki eradikasyon stratejilerine yanıt olasılığını artırmasıdır. Bu etkiler, primer HIV enfeksiyonunun akut döneminde tedavi başlanırsa daha belirgindir. Erken tedavi HIV'in başka kişilere bulaş riskini de azaltmaktadır. Ayrıca HIV ile yaşayan bireyde anksiyeteyi azaltarak temas ettiği kişilere HIV durumunu daha erken açıklamasını da sağlamaktadır.

HIV ile yaşayan bireyin tedavi başlama açısından istekli olduğundan emin olunmalı ve birey, erken tedavi başlanmasının yararları vurgulanarak tedaviye başlaması yönünde desteklenmelidir. HIV ile yaşayan bireylerin küçük bir alt grubu tedavi olmaksızın spontan olarak enfeksiyonu kontrol altına alabilmektedir (elit kontrol sağlayanlar). Ancak bu, tüm vakaların hızla tedavi edilmesi tavsiyesini değiştirmemelidir.

Yeni enfekte olmuş, asemptomatik primer HIV enfeksiyonu saptanan, CD4 T lenfositisi sayısı korunmuş olup tedaviyi erteleme kararı veren olgular kronik enfeksiyon izlemine alınmalıdır. Eğer tedavi bir kez başlanmışsa kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir.

Antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi

- » Temas öncesi veya temas sonrası profilaksi kullanımı sorgulanmalı ve birinci basamak ART rejimi seçilirken bu bilgi göz önüne alınmalıdır.
- » Tanıdan sonra en kısa süre içinde ARV ilaç direnci testi yapılması önerilir. Acilen tedavi başlanması gereken durumlarda, direnç testinin sonuçlanması beklenmeyebilir. Bu durumda ilaç rejiminde, direnç bariyeri yüksek ve HIV RNA düzeyini hızlı baskılayacak ilaçların seçilmesi önerilir. Bu açıdan ilk seçenek DTG veya BIC ile TDF veya TAF kombinasyonudur. DRV/r ve LPV/r de yüksek genetik bariyere sahip diğer alternatiflerdir. Direnç testi sonuçlandıktan ve virolojik baskılanma sağlandıktan sonra, eğer gerekiyorsa, rejimin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

HIV ile enfekte bireylerde ART başlanmadan önce ve başlandıktan sonra CD4 T lenfositisi sayısı ve plazma HIV RNA düzeyinin, HIV pozitif olgunun izlemi bölümünde anlatıldığı şekilde izlenmesi gereklidir. [\(Bakınız Bölüm 3 HIV pozitif olgunun izlemi\)](#). HIV ile yaşayan kişinin partnerleri, viral yük saptanabilir düzeyin altına ininceye kadar bulaştırmacılığın devam ettiği ve bulaşmayı önlemek için hangi önlemlerin alınması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Antiretroviral tedaviye başlandıktan sonra 6 ay içinde olgunun HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inmesi, tedaviye yanıt alındığının, bir başka deyişle virolojik başarının elde edildiğinin kanıtı olarak kabul edilmektedir. Tedavi yanıtına ilişkin ayrıntılı tanımlar, kitabın bu bölümünün ["Tedavi başarısızlığı"](#) başlığı altında sıralanmıştır.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ

Tedavi değişikliğinin nedenleri

Antiretroviral tedavi değişikliği yapılan hastalar iki ana grupta değerlendirilir; bunlar, virolojik başarısızlık ve virolojik başarı sağlanmasına rağmen yapılan değişiklikler şeklinde sıralanabilir. Plazma HIV RNA düzeyinin, testin saptayabilme sınırının altına inmesi ve o düzeyde devam etmesi durumunda virolojik başarı kabul edilmektedir. Başarılı tedaviye rağmen, tedavi değişikliğinin en sık nedenleri şunlardır:

1. Hastanın talebi
2. Yan etkiler
3. Uzun süreli toksisiteden kaçınma (lipoatrofi, proksimal renal tübülöpati ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi)
4. Yaşlanma ve eşlik eden hastalıklar
5. Tedaviyi basitleştirmek ve hasta uyumunu artırmak (ilaç yükünün ve ilaç kullanım sıklığının

azaltılması, gıda kısıtlamaları)

6. İlaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak (eşlik eden tüberküloz enfeksiyonu ve HCV ile koenfekte kişiler)

7. Gebelik planı veya gebelik durumu

8. Maliyet

Virolojik baskılanma sağlanan olgularda tedavi değişikliğinin ilkeleri

Temel kural, ileride kullanılabilecek tedavi seçeneklerini riske atmamak için virolojik baskılanmanın korunmasıdır. Bu nedenle gereksiz tedavi değişimlerinden kaçınılmalıdır. Tedavi değişimini takiben virolojik baskılanma yakından takip edilmelidir (örneğin, 1 ay sonra HIV RNA kontrolü).

Hastanın kullanmış olduğu tüm tedaviler ve mümkünse daha önceki değerlendirmelerde saptanan direnç mutasyonları bilinmeden tedavi değişikliği yapılmamalıdır. Örneğin,

- » Daha önceden NNRTI tedavisi altında başarısızlık gösteren veya NNRTI mutasyonu taşıyan bireylerde tenofovir/emtrisitabin/rilpivirin içeren tek tablet rejimi uygun değildir.
- » NRTI mutasyonu taşıyan bireylerde veya daha önce NRTI temelli rejim altında virolojik başarısızlık saptanan kişilerde düşük genetik bariyerli tek tablet INSTI (EVG içeren tek tabletli formülasyon gibi) rejimleri uygun değildir.
- » Temel olarak NRTI direnç mutasyonu taşıyan bireylerde dolutegravir veya güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü içeren rejimin kullanılması önerilmektedir.
- » NRTI mutasyonları olan hastalarda, güçlendirilmiş PI rejiminden, direnç karşı düşük genetik bariyerli bir ilacı (örn., NNRTI veya raltegravir) içeren rejime geçilmesi önerilmemektedir.
- » Direnç olmaması halinde sınıflar arası, ya da sınıf içi ilaç değişikliği yapılabilir.

Antiretroviral tedavi değişikliğinde dikkat edilmesi gereken temel kurallar şunlardır:

1. Hastanın kullandığı rejime ait kanıtlanmış ciddi yan etki ve/veya toksisite olmaması durumunda tedavi değişikliği önerilmez. Değişiklik yapılması durumunda ise virolojik baskılamayı riske atmamak için direnç profili de göz önüne alınarak kılavuzlarda ilk basamak tedavide önerilen seçenekler tercih edilmelidir.
2. İlaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır.
3. Hamilelik planı veya kullanılan kontraseptif yöntem kullanımı dikkate alınmalıdır.
4. Eşlik eden hastalıklar, koenfeksiyonlar, kullanılan diğer ilaçlar ve tolere edilebilirlik durumu göz önünde bulundurulmalıdır.
5. Herhangi bir antiretroviral ilaç ile monoterapi asla önerilmez.
6. HIV/HBV koenfekte hastalarda ART rejimi değiştirildikten sonra HBV DNA düzeyinin baskılanması dikkate alınmalı; HBV için aktif tedaviden taviz verilmemelidir.
7. Herhangi bir durumda TDF/FTC veya TAF/FTC içeren bir rejim değiştiriliyorsa, kişinin HBV serolojisi mutlaka bilinmelidir. Aşısı olmayan, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık oluşmamış kişilerde, tenofovir temelli rejimin kesilmesi, akut HBV enfeksiyonunun ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir.
8. HIV/HBV koenfekte hastalarda üçlü rejimden ikili rejime geçilmesi önerilmemektedir. Üçlü rejim

yerine, iki ilaçlı rejime geçilmek istenirse (daha önce virolojik başarısızlık öyküsü ve aktarılan ilaç direnci olmayan hastalarda) DTG+3TC kombinasyonları tercih edilebilir. Böyle durumlarda HBV'ye etkili ikinci bir ilacın da tedaviye eklenmesi gerekir.

9. TDF içeren rejimden TAF içeren rejime geçilmesi, özellikle tenofovir temelli rejim kullanması gerekenlerde, kemik ve böbrek yan etkilerini en aza indirmek açısından tercih edilebilir.

10. Ritonavir ile güçlendirilmiş bir rejimden kobisistat ile güçlendirilmiş bir rejime geçerken farklı ilaç-ilaç etkileşimlerinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

11. Direnç bariyeri yüksek bir rejimden direnç bariyeri düşük bir rejime geçerken dikkatli olunmalıdır.

12. Benzer genetik bariyere sahip rejimler (TDF/FTC/EFV=>TDF/FTC/EVG/c) arasında değişim, **yeni rejime karşı direnç olmadığı takdirde** genellikle virolojik olarak güvenlidir.

13. Değişimin ilk 3 ayında tolere edilebilirlik, virolojik baskılanma, uyum ve laboratuvar değişiklikleri yakından izlenmelidir.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİNDE BAŞARILI STRATEJİLER

Üçlü antiretroviral içeren tek tabletli rejimler

Bunlar, kullanımı kolay, güvenli ve hasta uyumunu yükselten rejimlerdir. İlaç değişikliğinden sonra genetik bariyer korunmalıdır. Güçlendirici içeren tek tablet rejimlerinin ilaç etkileşimleri konusunda riskli olabilecekleri akılda bulundurulmalıdır. Tedavi değişikliği kararı alınmadan muhtemel ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir. Tek tabletli rejimlerin önemli bir kısmının gebelikte güvenilirliği hakkında yeterli veri yoktur. Bazı rejimler, böbrek işlevinin yakından takibini gerektirebilir. Üç antiretroviral ilaç içeren tek tabletli rejimler aşağıda sıralanmıştır. Bu formülasyonların ülkemizde bulunurluğuna, kitabın bu bölümünün ["Birinci basamak antiretroviral tedavi"](#) başlığı altında yer verilmiştir.

1. ABC/3TC/DTG
2. TDF/FTC/EVG/c
3. TAF/FTC/EVG/c
4. TAF/FTC/RPV
5. TAF/FTC/DRV/c
6. TAF/FTC/BIC
7. TDF/3TC/DOR

İki antiretroviral ilaç içeren rejimler: HIV ile enfekte hastaların yaşam beklentisi uzamaktadır.

Yaşlanan kişilerde AIDS ile ilişkili olmayan klinik durumlar (hipertansiyon, depresyon, diyabet gibi) da sıklıkla görülebilmektedir. Ayrıca, uzun yıllar ART kullananlarda ilaç yorgunluğu da özel tedavi rejimlerine ihtiyacı artırmaktadır. Klinik çalışmalar, aşağıda bahsedilen ikili ilaç kombinasyonlarının kullanılabileceğini göstermektedir. İkili tedavi rejimi kararı alındığında göz önünde tutulması gereken temel kıstaslar şunlardır:

1. HBV ko-enfeksiyonu olmamalı ya da bu rejimler seçilecekse HBV'ye etkili bir ilaç eklenmelidir.
2. Rejimi oluşturan bileşenlere veya bileşen sınıflarına aktarılmış/kazanılmış direnç olmamalıdır.

3. Nihai rejimin genetik bariyeri >2 hatta >3 olmalıdır; bu nedenle DRV/r veya DTG'nin, ikili rejimlerin omurgası olması tercih edilir.
4. Değişiklik kararından önce klinik virolog veya bu alanda uzman bir enfeksiyon hastalıkları hekimine danışılması önerilir.

Klinik çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş iki ilaçtan müteşekkil rejimlerden bazıları aşağıda belirtilmiştir.

1. 3TC + DTG (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkilidir.)
2. DTG + RPV (Bu rejimdeki ilaçlardan herhangi birine dirençli olgularda tedavi başarısızlığı görülebilir)
3. 3TC + (DRV/r veya DRV/c) (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.)
4. 3TC + (ATV/r veya ATV/c) (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.)
5. CAB/RPV (bu rejime, virolojik açıdan baskılanmış bireylerde geçilebilir. RPV ile ilişkili mutasyonlar olduğunda A6 tipiyle enfeksiyon varsa BKE>30kg/m² ise TÖP amacıyla CAB kullanma öyküsü varsa bu rejim başarısız olabilir.)

CAB/RPV LA rejimine geçilmesi planlanan kişilerin, daha önce viral başarısızlık öyküsü bulunmaması, en az 6-12 haftadır oral ART kullanıyor ve virolojik başarı sağlanmış olması, CAB veya RPV aktivitesini etkileyen belgelenmiş veya şüphelenilen direnç mutasyonu bulunmaması tercih edilir. HBV enfeksiyonu bulunan kişilerde öncelikle tenofovir içeren bir oral ART rejimi kullanılması önerilir; ancak CAB/RPV kullanılması gerekiyorsa, bu tedaviye HBV'ye etkili bir ilaç eklenmelidir.

Enjeksiyonlu rejimin tolere edilebilirliği ile ilgili endişe bulunması halinde, CAB/RPV bir ay boyunca CAB günde bir kez 30 mg tb (yemekle birlikte) + RPV günde bir kez 25 mg tb (yemekle birlikte) şekilde ağızdan kullanılabilir.

Ağızdan kullanılan başlangıç tedavisinden enjeksiyona geçiş ise aşağıdaki gibi yapılmalıdır.

1. Enjeksiyon (son oral hapların alındığı gün başlar)
2. Enjeksiyon, birinci enjeksiyon gününden 1 ay sonra uygulanır
3. Enjeksiyon, ikinci enjeksiyon gününden 2 ay sonra uygulanır.
4. Üçüncü enjeksiyondan itibaren sonraki dozlar 2 ayda bir uygulanır.

Aylık uygulama tercih edilecekse; CAB 400 mg/ RPV 600 mg, kas içersine enjeksiyon yoluyla, iki ayrı enjektörle, ayda bir kez, iki ayrı gluteal bölgeye uygulanır.

CAB/RPV enjeksiyonlarının uygulaması sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar:

- » BKE'nin yüksek olması durumunda, enjeksiyonlar için daha uzun bir iğne tercih edilmesi önerilmektedir.
- » CAB/RPV enjeksiyonları, farklı enjektörlerle, aynı klinik ziyaretinde, gluteal bölgenin farklı bölgelerine veya aynı tarafta en az 2 cm arayla uygulanmalıdır.

- » Hastalar, enjeksiyon sonrası reaksiyonlar açısından yaklaşık 10 dakika izlenmelidir.
- » Enjeksiyonların, planlanan dozdan yedi gün önce veya sonra uygulanması kabul edilebilir.
- » Bir hasta planlanmış bir enjeksiyon ziyaretini yedi günden daha uzun bir süre boyunca kaçırmayı planlıyorsa, enjeksiyon dozunun yeniden başlatılacağı güne kadar günlük oral CBV + oral RPV veya başka bir tam aktif oral ART rejimi ile tedaviye devam edilmesi önerilir.

Monoterapide üç ilaç içeren rejimlere kıyasla virolojik başarısızlık oranı daha fazladır. Zor durumda kalınmadıkça önerilmez.

Tedavi değişikliği amacıyla kullanılması önerilmeyen rejimler

1. ATV/r monoterapisi
2. DTG monoterapisi
3. Üç NRTI kombinasyonu
4. Spesifik iki ilaç kombinasyonu, (örnek; 1 NRTI + 1 NNRTI veya 1 NRTI + 1 güçlendirilmemiş PI, 1 NRTI + RAL, 2 NRTI, MVC + RAL, PI/r veya PI/c + MVC, ATV/r veya ATV/c + RAL)
5. Aralıklı tedavi
6. Tedavi kesintisi

HIV ile yaşayan kişiler, kullandıkları rejimlerle ortaya çıkabilecek olası yan etki veya tolere edilebilirlik sorunları açısından yakından izlenmelidir. Virolojik baskılanmanın sağlandığı her hastanın mevcut rejime iyi adapte olduğu ve rejimi tolere edeceği varsayılmamalıdır. Tedavi değişikliğinin hedefleri, yan etkileri veya toksisiteyi azaltmak ya da ortadan kaldırmak, eşlik eden durumların uygun tedavisini sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak olmalıdır.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

Tedavi başarısızlığının tanımı

Günümüzde ART başarısı, tedavi alan hastalarda HIV replikasyonunun tamamen baskılanması ile ölçülmektedir. Antiretroviral tedavi kullanan hastalarda 6 ay içerisinde virüs replikasyonunun durdurulamaması tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır. Başarısızlığın güncel tanımları aşağıda verilmiştir.

Virolojik baskılanma: HIV RNA düzeyinin, kullanılan yöntemin saptama eşiğinin altında kalması, saptanmaması.

Virolojik yanıtsızlık: Viral replikasyonun <200 kopya/mL seviyesine inmemesi veya bu seviyede tutulamaması.

Tam olmayan virolojik yanıt: 24 hafta ART kullandıktan sonra, tedaviden önceki HIV RNA düzeyinin belirgin oranda azalmasına rağmen, ardışık 2 ölçümde >200 kopya/mL olmasıdır.

Virolojik geri tepme: Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının >200 kopya/mL olmasıdır.

Virolojik sıçrama: HIV RNA düzeyinin baskılanmayı takiben geçici olarak pozitifleşmesi, sonradan kontrolde negatif saptanmasıdır.

Düşük düzeyli viremi: HIV RNA düzeyinin iki veya daha fazla ölçümde saptanabilir olması, ancak <200 kopya/mL düzeyinde seyretmesi.

Virolojik başarısızlık

Virolojik başarısızlığın nedenleri

Hastaya ait nedenler

1. Tedaviye uyumsuzluk
2. Depresyon
3. Hasta ile hekim arasındaki iletişimsizlik
4. Mahkûmiyet
5. Okuryazar olmamak,
6. Mülteci olmak
7. Anadilinden başka bir dilde tıbbi hizmet almak
8. Ulaşılmaması zor gruplara aidiyet (transgender, ilaç enjekte eden kimseler gibi)
9. Önceden tedavi başarısızlığı öyküsü
10. Aktarılan veya kazanılan direnç mutasyonları
11. Başlangıçta viral yük değerinin çok yüksek olması
12. Başlangıçta CD4 T hücresi sayısının düşük olması
13. Daha önce AIDS tanısı almış olmak
14. Eşlik eden hastalıkların veya durumların bulunması

Tedaviyle ilişkili nedenler

1. İlaç kombinasyonunun yeterince güçlü olmaması
2. Yetersiz farmakokinetik özellikler (emilim, metabolizma vb.)
3. İlaç yan etkileri
4. İlaç-gıda ilişkisine dikkat edilmemesi
5. Hastanın kullandığı başka ilaçlarla etkileşim
6. Yanlış reçeteleme
7. Tedaviyi yönlendiren kişinin deneyimsizliği

Virolojik başarısızlığın yönetimi

1. Eşlik edebilen psikiyatrik sorunların ortadan kaldırılması
2. Sosyal ve ekonomik problemlerin aşılması
3. Damgalama ile etkin mücadele

4. İlaç rejimine uyumun sorgulanması
5. Tedavi başarısızlığı anında kan ilaç düzeyinin kontrolü (bu incelemenin ülkemizde yapılması mümkün değildir)
6. İlaçların tolere edilebilirliğinin sorgulanması
7. Muhtemel ilaç etkileşimlerinin sorgulanması
8. Yaşam tarzına uygun rejim belirlenmesi
9. HIV RNA değeri <500 kopya/mL ise, hasta bir ay içinde yeniden kontrol edilmelidir.
10. HIV RNA >1000 kopya/mL ise genotipik ilaç direnç testi yapılmalıdır.
11. HIV RNA 500-1000 kopya/mL düzeyinde ise genotipik direnç testi yapılmaya çalışılabilir. Fakat bu düzeyde viral yükü tatminkâr sonuç alınamayabilir.
12. Direnç testi, hasta ART'ye devam ederken veya ART kesildikten sonraki en geç 4 hafta içinde yapılmalıdır. ART'yi 4 haftadan daha uzun süredir kullanmayan olgularda da direnç testi istenmesi faydalı bilgiler sağlayabilir. Ancak bu direnç testi sonucunda baskın olmayan HIV varyantlarındaki direncin saptanamayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
13. Başarısız rejimde ısrar edilmemelidir; başarısız rejime devam edenlerde hem hastanın kullanmakta olduğu ilaçlara hem de kullanılmayan ilaçlara karşı direnç mutasyonu gelişme olasılığı yüksektir.
14. Rejim değişikliği düşünüldüğünde, hastanın daha önceden kullandığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir. Önceden kullandığı ilaç rejimlerinin değiştirilme sebepleri dikkate alınmalıdır. Eğer önceden yapılmış genotipik direnç testi varsa, bu testte/testlerde saptanan tüm mutasyonlar, yeni rejim oluşturulurken akılda bulundurulmalıdır. Hastada bir önceki direnç testinde tespit edilen mutasyonlar sonradan saptanamaz hale gelse bile, enfekte eden virüsün bu mutasyonları taşımaya devam ettiği bilinmelidir.
15. Genotipik mutasyonların yorumlanması konusunda gerektiğinde bir uzman virolog veya uzman klinisyenin görüşü alınmalıdır.
16. Virolojik başarısızlık nedeniyle değiştirilen rejimde genetik bariyer en az 2, tercihen 3 olmalıdır. Genetik bariyer, ilaca dirençle ve duyarlılıkla ilişkilendirilmiş mutasyonlar ve ilacın etkinlik gücü ile doğrudan ilişkilidir. Genetik bariyer, bir ilaca karşı virüsün direnç geliştirebilme gücünü gösterir. Tek mutasyonla direnç gelişen ilaçların (3TC, EFV, RPV gibi) genetik bariyeri düşük kabul edilir. Hâlbuki, proteaz inhibitörlerine direnç, proteaz genindeki birden fazla mutasyon sonucunda ortaya çıkar. Tek bir mutasyon ilaca dirence neden olmaz. Proteaz inhibitörleri ve yeni nesil entegraz inhibitörleri (DTG, BIC) genetik bariyeri yüksek ilaçlardır.
17. Aşağıda kısaca genotipik direnç testi sonuçları henüz elde edilememiş olgularda, farklı klinik senaryolarda ampirik ilaç değişimine örnek verilmiştir. Öneriler sadece ilk tedavi rejiminde başarısızlık saptanan kişiler için geçerlidir. İki veya daha fazla rejimle başarısız olunan hastaların tedavisi daha sonra tartışılmıştır.

NRTI/NRTI+NNRTI rejiminde başarısız olanlar

TDF/FTC + DTG

TAF/FTC/BIC

TDF/FTC+ PI/r (alternatif)

PI/r + INSTI

DTG + MVC (R5 tropik virüs ise) (Ülkemizde tropizm testi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nda yapılmaktadır.)

NRTI/NRTI + PI/r rejiminde başarısız olanlar

TDF/FTC + DTG

TAF/FTC/BIC

DRV (2x600) / r (2x100) + DTG

DTG + MVC (R5 tropik virüs ise)

NRTI/NRTI + INSTI rejiminde başarısız olanlar

TDF/FTC + PI

TDF/FTC + DTG (100mg)

PI/r + DTG (100mg)

18. İki veya daha fazla farklı ART rejimi virolojik başarısızlık ile sonuçlanan kişilerin tedavisi özellik arz eder. Bu tür tedaviler konusunda karar verirken, genotipik direnç testi sonuçlarının bir klinik virolog ve/veya bu konuda deneyimli bir hekim ile tartışılması önerilir. Bu hasta grubu için virüs tropizm testi kesinlikle yapılmalıdır. Bu gruba giren hastaların tedavisi için uluslararası faz çalışmalarına katılım için fırsat kollanmalıdır.

19. Tedavi başarısızlığının yönetiminde, TAF/FTC/EVG/c+DRV, kişinin aldığı ilaç yükünü azaltmak amacıyla kullanılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, DRV dozunun 800 mg olarak kullanılmasıdır.

20. Başarılı ART'ye rağmen santral sinir sisteminde HIV replikasyonu devam edebilir. Santral sinir sisteminde HIV replikasyonu önemli sağlık sorunlarına (depresyon, nörokognitif bozulma, demans gibi) neden olabilir. Periferde dirençli virüs olmamasına rağmen, SSS'de virüsün replike olması durumunda, SSS'de yerleşik virüs, ART'ye dirençli olabilir. Santral sinir sistemine kaçan virüsün genotipik olarak tanımlanması gereklidir. Bu kişilerde BOS'a geçen ve yüksek genetik bariyeri olan ilaçların kullanılması önerilir.

21. **Islatravir**, fostemsavir, ibalizumab ve lenakapavir tedaviye yanıt vermeyen olgularda araştırılan ve denenen moleküllerdir. Bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ilaçların optimize edilmiş bir omurga tedavisine eklenmesi çok ilaç sınıfına dirençli olgularda düşünülebilir.

İmmünolojik başarısızlık

CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, HIV ile enfekte kişilerde AIDS ile ilişkili olan ve olmayan durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Uygun ve etkin ART'nin üçüncü yılında CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması mortalite riskini 2,6 kat artırır. Etkin ART'nin başlanmasını takiben CD4 T lenfosit sayıları ilk 3 ayda en hızlı olmak üzere yükselmeye başlar. Tüm enfekte kişilerin %80-85'inde tedavi başladıktan sonra CD4 T lenfosit sayısı yükselerek >500 hücre/mm³ düzeylerine ulaşırsa da, olguların %15-20'sinde <200 hücre/mm³ düzeyinde kalabilir. Antiretroviral tedavinin

başarılı olmasına rağmen CD4 T lenfosit düzeyinin düşük kalması, tedavi başlanmadan önceki CD4 T lenfosit düzeyinin düşük olması ve HIV enfeksiyonunun uzun süredir devam ediyor olması ile ilişkilidir. CD4 T lenfosit düzeylerinin yükselmesini sağlayan en iyi girişim, ART'ye erken dönemde başlanmasıdır.

Antiretroviral tedavi ile virolojik başarı elde edilmesine rağmen CD4 T lenfosit düzeyleri yükselmeyen olgularda,

- Mevcut tedavi rejimine yeni bir ilaç eklenmesi gereksizdir;
- Antiretroviral tedavi rejiminin değiştirilmesi gereksizdir;
- Hastanın lenfopeni yapabilecek başka bir ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır;
- Eşlik eden ve tedavi edilmemiş koenfeksiyon (HCV, HBV, CMV) araştırılmalıdır;
- Bu tip olgularda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin etkin yönetilmesi

öncelikli olmalıdır. Kişiler, sigara, madde ve alkol kullanımını bırakmaları için tıbbi ve psikolojik yönden desteklenmelidir. ;

- HIV ile ilişkili olan veya olmayan kanserler açısından dikkatli olunmalıdır;
- İnterlökin 2'nin CD4 T lenfosit düzeyini yükseltmek amacıyla kullanılması etkisizdir.

ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM

Günümüzde uygulanan ART, HIV'i tamamen yok edememekte ve hastayı tam olarak iyileştirememektedir; ancak virüsü baskılayarak hastalığın kronik bir seyir izlemesini sağlamaktadır. Özgül ART, immün sistemdeki ilerleyici yetersizliği durdurarak HIV enfeksiyonunun ilerlemesiyle ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonların gelişmesini önlemektedir.

HIV tedavisinde amaç, karma ART ile HIV replikasyonunu azaltarak CD4 T lenfosit sayısının artmasını ve immün fonksiyonların düzelmesini sağlamaktır. Virüsün spontan mutasyon geliştirme riski yüksek olduğundan, viral baskılanmanın yetersiz olduğu durumlar ilaç direncinin gelişmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle viral replikasyonu tam olarak baskılayan tedavi rejimlerinin kullanılması, uzun vadeli tedavi başarısı için çok önemlidir.

Tedaviden önce değerlendirme

Çocuklarda ART yaklaşımı günümüzde, asemptomatik olsalar bile tanı konulur konulmaz tedavi başlanması şeklindedir. Ancak kriptokok menenjit, dissemine Mycobacterium avium kompleksi ya da Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu olan çocuklar buna bir istisnadır. Bu olgularda BYYS'nin önlenmesi açısından öncelikle bu enfeksiyonların tedavi edilmesi ve antiretroviral tedaviye daha sonra başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte, <12 aylık bebeklerde, HIV enfeksiyonunun ağır seyrettiği durumlarda, HIV ile ilişkili hastalık varsa ve CD4 T hücresi sayısı çok düşük olgularda tedavi acil olarak başlanmalıdır. Çok uluslu bir çalışma, ART'nin yaşamın ilk 7 günü içinde olacak şekilde erken başlatılması halinde bebeklerde viral baskılanma süresinin, yaşamın 8 ila 28 günü arasında başlatılmasına kıyasla, dört kat daha hızlı olduğunu ortaya koymuştur.

Yenidoğanlarda tedaviye 24-48 saat içinde başlanması önerilir. Tedavi başlamadan önce, hastanın geçmişte ARV ilaç (tedavi veya profilaksi amacıyla) kullanıp kullanmadığı, virüsün direnç durumu, çocuğun vücut ağırlığı, puberte durumu, kullanmakta olduğu diğer ilaçlar ve kronik hastalık (tüberküloz, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı) gibi eşlik eden durumların olup olmadığı belirlenmeli ve buna göre uygun ART rejimi seçilmelidir. Tedavi başlamadan önce ABC kullanımı açısından HLA-B*5701 testi istenmeli, testi pozitif olanlarda alternatif tedavi seçeneği düşünülmelidir. Ergenlerde tedavi öncesi gebelik testi yapılmalıdır. Çocuğa bakım verenin ve hastanın kendisinin uygulanacak tedaviye uyumu son derece önemlidir.

Antiretroviral tedaviye başlama kararının verilmesi ve antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi

Antiretroviral tedavinin amaçları

Çocuklarda ARV tedavinin amaçları şu şekilde özetlenebilir:

- » HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi veya azaltılması
- » İmmün fonksiyonun düzeltilmesi (CD4 T hücresi sayısını artırmak)
- » Viral replikasyonun maksimum seviye ve sürede baskılanması
- » Viral direnç mutasyonlarının gelişmesinin engellenmesi
- » İlaça bağlı toksisitenin en aza indirgenmesi
- » Normal fiziksel büyümenin ve nörobilişsel gelişimin sağlanması
- » Yaşam kalitesinin yükseltilmesi
- » Diğer bireylere HIV geçişinin önlenmesi

Tedavi rejimleri

HIV tedavisine ilk kez başlayan bebekler ve çocuklar için önerilen birinci basamak tedavi, NRTI grubundan iki adet ilaç içeren omurga tedavisine INSTI grubundan bir ilaç eklenmesi şeklindedir. Bazı durumlarda, iki adet NRTI omurga tedavisine bir NNRTI veya güçlendirilmiş bir PI eklenmesi endike olabilir.

Daha önce tedavi almamış HIV ile enfekte çocuklarda tedavi seçiminde, ilacın etkinliği, uygulama kolaylığı ve olası toksisite riski göz önünde bulundurulmalıdır. Alternatif tedaviler ile de etkinlik gösterilmiş olmakla birlikte, çocuklara ilişkin deneyimler sınırlıdır. Daha önce tedavi kullanmamış HIV ile enfekte çocuklar için önerilen ve alternatif ART rejimleri Tablo 4.4A, 4.4B ve 4.4C'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4A. Yaş ve Kiloya Göre Çocuklarda Tercih Edilen Birinci Basamak Antiretroviral Tedavi (Doğumdan <30 Güne Kadar Bebekler)

Yaş	Antiretroviral Tedavi Rejimi	Yaş ve/veya Kilo Kısıtlaması
≥37 GH'den büyük ve <30 gün bebekler ile tedavi sırasında postmenstrüel yaşı ≥37 GH olan preterm bebekler için tercih edilen ART	NNRTI (NVP) veya INSTI (RAL) + 2 NRTI · NVP +ZDV + (3TC veya FTC) ya da · RAL+ZDV+ (3TC veya FTC)	Yok ≥ 2 kg (RAL)
≥ 32 - <37 GH arasındaki preterm bebekler için tercih edilen ART	NNRTI (NVP) + 2 NRTI · NVP +ZDV + (3TC veya FTC)	Yok
Bebekler için önerilen alternatif ART	PI (LPV/r) + 2NRTI · LPV/r +ZDV+(3TC veya FTC)	Postmenstrüel yaşı ≥ 42 GH ve postnatal yaşı ≥14 gün (LPV/r)
Bebekler için önerilen alternatif NRTI omurga tedavisi	ABC ^a + (3TC veya FTC) HLA-B*5701 negatif ise	≥37 GH

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ART, antiretroviral tedavi; FTC, emtrisitabin; GH, gestasyon haftası; INSTI, integrasipçik transfer inhibitörü; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; RAL,raltegravir; ZDV, zidovudin

Tablo 4.4B. Yaş ve Kiloya Göre Çocuklarda Tercih Edilen Birinci Basamak Antiretroviral Tedavi (≥30 Gün ile <2 Yaş Arası Bebekler ve Çocuklar)

Yaş	Antiretroviral Tedavi Rejimi	Yaş ve/veya Kilo Kısıtlaması
≥30 gün ile <2 yaş arası bebekler ve çocuklar için tercih edilen ART	INSTI (DTG^b) + 2 NRTI · DTG^b + ZDV+ (3TC veya FTC) ya da	DTG ^b ≥30 gün ve ≥3 ile <25 kg arası
	· DTG ^b + ABC ^a + (3TC veya FTC) HLA-B*5701 negatif ise	DTG ^b ≥30 gün ve ≥3kg ile <25 kg arası
	· DTG ^b /ABC ^a /3TC HLA-B*5701 negatif ise	≥3 ay ve ≥6 kg ile <25 kg (Triumeq PD) ≥ 25 kg (Triumeq)
≥30 gün ile <2 yaş arası bebekler ve çocuklar için tercih edilen NRTI omurga tedavisine eklenebilecek alternatif tedavi rejimi	PI	Postmenstrüel yaşı
	· LPV/r ^c	≥ 42 GH ve postnatal yaşı ≥14 gün (LPV/r)
	· ATV + RTV	ATV ≥15 kg ile <25 kg
	NNRTI · NVP	<3 yaş

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ART, antiretroviral tedavi; ATV, atazanaivr; DTG, dolutegravir; FTC, emtrisitabin; GH, gestasyon haftası; INSTI, integrasipçik transfer inhibitörü; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; RAL, raltegravir; RTV, ritonavir; ZDV, zidovudin

Tablo 4.4C. Yaş ve kiloya göre çocuklarda tercih edilen birinci basamak antiretroviral tedavi (≥2 yaş ile <12 yaş arası çocuklar)

Yaş	Antiretroviral Tedavi Rejimi	Yaş ve/veya Kilo Kısıtlaması
Tablet yutamayan ≥2 Yaş ile <12 Yaş Arası Çocuklar için tercih edilen ART	INSTI (DTG^b) + 2 NRTI · DTG ^b /ABC ^a /3TC HLA-B*5701 negatif ise	≥3 ay ve 3 kg ile <25 kg arası (Triumeq PD)
	· DTG ^b + ZDV + (3TC veya FTC)	≥ 30 gün ve ≥ 3 kg (DTG ^b)
	· DTG ^b + FTC/TAF ^e	≥ 30 gün ve ≥ 3 kg (DTG ^b) ≥14 kg ile < 25 kg (FTC/TAF ^e) (FTC/TAF ^e ; Descovy)
Tablet yutabilen ≥2 Yaş ile <12 Yaş Arası Çocuklar için tercih edilen ART	INSTI (BIC /DTG^b) + 2 NRTI · BIC+FTC+TAF ^d	≥2 yaş ve ≥14kg ile <25 kg arası (BIC 30 mg / FTC 120 mg /TAF 15 mg içeren kombine preparat) ≥ 25 kg (BIC 50 mg / FTC 200 mg/ TAF 25 mg içeren kombine preparat)
	· DTG ^b /ABC ^a /3TC HLA-B*5701 negatif ise	≥ 25 kg
	· DTG ^b + FTC/TAF ^e	≥ 14 kg (DTG ^b ;Tivicay) (FTC/TAF ^e ; Descovy)
≥2 Yaş ile <12 Yaş Arası Çocuklar için tercih edilen NRTI omurga tedavisine eklenebilecek alternatif tedavi rejimi	· ATV + RTV (PI temelli)	≥ 15 kg ile ≤25 kg için saşe form ≥ 15 kg ATV kapsül + RTV tablet
	· ATV + COBI	≥ 35 kg (ATV/ ^c bazlı PI)
	· DRV + RTV (PI temelli)	≥ 20 kg
	· DRV + COBI	≥ 40kg (DRV/ ^c bazlı PI)
	· NVP	Yok
	· NVP XR	≥ 6 yaş
	· EFV	≥ 3 yaş ile ≥10 kg
	· DOR	≥35 kg (DOR/3TC/TDF içeren kombine preparat)

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ART, antiretroviral tedavi; ATV, atazanavir; BIC, biktegravir; COBI, kobisistat; DRV/r, darunavir/ritonavir; DOR, doravirin; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; FTC, emtrisitabin; GH, gestasyon haftası; INSTI, entegraz ipçik transfer inhibitörü; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; NVP XR, uzun salınımlı nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; RAL, raltegravir; RTV, ritonavir; TAF, tenofovir alafenamit fumarat; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ZDV, zidovudin

^aABC, FDA tarafından zamanında doğan yenidoğanlarda ve <3 aylık bebeklerde kullanım için onaylanmamıştır. Bununla birlikte, IMPAACT P1106 çalışmasından ve iki gözlemsel gruptan elde edilen son veriler, <3 aylıkken başlandığında bebeklerde ABC'nin güvenli olduğunu ortaya koymuştur. ABC başlanmadan önce HLA-B 5701 testinin negatif olması gerekir. ≥25 kg ağırlığındaki çocuklarda kullanılmak üzere ABC/3TC içeren bir sabit dozlu karma preparat bulunmaktadır.

^bDTG, ≥4 haftalık ve ≥3 kg ağırlığındaki bebekler, çocuklar ve ergenler için tercih edilen bir ilaç olarak önerilir. DTG çözünabilir tabletler mevcut değilse, RAL, suda dağılmış süspansiyon için oral granüller veya meyve suyu, mama veya sütte çözünmüş çiğnenebilir tabletler kullanılarak uygulanabilir.

^cGünde iki kez ZDV + 3TC veya günde iki kez ABC + 3TC'den oluşan bir NRTI omurgası, LPV/r veya RAL ile birlikte verildiğinde tüm ilaçların aynı anda uygulanmasına olanak tanır. Bu yaş grubunda ZDV ve 3TC ile ilgili önemli deneyimler mevcuttur. ABC, ZDV'ye göre daha az kemik iliği toksisitesine neden olur ve uzun süreli kullanım için tercih edilen NRTI olabilir.

^dBIC/FTC/TAF tabletler, ≥14 kg ve <25 kg ağırlığındaki çocuklar için daha düşük dozajlı tablet olmak üzere iki farklı türde mevcuttur. BIC/FTC/TAF (Biktarvy) ürün etiketinde, tüm tableti yutamayan çocuklar için BIC/FTC/TAF tabletinin bölünebileceği ve her bir parçanın ayrı ayrı alınabileceği, ancak tüm parçaların yaklaşık 10 dakika içinde yutulması gerektiği belirtilmektedir.

^eFTC + TAF, ≥14 kg ağırlığındaki çocuklar ve ergenler için INSTI veya NNRTI ile birlikte kullanılmak üzere tercih edilen NRTI kombinasyonudur; FTC/TAF (Descovy) içeren bir sabit dozlu karma preparat, dozajı çocuğun kilosuna göre belirlenmek üzere iki farklı dozajda mevcuttur.

FTC/TAF, güçlendirilmiş bir PI ile birlikte kullanıldığında ≥35 kg ağırlığındaki çocuklar ve ergenler için tercih edilen NRTI kombinasyonudur; FTC/TAF, <35 kg ağırlığındaki çocuklarda güçlendirilmiş bir PI ile birlikte kullanım için onaylanmamıştır veya önerilmemektedir.

Güncel pediyatrik HIV kılavuzlarında INSTI temelli rejimler tüm yaş gruplarında birinci tercih olarak vurgulanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Department of Health and Human Services (DHHS) pediyatrik kılavuzu, uygun tüm yaş ve ağırlık gruplarında DTG temelli rejimleri "tercih edilen" olarak öne çıkarırken, tedavi altında viral baskılanması sağlanmış hastalarda da rejimin INSTI grubu ilaçları temel alacak şekilde düzenlenmesini özellikle vurgulamaktadır. DRV/c/TAF/FTC kombinasyonu viral baskılanması sağlanmış ≥40 kg çocuklar için idame seçenekleri arasına eklenmiştir.

Dört haftadan büyük ve ≥3 kg bebeklerde başlangıç için DTG + iki NRTI önerisi netleştirilmiştir. Benzer şekilde Dünya Sağlık Örgütü de DTG içeren pediyatrik rejimleri ≥3 kg çocuklar için küresel olarak hızla kullanıma açmayı desteklemektedir.

DHHS kılavuzunda pediyatrik yaş grubunda kullanılabilen antiretroviral ilaçlarla ilgili bazı güncellemeler de mevcuttur. 2025 yılında yapılan güncellemeye, FDA tarafından 3 ay ve üzeri bebeklerde onayı olan ABC'nin, term bebeklerde doğumdan itibaren kullanılabileceğine dair bir öneri eklenmiştir.

FDA, ≥2 yaş ve ≥14 kg ile <25 kg ağırlığındaki çocuklarda diğer ARV ilaçlar ile birlikte kullanılmak

üzere rilpivirin (RPV) tabletlerinin oral süspansiyon olarak kullanılmasını onaylamıştır. BIC kullanımı ≥ 2 yaş ve ≥ 14 kg çocuklar için genişletilmiştir.

Yine benzer şekilde, FDA tarafından ≥ 25 kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda HIV-1 tedavisi için FTC, RPV ve TAF'nin tam bir rejim olarak kullanımı ve ≥ 25 kg ile ≤ 40 kg arasındaki çocuklarda DRV ve COBI'nin diğer ARV ilaçlarıyla birlikte kullanımını onaylanmıştır.

On iki yaş üzeri (Tanner evre 4-5) erg hastalara ARV başlanırken erişkin kılavuzları temel alınmalıdır. Öncelikle, cinsel aktivite gösteren, gebe kalma potansiyeli bulunan ya da gebe olan ergenlere güçlü bir baskılayıcı ARV tedavi başlanmalıdır. Rejimin seçimi, ergenin ihtiyaçları ve tercihleri doğrultusunda yapılmalıdır. Ergenler, üreme sağlığı, doğum kontrolü yöntemleri, güvenli cinsel yaşam, cinsel yolla bulaşabilen diğer hastalıklar ve temas öncesi ve sonrası profilaksi konusunda bilgilendirilmelidir.

Yakın zamandaki yeniliklerden bir diğeri de ergen ve erişkinlerin (≥ 12 yaş ve ≥ 25 kg) başlangıç tedavisinde (HIV-RNA > 500.000 kopya/ml, HBV pozitif, HIV direnci ya da HBV durumu bilinmeyenler hariç) 1 NRTI + 1 INSTI (DTG/3TC) kombinasyonundan oluşan ikili ilaç tedavisinin kullanımıdır. Ancak adolesan yaş grubunda özellikle ilaç uyumu sorunu ve veri sınırlılığı nedeniyle bu kombinasyonun kullanımı konusunda dikkatli olunması önerilmektedir.

İlk uzun etkili enjekte edilebilir ART rejimi (CAB/RPV), virolojik olarak baskılanmış, INSTI direnci öyküsü olmayan ≥ 12 yaş ve ≥ 35 kg ağırlığındaki ergenlerde aylık veya iki ayda bir enjeksiyonla idame seçeneği olarak kılavuzda yerini almıştır. Ancak bu kombinasyon henüz ülkemizde kullanıma sunulmamıştır.

Pediyatrik yaş grubunda tek ARV ilaçla monoterapi, sadece 2 NRTI kullanımı, TDF + ABC + 3TC veya FTC, TDF + ddI + 3TC veya FTC gibi üçlü NRTI rejimleri ve toksik etkisinin yüksek olması nedeniyle iki NNRTI ilacın birlikte kullanımı önerilmez. CD4 T lenfosit sayı > 250 hücre/mm³ olan ergen kız ve > 400 /mm³ olan ergen erkeklerde başlangıç tedavisinde NVP kullanımı ölümcül olabilen hepatotoksisite riski sebebi ile önerilmemektedir.

ABC, FDA tarafından zamanında doğan yenidoğanlarda ve < 3 aylık bebeklerde kullanım için onaylanmamıştır. IMPAACT P1106 çalışmasından ve iki gözlemsel gruptan elde edilen son veriler, < 3 aylıkken başlandığında bebeklerde ABC'nin güvenliği konusunda güven sağlamıştır. ABC başlanmadan önce HLA-B 5701 alel testinin negatif olması gerekir. ≥ 25 kg ağırlığındaki çocuklarda kullanılmak üzere ABC/3TC içeren bir SDK bulunmaktadır.

Maravirok, zamanında doğan (≥ 2 kg ağırlığında) ve daha önce tedavi almış bebeklerde CCR5-tropik HIV enfeksiyonunun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış olsa da, ilaç etkileşimleri, günde iki kez uygulanma ihtiyacı ve kullanımdan önce tropizm tahlillerinin yapılması gerekliliği gibi çoklu tedaviyi içeren sınırlamalar nedeniyle birinci basamak tedavide önerilmez.

Son yıllarda, ergenlere günde bir kez uygulanan rejimler daha sık reçete edilir olmuştur. Bu durum, tedaviye uyumda anlamlı bir fark olmamasına rağmen bu popülasyondaki viral baskılanma oranını artırmıştır.

HIV ile enfekte ergenler mevcut tüm hormonal kontraseptif yöntemlerini kullanabilir; ancak hormonal

kontraseptifler ile ARV ilaçlar arasındaki etkileşimler dikkate alınmalıdır.

HIV ile enfekte ergenlerde, HIV ile temas etmiş ancak enfekte olmamış ergenlere göre intihar girişiminin yüksek olduğunu gösteren mevcut çalışmalar nedeniyle, bu yaş grubundaki hastaların sağlık hizmetine psikososyal destek muhakkak dâhil edilmelidir.

HIV enfeksiyonunun izlemi ideal düzeyde olmadığı takdirde, perinatal olarak edinilmiş HIV enfeksiyonu olan ergenlerin yaşam beklentilerinin, HIV negatif yaşlılarına göre 10 ila 12 yıl daha kısa olduğu öngörülmektedir. Bu durum, bu popülasyonda sağlıkla ilgili en iyi sonuca ulaşmada uzmanlaşmış izlemin önemini vurgulamaktadır.

Tedavi başlandıktan sonra izlem

İdeal olarak, karma ARV tedavi alan çocukların 3-4 ayda bir viral baskılanma açısından izlenmesi önerilmektedir. Özellikle ilk 2 yıl düzenli izlemin ardından, stabil olan pediatrik hastalarda izlem süresi yılda iki kez olacak şekilde yapılabilir. Uzaktan yüz yüze temasa izin veren teletıp uygulaması, ART uyumunu desteklemek ve ev ortamında doğrudan gözlemlili tedaviyi yürütmek için yeni fırsatlar sağlamaktadır. Plazma HIV RNA seviyesi sürekli olarak tespit edilebilir düzeyde ise (>200 kopya/mL), bunun nedeni (tedavi uyumsuzluğu veya viral direnç gibi) belirlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda, ART rejiminde değişiklik yapılmalıdır. Viral RNA düzeyi 50-200 kopya/mL arasında olacak şekilde düşük düzeyli viremi olması durumunda ART rejimi değiştirilmeden önce uyum kontrol edilmelidir.

Başarılı ART rejiminin 3-6. aylarında, plazma HIV RNA ölçümü tespit edilebilir düzeyin altına inerken, CD4 T lenfosit seviyeleri artar ve normal düzeye ulaşabilir. Bununla birlikte, HIV uzun ömürlü hücrelerde latent kalır ve ART kesildiği takdirde viremi yeniden gelişirken, CD4 T lenfositlerinin sayısı da yeniden azalır. Bu nedenle, mevcut tedavi yaklaşımı, ART'nin ömür boyu sürdürülmesi şeklindedir.

Çocuklarda ART sırasında gelişebilecek yan etkilerin izlenmesi son derece önemlidir. Antiretroviral tedavinin çeşitli yan etkileri mevcuttur. Sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal bulgular, hematolojik toksisite (anemi, nötropeni), karaciğer enzimlerinde yükseklik, dislipidemi (yüksek LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri), glikoz intoleransı ve anormal yağ dağılımıdır (lipodistrofi). Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve renal disfonksiyon ilaçlara bağlı olarak gözlenebileceği gibi, HIV'in doğrudan etkileri sonucunda da gelişebilir.

TDF, yetişkinlerde ve çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun azalmasına ve D vitamini metabolizmasının bozulmasına neden olabileceğinden, TDF içeren bir tedavi rejimi alan kişilerin D vitamini seviyeleri açısından yakından izlenmeleri ve D vitamini eksikliği tespit edilen kişilere D vitamini takviyesi yapılması önerilir. Ayrıca TDF'nin çocuklarda böbrek yetmezliğine neden olabileceği veya mevcut yetmezliğin ilerlemesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir.

Bazı ilaçlar (NVP, ABC gibi) ciddi hepatite neden olabilir; bazen de erken tanınmadığı takdirde, ya da aynı ilaca tekrar maruz kalındığında yaşamı tehdit eden sistemik hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Nükleozit ve nükleotit analogları insan mitokondriyal DNA polimeraz enzimine düşük afinite göstermektedirler. Bu ilaçların mitokondriyal DNA'ya bağlanabilmesi yan etki mekanizmalarından biridir. Mitokondriyal toksisite sonucunda nadir ancak potansiyel olarak ölümcül

olabilen laktik asidoz gelişebilir.

Tedavinin ilk haftalarında immün restorasyonun meydana gelmesiyle semptomların kötüye gitmesi ya da açığa çıkması şeklinde kendini gösteren, bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYS) adı verilen bir tablo gözlenebilir. HIV enfeksiyonuna mikobakteri (M. avium kompleksi, tüberküloz, BCG aşısına bağlı), kriptokok veya herpes virüsü enfeksiyonunun eşlik etmesi, YYS gelişmesi açısından eğilimi artırır. Hücrel immünite düzeldikçe yangısal cevap güçlenir ve lokal belirtiler ortaya çıkar. Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu, genellikle ART başladıktan sonraki ilk 2-3 ayda ortaya çıkar; tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Bu nedenle de ART başlamadan önce çocuklar HIV enfeksiyonuna eşlik edebilen başka enfeksiyonlar açısından incelenmeli ve fırsatçı enfeksiyon saptandığı takdirde öncelikle bu enfeksiyona yönelik uygun tedavi başlanmalıdır.

CD4 T lenfosit sayısının düşmesi, HIV RNA düzeyinin artması veya klinik kötüleşme durumunda tedavi rejiminin etkili olmadığına karar verilir ve tedavi değiştirilir. İlaça bağlı toksisite ve intolerans, tedavi değişikliğinin diğer nedenleridir. Virolojik başarısızlık durumunda tercih edilen, kullanılmakta olan tüm ilaçların değiştirilmesidir; ancak ilaç etkileşimi ve toksisite gibi nedenlerle bu genellikle mümkün olmaz. Başarısız bir rejimde en azından iki ilacın değiştirilmesi önerilmektedir.

Antiretroviral tedavinin değiştirilmesini gerektiren durumlar Tablo 4.4D’de özetlenmiştir.

Tablo 4.4.D. Antiretroviral tedavi değişikliği yapılması gereken durumlar ¹	
Virolojik Değerlendirme İmmünolojik Değerlendirme	8-12 haftalık tedaviye rağmen çocuk hastalarda istenen virolojik yanıtın [bazal HIV RNA düzeyinin 10 kat (1,0 log10) azalması] elde edilememesi
	4-6 aylık tedaviye rağmen HIV RNA’nın saptanabilir düzeyin altına inmemesi
	Başlangıçta tedavi ile saptanabilir düzeyin altına inen HIV RNA miktarının tekrar artması
	HIV RNA kopya sayısında ≥ 2 yaş çocuklarda 3 kat (0,5 log10) ve < 2 yaş çocuklarda 5 kat (0,7 log10) artış olması
	CD4+ T lenfosit yüzdesi < 15 (immün kategori 3) olan hastalarda % 5 ek düşüş olması
	Mutlak CD4+ T lenfosit sayısında hızlı ve önemli ölçüde düşüş (6 aydan az zamanda % 30’dan fazla düşüş) olması
Klinik Değerlendirme	İlerleyici nörogelişimsel kötüleşme
	Başka nedene bağlı olmayan ve yeterli beslenmeye rağmen tartı alım hızının yavaşlaması ve büyümede gerilik
	Bir klinik kategoriden daha kötü olan kategoriye hastalığın ilerlemesi ²

¹Tedavide değişiklik yapılmadan önce ölçümler bir hafta ara ile en az iki kez tekrarlanmalıdır.

²İmmünolojik ve virolojik bulguları stabil olan hastalarda bir klinik kategoriden diğerine ilerleme, tedavi değişikliği gerektirmeyebilir. Böylece, hastalığın ilerlemesi nörolojik kötüleşme ve büyüme yetersizliği ile ilişkili değilse tedavi değişikliği kararı virolojik ve immünolojik değerlendirme ile verilmelidir.

Tedaviye ilk yanıt [viral yükte en az beş kat (0,7 log10) azalma] tedavi başlandıktan sonraki 4 hafta içinde elde edilmelidir. En yüksek yanıt 12-16 hafta içinde gözlenir. Bu nedenle de HIV RNA başlangıçtan sonraki 4. haftada ve 3-4. aylarda ölçülmelidir. Uygun yanıt elde edildiğinde bundan sonraki HIV RNA incelemeleri 3-6 ay aralarla yapılmalıdır. Yanıt istenilen düzeyde değilse tedavi değişikliği yapılmadan bir kez daha HIV RNA düzeyi ölçülmelidir.

CD4 T hücrelerindeki yanıt ise daha geç ortaya çıkar ve bu nedenle bu hücrelerin sayısı daha uzun aralıklarla (3-4 ayda bir) ölçülmelidir. İmmünolojik yanıtsızlık nedeniyle tedavi değişikliği yapılacaksa, CD4 T lenfosit ölçümü en az bir hafta ara ile iki kez tekrarlanarak elde edilen değerler doğrulanmalıdır. HIV ile enfekte ya da HIV'e maruz kalmış olan tüm bebeklere, 4-6 haftalık olduklarında PCP profilaksisi başlanmalıdır. Bir yaşından büyük çocuklarda ise PCP profilaksisi kararı için CD4 T lenfosit değeri kullanılmalıdır.

Antiretroviral tedavi başlandıktan ya da tedavide değişiklik yapıldıktan sonraki 1-2. haftalarda hastalar ilaç uyumu ve olası yan etkiler açısından klinik olarak, 2-4. haftalarda da virolojik yanıt ve toksisite bulguları açısından laboratuvar ölçümleri ile değerlendirilmelidir. Toksisite görülmezse 2-3 ay aralarla daha seyrek takip yeterli olabilir.

HIV, hata düzeltme mekanizmasından yoksun olduğundan yüksek mutasyon hızına sahiptir ve bu, tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir. Yeni tedavi rejimine geçmeden önce mümkünse ilaç direncine bakılmalıdır. Direnç testi uygulanmış hastalarda tedavinin başarılı olma olasılığı daha yüksektir. Enfekte çocukların dengeli beslenmelerinin sağlanması, somatik büyüme ve nöromotor gelişmelerinin yakından izlemi, en az antiretroviral tedavinin uygulanması kadar önemlidir.

ANTİRETROVİRAL İLAÇLARIN DİĞER İLAÇLAR İLE ETKİLEŞİMLERİ

Antiretroviraller genel olarak CYP450 enzim sistemi ile metabolize edildiğinden, ilaç etkileşimi açısından riskli ilaçlardır. CYP450 izoenzimlerinden CYP3A4, CYP2D ve CYP2C9/19, ilaçların metabolizmasında yer alan önemli izoenzimlerdendir. NRTI'lar, füzyon inhibitörleri ve entegraz inhibitörleri CYP450 sistemi aracılığıyla hepatik metabolizmaya uğramadığı için, bu ilaçlarla başka ilaçlar arasında etkileşim görülme oranı daha düşükken, NNRTI'lar, PI'lar ve maravirok çoğunlukla CYP450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Ayrıca, NNRTI'lar ve PI'lar CYP450 izoformlarının bazılarını inhibe edebilmekte ve/veya indükleyebilmektedirler. Antiretroviraller ve diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler için Liverpool HIV Drug Interaction Checker sitesinden yararlanabilirsiniz ([Bağlantı için tıklayın](#)).

Kaynaklar

1. Adkison KK, et al, Clin Pharmacol Ther. 2018; 103(3):402-408.
2. Andrade A, et al, AIDS Res Hum Retroviruses. 2023; 39(1):38-43.
3. Armenia D, Di Carlo D, Calcagno A, et al. Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. J Antimicrob Chemother. 2017; 72(3):855-865.
4. Beer L, Mattson CL, Bradley H, Shouse RL, Medical Monitoring P. Trends in ART prescription and viral suppression among HIV-positive young adults in care in the United States, 2009-2013. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 ;76 (1): e1-e6.
5. Brown K, et al, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019; 8(4):541-548.
6. Bwakura Dangarembizi M, Samson P, Capparelli EV, et al. Establishing dosing recommendations for efavirenz in HIV/TB-coinfected children younger than 3 years. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019; 81 (4): 473-480.
7. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg oncedailyversusraltegravir 400 mg twicedaily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind,parallel-group, phase 3, non-inferioritytrial. Lancet HIV. 2017; 4(11):e486-94.
8. Cahn P, Madero JS, Arribas JR and GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):143-155.
9. Counselling and HIV/AIDS. UNAIDS Technical update, 2011. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 6 Kasım 2018).
10. Cutrell J, Jodlowski T, Bedimo R. The management of treatment-experienced HIV patients (including virologic failure and switches). Ther Adv Infect Dis. 2020 Jan 20;7:2049936120901395.
11. Database of Antiretroviral Drug Interactions. HIV InSite, UCSF Center for HIV Information. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 19 Aralık 2021)
12. Daar ES, De Jesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed dose bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48week results of a randomised, open-label, multicentre, phase3, non-inferiority trial. Lancet HIV.doi:10.1016/S2352-3018 (18)30091-2
13. Dessie G, Mulugeta H, Wagnew F et al Immunological Treatment Failure Among Adult Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in East Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Ther Res Clin Exp. 2021 Jan 5;94:100621.
14. Dominguez-Rodriguez S, Tagarro A, Palma P, et al. Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days after birth. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019; 82 (5): 483-490.
15. de Maat MM, Ekhart GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. Clin Pharmacokinet. 2003;42(3):223-82
16. de Maat, M.M., et al., Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. J Clin Pharm Ther, 2004. 29(2): p. 121-30.
17. EACS Guidelines version 13.0, Ekim 2025. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 9 Temmuz 2025).
18. Frigati L, Wynberg E, Maritz J, Holgate S, Cotton MF, Rabie H. Antiretroviral treatment initiated in the first month of life. Pediatr Infect Dis J 2017; 36 (6): 584-587.
19. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J et al Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. Clin Dev Immunol. 2012;2012:670957.
20. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al; GS-US-292-1249 Study Investigators. Briefreport: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 73(3):294-298.
21. Gathe JC, Hardwicke RL, Garcia F, et al. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety Over 48 Weeks With Ibalizumab-Based Therapy in Treatment-Experienced Adults Infected With HIV-1: A Phase 2a Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021 Apr 1;86(4):482-489.

22. Gianotti N, Galli L, Poli A et al Residual viremia in HIV-infected patients who continue a two-drug or switch to a three-drug integrase strand transfer inhibitor based regimen. AIDS. 2021 Jul 15;35(9):1513-1516.
23. Ghosn J, Pulido F, Lopardo GD, et al. VOGUE: Non-Inferior Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine Versus Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Adults With HIV-1 Naive to Treatment. Open Forum Infectious Diseases. 2026. doi:10.1093/ofid/ofag471
24. Guo C, Wu Y, Zhang Y et al Transmitted Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-Naive Persons With Acute/Early/Primary HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2021 Nov 24;12:718763. doi: 10.3389/fphar.2021.718763
25. HIV Drug Interactions, University of Liverpool. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 19 Aralık 2021).
26. Hocqueloux L, et al, J Antimicrob Chemother, 2022;78(1):161-168.
27. Hsu, A., G.R. Granneman, and R.J. Bertz. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin Pharmacokinet, 1998. 35(4): p. 275-91.
28. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir treatment-experienced HIV-1-infected adults. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017; 74(2): 193-200.
29. Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of multiple doses of ibalizumab (formerly TNX-355), an anti-CD4 monoclonal antibody, in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Feb;53(2):450-7.
30. Jongbloed-de Hoon M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017, 74(5):571-574.
31. Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, & DRIVE-SHIFT Study Group. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Aug 1;81(4):463-472.
32. Kakuda, T. N., & Fletcher, C. V. (2006). Antiretroviral drug Interactions. In Handbook of Pediatric HIV Care, Second Edition (pp. 360-381). Cambridge University Press. DOI: 10.1017/CBO9780511544781.014
33. Keys to counselling. AIDS Action Newsletter. Issue 24 London. AHRTAG, 1994. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 6 Kasım 218).
34. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, et al. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. PLoS One. 2016 Jun 10;11(6):e0156099.
35. Kosalaraksa P, Boettiger DC, Bunupuradah T, et al. Low risk of CD4 decline after immune recovery in Human Immunodeficiency Virus-infected children with viral suppression. J Pediatric Infect Dis Soc 2017; 6 (2): 173-177.
36. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. Infect Dis Clin North Am. 2019 Sep;33(3):707-742.
37. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. Trends Pharmacol Sci. 2021 Nov 3:S0165-6147(21)00193-0.
38. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, & BRIGHT Trial Team. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1232-1243.
39. Mercure J, ve ark. Open Forum Infect Dis. 2025;12(10):588.
40. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM & ACTG A5353 Study Team Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. J Antimicrob Chemother. 2019 May 1;74(5):1376-1380.
41. Oly V, Burdet C, Landman R, et al. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Abstract 458. February 13-16, 2017; Seattle, WA.
42. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):33-42.

43. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al ARIA study team. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2017 Dec;4(12):e536-e546.
44. 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. Drug Interactions: overview. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 16 Aralık 2021).
45. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 7 Kasım 2025)
46. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother*. 2011;45:317-24
47. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, et al. Dolutegravir use at conception - additional surveillance data from Botswana. *N Engl J Med*. 2019; 381 (9): 885-887.
48. Riddell J 4th. 2018 IAS-USA Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy for HIV: Building on Decades of Progress. *JAMA*. 2018;320(4):347-349. doi:10.1001/jama.2018.9184
49. Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, et al DOLAM study group. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DOLAM): a randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2021 Aug;8(8):e463-e473.
50. Roskam-Kwint M, et al, *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9):2430-2434.
51. Ryom L, Lungren JD, El-Sadr W, et al for D:A:D. Association between Cardiovascular Disease & Contemporarily Used Protease Inhibitors. [Oral, LateBreaker Presentation]. In: Abstracts of 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic
52. Infections (CROI 2017) Program and Information Book (Seattle, Washington, February 13-16, 2017). 2017 CROI Foundation/International Antiviral Society-USA.128LB.
53. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.*JAMA*.2018;320(4):379-396.
54. Sandkovsky U, et al. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(2):142-7.
55. Sax PE, De Jesus E, Crofoot G, et al. A randomized trial of bictegravir or dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide (F/TAF) followed by open label switch to bictegravir/F/TAF fixed dose combination. ID Week; October 4-8, 2017; San Diego, CA.
56. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082.
57. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol* 2017; 46 (2): 453-465.
58. Shiao S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS* 2017; 31 (3): 355-364.
59. Somer A, Hatipoğlu N. HIV Enfeksiyonu ve Pediatrik AIDS. In: Somer A, Salman N, Yalçın I (eds). *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları* 2nd ed. Istanbul: Selen Yayıncılık, 2015: 527-550.
60. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(11):1794-1797.
61. Tools for evaluating HIV voluntary counselling and testing. UNAIDS/02.39E, Mayıs, 2000;52-57. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 6 Kasım 2018).
62. Walubo, A. (2007). The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 3(4), 583-598. doi:10.1517/17425255.3.4.583

63. Weichseldorfer M, Reitz M, Latinovic OS. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 27;13(11):1798.
64. WHO. Counselling for HIV/AIDS. A Key to Caring. For policy makers, planners and implementers of counselling activities. Geneva, WHO/GPA, 1994.
65. WHO report. Guidelines for implementing HIV/AIDS counselling, 2011.
66. World Health Organization (WHO). Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. WHO website. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim Eylül 2018).
67. Zash R, Holmes L, Diseko M et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019; 381:827-840.

BÖLÜM V
GEBELİK VE HIV
Bölüm Editörü
Yeşim Taşova

Yazarlar

Aslıhan Candevir, İlker Devrim, Behice Kurtaran, Mehmet Serdar Kütük, Yeşim Taşova

Bu bölümde çok sayıda değişiklik olması sebebiyle düzenlemeler renklendirilmemiştir.

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE KONSEPSİYON VE KONTRASEPSİYON

Doğurganlık çağındaki HIV ile enfekte kadınlar hem tanı aldığı anda hem de takip sırasında üreme hedefleri hakkında sorgulanmalı ve üreme konusunda sürekli danışmanlık almalıdır. Eğer o sırada gebe kalmak isteği yoksa kişi, kontrasepsiyon hakkında bilgilendirilmeli ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanına yönlendirilmelidir.

HIV ile enfekte kişilerde kontrasepsiyon

Hâlihazırda gebelik planlamayan kadınlarla uygun kontrasepsiyon yöntemleri (hormonal veya RİA) tartışılmalı, yöntemin seçiminde ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalı ve ARV ilaçların kontraseptif metodun etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır. Doğum kontrol yönteminin etkinliğini bozabileceğinden EFV kullanımından kaçınılmalı, ayrıca kobisistat ve ritonavir ile güçlendirilmiş rejimlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Güçlendirilmiş rejimler bazı kontraseptif yöntemlerle birlikte kullanılabilir. Kullanılmadığı durumlarda RİA, etkinliğinin yüksek, güvenliğinin iyi olması ve diğer ilaçlarla etkileşiminin olmaması nedeniyle tercih edilebilir. CYBE ve HIV bulaşma riski, kontrasepsiyon danışmanlığı sırasında dikkatlice tartışılmalıdır.

Kontraseptif ilaçlar ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler için [Liverpool Üniversitesi HIV Drug Interactions](#) sayfasından yararlanabilirsiniz.

HIV ile yaşayan kişilerde konsepsiyon

Üreme sağlığı ile ilgili konular, özellikle serolojik durumu farklı olan çiftlerde olmak üzere, tüm partnerlerle öncelikli olarak ele alınmalı ve tartışılmalıdır.

Serolojik açıdan benzeşik olmayan çiftlerde konsepsiyon

Gebelik planlanıyorsa, her iki partnerin de cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) açısından taranması ve gerekirse tedavi edilmesi kuvvetle önerilir.

HIV ile yaşayan ve gebe kalmayı isteyen kadınlarda antiretroviral tedavi için, “Gebe kadınlarda antiretroviral tedavi” bölümüne bakınız. Tablo 5.2

HIV ile yaşayan partnerin virolojik açıdan baskılanmış olduğu çiftler

Antiretroviral tedavi ile viral yükün saptanamaz olduğu durumlarda cinsel ilişkiyle bulaşma olmadığının kanıtlanmış olması nedeniyle, bu çiftlerde prezervatif kullanmadan cinsel ilişki, gebelik için önerilen yöntemdir.

HIV ile yaşayan partnerin virolojik baskılanma durumunun tutarsız olduğu veya bilinmediği çiftler

Bu tür durumlarda HIV ile yaşayan eşte virolojik baskılanmanın beklenmesi önerilmekle birlikte, yumurtlama döneminin takibiyle belirlenen en yüksek doğurganlık dönemlerinde prezervatif kullanılmadan cinsel ilişkiye girilmesi ve bu dönemde HIV negatif partner için TÖP kullanılması, alternatif bir yöntem olabilir. Erkek eşin HIV negatif, kadının HIV pozitif olduğu durumlarda periovulatuvar dönemde evde veya bir sağlık kuruluşunda erkek partnerden alınan semen ile yardımcı dölleme, erkek eşe bulaşma riskini tamamen ortadan kaldıran bir seçenektir.

Erkek partnerin HIV pozitif olduğu durumda yardımcı üreme teknikleri kapsamında sperm yıkama yöntemi uygulanabilir.

İki eşin de HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon

İki eşin de HIV pozitif olduğu durumda, eşler ART kullanıyor ve viral yük baskılanmışsa HIV süperenfeksiyonu veya dirençli bir köken ile enfeksiyon riski ihmal edilebilir düzeydedir; kadının kondomsuz ilişki ile doğal yoldan gebe kalması mümkündür.

HIV pozitif partneri olan HIV negatif erkeklerin izlenmesi

HIV pozitif eşi gebe kalmaya çalışan HIV negatif erkeklere, eşi için baskılayıcı ART, TÖP ve TSP gibi HIV bulaşmasını önleme yöntemleri konusunda düzenli olarak danışmanlık verilmelidir. Eğer HIV pozitif eşin viral yükü baskılanmış değilse, HIV negatif eşin TÖP kullanması ve gebelik gerçekleşinceye dek her 3 ayda bir HIV testi yaptırmayı önerilir. Pozitif partnerin virolojik olarak baskılanmış olması durumunda gebeliğin doğal yolla olabileceği konusunda eşlere bilgi verilmelidir.

GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavi edilmesi, hem gebe kadının sağlığı ve esenliği hem de bebeğin HIV ile enfekte olmadan doğması açısından son derece önem taşımaktadır. Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisine genel yaklaşım Tablo 5.1’de, antiretroviral rejimin seçimi Tablo 5.2’de gösterilmiştir.

Tablo 5.1 Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisinde genel yaklaşım

Amaç	Annenin sağlık durumunu en üst seviye çıkarmak ve perinatal HIV bulaşmasını ve partnere bulaşmayı önlemektir. Bu hedeflere ulaşmak için gebelik sırasında HIV RNA'nın tam baskılanması ve bu seviyenin korunması hedeflenmelidir. Perinatal bulaşı en aza indirmek için ARV ilaçlar kadına doğumdan önce ve doğum sırasında, bebeğe ise doğumdan sonra verilmelidir. Plazma HIV RNA'sınının saptanamaz düzeyde olması HIV'in dikey bulaşma riskini %1'in altına düşürür, gebeliğin sorunsuz sonlanmasını sağlar, bulaşma riskini azaltmak için elektif sezaryen doğum ihtiyacını en aza indirir ve antiretroviral ilaçlara direnç gelişme riskini azaltır. Gebeliğin sonlarında virolojik baskılanmanın olmaması, virolojik başarısızlığa bağlı olabileceği gibi, ART'nin baskılamaya yetecek kadar uzun süre boyunca kullanılmamış olduğuna da işaret edebilir. Doğum zamanında plazma HIV RNA düzeyinin <50 kopya/mL olması tercih edilir. Bunun için tedavi başlanmadan önceki bazal viral yük ve bu hedefe ulaşmak için gereken süre en önemli göstergedir.
İlk değerlendirme	Tüm gebe kadınlar HIV açısından doğum öncesi dönemde değerlendirilmelidir. HIV pozitif gebe kadınlarda ilk olarak HIV enfeksiyonunun durumu ve bireyin diğer özellikleri değerlendirilmeli ve ART başlamak, başlanmış tedaviyi sürdürmek veya değiştirmek için planlanma yapılmalıdır Bu değerlendirmenin kapsamı için bakınız Bölüm III. HIV pozitif olgunun izlemi.
Antiretroviral direnç	ARV ilaçlarda direnç çalışmaları ART başlamadan/değiştirmeden önce, HIV RNA seviyeleri eşik değerin üzerinde (>500-1000 kopya/mL) ise yapılmalıdır. Antiretroviral direnç testleri ve yorumu için bakınız Bölüm III. HIV pozitif olgunun izlemi.
ART başlama zamanı	İdeal olan ART'nin hemen başlanmasıdır. Gebe kalma niyeti olan kadınlarda ise viral baskılanmanın gebe kalmadan önce sağlanmış olması tercih edilir. Elit kontrol sağlayanlar da dâhil olmak üzere HIV ile yaşayan tüm gebe kadınlara, CD4+T lenfosit sayısına veya plazma HIV RNA düzeyine bakılmadan, perinatal bulaşı engellemek için en erken sürede ART başlanmalıdır. Gebelik tedaviye başlamanın önünde bir engel değildir. ART başlamak için direnç sonucu beklenmez. Bulantı, kusma gibi nedenler ile ilk trimesterde tedavi alamayan gebelerde tedaviye, ikinci trimesterde annenin durumuna göre mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır. Gebeliğin en geç 24. haftasına kadar tedavi başlanmış olmalıdır. Ancak viral yükün >100 000 kopya/mL ve CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması durumunda ilk trimesterde tedaviye mutlaka başlanmalıdır.
ART alırken gebelik planlayan/gebe kalan ve doğum sırasında HIV tanısı alan kadın	Gebe olmayan yetişkinlerin tedavisi için önerilen rejimler, gebelikte kullanımının uygun olduğuna dair yeterince veri bulunması koşulu ile gebe kadınlarda da kullanılabilir. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa hâlihazırdaki ART rejimine devam edilir. Gebelikte kontrendike ilaç/rejim kullanılıyorsa değiştirilir. Tedavinin değiştirilmesi viral yükte artışa neden olarak hastalığın ilerlemesine, bağışıklık durumunun bozulmasına ve perinatal HIV bulaşma riskinin artmasına yol açabilir. Tedavi değiştirildiğinde klinisyenler yeni rejimin tolere edilebilirliğini yakından izlemeli, yan etkileri değerlendirmeli ve viral yükü daha yakından (1-2 ayda bir) izlemelidir .
ART hiç kullanmamış iken gebe kalan kadın	Tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.

İkinci/üçüncü trimesterde takip edilmeye başlanan kadın	ART'ye hemen başlanması, viral yükü hızla düşürebilmek için INSTI içeren bir rejim tercih edilmesi önerilir ve viral yükün doğum sırasında saptanamaz seviyeye indirilmesi hedeflenir. HIV RNA düzeyini hızlı düşürmek ve doğum anında viral yükün saptanamaz seviyelere inmesini sağlamak için INSTI grubu ilaçlardan birinin (tercihen DTG veya BIC) kullanılması önerilir. RAL günde iki kez doz gerektirdiği ve genetik bariyeri BIC ve DTG'ye göre daha düşük olduğu için alternatif ilaçtır. Doğum sırasında HIV tanısı alan kadınlar için mümkün olduğunca hızlı, son nesil INSTI içeren bir antiretroviral rejim başlanmalı, doğum sezaryen ile yapılmalı ve doğum boyunca IV ZDV kullanılmalıdır.
Üçüncü trimesterde viral yükü saptanır seviyede olan kadın	ART kullanmakta olan, ancak virolojik baskılanma sağlanmamış kadınlar, tedaviye uyum ve genotipik direnç açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Antiretroviral ilaçlarla diğer ilaçlar ve gıdalar arasındaki etkileşimler ve gebelikte ilaç düzeylerini etkileyen farmakokinetik değişiklikler gibi katkıda bulunan faktörler dikkate alınmalıdır. Bu faktörlere müdahale edildikten sonra, 2 ila 4 hafta içinde viral yük tekrarlanmalıdır. Bu değerlendirmelerden sonra HIV RNA düzeyi hala yüksek ise tedaviyi değiştirme veya mevcut rejime INSTI ekleme seçenekleri düşünülmelidir.
Gebelik sırasında ART ilaçlarının kesilmesi ve değiştirilmesi	Gebelik boyunca ART kesinlikle kesilmemelidir. Ciddi toksisite, gebeliğe bağlı tedaviye yanıtız hiperemesis, akut hastalık, oral alımı kısıtlayan planlı cerrahi girişim durumunda tedavi kısa süreli kesilebilir. Ancak her koşulda ART'ye en geç 24. gebelik haftasında başlanmış olmalıdır. Tedvi kesilecekse rejimdeki ilaçların hepsi birden kesilmeli ve kesintiye neden olan durum ortadan kalktıktan sonra en kısa sürede tam ve etkili bir ART rejimi yeniden başlatılmalıdır. Gebelik sırasında herhangi bir nedenle ART'de değişiklik yapılması düşünüldüğünde, bilinçli karar vermeyi desteklemek için hastaya danışmanlık verilmesi önerilir.

Gebelerde antiretroviral rejimin seçilmesi

Gebelerde antiretroviral rejimin seçiminde dikkat edilecek hususlar Tablo 5.2'de özetlenmiştir.

- » Gebelik sırasında ve gebe kalma potansiyeli olan/gebe kalmaya çalışan kadınlar için hangi ARV ilaçların kullanılacağına ilişkin seçim, hasta ve fetus için bilinen ve potansiyel riskler ve faydalar tartışıldıktan sonra doktor ve hasta tarafından ortak bir karar ile belirlemelidir. Antiretroviral ilaçların seçilmesinde bireysel düzeydeki faktörler dikkate alınmalıdır. Antiretroviral ilaç rejimini seçerken eşlik eden hastalıklar, hastanın yaşam koşullarına uygunluk, yan etkiler, ilaç etkileşimleri, direnç testi sonuçları, farmakokinetik özellikler ve gebelikte kullanım deneyimi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.
- » Gebelik sırasında fizyolojik ve dağılım hacminde meydana gelen değişiklikler, ilaç konsantrasyonlarını ve ilaçların viral replikasyonu baskılama etkinliğini etkileyebilir. Özellikle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde viral geri tepme bulaşma riskini artırabilir ve doğum yönetimi üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir. Klinisyenler, bu nedenlerle özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde farmakokinetik değişikliklerin bazı antiretroviral ilaçların plazma düzeylerinin düşmesine yol açıp açmayacağını ve dozların artırılması, daha sık doz aralıkları, rejimi güçlendirme, viral yükü daha sık izleme veya ART rejiminde değişiklik yapma gibi olasılıkları değerlendirmelidir. Her vizitte ART uyumunun değerlendirilmesinin yanı sıra, sosyal hizmetlere, ruh sağlığı ile ilişkili hizmetlere gereksinim olup olmadığı da değerlendirilmeli, madde ve/veya sigara kullanımı

sorgulanmalı ve bu alışkanlıklardan kurtulmak için destek gereksinimi dikkate alınmalıdır.

- » Hâlihazırda ART almakta olan ve gebelik takibi için başvuran HIV ile yaşayan kadınlar, rejimin tolere edilmesi, güvenli olması ve viral replikasyonu baskılamada etkili olması koşuluyla, mevcut ART rejimlerine devam edebilirler. Ancak her rejimin ve içeriğinin bu açıdan ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir.
- » Viral yük gebeliğin 36. haftası da dâhil olmak üzere her iki ayda bir ölçülmelidir.
- » Gebelik nedeniyle bir ART rejimine başlama, devam etme ya da rejimi değiştirme kararı verilirken, yukarıda söz edilen potansiyel etkiler, gebeliğin mümkün olduğunca erken dönemlerinde gözden geçirilmelidir. İlaç değişikliği, kullanılacak olan ilacın/rejimin gebelikte kullanımına ilişkin verilerin yetersiz olması durumunda ise, bu durum gebe kadına açıklanmalı ve onun mevcut rejimi değiştirme kararı/istekliliği dikkate alınmalıdır.
- » Klinisyenler, bu tedavi rejimlerinin kadınlar ve bebekler açısından yararları kadar olası zararları konusunda da bilinçli olmalıdır. Kadınlara, gebelikte hangi ARV ilaçların kullanılabildiği, kendisi ve fetüs için bilinen ve potansiyel yarar ve risklerin ne olduğu hakkında danışmanlık verilmesi kritik önem taşımaktadır ve kadının bu konuda bilinçli bireysel karar vermesi teşvik edilmelidir.
- » Gebelikte viral yükün düzenli olarak izlenmesi, viral baskılanmanın olup olmadığını hızlı bir şekilde tespit etmek için gereklidir (bkz. Tablo 5.3). Bazı antiretroviral ilaçlarda (ikinci ve üçüncü trimesterde düzeyleri düşen ve gebelikte kullanımına ait verilerin sınırlı olduğu ilaçlar) bu takip daha sık olmalıdır (1-2 ayda bir)
- » Daha önce ART kullanmış, ancak hâlihazırda kullanmayan kadınların ART rejimi seçilirken, klinisyenlerin önceki rejimler, tedaviyi kesme öyküsü, virolojik etkinlik, ilaçlara tolerans, laboratuvar parametreleri (örn HLA-B*5701 dahil) daha önceki direnç testlerinin sonuçları ve tedaviye uyumun önündeki engeller gibi unsurları ayrıntılı olarak gözden geçirmelidir. ART, antiretroviral ilaç direnç testi sonuçları alınmadan önce yeniden başlatılmalıdır. Gerekirse, direnç testlerinin sonuçlarına göre ART değiştirilmelidir.
- » HIV ile yaşayan tüm gebe kadınlar ve gebelik planlayan doğurganlık çağındaki kadınlar, nöral tüp defekti riskini önlemek için günde en az 400 µg folik asit almalıdır.

Tablo 5.2. Gebe kadınlarda antiretroviral tedavi**İlk seçenek rejimler****2 NRTI + INSTI**

TDF/3TC + DTG TDF/FTC+ DTG TAF/FTC+DTG	» Bazı jenerik TDF formlarında, fumarat yerine fosfat, maleat ve süksinat tuzları kullanılır. Bunlar birbirinin yerine kullanılabilir. » TDF renal toksisiteye neden olabileceğinden, gebe kadın yakından izlenmelidir. » TAF/FTC + DTG kombinasyonu yetişkin kadınlarda tedaviye bağlı obeziteye diğer ilaçlara göre daha fazla neden olmaktadır. » DTG antasitlerden ve divalent katyonları olan ilaçlardan (Ca ve Fe gibi) 2 saat önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır. Erken (akut veya yakın zamanda) HIV enfeksiyonu olan ve TÖP amacıyla uzun etkili CAB ile temas öyküsü bulunan kişilerde INSTI direnç mutasyonları hakkındaki endişeler nedeniyle ilk tedavi seçeneği INSTI temelli bir rejim olmamalıdır. Bu tür olgularda genotip testi ile INSTI direnç mutasyonlarının olmadığı kanıtlanmadığı sürece DRV/r temelli rejim tercih edilmelidir.
TAF/FTC/BIC	» Gıda gereksinimi yok. » Gebelikte dozun ayarlanması gerekmez. » Virolojik baskılama oranları yüksektir. » Gebelikte farmakokinetik ve güvenlik verileri, antiretroviral deneyimsiz kişilerde, yeterli etkinlik ve güvenliliğe sahip olduğunu göstermiştir. » İlaç seviyeleri, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde, gebe olmayan veya doğum sonrası dönemde bulunan kişilerdekine göre daha düşüktür ve BIC için gebeliğin ilerleyen dönemlerinde DTG'ye göre daha fazla azalmaktadır; ancak bu koşullarda dahi viral yükü baskılayabildiği görülmüştür. » Vücut ağırlığında aşırı artışa neden olduğuna dair endişeler vardır. » BIC antasitlerden ve divalent katyonları olan ilaçlardan (Ca ve Fe gibi) 2 saat önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır. INSTI direnç mutasyonları hakkındaki endişeler nedeniyle erken (akut veya yakın zamanda) HIV enfeksiyonu olan ve TÖP amacıyla uzun etkili CAB kullanmış olan kişilerde BIC/TAF/FTC ilk tedavi seçeneği olarak önerilmez. Bu tür durumlarda, genotip testi ile INSTI direnç mutasyonlarının olmadığı kanıtlanmadığı sürece DRV/r tercih edilmelidir.

2 NRTI + PI/r

TDF veya TAF/3TC veya FTC + DRV/r 600/100mg X 2/gün	» Yiyecekler ile beraber alınmalıdır. » TDF ile ilgili uyarılar yukardakiler ile aynıdır. » TAF veya TDF ve 3TC veya FTC temelli NRTI omurgasına sahip DRV/r, erken (akut veya yakın zamanda) HIV enfeksiyonu olan ve TÖP amacıyla uzun etkili CAB kullanma öyküsü olan kişilerde ilk tedavi için tercih edilen rejimdir. » Gebelik sırasında DRV/r 800/100 mg qd seviyelerinin düşmesi nedeniyle tek dozlu bu kombinasyon gebelikte ilk seçenek ART olarak önerilmez; ancak bu ilacı kullanırken gebe kalmış ve viral yükü saptanamaz düzeyde olan kadınlarda yakın takip ile kullanılmaya devam edilebilir. » DRV/c, hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde DRV ve COBI konsantrasyonlarının önemli ölçüde düşük olması nedeniyle gebelik sırasında önerilmez. » DRV/r, yalnızca belirli durumlarda (örneğin, genotip testinin yapılamadığı veya INSTI direnç mutasyonlarının gösterildiği veya uzun etkili CAB'ye maruz kalmış kişiler) başlangıç tedavisi için tercih edilen PI'dir.
---	--

Alternatif rejimler	
2 NRTI + INST	
TDF/3TC veya FTC + RAL 2 X 400 TAF/FTC + RAL 2 X 400 mg	» TDF ile ilgili uyarılar yukarıdakiler ile aynıdır. » Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanımı hakkında veri olmadığı için gebelerde bu ilacın kullanımı önerilmez. » Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, RAL emilimini en üst seviyeye çıkarmak için RAL kullanımından 2 saat öncesinden 6 saat sonrasına kadar bu preparatların kullanılmaması gerekir.
2 NRTI + NNRTI	
TDF/3TC veya FTC + EFV TAF/FTC + EFV TDF/FTC/EFV	» Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir. » TDF ile ilgili uyarılar yukarıdakiler ile aynıdır. » EFV, HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına karşı aktif değildir » Kişi depresyon ve intihar eğilimi açısından gözlenmelidir.
TDF/3TC veya FTC + RPV TAF /FTC + RPV TDF/FTC/RPV TAF/FTC/RPV	» RVP kullanımı için CD4 sayısı >200 hücre/μL ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL olmalıdır. » İkinci ve üçüncü trimesterde RPV'ye maruz kalma oranı daha düşüktür; viral yük daha sık izlenmelidir. » RPV, HIV-2'ye karşı aktif değildir. » Gebelere mide bulantısı için sıklıkla reçete edilen anti-H2 veya proton pompası inhibitörleri ile aynı anda kullanılmamalıdır; kişiye potansiyel etkileşimler ve ilaçların zamanlaması hakkında bilgi verilmelidir. » Yemekle birlikte alınmalıdır.
2 NRTI + PI/r	
ABC/3TC + DRV/r 600/100 mg X 2 gün	» Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır. » Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57.01 negatif olmalıdır. » Yemekle birlikte alınmalıdır. » DRV/r ile ilgili uyarılar bu tablodaki "Önerilen Rejimler" bölümündeki gibidir.

RAL'in direnç bariyerinin DTG'ye göre daha düşük olması ve günde iki kez kullanılması nedeni ile RAL + 2 NRTI rejimi DHHS kılavuzunda gebeler için alternatif rejimler arasında yer alır.

Gebelikte kullanılabilecek diğer ART rejimlerinde dikkat edilmesi gereken durumlar

Gebelikten önce TÖP amacıyla uzun etkili CAB kullanımı

ART başlamadan önce INSTI direnç mutasyonlarının taranmasını da kapsayan genotip direnç testi yapılmalıdır. Ancak ART, direnç testi sonuçlarını beklemeden, mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Bu kişilerde ritonavir ile güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü kullanılması önerilir. Bu bağlamda DRV/r + (TAF veya TDF) + (FTC veya 3TC) tercih edilen rejimdir.

Gebelikte uzun etkili CAB/RPV rejiminden oral rejime geçilirken, geçiş zamanlaması, uzun etkili enjekte edilebilir formülasyonun uzun yarı ömrü (ortanca 5,6-11,5 hafta) ve ilacın ≥12 ay süre boyunca kalıcı olduğu dikkate alınmalıdır. Uzun etkili CAB/RPV enjeksiyonları kesildiğinde, son enjeksiyondan en geç 1 ay sonra alternatif bir tam baskılayıcı ARV rejiminin başlatılması önerilmektedir.

İkili ART rejimleri

DTG/3TC ve DTG/RPV, gebe olmayan kişilerde standart üçlü ilaç rejimine benzer etkinlik

sergilemektedir. Ancak gebelikte kullanımla ilgili mevcut verilerin yetersiz olması nedeniyle gebelikte başlangıç rejimi olarak kullanılmaları önerilmemektedir. RPV plazma konsantrasyonları gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde azalır ama bu azalma COBI içeren rejimlerde görülen azalmalardan daha azdır ve çoğu gebelikte yeterli seviyeler sağlanır. Gebelikten önce DTG/3TC veya DTG/RPV rejimini kullanmakta olan ve virolojik baskılanması başarılı bir şekilde devam eden gebe kadınlar, bileşen ilaçların gebelikte kullanılması önerildiğinden, viral yükün gebelik boyunca daha sık (1-2 ayda bir) takip edilmesi koşuluyla bu rejimi kullanmaya devam edebilir.

Biktegravir temelli rejimler

Viral yükü yüksek etkinlik ile baskılaması, iyi tolere edilmesi, ilaç direncine karşı yüksek genetik bariyere sahip olması ve çift NRTI omurgası (TAF/FTC) ile gebelerde dozun ayarlanmasına gerek olmadan günde bir kez kullanılabilmesi nedeniyle başlangıç tedavisinde tercih edilen INSTI grubu bir ilaç olarak sınıflandırılmıştır. Ancak üçüncü trimesterde tedaviye başlayan kişilerde kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir.

INSTI temelli diğer rejimler

EVG gebelikte ilaç düzeylerinin yetersiz olması, CAB ise tedavi deneyimsiz gebelerde güvenlilik ve etkinlik verilerinin yeterli olmaması nedeniyle önerilmez.

Uzun etkili CAB + RPV

İnsanlarda teratojeniteyi değerlendirmek için yeterli veri yoktur. Sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite kanıtı yoktur.

DOR veya DOR/TDF/FTC

Gebelikte farmakokinetik, toksisite ve etkililiğe ilişkin veriler sınırlıdır. İlk çalışmalar üçüncü trimesterde ilaç düzeylerinin düşebileceğini ortaya koymaktadır.

Gebelerde kullanımı başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen antiretroviral ilaçlar ve rejimler

COBI içeren rejimler

Gebelerde kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Plasentadan fetüse geçişi sınırlıdır. İkinci ve üçüncü trimesterlerde plazma seviyesi düşüktür. Bu nedenle COBI içeren tüm rejimlerin (örn., ATV/c, DRV/c, EVG/c) değiştirilmesi, değiştirilemiyorsa HIV RNA düzeylerinin sık aralıklar ile takip edilmesi gerekir.

COBI içeren bir rejime devam edilirse, ilaçlar yemekle birlikte alınarak ve uygulama talimatlarına uyularak (örn., demir ve kalsiyum içeren vitaminlerin kullanımı için zaman aralığı bırakılması) emilimin en iyi seviyede sağlanması gerekir.

COBI bileşeninin RTV ile değiştirilmesi muhtemelen etkinliği artıracak, ancak beraberinde ilaç yükü de artacaktır. Bu durumda hem ATV hem DRV'nin RTV dozu da artırılmalıdır. EVG/c/TDF/FTC veya EVG/c/TAF/FTC rejiminde ise hem verilerin doz değişikliği önermek için yeterli olmaması, hem de bu ilaçların tek tabletli kombinasyon şeklinde formüle edilmiş olması nedeniyle COBI'yi RTV ile değiştirme seçeneği söz konusu değildir.

Özel durumlar dışında gebelikte ilk kullanım için tavsiye edilmeyen antiretroviral ilaçlar

NVP, LPV/r, ETR, MVC ve T-20 bu ilaçlar arasında sayılabilir. NVP ve LPV/r dışında bu ilaçların, gebelik sırasında farmakokinetikleri, güvenliliği ve etkinliği hakkındaki veriler sınırlıdır. Ancak, yoğun ART deneyimi olan hastaların, gebelik sırasında bu ilaçlara başlaması veya devam etmesinin gerekli olabileceği durumlar mevcuttur.

Gebelikte kesinlikle kullanılmaması gereken antiretroviral ilaçlar ve rejimler

d4T, ddl, FPV, FPV/r, IDV, IDV/r, NFV, RTV (tek PI olarak), SQV, SQV/r, TPV, TPV /r veya üç NRTI içeren ARV rejimleri (örn., ABC/ZDV/3TC) gebelik sırasında kullanılmamalıdır; bu ilaçları alırken gebe kalan kadınlar önerilen diğer rejimlerden birine geçmelidir.

ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ

Dünya Sağlık Örgütü anneden bebeğe HIV bulaşmasının önlenmesi programlarında aşağıdaki başlıkları içeren kapsamlı bir yaklaşımı desteklemektedir:

1. Üreme çağındaki kadınlar arasında yeni HIV enfeksiyonlarının önlenmesi
2. HIV ile yaşayan kadınlar arasında istenmeyen gebeliklerin önlenmesi
3. HIV ile yaşayan bir kadından bebeğine HIV bulaşının önlenmesi
4. HIV ile yaşayan annelere, çocuklarına ve ailelerine uygun tedavi, bakım ve desteğin sağlanması.

Anneden bebeğe HIV bulaşını önlemenin birinci basamağı, annede HIV enfeksiyonunun erken tanımlanmasıdır. Bu bağlamda, riskli cinsel aktivitesi olan tüm kadınlara düzenli olarak ve gebe kadınlara da gebeliğin ilk trimesterinde ve üçüncü trimesterde, özellikle de doğuma yakın zamanda HIV tarama testinin yapılması önerilir.

Gebelik sırasında antiretroviral tedavi kullanmayan HIV ile enfekte kadınlarda yenidoğana kümülatif bulaşma riski %15-45'dir. Emzirme, bulaşma riskini %5-20 arttırmaktadır. Perinatal HIV enfeksiyonu, HIV tanı testlerinin daha sık kullanılması, antiretroviral profilaksi, planlanmış sezaryen ve emzirmenin engellenmesi ile son yıllarda önemli ölçüde azalmış ve Avrupa ve ABD'de %1'in altına düşmüştür. Perinatal HIV bulaşının önlenmesinin en kritik komponenti, gebelik sırasında virolojik baskılanmanın olabildiğince erken ve en güçlü şekilde sağlanabilmesi için ART kullanılmasıdır. Çünkü HIV'in bulaşma olasılığı, annedeki viral yük düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Eğer viral yük mevcut testlerde tespit edilemeyecek düzeyde ise, bulaş olasılığı çok düşüktür. Yapılan son çalışmalar gebelikten önce ART başlanan ve doğum öncesi viral yükleri belirlenemeyen seviyede olan kadınların çocuklarında perinatal bulaş riskinin %0 olduğunu göstermiştir. Bu nedenle gebe kadında viral yükün düşürülmesi ve immün durumun düzeltilmesi büyük önem taşımaktadır.

Perinatal bulaşma riskini en aza indirmek için, anne adayları antepartum ve intrapartum dönemde ART kullanmalı, doğumdan sonra da yenidoğana ART verilmelidir; gebe kadın ve yenidoğanın uygun şekilde izlenmesi de kritik öneme sahiptir. HIV ile enfekte gebe kadının izleminde istenecek virolojik ve immünolojik göstergeler Tablo 5.3'de sıralanmıştır.

Tablo 5.3. HIV ile enfekte gebe kadının virolojik ve immünolojik parametrelerinin izlemi

İstenecek virolojik ve immünolojik parametre	HIV ile enfekte gebenin izlem periyotları
HIV RNA	İlk ziyarette; ART başlandıktan (veya değiştirildikten) 2-4 hafta sonra HIV RNA saptanabilir düzeyin altına ininceye kadar aylık Daha sonra gebelik boyunca en az 3 ayda bir ^a
CD4+ T lenfosit yüzdesi ve sayısı	İlk antenatal başvuru ve gebelik sırasında her 3 ile 6 ayda bir ^b
Direnç testi	ART rejimlerine başlamadan ya da değiştirmeden önce ^c

^aHIV RNA düzeyleri doğumun şekli ve yenidoğanın optimal tedavisi ile ilgili kararları vermek için yaklaşık 34 ila 36 haftalık gebelikte değerlendirilmelidir.

^bKarma ART alan, viral yükü baskılanmış gebelerde eğer CD4+ T lenfosit değeri fırsatçı enfeksiyon riski açısından eşik değerin üzerinde ise takip 6 ayda bir gerçekleştirilebilir.

^cTest yakın zamanda yapılmışsa tekrara gerek yoktur. HIV RNA seviyeleri direnç testi için eşik değerinin (500-1,000 kopya/mL)  zerinde olan, daha önce ART kullanmamış veya ART kullandığı halde suboptimal yanıt veren gebe kadınlarda HIV ilaç direnci testi yapılmalıdır. Ancak bu testin sonuçları beklenirken tedavi geciktirilmemelidir.

Fetal genetik değerlendirme için öncelikle girişimsel olmayan testler tercih edilmelidir. Girişimsel testlerin yapılmasının kaçınılmaz olduğu durumlarda, transamniyotik amniyosentez işlemi teorik olarak en uygun seçenektir. Amniyosentez, HIV ile yaşayan gebelerde ancak etkili bir ART rejiminin başlatılmasından sonra ve ideal olarak viral yük negatif saptandığında yapılmalıdır. HIV RNA  l m  saptanabilir düzeyde olan ve amniyosentez yapılması gereken gebe kadınlarda bir uzmana danışılması önerilir.

Doğumun şekli

Antepartum ART uygulanmasına bakılmaksızın, HIV RNA düzeyleri >50 kopya/mL olan veya viral yükü bilinmeyen kadınlarda, HIV'in perinatal bulaşma olasılığını en aza indirmek amacıyla, gebeliğin 38. haftasında planlı sezaryen uygulanması önerilmektedir. Viral yükü <50 kopya/mL olanlarda sezaryenin vajinal doğuma göre bir avantajı gösterilmemiştir. Bu nedenle ART baskısı altında olan, doğum sırasındaki viral yükü <50 kopya/mL ve/veya negatif olan ve obstetrik bir komplikasyonun beklenmediği gebelerde vajinal doğum bir seçenek olarak düşünülebilir. Gebelik sırasında, özellikle de doğuma yakın zamanda primer HIV enfeksiyonu tanısı konulduğunda, hastanın viral yükünü hızla ve güçlü bir şekilde baskılamak için yeterli zaman olmadığında sezaryen doğum gerekli olabilir.

Gebeliği ≥34 haftalık olan kadınlarda yaklaşım, termdeki kadınlara olan yaklaşımdan farklı değildir; 34-37. gestasyon haftalarında B grubu streptokok taraması ihmal edilmemelidir. Gebeliğin 34. haftasından önce erken membran rüptürü olan gebelerde kas içine steroit yapılmalı ve doğumun zamanı ve şekli değerlendirilmelidir. HIV RNA düzeyi ≤1000 kopya/mL olan, ART kullanan gebe kadınlarda, membran yırtılmasının süresi ile perinatal bulaşma riski arasında bir ilişki bulunmamıştır ve erken membran rüptürü sezaryen doğum endikasyonu değildir. HIV RNA düzeyi >1000 kopya/mL olan gebelerde membran rüptürü olduğunda vajinal doğum mümkün olduğunca hızlandırılmalıdır. Çünkü geçen her saat HIV bulaşma riskini yaklaşık %2 oranında artmaktadır. Bu s reden uzun membran rüptürlerinde sezaryenin vajinal doğuma üstünlüğü yoktur.

Gebelik sırasında invaziv test yapılması için endikasyonları bulunan ( rneğin ultrasonda normal dışı bulgular veya anöploidi taraması) HIV ile enfekte kişilere, test hakkında bilinçli bir karar verebilmeleri

için perinatal HIV bulaşma riskinin yanı sıra prosedürün diğer riskleri hakkında da bilgi verilmelidir. Karma ART'den önceki dönemde amniyosentez ve koryon villus örnekleme gibi invaziv işlemlerin, HIV'in perinatal bulaşma riskini iki ile dört kat artırdığı bildirilmiştir. ART alan kadınlarla ilgili veriler hala sınırlı olmakla birlikte, ART ile virolojik baskılanma sağlanmış kadınlarda amniyosentez veya diğer invaziv tanı prosedürlerinin kullanımı ile perinatal HIV bulaşma riskinin önemli ölçüde artmadığı görülmektedir. Ancak yine de karma ART kullanan kadınlarda, amniyosentez veya diğer invaziv tanı işlemleri sırasında, bulaşma riskinde küçük de olsa bir artış olabileceği göz ardı edilemez. Hatta bazı uzmanlar, koryon villus örnekleme ve kordosentezin, HIV ile yaşayan bireylere önerilemeyecek kadar riskli olduğunu düşünmekte ve invaziv işlemleri amniyosentez ile sınırlandırmayı önermektedirler. HIV ile yaşayan gebe kadınların, herhangi bir invaziv prenatal teste girmeden önce karma ART alıyor ve virolojik açıdan baskılanmış olmaları önem taşımaktadır. Potansiyel olarak bulaşma riskini artırmaları nedeniyle (özellikle de annenin HIV RNA düzeyi ≥ 50 kopya/mL ise) net obstetrik endikasyonlar olmadıkça aşağıdaki işlemlerden kaçınılmalıdır:

- » Viremi varlığında yapay membran rüptürü
- » Fetal izleme için fetal kafa derisi elektrotlarının rutin kullanımı
- » Doğumun forseps veya vakum yardımı ile gerçekleştirilmesi

Uterus atonisi nedeniyle doğumdan sonra gelişen aşırı kanamanın tedavisi için meterjin kullanan hastanın almakta olduğu ARV ilaçlar gözden geçirilmelidir.

- » Bir CYP450 3A4 enzim inhibitörü (proteaz inhibitörü ve kobisistat gibi) kullanan kadınlarda, ancak doğum sonrası kanama için alternatif tedaviler mevcut değilse ve riskleri azaltmak için tedaviye ihtiyaç duyulması halinde meterjin kullanılmalıdır. Eğer meterjin kullanılacaksa, mümkün olan en kısa süre boyunca ve etkili olabilecek en düşük dozda uygulanmalıdır.
- » Nevirapin, efavirenz veya etravirin gibi bir CYP3A4 enzim indükleyici ilaç kullanan kadınlarda, meterjin seviyelerinin düşmesi nedeniyle ek uterotonik ilaçlar gerekebilir.

İntravenöz zidovudin uygulaması

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) perinatal bulaşın azaltılması konulu rehberinde, doğum sırasında HIV RNA düzeyi >1000 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen kadınlarda intravenöz ZDV kullanılmasına gerek olduğunu belirtmiştir. HIV RNA düzeyleri 50 kopya/mL ile 1.000 kopya/mL arasında olan kişilere IV ZDV uygulamasının perinatal HIV bulaşmasına karşı herhangi bir ek koruma sağlayıp sağlamadığını belirlemek için veriler yetersiz olmakla birlikte, bu kılavuzda, EACS kılavuzundaki öneriye benzer şekilde, HIV RNA düzeyi >50 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen kadınlarda doğum sırasında ZDV uygulanması önerilmektedir. Damar içi yoldan zidovudin uygulamasına, planlanan sezaryenden en az 3 saat önce başlanmalıdır. Önce 2 mg/kg yükleme dozunda ZDV bir saat içinde uygulandıktan sonra, 2 saat boyunca 1 mg/kg olacak şekilde sürekli infüzyona geçilir; ZDVnin toplam uygulanma süresi en az 3 saat olmalıdır.

HIV durumu bilinmeyen doğum eylemindeki kadınlar ile HIV enfeksiyonu riski yüksek olup üçüncü trimesterde test yapılmamış gebelere hızlı HIV antijen/antikor testi yapılmalıdır. Tarama testinin pozitif bulunması hâlinde HIV-1/HIV-2 antikor doğrulama testi ve HIV-1 RNA testi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Profilaksi için önerilen uygulama, anneye mümkünse planlanan sezaryenden en az 3 saat önce, mümkün değilse travay sırasında IV ZDV başlanmasıdır. Bu koşullarda, travay başladıktan sonra başvuran anneye doğrulama testi sonucu beklenmeden IV ZDV, doğumdan sonra

bebeğe karma ART ile profilaksi başlanmalıdır. Akut veya yeni HIV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa veya kişi yakın zamanda HIV'e maruz kalmışsa, hızlandırılmış antijen/antikor testi sırasında HIV RNA testi de yapılmalıdır. Eğer annede HIV doğrulama testi pozitifse veya HIV RNA akut enfeksiyona işaret ediyorsa, doğumdan sonra annede ARV ilaçlara devam edilmeli ve bebeğe de, bu kitabın "HIV pozitif anneden doğan bebeğin izlemi" bölümünde önerilen şekilde ART başlanmalıdır. Eğer annede test negatifse ve akut HIV enfeksiyonu düşünülmüyorsa, anneye başlanan ARV ilaçlar kesilmelidir; bebekte de antiretroviral profilaksi gerekli değildir. Hızlı testi pozitif olan kadınlar, HIV enfeksiyonu konusunda kesin olarak karar verinceye kadar bebeklerini emzirmemelidir.

Emzirme

Emzirme sırasında HIV enfeksiyonu tanısı konulduğunda ya da serokonversiyondan şüpheleniliyorsa emzirme derhal kesilmeli ve enfeksiyon doğrulanırsa sürdürülmemelidir. Anne test sonuçlarını beklerken sütünü sağmaya devam edebilir. Gebelikte ve emzirme döneminde primer enfeksiyona bağlı doğum sonrası bulaşma riskinin yüksek olması nedeniyle bu önerinin uygulanması kritik öneme sahiptir.

Antiretroviral tedavi gören ve viral yükü tespit edilemeyen düzeyde olan kişilerden cinsel partnerlerine HIV bulaştırma riski yoktur. Ancak HIV ile yaşayan laktasyon dönemindeki kadınlarda viral yükün bulaşmadaki rolüne ilişkin araştırmalar sınırlıdır. Mevcut kanıtlar, virolojik baskılanmanın emzirme yoluyla HIV bulaşmasına karşı önemli ölçüde koruma sağladığını, ancak riskin sıfır olmadığını ortaya koymaktadır. Anne sütünün bilinen faydaları (bağışıklık sistemini güçlendirmesi, alerji riskini azaltması, duygusal bağlanmayı güçlendirmesi, bebekte diyabet ve hipertansiyon, annede meme kanseri riskini azaltması vb) dikkate alındığında doğumdan sonra bebeğin beslenmesi konusundaki kararı, uygun şekilde bilgilendirme yapıldıktan sonra, anne ile hekimin birlikte vermesi önerilir. Bebeğin beslenmesine ilişkin danışmanlık, gebe kalmadan önce veya gebelikte mümkün olduğu kadar erken verilmeli ve gebelik boyunca ve doğumdan sonra tekrar gözden geçirilmelidir.

Viral yükü baskılanmış, ART'ye uyumu tam olan kadınlar, hekimin yakın izlemi ve denetimi koşuluyla bebeklerini emzirmeye karar verebilirler. Bebeğini emzirme kararı alan anneler için aşağıdaki öneriler geçerlidir.

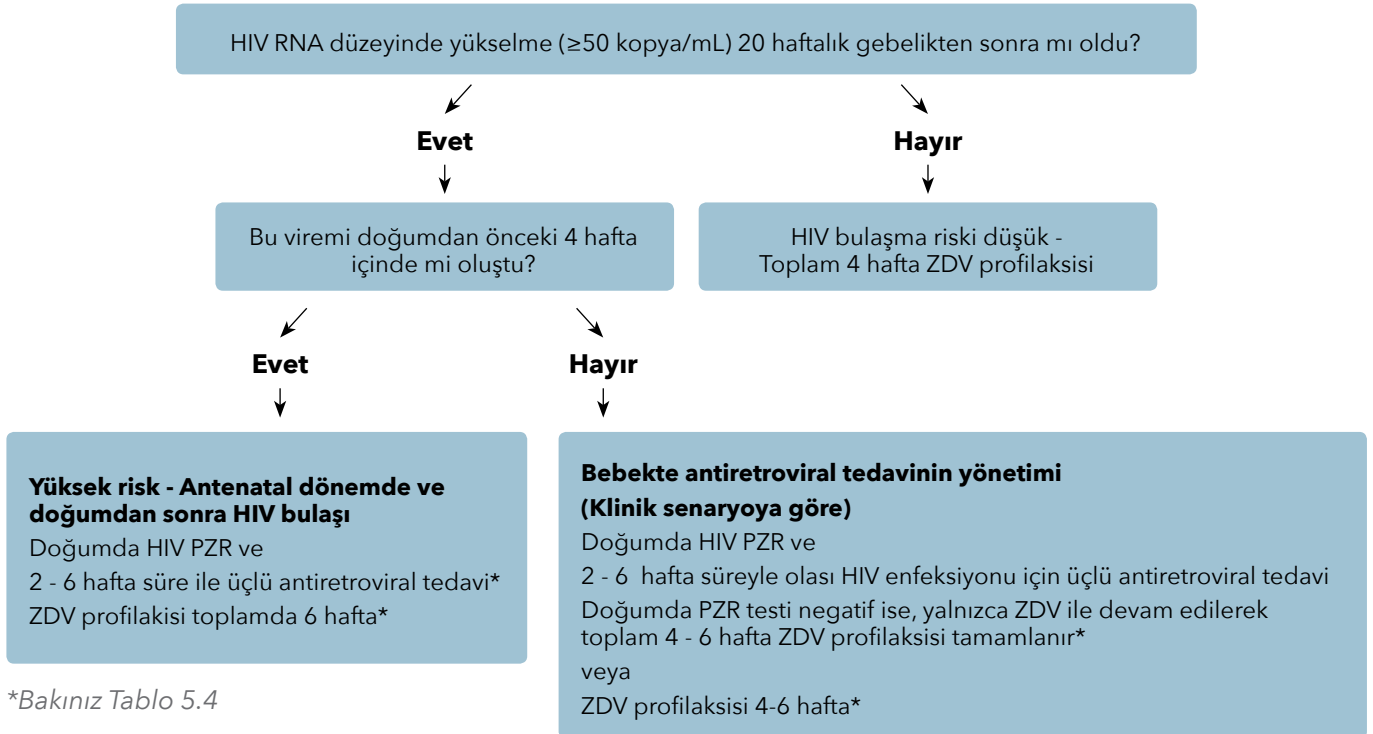
- » Anne, ART'ye uyumu açısından yakından izlenmelidir.
- » Yenidoğana bu kitapta önerildiği şekilde standart süre ve dozda antiretroviral profilaksi başlanmalıdır (bakınız Tablo 5.4).
- » Annenin viral yük ölçümleri 1-2 ayda bir tekrarlanmalı ve viral yükün saptanabilir olması halinde alternatif beslenme yöntemlerine geçilmelidir.
- » Annede mastit saptanması durumunda alternatif beslenme yöntemlerine geçilmelidir.
- » Emzirme ile bulaşma riski çok düşüktür, ancak sıfır değildir ve emzirme süresi uzadıkça bu risk artar. Bu nedenle, emzirmenin en geç altıncı ayda kesilmesi önerilir.
- » Alternatif beslenme seçenekleri arasında hazır mama ve donör anne sütü sayılabilir.
- » Anne sütü ve ek gıdanın eşzamanlı verildiği karışık beslenmeden kaçınılmalıdır.
- » Emzirmenin kontrendike olduğu durumlarda, anneye doğumdan sonra en kısa zamanda kabergollin tedavisi başlanmalıdır.

HIV POZİTİF ANNEDEN DOĞAN BEBEĞİN İZLEMİ

- » HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV enfeksiyonunun tanısı için, doğrudan virüsü tespit eden virolojik yöntemler (HIV RNA veya HIV DNA nükleik asit testleri) kullanılmalıdır.
- » HIV pozitif anneden doğan tüm bebeklerde, virolojik testlerin doğumdan sonra aşağıda belirtilen zamanlarda bakılması önerilmektedir (bakınız Bölüm II. Yenidoğanlar ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma)
 - Yaşamın 14. ila 21. gününde
 - Yaşamın 1. ila 2. ayında
 - Yaşamın 4. ila 6. ayında
- » Perinatal HIV bulaşma riski yüksek olan yenidoğanlarda, antiretroviral ilaç kesildikten 2-6 hafta sonra kontrol amacıyla virolojik tanı testleri uygulanmalıdır.
- » HIV ile perinatal teması olan ve anne sütü almayan çocukların kan örneklerinde anneden geçen HIV antikoru 18. - 24. aya kadar tespit edilebileceğinden, bu yaş grubunda HIV antikoru pozitif olan çocuklarda HIV enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için HIV nükleik asit testleri kullanılmalıdır. Bebekte akut HIV enfeksiyonunun tanısı için de HIV nükleik asit testleri tanı koydurucudur.
- » HIV pozitif anneden doğan tüm yenidoğanlar, postpartum dönemde, perinatal HIV bulaşma riskini azaltmak için, mutlaka uygun antiretroviral ilaç profilaksisi kullanılmalıdır.
- » Eğer annede akut HIV enfeksiyonu emzirme döneminde tespit edildiyse, anne emzirmeyi bırakmalıdır.
- » HIV pozitif anneden doğan yenidoğanlarda, alınan ilk virolojik test pozitif olarak sonuçlandıysa, en kısa sürede yeni örnek alınarak ilk test doğrulanmalıdır.
- » HIV pozitif anneden doğan bebeklere, profilaksi amacıyla uygulanacak antiretroviral ilaç(lar) doğumdan sonra en kısa sürede (tercihen 6 saat içinde) başlanmalıdır. İlaçların dozları, bebeğin gestasyonel yaşına uygun olacak şekilde ayarlanmalıdır. (Tablo 5.4)
- » Tarihsel olarak, yenidoğanlarda antiretroviral ilaç kullanımı, genellikle HIV bulaşmasını engellemeye yönelik "Antiretroviral Profilaksi" olarak adlandırılmaktaydı. Ancak günümüzde birçok klinisyen, HIV bulaşması açısından yüksek riskli yenidoğanları belirleyerek, antiretroviral ilaç kombinasyonunu pre-emptif yaklaşım ile başlamayı daha çok tercih etmektedir. Bu durumda üç ayrı tedavi stratejisi göze çarpmaktadır:
 - Antiretroviral ilaç profilaksisi: HIV enfeksiyonu tanısı doğrulanmamış olan yenidoğanlarda HIV bulaşmasını azaltmak için bir ya da daha fazla antiretroviral ilacın verilmesidir.
 - Pre-emptif HIV tedavisi: HIV ile enfekte olduğu belgelenmemiş, ancak enfeksiyonu edinmiş olabilecek yenidoğanlara yönelik erken tedavi amacını taşır; ayrıca henüz enfekte olmamış ancak yüksek risk altındaki bebeklerde HIV bulaşını önlemeye yönelik güçlendirilmiş antiretroviral profilaksi işlevi görür.
 - HIV tedavisi: HIV enfeksiyonu doğrulanmış olan yenidoğanlarda, gestasyonel yaşa uygun dozda ayarlanmış üç ilaçtan oluşan antiretroviral tedavinin verilmesidir.

- » HIV bulaşması açısından yüksek riskli olan yenidoğanlara karma antiretroviral ilaç rejimi (klinisyenin risk değerlendirmesine bağlı olarak, antiretroviral profilaksi veya pre-emptif HIV tedavisi şeklinde) uygulanmalıdır. (Tablo 5.4) Annesinde HIV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda aşağıdakilerden biri varsa yenidoğan HIV bulaşı açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:
 - Annenin antepartum veya intrapartum antiretroviral ilaç almaması
 - Annenin sadece intrapartum antiretroviral ilaç alması
 - Annenin doğumdan önceki dönemde antiretroviral ilaç almasına rağmen viral baskılanmanın olmaması
 - Annenin hamilelik sırasında akut HIV enfeksiyonu tanısı alması
 - Annenin emzirirken akut HIV enfeksiyonu tanısı alması
- » Annede daha önce HIV için test yapılmamışsa ve doğumdan hemen önce veya doğumdan hemen sonra yapılan HIV testi pozitif bulunduysa, yenidoğana antiretroviral ilaç rejimi (klinisyenin risk değerlendirmesine bağlı olarak, antiretroviral profilaksi veya ampirik HIV tedavisi şeklinde) uygulanmalıdır. Daha sonra annede yapılan doğrulama testleri negatif ise, yenidoğanın antiretroviral ilaçları kesilebilir.
- » Eğer yenidoğanda HIV enfeksiyonu olduğu testler ile doğrulandıysa, antiretroviral ilaç tedavisi başlanmalıdır. (Tablo 5.4)

Antenatal dönemde ya da doğumdan sonra HIV'e maruz kalan bebeklerde antiretroviral tedavinin yönetimi Şekil 5.1'de, yenidoğanda HIV enfeksiyonu açısından risk kategorileri ve antiretroviral tedavi seçenekleri Tablo 5.4'de ve yenidoğanlarda kullanılan antiretroviral ilaçların doz uygulamaları Tablo 5.5'te gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Antenatal dönemde ya da doğumdan sonra HIV'e maruz kalan bebeklerde antiretroviral tedavinin yönetimi

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni güncelleme ile düşük bulaşma riski olan yenidoğanlarda zidovudin tedavisi 2 haftaya indirilmiştir. Ülkemizde halen yürürlükte olan T.C Sağlık Bakanlığı önerilerine göre bulaşma riski düşük olan yenidoğanlarda zidovudin tedavisi 4 haftadır.

Tablo 5.4. HIV ile intrauterin veya intrapartum dönemde karşılaşmış olan yenidoğanlarda antiretroviral tedavinin yönetimi

Durum	Bulaşma riski İntrauterin/intrapartum	Antiretroviral tedavinin yönetimi ^{a,b}
Yüksek bulaşma riski Doğumdan önceki 4 hafta içinde HIV RNA düzeyinin ≥ 50 kopya/mL olması HIV tanısının yeni alınmış olması ART'ye uyumsuzluk, ART kullanımının bırakılmış olması	Yüksek/Yüksek	Üçlü ilaç rejimi ile olası HIV enfeksiyonunun tedavisi ^a ZDV ve 3TC + NVP (tedavi dozu) veya RAL Doğumdan itibaren 4-6 hafta boyunca Eğer üçlü ilaç tedavisi <6 hafta sürerse ve doğumda HIV RNA testi negatifse, toplam 6 haftalık profilaksi tamamlanıncaya kadar ZDV ile tedaviye devam edilmelidir. HIV RNA tespiti için kan örneği, üçlü tedaviye başlanmadan önce veya hemen sonra alınmalıdır.
Düşük bulaşma riski Gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar olan dönemde HIV RNA düzeyinin <50 kopya/mL olması İdeal olarak en az dört hafta arayla yapılan iki ardışık test ile belgelenir; ancak klinik yargıya da dayanabilir.	Düşük / Düşük	ZDV 4 hafta ^c
Diğer Klinik Senaryolar		
>20. haftadan sonra HIV RNA ≥ 50 kopya/mL, ancak doğumdan önceki 4 hafta içinde HIV RNA <50 kopya/mL	Düşük-Orta / Düşük	Doğumda HIV RNA bakılır. ^{d,e} ARV Yönetimi için iki seçenek: 1. Yüksek riskli bebeklerde olduğu gibi üçlü ilaçla olası HIV enfeksiyonunun tedavisi. Eğer doğumda HIV RNA negatifse, rejim yalnız ZDV içerecek şekilde daraltılır ve toplam 4-6 haftaya tamamlanır. 2. ZDV ile 4 hafta profilaksi
Gebeliğin herhangi bir döneminde erken (akut veya yeni) HIV enfeksiyonu	Orta-Yüksek (annenin HIV RNA düzeyine ve gebelik haftasına bağlı) / Yüksek (gebeliğin son 4 haftasında HIV RNA ≥ 50 kopya/mL ise)	Doğumda HIV RNA bakılır. Yenidoğanda antiretroviral tedavinin yönetimi, annenin viremi düzeyi ve zamanlamasına göre yapılır.
Annenin HIV durumu doğrulanmamış, veya Doğumda veya postpartum en az bir pozitif HIV testi var veya Yenidoğanın HIV antikor testi pozitif	Yüksek-Belirsiz / Yüksek-Belirsiz	Doğumda HIV RNA bakılır. Yüksek riskli bebeklerde olduğu gibi üçlü ilaçla olası HIV enfeksiyonunun tedavisi. Eğer ek testler annenin HIV durumunun negatif olduğunu doğrularsa, yenidoğanın antiretroviral tedavisi hemen kesilmelidir.

^aBebeklerde, özellikle de yüksek riskli olanlarda antiretroviral tedavi, doğumdan sonraki ilk 6 saat içinde başlatılmalıdır.

^bHIV-2 enfeksiyonu için profilaksi önerileri farklıdır; HIV-2 veya HIV-1+HIV-2 koenfeksiyonu durumunda rejim HIV-2'ye etkili ilaçlarla düzenlenmelidir.

^cAmerika Birleşik Devletleri'nde yeni güncelleme ile bulaşma riski düşük olan yenidoğanlarda ZDV tedavisi 2 haftaya indirilmiştir. Ülkemizde halen yürürlükte olan T.C Sağlık Bakanlığı önerilerine göre bulaşma riski düşük olan yenidoğanlarda ZDV tedavisi 4 haftadır.

^dDoğumda RNA için kan örneği, antiretroviral tedaviye başlanmadan hemen önce veya sonra alınmalıdır.

^eDoğumda HIV RNA testi pozitifse, doğrulama testi beklenmeden ART başlanmalıdır.

3TC, lamivudin; ART, antiretroviral tedavi; NVP, nevirapin; RNA, ribonükleik asit; RAL, raltegravir; ZDV, zidovudin.

Tablo 5.5. Yenidoğanlarda kullanılan antiretroviral ilaçlar için doz önerileri

ARV ilaç	Doğumda gestasyon haftası	Yaş / kilo	Doz	Doz aralığı
ZDV	≥35 hafta	Doğum - ≤6 hafta	4 mg/kg	Günde iki kez, oral veya basitleştirilmiş kilo bandına göre doz uygulaması
		2-<3 kg	1 mL	Günde iki kez, oral şurup 10 mg/mL
		3-<4 kg	1,5 mL	
		4-<5 kg	2 mL	
ZDV	≥30 - <35 hafta	Doğum - 2 hafta	2 mg/kg	Günde iki kez, oral
		2 hafta - ≤6 hafta	3 mg/kg	
ZDV	<30 hafta	Doğum - 4 hafta	2 mg/kg	
		4 hafta - ≤6 hafta	3 mg/kg	
3TC	≥32 hafta	Doğum - <4 hafta	2 mg/kg	
		≥4 hafta - ≤6 hafta	4 mg/kg	
NVP	≥37 hafta	Doğum - ≤4 hafta	6 mg/kg	
		≥4 hafta - ≤6 hafta	200mg/m ²	
NVP	≥34 - <37 hafta	Doğum - <1 hafta	4 mg/kg	
		≥1 hafta - ≤4 hafta	6 mg/kg	
		≥4 hafta - ≤6 hafta	200mg/m ²	
NVP	≥32 - <34 hafta	Doğum - <2 hafta	2 mg/kg	
		2 - <4 hafta	4 mg/kg	
		≥4 - ≤6 hafta	6 mg/kg	
RAL	≥37 hafta ve ≥2 kg	Doğum - 1 hafta	~1;5 mg/kg	Günde bir kez, süspansiyon 10 mg/mL
		1-4 hafta	~3 mg/kg/doz	Günde iki kez
		4-6 hafta	~6 mg/kg/doz	
ABC	≥37 hafta	Doğum - <1 Ay	2 mg/kg/doz	Günde iki kez, oral
		≥1 Ay - ≤6 hafta	4 mg/kg/doz	

^aÜçlü ilaç rejiminin optimal süresi bilinmemektedir; ancak bu tür tedavi verilen tüm bebekler ZDV'yi 6 hafta almalıdır. Diğer iki ARV (3TC ve NVP veya 3TC ve RAL) 2-6 hafta verilebilir.

^bNVP dozları FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. ^cRAL dozu 1 ve 4. haftalarda artar.

^dABC FDA onayı ≥3 ay çocuklar ve ≥1 ay bebekler için geçerlidir; HLAB* 5701 negatifliği doğrulanmalıdır.

3TC, lamivudin; ABC, abacavir; ARV, antiretroviral; FDA, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi; IV, intravenöz; NVP, nevirapin; RAL, raltegravir; ZDV, zidovudin.

Kaynaklar

- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice; HIV Expert Work Group. Prenatal and Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing. Committee Opinion No. 752. Obstet Gynecol. 2018;132(3):e138-e142. (2024'de yeniden onaylanmıştır).
- Baeten JM, Heffron R, Kidoguchi L, et al. Integrated delivery of antiretroviral treatment and pre-exposure prophylaxis to HIV-1-serodiscordant couples: a prospective implementation study in Kenya and Uganda. PLoS Med. 2016;13(8):e1002099 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
- Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy Lancet HIV 2018 Vol 5 (8) : S2352-3018 (18) 300059-6 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
- Baza MB, Jeronimo A, Rio I, et al. Natural conception is safe for HIV-serodiscordant couples with persistent suppressive antiretroviral therapy for the infected partner. J Womens Health. 2019;28(11):1555-1562. DOI: 10.1089/jwh.2018.7485
- Bhatt SJ, Douglas N. Undetectable equals untransmittable (U = U): implications for preconception counseling for human immunodeficiency virus serodiscordant couples. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(1):53 e51-53 e54. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.008

6. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med.* 2010 Jul 1;11(6):368-78. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00800.x.
7. Byrne L, Short CE, Bamford A, Bradshaw D, Cheserem E, Clarke E, et al. BHIVA guidelines on the management of HIV in pregnancy and the postpartum period 2025. *HIV Med.* 2025;26:1757-1880. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 20 Nisan 2026)
8. Centers for Disease Control and Prevention; Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2014. Published June 27, 2014. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 5 Temmuz, 2026)
9. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Guidance for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) [Internet]. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 15 Temmuz, 2026)
10. Chinula L, Ziemba L, Brummel S, et al. Efficacy and safety of three antiretroviral therapy regimens started in pregnancy up to 50 weeks post partum: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2023;10(6):e363-e374 DOI: 10.1016/S2352-3018(23)00061-9
11. Cohn SE, Park JG, Watts DH, et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(2):222-227. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100040
12. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80. DOI: 10.1056/NEJM199411033311801
13. de Melo MG, Varella I, Gorbach PM, et al. Antiretroviral adherence and virologic suppression in partnered and unpartnered HIV-positive individuals in southern Brazil. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212744. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
14. Del Romero J, Baza MB, Rio I, et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4398 DOI: 10.1097/MD.0000000000004398
15. Savasi V, Parisi F, Oneta M, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy on semen parameters of a cohort of 770 HIV-1 infected men. *PLoS One.* 2019;14:e0212194. [Bağlantı için tıklayın](#) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212194>
16. Dugdale CM, Ufio O, Giardina J et al. Estimating the effect of maternal viral load on perinatal and postnatal HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2025 Jul 26;406(10501):349-357. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00765-2
17. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as prevention: characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74(1):112-116. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001158
18. European AIDS Clinical Society Guidelines. Versin 13.0 October 2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 16 Haziran 2026)
19. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005;40: 458-65. DOI: 10.1086/427287
20. Floridia M, Masuelli G, Meloni A, et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG.* 2017;124(8):1218-1223 DOI: 10.1111/1471-0528.14183
21. Holt LM, Short WR, Momplaisir F, et al. Bictegravir use during pregnancy: a multicenter retrospective analysis evaluating HIV viral suppression and perinatal outcomes. *Clin Infect Dis.* 2024;79(5):1258-1261. [Bağlantı için tıklayın.](#)
22. Gilbert EM, Darin KM, Scarsi KK, McLaughlin MM. Antiretroviral pharmacokinetics in pregnant women. *Pharmacotherapy* 2015;35: 838-55. DOI: 10.1002/phar.1626
23. Hill A, Clayden P, Thorne C, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. *Journal of Virus Eradication.* 2018 Apr 1;4(2):66-71. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30247-8
24. Jourdain G, Mary JY, Coeur SL, et al. Risk factors for in utero or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *J Infect Dis.* 2007;196(11):1629-1636. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
25. Katz IT, Shapiro DE, Tuomala R. Factors Associated With Lack of Viral Suppression at Delivery. *Ann Intern Med.* 2015;162(12):874-875. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 21 Nisan 2024)
26. Kawwass JF, Smith DK, Kissin DM, et al. Strategies for Preventing HIV Infection Among HIV-Uninfected Women Attempting Conception with HIV-Infected Men – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:554-557. DOI: 10.15585/mmwr.mm6621a2

27. Krishna GR, Haddad LB. Interactions between Hormonal Contraception and Anti-Retroviral Therapy: An Updated Review. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2020;9(3):98-104. doi:10.1007/s13669-020-00289-7
28. Lilian RR, Kalk E, Technau KG, Sherman GG. Birth Diagnosis of HIV Infection on Infants to Reduce Infant Mortality and Monitor for Elimination of Mother-to-Child Transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 DOI: 10.1097/INF.0b013e318290622e
29. Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, et al. 72 weeks post-partum follow-up of dolutegravir versus efavirenz initiated in late pregnancy (DOLPHIN-2): an open-label, randomised controlled study. *Lancet HIV.* 2022;9(8):e534-e543. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
30. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1715-1725. DOI: 10.1093/cid/civ578
31. Mark S, Murphy KE, Read S et al. HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: experience in the current era. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:267969. doi: 10.1155/2012/267969.
32. Matthews LT, Kiarie JN. Safer conception care to eliminate transmission of HIV. *Lancet HIV.* 2019;6(7):e413-e414. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30178-X
33. Momplaisir FM, Brady KA, Fekete T, Thompson DR, Diez Roux A, Yehia BR. Time of HIV Diagnosis and Engagement in Prenatal Care Impact Virologic Outcomes of Pregnant Women with HIV. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132262 bağlantı için tıklayınız <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132262>
34. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2368-2379. DOI: 10.1056/NEJMoa1108275
35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; updated 2026. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 12 Temmuz 2026)
36. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Antiretroviral Management of Infants With In Utero, Intrapartum, or Breastfeeding Exposure to HIV. In: Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; Updated June 25, 2026. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 10 Temmuz 2026)
37. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; updated 2026. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 10 Temmuz 2026)
38. 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. *BJOG.* 2016 May;123(6):975-81. doi: 10.1111/1471-0528.13442
39. Read JS, Committee on Pediatric Aids AAoP. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics.* 2007;120(6):e1547-1562 DOI: 10.1542/peds.2007-2951
40. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316(2):171-181. DOI: 10.1001/jama.2016.5148
41. Rodrigues A, Faucher P, Batalian A, et al. Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 2000 and 2004. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006: 304-11. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2006.01.039
42. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. *HIV Med* 2011;12(4):228-235. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2010.00876.x
43. Saidi F, Hosseinipour MC, Chi BH. Long-Acting Injectable Antiretroviral Drugs for Pregnant and Breastfeeding Women: Current Advances, Challenges, and Future Directions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2025 Aug 15;22(1):44. doi: 10.1007/s11904-025-00751-2.
44. Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S, et al. Unintended Pregnancies Observed With Combined Use of the Levonorgestrel Contraceptive Implant and Efavirenz-based Antiretroviral Therapy: A Three-Arm Pharmacokinetic Evaluation Over 48 Weeks. *Clin Infect Dis* 2016;62(6):675-682. doi: 10.1093/cid/civ1001
45. Schalkwijk S, Ter Heine R, Colbers A, et al. Evaluating darunavir/ritonavir dosing regimens for HIV-positive pregnant women using semi-mechanistic pharmacokinetic modelling. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1348-1356. DOI: 10.1093/jac/dky567

46. Schwartz SR, Bassett J, Mutunga L, et al. HIV incidence, pregnancy, and implementation outcomes from the Sakh'umndeni safer conception project in South Africa: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019;6(7):e438-e446. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30144-4
47. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*. 2008; 115: 1074-5. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01706.x
48. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):585-596. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026)
49. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nebitt C et al. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS* 2020;34(11):1643-1656 DOI: 10.1097/QAD.0000000000002593
50. UNAIDS. AIDS, crisis and the power to transform: UNAIDS Global AIDS Update 2025. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
51. van der Wekken-Pas L, Weiss F, Simon-Zuber C, et al. Long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in a pregnant woman with HIV. *Clin Infect Dis*. 2024;79(6):1468-1471. DOI: 10.1093/cid/ciae242
52. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1409-1414. DOI: 10.1056/NEJM199811123392001
53. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: a randomised trial (DolPHIN-1 study). *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002895. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002895
54. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother-to-child-transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289-99 DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f3d63c
55. Whetham J, Taylor S, Charlwood L, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care* 2014;26(3):332-336. DOI: 10.1080/09540121.2013.819406
56. Zhang H, Hindman JT, Lin L, et al. A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV. *AIDS*. 2024;38(1):F1-F9. doi: 10.1097/QAD.0000000000003783

BÖLÜM VI

HIV VE TÜBERKÜLOZ KOENFEKSİYONU

Bölüm yöneticileri

Özlem Altuntaş Aydın
Nuriye Taşdelen Fışgın

Yazarlar

Özlem Altuntaş Aydın
Nuriye Taşdelen Fışgın

Tüberküloz ve tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu tanısı konulan her pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz (TB) olgusuna HIV testi yapılması kuvvetle önerilmektedir. Pulmoner tüberküloz olgularının yarısından fazlasının CD4 T lenfosit sayı 200/mm³ün üzerindedir. Yaygın tüberküloz insidansı ise immün yetmezliğin ileri evresinde daha yüksektir. Etkin antiretroviral tedavi (ART) ve anti-TB ilaçlar olmasına rağmen, TB tüm dünyada AIDS ile ilişkili ölümlerin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir.

TÜBERKÜLOZ TANISINDA KULLANILAN TESTLER

Tanıda kullanılacak testler, TB bulgusunun olduğu anatomik bölgeyi [akciğer, lenf düğümleri, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS)] dikkate alarak istenmektedir. HIV ile enfekte kişilerde tüberküloz tanısında kullanılan testler HIV ile enfekte olmayanlardaki ile aynıdır, ancak testlerin bulgularında farklılıklar olabilir. HIV ile enfekte olgularda tüberküloz tanısında kullanılan testler, bu testlerin uygulanması ve yorumlanması ile ilgili öneriler Tablo 6.1’de sunulmuştur.

Tablo 6.1. Tüberküloz tanısında kullanılacak testler ve öneriler.

Kullanılacak test	Öneriler
Radyolojik testler	
Akciğer grafisi	HIV/TB koenfeksiyonu şüphesi olan tüm hastaların ilk değerlendirmesinde, pulmoner bulgu olmasa da, akciğer grafisi görülmelidir. Akciğer grafisinde immün yetmezliğin derecesi ile ilişkili olarak, CD4 T lenfosit sayı düşük olan olgularda patolojik bulgu olmayabilir. ART ile immün restorasyon sağlandıkça radyolojik görünüm ortaya çıkabilir. CD4 T lenfosit sayı >200/mm ³ olan olgularda akciğer üst lob tutulumu ve kaviter lezyonlar gözlenebilirken, bağışıklığı ileri düzeyde azalmış olanlarda kaviter lezyonlar ve akciğer üst lob infiltrasyonu daha az, mediastinal lenfadenopati (LAP) daha sık izlenmektedir. Miliyer tüberkülozda kriptokokozdan ayırt edilemeyen mikronodüler görünüm olabilir.
Akciğer BT	Akciğer grafisinde şüphede kalınan durumlarda istenir.
Diğer	Ekstrapulmoner TB’de ilgili sisteme yönelik görüntülemeler istenir.

Mikrobiyolojik testler

ARB	Tüberküloz şüphesi varsa akciğer grafisi normal olsa bile doğrudan mikroskopik bakıda asidorezistan boyama (ARB) ve TB kültür incelemesi için birbirini izleyen üç gün balgam örneği alınmalıdır. İmmün yetmezlik ileri evrede ise ve kavite yoksa balgamda ARB negatif bulunabilir.
TB Kültürü	Tüberküloz tanısında altın standart kültürde üreme olmasıdır ve sıvı besiyerlerinin duyarlılığı oldukça yüksektir. Bu amaçla balgam ve diğer materyallerin (kan, idrar, plevra sıvısı, assit, biyopsi örnekleri, BOS) kültür incelemesi yapılır; üreme özelliklerine göre <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve non-tüberküloz mikobakteri (MTB/NTM) ayrımı yapılır. Tüberküloz şüpheli plevral efüzyonu olan olgularda, akciğerde parankimal tutulum olmasa bile, balgam veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından TB kültürü yapılmalıdır. İleri evre immün yetmezliği olan olgularda idrar ve kandan TB kültürlerinin tanıya katkısı daha fazladır.
TB Kültürü İlaç Duyarlılık Testleri	Kültürde üreme olduğunda, ilk basamak TB ilaçlarına duyarlılık testi yapılmalıdır. Bu ilaçlara direnç saptanırsa, referans laboratuvarlarında ikinci basamak ilaçlara duyarlılık araştırılmalıdır.
NAAT	Hızlı tanıda nükleik asit arama testleri (NAAT) daha avantajlıdır ve ARB incelemesinden daha duyarlıdır; bu nedenle, pulmoner TB şüphesinde, tüm hastalarda en az bir örneğin NAAT ile çalışılması önerilmektedir. Ekstrapulmoner örneklerde de NAAT kullanılabilirle beraber, duyarlılığın balgam örneklerindeki kadar düşük olduğu bilinmelidir. Özellikle ileri evre HIV enfeksiyonu olan kişilerde, NAAT’de negatif sonuç elde edilmesinin tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarını işaret edebileceği unutulmamalıdır. Nükleik asit arama testlerinden Xpert MTB/RIF, hem <i>M. tuberculosis</i>’i hem de rifampisin (RIF) direnci ile ilişkili rpoB mutasyonunu iki saatte tanımlayabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB menenjitinin tanısında ilk yapılacak testler içerisinde Xpert MTB/RIF’i önermektedir. Xpert MTB/RIF testine göre yeni sürümü olan Xpert MTB/RIF Ultra testi özellikle ARB negatif ve tüberküloz kültürü pozitif olgularda koloni oluşturan birimi (kob) algılama sınırının daha düşük olması nedeniyle daha üstün bulunmuştur. DSÖ’nün onayladığı bu testin şu anda FDA onayı yoktur. Çok ilaca dirençli (ÇİD) TB tespitinde izoniyazit (INH) ve RIF direncinin birlikte değerlendirildiği NAAT kullanılabilir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüklerine rağmen, bu moleküler testlerin TB kültürü ve fenotipik direnç testleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir; çünkü NAAT’nin negatif olması TB’yi dışlamaz ve pozitifliğinde de tüm ilaçların duyarlılık profilini göstermemektedir.

LAM	Enzim işaretli immün deney (ELISA) veya "lateral flow" (strip test) yöntemiyle idrarda <i>M. tuberculosis</i> hücre duvarı antijeni olan LAM tespiti de tanıda kullanılmaktadır. Bu antijen sadece aktif TB olan olgularda pozitif saptanmaktadır, duyarlılığı CD4 T lenfosit sayı <100 hücre/mm ³ olan olgularda en yüksektir ve Xpert MTB/RIF testi ve ARB gibi diğer yöntemler ile kombine kullanılması TB tanısının şansını artırmaktadır.
İmmünolojik testler	
TDT IGRA	TDT ve IGRA (Quantiferon ve TB-spot) %11-30 negatif sonuçlandığı için bunların aktif TB tanısında tek başına kullanılması önerilmemektedir. IGRA testinin özgüllüğü HIV ile enfekte bireylerde TDT'ye göre daha yüksektir.
Biyokimyasal testler	
ADA Vücut sıvılarında glikoz, protein, LDH	Tüberküloz menenjit şüphesinde BOS'da glikoz düzeyinin düşük, protein düzeyinin yüksek olması, TB plörezi plevra sıvısının eksuda karakterinde olması, ADA düzeyinin artmış olması anlamlıdır. Beyin omurilik sıvısında ADA düzeyinin henüz standardize edilmiş bir değeri olmadığı için, menenjit tanısında rutinde kullanımı önerilmemektedir.
Histopatolojik tanı	HIV/TB koenfeksiyonunda tutulumun olduğu dokunun histopatolojik incelemesinde Langhans dev hücrelerinin eşlik ettiği/etmediği epitelioid granülomlar, kazeifikasyon nekrozu ve ARB varlığı klasik bulgulardır. Ancak, ileri evre immün yetmezlikte bu bulgular izlenmeyebilir. Patolojik olarak TB tanısı almış olgularda standart TB tedavisine yanıt alınamıyorsa tüberküloz dışı mikobakteriler öncelikli olmak üzere, sarkoidoz, histoplazmoz, nokardiyoz, leşmanyoz, vaskülitik sendromlar, otoimmün hastalıklar, bruselloz ve melioidoz araştırılmalıdır.

ADA, adenozin deaminaz; ARB, asidorezistan boyama; BT bilgisayarlı tomografi, IGRA, interferon gama salınım testi; NAAT, nükleik asit arama testleri; LAM, lipoarabinomannan; LDH, laktat dehidrogenaz; TDT, tüberkülin deri testi.

LATENT TÜBERKÜLOZUN TANISI VE TEDAVİSİ

M. tuberculosis ile karşılaşan konakta, bağışık yanıt ile basilin çoğalması sınırlanarak basillerin latent kalması mümkün olabilir. Aktif tüberküloz olmaksızın TDT (48-72 saatte ≥ 5 mm endurasyon) veya IGRA testi pozitifliği ile *M. tuberculosis*'e özgül immün yanıtın olması latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanmaktadır. LTBE varlığında kişiler asemptomatiktir ve bulaştırıcı değildir. Ancak, latent enfeksiyon yeniden aktif hale gelebilir. ART kullanmadan HIV ile yaşayan ve LTBE olan kişilerde yıllık aktif TB gelişme riski genel topluma kıyasla 3-12 kat daha fazladır. Bu nedenle, HIV enfeksiyonu tanısı alanların tümünde LTBE araştırılmalıdır. Latent tüberküloz saptanmayan kişilerde CD4 T lenfosit sayı <200/mm³ ise ve yakın zamanda TB kültürü pozitif hasta ile temas öyküsü yoksa ART başladıktan sonra, CD4 T lenfosit sayı >200/mm³'e yükseldiğinde LTBE tekrar test edilip, ilk testin gerçek negatifliği doğrulanmalıdır. Tüberkülin deri testi veya IGRA ile yıllık LTBE araştırması, sadece TB geçirme öyküsü olmayan ve aktif TB olgularıyla sürekli/tekrar eden temasları olan HIV ile enfekte kişilere önerilmektedir.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT kullanımında deneyimin çok olmasına rağmen, TDT

hem uygulanırken hem de değerlendirilirken hastanın iki kez kliniğe başvurmasının gerekmesi, BCG aşısı uygulanmış kişilerde ve tüberküloz dışı mikobakteriler ile enfekte olanlarda yanlış pozitif, ileri evre immün yetmezliği olanlarda da yanlış negatif sonuçlar elde edilmesi nedeniyle IGRA ön plana geçmiştir. Tüberkülin deri testi ile kıyaslandığında özgüllüğü daha yüksek olan IGRA'nın da ileri evre immün yetmezlik durumunda duyarlılığı azalmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, LTBE tanısında TDT veya IGRA'nın kullanımını önerirken, IGRA'nın TDT'den daha maliyetli ve teknik olarak daha kompleks olduğuna dikkat çekmektedir. İki testin birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı için, TDT veya IGRA pozitif olan olgularda aktif TB dışlanmalıdır. Bu amaçla, hastalarda TB belirti ve bulgularının (öksürük, ateş, terleme, kilo kaybı, lenfadenopati) sorgulanması ve beraberinde akciğer grafisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

HIV ile yaşayan kişilerde LTBE'den aktif TB hastalığına ilerleme riski, hem ART hem de LTBE tedavisi (TB profilaksisi) ile azalır. Aktif TB hastalığı dışlandıktan sonra, TDT ≥ 5 mm veya IGRA testi pozitif olan HIV ile yaşayan kişilere, aktif TB veya LTBE için daha önce tedavi gördüklerine dair bir belge yoksa LTBE tedavisi verilmelidir. Balgam yaymasında ARB saptanan kişilerle yakın teması olan (haftada en az 4 saati birlikte geçirme) HIV ile enfekte kişilere de TB tarama testi sonuçlarına ve CD4 T lenfosit sayımlarına bakılmaksızın LTBE tedavisi başlanmalıdır. Profilakside, etkinliğinin kanıtlanmış olması, iyi tolere edilmesi ve ciddi toksisite sıklığının az olması nedeniyle 9 ay süreyle 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg) INH tercih edilen ilaçtır. Periferik nöropatiden korunmak için bu rejime 25-50 mg/gün piridoksin eklenmelidir. Bu rejimin en belirgin dezavantajı, tedavi süresinin uzun olması nedeniyle ilaç uyumunun düşük olmasıdır. Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilecek rejimler Tablo 6.2'de sunulmuştur.

Tablo 6.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu için tedavi rejimleri

Tedavi rejimi	Öneriler
INH 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) + piridoksin (B6 vitamini) 25-50 mg/gün	6-9 ay TB prevalansı yüksek olan ülkelerde 9 ay
RIF 600 mg/gün veya RFB (dozu kullanılan ART'ye göre)	4 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli
RIF 600 mg/gün veya RFB + INH 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) + piridoksin (B6 vitamini) 25-50 mg/gün	3 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli
RIF 600 mg haftada 2 gün + INH 900 mg haftada 2 gün + piridoksin (B6 vitamini) 300 mg/haftada bir gün	3 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli

Sadece LTBE tedavisi değil, düzenli ve uygun ART kullanımı da TB riskini azaltmaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi süresince hastalar ilaç uyumu ve olası toksisiteler nedeniyle aylık olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla, hastalara bir aydan uzun süreli reçete düzenlenmesi önerilmemektedir. İzonyazit kullanımından önce ALT, AST, bilirübin düzeylerine bakılmalı, değerler normal değilse inceleme tekrar edilmelidir. Kronik viral hepatit koenfeksiyonu olan olgularda INH hepatotoksitesi riski arttığı için yakın takip yapılmalıdır. İzonyazit kullanımı sırasında ilk 3 ayda karaciğer enzimleri artmakta, INH tedavisi devam etmesine rağmen, hepatik adaptasyon nedeniyle

daha sonra enzimler normal düzeye inmektedir. Olgularda bulantı-kusma gibi belirtiler olmamasına rağmen karaciğer enzimleri 5 katı aştığında veya bu belirtiler varken 3 katı aştığında INH kesilmelidir. Başarılı bir LTBE tedavisi almış HIV ile yaşayan kişilere, tekrar TDT veya IGRA yaptır; daha önce pozitif olan bir test sonucu genellikle negatifleşmez.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisinin yaygın kullanımı ile dirençli TB gelişebileceği konusunda teorik endişeler olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda INH ve/veya RIF kullanımı ile TB direnci arasında ilişki bulunmamıştır.

TEDAVİYE BAŞLAMA ZAMANI

Antiretroviral tedavi ve anti-TB tedavide kullanılan günlük ilaç sayısının çok olmasının getirdiği uyum problemleri, ilaçlar arası etkileşim, ART ve anti-TB ilaçların örtüşen yan etkileri ve bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYS) gelişme riski nedeniyle HIV/TB koenfeksiyonunun tedavisi oldukça karmaşıktır. Ancak, özellikle CD4 T lenfosit sayı düşük olgularda, koenfeksiyonun tedavisi ile yaşam süresi artmakta, ek fırsatçı enfeksiyonlar azalmakta, daha yüksek oranda viral baskılanma sağlanmakta ve TB tedavisinin başarıları artmaktadır.

Antiretroviral tedavi, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın, mümkün olan en kısa sürede (tüberküloz tedavisine başlandıktan sonraki iki hafta içinde) başlanmalıdır. Ancak TB menenjitine ilişkin belirti ve bulgular varsa ART'ye başlamak geciktirilebilir. Klinik düzelmenin gözlenmesi ve en az iki haftalık TB tedavisinden sonra ART başlanması YYS gelişme riskini azaltabilir.

- » CD4 T lenfosit sayı düşük olan kişilerde ART'ye erken başlandığında YYS açısından dikkatli olunmalıdır. CD4 T lenfosit sayı $<100/\text{mm}^3$ olan hastalarda ART başlangıcından itibaren 4 hafta boyunca prednizolon (14 gün boyunca 40 mg/gün, ardından 14 gün boyunca 20 mg/gün) kullanılması paradoksal YYS gelişmesini önleyebilir.

Antiretroviral tedavi kullanmakta olan olgularda TB gelişmesi durumunda, anti-TB tedavi en kısa zamanda başlanmalı ve ilaç etkileşimi nedeniyle ART modifiye edilmelidir.

Antiretroviral tedavi kullanan ancak virolojik başarısızlığı olan hastalarda TB tespit edildiğinde, antiretroviral ilaçlara uyum ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve ART direnç testi yapılmalıdır. Viral baskılanmayı sağlayacak yeni rejim planlanırken anti-TB ilaçlar ile etkileşime dikkat edilmelidir.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz ilaçları ile antiretroviral tedavide kullanılan ilaçların etkileşimleri nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır. Özellikle rifamisinlerle etkileşim, olası yan etkilerin daha şiddetli görülmesine ve doz değişikliklerine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra hastanın çok sayıda tablet kullanması uyum problemini de beraberinde getirmektedir.

Tüberküloz-HIV koenfeksiyonunda aralıklı tedavi (haftada 2-3 kez uygulanan tüberküloz ilaç tedavisi) önerilmemektedir. Bu durum tedavi başarısızlığı, relaps veya ilaç direnci gelişmesine neden olabilir. Tablo 6.3'te tüberküloz tedavisi kullanan HIV ile enfekte hastalarda ART önerileri, Tablo 6.4'te rifampisin-rifabutin ART ile birlikte kullanımı özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Tüberküloz tedavisi kullanan HIV ile enfekte hastalarda önerilen ART seçenekleri

Birinci seçenek ART	TDF/XTC* + EFV veya TDF/FTC/EFV (Yatarken veya akşam yemeğinden iki saat önce) TDF/FTC veya TDF/3TC + DTG (günde iki kez)
Alternatif ART	
Rifampisin ile kullanılabilen	ABC/3TC + EFV (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif, HIV-RNA < 100,000 kopya/mL) (Yatarken veya akşam yemeğinden iki saat önce) TDF/FTC veya TDF/3TC + RAL (günde iki kez) ABC/3TC + RAL (günde iki kez) (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif)
Rifabutin ile kullanılabilen	TDF/FTC veya TDF/3TC + DRV/r ABC/3TC + DRV/r (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif, HIV-RNA < 100,000 kopya/mL)

* 3TC ve FTC

Tablo 6.4. Rifampisin-rifabutinin antiretroviral tedavi ile kullanımı

	Rifampisin	Rifabutin
NRTI		
TDF	Her iki ilaç da standart dozda	Her iki ilaç da standart dozda
TAF	TAF günde bir kez	TAF-rifampisin çalışmaları göz önüne alınarak TAF günde bir kez önerilebilir
NNRTI		
EFV	Her iki ilaç da standart dozda	Rifabutin 450 mg/gün EFV standart dozda
PI		
LPV/r (başka alternatifler kullanılamıyorsa)	Çift doz LPV/r ya da RTV 2 x 400 mg	Rifabutin 150 mg/gün
DRV/r (başka alternatifler kullanılamıyorsa)	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün
ATV/r (başka alternatifler kullanılamıyorsa)	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün
INSTI		
DTG	DTG 2 x 50 mg	Her iki ilaç da standart dozda
EVG/c	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün (haftada üç kez)
RAL	RAL 2 x 800 mg veya 2x400 mg	Her iki ilaç da standart dozda
BIC	Önerilmemekte	Önerilmemekte
CCR5 inhibitörü		
MVC	Çift doz MVC günde iki kez	Her iki ilaç da standart dozda
FI		
ENF (T20)	Her iki ilaç da standart dozda	Her iki ilaç da standart dozda

TEDAVİNİN İZLEMİ

Tüberküloz tedavisi başlanan hastanın takibi HIV-negatif tüberküloz hastasında olduğundan farklı değildir. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere, ART ile tüberküloz ilaçları arasındaki etkileşimlere dikkat edilmelidir. Tüberküloz tedavisi başlanan hasta takibinde yapılması gerekenler Tablo 6.5'te özetlenmiştir. Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve yönetimi Tablo 6.6'da verilmiştir.

Tablo 6.5. Tüberküloz tedavisi başlanan hastanın takibi

Yapılacaklar	Tedavi periyodu									
	Bazal	1	2	3	4	5	6	7	8	Tedavi Sonu
Balgam yayma ve kültür				X	X					
İlaç duyarlılık testi				X						
Radyolojik tetkik			X							X
AST, ALT, bilirübin, ALP		X	X	X	X	X	X	X	X	
Trombosit		X	X	X	X	X	X	X	X	
Kreatinin		X	X	X	X	X	X	X	X	
HBV, HCV	X									
Diyabet taraması	X									

Tablo 6.6. Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve yönetimi

Yan Etkiler	
Gastrointestinal yan etki	Sıklıkla tedavinin erken döneminde Antiasit, proton pompa inhibitörü kullanılabilir Bulantı, kusma, karın ağrısı devam ederse: AST, ALT, ALP, bilirübin bakılmalı
Döküntü	Tüm ilaçlar neden olabilir Ciltte döküntü var, mukozada yok, ateş yok: sistemik antihistaminik verilerek tedaviye devam edilir Döküntü + trombositopeni: hipersensitivite-rifamisinlerle ilişkili Jeneralize eritematöz döküntü, ateş ve/veya mukozaları içeren Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz veya eozinofili veya ilaç hipersensitivite sendromu varsa ilaçlar kesilir. Ciddi durumda sistemik kortikosteroid kullanılabilir.
Hepatotoksisite	Hastaların %20'sinde asemptomatik ALT yüksekliği olabilir: tedavi kesilmez Bilirübin ve/veya ALP yüksekliğinde RIF toksisitesi düşünülmeli. ALT $\geq 3N$ + hepatik semptom ya da ALT $\geq 5N$ + semptom yoksa ilaçlar kesilir. ALT $< 2N$ düşünce tedavi yeniden başlanır: önce RIF başlanır, bir hafta sonra ALT yükselmez ise INH eklenir, bir hafta daha takiplerde ALT yükselmez ise PZA tedaviye eklenir.
Optik nörit	EMB ile ilişkili. %2,25 oranında görülür. Tedavi başladıktan bir ay sonra ortaya çıkabilir. EMB kesilmesine rağmen düzelme olmazsa INH kesilmelidir.

HIV-tüberküloz koenfeksiyonunda tedavi süreleri HIV-negatif hastalardakine benzerdir:

» Akciğer tüberkülozu: 6 ay

- » Akciğer tüberkülozu-kültür pozitifliğinin 8 haftaya kadar devam etmesi: 9 ay
- » Tüberküloz menenjit ve yaygın enfeksiyon: 9-12 ay
- » Kemik-eklem tüberkülozu: 9 ay
- » Diğer ekstrapulmoner tutulumlar: 6-9 ay

TÜBERKÜLOZDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ İLE BAĞIŞIKLIĞIN YENİDEN YAPILANMASINA BAĞLI YANGI SENDROMUNUN TANIMLANMASI VE YÖNETİMİ

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYS), HIV ile enfekte hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immün sistemin restorasyonu ve vücudun tüberküloz basiline karşı verdiği immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Görülme oranı %8-40 olarak bildirilmektedir. Sıklıkla ART başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar. CD4 T lenfosit sayısının $<50/\text{mm}^3$ olması, viral yükün yüksek olması, tüberküloz kliniğinin ciddiyeti ve antitüberküloz tedavi ve ART arasında 30 günden az zaman olması, bu sendromun öngörülmesini sağlayan faktörler olarak tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, erken başlanan ART, YYS riskini 2,61 kat arttırmakta, ekstrapulmoner veya yaygın tüberkülozda, CD4 T lenfosit sayısı $\leq 100/\text{mm}^3$ ve HIV RNA 6×10^6 kopya/mL ise YYS riski yükselmektedir.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu tanısı konmadan önce dikkat edilmesi gereken önemli noktalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Tüberküloz tanısı DSÖ kriterleri doğrultusunda, ART başlanmadan önce konmalıdır.
2. Antiretroviral tedavi başlanmadan önce tüberküloz tedavisi sonucunda hastanın durumunun stabil hale gelmesi gerekmektedir.
3. Tüberkülozda ilaç direncine bağlı tedavi başarısızlığı, tüberküloz tedavisine uyumsuzluk, diğer fırsatçı enfeksiyonlar veya maliniteler ve ilaç toksisitesi veya etkileşimi gibi durumlar dışlandıktan sonra YYS tanısı konulabilir.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun iki türü tanımlanmıştır; bunlar, paradoksal TB-BYYS ve maskesi düşen TB-BYYS olarak sıralanabilir. Bu sendromlar için önerilen vaka tanımları aşağıdadır:

Paradoksal TB-BYYS

ART başlamadan önce aktif TB tanısı konulan hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalarda tipik olarak ART başlamadan önce TB tedavisine klinik iyileşme yanıtı oluşmuştur. ART başlandıktan 1 ila 4 hafta sonra (bazen daha geç) yeni veya tekrarlayan semptomlar gelişir. Bu semptomlar genellikle ısrar eden ateş, yeni ortaya çıkan veya büyüyen lenfadenopati ve akciğerde yeni ortaya çıkan veya kötüleşen infiltrasyon bulguları olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar paradoksal TB-BYYS'de mortalite nadir de olsa, özellikle büyüyen serebral tüberkülomlar, perikardiyal efüzyonların artması sonucunda gelişebilecek kalp tamponadı, solunum yetmezliğine neden olabilen geniş akciğer tutulumları gibi

durumlarda mortalite görülebilir. Ayrıca dissemine TB enfeksiyonu seyrinde hepatit TB-BYYS sık olarak görülür. Bu hastalarda hepatik bozulmanın BYYS'ye mi yoksa kullanılan ilaçlara bağlı mı geliştiğini anlamak zor olabilir. TB-BYYS ortaya çıktıktan sonra ortalama iki ila üç ay devam edebilir. Bunun dışında özellikle süpüratif lenfadenit ve apse şeklinde aylarca devam edebileceği de bildirilmektedir.

Maskesi düşen TB-BYYS

Maskesi düşen TB-BYYS, TB'si olan ancak tanı almamış hastalarda ART başlanması sonucunda gelişen bir durumdur. Böyle bir durumda TB-BYYS'nin maskelenmesi söz konusudur. Bu hastalarda özellikle ART'nin ilk haftalarında TB'ye bağlı yangısal bulgulara hızlı ilerleme görülebilir. Genellikle akciğer tüberkülozu olan bu hastalarda, bakteriyel pnömoniye benzer yüksek ateş, konsolidasyon, solunum sıkıntısı ve septik bulgular gelişebilir. Bunun yanı sıra, fokal yangısal apse ve lenfadenit görülebilir. Bu durumda standart TB tedavisinin hızla başlanması önerilmektedir. Ek tedavi olarak seçili hastalarda kortikosteroid önerilemekle birlikte, bu görüşü destekleyen klinik çalışmalar yetersizdir.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun tedavisi, klinik durumun ciddiyeti ile paralellik göstermektedir. Antienflamatuvar ilaçlar ilk basamakta tercih edilebilir. Steroit tedavisi belirtilerin ciddiyetine bağlı olarak, prednizolon 1,5 mg/kg 14 gün, devamında 0,75 mg/kg 14 gün olacak şekilde, klinik cevaba göre azaltılarak verilebilir.

Kaynaklar

1. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence era. *Int J Tuber Lung Dis.* 2001; 5: 225-32.
2. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA.* 2008 Aug 6;300(5):530-9.
3. Brainard DM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M. Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2011 Oct;51(10):1376-402.
4. British HIV Association guidelines for the management of TB/HIV co-infection in adults 2017
5. Chen WL, Lin YF, Tsai WC, Tsao YT. Unveiling tuberculous pyomyositis: an emerging role of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Emerg Med.* 2009;27(2):251 e251-252
6. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther.* 2009;14(5):687-95. Dooley KE. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013
7. EACS Guidelines, Version 13.0 2025. [Bağlantı için tıklayın](#) (Erişim: 9 Temmuz 2026).
8. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):459-6
9. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2025 [Bağlantı için tıklayın](#) (Erişim: 9 Temmuz 2026).
10. John L, Baalwa J, Kalimugogo P, et al. Response to 'Does immune reconstitution promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?' *AIDS.* 2005;19(17):2049-2050
11. Lan NT, Thu NT, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. *PLoS One.* 2014 Jan 22;9(1):e84866. doi: 10.1371/journal.pone.0084866. eCollection 2014.
12. Lange C, Herzmann C, Günther G. Tuberculosis (TB). In: Hoffmann C, Rockstroch JK, eds. *HIV 2015/2016.* Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015: 354-71.

13. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2577-86
14. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV [1] infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(6):361-373.
15. Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS*. 2007;21(17):2362-2363.
16. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681-90.
17. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009; 33: 956-73.
18. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Centers for Disease Control and Prevention, 2013. Bağlantı için tıklayın.
19. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):516-523
20. Meintjes, G., Stek, C., Blumenthal, L., et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(20), 1915-1925.
21. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 340-54.
22. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261.
23. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 May 8;4:9.
24. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):853-67.
25. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e96-107.
26. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):235-9
27. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar;53(3):863-8.
28. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011 Jun 1; 52:1374.
29. Viskovic K, Begovac J. Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases and the Literature Overview. *Case Rep Infect Dis*. 2013;2013:323208. doi: 10.1155/2013/323208.
30. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jul;53(7):2852-6 Walker NF, HIV/AIDS Research and Palliative Care, 2015

BÖLÜM VII

HIV İLE HEPATİT B VE HEPATİT C KOENFEKSİYONU

Bölüm Editörü

Fehmi Tabak

Yazarlar

Alper Gündüz

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Fehmi Tabak

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE B HEPATİTİ

Epidemiyoloji

Ortak bulaş yolları nedeniyle HIV/HBV koenfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. HIV ile enfekte bireylerin üçte ikisi hepatit B virüsü ile karşılaşmış olup, coğrafi bölgelere ve risk gruplarına göre değişmekle birlikte yaklaşık %10-15'inde kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmaktadır. Ülkemizde HIV ile enfekte bireylerin %40'ının HBV ile karşılaştığı, yalnızca %4'ünde kronik HBV enfeksiyonu olduğu saptanmış olup, bu oran genel toplumdakine benzerdir. Primer HBV enfeksiyonunun ardından immünitesi sağlam kişilerde %2-5 kronik hepatit gelişirken, HIV ile enfekte bireylerde bu oran beş kat daha fazladır. HIV ile enfekte kişilerde izole anti-HBc pozitifliği HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. Gizli HBV enfeksiyonunun oranları %0-45 arasında değişmektedir.

Klinik seyir

HIV'in HBV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi

HIV, hepatit B enfeksiyonunun seyrini olumsuz etkilemektedir. HIV pozitif kişilerde karaciğer ile ilişkili mortalite oranları genel toplumdakine oranla 15 kat fazladır. HIV/HBV koenfekte kişilerde HBV'nin yüksek düzeyde replikasyonu, hastalığın hızla ilerlemesine neden olmakta ve siroz riskini 4,2 kat artırmaktadır. Hücrel immünitenin bozulmasına bağlı olarak HBV DNA çok yüksek iken, karaciğer enzimleri genellikle orta seviyelerde seyretmektedir. Sonuçta, yagısal aktivitenin düşük olmasına karşın ileri düzeyde fibroz ve siroz sıktır. CD4 T lenfosit sayısı düşük saptanan HIV/HBV koenfekte bireylerde karaciğer ile ilişkili mortalite riski daha fazladır.

Viral replikasyonun kontrolü ile immün süpresyon derecesi arasında doğrudan korelasyon bulunmaktadır. Ciddi immün süpresyon durumunda anti-HBs serokonversiyonu oluşmuş HIV ile enfekte kişilerde hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir. Bazı olgularda antiretroviral tedavinin başlanmasının ardından bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı olarak da hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir.

HBV'nin HIV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi

Yapılan çalışmalar HBV'nin HIV enfeksiyonunun ilerlemesinde rolü olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, ART altındaki HIV/HBV koenfekte kişilerde hepatotoksisite riski artmaktadır ve böyle bir durumda her iki etkene de etkili olan tedavinin sonlandırılması gerekebilmektedir.

Tanı

- » Tüm HIV ile enfekte bireylerde hepatit B koenfeksiyonuna yönelik testler (HBsAg, Anti-HBc IgG ve anti-HBs) ilk başvuruda ve yıllık olarak yapılmalıdır.
- » HBsAg pozitif saptanan kişilerde HBV DNA, delta antikoru, HBeAg, Anti-HBe başta olmak üzere, AST, ALT, albümin, globülin, bilirübinler, tam kan sayımı, protrombin zamanı, karın ultrasonografisi istenmelidir.
- » İzole anti-HBc (HBsAg ve anti-HBs negatif iken anti-HBc IgG pozitif) antikoru saptananlarda HBV DNA tetkiki ile gizli enfeksiyon olup olmadığı araştırılabilir.

Korunma

Hepatit B serolojisi negatif olan tüm HIV pozitif kişiler hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır. Aşılama programı 3 doz (0.,1.,6 aylarda) olacak şekilde planlanmalıdır. Üç doz aşılamadan 4 hafta sonra bakılan anti-HBs seviyesi en az 10 IU/L ise koruyucu kabul edilmektedir. Bağışık baskılanmanın derecesine bağlı olarak aşının etkinliği azalabilmektedir. Her ne kadar CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ olduğunda aşı yanıtı daha iyi olsa da, sayı yükselene kadar aşılamanın ertelenmesi önerilmemektedir. Ancak, aşıya yanıtı olmayanlarda ikinci aşılama için bazı uzmanlar CD4 T lenfosit sayısının >200 hücre/mm³ olmasını beklemeyi tavsiye etmektedir.

- » Aşı yanıtı yetersiz olduğunda tekrar aşılama önerilmektedir. İkinci kez aşılama 3-4 kez (0.,1., 6. ve 12. aylarda) çift doz (40 µg) şeklinde uygulandığında daha etkili olabilir.
- » Aşı yanıtı yetersiz olan bireylerde korunma için TDF veya TAF içeren bir ART rejimi başlanması önerilir.
- » HIV ile yaşayan kişilerde bağışıklığın yetersiz olabilmesi nedeniyle, bazı uzmanlar anti-HBs'nin yıllık olarak kontrol edilmesini ve düzeylerin <10 mIU/mL olması halinde, özellikle de kişide HBV edinme açısından risk faktörleri devam ediyorsa ve kişi TDF veya TAF kullanmıyorsa ek bir rapel aşı dozu önermektedir.
- » İzole anti-HBc pozitifliği olan kişilerin çoğunda HBV DNA negatiftir ve bu kişiler HBV enfeksiyonuna karşı bağışık değildir; bu nedenle HBV DNA'nın rutin olarak kontrol edilmesi önerilmez. Ancak bu kişilere standart doz hepatit B aşısı yapılmalı ve aşılamadan 1-2 ay sonra anti-HBs titreleri kontrol edilmelidir. Anti-HBs titresi >100 mIU/mL ise başka aşılamaya gerek yoktur; ancak titre <100 mIU/mL ise tam bir aşı serisi tamamlanmalı ve ardından anti-HBs testi yapılmalıdır. Bu durumda eşik değeri 100 mIU/mL kabul edilmektedir; çünkü bir çalışmada, rapel dozundan sonra 100 mIU/mL titreye ulaşan anti-HBs yanıtının izole anti-HBc pozitifliği olan kişilerin %100'ünde >18 ay boyunca koruduğu gösterilmiştir. Bu durum, titresi 10 ila 100 mIU/mL arasında olanların yalnızca %23'ü için geçerlidir. Anti HBs kantitatif titreleri mevcut değilse, hepatit B aşısının tüm serisi tamamlanmalı ve ardından anti-HBs testi yapılmalıdır.
- » Seronegatif olan HIV/HBV koenfekte hastalar mutlaka hepatit A'ya karşı da aşılanmalıdır (0. ve 6. aylarda).
- » Alkol kronik HBV enfeksiyonunun ilerlemesini hızlandırırken, antiviral tedaviye yanıtı da azaltır. Bu

yüzden hastaların alkolü kesmeleri mutlaka önerilmelidir. Hepatotoksik olabilecek bitkisel ürünler ve ilaçlar konusunda da hastalar uyarılmalıdır.

- » Hastalar enfeksiyonun bulaş yolları ve gerekli önlemlerin alınması konusunda bilgilendirilmelidirler.

Tedavi

HIV'in hepatit B enfeksiyonunun hızlı ilerlemesine yol açması ve siroz gelişme riskini artırması nedeniyle HIV/HBV koenfeksiyonunda tedaviye erken başlanmalıdır. İmmün sistemin bozulmuş olması sebebiyle bu hastalarda HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu güç olmaktadır. Tedavinin ana hedefleri viral replikasyonu baskılamak, HBeAg serokonversiyonunu ve ALT'nin normal değerlere dönmesini sağlamak, karaciğerde yangı, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riskini azaltmaktır. Bunun dışında, hepatit B tedavisi ile hastalığın bulaşma riski de azalmaktadır.

HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılabilecek antiviral ilaçlar

HBV için etkin seçenekler nükleozit/nükleotit analogları ve pegile interferondur. Günümüzde HIV/HBV koenfeksiyonunda hem HIV hem de HBV'ye etkili en önemli antiviral ilaç tenofovirdir. Tenofovirin her iki fomülasyonu da (TDF ve TAF) her iki virüse etkili olmakla beraber, TDF ile deneyim çok fazla iken, TAF ile daha az toksisite gelişmektedir.

Tenofovir dışında her iki virüse de etkili diğer ilaçlar lamivudin, emtrisitabin ve entekavirdir. Adefovir ve telbivudin ise yalnızca HBV'ye etkili diğer antiviral ilaçlardır.

İnterferon tedavisinde direnç sorunu olamamakla birlikte, bu tedaviye yanıt oranının düşük olması nedeni ile HIV/HBV koenfeksiyonlarında interferon genellikle tercih edilmemektedir.

Tenofovirin nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi ve DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahip olması, direnç açısından bu ilacı avantajlı kılmaktadır.

Diğer ilaçlar ile tedavide en önemli sorun direnç gelişmesidir. Lamivudin tek başına kullanıldığında HBV DNA polimeraz geninin YMDD motifinde mutasyon oluşabilmektedir ve HIV/HBV koenfeksiyonunda tek başına kullanıldığında, 4 yılın sonunda hastaların yaklaşık %90'ında direnç gelişmektedir. Emtrisitabin, entekavir, telbivudin ve lamivudin arasında çapraz direnç söz konusudur. Entekavir ile de tek başına kullanıldığında M184V mutasyonu oluşabilmekte, bu da lamivudin ve emtrisitabine karşı direnci beraberinde getirmektedir. Bu nedenle entekavirin de HIV/HBV koenfeksiyonunda etkin bir ARV ile birlikte kullanılması gerekmektedir. Sonuçta, direnç gelişimini en aza indirebilmek için HIV/HBV koenfekte ve ART endikasyonu olan hastalarda ART şemasının iki virüse de etkin iki ilacı içermesi önerilmektedir.

Uluslararası tedavi rehberlerinin (DHHS, EACS) HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri

- » HIV veya HBV enfeksiyonu için tenofovir intoleransı olmayan tüm hastalara TDF veya TAF içeren ve lamivudin veya emtrisitabin ile kombine edilmiş bir ART rejimi başlanmalıdır.
- » Hasta için tenofovir tedavisi güvenli değil ise, alternatif olarak entekavirin tam baskılayıcı bir ART rejimi ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

- » HBV'ye etkili diğer ilaçlar olan telbuvudin ve adefovirin ise, tenofovire nazaran tedavi başarısızlığı olasılığının ve toksisite riskinin yüksek olması ve bu konuda yeterli veri bulunmaması nedeniyle HIV/HBV koenfeksiyonlarında kullanılması önerilmemektedir.
- » CD4 T lenfosit sayısı düşük veya sirotik hastalarda ART başlandıktan sonraki bir ay içinde bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu gelişme riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.
- » ART, TDF/TAF içermeyen bir rejimle basitleştirilecekse, öncelikle kişinin HBV durumu kontrol edilmelidir.
- » Daha önce HBV'ye maruz kalmış, anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBsAg pozitif, HBsAg negatif kişilerde, HBV aktivitesine sahip tek ilaç olarak 3TC veya FTC'nin kullanıldığı bir ART rejimine geçildiğinde HBV reaktivasyonu son derece nadirdir ve bu nedenle bu stratejinin güvenli olduğu düşünülmektedir.
- » Daha önce HBV'ye maruz kalmış, anti-HBc pozitif ve/veya anti-HBsAg pozitif, HBsAg negatif kişilerde, HBV'ye etkili herhangi bir ilacı içermeyen bir ART rejimine geçiş ile HBV'nin reaktif olması mümkündür. Ancak bu kişiler, HBV reaktivasyonu açısından düşük riske sahiptir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon testlerinin, HBsAg'nin ve HBV-DNA'nın düzenli ölçümünü içeren bir izleme stratejisi uygulanması yeterlidir.
- » HIV/HBV koenfeksiyonunda ART rejimi HBV'ye etkili ilaç içeriyorsa tedaviye ömür boyu devam edilmesi önerilmektedir. Şayet ART değiştirilecekse, HBV'ye etkili ilaç, HBeAg pozitif olanlarda HBe serokonversiyonundan sonra en az 1 yıl süreyle devam edildikten sonra, HBeAg negatif olgularda ise HBs serokonversiyonu geliştikten sonra kesilebilir.
- » Ağır immünsüpresif tedavi (lenfoma/lösemi için kemoterapi veya kök hücre veya solid organ nakli) uygulanan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif kişiler, HBV reaktivasyonunu önlemek için TDF/TAF tedavisi almalıdır.
- » HBV'ye maruz kalındığını gösteren izole anti-HBs pozitifliği (aşılama öyküsü olmayan) gibi göstergeleri taşıyan kişiler için de HBV reaktivasyonunun dikkatle izlenmesi gereklidir.
- » B hücrelerini tüketen ilaçlarla (rituksimab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab) tedavi edilen kişilerde ART rejiminin içinde TDF/TAF bulunmalıdır. TDF/TAF kontrendike ise ikinci seçenek olarak ETV, 3TC ve FTC düşünülmelidir. Ancak, 3TC direncine bağlı olarak reaktivasyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır.
- » HBV'ye karşı etkili ART ile tedavi edilmeyen ve diğer immünsüpresif tedavileri (örn. TNF alfa inhibitörü) kullanan hastalarda HBV reaktivasyonu açısından HBV-DNA ve HBsAg ile dikkatli izlem gereklidir; ancak bu mümkün değil ise rejime TDF/TAF eklenmesi önerilir.
- » HBV'ye etkinliği olmayan bir ART rejimi kullanmakta olan HBs Ag pozitif hastalara kemoterapi veya diğer immünsüpresif tedaviler (rituksimab vb) verilecekse tedaviye mutlaka TDF veya TAF eklenmelidir.

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE C HEPATİTİ

Epidemiyoloji

Bulaş yollarının benzer olması nedeniyle HIV/HCV koenfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Dünya genelinde HIV ile enfekte olguların ortalama %6'sı HCV ile de enfektedir. Ülkemizde HIV ile enfekte olgulardaki HCV koenfeksiyonu oranı %0,9 olup genel toplumdakine benzerdir.

Klinik

HIV'in HCV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi

HIV ile ilişkili immün süpresyon, HCV'nin doğal seyrini olumsuz etkilemektedir.

- HIV ile enfekte olgularda (özellikle CD4 T lenfosit seviyeleri düşük olduğunda), akut HCV enfeksiyonunun spontan klerensi daha azdır.
- Koenfekte olgularda fibrozun ilerlemesi ile siroz ve ileri evre karaciğer yetmezliği daha sık gelişebilmektedir. HCV monoenfeksiyonunda fibrozun ilerlemesi açısından risk faktörü oluşturan ileri yaş, alkol kullanımı, diyabet, yüksek BKE, yüksek AST düzeyi ve steatoz, HIV/HCV koenfekte olgularda da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. CD4 T lenfosit sayısının $<200/\text{mm}^3$, HIV RNA düzeyinin yüksek olması ve ART kullanılmaması da fibrozun ilerlemesini artıran diğer faktörlerdir.
- » Steatoz koenfekte olgularda daha fazla görülmekte olup, genotip 3 ile enfeksiyon, ART, visceral obezite, insülin direnci gibi metabolik faktörlerle ilişkilidir.
- » HIV ile enfekte hastalarda HSK sıklığında özellikle 2000 yılından itibaren belirgin artış izlenmektedir ve bu olguların neredeyse tamamı HCV ile koenfektedir. Koenfekte hastalarda HSK daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve yaşam beklentisi daha kısa olmaktadır.
- » ART başlanmış olsa bile, koenfekte olgularda karaciğer dekompanzasyonu riski fazla olup, ART yokluğunda bu risk daha da artmaktadır. İleri fibroz, bazal Hb düzeyinin $<10 \text{ g/dL}$ olması, diyabet, tedavisiz HBV enfeksiyonu ve ART'ye CD4 T lenfosit yanıtının yetersiz olması, karaciğer dekompanzasyonunda diğer risk faktörleridir.
- » Güçlü ART, bağışıklığın yeniden yapılanmasını sağlayarak karaciğer ile ilişkili mortaliteyi ve fibrozun ilerlemesini azaltmaktadır.

HCV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi

- » HCV enfeksiyonunun HIV enfeksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olup olmadığı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Buna karşın, HIV ile enfekte olgularda HCV RNA seviyelerinin yüksek olması halinde AIDS ve AIDS ile ilişkili mortalitenin daha sık olduğu bildirilmektedir.
- » HCV ile koenfekte olgularda CD4 T hücre sayısı, HCV viremisi kendiliğinden temizlenenlerde olduğundan daha yavaş artmaktadır.
- » HIV/HCV koenfekte olgularda osteoporoz, kronik böbrek yetmezliği gibi hepatik olmayan komplikasyonlar HIV ile monoenfekte olanlara göre daha fazla görülmektedir.

Tanı

- » Tüm HIV ile enfekte olgularda HCV enfeksiyonu EIA ile taranmalıdır.
- » Anti-HCV pozitif bulunanlarda kantitatif HCV RNA testi yapılmalıdır.
- » EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda antikor üretiminin yetersiz olması nedeniyle %5 oranında yalancı negatiflik olabilir. Bu nedenle, HCV enfeksiyonu riski yüksek olan, aminotransferaz değerlerinde nedeni açıklanamayan yükseklik bulunan, anti-HCV negatif HIV ile enfekte olgularda HCV RNA testi yapılmalıdır.
- » Akut HCV enfeksiyonundan şüphelenilen olgularda ise anti-HCV serokonversiyonu daha geç olabileceği için, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte yapılmalıdır.
- » Cinsel aktivite gösteren HIV ile enfekte kişilerde yıllık anti-HCV taraması önerilmektedir.

HIV/HCV koenfekte hastanın değerlendirilmesi

HIV ile enfekte hastada HCV tedavisinden önce hastalıkla ilgili iyi bir öykü alınmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve spider anjiyoma, palmar eritem, splenomegali, sarılık veya caput medusa gibi ileri evre karaciğer hastalığı bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Damar içi madde, alkol kullanımı gibi hepatit C enfeksiyonuna neden olabilecek durumlar sorgulanmalıdır. Zemindeki hastalıklar, kullanılan ilaçlar, mevcut ART rejimi, gebelik olup olmadığı, aile öyküsü değerlendirilmeli ve cinsel aktivite gösterenler korunmasız cinsel temas ile HCV bulaşı konusunda uyarılmalıdır.

Laboratuvar incelemesinde HCV RNA ve genotip, karaciğer enzimleri, bilirübin, alkalen fosfataz, tam kan sayımı, protrombin zamanı, albümin, glikoz, kreatinin, CD4 T lenfosit sayısı ve yüzdesi, HIV RNA, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi bakılmalıdır. Hepatit B ve A serolojileri değerlendirilmeli ve bağışık olmayan hastalar aşılanmalıdır.

Tüm hastalarda karaciğer hasarının evresi değerlendirilmelidir. Bu amaçla, son yıllarda giderek daha az başvuru alan karaciğer biyopsisinin yerine serumda fibroz göstergelerinin kullanıldığı Fibrotest, Fibrosure, FIB-4 indeks değerlendirmeleri veya elastografi gibi noninvaziv tetkikler tercih edilmelidir.

HIV/HCV koenfekte ve siroz gelişmiş olgulara, monoenfekte hastalara önerildiği gibi, altı ayda bir ultrasonografi yapılmalıdır. Koenfekte olgularda HSK daha erken yaşlarda gelişebilir ve beklenen yaşam süresi daha kısadır.

Kronik viral hepatit varlığında ART ile hepatotoksisite gelişme riski artmakta olup, ileri evre karaciğer hastalığı olanlarda buna daha sık rastlanmaktadır. Buna karşın ART'nin yararı, karaciğer hasarı riskinden daha ağır basmaktadır. Koenfekte hastalara ART başlandıktan sonra 4-8. haftalarda transaminaz kontrolü yapılmalı ve klinik endikasyon halinde bu tetkik 6-12 ay aralarla tekrar edilmelidir.

Tedavi

Akut hepatit C enfeksiyonunun tedavisi

Akut HCV enfeksiyonu olan monoenfekte kişilerin %40'ında spontan iyileşme gözlenirken, HIV/HCV

koenfekte olgularda bu oran %20'lerdedir. Akut koenfeksiyonda interferon temelli tedaviler artık önerilmemektedir. Akut HCV enfeksiyonu tanısı konulduktan hemen sonra, özellikle riskli davranışlarda bulunan kişiler başta olmak üzere herkese, bulaşmayı azaltmak için DEA (glekaprevir/pibrentasvir 8 hafta veya sofosbuvir/velpatasvir 12 hafta) ile tedavi başlanması önerilir. Hepatit C tedavisinde kullanılan doğrudan etkili antiviraller ile antiretroviraller arasındaki etkileşimler Tablo 7.1'de sunulmuştur.

Akut HCV enfeksiyonunda ikili tedavi ile başarı oranı %70'lerdedir (genotip 2/3'te %80); ancak bu tedavi ile ciddi yan etki yaşayanlarda tedavinin erken kesilmesi gerekebilir. Akut HCV koenfeksiyonu olgularında 6-8 hafta sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Bazal HCV RNA düzeyi $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL olanlarda tedavi süresi 8-12 haftaya uzatılmalıdır.

Tablo 7.1 HIV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve ülkemizde bulunan antiviral ilaçlar arasındaki başlıca etkileşimlerin özeti

Antiretroviraller	Glekaprevir/Pibrentasvir	Sofosbuvir/Velpatasvir
EFV, ETR, NVP ve diğer güçlü CYP 3A4 ve P-gp indükleyicileri	Glekaprevir ve pibrentasvir konsantrasyonlarında önemli azalma (kaçının)	Velpatasvir konsantrasyonlarında önemli azalma (kaçının)
PI/r, PI/c, takviyesiz ATV	Glecaprevir ve pibrentasvir konsantrasyonlarında önemli artış (kaçının)	Güçlendirilmiş PI'ler velpatasvir konsantrasyonlarını artırabilir, ancak klinik denemede önemli bir olumsuz olay görülmemiştir. Birlikte kullanımına izin verilir.
TDF, TAF	Birlikte kullanımına izin verilir.	TAF tercih edilir
		TDF, güçlendirilmiş PI'larla birlikte kullanılıyorsa ve GFR <60 mL/dk ise izleme önerilir.
RPV, DOR, EVG/c, RAL, BIC, DTG, ABC, FTC, 3TC, MVC	Birlikte kullanımına izin verilir.	Birlikte kullanımına izin verilir.

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; BIC, biktegravir; CYP, sitokrom P450; DOR, doravirin; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; ETR, etravirin; EVG/c, elvitegravir/kobisistat; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; FTC, emtrisitabin; MVC, maravirok; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; PI/c, proteaz inhibitörü/kobisistat; PI/r, proteaz inhibitörü/ritonavir; P-gp, p-glikoprotein; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirin; TAF, tenofovir alafenamit fumarat; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

Kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisi

Hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde hedef, kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlanan, tedavi tamamlandıktan sonra 12-24. haftada HCV RNA'nın tespit edilemez düzeyde olmasıdır. Koenfekte hastalarda KVY'nin karaciğer ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

HIV/HCV koenfekte olgularda peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıt HCV monoenfekte olgulardakinden daha az olmasına rağmen, DEA'lar ile KVY her iki grupta benzerdir. DEA'lar ile ilaç

tolere edilebilirliği de koenfekte ve monoenfekte hastalarda benzerdir. Fibroz düzeyine bakılmaksızın koenfekte tüm olgular DEA'lar ile tedavi edilmelidir.

HIV ile enfekte hastalarda HCV tedavisinin zamanına ve kullanılacak rejime karar verirken, HCV genotipi, hastalığın evresi, diğer medikal ve sosyal durumlar, önceki tedaviler ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır. Eğer tüm genotiplere yönelik tedavi rejimleri kullanılacaksa tedaviye başlamadan önce genotip tayini yapılması zorunlu değildir. HCV genotip tayini; yeniden enfekte olma riski taşıyan kişilerde, hastalığın tekrar ortaya çıkması durumunda nüks ile yeniden enfeksiyonu ayırt edebilmek için yapılmalıdır.

HIV/HCV koenfeksiyonu olan ve daha önce antiretroviral tedavi kullanmamış olan hastalara, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın ART başlanmalıdır. Çoğu durumda, önce ART'ye daha sonra hepatit C tedavisine başlamak tercih edilir. Antiretroviral tedavinin, genellikle hepatit C tedavisine başlamadan yaklaşık dört ila altı hafta önce başlatılması önerilmektedir. Bunun iki temel nedeni vardır:

- » ART'nin önce başlatılması, tek başına antiretroviral ilaçların tolere edilebilirliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanır.
- » ART ile vireminin baskılanması ve bağışık işlevin geri kazanılması, hepatit C tedavisine daha iyi yanıt alınmasını sağlayabilir.

HIV/HCV koenfeksiyonunda HCV tedavisine karar verilen olgularda, ART'ye başlanırken veya değiştirilirken, ilaçlar arasındaki ciddi etkileşimler nedeniyle ilaç seçimleri dikkatli yapılmalıdır. HCV tedavisi için ART'ye ara verilmesi önerilmemektedir. ART önce başlanmış ise ve HIV RNA negatif ise DEA başlanmadan önce tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. ART değiştirildikten sonra 4-8. haftada HIV RNA kontrol edilmelidir. Olası ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için HCV tedavisi tamamlandıktan sonra değiştirilmiş ART'ye en az 2 hafta süreyle daha devam edilmesi önemlidir.

HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral rejim seçenekleri ve tedavi süresi

HCV/HIV koenfeksiyonunun tedavisindeki yaklaşım, HCV monoenfekte olgulardaki ile aynı olmakla beraber, HIV ile koenfekte olanlarda kullanılacak ilacın tercihinde ilaç erişimi ve ilaç etkileşimleri önemlidir. İlaç erişiminde ülkeler arasında farklılıklar olması nedeniyle, klinisyenlerin tedavide kullanacakları DEA'ları yerel rehberlerine göre seçmeleri önerilmektedir. HIV/HCV koenfekte olgularda genotiplere göre önerilen tedavi seçenekleri ve tedavi süresi HCV monoenfekte olgulardaki ile benzer olup Tablo 7.2'de sunulmuştur.

Tablo 7.2. HIV/HCV koenfekte hastalarda HCV tedavisi için seçenekler

İnterferonsuz tedavi seçenekleri				
HCV genotipi	Tedavi rejimi	Tedavi süresi ve ribavirin kullanımı		
		Sirotik olmayan	Kompanse sirotik	Dekompanse sirotik
1 ve 4	EBR/GZR	12 hafta(i)		Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	8-12 hafta (ii)	Önerilmez
	SOF/VEL	12 hafta		RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	SOF/LDV +/- RBV	RBV'siz 8-12 hafta (iii)	RBV ile 12 hafta (iv)	RBV ile 12 hafta (ix)
2	SOF/VEL	12 hafta		RBV ile 12 hafta (ix)
	GLE/PIB	8 hafta	8-12 hafta	Önerilmez
3	GLE/PIB	8 hafta (v)	8-12 hafta (ii,v)	Önerilmez
	SOF/VEL +/- RBV	12 hafta (vi)	RBV ile 12 hafta (vii)	RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL/VOX		12 hafta	Önerilmez
5 ve 6	SOF/LDV +/- RBV	12 hafta +/- RBV (viii)	RBV ile 12 hafta (iv)	RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	8-12 hafta (ii)	Önerilmez

Koenfekte hastalarda kullanılacak DEA'lara karar verilirken değerlendirilmesi gereken en önemli parametre ilaç etkileşimleridir. Genel olarak ABC+3TC ve DTG kombinasyonu, etkileşimde olmadığı tüm DEA'larla güvenle kullanılabilir.

EBR, elbasvir; GLE, glekaprevir; GZR, grazoprevir; LDV, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voksilaprevir; RAS, dirençle ilişkili substitüsyonlar

i Başlangıç HCV-RNA'sı <800.000 IU/mL olan ve/veya NS5A RAS'ları olmayan, GT1a ile enfekte kişilerde ve HCV-RNA <800.000 IU/mL olan, daha önce tedavi görmemiş GT4 ile enfekte kişilerde kullanılması önerilir. GT1b ile enfekte olup tedavi almamış, fibroz düzeyi F0-F2 olan kişilerde 8 hafta kullanılması düşünülebilir.

ii Daha önce tedavi almamış kişilerde 8 haftalık tedavi düşünülebilir.

iii Yalnızca F <3 ve bazal HCV-RNA <6 milyon IU/mL olan, daha önce tedavi görmemiş kişilerde RBV olmadan 8 haftalık tedavi.

iv Bazal NS5A RAS'ı olmayan, kompanse sirozu olan, tedavi deneyimli veya tedavi deneyimsiz kişilerde RBV verilmeyebilir. RBV'yi tolere edemeyen kişilerde tedavi 24 haftaya kadar uzatılabilir.

v Önceki IFN ve RBV +/- SOF veya SOF ve RBV tedavisi başarısız olan GT3 ile enfekte kişilerde tedavi süresi 16 hafta olmalıdır.

vi Tedavi deneyimli kişilerde, NS5A RAS'lar dışlanmamış ise RBV eklenmelidir; bu kişilerin RBV'ye karşı toleransı yoksa tedavi RBV olmadan 24 haftaya kadar uzatılabilir.

vii RAS testi mevcutsa ve NS5A RAS Y93H'nin bulunmadığını gösteriyorsa, kompanse sirozu olan, daha önce tedavi görmemiş kişilerde RBV verilmeyebilir.

viii Tedavi deneyimi olan (IFN/RBV/SOF'ye maruz kalan) kişilerde, 12 hafta süreyle RBV tedavisini ekleyin veya tedaviyi RBV olmadan 24 haftaya uzatın.

ix RBV'yi tolere edemeyen kişilerde tedavi 24 haftaya kadar uzatılabilir.

1. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006;44: 6-9.
2. Aydin OA, Yemisen M, Karaosmanoglu HK, et al. 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.
3. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. Hepatology 1999;30:1302-06.
4. Berenguer J, Rivero A, Jarrin I, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. Open Forum Infect Dis 2016;3(2):ofw059.
5. Brook G, Main J, Nelson M, et al. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. HIV Medicine 2010;11:1-30
6. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. Antivir Ther 2007;12:1115-26.
7. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology 1999; 29:1306-10.
8. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, et al. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. AIDS Res Ther 2006;3:9.
9. Crane M, Oliver B, Matthews G, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2009; 199:974-81
10. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults version 13.0, (2025) [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 9 Temmuz 2026).
11. Fonseca MO, Pang LW, de Paula CN, Barone AA, and Heloisa LM. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005;23:290-8.
12. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis 2007;7:402-9.
13. Hoffmann CJ, Charalambous S, Martin DJ, et al. Hepatitis B virus infection and response to antiretroviral therapy (ART) in a South African ART program. Clin Infect Dis 2008;47:1479-85.
14. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC.. What level of hepatitis B antibody is protective? J Infect Dis 1999;179:489-92.
15. Karaosmanoglu HK, Aydın ÖA, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2009;14:53-6.
16. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005;19:593-601.
17. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. J Infect Dis 2000;181(2):442.
18. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. AIDS 2009;23:546-7.
19. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. Hepatology 2009;50(4):1056.
20. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003;36(4):491.
21. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. N Eng J Med 2007;356:2614-21.
22. Merchante N, Merino E, Lopez-Aldeguer J, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. Clin Infect Dis 2013;56(1):143.

23. Nowicki MJ, Laskus T, Nikolopoulou G, et al. Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-coinfected women. J Infect Dis 2005;192(9):1557.
24. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and metaanalysis. Lancet Infect Dis 2016;16(7):797.
25. Rockstroch JK. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient. Erişim: www.uptodate.com, 26/08/2017.
26. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. J Hepatol 2006;44:44-8.
27. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. AIDS 2005;19:221-40.
28. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. Clin Infect Dis 1999; 29(1):150.
29. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-71.
30. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology 2010;139(5):1593.
31. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002; 360:1921-6.
32. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 13, 2023. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 30 Aralık 2023).
33. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. Vaccine 2006;24:7124-8.
34. Vento S, di Perri G, Luzzati R, et al. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS. Lancet 1989; 1:332-3.
35. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. Clin Infect Dis 2012;55(10):1408.
36. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch of Intern Med 2006;166:1632-41.

BÖLÜM VIII

TÜBERKÜLOZ VE HEPATİT DIŞI EŞLİK EDEN ENFEKSİYONLAR VE YÖNETİMİ

Bölüm Editörü

İftihar Köksal

Yazarlar

Firdevs Aksoy

Aysel Kocagül Çelikbaş

Dilara İnan

İftihar Köksal

Hüsnü Pullukçu

Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu ve HIV ile ilişkili immünoşüpresyon, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlere bağlı fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu fırsatçı enfeksiyonlar, HIV ile enfekte hastalarda etkili antiretroviral tedavinin kullanıma sunulmasından önce önemli morbidite ve mortalite kaynağıydı. Günümüzde ise fırsatçı enfeksiyonlar daha çok tedavi almamış ya da henüz tanı konulmamış hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bazen de bu fırsatçı enfeksiyonların nedenini araştırırken HIV enfeksiyonu tanısı konulmaktadır. AIDS veya ciddi fırsatçı enfeksiyonlar gelişen hastaların büyük bir kısmı HIV enfeksiyonunun farkında değildir.

HIV enfeksiyonlarında en önemli morbidite ve mortalite sebebi hala bu hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlardır. Bu bölümde HIV enfeksiyonuna eşlik edebilen tüberküloz dışı bakteri, virüs, mantar ve parazit enfeksiyonları ve bu enfeksiyonların yönetimi ayrı başlıklar halinde ele alınmaktadır.

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Sitomegalovirüs enfeksiyonu

Sitomegalovirüs (CMV) ciddi immün süpresyonu olan HIV ile enfekte hastalarda dissemine veya lokal tutulum yapabilen bir DNA virüsüdür. Klinik hastalığın çoğu daha önce CMV ile enfekte olmuş seropozitif bireylerde görülür ve bu durum çoğu kez latent enfeksiyonun reaktivasyonunu veya nadiren yeni bir tür ile reenfeksiyonu göstermektedir.

CMV'nin neden olduğu organ tutulumu tipik olarak CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olan, henüz ART almayan veya ART ile tedavi başarısızlığı bulunan, ciddi immün süpresyonu olan hastalarda görülür. Daha önce geçirilmiş başka fırsatçı enfeksiyonlar, CMV viremisinin ve HIV RNA düzeylerinin yüksek ($>100\ 000$ kopya/mL) olması CMV enfeksiyonu açısından diğer risk faktörleridir.

Klinik

HIV ile enfekte hastalarda CMV en sık **retinit** şeklinde ortaya çıkar. Hastaların üçte ikisinde tek taraflı tutulum görülür, ancak pek çok hastada nihai tutulum bilateraldir. Hastalar asemptomatik olabilir veya uçuşmalar, skotom veya periferik görme alanı defektleri gelişebilir. CMV retinit nekrotizan bir retinittir ve oftalmolojik bulguları tipiktir; retinal hemorajiyle birlikte olan veya olmayan atılmış pamuk görünümünde, sarı-beyaz retinal lezyonlar mevcuttur.

Hastaların %5-10'unda **kolit** görülür. Kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal ve beslenme bozukluğu gelişir. Kolonda, özellikle çekumda perforasyon ve akut batın gelişebilir.

Özefajit hastaların az bir kısmında görülür. Yutma güçlüğü, bulantı ve epigastrik veya retrosternal rahatsızlığa neden olur. Kolit ve özefajit ateş nedeni olabilirler.

CMV'nin **nörolojik** tutulumları demans, ventriküloansefalit ve poliradikülomiyelit şeklinde gelişir; CMV ansefalitine bağlı demans gelişen hastalarda letarji, konfüzyon ve ateş vardır. CMV ventriküloansefaliti akut başlangıçlı, fokal nörolojik bulgular, kraniyal sinir felçleri, nistagmusun eşlik ettiği bir tablo olup, hızla ölüme doğru ilerler. CMV poliradikülomiyeliti Guillian-Barre benzeri tabloya sebep olur; üriner retansiyon ve bacaklarda progresif, bilateral güçsüzlükle seyreder. Klinik tablo haftalar içinde barsak ve mesanede fonksiyon kaybına ve gevşek paraplejiye dönüşür.

CMV pnömonisi çok nadir görülür.

Tanı

CMV enfeksiyonu viral antijenlerin veya nükleik asidin vücut sıvılarında veya dokularında klinik belirti ve bulgu olmadan saptanması veya izolasyonu şeklinde tanımlanır; CMV hastalığı ise klinik bulgular eşliğinde CMV enfeksiyonu kanıtlarının bulunmasıdır.

HIV ile enfekte kişilerde PZR, antijen testleri veya kan kültürü gibi yöntemler, CMV retinitinin veya diğer CMV organ hastalıklarının tanısında kullanılmaz. Çünkü CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hastalık belirtileri olmaksızın, diğer bir deyişle organ tutulumu olmadan da CMV enfeksiyonuna ilişkin mikrobiyolojik göstergeler pozitif olabilir. CMV'ye karşı gelişen antikorlar tanı amacıyla kullanışlı değildir; ancak IgG antikor düzeyinin negatif olması mevcut hastalık tablosunda CMV'nin etken olma ihtimalinin düşük olduğunu gösterir, ancak tamamen değerlendirme dışı bırakmaz

CMV'ye ait organ tutulumlarının tanısı aşağıdaki şekillerde konulur:

1. CMV retinitinin tanısı oftalmoskopik muayenede karakteristik retinal lezyonların görülmesi ile.
2. CMV koliti tanısı endoskopik muayenede mukozada ülserasyonlar ve bu lezyonların histopatolojik incelemesinde karakteristik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonların görülmesi ile.
3. CMV özefajiti tanısı distal özefagusta ülserler ve biyopsisinde ülser kenarında intranükleer inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ile.
4. CMV pnömonisi tanısı klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde akciğer dokusunda veya sitolojisinde multipl CMV inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ile (BAL'da CMV kültürü veya PZR'den daha spesifiktir), **BAL'da yapılan CMV PZR'nin HIV ile yaşayan kişilerde tanısal değeri olduğu gösterilmemiştir.**
5. CMV'nin nörolojik tutulumunda, eşlik eden klinik bulgularla birlikte BOS veya beyin dokusunda PZR ile virüsün pozitif olması tanıyı kuvvetle düşündürür.
6. CMV viremisi sıklıkla uç organ hastalığında mevcuttur. Ancak PZR testinin negatif olması CMV uç organ hastalığını dışlamaz. CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda uç organ hastalığı olmadan da CMV viremisi mevcut olabilir. CMV viremisinin izlenmesi önerilmez.

Tedavi

CMV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabilen etkin ilaçlar oral valgansiklovir, IV gansiklovir, IV foskarnet ve IV siddofovirdir. CMV enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen ilaçlar, dozları ve tedavi süreleri Tablo 8.1’de gösterilmiştir.

Tablo 8.1. Sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tedavisi.

CMV Retinitisi	
Başlangıç tedavisi (ardından idame tedavisine geçilmelidir)	
Görmeyi tehdit eden ani lezyonlar için (intravitreal tedavinin mutlaka sistemik bileşeni olmalıdır) *	
Tercih edilen tedavi	Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 5 mg/kg/gün veya Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından valgansiklovir 900 mg/gün, PO ile idame tedavisi veya Valgansiklovir 2x900 mg, PO, 14-21 gün, ardından 900 mg/gün Bu tedavilerle birlikte veya tek başına: Görmeyi tehdit eden lezyonlar varsa yukarıdaki tedavi seçeneklerine ek olarak gansiklovirin intravitreal enjeksiyonu (2 mg/enjeksiyon) veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonu (2,4 mg/enjeksiyon), lezyon inaktif olana dek haftalık tekrarlanır. Not: Hastanın klinik durumu iyiye gidiyorsa ve gastrointestinal absorpsiyonla ilgili herhangi bir endişe yoksa IV gansiklovir, oral valgansiklovir ile değiştirilebilir.
Alternatif tedavi	Yukarıda belirtilen intravitreal enjeksiyonlardan birisine ek olarak: Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 90-120 mg/kg/gün, IV veya Sddofovir** 5 mg/kg/hafta, IV, 2 hafta, ardından iki haftada bir 5 mg/kg, IV, ilaçtan önce ve sonra izotonik sıvı ile hidrasyon ve ilaç dozundan 3 saat önce probenesit*** 2 gr, PO ve ilaç dozundan 2 saat sonra probenesit 1 gr, PO ve ilaç dozundan 8 saat sonra probenesit 1 gr, PO (toplam 4 gr) verilmeli (sülfalalerjisi olan hastalarda sddofovir rejiminden kaçınmak gereklidir, çünkü probenesit ile çapraz hipersensitivite görülebilir)
Periferik lezyonlar için	
Valgansiklovir 2x 900 mg, PO, 14-21 gün, ardından ART ile bağışıklık düzelene kadar ilk 3-6 ay boyunca günde bir kez 900 mg.	
Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveitin tedavisi	
İmmün iyileşme sağlanıncaya dek tüm CMV retinitis lezyonlarının tedavi edilerek boyutlarının küçültülmesi üveit insidansını azaltabilir. Üveit gelişirse perioküler steroid veya kısa süreli sistemik steroid verilir.	
CMV retinitisi tedavisinde idame tedavisinin kesilmesi	
CMV tedavisi en az 3 ay sürdürülür ve lezyonlar inaktif hale gelinceye ve CD4 T lenfosit sayısı en az 3 ay boyunca >100 hücre/mm³ düzeyinde sabitleninceye dek idame tedavisi verilir. Oftalmolojik konsültasyondan sonra, CD4 T lenfosit sayısına, lezyonun yerine, diğer gözün durumuna göre idame tedavisinin kesilmesine karar verilir; daha sonra 3 ayda bir oftalmolojik kontrollerin yapılması önerilir.	
CMV Özefajiti veya Koliti	

Tercih edilen tedavi	Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV; hasta oral tedaviyi tolere edebildiği zaman valgansiklovir 2 x 900 mg/gün, PO tedavisine geçilebilir.
Alternatif tedavi	Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV; sadece gansiklovir toksisitesi gelişen veya gansiklovir direnci gelişen hastalarda kullanılmalıdır, veya Semptomlar oral emilimi etkileyecek kadar ciddi değilse oral valgansiklovir kullanılabilir, veya Hafif vakalarda ART gecikmeden başlanacaksa CMV tedavisi verilmeyebilir.
Tedavi süresi	21-42 gün veya belirti ve bulgular düzelinceye dek. İdame tedavisi gerekli değildir, relaps olursa düşünülebilir.
İdame tedavisi	Gastrointestinal tutulumda idame tedavisi önerilmez, relaps olursa düşünülebilir.

Kanıtlanmış CMV Pnömonisi

- » Tercih edilen tedavi gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV
- » Alternatif tedavi foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün
- » CMV pnömonisi hayatı tehdit etmiyorsa ve emilim sorunu yoksa valgansiklovir 2 x 900 mg/gün, PO tedavisine geçilebilir
- » Tedaviye ≥ 21 gün veya belirti ve bulgular düzelene kadar devam edilmelidir, retinit eşlik etmiyorsa idame tedavisi önerilmez

CMV'nin Nörolojik Hastalığı

- » Tercih edilen tedavi gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV veya foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün
- » Bazı otörler gansiklovir ve foskarnetin kombine verilmesini önermektedir
- » Oral valgansiklovirin etkinliği değerlendirilmemiştir
- » Tedavi klinik yanıtı göre ≥ 21 gün
- » Retinit eşlik etmiyorsa, tekrarlayan enfeksiyon değilse veya başlangıçta ciddi hastalık olmadığı sürece idame tedavi önerilmez ancak bu konuda fikir birliği yoktur

Gebe Kadınlar

- » Gebe olmayanlardaki gibidir.
- » CMV retinitini varlığında mümkünse ilk trimesterde sistemik ilaçlardan kaçınarak intravitreal enjeksiyonlar yapılmalı, birinci trimesterden sonra sistemik tedavi kararı değerlendirilmelidir.
- » Valgansiklovir gebelik sırasında en iyi tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir

*Sistemik bileşenin PO ya da IV olmasına lezyonların yeri ve ciddiyeti, immün süpresyonun düzeyi, kullanılan diğer ilaçlar, tedaviye uyum gibi faktörlere göre karar verilmelidir.

** Sidofovir, serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL, kreatinin klirensi ≤55 mL/dk veya idrar proteini ≥100 mg/dL (≥2+ proteinüriye eşdeğer) olan hastalarda kontrendikedir. Sidofovirin nefrotoksik potansiyeli göz önüne alındığında, sidofovirin tenofovir ile dikkatli kullanılması tavsiye edilir.

***Türkiye'de bulunmamaktadır.

Tedaviye yanıt, yan etkiler ve bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveit

CMV retinitinin tanısı için başlangıçta yapılan oftalmolojik bakı, CMV tedavisinin 2. haftasında ve sonra aylık olarak tekrarlanmalıdır. Böylece tedavinin etkinliğini ve retinal dekolman gibi komplikasyonları izlemek mümkün olur. İmmün iyileşme gelişince üçer aylık aralarla kontrol yapılır.

Gansiklovir/valgansiklovirin yan etkileri anemi, nötropeni, trombositopeni, bulantı, ishal ve böbrek işlevlerinin bozulmasıdır. Foskarnet nefrotoksisite, elektrolit bozukluğu, nöbetlere neden olabilir. Sidofovir dozla ilişkili nefrotoksisite, nötropeni, üveit ve hipotoni yapabilir.

Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveit, bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun oküler formudur. Antiretroviral tedavi başladıktan sonra immün iyileşme olduğunda görülür ve ön kamarada veya vitröz sıvıda yangı ile karakterizedir. Maküler ödem ve görme kaybına neden olabilir. Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveitin tedavisi net olmamakla birlikte, perioküler, intravitreal veya oral steroidlerin kullanılması önerilmektedir.

Tedavi başarısızlığı

İdame tedavisi sırasında relaps gelişirse tedavi yeniden başlanır. Tek ilaca göre gansiklovir ve foskarnet kombinasyonları daha başarılı bulunmuştur; ancak bunların toksisitesi daha fazladır. CMV'ye yönelik tedaviyi uzun süre alan hastalarda ilaç direnci görülebilir.

Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu

Herpes simpleks virüsü enfeksiyonları, özellikle de HSV-1'in etken olduğu enfeksiyonlar, HIV ile enfekte bireylerde sık görülmektedir. Virüs mukozalar aracılığı ile yayıldığı için bulaşma kolay gerçekleşir.

Klinik

Oralabiyal herpes, HSV-1'in en sık tutulum şeklidir. Tutulan bölgede hassasiyet, papül ve ardından hızla vezikül, ülser ve kabuklanma gelişir. Lezyonlar yılda 1-12 kez tekrarlayabilir, güneş ışığı ve fizyolojik stresle indüklenir.

Genital herpes, HSV-2'nin en sık tutulum şeklidir. Genital mukoza veya ciltte papül, vezikül, ülser ve kabuk gelişir. Mukoza tutulumuna sıklıkla dizüri, vajinal veya üretral akıntı eşlik eder. Çoğu hastada hafif ve atipik lezyonlar görülür; fizik muayenede tanı konamayabilir. HSV, HIV enfeksiyonu olan erkeklerle seks yapan erkeklerde proktitlerin önemli bir sebebidir. Genital HSV-1 atağı genital HSV-2'den ayırt edilemez; ancak genital HSV-1'de rekürrens daha az görülür.

Keratit, ansefalit, hepatit, dolama gibi mukozaya dışı bölgelerde de HSV enfeksiyonları görülebilir. Disemine enfeksiyon nadirdir; daha çok immünitesi ciddi düzeyde baskılanmış hastalarda ortaya çıkar. Retinit akut retinal nekroza ilerleyebilir ve hızla görme kaybı gelişebilir.

Tanı

HIV enfeksiyonu olan hastalarda mukozaya lezyonlarını klinik değerlendirme ile tanımlamak mümkün olmadığından, tüm vakalarda tanı laboratuvar incelemeleri ile konulmalıdır. HSV DNA incelemesi bu amaçla en sık kullanılan ve en duyarlı yöntemdir.

Tedavi

HSV tedavisi Tablo 8.2'de gösterilmiştir. Verilen tedavinin 7-10. gününde lezyonlarda gerileme olmaz ise ilaç direnci düşünülmelidir.

Ciddi ve sık görülen HSV rekürrenslerinde veya rekürrens sıklığını azaltmak isteyen hastalarda baskılayıcı tedavi verilir.

Gebelerde aynı ilaçlar kullanılabilir. **Sidofovir teratojeniktir ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır.**

Doğum esnasında HSV'ye bağlı görünür genital lezyonu olan gebelerde sezaryen ile doğum önerilmelidir. Gebeliği sırasında genital herpes rekürensleri olan kadınlarda gebeliğin 36. haftasında valasiklovir veya asiklovir ile baskılayıcı tedavi önerilmelidir. Anti-HSV-2 antikorları pozitif olan, ancak genital lezyon hikâyesi olmayan gebelere baskılayıcı tedavi önerilmez.

Tablo 8.2. HSV enfeksiyonlarının tedavisi.

Orolabiyal lezyonların tedavisi (5-10 gün)

- » Valasiklovir 2 x1 gr, PO **veya**
- » Famsiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Asiklovir 3 x 400 mg, PO

Primer (7-10 gün) veya yineleyen genital lezyonların tedavisi (5-10 gün)

- » Valasiklovir 2 x 1 gr, PO **veya**
- » Famsiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Asiklovir 3 x 400 mg, PO

Ciddi mukokütanöz HSV enfeksiyonlarının tedavisi (10-14 gün)

- » Başlangıçta asiklovir **3 x 10 mg/kg IV** verilir.
- » Lezyonlar gerilemeye başlayınca yukarıdaki oral tedavilerden birisine geçilir.
- » Lezyonlar tamamen kayboluncaya dek tedaviye devam edilir.

Organ veya yaygın HSV enfeksiyonlarının tedavisi

- » Asiklovir 3 x 10 mg/kg/gün, IV, 10-14 gün

HSV ansefaliti tedavisi

- » Asiklovir 3 x 10 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün

Oftalmik HSV Hastalığı

Epitelyal Keratit:

- » Valasiklovir 2 x 1 gr, PO, 5-10 gün **veya**
- » Asiklovir 5 x 400 mg, PO, 5-10 gün **veya**
- » Trifluridin göz damlası: Uyanıkken her 2 saatte bir 1 damla (günde en fazla dokuz kez), daha sonra 7 gün boyunca uyanıkken her 4 saatte bir 1 damla (günde en az beş kez), **veya**
- » Gansiklovir %0,15 jel: Uyanıkken her 3 saatte bir 1 damla (günde beş kez uyanıkken); daha sonra 7 gün boyunca günde 3 kez 1 damla
- » Aktif epitelyal keratitin tedavisinde topikal steroidler önerilmemektedir.

Stromal Keratit (Antiviral Tedavi Süresi: ≥1 Yıl)

- » Asiklovir 2 x 400 mg, PO **veya**
- » Valasiklovir 1 x 500 mg, PO **ve**
- » Prednizolon %1, günde 6-8 kez 1 damla, en az 10 hafta süreyle uygulanır, ardından doz azaltılır.

Kronik baskılayıcı tedavi

Endikasyonları:

- » Ciddi rekürensleri olan hastalar **veya**
- » Rekürenslerin sıklığını azaltmak isteyen hastalar **veya**
- » ART başlandığında CD4 T lenfosit sayısı <250 hücre/mm³ olan hastalarda genital ülseratif hastalık riskini azaltmak için

Tercih Edilen Tedavi:

- » Valasiklovir 2 x 500 mg, PO

Alternatif Tedavi

- » Asiklovir 2 x 400 mg, PO **veya**
- » Famsiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Valasiklovir 500 mg veya 1.000 mg PO günde bir kez

Baskılayıcı tedavi gerekliliği yıllık olarak değerlendirilir.

Asiklovire dirençli mukokütanöz HSV enfeksiyonları için

Tercih edilen tedavi:

- » Foskarnet 80-120 mg/kg/gün, IV, 2-3'e bölünerek, klinik yanıt alınıncaya dek

Alternatif tedavi:

- » Haftada üç kez topikal imikimod %5 krem (Türkiye'de var) **veya**
- » Topikal sidofovir %1 jel günde bir kez **veya**
- » Günde üç kez %1 topikal trifluridin **veya**
- » Günde beş kez %1 oranında topikal foskarnet **veya**
- » Haftada bir kez 5 mg/kg sidofovir, IV, 2 hafta boyunca, ardından iki haftada bir

Not: Topikal trifluridin, trifluridinin oftalmik solüsyonundan (Türkiye'de var) ve topikal sidofovir ve foskarnet, bu ilaçların IV formlarından (Türkiye'de var) hazırlanabilir

Varisella zoster virüsü enfeksiyonu

Primer VZV enfeksiyonu (suçiçeği) geçirildikten sonra, latent VZV'nin reaktivasyonu ile herpes zoster (zona) gelişir. HIV ile enfekte hastalarda herpes zoster insidansı HIV negatif bireylere göre 15 kat daha fazladır.

Klinik

Suçiçeği kafa derisinden başlayarak sonra gövdeye ve en son kol ve bacaklara yayılan makül, papül, vezikül, püstül ve kabuk olmak üzere tüm evrelerin bir arada olduğu bir hastalıktır. HIV ile enfekte hastalarda özellikle pnömoniye neden olarak mortal seyredebilir. Erişkin hastaların çoğu çocukluk döneminde suçiçeği geçirmiş olduğundan seropozitifdir.

Herpes zoster bir dermatomu tutan, makülopapüler lezyonlarla başlayıp veziküle ilerleyen, ağrının eşlik ettiği bir tablodur. HIV ile enfekte hastaların %20-30'u bir ya da daha fazla zona atağı geçirir; bu olguların yaklaşık %10-15'inde postherpetik nevralji gelişir. HIV ile enfekte hastalarda herpes zosterin en sık komplikasyonu dissemine zosterdir ve CD4 T lenfosit sayı <200 hücre/mm³ olanlarda daha sık görülür.

Tanı

Klinik olarak konulur. Ayrıca geriye dönük serokonversiyon gösterilebilir.

Önleme

HIV ile enfekte hastalarda korunma için önerilen yaklaşımlar Tablo 8.3'te gösterilmiştir.

Tablo 8.3. HIV ile enfekte hastalarda VZV enfeksiyonlarının ve zonanın önlenmesi.

Temastan önce VZV primer enfeksiyonunun önlenmesi: Aşılama

- » CD4 T lenfosit sayı ≥ 200 hücre/mm³ olanlarda 4-8 hafta arayla 2 doz aşı önerilir.
- » Aşıya bağlı hastalık gelişirse asiklovir önerilir.
- » HIV ile enfekte hasta ile aynı evde yaşayan ve VZV'ye duyarlı olan bireylerin de aşılması önerilmelidir.
- » Temas sonrası profilaksi için varisella zoster Ig verildiyse aşılama için en az 5 ay beklenmelidir.
- » Temas sonrası profilaksi için asiklovir verildiyse aşılama için en az 24 saat beklenmelidir.

Temas sonrası profilaksi

- » Varisella zoster Ig* en kısa sürede ve temastan sonra 10 gün içinde veya
- » Asiklovir 5 X 800 mg, PO, 5-7 gün veya
- » Valasiklovir 3 x 1 gr, PO, 5-7 gün

Zonanın (Herpes Zoster) Önlenmesi

- » CD4 T lenfosit sayısına veya daha önce geçirilmiş herpes zoster öyküsüne bakılmaksızın, 18 yaş ve üzerindeki tüm HIV ile yaşayan kişilere 2-6 ay arayla iki doz zona aşısı uygulanmalıdır
- » Akut zona atağı geçiren veya VZV ile ilişkili yangısal göz hastalığına bağlı aktif yangı atağı yaşayan kişilere zona aşısı uygulanmamalıdır

*Türkiye'de bulunmamaktadır

Tedavi

HIV ile enfekte hastalarda VZV enfeksiyonlarında önerilen tedavi yaklaşımları Tablo 8.4'de gösterilmiştir.

Tablo 8.4. HIV ile enfekte hastalarda VZV enfeksiyonlarının ve zonanın tedavisi.

Primer varisella enfeksiyonu (Suçiçeği)

Komplike olmayan vakalar

Önerilen tedavi	Valasiklovir 3 x 1 gr, PO, 5-7 gün veya Famsiklovir 3 x 500 mg, 5-7 gün, PO
Alternatif tedavi	Asiklovir 5 x 800 mg, 5-7 gün, PO

Ciddi veya komplike vakalar

	Asiklovir 3 x 10-15 mg/kg/gün, IV, klinik iyileşmeden sonra veya organ tutulumu yoksa orale geçilebilir; toplam 7-10 güne tamamlanır.
Herpes zoster (Zona)	
<i>Akut lokalize dermatomal</i>	
Önerilen tedavi	Valasiklovir 3 x 1 gr, 7-10 gün, PO veya Famsiklovir 3 x 500 mg, 7-10 gün, PO
Alternatif tedavi	Asiklovir 5 x 800 mg, 7-10 gün, PO
<i>Dissemine deri lezyonları veya organ tutulumu</i>	
	Asiklovir 3 x 10-15 mg/kg/gün, IV; klinik iyileşme görülene dek Sonra oral tedaviye geçilir (valasiklovir 3 x 1 gr, famsiklovir 3 x 500 mg veya asiklovir 5 x 800 mg) toplam 10-14 güne tamamlanır.
	Herpes Zoster Oftalmikus: Akut lokalize dermatomal herpes zoster için yukarıda belirtildiği gibi oral antiviral tedavi. Kornea Epitelinin Geç Dönem Dendritiform Lezyonları: Oral antiviral verilemiyorsa topikal antiviral verilir: Trifluridin %1 göz damlası veya Gansiklovir %0,15 jel Stromal Keratit ve Ön Üveit: Akut lokalize dermatomal herpes zoster için oral antiviral tedaviye ek olarak topikal kortikosteroidler de uygulanmalıdır: Prednizolon asetat %1 damla Baskılayıcı Tedavi: Valasiklovir 1 g PO günde bir kez 12 ay boyunca, yeni keratit lezyonlarının ve üveitin gelişmesini veya mevcut lezyonların alevlenmesini önlemek için.
	Akut Retinal Nekroz: Asiklovir 3x10 mg/kg IV 10-14 gün boyunca veya lezyon iyileşene dek. Tek doz yardımcı intravitreal gansiklovir enjeksiyonu (2 mg/0,05 mL) uygulanabilir Baskılayıcı Tedavi (Süre: ≥6 ay) Önerilen tedavi: Valasiklovir 1x1 g PO. Alternatif tedavi: Asiklovir 2x800 mg PO.

Human herpesvirüs-8 enfeksiyonu

İnsan herpesvirüsü-8 (HHV-8), Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs (KSHV) olarak da bilinir. HIV ile

enfekte olup, erkeklerle seks yapan erkeklerde HHV-8 enfeksiyonu edinme riski HIV negatif olanlara göre daha yüksektir.

HHV-8 Kaposi sarkomunun tüm formlarının [klasik, endemik, transplant ile ilişkili, AIDS ile ilişkili, primer efüzyonlu lenfoma (PEL)] etiolojisinde yer alır. Lenfoproliferatif hastalığı multisentrik Castleman hastalığı (MCD) olarak bilinir.

Klinik

HHV-8 ile yakın zamanda enfekte olmuş bireylerin çoğu asemptomatiktir. Kaposi sarkomu ise ağrısız, hiperpigmente, maküler veya nodüler cilt lezyonlarıdır. Oral lezyonlar pulmoner tutulumun göstergesi olabilir. Lenfatik tutulum sıktır. İç organ tutulumu vakaların %50'sinde görülür.

Tanı

Kaposi sarkomu, MCD ve PEL tanıları histolojik olarak konulur.

Önleme

CD4 T lenfosit sayısının düşük olması ve HIV RNA düzeyinin kontrol altında olmaması KS için risk faktörü olduğundan, ART'nin erken başlanması KS'nin önlenmesi için en etkin yoldur.

Tedavi

HHV-8 ile enfekte hastalarda ART başlanması sonrasında BYYS ortaya çıkabilir. Tedavide önerilen yaklaşımlar Tablo 8.5'te gösterilmiştir.

Tablo 8.5. HHV-8'e bağlı hastalıkların tedavisi.

Hafif-orta düzeyde KS (lokalize cilt ve/veya lenf düğümü tutulumu)

ART başlanması veya optimizasyonu

ART + lipozomal doksorubisin (tek başına ART tedavisine yanıt vermezse)

İlerlemiş KS (organ tutuluşu ve/veya deride yaygın tutuluş)

- » Kemoterapi ve ART
- » Kemoterapide lipozomal doksorubisin ilk seçenektir.
- » KS tedavisinde ve KS ile ilişkili BYYS tedavisinde steroid kullanımından kaçınılmalıdır, steroidler ciddi alevlenmelere neden olabilir.
- » HHV-8'e yönelik antiviral ilaçlar önerilmez.

Primer efüzyon lenfoması

- » Kemoterapi ve ART

Multisentrik Castleman Hastalığı (Mutlicentric Castleman Disease, MCD)

- » KS'siz MCD: ART + rituximab
- » KS ile MCD: ART + lipozomal doksorubisin + rituximab
- » Alternatif olarak ART + IV gansiklovir (veya PO valgansiklovir), yüksek doz zidovudin ile birlikte veya zidovudin olmadan kullanılabilir
- » Steroidler etkilidir; ancak mümkünse kullanılmamalı veya çok dikkatli kullanılmalıdır (özellikle birlikte KS de varsa)

Human papilloma virüsü enfeksiyonu

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kanser türü olan servikal kanser gelişmesi açısından başlıca risk faktörüdür. Neredeyse tüm servikal kanserlerde HPV testi pozitifdir. İnsan papilloma virüsünün servikal enfeksiyonu cinsel yolla bulaşır; HPV 16 ve 18 servikal kanserlerin %60-65'inde, HPV tip 6 ve 11 genital siğillerin %90'ında etkindir. İnsan papilloma virüsü çoğu anal kanserin ve vulva, vajina, penis, oral kavite ve orofarinks kanserlerinin de sebebidir; HPV16 non-servikal kanserlerin başlıca etkenidir.

HIV ile enfekte kadınlarda servikal kanser oranı genel popülasyona göre daha yüksektir ve özellikle CD4 T lenfosit sayısının azlığı ile doğrudan ilişkilidir. Öte yandan ART'nin HPV ile ilişkili kanser gelişimi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Klinik

Oral, genital (kondiloma aküminatum) ve anal siğiller düz, papüler veya saplı olabilir; birkaç milimetre ile 1-2 cm çapındadırlar. Çoğu asemptomatiktir, ancak kaşınma ve rahatsızlık hissi yapabilir. İntraepitelyal neoplaziler (servikal, vulvar, vajinal ve anal) asemptomatik olabilir ya da kanama ve kaşınmaya neden olur. İlişkili kanserlerde ağrı, kanama, koku ve görünür kitle olabilir.

Tanı

İnsan papilloma virüsünün neden olduğu hastalıklara aşağıdaki şekillerde tanı konulabilir:

- » Siğil/kondilom: İnspeksiyonda görülür, biyopsi ile doğrulanabilir.
- » Servikal neoplazi: Sitoloji (Pap testi) ve kolposkopik tekniklerle alınan biyopsi CIN taramasında kullanılır.
- » Anal ve vulvar/vajinal neoplazi: İnspeksiyon ile görülebilir, anoskopi, kolposkopi ve biyopsi gerekebilir. Rutin muayenede anal kanal kitle açısından palpe edilmelidir.

Servikal kanser tarama önerileri

Klinik örneklerde HPV'nin 14 onkojenik tipini tarayabilen testler mevcuttur. HIV ile enfekte kadınlarda servikal kanser taraması için öneriler Tablo 8.6'da gösterilmiştir.

Tablo 8.6. HIV ile enfekte kadınlarda servikal kanser taraması için öneriler.

30 yaşın altındaki HIV ile enfekte kadınlarda tarama

- » 21-29 yaş arasındaki HIV ile enfekte kadınlarda HIV tanısı aldıktan hemen sonra Pap testi yapılmalıdır.
- » Pap testi başlangıçta yapıldıktan sonra her yıl tekrarlanmalıdır.
- » Eğer üç ardışık Pap testi normal ise, takip eden testler 3 yılda bir yapılabilir.
- » 30 yaşın altındaki kadınlarda Pap testi ve HPV testinin birlikte yapılması önerilmemektedir.

30 yaşın üzerindeki HIV ile enfekte kadınlarda tarama

» Pap testi başlangıçta ve 12 ayda bir yapılır, eğer 3 ardışık Pap testi sonucu normal ise, takip eden testler 3 yılda bir yapılır.

veya

- » Başlangıçta Pap testi ve HPV testi birlikte yapılır, Pap testi normal ve HPV testi negatif ise, 3 yılda bir iki test birlikte yapılır.
- » Pap testi normal ve HPV testi pozitif ise;
 - Ya testler yılda bir tekrarlanır ve test sonuçları anormal ise kolposkopi önerilir;
 - Ya da HPV genotiplemesi yapılır; HPV 16 ve 18 pozitif ise kolposkopi önerilir; HPV 16 ve 18 negatif ise testler yılda bir tekrarlanır, test sonuçları anormal ise kolposkopi önerilir.

veya

- » Başlangıçta Pap testi ve HPV 16 ve 18'e özgül test birlikte yapılır.
- » Pap testi normal, HPV 16 ve 18'e özgül test negatif ise testler 3 yılda bir tekrarlanır.
- » Başlangıç veya takip testleri pozitif ise kolposkopi önerilir.

Önleme

HPV aşısı

İki valanslı, dört valanslı ve 9 valanslı olmak üzere üç tip aşı vardır. Ülkemizde henüz 9 valanslı aşı bulunmamaktadır. Üç tip aşı da HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarını ve bunlarla ilişkili kanserleri önlemektedir. Dört ve 9 valanslı aşılar ayrıca HPV 6 ve 11 enfeksiyonlarını ve bunlarla ilişkili siğilleri önler. Dokuz valanslı aşı ek olarak kanser ile ilişkili 5 HPV tipini daha kapsamaktadır. Aşı uygulaması Tablo 8.7'de gösterilmiştir.

Tablo 8.7. HPV aşısının uygulanma önerileri.

HPV aşısı endikasyonları

HIV ile enfekte 9-26 yaş arasındaki tüm bireyler

Aşı şeması

HPV 4 valanslı aşı 0, 2 ve 6. aylarda IM uygulanır

HPV 9 valanslı aşı 0, 1-2 ve 6. aylarda IM uygulanır

Daha önce hiç aşılanmamış kişilere mümkünse 9 valanslı aşının uygulanması önerilir.

İki veya dört valanslı aşı ile aşı şemasını tamamlamış kişilere 3 doz 9 valanslı aşı uygulanabilir, ancak bu önerinin faydası veya maliyet etkinliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Kondom kullanımı

HPV geçişinin önlenmesi için kondom kullanılması kuvvetle önerilmektedir. Kadınlarda onkogenik HPV enfeksiyonu insidansı %70 azalmaktadır.

Tedavi

HIV ile enfekte hastalarda genital veya oral siğiller tedaviye immünitesi sağlam bireyler kadar iyi cevap vermediklerinden, tedaviden sonra nüksler sık görülür. Genital siğillere yönelik tedavi önerileri Tablo 8.8'de gösterilmiştir.

Tablo 8.8. Genital siğillerde tedavi yaklaşımları.

Komplike olmayan eksternal siğillerde hasta tarafından uygulanabilen tedavi

İmikimod %5 krem: Haftada ardışık olmayan 3 gece yatmadan önce uygulanır, 6-10 saat sonra sabun ve su ile yıkanır, 16 haftaya kadar lezyonlar kayboluncaya dek devam edilir.

Podofilox %0,5 solüsyon veya jel: Görünür anogenital siğillere 3 gün boyunca günde iki kez uygulanır, ardından 4 gün tedavi uygulanmaz. Bu döngü, gerekirse dört defaya kadar tekrarlanabilir.

Sinecatekin %15 yağ*: 16 hafta boyunca lezyonlar kayboluncaya dek günde 3 kez uygulanır.

Kompleks veya multisentrik lezyonlar, hasta tarafından uygulanamayan tedavi

Kriyoterapi: 1-2 haftada bir, 4 haftaya dek uygulanır.

Trikloroasetik asit veya bikloroasetik asit ile koterizasyon: %80-90'lık solüsyonu siğillere uygulanır. Haftalık olarak 6 haftaya kadar lezyonlar kayboluncaya dek devam edilir.

Eksternal genital veya anal siğillere cerrahi eksizyon veya lazer cerrahisi uygulanabilir.

*Türkiye'de bulunmamaktadır.

Progresif multifokal lökoensefalopati/JC virüsü enfeksiyonu

Progresif multifokal lökoensefalopati, bir polyoma virüsü olan JC virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin fokal demiyelinasyonu ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur. Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmekle birlikte, bazen etkin ART alan hastalarda da gelişebilmektedir.

Klinik

Tutulan beyin bölgesine göre değişen fokal nörolojik kusurlara neden olur. Sıklıkla tutulan loblar oksipital (hemianopsi yapar), frontal ve parietal (afazi, hemiparezi ve duyuşal kusurlar), serebellar pedinküller ve derin beyaz cevherdir (dismetri, ataksi). Spinal tutulum nadirdir; optik sinirler tutulmaz. Klinik kötüleşme santral toksoplazmoz ve beyinde primer lenfomanın aksine haftalar içinde gerçekleşir.

Tanı

Klinik ve görüntüleme yöntemleri, BOS'da JC virüsüne ait DNA'nın aranması ve nadiren beyinden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konulur.

Tedavi

PML ve JC visürü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için yaklaşımlar Tablo 8.9'da sunulmuştur.

Tablo 8.9. PML ve JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için öneriler.

- » PML ve JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için etkin bir antiviral tedavi yoktur.
- » Temel yaklaşım immün fonksiyonun korunması ve HIV ile ilişkili immünoşüpresyonun düzeltilmesi için etkin bir ART rejimi başlanmasıdır.
- » HIV ile ilişkili PML'de BYYS sık gelişir ve steroid tedavisi gerektirebilir.
- » PML tanısı konulduğunda ART kullanmayan hastalarda hızla ART başlanmalıdır.
- » ART alan ancak yetersiz uyum, ilaç direnci gibi nedenlerle hala viremik olan hastalarda ART HIV'in baskılanmasını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Bakteriyel enfeksiyonlar, dünya genelinde HIV ile enfekte bireylerde önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tüberküloz, bakteriyel pnömoni, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, sifiliz, bakteriyel enterik hastalıklar, *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) enfeksiyonları ve bartonelloz en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardır.

Solunum sistemi enfeksiyonları

HIV ile enfekte bireylerde, bakteriyel sinüzit, bronşit, otit ve pnömoni en sık görülen solunum yolu enfeksiyonları arasındadır. B hücrelerindeki bozukluklar, nötrofillerin sayısının azalması ve/veya işlevinin bozulması, HIV enfeksiyonu ile ilişkili ilaç kullanımı, IV madde bağımlılığı, CD4 T lenfosit sayısının düşük (<200 hücre/mm³) olması, sigara kullanma ve kronik viral hepatit, bakteriyel pnömoni için önemli risk faktörleridir.

Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan HIV ile yaşayan kişilerde ART, ölüm oranlarında ve hastanede kalış süresinde azalma sağlar. HIV ile enfekte bireylerde toplum kaynaklı bakteriyel pnömoniyeye en sık neden olan bakteriler genel toplumdakilere benzerdir; bunlar, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus* türleridir. Streptokoksik bakteriyemi, streptokoksik pnömonisi olan HIV ile yaşayan kişilerde daha yaygındır ve nüksetme oranları yüksektir. *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi atipik bakteriyel patojenler nadir pnömoni etkenleri olarak bildirilmiştir. Lejyonella pnömonisinin HIV ile enfekte kişilerde, HIV ile enfekte olmayanlara göre daha şiddetli bir klinik tabloya yol açtığı bilinmektedir. Toplum kökenli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* sıklığı HIV ile enfekte olanlarda, olmayanlara göre daha yüksektir. Damar içi madde kullanımı ve geçirilmiş *Pneumocystis* enfeksiyonu, HIV ile yaşayanlarda stafilokok pnömonisi gelişmesi için risk faktörleridir ve bu olgularda ölüm oranları yüksektir.

Bakteriyel pnömoninin tanısı ve tedavisi HIV negatif kişilerdeki ile aynıdır. Solunum yolu örneklerinde yapılan NAAT testleri, klamidya pnömonisi ve mikoplazma enfeksiyonlarının teşhisinde daha güvenilirdir. Seroloji, HIV ile enfekte kişilerde, özellikle de ileri düzeydeki olgularda yeterli antikor yanıtı oluşmayabileceğinden yanlış negatif sonuç verebilir.

Hastalığı önlemek için tüm olgulara *S. pneumoniae* için aşılama yapılması önerilir. *H. influenzae* tip b enfeksiyonunun insidansı düşük olduğundan, anatomik veya fonksiyonel aspleni yoksa bu etken için rutin aşılama önerilmemektedir.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

İshal ve gastroenterit, HIV ile yaşayanlarda yaygın görülen durumlardır. Bu enterik enfeksiyonların tanısı ve yönetimi, immünokompetan bireylerinkinden önemli ölçüde farklı değildir. Rehidratasyon, yangısal ishal konusunda endişe duyuluyorsa barsak hareketlerini durduran ilaçlardan kaçınma ve T hücreleri yetmezliğiyle oluşan bağışık yetmezliği en aza indirmek için ART'ye bağlı kalma gibi genel destekleyici önlemler esastır.

HIV ile enfekte bireylerde Gram negatif (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, enteroagregatif *E. coli*), bakterilerin neden olduğu gastrointestinal sistem enfeksiyonu oranları genel toplumdakine göre en az 10 kat daha yüksektir; ancak ART alan hastalarda bu oranlar düşmektedir. Bakteriyel diyare riski klinik AIDS'li veya <200 CD4 hücre/mm³ olan bireylerde en yüksektir.

HIV ile enfekte bireylerde *Clostridioides difficile* ve *Mycobacterium avium* complex de gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olabilir. *Clostridioides difficile* ile ilişkili enfeksiyon (CDI), HIV ile enfekte hastalarda yaygındır; son veriler düşük CD4 sayısının <50 hücre/mm³ olması bir sağlık kuruluşuna veya antibiyotik kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerine ek olarak bağımsız bir risk faktörüdür. Klinisyenler, toplumda CDI insidansının arttığı da göz önüne alınarak, HIV ile enfekte bireylerde ishal değerlendirilmesinde CDI'yi de dikkate almalıdır. HIV ile ilişkili mukozal immünite veya bağırsak bütünlüğünde meydana gelen değişiklikler, antiasit tedaviler sindirim sistemi enfeksiyonu gelişme riskini artırabilir.

Gram negatif enterik bakterilerle enfeksiyonlarda üç klinik tablo görülebilir: Kendi kendini sınırlayan gastroenterit; Ateş, kanlı ishal ve kilo kaybı ile seyreden şiddetli ve uzun süreli ishal hastalığı ve eşzamanlı veya öncesinde gastrointestinal hastalık olsun veya olmasın, ekstraintestinal tutulumun olduğu bakteriyemi. Non-jejuni non-coli *Campylobacter* spp. ve enterohepatik *Helicobacter* spp., nadiren enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkar.

Enterik patojenler klinik proktite yol açabilirse de, özellikle de riskli temas öyküsü olanlarda yakın temas ile bulaşabilen diğer enfeksiyonlar (lenfogradüloz venereum dahil *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simpleks virüsü, *Treponema pallidum* ve Mpox) bu sendroma daha sık neden olur. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların neden olduğu ishalleri proktokolit de görülebilirse de bunun sıklığı daha azdır ve riskli temas sorgulanmalıdır. Proktit etkeni bakteriler de tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır. Tanı dışkının doğrudan incelenmesi, kültürü ve gerekli ise özel boyalarla incelenmesi, serolojik testler ve toksin araştırması ile konulur. Gastrointestinal enfeksiyonların hızlı tespitinde, bakteriyel, viral ve paraziter patojenleri hızlı tespit edebilen multipleks gerçek zamanlı PZR testi kullanılabilir. Gerekliyse endoskopik inceleme de yapılabilir. Bakteriyel bağırsak enfeksiyonlarının önlenmesi için bireyler, epidemiyolojik temas, kontamine yiyeceklerin veya suyun tüketilmemesi, evcil hayvanlarla temas durumunda ve seyahatte dikkat edilmesi gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için ellerini sabun ve su veya alkol temelli temizleyicilerle düzenli olarak yıkamaları tavsiye edilmelidir. Bireylerin anal ve oral seks gibi korunmasız ilişkilerden kaçınması ve bariyer önlemleri kullanmaları önerilmelidir. Korunma amaçlı antibakteriyel profilaksi, seyahatlerde dahil genellikle önerilmez. Nadir durumlarda, immünoşüpresyon düzeyi, seyahat bölgesi ve seyahat

süresine bağlı olarak, florokinolonlar veya rifaksimisin ile antibakteriyel profilaksi düşünülebilir. HIV ile enfekte bireylerde uygun tedaviden sonra Salmonella ve diğer Gram-negatif enterik bakterilerle enfeksiyonda nüksler olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu olgular, HIV negatif kişilerde olduğu gibi metranizdazol, vankomisin veya fidaksomisin ile tedavi edilir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisi Tablo 8.10'da verilmiştir.

Sifiliz

HIV ve sifiliz benzer şekilde bulaşır; bu nedenle eş zamanlı enfeksiyon yaygındır. Primer sfilizin genital lezyonları, HIV'in hem cinsel yolla hem de doğum sırasında bulaşmasını kolaylaştırabilir. Sifilizin, CD4 T lenfosit sayısını azalttığı ve HIV viral yükünü artırdığı da gösterilmiştir. Son yıllarda HIV ile enfekte bireylerde sifiliz sıklığı artmaktadır. HIV enfeksiyonu (özellikle ileri evrelerde), *Treponema pallidum* enfeksiyonunun tanısını, doğal seyrini veya yönetimini bazen değiştirebilirse de, sifilizin klinik bulguları, tanı ve tedavisinin prensipleri, genellikle HIV ile enfekte olmayan kişilerdeki ile aynıdır. Tanıda non-treponemal testler yüksek duyarlılığı nedeniyle tarama testi olarak kullanılır. Tek başına sifiliz tanısı koydurmayan bu testler, hastalık aktivitesi ile uyumlu antikor titrelerini gösterdiklerinden, tedaviden sonraki izlemde değerlidir. *T. pallidum*'a özgül antikorları ölçen treponemal testler, non-treponemal testin ardından tanının doğrulanması amacıyla kullanılmalıdır. Sifiliz tedavisi Tablo 8.11'de verilmiştir.

Bartonelloz

Bartonella türleri, immün sistemi baskılanmış kişilerde basiller anjiyomatoz ve basiller pelioz hepatit gibi enfeksiyonlara neden olur. Basiller anjiyomatozun etkeni *Bartonella quintana* ya da *Bartonella henselae*'dir. En sık ve en kolay tanımlanan lezyonlar deri lezyonlarıdır. Bartonelloz AIDS'in geç evresindeki hastalarda açıklanamayan ateşin ana nedenlerinden biridir. Bartonelloz, kültür-negatif endokarditin de yaygın bir nedenidir. Tanı tutulan dokuların biyopsi ile histopatolojik incelemesi ile konulabilir. Serolojik testlerle antikor aranabilirse de bunlar, duyarlılık veya özgüllük açısından standardize edilmiş testler değildir. Son yıllarda CDC iyi karakterize edilmiş bir dolaylı floresan antikor (IFA) testi geliştirdi. Ek olarak, doku örnekleri için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyon yöntemleri daha fazla kullanılabilir hale gelmektedir. Bartonelloz tanısında, serolojik testler; en erişilebilir testtir ve pozitif olduğunda hem tanı hem de sonraki izleme için yararlıdır. Histopatoloji ve biyopsi veya rezeke edilmiş doku için moleküler testler tanıda kolaylık sağlayabilir. HIV ile enfekte bireylerde *B. henselae* enfeksiyonlarını önlemek için en önemli ve kritik stratejiler kedi piresi istilasının kontrolü ve kedi tırmalamalarından kaçınmaktır. Bartonelloz tedavisi Tablo 8.12'te verilmiştir.

Nokardiyoz

Nokardiyoz, aerobik *Nocardia* spp. türlerinin neden olduğu fırsatçı bir bakteriyel enfeksiyondur. HIV ile ilişkili nokardiyoz nadiren görülür ve lokalize veya yaygın bir hastalık şeklinde ortaya çıkabilir. Akciğer en sık tutulan organdır (%43-73), bunu deri (%10-30) ve beyin (%6-23) takip eder. Nokardiyoz, tüberküloz enfeksiyonuna benzerliği, antibiyotik direncine yüksek yatkınlığı, antibiyotik tedavisinden sonra nüks etme potansiyeli ve hayati organlarda apse oluşturması nedeniyle klinik olarak önemlidir. Tanı genellikle organizmanın şüpheli bir bölgeden izole edilmesiyle, genellikle deri veya akciğer biyopsisi ile konur. Tedavinin temeli antibiyotik uygulanmasıdır; ancak miçetomalar için cerrahi

rezeksiyon da uygulanabilir. Değişen direnç profili nedeniyle antibiyotik duyarlılık testi mutlaka önerilir. TMP/SMZ, imipenem, siprofloksasin, amikasin, amoksisilin-klavulanat, seftriakson, klaritromisin ve linezolit duyarlılık testinde mutlaka bulunması önerilen antibiyotiklerdir. Cilt veya akciğerlerle sınırlı hafif ve stabil hastalık genellikle tek başına TMP/SMZ ile tedavi edilirken, merkezi sinir sistemini etkileyen yaygın hastalık ve şiddetli hastalığın tedavisi için, duyarlılık sonuçları elde edilene kadar iki veya daha fazla antibiyotiğin bir arada kullanılması önerilir. Nüksetme eğilimi nedeniyle tedavi süresi 6 ila 12 aydır.

Rodokok enfeksiyonu

Zoonotik hastalıklara neden olan *Rhodococcus equi*, HIV enfeksiyonu ileri düzeyde, özellikle de CD4 T lenfosit sayısı ≤ 50 hücre/mm³ olanlarda genellikle kaviter pnömoni şeklinde ortaya çıkar, nadiren de akciğer apseleri ve plevral efüzyonlara neden olur. Vakaların %20'sinde beyin apsesi, deri veya yumuşak doku enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu ve lenfadenit gibi akciğer dışı tutulum olabilir. Tanı, klinik örneklerden bakterinin izole edilmesiyle konur. Bakteremi, HIV ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda yaygın bir özelliktir ve literatürde bildirilen vakaların çoğunda görülür. Antimikrobik tedavinin temelini oluşturur, ancak yerleşik standart bir rejim yoktur. Bakteri genellikle makrolitler, florokinolonlar, rifampin, imipenem, vankomisin ve aminoglikozitlere duyarlıdır. Başlangıç tedavisinde en az biri makrolit veya florokinolon gibi hücre içi aktiviteye sahip iki ilaç birlikte kullanılmalıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tedavi süresi iki aydır ve radyolojik veya klinik olarak enfeksiyon bulguları devam eden hastalarda daha uzun bir süre gerekebilir.

Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonları

Mycobacterium avium kompleksi (MAC) TDM enfeksiyonlarına en sık neden olan bakteridir. Bunun dışında *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium Chelonae* ve *Mycobacterium szulgai* de HIV ile yaşayan kişilerde enfeksiyon yapabilir. Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu riski, CD4 T lenfosit sayısı < 50 hücre/mm³ olanlarda daha yüksektir. Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan HIV ile yaşayan kişilerde, solunum yolu örneklerinin, özellikle de balgam kültürlerinin %45'inde TDM'nin pozitif olduğu bildirilmektedir. Ancak çevresel kontaminasyon olabileceğinden, tanı koymak için en az iki ayrı balgam örneğinde aynı TDM türünün saptanması ve ATS/ERS kriterlerine göre hem radyolojik hem de mikrobiyolojik kriterlerin karşılanması gereklidir. Bilgisayarlı tomografi taramasında tipik olarak birden çok nodüler opasite ile seyreden bronşektazi göze çarpar. Tedaviye başladıktan sonra ortaya çıkabilen BYYS, süpüratif lenfadenit ve yumuşak doku enfeksiyonları ile karakterizedir ve lenfadenit genellikle ART yaklaşık 4 hafta kullanıldıktan sonra ortaya çıkar.

Dissemine MAC enfeksiyonu

MAC enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde en sık görülen bakteriyel fırsatçı enfeksiyondur ve AIDS hastalarında yıllık %10-20 sıklıkta görülmektedir. ART almayan hastalar, MAC enfeksiyonu geliştirme açısından en yüksek risk altındadır. Bakterinin, solunum yoluyla inhalasyon, yutma ya da inokülasyon yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. MAC hastalığı tipik olarak CD4 T lenfosit sayısı < 50 hücre/mm³ olan hastalarda ortaya çıkar. HIV RNA seviyelerinin yüksek ($> 100,000$ kopya/mL) olması, önceki fırsatçı enfeksiyonlar, daha önce solunum yolu veya gastrointestinal kanalın MAC ile kolonize olması

diğer risk faktörleridir. Dissemine MAC enfeksiyonu tanısını destekleyen bulgular arasında ateş, gece terlemeleri, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, lenfadenopati, hepatosplenomegali, serum alkalin fosfataz ve gama-glutamil transferaz enzimlerinde artış görülebilir. Yaygın MAC vakalarının %5'inden azında akciğer hastalığı görülür ve nodüller, infiltratlar ve lenfadenopati şeklinde ortaya çıkar.

Tanı, kan, lenf düğümü, kemik iliği veya diğer steril doku veya vücut sıvısı kültürlerinden MAC izolasyonuna dayanmaktadır. Sadece lenfadenit ile seyreden ve çoğunlukla IRIS tablosunda görülen lokalize MAC hastalığında kan kültürleri negatiftir. Tür tanımlama, özgül DNA probları, yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya biyokimyasal testler kullanılarak yapılmalıdır. Dissemine MAC enfeksiyonunun tedavisi Tablo 8.13'te verilmiştir.

MAC Dışındaki Tüberküloz Dışı Mikobakteriler

Mycobacterium kansasii TDM ilişkili akciğer tutulumunun ikinci en yaygın nedenidir. Tüberküloza benzer klinik ve radyolojik tablo görülür. İzole akciğer hastalığı en yaygın klinik bulgudur. Dissemine hastalık daha azdır ve vakaların %20'sinde görülür. *Mycobacterium xenopi* genellikle kontaminant olarak kabul edilir, çünkü doğada yaygın olarak bulunur, komensal olarak tanımlanmıştır. Ancak HIV ile yaşayan bireylerde hem pulmoner hem de dissemine hastalık bildirilmiştir. *Mycobacterium fortuitum* servikal lenfadenit veya çoklu cilt lezyonlarının görüldüğü dissemine hastalığa neden olur. Hızlı çoğalan bir TDM türüdür. Akciğer tutulumu da nadiren görülür. Asit fast boyamada düzensiz boyanma özelliği nedeniyle, sıklıkla Nokardiya ile karıştırılır. *Mycobacterium genavense* MAC'a benzer dissemine hastalık yapabilir. Ateş, kilo kaybı ve ishal gibi benzer klinik özelliklere sahiptir. *Mycobacterium szulgai* akciğer tutumuyla seyreder. Daha az virülan olduğu düşünülmektedir.

Diğer bakteriyel enfeksiyonlar

Toplumdan ve hastaneden edinilen diğer bakteriyel enfeksiyonlar HIV olmayan bireylerde olduğu gibi HIV ile yaşayan bireylerde de görülmektedir. HIV ile yaşayan bireylerde CYBE, HIV negatif bireylere göre yaklaşık 1,5-3,0 kat daha fazladır. *T. pallidum*, *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* enfeksiyonları bunlar arasında en sık görülenlerdir. Bakteriyel vajinoz ve genital mikoplazmalar ile enfeksiyonlar da HIV ile yaşayan bireylerde genel toplumdakine göre daha kolay ortaya çıkmaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları önemli bir mortalite ve morbidite faktörü olarak kabul edilmektedir. *Helicobacter pylori*'nin gastrik geçirgenliği artırdığı ve eşlik eden yangısal yanıt yoluyla dolaylı olarak *H. pylori* ile ilişkili gastritin arttığı gösterilmiştir.

HIV ile yaşayan bireylerde meningokok hastalığı riskinin arttığını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Çalışmalar, meningokok hastalığı riskinin HIV'siz kişilere kıyasla beş ila 24 kat arttığını göstermiş; düşük CD4 sayısı ve yüksek HIV viral yükü, artan riskle ilişkili bulunmuştur. Daha düşük CD4 sayısında, invaziv hastalık riski daha yüksektir. HIV ile yaşayan bireylerde meningokok enfeksiyonlarının çoğu C, W veya Y serogruplarından kaynaklanmaktadır. Meningokok için riskli olan hastalara aşılama önerilmektedir.

Tablo 8.10. Bakteriyel gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında tedavi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
Bakteriyel bağırsak enfeksiyonları	İlk seçenek Siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir Alternatif Seftriakson 1 g IV 24/saat veya Sefotaksim 1 g IV 8 saatte bir	» Kronik diyare (>14 gün) olan hastalarda tanı konuluncaya kadar ampirik antibiyotik tedavisi gerekli değildir. » Kültür pozitifliği varsa tedavi antibiyotik duyarlılıklarına göre düzenlenmeli veya değiştirilmelidir. » İleri evrede HIV enfeksiyonu olanlarda (CD4 T hücresi sayısı <200 hücre/mm³) klinik olarak şiddetli diyare veya kanlı dışkı ve/veya eşlik eden ateş varsa ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. » İshalli hastalara oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Kanlı ve şiddetli diyare bulguları varsa, motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik ile tedavide 3-4 gün sonunda klinik yanıt yoksa dışkı kültürü tekrarlanmalı; antibiyotik direnci veya ilaç-ilaç etkileşimleri aranmalı, duyarlılık testi veya toksin analizleri, moleküler test gibi diğer tanı testleri yapılmalıdır. » Bulantı, kusma, ishal, elektrolit dengesizliği, asidoz ve kan basıncı bozuklukları olan hastalarda IV antibiyotik ve hastanede yatış düşünülmelidir.
<i>Salmonella</i> spp.	İlk seçenek Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir Alternatif • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV veya • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV veya • TMP 160 mg-SMZ 800 mg PO/IV, 12 saatte bir veya • Seftriakson 1 g/gün IV veya • Sefotaksim 1 g 8 saatte bir IV Tedavi Süresi <u>Gastroenterit için:</u> • CD4 T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ ise 7-14 gün • CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise 2-6 hafta <u>Bakteremi varsa:</u> • CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ ise 14 gün (metastatik odaklar varsa uzatılabilir) • CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise 2-6 hafta <u>Sekonder profilaksi:</u> • Tekrarlayan <i>Salmonella</i> gastroenteriti • CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise ve şiddetli ishal varsa	» HIV ile yaşayan bireylerde salmonella gastroenteritinin bakteremiye, HIV-negatif bireylere kıyasla 20-100 kat daha fazla neden olması ve mortaliteyi artırması nedeniyle antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. » Endike ise oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Tekrarlayan <i>Salmonella</i> bakteremisi olan hastalarda uzun süreli sekonder profilaksinin etkinliği bilinmemektedir. » Etkili ART, salmonella enfeksiyonlarının sıklığını, şiddetini ve nüks ihtimalini azaltabilir.

Shigella spp.	İlk seçenek • Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir Alternatif • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV veya • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV veya • TMP 160 mg-SMZ 800 mg 12 saatte bir PO/IV veya • Azitromisin 500 mg PO, 5 gün boyunca (bakteremi olan hastalarda önerilmez) <u>Tedavi süresi:</u> • Gastroenterit: 7-10 gün (azitromisin kullanılıyorsa, 5 gün) • Bakteremi: 14 gün • Tekrarlayan enfeksiyonlar: 6 haftaya kadar	» Tedavi hem hastalık süresini kısaltmak hem de enfeksiyonun yayılmasını önlemek için endikedir. » Endike ise oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik tedavisi başladıktan 5-7 gün sonra klinik cevap yoksa, dışkı kültürü tekrarlanmalı, alternatif tanı yöntemleri düşünülmeli ve antibiyotik direnci aranmalıdır. » Etkili ART, <i>Shigella</i> enfeksiyonlarının nüks riskini azaltabilir.
Campylobacter spp.	Hafif hastalık (CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³) • Semptomlar birkaç günden fazla devam etmedikçe tedavi yok Hafif-orta düzeyde hastalık • Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir veya • Azitromisin 500 mg/gün PO (Bakteriyemi olan hastalara önerilmez) Alternatif • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV veya • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV Bakteremik hastalarda florokinolona aminoglikozit eklenir. Campylobacter bakteremisi • Siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir + aminoglikozit <u>Tedavi süresi:</u> • Gastroenterit: 7-10 gün (azitromisin ile 5 gün) • Bakteriyemi: ≥14 gün • Tekrarlayan bakteriyemi: 2-6 hafta	» Endike ise oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik tedavisine başladıktan 5-7 gün sonra klinik cevap yoksa dışkı kültürü tekrarlanmalı, alternatif tanı yöntemleri düşünülmeli veya antibiyotik direnci akla getirilmelidir. » Bakteremik hastalarda bir aminoglikozitin eklenmesi, kinolon direncinin ortaya çıkmasını önleyebilir » Etkili ART, <i>Campylobacter</i> enfeksiyonlarının sıklığını, şiddetini ve nüks ihtimalini azaltabilir
Clostridium difficile enfeksiyonları	Hafif, ayakta hastalıklar için: Metronidazol 500 mg günde 3 kez PO 10-14 gün Ağır olgular için: Vankomisin 125 mg günde dört kez PO 10-14 gün	Tekrarlayan <i>C. difficile</i> enfeksiyonunda tedavi, HIV ile enfekte olmayan hastalarda olduğu gibidir.

Tablo 8.11. Sifiliz tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler
Sifiliz	Erken sifiliz (Primer, sekonder ve erken latent, edinsel sifiliz ≤ 1 yıl) • Benzatin penisilin G 2,4 milyon Ü IM (aynı seansta her iki kalçaya 1,2 milyon Ü) Penisilin alerjisi olanlar veya parenteral tedaviyi reddedenler • Doksisisiklin 200 mg/g (tek doz 200 mg veya 100 mg 2x1) PO 14 gün veya • Azitromisin 2 gr tek doz PO Geç latent (edinsel sifiliz >1 yıl veya bilinmeyen süre), kardiyovasküler veya gommatöz sifiliz • Benzatin penisilin G 2,4 milyon Ü IM (aynı seansta her iki kalçaya 1,2 milyon Ü), haftalık olarak 1., 8. ve 15. günler Penisilin alerjisi olanlar veya parenteral tedaviyi reddedenler • Doksisisiklin 200 mg/g (tek doz 200 mg veya 100 mg 2x1) PO 21-28 gün Nörosifiliz, oküler sifiliz ve aurikular sifiliz • Kristalize penisilin 18-24 milyon ü/gün, IV (3-4 milyon ü, 4 saatte bir, 10-14 gün) • Hospitalizasyon veya IV kristalize penisilin mümkün değilse + Seftriakson 1-2 gr/g, 10-14 gün + Prokain penisilin 1,2-2,4 milyon ü/gün ve probenesid 500 mg 4x1, 10-14 gün • Penisilin alerjisi varsa penisilin desensitizasyonu ve ardından birinci seçenek tedavi Gebelikte sifiliz • Evreye göre birinci seçenek tedavi, penisilin alerjisi varsa desensitizasyon ve ardından tedavi

Tablo 8.12. Bartonelloz tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
Bartonelloz	<i>Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit için ilk seçenek tedavi</i> • Doksisisilin 100 mg PO/IV 12 saatte bir veya • Eritromisin 500 mg PO/IV 6 saatte bir <i>Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit için alternatif tedavi</i> • Azitromisin 500 mg/gün PO • Klaritromisin 500 mg PO günde iki kez Doğrulanmış Bartonella endokarditi için ilk seçenek tedavi • Doksisisilin 100 mg IV + rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir 6 hafta, ardından ≥ 3 ay her 12 saatte bir 100 mg IV/PO doksisisiklin veya • Doksisisilin 100 mg IV + gentamisin 1mg/kg IV 8 saatte bir 2 hafta, ardından ≥ 3 ay her 12 saatte bir 100 mg IV/PO doksisisiklin Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisi • Doksisisilin 100 mg IV/PO +/- rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir Diğer ağır enfeksiyonlar için (multifokal hastalık veya klinik dekompanseasyon) tedavi: • Doksisisiklin 100 mg IV/PO +/- rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir veya • Eritromisin 500 mg IV/PO 6 saatte bir + rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir	İlk tedaviden sonra (>3 ay) relaps görülürse, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise doksisisiklin veya makrolit ile uzun süreli baskılayıcı tedavi önerilmektedir <i>Uzun Süreli Baskılayıcı Tedaviyi Bırakma Endikasyonları</i> • En az 3-4 ay tedavi görmüş ve • En az 6 ay boyunca CD4 sayısı >200 hücre/mm³ • Bazı uzmanlara göre, ancak <i>Bartonella</i> titrelerinde dört kat azalma varsa tedavi kesilebilir. Gebelikte bartonelloz tedavisinde ilk tercih, eritromisin veya alternatif bir makrolid, ikinci tercih ise üçüncü kuşak sefalosporinler olabilir.

Tablo 8.13. Mycobacterium avium complex tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
MAC	Klaritromisin 2 X 500 mg PO + etambutol 15 mg/kg PO gün veya Azitromisin 500-600 mg + etambutol 15 mg/kg PO gün (ilaç etkileşimi veya klaritromisin tolere edilemediğinde) İleri düzeyde immünoşüpresyon (CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³) varsa mikobakteriyel yük fazla (>2 log CFU /mL kan) ise veya birey etkili ART almıyorsa üçüncü veya dördüncü ilacın eklenmesi düşünülmelidir. Üçüncü veya dördüncü ilaç seçenekleri • RFB 300 mg/gün PO • Amikasin günlük 10-15 mg/kg IV veya Streptomisin 1 g/gün IV/IM • Moksifloksasin 400 mg/gün PO veya Levofloksasin 500 mg/gün PO Süre: • En az 12 aylık tedavi; MAC hastalığının belirtileri kaybolmuşsa (>6 ay) CD4 T lenfosit sayısı >100 hücre/mm³ ise tedavi kesilebilir	• Klaritromisin ve azitromisin duyarlılık testleri yapılmalıdır. • BYYS'de nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar orta ve şiddetli semptomları olan hastalar için kullanılabilir. • BYYS belirtileri devam ederse, kısa süreli (4-8 hafta) sistemik kortikosteroidler (20-40 mg prednizolon) kullanılabilir.
Mycobacterium kansasii	Rifampisin (600 mg PO (veya Rifabutin 300 mg PO) + İzoniazid (300 mg PO) + Etambutol (15-20 mg/kg PO) veya Rifampisin (600 mg PO)+ Klaritromisin 2 X 500 mg PO + Etambutol (15-20 mg/kg PO) Tedavi süresi negatif kültür sonucundan sonra 12 ay	

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde, sağlıklı kişilerde görülen tüm paraziter enfeksiyonları görmek mümkündür. Ancak HIV enfeksiyonunun seyrinde bireyin immün durumu ile ilişkili olarak bazı paraziter enfeksiyonlar "fırsatçı enfeksiyon" etkeni olarak ön plana çıkmaktadır. Serebral toksoplazma enfeksiyonu fırsatçı paraziter enfeksiyonlar arasında ilk akla gelenlerden biridir. Bunu kriptosporidyum ile ilişkili enfeksiyonlar izlemektedir.

Hastanın yaşadığı coğrafi bölge ile ilişkili olarak *Plasmodium* (sıtma), *Leishmania*, *Trypanosoma* (Chagas hastalığı) ve *Isospora* (Cystoisosporiasis) türlerinin etken olduğu paraziter enfeksiyonlar ön plana çıkabilir.

Serebral toksoplazmoz

Serebral toksoplazmoz (toksoplazma ansefaliti) HIV ile yaşayan bireylerde görülen en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir; ülkemizde de sık rastlanmaktadır. Serebral toksoplazmoz genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar. Akut enfeksiyon oldukça nadir görülür. HIV ile yaşayan bireylerde hayatı tehdit eden bir hastalıktır. CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olanlarda enfeksiyon riski yüksektir. CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan bireylerde nadiren klinik tablo oluşturur. Hastalığın tedavisi zor olup, hücre içi persistans nedeniyle uzun yıllar sonra bile relaps riski taşır. Ciddi olgularda hemiparezi, hayat boyu süren nöbete yatkınlık gibi kalıcı sekeller gelişebilir. Geçmişte AIDS tanımlayıcı hastalık olarak da karşımıza çıkan toksoplazma ansefalitinin görülme sıklığı, günümüzde ART'ye hastalığın erken döneminde başlanması nedeniyle belirgin olarak azalmış, prognozu düzelmiştir.

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde, sağlıklı kişilerde görülen tüm paraziter enfeksiyonları görmek mümkündür. Ancak HIV enfeksiyonunun seyrinde bireyin immün durumu ile ilişkili olarak bazı paraziter enfeksiyonlar “fırsatçı enfeksiyon” etkeni olarak ön plana çıkmaktadır. Serebral toksoplazma enfeksiyonu fırsatçı paraziter enfeksiyonlar arasında ilk akla gelenlerden biridir. Bunu kriptosporidium ile ilişkili enfeksiyonlar izlemektedir.

Hastanın yaşadığı coğrafi bölge ile ilişkili olarak *Plasmodium* (sıtma), *Leishmania*, *Trypanosoma* (Chagas hastalığı) ve *Isospora* (Cystoisosporiasis) türlerinin etken olduğu paraziter enfeksiyonlar ön plana çıkabilir.

Serebral toksoplazmoz

Serebral toksoplazmoz (toksoplazma ansefaliti) HIV ile yaşayan bireylerde görülen en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir; ülkemizde de sık rastlanmaktadır. Serebral toksoplazmoz genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar. Akut enfeksiyon oldukça nadir görülür. HIV ile yaşayan bireylerde hayatı tehdit eden bir hastalıktır. CD4 T lenfosit sayı <50 hücre/mm³ olanlarda enfeksiyon riski yüksektir. CD4 T lenfosit sayı >200 hücre/mm³ olan bireylerde nadiren klinik tablo oluşturur. Hastalığın tedavisi zor olup, hücre içi persistans nedeniyle uzun yıllar sonra bile relaps riski taşır. Ciddi olgularda hemiparezi, hayat boyu süren nöbete yatkınlık gibi kalıcı sekeller gelişebilir. Geçmişte AIDS tanımlayıcı hastalık olarak da karşımıza çıkan toksoplazma ansefalitinin görülme sıklığı, günümüzde ART'ye hastalığın erken döneminde başlanması nedeniyle belirgin olarak azalmış, prognozu düzelmiştir.

Klinik

Klinik belirtiler, serebral lezyonların lokalizasyonuna bağlıdır. En önemli bulgular, baş ağrısı, motor güçsüzlük, fokal nörolojik kusurlar, konuşma bozuklukları ve duyu kayıplarıdır. Ateş ve konfüzyon erken dönemde en sık görülen bulgulardır. Olgular başka bulgu olmadan sadece epileptik nöbetler ya da psikiyatrik bulgularla da karşımıza çıkabilir. Menenjit bulguları nadir ve atipiktir. Ateşin eşlik ettiği baş ağrıları toksoplazma ansefaliti açısından şüphe uyandırmalıdır.

Oldukça nadir görülen ancak önemli olan diğer bir klinik tablo ise koryoretinittir. En önemli bulgusu görme bozukluğudur.

Tanı

Serebral toksoplazmoz genellikle CD4 T hücresi sayı ≤ 100 hücre/mm³ olan bireylerde görülür. Bu olgularda fokal nörolojik kusur veya nöbet görülmesi durumunda hemen kraniyal BT veya MRG yapılmalıdır; MRG lezyonları görüntülemeye BT'den daha duyarlıdır. Bakteriyel apseler ve santral sinir sistemi lenfoması ile toksoplazmoz ayırt etmek zor olabilir. Görüntülemeye, kortekste gri cevherde ya da bazal gangliyonlarda sıklıkla ödemin eşlik ettiği, kontrast tutan çok sayıda lezyonun görülmesi tipiktir; olguların üçte birinde lezyon tek olabilir. Nadiren hemoraji görülür. Radyolojik olarak saptanan lezyonların tümünde toksoplazma akla gelmelidir; ancak birden fazla lezyon varsa toksoplazmoz

tanısı daha olasıdır. Pozitron emisyon tomografi veya tek-fotonlu emisyon BT, toksoplazma ansefalitini lenfomadan ayırmada yardımcı olabilir. Ancak hiç bir görüntüleme tetkiki tam olarak özgül değildir.

Klinik ve radyolojik olarak toksoplazma ansefaliti şüphesi varsa tedavi hemen başlanmalıdır. Tedaviye yanıt tanısı destekler. Eğer lomber ponksiyon (LP) yapılmasına engel bir durum yoksa LP yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde PZR ile *T. gondii* aranabilir. Beyin omurilik sıvısında bu testin duyarlılığı yüksek (%96-%100) ancak özgüllüğü düşüktür (50%). Eğer etkin bir tedavi başlandı ise testin özgüllüğü daha da düşer.

Tedaviden önce beyin biyopsisi yapılması zorunlu değildir. Tedaviye rağmen bir hafta içinde hastanın kliniğinde bir düzelme gözlenmiyorsa, en kısa sürede BT eşliğinde stereotaksik iğne biyopsisi yöntemi ile beyin biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi materyalinin hematoksilen-eozin boyaması ile *T. gondii* saptanabilir; immünoperoksidaz boyama yöntemi kullanıldığında duyarlılık artar.

Radyolojik olarak serebral toksoplazmoz destekleyen kontrast tutulumlu birkaç lezyon varsa BOS incelemesine gerek yoktur. Çünkü BOS incelemesinde orta derecede bir hücre ve protein artışı dışında bir bulgu saptanmaz. Ancak BOS incelemesi görüntülemeye benzer görüntü oluşturan diğer olası patojenlerin dışlanması açısından faydalı olabilir. Beyin omurilik sıvısında PZR'nin negatif olması toksoplazma olasılığını dışlamaz.

Serebral toksoplazmozlu olguların % 97'sinde toksoplazma Ig G antikorları pozitifdir; negatif sonuç klinisyeni toksoplazmozdan uzaklaştırır.

Tedavi

Serebral toksoplazmozun tedavisi Tablo 8.14'te gösterilmiştir. Tedavi başarısı tedavinin ilk 14 günü içindeki klinik düzelme ile değerlendirilebilir. İki haftalık tedavi sonunda iyileşme görülmeyen olgularda toksoplazmoz tanısından uzaklaşılır.

Akut tedavi ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlanan toksoplazma ansefaliti olgularında tedavi süresi en az 6 haftadır; hastalığın seyrine göre tedavi süresi uzatılabilir. Tedavi süresince hemogram, kan glikoz düzeyi, transaminazlar ve böbrek fonksiyonları haftada en az 3 kez takip edilmelidir.

Profilaktik olarak önerilmemekle birlikte, nöbet geçiren olgulara toksoplazmoz tedavisi süresince devam edilmek üzere antikonvülzan tedavi başlanmalıdır. İntrakraniyal basınç artışı veya yoğun ödem durumunda kısa bir süre steroid tedavisi (8 mg deksametazon 6-8 saatte bir) uygulanabilir.

Durumu stabil olan olgularda kontrol MRG'nin en erken tedavinin ikinci haftasından sonra yapılması önerilmektedir. Tedavinin dördüncü haftasından sonra lezyonlarda belirgin gerileme gözlenmeye başlanır.

Antiretroviral tedavi almayan vakalarda ART en kısa sürede başlanmalıdır. Toksoplazmoz tanısı alındıktan 2-3 hafta sonra ART başlanan olgularda AIDS'e ilerleme ve ölümlerin ART başlanmayan olgulara göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Toksoplazma ansefaliti ile ilişkili BYYS oranı %5'in altındadır. Bu tür olguların çoğunda lezyon sayısı, büyüklüğü ve lezyon çevresindeki ödemde artış

şeklinde paradoksal bir kötüleşme olabilir. ART düzenlenirken alerjik reaksiyon potansiyeli olan ilaçlar (NNRTI, DRV) tercih edilmemelidir.

Profilaksi

Temasin önlenmesi

Toksoplazma IgG negatif olgulara, parazite maruz kalmamaları için gerekli eğitimlerin verilmesi şarttır. Bu bağlamda az pişmiş veya çiğ et tüketiminden ve immün yetmezlik durumu ortadan kalkıncaya kadar kedi dışkısı ile temas etmekten kaçınmaları önerilir.

Primer profilaksi

Toksoplazma IgG pozitif, CD4 T hücresi ≤ 100 hücre/mm³ olan tüm olgulara primer profilaksi önerilir. Profilakside seçilecek ilaç ağızdan TMP-SMZ (1x 960 mg/gün) şeklindedir; bu ilaca alerji bulunması durumunda desensitizasyon uygulanmalıdır. CD4 T hücresi sayısı 3 ay süreyle ≥ 200 /mm³ ya da >100 hücre/mm³ ve HIV RNA 3 aydan uzun süre saptanabilir düzeyin altında seyrettiğinde profilaksi güvenle kesilebilir.

Baskılama tedavisi /sekonder profilaksi

İmmün düzelme sağlanamayan serebral toksoplazmozlu olgularda, ömür boyu baskılama tedavisi veya sekonder profilaksi uygulanması gerekmektedir. Akut tedaviyi takiben uygulanan baskılama tedavisinde ilaç dozları tedavi dozunun yarısı olarak önerilmektedir. Primetamin kemik iliği toksisitesi nedeniyle, klindamisin ise kan beyin bariyerini yeterli düzeyde geçemediği için profilakside pek tercih edilmez.

Tablo 8.14. Serebral toksoplazmoz tedavisi^a

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	Pirimetamin	İlk gün 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün PO	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin.
	+ Sülfadiyazin	• ≥ 60 kg; 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg; 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiyazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	Pirimetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	+ Klindamisin	4 x 600-900 mg/gün PO/IV	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
	veya TMP-SMZ	2 x 5 mg TMP/kg/gün IV/PO 2 x 25 mg SMZ/kg/gün IV/PO	Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir

Alternatif tedavi	veya Pirimetamin + Atovakon + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile) 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	veya Sülfadiazin + Atovakon	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV 2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiyazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	veya Pirimetamin + Azitromisin + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 1 x 900-1200 mg/gün PO 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip et.

^aAynı öneriler koryoretinitin tedavisi için de geçerlidir.
1 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Trimetoprim sülfametoksazol sekonder profilakside çok etkili olmamasına rağmen kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilen ilaçtır ve 1 x 960 mg/gün dozunda önerilir. CD4 T hücresi sayısı 6 aydan uzun süre ≥ 200 hücre/mm³ düzeyinde seyrettiğinde sekonder profilaksi güvenle kesilebilir. Ancak profilaksi kesilmeden önce MRG kontrolü yapılmalıdır; MRG'de lezyon görülmesi durumunda CD4 T lenfositisi sayısı ≥ 200 hücre/mm³ bile olsa nüks gözlenebileceğinden, bu olgularda lezyon kaybolana kadar profilaksiye devam edilebilir (Tablo 8.15).

Tablo 8.15 HIV ile yaşayan olgularda primer ve sekonder toksoplazma profilaksisi

Primer profilaksi CD4 T lenfositisi sayısı < 200 hücre/mm ³ , CD4 T lenfositisi yüzdesi $< \%14$ ise ve/veya tekrarlayan oral kandidoz varsa başlanır.			
CD4 T lenfositisi sayısı > 100 hücre/mm ³ ve HIV RNA 3 aydan uzun süre saptanamaz düzeyde ise veya CD4 T lenfositisi sayısı 3 ay süreyle ≥ 200 /mm ³ ise profilaksi kesilebilir.			
	İlaç	Doz	Öneri
İlk seçenek	Trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMZ)	800/160 mg x 3/hafta oral veya 400/80 mg/gün veya 800/160 mg/gün oral	
Alternatif profilaksi seçenekleri	Atovakon süspansiyon	1500 mg /gün (gıdalar ile)	
	Dapson + pirimetamin + folinik asit	200/mg /hafta oral + 75/mg/hafta oral + 25-30/mg /hafta oral	G6PD-eksikliği açısından kontrol et
	Atovakon süspansiyon +pirimetamin + folinik asit	1500 mg /gün (gıdalar ile) + 75/mg/hafta oral + 25-30/mg /hafta oral	
Sekonder profilaksi / İdame tedavisi			

CD4 T lenfosit sayısı 6 aydan uzun süre boyunca >200 hücre /mm³ ve HIV RNA saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir.

Kullanılabilecek rejimler	Sülfadiyazin + pirimetamin + folinik asit	2000-3000 mg / gün oral 25-50 mg / gün oral 10-15 mg / gün oral	
	veya Klindamisin + pirimetamin + folinik asit	600 mg X 3 oral 25-50 mg /gün oral 10-15 mg /gün oral	PCP'ye etkili bir ilaç eklenmelidir
	veya atovakon süspansiyon +pirimetamin + folinik asit	750-1500 mg X2 mg/gün 25-50 mg /gün 10-15 mg/gün	Gıdalarla tüketilmelidir
	veya atovakon süspansiyon veya TMP-SM	750-1500 mg X2 oral 800/160 mg X2 oral	Gıdalarla tüketilmelidir

İzosporidoz (Sistosisporiazis/İzosporiyazis)

Sistosisporiazis, tüm dünyada görülebilirse de tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır. HIV ile enfekte olgular gibi immün sistemi baskılanmış olgularda (CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak) kronik hastalık yapma riski yüksektir. Enfeksiyon parazitin ookistleri ile kontamine olmuş su ve gıdalarla bulaşır. Vücuda giren parazit ince barsaklarda enterositleri invaze eder.

Klinik

En sık saptanan bulgu bol sulu ve kansız ishaldir. İshale karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve subfebril ateş eşlik edebilir. İshal bol miktarda ve uzun sürelidir. Ağır olgularda ciddi dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, malabsorpsiyon ve kilo kaybına neden olur. **Safra yolları, lenf düğümleri, dalak ve karaciğerin tutulduğu ekstraintestinal enfeksiyonlar** akalküloz kolesistit /kolanjiyopati ve reaktif artrit bildirilmiştir.

Tanı

Tanı dışkı örneklerinde *Isoospora* ookistlerinin saptanması ile konur. Ookistlerin şeffaf olması nedeniyle doğrudan incelemede görülmesi mümkün değildir; modifiye asidorezistan, oramin-rodamin, laktofenol pamuk mavis ve safranin boyama yöntemleri ile görülebilir. **Floresan mikroskopisinde ookistlerin duvarı otofloresans gösterir. Parazitin dışkıda gösterilemediği durumlarda duodenal aspirat, duodenal biyopsi veya barsak biyopsi örneklerinin "string test" (Entero-Test) kullanılarak incelenmesi ile tanı konabilir.**

C. belli tanısında PZR temelli testlerin başarısı ile ilgili yayınlar giderek artmaktadır. Ancak bu, henüz kolay ulaşılabilen bir tanı testi değildir.

Korunma

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde hastalıktan korunmak için kontamine olma ihtimali olan gıda ve suları tüketmekten kaçınılmalıdır. HIV ile enfekte bireylerde TMP-SMZ (160/800 mg) profilaksisinin izosporiyaza karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre /mm³ olan, parazitin endemik olduğu bölgelere seyahat edecek kişilere seyahat süresince TMP-SMZ (160/800 mg) günde bir kez ya da haftada 3 gün 1 tablet ile profilaksi uygulanması önerilir. Seyahat bittikten sonra profilaksi kesilebilir. Birey endemik bölgede yaşıyorsa, ART altında CD4 T lenfosit sayısı 6 aydan uzun süre ≥ 200 hücre/mm³ düzeyinde stabil seyrediyorsa profilaksi kesilmelidir.

Tedavi

Klinik değerlendirme ile olgulara gerekli miktarda sıvı elektrolit ve beslenme desteği uygulanmalıdır. Özgül tedavide TMP-SMZ 160/800 mg tabletin 10 gün boyunca ağız yoluyla günde 2-4 kez kullanılması önerilmektedir. Persistan olgularda tedavi süresi 3-4 haftaya kadar uzatılabilir. Malabsorpsiyonu olan olgularda TMP-SMZ'nin IV yolla uygulanması gerekir.

Sülfonamit alerjisi olan ya da tedaviye yanıt alınamayan olgularda pirimetamin (50-75 mg/gün) + folinik asit (10-25 mg/gün) denenebilir. İkinci seçenek 7 gün süreyle günde iki kez 500 mg ağızdan veya günde iki kez damar içine 400 mg siprofloksasin kullanılmasıdır. Tedavide albendazol, nitazoksanid, doksisiklin ve makrolit grubundan roksitromisin ve spiramisin etkili kanıtlanmamıştır. Metronidazol, kinakrin, iyodokinol, paromomisin ve furazolidonun etkisiz olduğu bildirilmiştir.

CD4 T hücresi sayısı <200 hücre/mm³ olan olgularda TMP-SMZ ile uygulanan PCP profilaksisi izospora için de yeterli korumayı sağlar.

Yeni tanı almış HIV ile yaşayan kişilerde izosporoidoz gelişmesi durumunda vakit kaybetmeden TMP/SMZ ve ART'ye eş zamanlı olarak başlanmalıdır.

Kriptosporidiyoz

Kriptosporidiyoz fekal-oral yolla bulaşan paraziter bir barsak hastalığıdır. Etken bir protozoa olan *Cryptosporidium parvum*'dur. Tüm dünyada yaygın olarak görülebilen önemli bir ishal etkenidir. En önemli kaynağı, hayvanlar, kontamine su ve gıdalardır. Sağlıklı bireylerde ve CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan HIV ile enfekte bireylerde ishal birkaç gün sürer; CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan HIV ile enfekte olgularda ise ciddi sıvı ve elektrolit kaybına neden olan kronik ishal nedenidir. Kriptosporidyuma bağlı kronik ishal AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alır.

Klinik

Hastalık dehidratasyon ve ölüme neden olabilecek boyutta ciddi sıvı ve elektrolit kaybına yol açabilen sulu ishal ile seyreder. Dışkılama sayısı günde yirmiye kadar ulaşabilir. Tenesmus sık görülür; bulantı ve kusma da eşlik edebilir. Genellikle ateş gözlenmez. Nadiren safra yolları etkilenir ve kolestaz görülebilir. Pankreatit de olasıdır.

Tanı

Dışkı örnekleri laboratuvara gönderilirken, klinik şüphe ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Aksi takdirde

Cryptosporidia'nın gözden kaçması olasıdır. Tanı dışkının modifiye asidorezistan boyama ile incelemesinde ookistlerin veya gastrointestinal biyopsi örneklerinde parazitin intrasellüler evrelerinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Laboratuvarın olanakları dâhilinde tanıda, dışkıda antijen arayan ELISA kitleri, IFA, Western blot ve salgınlar sırasında genotiplendirme amacına hizmet eden PZR testleri de kullanılabilir.

Tedavi

İmmün durumu iyi olan bireylerde ishal kendini sınırlar. Bu nedenle ART ile immün durumun düzeltilmesi tedavinin ilk basamağıdır. Yeterli hidrasyonun sağlanması, antiretroviral ilaçların absorpsiyonun sağlanabilmesi için loperamid ile ishali azaltan semptomatik tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

Antiretroviral tedaviye ek olarak nitazoksanid tabletin 500 mg veya 1.000 mg dozda, yemeklerle birlikte günde iki kez, en az 14 gün boyunca kullanılması önerilmektedir.

Paromomisin 500 mg tabletin, günde dört kez, en az 14 gün ila 21 gün boyunca kullanılması bir diğer tedavi seçeneğidir.

FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Günümüzde antiretroviral tedaviye HIV enfeksiyonunun erken döneminde başlanması ve antiretroviral tedavi rejimlerinin etkinliğinin yüksek olması nedeniyle olgu sayıları geçmiştekine göre daha az olmakla beraber, fungal enfeksiyonlar halen en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan fırsatçı enfeksiyonlar arasındadır. Bunu etkileyen faktörlerden en önemlisi CD4 T lenfosit sayıdır.

Pneumocystis jiroveci (carinii) pnömonisi (PCP)

İnsidansı geçmiştekine göre dramatik olarak azalmakla beraber, HIV ile enfekte kişilerde sık görülen bir fırsatçı enfeksiyondur ve HIV ile ilişkili mortalitenin de önemli bir sebebidir. Nefes darlığı, ateş ve nonprodüktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar. *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi gelişmesinde en temel risk faktörü immünosüpresyon düzeyidir; hastalık CD4 T lenfosit sayı >200 hücre/mm³ olanlarda son derece ender (tüm PCP olgularının %5'inden az) görülür. CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması, daha önce PCP geçirilmiş olması, ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü ve plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması, PCP için risk faktörü kabul edilmektedir.

Klinik

Haftalar, aylar içinde gelişen subakut bir başlangıç vardır. Fizik muayene bulgusu yoktur ya da nadiren ral duyulur; takipne, taşikardi saptanabilir. Pürülan sekresyon beklenmez. En sık görülen radyografik özellik, bilateral interstisyel ve asiner infiltrasyonlardır. Nodüler opasiteler, lenfadenopati ve plevral efüzyon bulunması, PCP ön tanısı ihtimalini azaltan radyografik bulgulardır. Hatta bazı olgularda akciğer radyografisinde herhangi bir infiltrasyon olmayabilir. Yukarıdaki yakınmaların bulunduğu hastalarda akciğerin difüzyon kapasitesinin düşmesi, PCP düşündürülen en önemli özelliktir. HIV enfeksiyonu ileri evrede olan hastalarda ekstrapulmoner tutulumlar da görülebilir.

Tanı

Hastalığın tanısı, solunum sisteminden alınmış değişik örneklerde mikroorganizmaların gösterilmesiyle konulur. Non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle, en sık provoke balgam kullanılmaktaysa da, bu örneğin tanıdaki duyarlılığının değişken (%55-92) olması nedeniyle, bronkoalveoler lavaj sıvısında PZR ile etkenin aranması, yüksek tanısal verim sağlamanın yanı sıra mikroorganizmanın miktarının da belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Pneumocystis jirovecii'nin tanı ve izleminde serum LDH düzeyinin de sınırlı kullanım alanı vardır. Özgüllüğü düşük olmakla birlikte, serum LDH düzeyi, PCP'li hastaların yaklaşık %90'ında yüksektir. Ayrıca, PCP tanısıyla tedavi uygulanan bir hastada LDH düzeylerinin yükselmesi, kötü prognoz belirtisi olabilir.

Tedavi

Tedaviye ilişkin öneriler Tablo 8.16'da yer almaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda mortalite %15-20 düzeyinde bulunmaktadır. Tanının gecikme ihtimali bulunuyorsa tedaviye ampirik olarak başlanabilir.

Tablo 8.16. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisinin tedavisi	
İlaçlar ve dozları	Süre
<i>Tercih edilen</i>	21 gün
Trimetoprim 15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
<i>Alternatif</i>	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
veya	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
veya	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
veya	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	

Not: Başvuru sırasında PaO₂ düzeyi <70 mmHg olan hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmasıyla yangısal süreçlerin artması sonucunda solunum yetmezliği gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye, vücut ağırlığına bakılmaksızın 80 mg prednizolon eklenmeli ve bu tedaviye azalan dozlarda 21 gün devam edilmelidir.

Profilaksi

Pneumocystis jirovecii'nin insandan insana bulaşma riski vardır; bu nedenle, yararına ilişkin kesin kanıt olmamakla birlikte, PCP'li hastaların bağışıklığı baskılanmış başka hastalarla aynı odada yatırılması

önerilmemektedir. CD 4 T lenfosit düzeyi ≤ 200 hücre/mm³ olan hastalarda normal değerler sağlanıncaya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

Tablo 8.17. *Pneumocystis jirovecii* için kemoprofilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar

1. Seçenek	TMP-SMZ günde tek doz PO ya da çift doz PO
2. Seçenek	TMP-SMZ haftada üç kez tek tablet PO veya Dapson günde bir defa 100 mg PO veya 50 mg tb 2x1 PO veya Dapson günde 50 mg PO + haftada bir primetamin 50 mg PO + haftada bir lökoverin 25 mg PO veya Dapson haftada bir 200 mg PO + primetamin 75 mg PO + lökoverin 25 mg PO veya Aerolize pentamidin ayda bir 300 mg veya Atovakon günde 1500 mg PO
3. Seçenek	Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin (10 mg) günde bir PO

Not:

1. Bazal CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ olup, ART başlandıktan sonra artarak en az üç ay süreyle ≥ 200 hücre/mm³ olunca primer profilaksi kesilebilir.
2. Birey PCP için tedavi gördükten sonra sekonder profilaksi uygulanması önerilmektedir. Sekonder profilakside TMP-SMZ günde tek doz ya da çift doz kullanılmalıdır.
3. CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ iken PCP gelişirse, ART ile CD4 T lenfosit sayısındaki artış yanıtına bakılmaksızın profilaksi yaşam boyu sürdürülmelidir.

Aşağıdaki durumlarda PCP için primer profilaksi yapılması önerilmektedir:

- » CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ olanlar
- » Orofaringiyal kandidiyaz saptananlar
- » CD4 T lenfosit yüzdesi $< \% 14$ olanlar
- » CD4 T lenfosit sayısı > 200 ve < 250 hücre/mm³ olan ve CD4 T hücresi takibi üç ay ara ile yapılamayacak kişiler

Tablo 8.17'de kemoprofilaksi için kullanılan ilaçlar özetlenmiştir. Toksoplazmoz profilaksisi veya tedavisi için primetamin/sülfadiyazin veya TM-SMZ alanlarda PCP için ek profilaksi gerekmez.

Kandidiyaz

HIV ile enfekte kişilerde mukokütanöz kandidiyaz, orofaringiyal, özofageal ve vulvovaginal kandidiyaz olmak üzere 3 formda görülür. Etken genellikle *Candida albicans*'tır. Mukokütanöz kandidiyaz önlemenin en temel yolu, etkin ART ile HIV RNA düzeyini azaltıp, zemindeki immün yetmezliği düzeltmektir. Sigarayı bırakmak, ağız hijyenine özen göstermek, gereksiz antibiyotik, steroid ve spesifik antifungal kullanımından kaçınmak da kandidiyazın ortaya çıkma ihtimalini azaltır.

Klinik

Orofaringiyal kandidiyazda tipik ağırlı beyaz plaklar görülür. Kandida özefajitinde en sık (%95) ortaya çıkan yakınma yutkunma güçlüğüdür. Farinkste de lezyonlar gözlemlenebilir. HIV pozitif bir hastada orofaringiyal

kandidiyazın yanında yeni gelişmiş yutma güçlüğü yakınması orofaringiyal kandidiyaz için önemli bir göstergedir. Vulvovaginal kandidiyazda beyaz renkli, peynir kırıntısı şeklinde akıntı görülebilir.

Tanı

Lezyonlardan alınan örnekte etkenin doğrudan gösterilmesi, kültürde izolasyonu ya da histopatolojik inceleme ile tanı konulur. Tedaviye dirençli olgularda antifungal duyarlılık testleri yapılarak tedavi gözden geçirilmelidir.

Tedavi

Tedavi planı klinik duruma göre yapılmalıdır. (Tablo 8.18)

Tablo 8.18. Kandidiyaz tedavisi			
Klinik durum	İlk tercih	Alternatif	Diğer
Orofaringiyal kandidiyaz	Flukonazol 150-200 mg/gün	Itrakonazol günde 1-2 kez 100-200 mg	Nistatin gargara lokal olarak etkindir
Özefajit	Flukonazol (400 mg/gün)	Itrakonazol (200 mg/gün)	Dirençli olgularda vorikonazol ya da ekinokandin ^a
Vulvovaginal kandidiyaz	Flukonazol 300-400 mg/gün	Dirençli olgularda antifungal duyarlılık testine göre tercih yapılmalıdır	

^aDirençli olgularda posakonazol (2 x 400 mg) veya vorikonazol (6 mg yükleme dozunu takiben 3 mg/gün) veya kaspofungin (70 mg yükleme dozunu takiben 50 mg/gün) veya anidulafungin (200 mg yükleme dozunu takiben 100 mg/gün).

Profilaksi

Profilaksi, mukokütanöz kandidiyaz riskini azaltabilmesine rağmen sağkalım üzerinde etkili değildir. Uzun süreli flukonazol gibi antifungal kullanımının direnç ve inatçı enfeksiyonlara yol açabileceği gösterilmiştir. Nadir görülen mukokütanöz kandidiyaz kolayca tedavi edilebilmektedir. İlaç direnci, ilaç etkileşimleri, ilaç toksisitesi ve maliyet nedeniyle HIV enfeksiyonunda kandidiyaz için primer ve sekonder profilaksi önerilmemektedir.

Kriptokokkoz

Kriptokok türlerinin neden olduğu bir hastalık olan kriptokokkoz, özellikle HIV enfeksiyonu başta olmak üzere genellikle immünitesi baskılanmış bireylerde görülen bir mantar enfeksiyonudur.

Klinik

Santral sinir sistemi enfeksiyonu kriptokok enfeksiyonlarının en sık tutuluş yeridir ve aynı zamanda en sık ölüm nedenidir. Santral sinir sistemi kriptokokkozu subakut menenjit veya meningoensefalit şeklinde olup, sıklıkla sinisi başlangıçlıdır. Hastalarda belirtiler haftalardır, aylardır (1-120 gün) var olabilir. En sık görülen belirti iki taraflı ve yaygın baş ağrısıdır. Bunun dışında ateş, kraniyal sinir felçleri,

letarji, koma, hafıza kaybı gibi belirti ve bulgular görülebilir. Olguların %35'inde ateş olmayabilir, %8-25'inde nöbetler görülebilir. Ense sertliği bulgusu olguların sadece %30'unda vardır.

Pulmoner tutulum görülme sıklığı açısından santral sinir sistemi enfeksiyonunun ardından ikinci sıradadır. Asemptomatik kolonizasyondan solunum yetmezliğine neden olabilen pnömoniye kadar geniş dağılımda olabilir; klinik tablonun şekillenmesinde hastanın immün durumu önemli rol oynamaktadır. İmmün sistemi sağlam bireylerde pulmoner hastalık %30 oranında asemptomatik seyredebilir. Pulmoner kriptokokkozda öksürük, ateş, kas ağrısı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, nefes darlığı, gece terlemesi olabilmekte, belirtiler özgül olmadığından tanı gecikebilmektedir.

Deri, enfeksiyonun en sık görüldüğü üçüncü bölgedir. Kriptokokkal menenjitli olguların yaklaşık %5'inde deri tutulumu görülebilmektedir. Deri tutulumu sıklıkla kan yolu ile yayılımın ardından sekonder olarak görülmektedir. Papül, vezikül, cilt altı apse, plak, sellülit, purpura, akne, drene olan sinüs, ülser, bül gibi birçok lezyon görülebilmektedir. Bunlar arasında en sık papül ve ortası ülserleşmekte olan makülopapül şeklindeki lezyonlar görülmektedir. Bazı lezyonların benzerliği nedeni ile hastalar yanlışlıkla molluskum kontagiyozum, bazal hücreli karsinom, akne vulgaris tanıları alabilmekte, bundan dolayı da tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir.

Kriptokoksik menenjitli olguların yaklaşık yarısında oküler belirti ve bulgular görülmektedir; en sık rastlanan bulgular oküler felçler ve papilödemdir. Görme kaybı optik sinirin infiltrasyonuna veya serebral ödem nedeniyle intrakraniyal basıncın artıp, oftalmik artere baskı yapmasına bağlı olabilir. Koroidit, endoftalmit tabloları da görülebilir.

Tanı

Kriptokok enfeksiyonu olan olgudan elde edilen klinik örneklerin sıvı ise santrifüj edilmeleri ve Çini mürekkebi veya nigrosin ile boyanmaları gerekir. Çini mürekkebi ile boyamada siyah zeminde kapsülün boyayı almaması nedeni ile beyaz tomurcuklanmış yapılar şeklinde görülürler. Bu yöntem sayesinde kriptokoksik menenjitli olan olguların %90'ından fazlasına tanı koyabilmek mümkündür. Kesin tanı için kültür gereklidir. Kriptokokkal polisakkarit antijenini serumda veya BOS'da saptamaya yönelik testler olan lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay yöntemleri de kullanılabilir.

Tedavi

Tedavi hastalığın her dönemi için farklılıklar göstermektedir. (Tablo 8.19)

Tablo 8.19. Kriptokokkoz tedavisi	
İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* veya Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün veya Amfoterisin B lipit kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün*
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta) Duyarlılık testlerine göre	Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO veya Posakonazol 200 mg 4x1 PO veya Flukonazol 800-1200 mg/gün PO

Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO veya Itrakonazol PO 400 mg/gün veya Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV
-----------------------------	--

**Flusitozine intolerans varsa sadece amfoterisin B preparatları kullanılabilir.*

Kafa içi basınç artışının anti ödem tedavi ile azaltılması mümkün olmadığı için boşaltıcı lomber ponksiyonlar planlanmalıdır.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu gelişme riski nedeniyle bu hastalar dikkatli izlenmelidir. Bazı kaynaklarda ART'nin kriptokok enfeksiyonu için tedavi başlanmasından dört hafta sonrasına kadar ertelenmesinin BYYS riskini, buna bağlı komplikasyonları ve ölüm riskini azalttığı belirtilmektedir.

Histoplazmoz

Histoplazmoz, *Histoplasma capsulatum*'un etken olduğu bir enfeksiyondur. Amerika, Afrika, Asya ve Avustralya'da görülen bu enfeksiyon daha çok ABD ve Güney Amerika'da endemiktir. Ülkemizde nadir olgular bildirilmiştir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde yaşamak, bu enfeksiyonun gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu bölgelerde histoplazma için bakılan serolojinin pozitif ve CD4 T lenfosit sayısının ≤ 150 hücre/mm³ olması, diğer risk faktörleridir. CD4 T hücresi sayısı ≥ 150 hücre/mm³ olan hastalarda izole akciğer enfeksiyonu yaparken, sayının daha düşük olduğu ileri dönem hastalarda yaygın hastalık yapar.

Koksidiyoidomikoz

Coccidioides immitis'in etken olduğu, Amerika Birleşik Devletleri'nin orta ve güney bölgeleriyle Güney Amerika'da endemik olan bir enfeksiyondur. Akciğer, iskelet sistemi, SSS, cilt tutulumu ve yaygın hastalık tabloları görülebilir. Yaygın hastalık ciddi seyirlidir ve yaşam boyu antifungal ilaçlarla baskılama tedavisi yapılmasını gerektirir.

Aspergilloz

İnvaziv pulmoner aspergilloz, AIDS'de, bağışıklığın baskılandığı diğer durumlara göre daha ender görülür. Bunun nedeni, *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı gelişen yanıtta nötrofil ve makrofajların daha ön planda görev almalarıdır. Genel olarak CD4 T hücresi sayısı < 50 /mm³ olan ya da zidovudin ve kotrimoksazol gibi ilaçlara bağlı nötropeni gelişen ya da kortikosteroid kullanan olgularda görülür.

Klinik

Akciğerin en sık rastlanan tutuluş şekilleri invaziv parankimal aspergilloz ve trakeobronşiyal aspergillozdur. Trakeobronşiyal aspergilloz temel olarak bronş duvarını tutar; ancak bağışıklık sisteminin ileri derecede baskılandığı olgularda ilerleyerek parankim invazyonuna neden olabilir. Daha ender olarak, geçirilmiş *P. jiroveci* pnömonisi alanlarında aspergilloma gelişebilmekte ve antifungal tedavi uygulanmasına karşın doku invazyonu yapabilmektedir.

İnvaziv aspergillozda en sık görülen belirtiler olan öksürük ve ateş genellikle sinsi seyirlidir (tanıdan

önce ortalama süre 1-3 ay). Fungusun anjiyoinvaziv özelliği nedeniyle, akciğerlerde pnömoni ile birlikte infarkt alanları gelişmektedir ve bu, radyografilere konsolidasyon alanları ve nodüler opasitelerin yanı sıra gelişen kaviter lezyonlar olarak yansımaktadır.

Tanı

Tüm AIDS'li olguların %4'ünde solunum yollarında *Aspergillus* kolonizasyonu saptandığından, kesin tanı için biyopsi örneklerinde doku invazyonunun gösterilmesi gerekmektedir. Diğer yandan, bronkoskopik biyopsinin tanı duyarlılığının düşük olması ve bu hastalarda sıklıkla solunum yetmezliği ya da trombositopeni gibi nedenlerle bronkoskopik biyopsi alınmasından çekinilmesi ve açık akciğer biyopsisi ya da video yardımcı göğüs cerrahisinin her merkezde her hastaya uygulanamaması nedeniyle, tanı çoğu zaman solunum salgılarının fungal kültür sonuçlarına dayandırılmaktadır. Bu inceleme yönteminin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, sonuçlar mutlaka klinik ve radyografik bulguların ışığında değerlendirilmelidir.

Erken tanıda, serumda *Aspergillus* galaktomannan antijeninin aranması, nötropenik olmayan hastalarda duyarlılığı oldukça düşük olduğundan güvenilir değildir. Ayrıca, yüksek rezolüsyonlu BT'de çevresinde halo bulunan nodüler lezyonların saptanması yönlendirici olabilmektedir.

Tedavi

HIV ile enfekte bireylerde aspergillozun tedavisi, HIV ile enfekte olmayanlar ile aynıdır.

Kaynaklar

1. A practical guide to the diagnosis and management of suspected Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (TDM-PD) in the United Kingdom. D. J. Dhasmana, P. Whitaker, R. van der Laan, F. Frost. npj Primary Care Respiratory Medicine.34: 45 (2024).
2. 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. Jan 2014;58(1):1-10.
3. Advisory Committee on Immunization Practises. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. Ann Intern Med. Nov 20 2007;147(10):725-729.
4. BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026)
5. CDC Fungal diseases: [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Kasım 2018).
6. CDC Laboratory Recommendations for Syphilis Testing, United States, 2024. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports / Vol. 73 / No. 1 February 8, 2024.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: repeat syphilis infection and HIV coinfection among men who have sex with men—Baltimore, Maryland, 2010–2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Aug 16 2013;62(32):649-650.
8. Centers for Disease Control, Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Aug 15 2008;57(32):872-875.
9. Centers for Disease Control, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 12 2012;61(40):816-819.
10. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. J Natl Cancer Inst. 2009;101(16):1120-30.
11. Clinical Overview of Nocardiosis. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026)
12. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. May 2010;31(5):431-455.

13. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(5):435-45.
14. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81.
15. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, Van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jul 7;56(1):2000535.
16. Dubrow R, Qin L, Lin H, et al. Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(4):382-90.
17. EACS Guidelines, version 13.0, 2025. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
18. EKMUD Erişkin bağışıklama rehberi, 2023. HIV ile enfekte hastalarda aşılama. S:64-65. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 30 Aralık 2023).
19. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 7. Art. No.: CD009012. DOI: 10.1002/14651858.CD009012.pub3.
20. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):169-74.
21. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
22. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
23. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/16. Opportunistic Infections (OIs) Cerebral toxoplasmosis, 341-345. Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2015. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 26 Aralık 2021).
24. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2152-61 e2151-2152.
25. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R.J. 2020 European guideline on the management of syphilis. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Mar;35(3):574-588.
26. Jones BE, Ramirez JA, Oren E, et al. Diagnosis and Management of Community-acquired Pneumonia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025 Jul 18. doi: 10.1164/rccm.202507-1692ST.
27. Kaya O. Kriptokok enfeksiyonları. *BAMÇAG Bülteni*, Kasım 2011, 2:D51-56.
28. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. Mar 1 2007;44. Suppl 2:S27-72.
29. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, Bos LD, Chalmers JD, Derde L, de Waele J, Garnacho-Montero J, Kollef M, Luna CM, Menendez R, Niederman MS, Ponomarev D, Restrepo MI, Rigau D, Schultz MJ, Weiss E, Welte T, Wunderink R. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023 Jun;49(6):615-632.
30. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *New Eng J Med*. 2007;357(13):1352-53.
31. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):987-994.
32. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
33. Michael Horberg, Melanie Thompson, Allison Agwu, Jonathan Colasanti, Marwan Haddad, Mamta Jain, Grace McComsey, Asa Radix, Natella Rakhmanina, William R. Short, Tulika Singh, and Hansel Tookes. Primary Care Guidance for Providers Who Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association

of the Infectious Diseases Society of America. HIVMA/IDSA HIV Primary Care Guidance CID.2024. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)

34. Murthy N, Wodi AP, Cineas S, Ault KA. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2023.; Ann Intern Med. 2023 Mar;176(3):367-380.
35. NIH/HIVMA/IDSA Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, Bartonellosis. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
36. 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. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 25 Ekim 2018).
37. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, Centers for Disease Control, Prevention. Primary and secondary syphilis–United States, 2005–2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 9 2014;63(18):402–406.
38. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy C. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):255-73.
39. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
40. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrob Agents Chemother. Jun 2004;48(6):1921-1933.
41. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):1963-1973.
42. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. Apr 2013;108(4):478-498.
43. UCSF HIV/AIDS Division at SFGH. Positive Health Program and University of California, San Francisco. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 8 Kasım 2018)
44. USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: A Summary [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 8 Kasım 2018)
45. Ünal S, Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 3. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014;115-137
46. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers–United States, 2008–2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(26):661-6.
47. Viscidi RP, Khanna N, Tan CS, et al. JC virus antibody and viremia as predictors of progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. Clin Infect Dis. 2011;53(7):711-5.
48. Volberding Paul A., Sande Merle A., Lange Joep, Greene Warner C. Global HIV/AIDS Medicine, 2008; 309 ve 376.
49. WHO guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis). [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
50. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.
51. Workowski KA, Bolan GA, with the Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. Jun 5 2015;64(RR-03):1-137.

BÖLÜM IX

TEMAS ÖNCESİ VE TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

Bölüm Editörü

Deniz Gökengin

Yazarlar

Sabri Atalay

Deniz Gökengin

Figen Sarıgül Yıldırım

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ

Temas öncesi profilaksi (TÖP), HIV enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla ağızdan antiretroviral ilaç kullanılmasıdır. Food and Drug Administration tarafından 2012 yılında TDF+FTC karma preparatının TÖP amacıyla kullanımı onaylanmıştır. Ülkemizde TDF+FTC, TÖP'de kullanılmak üzere Kasım 2021 tarihinde ruhsat almıştır. Temas öncesi profilaksi HIV edinme riski olan bazı özel kişilere önerilmektedir. Bu kişiler aşağıda listelenmiştir.

Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler

HIV negatif ESE, erkeklerle seks yapan trans kadınlar ve trans erkekler* için aşağıdaki koşulların bulunması durumunda:

Son 6 ay içinde rastgele veya HIV pozitif olduğu bilinen partner** ile kondomsuz anal veya vajinal*** seks

veya

Son 12 ay içinde bir CYBH atağı

veya

Son 12 ay içinde korunmasız cinsel temas nedeniyle TSP kullanmış olma

veya

Son 6 ay içinde kimyasal seks amaçlı madde kullanmış olma

**Trans erkeklerde TÖP'nin etkinliğine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır; ancak anal ilişkiye giren trans erkeklerde etkinliğin diğer ESE'lerdekine benzer olduğu varsayılmaktadır.*

***HIV pozitif partnerin 6 aydır ART kullanıyor olması ve HIV RNA ölçümünün <200 kopya/mL olması durumunda TÖP kullanmaya gerek yoktur.*

****Trans kadınlarda vajinal seks durumunda TÖP'nin koruyuculuğu hakkındaki veriler yeterli değildir.*

HIV negatif kadınlar ve heteroseksüel erkekler için aşağıdaki koşulların bulunması durumunda:

HIV pozitif partner ile kondomsuz seks*

HIV edinme riskinin yüksek olması**

**HIV pozitif partnerin 6 aydır ART kullanıyor olması ve HIV RNA ölçümünün <200 kopya/mL olması durumunda TÖP kullanmaya gerek yoktur.*

***HIV edinme riski her olgu için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu amaç için Tablo 9.1’de sıralanan risk faktörleri dikkate alınmalıdır.*

Damar içi madde kullananlarda TÖP’nin etkinliği sadece bir çalışmada gösterilmiştir ve etkinlik diğer gruplarda olduğundan daha düşük bulunmuştur. Bu bireylerde günlük TÖP kullanılması mümkün olmakla birlikte, HIV edinme riskini azaltacak diğer önlemlerin uygulanmasını sağlamak, HIV edinme riskini daha güvenilir bir biçimde azaltacaktır.

Tablo 9.1. Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler	
Toplum temelli göstergeler	Tıbbi göstergeler
Trans kadınlar Damar içi madde kullananlar Seks işçiliği yapanlar Göçmenler	Son bir yıl içinde rektal bakteriyel CHBH Son bir yıl içinde bakteriyel CYBH veya HCV Son bir yıl içinde riskli cinsel temas nedeniyle TSP kullanılmış olması
Cinsel davranışla/cinsel çevreyle ilgili göstergeler	Madde kullanımıyla ilgili göstergeler
Aşağıda tanımlanan yüksek riskli cinsel davranışlar: HIV durumu bilinmeyen veya HIV pozitif partner ile kondomsuz seks HIV prevalansı yüksek ülkelerden gelen partner ile kondomsuz seks HIV edinme riski yüksek partner (bu kılavuzda tanımlanan riskler) ile kondomsuz seks Kimyasal seks veya grup seks aktivitelerine katılma Gelecekte yüksek riskli cinsel davranışlarda bulunma niyeti	Enjektör ve ilgili gereçlerin paylaşımı Güvensiz ortamda enjeksiyon Enjektör değişim ve opiyoit yerine koyma programlarına erişimin olmaması
Cinsel sağlık konusunda otonom davranışı zorlaştıran durumlar	
Cinsel partner ile kondom kullanma veya kondom talep etme kapasitesinin olmaması İlişkide zorlayıcı veya şiddete dayalı dinamiklerin bulunması Yaşam koşullarının yetersiz olması veya evsizlik Cinsel istismara maruz kalma riski	

Klinik değerlendirme

1. HIV testi ile kişinin HIV pozitif olmadığı belgelenmelidir.
2. Akut HIV enfeksiyonunu düşündürecek öykü ve belirti/bulgu olmamalıdır. Akut HIV enfeksiyonu kuşkusu varsa HIV RNA testi yapılması önerilir.
3. TÖP kullanımını engelleyecek herhangi bir kontrendikasyon (böbrek işlev bozukluğu, osteoporoz gibi) bulunmamalıdır.
4. Hepatit B serolojisi istenmeli; negatifse kişi aşılanmalıdır. HBV enfeksiyonu varsa, bu TÖP kullanımı için bir kontrendikasyon oluşturmaz; ancak bu durumda kişi hepatit tedavisi açısından uygun şekilde izlenmelidir.
5. Kişinin sabit eşi varsa ona ait bilgiler sorgulanmalıdır.
6. Kişi, barınma olanakları, madde kullanımı, zihinsel sağlık, aile içi şiddet açısından sorgulanmalıdır.

7. Başvuran birey yan etkiler, tedaviye uyumun önemi, serokonversiyon belirtileri, kondom kullanımı açısından değerlendirilmelidir.

8. TÖP alan tüm kişilere HAV, HBV, HPV ve mpox virüsüne karşı bağışıklama yapılması önerilmelidir.

Temas öncesi profilakside kullanılan ilaç rejimleri

Etkinliği kanıtlanmış iki rejim bulunmaktadır:

1. Günlük TDF+FTC

- Heteroseksüel kadın ve erkeklerde, ESE'de, trans kadın ve trans erkeklerde ve damar içi madde kullanan kişilerde kullanılması önerilmektedir.
- HIV edinme riski vajinal seks ile olduğunda, temastan 7 gün önce başlanmalı ve son temastan 7 gün sonrasına kadar kullanılmalıdır. Ancak trans kadınlarda bu uygulamanın sonuçlarına ilişkin bir çalışma bulunmasa da aynı uygulama bu grup için de önerilmektedir.
- Cinsel aktivite devam ettiği müddetçe kullanılmalıdır.
- Kullanım şekli: Her gün ağızdan 1 tablet
- Erkeklerde tedavinin kesilmesi: Klinik çalışmalar TDF/FTC'nin son cinsel temastan 24 ve 48 saat sonra birer doz daha alındıktan sonra profilaksinin kesilmesini desteklemektedir.
- Erkek dışı popülasyonda tedavinin kesilmesi: Farmakokinetik/ farmakodinamik çalışmalar, son cinsel temastan 7 gün sonra ilacın kesilmesini desteklemektedir

2. Günlük TAF+FTC

- Sadece erkeklerle seks yapan erkeklerde ve trans bireylerde kullanımı araştırılmıştır. Etkinliği ve güvenirliliği TDF+FTC ile benzer bulunmuştur. Bu grupların dışındaki gruplarda çalışmadığı için kullanılması önerilmez. Kemik ve böbrek patolojisi bulunan kişilerde kullanımı değerlendirilebilir. Bu kişilerde yakın takip önerilir.

- Kullanım şekli: Her gün ağızdan 1 tablet
- Tedaviye başlama ve tedaviyi kesme kriterleri TDF/FTC için olanlarla benzerdir.

3. Cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC

- Sadece ESE'de ve yalnız anal seks yapan trans kadınlarda kullanılması önerilir.
- Cinsel eylem sıklığı fazla olmayanlar için uygun bir rejimdir.
- Kullanım şekli
 - i. Cinsel ilişkiden 2-24 saat önce ağızdan 2 tablet
 - ii. Cinsel ilişkiden 24 saat sonra ağızdan 1 tablet
 - iii. İlk kullanımdan 48 saat sonra ağızdan 1 tablet
- Cinsel aktivitenin ardışık olarak devam etmesi durumunda, 48. saatten sonra alınan tabletin ardından, cinsel aktivite sonlanıncaya dek günde bir tablet alınmaya devam edilmesi önerilir.
- TÖP sonlandırıldıktan sonra, yeni bir cinsel eylem için yeniden başlanacağı zaman, son dozun üzerinden 7 günden az zaman geçmişse iki tabletlik yüklemeye gerek yoktur; tek doz ile devam edilebilir. Aradan 7 günden uzun zaman geçmişse yeniden iki tablet ile profilaksiye başlanmalıdır.

4. Uzun etkili kabotegravir TXF/FTC'ye alternatif olarak değerlendirilebilir. Uzun etkili kabotegravir erkeklerde , kadınlarda ve trans kadınlarda günlük 600 mg dozunda kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanır; ilk dozdan bir ay sonra ikinci enjeksiyon yapılır ve devamında uygulama her iki ayda bir olacak şekilde sürdürülür.

Temas öncesi profilakside izlem ve öneriler

1. İzlem mutlaka HIV alanında deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır.
2. İlaçlar en fazla 3 aylık reçete edilmelidir.
3. Tedavinin birinci ayında ve daha sonra her 3 ayda bir aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması önerilir
 - HIV testi
 - Akut enfeksiyon açısından değerlendirme ve risk varsa HIV RNA analizi
 - Yan etkilerin değerlendirilmesi
 - Gebelik testi
 - CYBH taraması
 - Tedaviye uyumun değerlendirilmesi
 - İlaç reçete edilmesi
4. Ek olarak yapılması gereken değerlendirmeler
 - 6. ve 12. aylarda böbrek işlevinin değerlendirilmesi
 - 12. ayda TÖP'ye devam etme gereksiniminin değerlendirilmesi
5. Gebelik ve emzirme döneminde HIV edinme riskinin devam etmesi halinde TÖP kullanmaya devam edilmelidir. Ancak gebeliğin ilk 14. haftasında TAF kullanımı önerilmemektedir.
6. Akut HIV enfeksiyonunu düşündürecek belirti/bulgu ortaya çıkması ya da HIV testinin pozitif bulunması durumunda TÖP hemen kesilmeli ve kişi üçlü ART başlanması amacıyla ileri testler için ilgili birime yönlendirilmelidir.
7. Birey, TÖP'nin diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları önlemediği, kemik ve böbrek sağlığını bozabileceği ve tam uyum ile kullanıldığı takdirde etkili olacağı konusunda bilgilendirilmelidir.
8. TÖP'e yetersiz uyum gösteren ve kondomsuz riskli cinsel teması bulunan kişilere temas sonrası profilaksi önerilir. Yetersiz uyum şu şekilde tanımlanır:
 - Günlük rejim alan kadın ve erkeklerde haftada 4 tabletten az kullananlar
 - Cinsel temasla ilişkili TÖP kullanan erkeklerde 2-1-1 şemasına uyumsuzluk gösterenler

TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

HIV negatif olan bir bireyin, HIV ile enfekte olan veya olma olasılığı bulunan bir kişiyle ya da bu kişiye ait çeşitli vücut sıvıları ile doğrudan teması, HIV ile enfekte olmasına neden olabilir. Bu tür temaslarda, temasın niteliği değerlendirilerek, bulaşma riskinin yüksek olduğu belirlendiği takdirde antiretroviral ilaçlarla profilaksi yapılması mümkündür. Temasın tipine göre HIV bulaşı açısından risk düzeyleri Tablo 9.2'de gösterilmiştir. Kontamine olma olasılığı bulunan vücut sıvıları ile mesleki ve mesleki olmayan temaslarda temas türüne göre profilaksi önerileri sırasıyla Tablo 9.3 ve Tablo 9.4'te yer almaktadır.

Tablo 9.2. Temasin tipi ve HIV bulaşı açısından riski

Bulaş Yolu	Enfekte Kaynak ile Her 10.000 Karşılaşma için Risk
Kan transfüzyonu	9.250
Enjeksiyon iğnesi paylaşımı	67
Anal cinsel ilişki (alıcı olana) ¹	50
Perkütan yaralanma	30
Penil-vajinal cinsel ilişki (alıcı olana) ¹	10
Anal cinsel ilişki (verici olana) ¹	6,5
Penil-vajinal cinsel ilişki (verici olana) ¹	5
Mukozaya bulaş	3
Oral cinsel ilişki (alıcı olana) ¹	1
Oral cinsel ilişki (verici olana) ¹	0,5
Isırma ²	İhmal edilebilir
Tükürme ²	İhmal edilebilir
Vücut sıvılarının sıçraması (semen, tükürük dâhil) ²	İhmal edilebilir
Seks oyuncaklarını paylaşma ²	İhmal edilebilir

¹Kondomsuz cinsel temas

²Bulaş teknik olarak mümkün fakat şimdiye kadar bulaş görülmemiş

Tablo 9.3. Mesleki temas sonrası profilaksi önerileri*

Virüs içerdiği kabul edilen sıvılar

Kan ve kan içeren her tür vücut sıvısı

Semen ve vajinal sekresyon

Doku sıvıları

Vücut boşluklarından drene edilmiş her tür sıvı

assit, beyin omurilik sıvısı, amniyotik, rektal, peritoneal, sinoviyal, plevral veya perikardiyal sıvılar ve yara sekresyonları

Anne sütü

Profilaksi önerilen temas türleri

Virüs içerdiği kabul edilen sıvıların mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya bu sıvılarla kontamine olmuş kesici-delici aletlerle perkütan temas.

* Gözle görünür kan içermeyen dışkı, burun salgıları, tükürük, balgam, ter, idrar, kusmuk ile temaslarda profilaksi önerilmez.

Tablo 9.4. Mesleki olmayan temas sonrası profilaksi önerileri

Gerçek Risk Kabul Edilen Temas Türleri	İhmal Edilebilir Temas Türleri
HIV pozitif olduğu bilinen kaynaktan	HIV pozitif olduğu bilinmeyen kaynaktan
Kan içeren semen, vajinal ve rektal salgı, anne sütü, kanlı diğer vücut sıvılarının ve kanın,	Gözle görülür kan içermeyen idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının,
vajen	vajen
rektum	rektum
nazal sekresyon	nazal sekresyon
göz	göz
ağız	ağız
bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması	bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması

Temastan sonra olgunun yönetimi

Hızlı dekontaminasyon

- » Perkütan veya deri ile temaslarda, temas olan bölge su ve sabunla yıkanır.
- » Mukoza ve göze temaslarda temas olan bölge bol su veya steril serum fizyolojik ile yıkanır.
- » Derin yaralanmalarda, yara alkol bazlı el antiseptiği ile temizlenir.
- » Yara sıkılmamalı veya ağartıcı gibi korozyif ajanlara maruz bırakılmamalıdır.

Temas sonrası profilaksi uygulaması

- » Riskli kaynak ile temas eden HIV negatif kişiye verilir.
- » Temasın tipi ve riski değerlendirilir.
- » Kaynağa HIV testi yapılamıyorsa profilaksi başlanır, daha sonra sonuca göre devam kararı verilir.
- » En kısa sürede, tercihen 2 saat içinde (genellikle 72 saat içinde) başlanması önerilir.
- » 72 saatten sonra gelen başvurular bireysel olarak değerlendirilir ve uzman görüşü ile profilaksi başlanmaya karar verilir; profilaksi başlanırsa etkinliğinin düşük olduğu bilgisi kişiye verilmelidir.
- » Mesleki temas söz konusu ise veya adli bir vaka ise temas rapor edilmelidir.

Temas sonrası profilaksi rejiminin planlanması

- » İlacın mevcudiyeti ve ilaca erişimi teyit edilir.
- » İlk dozları temin edilir
- » Temas eden kişi bilgilendirilir (yan etki, ilaç etkileşimleri dâhil),
- » Kaynaktan testler için izin alınmalı, kabul etmezse kaynak bilinmeyen temas olarak değerlendirilmelidir.

Kaynak biliniyorsa kaynaktan ve kaynak ile temas edenden

- » HBsAg
- » Anti-HBs
- » Anti HBc IgG
- » Anti-HCV
- » Anti-HIV (FDA onayı olan, bir saat içinde sonuç veren tercihen 4. jenerasyon ELISA ile antijen/antikor testi) bakılması önerilir.

Kaynağın akut HIV enfeksiyonu açısından şüpheli bulunması durumunda testin negatif olması temas sonrası profilaksi gereksinimini **ortadan kaldırmaz**.

Temas edenden

- » Kadın ise gebelik testi
- » Profilaksi başlanacaksa bazal tam kan, kanda üre, kreatinin, alanin aminotransferanz testleri

Kaynak HIV pozitifse kaynaktan

- » HIV RNA düzeyi

- » ART alıyorsa, varsa bazal HIV direnç testi sonucu, yoksa kaynağın kullandığı antiretroviral rejimin öğrenilmesi
- » HIV viral yükü saptanabilir düzeyde ise HIV direnç testi

Temas sonrası profilakside kullanılabilecek ilaç kombinasyonları

Profilaksi rejiminin seçimini etkileyen faktörler

- (1) Bulaşın tipi ve HIV bulaş riski,
- (2) Kaynağın antiretroviral ilaç direnci,
- (3) Antiretroviral ilaçların yan etki profili ve başlanan rejime kişinin uyumu,
- (4) Antiretroviral ilaçların maliyeti,
- (5) Temas eden kişinin çocuk (çocuklar için kullanılabilecek antiretroviral seçenekleri Tablo 9.5'te verilmiştir.) veya gebe olması ve böbrek fonksiyon testlerinin azalmış olması.

Riskli temas öyküsü olan erişkinler için

Tercih edilen rejimler

RAL 400 mg x 2 (veya 1200 mg x 1) + TDF /FTC (veya TAF/FTC)

DRV/r + TDF + 3TC

Alternatif rejimler

EVG/COBI/TDF/FTC

EVG/COBI/TAF/FTC

DTG+TAF/FTC

DTG + TDF/FTC

BIC/TAF/FTC

Yalnızca uzman görüşü alınarak başlanabilecek alternatif antiretroviral ilaçlar

ABC (HLA-B5701 negatif olanlarda kullanılır)

EFV

T20 (ülkemizde yoktur)

fAMP (ülkemizde yoktur)

MRV

SQV (ülkemizde yoktur)

Kontrendike olan antiretroviral ilaç

NVP

Tablo 9.5. Riskli temas öyküsü bulunan çocuklar için yaşa göre kullanılacak rejimler

Yaş grubu	Tercih/alternatif	Antiretroviral ilaç
2-12 yaş çocuk	Tercih	TDF/FTC + RAL
	Alternatif	ZDV/3TC + RAL veya LPV/r + RAL
		TDF/FTC + LPV/R
3-12 yaş çocuk	Alternatif	TDF/FTC + DRV/r ^a
4 hafta -2 yaş arası çocuk	Tercih	ZDV oral solüsyon ve 3TC oral solüsyon + RAL veya LPV/r
	Alternatif	ZDV oral solüsyon ve FTC oral solüsyon + RAL veya LPV/r oral solüsyon
0-27 gün çocuk	Çocuk HIV uzmanına danışarak	

^aDarunavir FDA tarafından 3 yaş üzerindeki çocuklar için onay almıştır.

Temas sonrası profilakside izlem

- » Temas sonrası profilaksi 28 gün sürmeli.
- » HIV antikoruna temastan sonraki 4.-6. hafta ve 3. ayda bakılmalıdır. Kaynak HCV yönünden yüksek risk taşıyorsa temastan sonraki 2. haftada HCV PZR veya antijen testi istenebilir. Ayrıca 3. ay ve 6. ayda HCV antikoruna bakılabilir.
- » 2. ve 4. haftada tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları tekrar kontrol edilmeli.
- » Kan, doku, sperm veya organ bağışından kaçınılmalı. Cinsel ilişkiden kaçınılmalı veya bariyer önlemlerini kullanmalı. Bebeği varsa emzirmemeli, hamile ise bilgilendirilmeli.
- » İzlem sırasında primer HIV enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular (ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, deri ve mukozada döküntüler, bulantı, kusma) ortaya çıkarsa, HIV antikor ve HIV RNA istenmeli.

- » Profilaksi başlanan olgu 72. saatte yeniden ilaç yan etkisi, ilaç uyumu açısından değerlendirilmeli, en az iki hafta sonra tam kan sayımı yapılmalı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı. Eğer INSTI temelli ART rejimi başlandıysa bu kontrollere gerek duyulmamaktadır. Ancak ART başlanmadan önce karaciğer ve böbrek testleri bozursa 2. haftada bu testlerin tekrarlanması önerilir.
- » Toksik etkiler çok nadir görülür ve hayatı tehdit edecek düzeyde değildir. Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal) en çok karşılaşılan yan etkilerdir. Baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk görülebilir. Yan etkiler semptomatik tedavi ile düzelir, fakat ciddi olan yan etkilerde ilaç rejimi değiştirilebilir.

TSP kullanırken emzirme

HIV'e maruz kalmış olabilecek kişilerde akut HIV enfeksiyonu riski bulunmaktadır. Bu tür bir enfeksiyon geliştiği takdirde viral yük düzeyleri çok yükseleceğinden, emzirme yoluyla bebeğe bulaşma riski belirgin ölçüde artacaktır. Bu nedenle, temastan sonra 3 ay boyunca emzirmekten kaçınılması tavsiye edilmelidir.

TSP sırasında doz atlanması

Bir dozun atlanması halinde, o doz hatırlandığı anda alınır. Ancak, bir sonraki dozun zamanı geldiyse, kaçırılan doz atlanır ve normal programa geri dönülür.

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmaz.

Son dozun üzerinden 48 saatten fazla zaman geçmişse TSP bırakılır.

TSP sırasında daha fazla yüksek riske maruz kalma

TSP'nin son iki gününde daha yüksek riskli bir temas durumunda, TSP'ye, son yüksek riskli temastan 7 gün sonrasına kadar devam edilmelidir.

TÖP'den TSP'ye geçiş

Anal seks yapan,

- » günlük TÖP kullanmakta olan ve son 7 gün içinde <4 hap kullanmış olan kişilerin ve
- » cinsel eyleme bağlı TÖP kullanan ve TÖP'yi önerildiği şekilde kullanmamış olan kişilerin TSP kullanmaları önerilir.

Vajinal seks yapan,

- » TÖP'ye uyumun optimalin altında olduğu bireylerde, son dozun üzerinden 48 saatten fazla zaman geçmişse veya önceki 7 gün içinde altıdan az tablet alınmışsa, TSP düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. 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.

2. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States–2017 Update: a clinical practice guideline. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 11 Eylül 2023)
3. Chapman LE, Sullivent EE, et al. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events--United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2008; 57:1-21; quiz CE1-4.
4. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9883):2083-2090.
5. Dominguez KL, Smith DK, Thomas V, et al. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV– United States, 2016: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services 1-91 (Erişim 11 Eylül 2023)
6. European AIDS Clinical Society Guidelines. Sürüm 13.0. 2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
7. Truvada for PrEP Fact Sheet: Ensuring Safe and Proper Use. [Bağlantı için tıklayın.](#)
8. 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.
9. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34(9):875-92.
10. Molina JM1, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2237-46. Epub 2015 Dec 1.
11. Preventing New HIV Infections: Occupational Post-exposure Prophylaxis 2015 . Centers for Disease Control and Prevention. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 2 Ağustos 2018)
12. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel JAMA. 2023;329(1):63-84. doi:10.1001/jama.2022.22246
13. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. MMWR Recomm Rep. 2005; 54:1-20.
14. The British Association for Sexual Health and HIV [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 11 Eylül 2023)
15. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012;367(5):423-434.
16. UK Guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis 2021. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 11 Eylül 2023).

BÖLÜM X

HIV VE YANDAŞ HASTALIKLARIN YÖNETİMİ

Bölüm Editörü

Volkan Korten

Yazarlar

Dilek Yağcı Çağlayık, Asuman İnan, Volkan Korten,
Ali Mert, Elif Tükenmez Tigen

METABOLİK HASTALIKLAR

Bu bölümün tamamına yakını değişmiş olduğundan değişiklikler özel olarak işaretlenmemiştir.

Diabetes mellitus

Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus (DM)'un erişkinlerde güncel küresel prevalansının yaklaşık %14 olduğu tahmin edilmektedir. 2017-2020 yılları arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde DM prevalansının %14,7 olduğu bildirilmiştir. PURE Türkiye çalışması verilerine göre ülkemizde DM prevalansı, erişkinlerde (35-70 yaş arası) 2008'de %14 iken 2015'de %21'e çıkmıştır. TURDEP-II (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II) adlı araştırmaya göre, 2010 yılında Türkiye'deki yetişkin nüfusta DM %13,7 saptanmıştır. DM, HIV ile yaşayan kişilerde, HIV negatif toplumdakinden daha sık ortaya çıkmaktadır. Güney Afrika'da yaşayan HIV ile yaşayan kişilerde obezite, hipertansiyon ve DM prevalansını değerlendiren bir meta-analizde DM prevalansının %6,1 olduğu tespit edilmiştir. Bu oran, Güney Afrika'daki genel yetişkin toplumundaki %5,4'lük DM prevalansı ile karşılaştırıldığında, HIV ile yaşayan kişilerde DM'nin daha sık olduğunu göstermektedir.

Diyabet Tanısı

DM tanı kriterleri Tablo 10.1'de verilmiştir.

Tablo 10.1. Tip 2 Diabetes mellitus tanı kriterleri^a

	Açlık plazma glikozu (mg/dL) ^b	OGTT 2. saat plazma glikozu (mg/dL) (75 g glikoz) ^c	HbA1c ^d mmol/mol
DM tanısı	≥126 (2 kez) veya →	≥200	≥%6,5
Bozulmuş glikoz toleransı (BGT)	100-125 veya →	140-199	%5,7-6,4 Prediyabet
Bozulmuş açlık glikozu (BAG)	100-125	<140	%5,7-6,4 Prediyabet

^aDM tanısı; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve American Diabetes Association (ADA) tanı kriterleri. DSÖ tarafından tanımlandığı üzere; HIV ile yaşayan kişilerde DM riski, ART rejiminin oluşturduğu etkiler (örneğin INSTI grubu ilaçlara bağlı olarak vücut ağırlığının artması) sonucunda ya da statin tedavisine

başlanması nedeniyle artabilir. Diyabet taraması, 40 yaş ve üzerindeki bireyler veya yüksek risk altında olduğu düşünülen kişiler için yılda bir kez açlık plazma glikozu ya da 3 yılda bir HbA1c ile yapılmalıdır.

^bKesin tanı için patolojik değerler tekrarlanmalıdır.

^cAçlık plazma glikozu 100-125 mg/dl olan hastalarda DM tanısını koyabilmek için önerilir.

^dHemoglobinopati, hemolitik anemi, dekompanse siroz, ciddi akut hepatit veya kronik böbrek hastalığı olanlarda HbA1c kullanılmamalıdır. eGFR 15-29 ml/dk arasında (evre IV) olanlarda HbA1c yanıltıcı sonuçlar verebilir; eGFR <15 ml/dk (evre V) olanlarda ise kesinlikle kullanılmamalıdır. Demir, C veya E vitamini alanlarda ve yaşlılarda (yaş >70 ise HbA1c + %0,4) yalancı yüksek değerler ölçülebilir. ART (özellikle ABC) alan HIV ile yaşayan kişilerde HbA1c değerleri DM tanısını olması gerekenden az gösterebilir. Hem BAG hem de BGT, KVH morbidite/mortalitesini ve ayrıca diyabet gelişme riskini 6 kat artırmaktadır. Bu kişilerde yaşam biçimi değişikliği önerilmelidir ve ayrıca KAH risk faktörleri değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

ART, antiretroviral tedavi; BAG, bozulmuş açlık glikozu; BGT, bozulmuş glikoz toleransı; DM, diyabetes mellitus; eGFR, tahmini glomerül filtrasyon hızı; KAH, koroner arter hastalığı; KVH, kardiyovasküler hastalık; OGTT, oral glikoz tolerans testi.

Semptomatik hiperglisemide DM tanısı

Hipergliseminin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama, bulanık görme) olan bireyde günün herhangi bir zamanında bakılan (açlık/tokluk önemsiz) kan şekeri ≥ 200 mg/dL ise DM tanısı konulmaktadır.

Asemtomatik bireylerde DM tanısı

Aşağıdakilerden biri tanı için yeterlidir:

- » Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL (ayrı günlerde iki kez bakılan)
- » OGTT 2. saat plazma glikozu (75 g glikoz) ≥ 200 mg/dL
- » HbA1c değeri $\geq 6,5$

Tip 1 DM tanısında ölçüt alınan glikoz değerleri tip 2 DM tanısında kullanılan değerlerle aynıdır. Yalnız tip 1 DM tanısında OGTT kullanılmaz.

Prediabet tanısı

Aşağıdakilerden biri tanı için yeterlidir:

1. Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dL
2. OGTT'de 2. saat plazma glikozu 140-199 mg/dL
3. HbA1c %5,7-6,4

Tip 2 diyabetin tedavisi ve yönetimi

İlk önerilen tedavi yaklaşımı: yaşam biçimi değişikliği ve metformin

- » Metformin lipoatrofiyi kötüleştirir. Ayrıca gastrointestinal sistem intoleransına (karın ağrısı, şişkinlik ve ishal) neden olabilir. Bu yan etkileri önlemek için tedaviye günde 500 mg ile başlanmalı; hasta tolere ettikçe her 4 günde bir doz 500 mg artırılarak tam doza (2x1000 mg/gün) çıkılmalıdır.

- » Dolutegravir kullanan hastalarda metformin dozu yarı yarıya azaltılmalıdır.
- » Böbrek fonksiyonlarına göre dozun ayarlanması:
 - o eGFR >45 ml/dk ise tam doz (2x1000 mg/gün) verilir.
 - o eGFR 30-45 ml/dk ise en fazla 1000 mg/gün önerilir.
 - o eGFR <30 ml/dk ise kesinlikle kullanılmaz.

Kalp yetersizliği, kanıtlanmış koroner arter hastalığı bulunan veya riski yüksek olan bireyler

- » Kalp yetersizliği, kanıtlanmış koroner arter hastalığı (KAH) olan veya KAH riski yüksek olanlarda (yaş >55 ve şu risk faktörlerinden en az ikisi olanlar: obezite, hipertansiyon, sigara, dislipidemi, albüminüri) kardiyovasküler faydası kanıtlanmış olan glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) veya SGLT-2i'nin kullanılması, hastanın metformin kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın önerilmektedir. Bu ilaçların sekonder kardiyorenal koruma etkisi mevcuttur.
- » Kombinasyon Tedavisi: Metformin + GLP-1 RA + SGLT-2i kombinasyonuna rağmen hedef HbA1c değerine ulaşılmıyorsa DPP-4i (eğer hasta GLP-1 RA almıyorsa), piyoglitazon (TZD), sülfonilüre (SU) ve bazal insülin hedefe ulaşılan kadar sırasıyla tedaviye eklenebilir.
- » Önemli Uyarı: Piyoglitazon, hangi evrede olursa olsun kalp yetersizliği olan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

Kronik böbrek hastalığı olanlar

- » Kronik böbrek hastalığı tanımı: eGFR 3 ay boyunca <60 mL/dk veya eGFR >60 mL/dk iken spot idrarda albümin/kreatinin oranının 3 ay boyunca >30 mg/gün olması.
- » Tedavi yaklaşımı: Tolere edilebilen maksimum dozda ACE inhibitörü veya ARB tedavisine ek olarak SGLT-2i (empagliflozin, dapagliflozin) önerilir.
- » eGFR takibi: SGLT-2i tedavisine eGFR >20 mL/dk ise başlanır. Tedavi sürecinde eGFR değeri <20 mL/dk olsa dahi ilaç kesilmez; diyaliz aşamasına kadar sürdürülür. Ancak bazal eGFR <20 mL/dk ise SGLT-2i başlanmaz ve bu ilaç diyaliz hastalarında kullanılmaz. KBH'nin ilerlemesini yavaşlatır (sekonder korunma).
- » SGLT-2i tolere edilemiyorsa veya kontrendike ise alternatif olarak GLP-1 RA önerilir.

Kalp yetersizliği (EF değeri düşük ve korunmuş) olanlar

- » EF değeri düşük (EF <%40) ve korunmuş (EF >%40) kalp yetersizliği olan tüm hastalarda SGLT-2i önerilmektedir. SGLT-2i'ler, kalp yetersizliğine bağlı ölümleri veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları %25 oranında azaltır (sekonder korunma).
- » Metformin + SGLT-2i kombinasyonu ile HbA1c hedefine ulaşılmadıysa; GLP-1 RA, DPP-4i (eğer hasta GLP-1 RA almıyorsa), SU ve bazal insülin sırasıyla eklenebilir.
- » Önemli Uyarı: DPP-4i sınıfından piyoglitazon kalp yetersizliği olan hastalarda kesinlikle kullanılmaz.

Yüksek riskli KAH, kalp yetersizliği veya KBH'si bulunmayan tip 2 diyabet hastalarında tedavi yaklaşımı aşağıda belirtildiği gibi olmalıdır:

a) Glisemik kontrol: Yaşam biçimi değişikliği ve metformin ile hedef HbA1c değerine ulaşılamıyorsa; DPP-4i, GLP-1 RA, SGLT-2i veya piyoglitazon eklenebilir. Hedefe ulaşana kadar uygun kombinasyonlara (bazal insülin ve SU dahil) devam edilir. Ancak DPP-4i ile GLP-1 RA aynı anda kesinlikle kullanılmamalıdır.

b) Vücut ağırlığının yönetimi:

1. Yaşam biçimi değişikliği (Akdeniz tipi beslenme ve egzersiz).
2. GLP-1 RA grubu ilaçlar: Vücut ağırlığında ileri düzeyde azalma sağlayanlar (tirzepatit, semaglutit); vücut ağırlığında yüksek düzeyde azalma sağlayanlar (dulaglutit, liraglutit); vücut ağırlığında orta düzeyde azalma sağlayanlar (GLP-1 RA grubundaki diğer ilaçlar)
3. SGLT-2i (vücut ağırlığında orta düzeyde azalma sağlayanlar)
4. Vücut ağırlığı yönünden nötr olanlar: metformin, DPP-4i.
5. İleri derece obezitede metabolik cerrahi.

Antidiyabetik ilaçların glikoz düzeyini düşürme etkinliği

- » Çok Yüksek: GLP-1 RA grubu (tirzepatit, semaglutit, dulaglutit), oral kombinasyonlar ve enjekte edilebilir kombinasyonlar (GLP-1 RA/İnsülin).
- » Yüksek: GLP-1 RA grubundaki diğer ilaçlar, metformin, SGLT-2i, SU ve TZD.
- » Orta: DPP-4 inhibitörleri.

Diyabetik hastada tedavi hedefleri

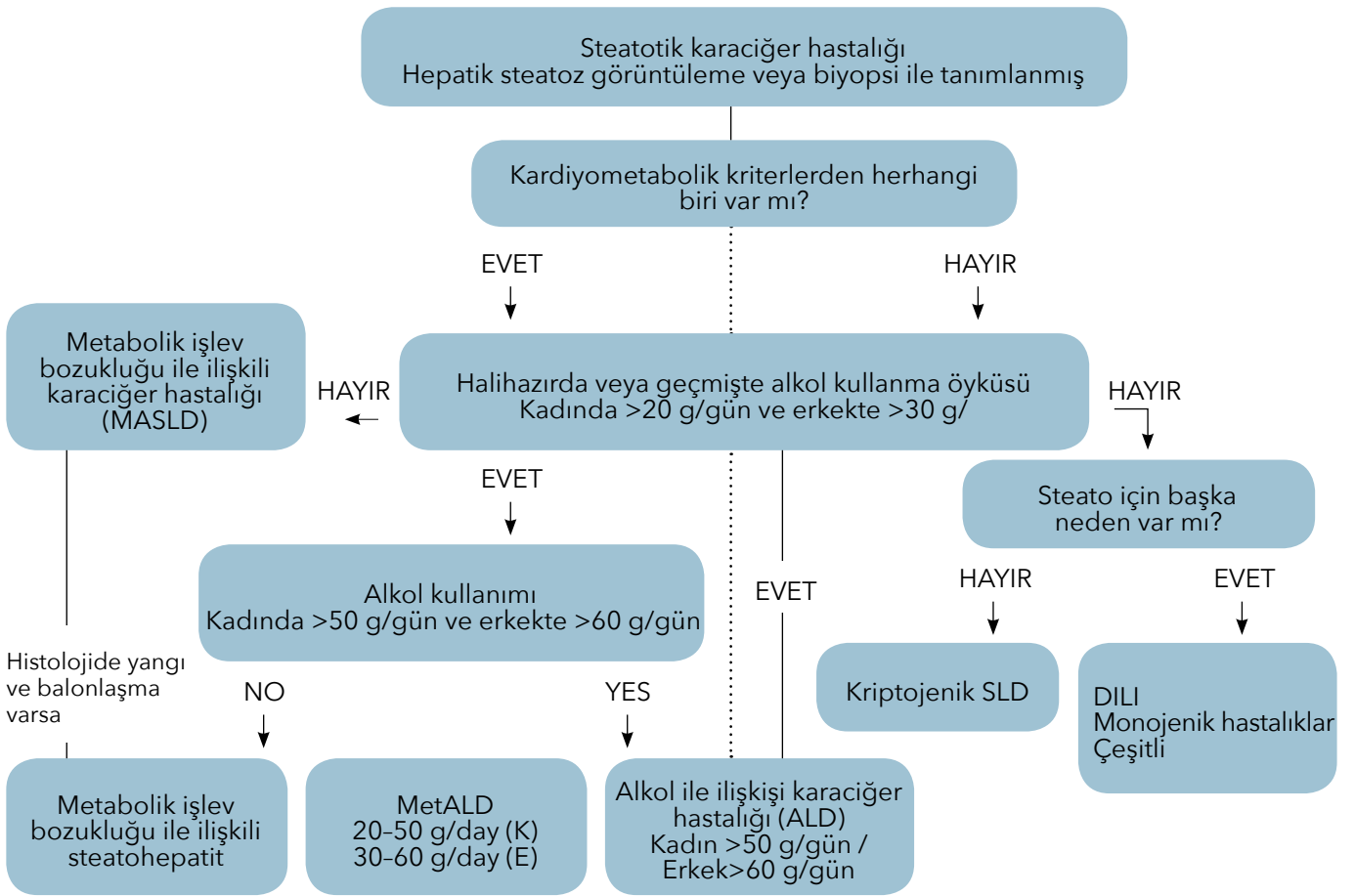
1. Glikoz dalgalanması (hiperglisemi ve hipoglisemi atakları) önlenmelidir.
2. HbA1c: Genel hedef %7 olmalıdır (Kalp yetersizliği olan ileri yaşta/kırılgan hastalarda bu hedef %8 dolaylarında tutulabilir).
3. Açlık plazma glikozu: 80-130 mg/dl arasında olmalıdır.
4. Tokluk plazma glikozu: İlk lokmadan sonraki 2. saatte plazma glikozu <180 mg/dL olmalıdır.
5. LDL kolesterol: KAH olanlarda 55 mg/dL seviyelerinin altına indirilmelidir.
6. Kan basıncı: 120-130 / 70-80 mmHg aralığında hedeflenmelidir.
7. Mikrovasküler komplikasyon taramaları: Nefropati, retinopati ve nöropati taramalarına tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanı konur konmaz başlanmalı ve yılda bir kez tekrarlanmalıdır.
8. Tip 1 DM uluslararası güncel rehberlere göre tedavi edilmelidir.

Steatotik karaciğer hastalığı (steatotic liver disease-SLD)

Steatotik karaciğer hastalığı, karaciğerin yağ (trigliserit) infiltrasyonu ile karakterize bir durumdur. Ciddi miktarda alkol tüketimi yokken görülen yağlı karaciğer hastalığına artık metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-MASLD) adı verilmektedir. MASLD tanısı zararlı düzeyde alkol alımı olmayan (kadın <20 g/gün, erkek <30 g/gün) ve SLD tanısı almış bir hastada aşağıdaki kardiyometabolik risk faktörlerinden en az biri varsa konulur.

HIV ile yaşayan kişilerde MASLD prevalansı %40'lar civarındadır ve genel toplumdakinden daha yüksektir. Bu durum aynı zamanda bu toplumdaki nedeni açıklanamayan karaciğer enzimi yüksekliklerinin en önde gelen sebebidir.

MASLD'ın iki formundan biri, yangı olmadan hepatik steatoz (metabolic dysfunction-associated steatosis, MASL) ve diğeri de bazen fibrozun eşlik ettiği yangılı hepatik steatoz (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) olarak tanımlanmaktadır. SLD'nin bu ve diğer formları Şekil 10.1'de gösterilmiştir.



Şekil 10.1. Steatotik karaciğer hastalığı ve alt kategorileri için akış şeması

- » Metabolik disfonksiyon alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı (Metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease, MetALD): Orta düzeyde alkol tüketimiyle (kadın:20-50 g/gün, erkek:30-60 g/gün) birlikte görülen steatotik karaciğer hastalığıdır.
- » Alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı (Alcohol-associated liver disease, ALD): Ciddi düzeyde alkol tüketimi (kadın >50 g/gün, erkek >60 g/gün) olanlarda görülen karaciğer hastalığıdır.
- » İlaç kullanımıyla bağlantılı karaciğer hastalığı (Drug-induced liver disease-DILI): İlaç ile indüklenen karaciğer hastalığıdır.
- » Monogenik hastalıklar: örneğin Wilson hastalığı

Sağlıklı toplumda SLD taraması yapılması önerilmez. MASLD sıklıkla metabolik sendromun vücut ağırlığında aşırı yükseklik, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bileşenleri ile ilişkilidir. Ancak, zayıf ya da vücut ağırlığı normal düzeyde (BKE <25) olan kişilerde de görülebilir.

Güncel ART'nin, özellikle de vücut ağırlığındaki artış ile olan potansiyel ilişkisi bağlamında MASLD üzerindeki rolü henüz tamamen anlaşılabilmiş değildir.

Kardiyometabolik risk faktörleri

1. Vücut ağırlığının yüksek veya kişinin obez olması: BKE ≥ 25 kg/m² (Asyalılarda: ≥ 23 kg/m²)

o Bel çevresi

I. Avrupalılarda; erkek ≥ 94 cm ve kadın ≥ 80 cm

II. Güney Asyalı ve Çinlilerde; erkek ≥ 90 cm ve kadın ≥ 80 cm

III. Japonlarda; erkek ≥ 85 cm ve kadın ≥ 90 cm

2. Prediyabet veya diyabetes mellitus tanısı olması

3. Trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak

4. HDL düzeyinin erkekte ≤ 40 mg/dL, kadında ≤ 50 mg/dL olması

5. Hipertansiyon: Kan basıncının $\geq 130/85$ mmHg olması veya hipertansiyon için tedavi alıyor olmak

MASLD tanısı

1. Ultrasonografi: İlk tanısal yöntemdir.

2. Elastografi: Kontrollü atenüasyon parametresi (controlled attenuation parameter, CAP) içeren geçici elastografi kullanılabilir. Ancak henüz bu yöntemin en uygun kesme değeri belirlenmemiştir; 248 dB/m ile 285 dB/m arasını öneren çalışmalar vardır.

MASH'ın kesin tanısı karaciğer biyopsisinde steatoz, hepatositlerde balonlaşma ve lobüler yangı bulgularının görülmesi ile konulabilir.

MASLD tedavisi

1. Yaşam biçiminde değişiklik ve vücut ağırlığının azaltılması tedavinin temel taşıdır.

2. Diyet ve kademeli artan aerobik egzersiz/direnç antrenmanı: Santral obezitesi bulunan ve/veya vücut ağırlığı normalin üzerinde olan kişilerde, günlük kalori alımının, vücut ağırlığının %5-10 azaltılmasını hedefleyecek şekilde 500-1000 kcal düzeyinde kısıtlanması ve haftada 150-200 dakika orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite (3-5 seansa bölünerek).

3. Akdeniz tipi beslenme: Steatoz ve insülin duyarlılığını artırmaktadır.

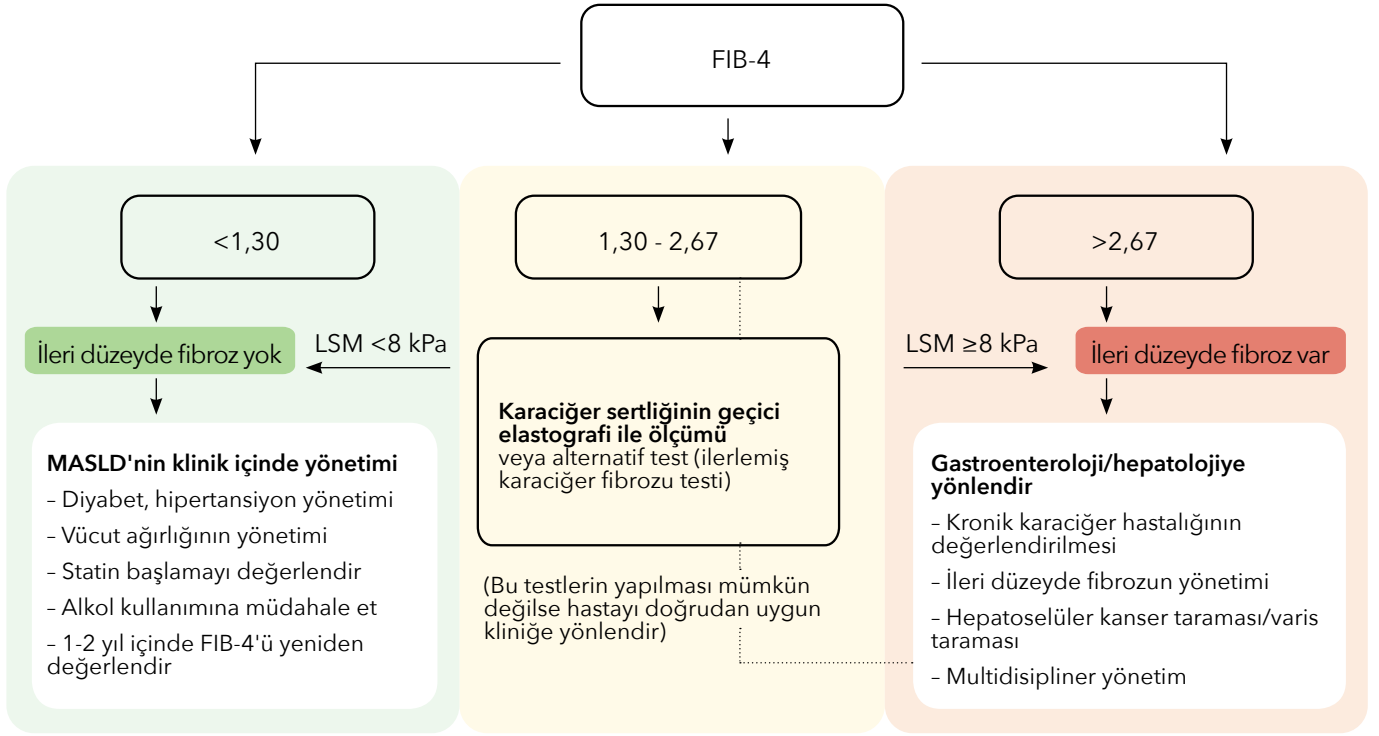
4. MASH tanılı kişiler hepatoloji veya endokrinoloji bölümleriyle ortak izlenmelidir. İlaç tedavisi ileri fibrozu olan veya fibroza hızla ilerleyeceği düşünülen olgular için planlanabilir.

5. Statinler kardiyovasküler riski azaltmak için verilmelidir. Ancak bu ilaçların, karaciğer hastalığının ilerlemesini önlemede etkili oldukları gösterilmemiştir.

6. Alkol ve sigara kesinlikle bırakılmalıdır.

7. ART rejimi: MASLD tanısı olan veya MASLD gelişme riski bulunan kişilerde, metabolik etkisi en az olan ART rejimleri tercih edilmelidir. Çalışmalarda INSTI ve TAF kullanan kişilerde vücut ağırlığının arttığına dair veriler sunulmuş olmakla birlikte, bu durumun birden çok faktöre bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Proteaz inhibitörleri metabolik işlev bozukluğunu artırabileceğinden, bu tür olgularda kullanılmamalı ya da yakın takip ile kullanılmalıdır.

8. MASLD saptanan HIV ile yaşayan kişilerin yönetiminde FIB-4 skorlaması kullanılabilir (Şekil 10.2).



FIB-4, fibroz-4 indeksi; LSM, karaciğer sertlik düzeyinin ölçümü (liver stiffness measurement); VCTE, Vibration-controlled transient elastography (Titireşim kontrollü geçici elastografi)

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{Yellow Box}$$

Şekil 10.2. MASLD riski taşıyan HIV ile yaşayan kişilerde hastalığın şiddetini değerlendirmek için önerilen akış şeması ve FIB-4 değerinin hesaplanması.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

HIV ile yaşıyan kişilerde KOAH prevalansı yaklaşık %10 düzeyindedir; ayrıca bu kişilerde akciğerin işlevleri, genel topluma kıyasla daha hızlı azalmaktadır. Yaş ve sigara kullanımı bu açıdan temel risk faktörleri olsa da, hiç sigara kullanmamış bireylerde bile akciğerdeki işlev kaybı, genel toplumdaki hiç sigara içmemiş kişilere göre daha hızlı olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının gelişmesini ve akciğerin işlevini kaybetmesini tetikleyen mekanizmalar arasında aşırı yangısal reaksiyon önemli bir yer tutar.

Tanı

Kronik bronşit tanısında hastanın öyküsü en değerli unsurdur. Başka bir nedene bağılı olmayan, ardışık iki yıl içinde ≥ 3 ay boyunca öksürük ve balgam çıkarma KOAH'ın tipik belirtileridir.

Sigara kullanma öyküsü olan ve >50 yaşındaki kişilerde, aşağıdaki yakınmalardan herhangi birinin olması durumunda KOAH düşünölmelidir.

1. Dispne (kronik ve progresif): Akranlarıyla düz yolda yürürken veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığının olmasıdır. Sadece hafif eforda veya istirahat halinde dispnesi olan hastalarda kor pulmonale de araştırılmalıdır.
2. Kronik öksürük ve/veya balgam
3. Tekrarlayan vizing veya göğüste sıkışma hissi

Bu yakınmaları olmayan HIV ile yaşıyan kişiler yılda bir kez bu yakınmalar açısından sorgulanmalıdır.

KOAİ'nin kesin tanısı için spirometri yapılmalıdır; postbronkodilatör FEV1/FVC değerinin $<0,70$ olması tanı koydurucudur. KOAH'lı hastalar KVH ve pulmoner hipertansiyon yönünden iyi değerlendirilmelidir. Post-bronkodilatör FEV1/FVC değeri $>0,70$, fakat zorlu vital kapasite azalmış ve/veya CO difüzyon kapasitesi bozulmuş ise kontrastsız toraks BT çektirilmelidir veya kişi göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir.

Tedavi

KOAİ'da sağkalımı arttıran 4 girişim bulunmaktadır:

1. Sigarayı bırakmak
2. Stabil dönemdeki (alevlenme dönemi dışındaki) hastada; istirahat halinde $SpO_2 \leq 88$ veya $PaO_2 \leq 55$ mmHg olduğunda kronik oksijen tedavisi.
3. Kalıcı hiperkapnisi olan bireylerde non-invaziv ventilasyon (NIV)
4. LAMA/LABA/İKS artık sabit doz kombinasyonu olarak kullanıma sunulmuştur (Beklometazon 87 mcg + Formoterol 5 mcg + Glikopironyum 9 mcg). Bu ilaç kombinasyonu, KOAH'ın klinik açıdan daha iyi kontrol edilmesini sağlar ve yaşam süresini uzatır.

Her farmakolojik tedavi bireyselleştirilmeli; semptomların şiddeti, alevlenme riski, yan etkiler, eşlik eden hastalıklar, ilaca erişilebilirlik ve maliyet ile bireyin tedaviye yanıtı, tercihi ve çeşitli ilaç uygulama

cihazlarını (inhalerleri) kullanabilme yeteneği doğrultusunda şekillendirilmelidir. İnhaler tekniği düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Yüksek doz inhale kortikosteroid ve/veya oral glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımının KOAH'ta fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur ve bu kullanım pnömoni riskini artırır. Sık alevlenme öyküsü ve/veya astımı bulunan ve/veya eozinofili düzeyi yüksek ($>300/\mu\text{L}$) olan bireylerde ya da LAMA/LABA kombinasyonları ile yeterince kontrol altına alınamayan kişilerde, LABA veya LAMA ya da LABA/LAMA tedavisine orta doz İKS eklenmesi önerilir. Eozinopenisi ($<\%1$) olan kişilerde İKS kullanımından kaçınılmalıdır.

Antibiyotikler, akut alevlenmeleri tedavi etmek için veya yüksek CRP ve pürülan balgam varsa kullanılmalıdır. Prokalsitonin ise bu konuda daha tartışmalı bir biyogöstergedir. Maksimum dozda inhaler ilaç kullanılmasına rağmen yeterince kontrol altına alınamayan ve tütün ürünü/sigara kullanmayan kişilerde uzun süreli azitromisin kullanımı da düşünülebilir. KOAH, kronik bronşit ve eozinofili olan kişilerde dupilumab (Interlökin-4 reseptör antagonisti; monoklonal antikor), alevlenmeleri daha da azaltabilir ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir. Düşük doz beklometazon hariç, diğer inhaler kortikosteroidlerin güçlendirilmiş ART rejimleri ile birlikte kullanılması önerilmez.

KOAH, osteoporoz, vücut ağırlığında azalma, malnütrisyon ve sarkopeni gibi akciğer dışı sistemik hastalıkların/durumların da ortaya çıkmasına yol açabilir. KOAH'da uzun süreli yüksek doz İKS ve/veya oral kortikosteroid kullanılmasının faydası yoktur; bu tür uygulamalar, pnömoni riskini arttırmaktadır.

KOAH'ın önlenmesi açısından HIV ile yaşayan kişilere aşağıdaki aşının yapılması önerilir:

1. Yıllık grip aşısı
2. Konjuge pnömokok aşısı (Prevenar 20): Tek doz
3. SARS-CoV-2 aşısı (Ülkemizde güncel uygulama yok)
4. TdaB: 10 yılda bir rapel
5. RSV aşısı (KOAH tanısı almış olanlara): Tek doz
6. Zona aşısı (≥ 50 yaş): Shingrix (0, 2-6 ay arası olmak üzere 2 doz)

KOAH'da bronkodilatörler ile ARV ilaçlar arasındaki etkileşimler için [Liverpool Üniversitesi](#)'nin sitesinden yararlanılabilir.

BÖBREK HASTALIKLARI

Kuzey Amerika ve Avrupa'da HIV ile enfekte hastalarda ABH oranı 2,7-6,9/1000 insan yılı olarak saptanmış olup, HIV tanısı ve takibinin 3. ayından sonra 10 kat azalış göstermektedir. Hastanede yatan HIV ile enfekte hastalarda insidans %6-18'dir. Kronik böbrek hastalığı prevalansı ise bu grupta %4,7-9,7 olsa da, eGFR'de azalma veya patolojik proteinüri olarak bakıldığında oran %33'e kadar çıkmaktadır. Yeni kronik böbrek hastalığı insidansı Avustralya kohortunda 6 yılda %5 bulunmuş olup, Amerika Birleşik Devletleri kohortunda 7,3/1000 insan yılı olarak saptanmıştır. **Ankara'daki merkezleri kapsayan bir çalışmada, tahmini GFR'de azalma ve albuminüri/proteinüri varlığı ile tanımlanan böbrek hastalığı oranı %6,3 saptanmıştır.** Albüminürisi bulunan ve eGFR değeri <30 mL/dk olan HIV ile enfekte hastalarda HIV ile enfekte olmayanlara göre mortalite daha yüksek olup, kardiyovasküler olay riski 6 kat daha fazladır.

Bu nedenle kronik böbrek hastalığının varsa ortaya çıkarılması ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlayacak önlemlerin alınması hasta takibinde önemlidir. HIV pozitif bireylerde böbrek hastalığına ilişkin tanımlar ve böbrek hastalığı olan HIV ile enfekte bireylere yaklaşım Tablo 10.2-10.8'de özetlenmiştir.

Tablo 10.2. HIV pozitif bireyin böbrek hastalığı açısından taranması ve değerlendirilmesi			
	Tanı anında/ ART öncesi	ART sonrası izlem sıklığı	Yorum
KBH ^a için risk faktörleri	+	Yıllık	HT, DM, HBV, HCV enfeksiyonu, CD4 T lenfositlerinin <200 hücre/mm ³ düzeyinde kalma süresi sigara kullanma, nefrotoksik ilaç kullanımı, KVH, aile öyküsü, ileri yaş, siyah ırk gibi risk faktörleri varsa daha sık izlem gerekir ^b . DM var ise takipte TİT'e ek olarak İA/K istenir.
eGFR (CKD - EPI kreatinin +/-sistatin) ^c	+	3-12 ay	ART başlanmasından ya da değiştirilmesinden sonraki 1. ayda izlenir. eGFR <90mL/dk ise 3-6 ayda bir izlem gerekir. eGFR <60mL/dk ise idrarda İP/K istenir ve 3 ayda bir izlenir.
TİT	+	Yıllık	ART başlanmasından ya da değiştirilmesinden sonraki 1. ayda izlenir. eGFR <60mL/dk ise veya hızlı düşme izlendi ise 6 ayda bir istemek gerekir. Proteinüri ^d ≥1+ ise İP/K istenir. Glikozüri varsa DM veya ART toksisitesi araştırılmalıdır.

^aKBH: ≥3 ay boyunca eGFR değerinin ≤60 ml/dk olması

^bHIV ile enfekte hastalar için geliştirilmiş risk skorlaması ile takip yapılabilir.

<https://chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

^cKreatinin değeri kas kütesinden ve protein ağırlıklı diyetten etkilenebilmektedir. Ayrıca DTG, COBI, RTV, RPV, kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatinin değerinde artışa ve eGFR değerinde 5-20 mL/dk kadar yalancı azalmaya neden olabilir. Sistatin C düzeyi vücut kompozisyonundan daha az etkilenmekle beraber, tiroit hastalıklarından, DM varlığından, glukokortikoid kullanımından etkilenebilir ve yangı durumunda artabilir. Bu nedenle HIV ile enfekte hastaların eGFR takibinde doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından en iyi sonucu verdiği gösterilmiş olan ve kreatinin, sistatin C, yaş, cinsiyet, ırk özelliklerine dayanan CKD-EPI formülü tercih edilmelidir.

^dProteinürinin ≥3 hafta ara ile en az 2 ayrı zamanda gösterilmiş olması gerekir. İdrardaki proteinin kreatinine oranı (İP/K) glomerüler ve tübüler hasara bağlı protein kaybını saptar. İdrardaki albüminin kreatinine oranı (İA/K) ise glomerüler hasara bağlı protein kaybının göstergesidir.

Tablo 10.3. Proteinüri ve albüminüri sınıflandırması						
	İP/K (mg/g)	İP/K (mg/mmol)	İA/K (mg/g)	İA/K (mg/mmol)	PER^a (mg/24 saatte)	İdrar çubuğu^b
A1 (Normal/ yüksek normal)	< 150	<15	<30	<3	<150	Negatif veya eser
A2 (Yüksek)	150-500	15-50	30-300	3-30	150-500	Eser veya 1+
A3 (Çok yüksek)	>500	>50	>300	>30	>500	≥1+

^aProtein ekskresyon oranı.

^bİdrarda çubuk testi esas olarak glomerüler hasarın göstergesi olan albüminüriyi saptamaktadır ve tübüler hasarı ortaya çıkarmada yetersiz kalabilmektedir. İdrardaki proteinin kreatinine oranı ise spot idrarda glomerüler ve tübüler olmak üzere total üriner proteini gösterir.

Tablo 10.4. Kronik böbrek hastalığı olan HIV ile enfekte bireyin takibi

	Proteinüri Durumuna göre Takip
eGFR ≤30 mL/dk	KBH risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değişikliği ya da doz ayarlaması yapılır. Renal USG istenir. Proteinüri düzeyinden bağımsız olarak hasta nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR >30 - ≤60 mL/dk	KBH için risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değiştirilir ya da ilaçların dozu ayarlanır. Renal USG istenir. Yeni gelişen KBH veya eGFR değerinde hızlı düşme varsa nefrolojiye yönlendirilir. Hematüri ve proteinüri varsa hasta nefrolojiye yönlendirilir. Eşlik eden çok yüksek düzeyde proteinüri varsa nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR >60mL/dk olmakla beraber ilk değere göre %25 düşüş veya yıllık 5 mL/dk düşüş varsa	KBH için risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değiştirilir ya da ilaçların dozu ayarlanır. Renal USG istenir. Yeni gelişen KBH veya eGFR değerinde hızlı düşme varsa nefrolojiye yönlendirilir. Hematüri ve proteinüri varsa nefrolojiye yönlendirilir. Eşlik eden çok yüksek düzeyde proteinüri varsa nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR >60mL/dk	Proteinüri normal/yüksek normal ise düzenli takip edilir. Yüksek veya çok yüksek ise KBH için risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değiştirilir ya da dozu ayarlanır. Renal USG istenir. Yeni gelişen KBH veya eGFR değerinde hızlı düşme varsa nefrolojiye yönlendirilir. Hematüri ve proteinüri varsa nefrolojiye yönlendirilir.

Tablo 10.5. HIV ile ilişkili böbrek bozukluklarının yönetimi

ART başlanmasını ertelememeyi gerektiren durumlar	Nefrotik düzeyde proteinüri, HIV RNA düzeyinin yüksek, CD4T lenfosit düzeyinin düşük olması ve siyah ırktan olmak HIV ile ilişkili nefropatiyi; mikroskobik hematüri, proteinüri, eritrosit silendirlerinin bulunması ve hipokomplementemi HIV ile ilişkili immün kompleks hastalığını düşündürür. Bu durumlarda biyopsi önerilmektedir ve hızla ART başlanmalıdır. İmmün süpresif tedavi, ARBL, ACE inhibitörleri de tedaviye eklenebilir.
ART değişikliği düşünülebilecek durumlar (TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejim)	A2 düzeyinde proteinüri, eGFR değeri >60 mL/dk olmasına rağmen değer hızla düşmesi, DM veya HT gibi KBH için yüksek riskli yandaş durumun bulunması, vücut ağırlığının <60 kg olması, PI/r kullanılıyor olması
ART değişikliğinin mutlaka yapılması gereken durumlar (TDF yerine TAF veya tenofovir içermeyen rejim)	eGFR ≤60 mL/dk, A3 düzeyinde proteinüri, nefrotoksik ilaç kullanımı, daha önce PRTD ¹ varsa
ACE inhibitörü veya ARBL başlanması	HT ve/veya proteinüri varsa başlanmalıdır. Potasyum düzeyi ve eGFR takibi yapılmalıdır. KB <130/90 mmHg tutulmalıdır.

Genel önlemler	Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Sigara, vücut ağırlığı ve diyet ile ilgili yaşam biçimi değişikliği sağlanmalıdır. Dislipidemi ve DM tedavi edilmelidir. Gerekğinde ilaç dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. KBH ve proteinüri KVH açısından bağımsız risk faktörleridir.
----------------	--

¹Proksimal renal tübüler disfonksiyon: Proteinüri, hipofosfatemi ve fosfatüri, hipokalemi, hipoürisemi, renal asidoz, normoglisemik glikozüri beklenir. Açlık halinde sabah spot idrarda FexP (>%20 veya hipofosfatemi varsa >%10), FexUa (>%10), FexHCO₃ (S-bikarbonat <21 mmol/L ve idrar pH >5,5 renal tübüler asidoz işaretidir), FexK hesaplanmalıdır. Renal yetmezlik ve poliüri ile ilişkili olabilir. Çoğunlukla bu bulgulardan sadece bazıları görülür. Proksimal tübüler hastalık doğrulanırsa TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejime geçilir. İdrarda ölçülebilirse Beta2 mikroglobulin gibi düşük moleküler ağırlıklı protein atılımının artışı da PRTD lehinedir.

Tablo 10.6. Antiretroviral tedavi ile ilişkili böbrek hasarının mekanizması

ART	Böbrek hasarının mekanizması	Böbrekte ortaya çıkan bulgu
NRTI (ABC, ddl, 3TC, d4T, ZDV)	Mitokondriyal DNA polimeraz, oksidatif fosforilasyon ve endojen nükleotit kinaz inhibisyonu	ABH, AIN, Fanconi veya Fanconi benzeri sendrom, tip B laktik asidoz, nefrojenik diabetes insipidus
NRTI (TDF)	Proksimal tübül epiteli üzerinde doğrudan toksik etki ¹ (hücre içinde birikim ve mitokondriyal delesyon mutasyonu)	Fanconi sendromu, nefrojenik diabetes insipidus, ABH
NNRTI (EFV, NVP)	Hipersensitivite	Minimal değişiklik hastalığı, ürolitiazis, ABH
PI (IDV, ATV, NFR, SQV, LPV, RTV)	İnatratübüler presipitasyon (az çözünmeye bağlı)	ABH, KBH, akut ve kronik interstisyel nefrit, nefrolitiazis, asemptomatik kristalüri, kristal nefropatisi, papiller nekroz
INSTI (RAL)	İskelet kası toksisitesi	Rabdomiyoliz ve ABH

Tablo 10.7. Antiretroviral tedavi ile ilişkili böbrek hasarının yönetimi

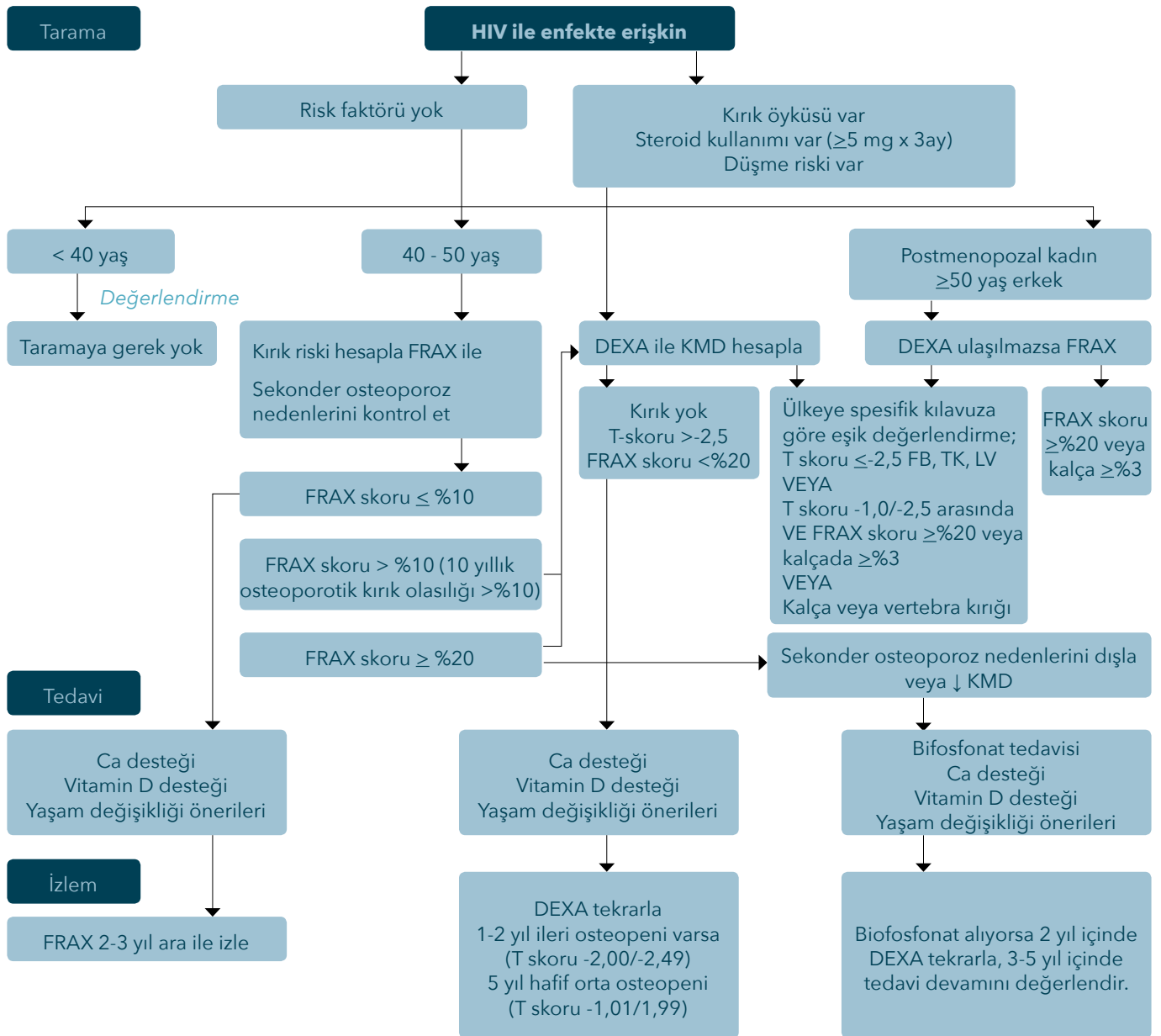
ART	Bulgular	Yönetim
TDF	Proteinüri, eGFR değerinde düşme, fosfatüri (P<2,5 mg/dL iken), normoglisemik glikozüri	Böbrek kaynaklı hipofosfatemi varsa ALP, D vitamini, PTH, KMD istenebilir. TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejime geçilir.
IDV, ATV (DRV)	Nefrolitiazis: Kristalüri, hematüri (genellikle mikroskobik), piyüri, akut böbrek yetmezliği	Nefrolitiazisin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Renal görüntüleme yapılmalıdır. Renal taş varlığında veya ağrı varsa IDV/ATV kesilir.
IDV, ATV	İnterstisyel nefrit: eGFR değerinde azalma, tübüler proteinüri/hematüri, eozinofili, lökosit silendirleri	Renal USG istenir; hasta nefrolojiye yönlendirilir. GFR değerinde ilerleyici azalma varsa IDV/ATV kesilir.
TDF, PI/r	eGFR değerinde azalma olması (TİT normal iken)	KBH için risk faktörleri değerlendirilir. İA/K, İP/K, FexP, FexUa hesaplanır. Üriner sistem USG istenir. Potansiyel olarak nefrotoksik ART kesilebilir.

Tablo 10.8. Antiretrovirallerin dozlarının kreatinin klirensine göre ayarlanması

	eGFR ≥50 (ml/dk)	eGFR = 30-49 (ml/dk)	eGFR =10-29 (ml/dk)	eGFR <10 (ml/dk)	Hemodiyaliz (Diyalizden sonra verilir)
NRTI					
ABC	300 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
ddl ≥60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	100 mg q24h
<60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	75 mg q24h	75 mg q24h
d4T ≥60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h
<60 kg	30 mg q12h	15mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h
FTC	200 mg q24h	200mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q24h
3TC	300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	50-25 mg q24h	50-25 mg q24h
TAF	25 mg q24h	25 mg q24h	25 mg q24h	veri yoktur	25 mg q24h
TDF	300 mg q24h	300 mg q48h	300 mg q72-96h	300 mg q7d	300 mg q7d
ZDV	300 mg q12h	300 mg q12h	300 mg q12h	100 mg q8h	100 mg q8h
ABC/3TC	600/300 mg q24h	Her ilaç ayrı kullanılır.			
ZDV/3TC	300/150 mg q12h				
ABC/3TC/ZDV	300/150/300 mg q12h				
TAF/FTC	25/200 mg q24h		Önerilmez		200 mg q24h
TDF/FTC	300/200 mg q24h	300/200 mg q48h	Her ilaç ayrı kullanılır.		
NNRTI					
EFV	600 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
ETV	200 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
NVP	200 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			ilave 200 mg
RPV	25 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
DOR	100 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.		Veri yoktur.	Veri yoktur.
PI					
ATV/r	300/100 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			önerilmez
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
DRV/c	800/150 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
FPV/r	700/100 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
LPV/r	400/100 mg q12h	Doz ayarlanmasına gerek yoktur.			

SQV/r	1000/100 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
TPV/r	500/200 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
INSTI		
RAL	400mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
DTG	50mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
CAB	30 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
CAB LA RPV LA	400/600mg/2ay 600/900mg/2ay	
Koreseptör inhibitörü		
MVC	300 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
MVC+CYP3A4 inhibitörü	eGFR <80 mL/dk ise 150 mg q24h (FPV/r ile 150 mg q12h)	
Monoklonal antikor		
Ibalizumab	2000 mg yükleme, sonrasında her 2 haftada bir 800 mg. Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
Tutunma inhibitörü		
FTR	600 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
Kapsit inhibitörü		
LEN	1. gün: 600 mg (PO) 2. gün: 600 mg (PO) 8. gün: 300 mg (PO) 15. gün: 927 mg (SC) İdame: 927 mg (SC), son enjeksiyonu takiben her 6 ayda bir	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
Tek tabletli formülasyonlar		
TDF/FTC/ EVG/c	eGFR < 70ml/dk ise önerilmez.	
TAF/FTC/EVG/c	10/200/150/150 mg q24h	Önerilmez.
TAF/FTC/RPV	25/200/25 mg q24h	Önerilmez.
TAF/FTC/BIC	25/200/50 mg q24h	Önerilmez.
TDF/FTC/RPV	300/200/25 mg q24h	Önerilmez.
ABC/3TC/DTG	600/300/50mg q24h	Her ilaç ayrı kullanılır.
TDF/3TC/DOR	300/300/100 mg q24h	Her ilaç ayrı kullanılır.

Şekil 10.4. HIV ile enfekte hastada osteoporoza yaklaşım



FB, femur boynu, LV, lomber vertebra; TK, total kalça.

KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

HIV ile yaşayan bireylerde Ca ve D vitamininin yetersiz alımı, sedanter yaşam, hormonal faktörler, kullanılan antiretroviral ilaçlar, HIV enfeksiyonunun süresi, CD4 T lenfositlerinin en düşük sayısı, HIV RNA düzeyi, ART başlanmadan önceki BKE'nin düşük olması, tütün, alkol ve opiyat kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük testosteron düzeyleri ve hepatit ile koenfeksiyon KMD'de azalmaya neden olabilecek faktörler olarak tanımlanmıştır. HIV ile enfekte kadınların erken menopoza girme ihtimalinin yüksek olduğu ve osteoporoza yatkın hale gelebilecekleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir. HIV aynı zamanda insülin direnci ve tip 2 diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom riskini de artırmaktadır. Öte yandan, diyabet de kırık riskini artırdığından, bu metabolik ve endokrin faktörler, HIV ile yaşayan bireylerde osteoporoz ve kırık riskini doğrudan veya dolaylı olarak artırabilir. HIV ile yaşayan bireylerde kırık prevalansı %6,6, insidansı ise 1000 kişi yılında 11,3 olarak bildirilmiştir.

Osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz

Menapozdan sonraki dönemde bulunan kadınlarda ve ≥ 50 yaşındaki erkeklerde "Dual-energy x-ray absorptiometry" (DEXA) ile KMD değerlendirilirken T skoru kullanılır. Bu skora göre tanımlar Tablo 10.9'da belirtilmiştir. Elli yaşından daha genç kişilerdeyse (aynı yaştaki cins ve etnisite bakımından eşleştirilmiş bireyler esas alınarak) Z skorunun kullanılması tercih edilir; bu skorun $\geq -2,0$ olması anormal kabul edilmektedir.

Tablo 10.9. Tanımlar

Tanı	T-Skoru
Normal	+1 ve -1 arası
Osteopeni	-1 ve -2,5 arası
Osteoporoz	$< -2,5$

Avasküler nekroz olarak da isimlendirilen osteonekroz, kemiğin epifiz veya subartiküler bölgesinde gelişir ve özellikle kalça kemiğinde meydana gelir. Aseptomatik HIV pozitif bireylerde yapılan bir çalışmada %4,4 oranında avasküler nekroz olduğu gösterilmiştir.

HIV enfeksiyonu dışında, genetik, hipogonadal ve diğer endokrin bozukluklar gibi sekonder nedenler de KMD'de azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle HIV pozitif hastalarda öncelikle sekonder nedenler dışlanmalıdır (Tablo 10.10). Amerika Birleşik Devletleri Bone Health and Osteoporosis Foundation (BHO) 2022 rehberinde HIV/AIDS, osteoporozu neden olan veya katkıda bulunan durumlar arasında yer almaktadır.

Tablo 10.10. Sekonder osteoporoz nedenleri

Viral enfeksiyonlar	HIV enfeksiyonu
Hipogonadal Durumlar	Erken menapoz, düşük testosteron, premenopozal oligomenore
Diğer Endokrin Bozukluklar	Adrenal yetmezlik, sublinik hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu
Gastrointestinal Hastalıklar	Malabsorpsiyon (çölyak, sprue)
Hematolojik Hastalıklar	Hemofili, orak hücreli anemi, multipl miyelom, mastositoz
Pulmoner Hastalıklar	Amfizem
Alışkanlıklar	Alkol (>3 kadeh/gün), sigara, düşük Ca içeren beslenme, metadon, opiyat kullanımı, fiziksel inaktivite
Diğer	Kronik metabolik asidoz, kronik enfeksiyon, KBY, depresyon, D vitamini eksikliği, fosfat kaybı, idiyopatik hiperkalsiüri
İlaçlar	Antiretroviraller, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri, glitazonlar, fazla tiroksin kullanımı

HIV enfeksiyonu ve antiretrovirallerin kemik demineralizasyonu üzerindeki etkileri

Kemik dokusunun yapılmasında PTH, D vitamini, kalsitonin, östrojen ve androjen gibi çeşitli hormonlar etkilidir. HIV viral proteini gp120, osteoblast fonksiyonu üzerinde inhibitör etkilidir; primer osteoblast apoptozunu artırarak kalsiyum depolanmasını ve alkalen fosfataz aktivitesini azaltmaktadır. HIV gp120, aynı zamanda osteoklastik aktivite için çok önemli olan "receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'in mononükleer kan hücrelerinden salınımını da artırmaktadır. **Sklerostin, osteositler tarafından salgılanan ve kemik oluşumunu düzenleyen bir glikoproteindir; HIV ile yaşayan bireylerde sklerostin seviyelerinin KMD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.**

Osteoporoz sıklığı ART alan hastalarda almayanlara göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Osteoporoz kırık için önemli bir risk faktörüdür. Genel topluma oranla HIV ile enfekte hastalarda kırık görülme oranı 1,9-3,6 kat artmıştır. Antiretroviral tedavi, kemik yapılanmasındaki hücrelere doğrudan etki etmek suretiyle böbrekten fosfat kaybını artırarak ya da D vitamini ve PTH metabolizmasını modifiye ederek dolaylı yolla osteopeniye neden olmaktadır (Tablo 10.11).

Tablo 10.11. Antiretrovirallerin D vitamini, fosfat ve parathormon üzerinden kemik yapılanmasındaki etkileri

Antiretroviral	Osteoblast	Osteoklast	D vitamini, PTH, Fosfat Dengesi
PI	Osteoblastik aktiviteyi↑ (IND, RTV)	Osteoklastik aktiviteyi↑ (SQV, RTV, IND, NFV)	25-hidroksilaz ve 1α hidroksilaz inhibisyonu (RTV, IND, NFV)
NRTI		Osteoklastik aktiviteyi↑ (ZDV, ddl, 3TC)	Böbrekten fosfat kaybı, intestinal fosfat emiliminde ↓ (TDF), PTH ↑ (TDF), 1α hidroksilaz inhibisyonu (TDF)
NNRTI			25-OH D vitamini ↓

D vitamini normal kemik dokusunun devamı için gerekli olan güçlü bir hormondur. Osteomalazi kemik mineralizasyonunun bozulmasıdır ve şiddetli olduğu durumlarda kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve tutukluğa yol açabilir. Osteoporoz ve osteomalazi farklı tablolar olup, her ikisinin de nedenleri ve tedavileri farklıdır. D vitamini eksikliğinin uzun sürmesi, kemikte fosfat kaybıyla beraber osteomalaziye neden olur. 25-hidroksi vitamin D'nin <10 ng/mL (25 nmol/L) olması D vitamini eksikliği, <20 ng/mL (50 nmol/L) olmasıysa D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır ve HIV ile enfekte hastaların %60-90'ında görülür.

NRTI'lar içerisinde TAF'nin kemik üzerindeki olumsuz etkisi TDF'ninkinden daha azdır. TDF içeren rejimlerden TAF temelli rejimlere geçişte kemik dokusu üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir.

Osteoporozun tanınması ve değerlendirilmesi

Osteoporozu değerlendirmek için iki önemli parametreden destek alınmaktadır; bunlar, kırık riskinin değerlendirilmesini sağlayan "Fracture Risk Assessment Tool" (FRAX) skoru ve "Dual Energy X-ray Absorptiometry" (DEXA) ölçümüdür. Bu testleri kullanmadan önce birey, kemik kırığı için majör risk faktörleri [frajilite kırığı öyküsü olması, steroid kullanımı (≥ 5 mg prednizolon ≥ 3 ay) ve düşme riski olması] açısından değerlendirilmelidir. Risk faktörü olmayan <40 yaşındaki hastalarda tarama yapmaya gerek yoktur; 40-50 yaş arasında olan ve risk faktörü bulunmayan hastalar için FRAX skoru hesaplanmalıdır. Risk faktörlerinin ilave edilmesi durumunda tüm hastalara, risk faktörü olmaksızın postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkek hastalara da DEXA yapılması önerilmektedir (Şekil 10.4)

FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX/) skoru 10 yıllık majör kırık (vertebra, ön kol, femur boynu veya kalça) veya tek başına kalça kırığı olma riskini hesaplamaktadır. Frajilite kırığı için majör risk faktörü olmayan 40-49 yaş arasındaki erkek ve >40 yaş premenopozal kadın hastaların 10 yıllık kırık riskinin FRAX

skoru kullanılarak hesaplanması önerilmektedir. Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkek hastalarda DEXA'ya ulaşılamıyorsa yine FRAX skoru hesaplanmalıdır. FRAX skoru hesaplanırken HIV enfeksiyonunun sekonder bir neden olarak kabul edilerek işaretlenmelidir. Majör kırık için FRAX skoru $< \%10$ ise D vitamini ve Ca desteği ile yaşam tarzı değişiklikleri, $> \%10$ ise DEXA yapılması, $> \%20$ veya kalça skoru $> \%3$ ise sekonder osteoporoz nedenleri dışlanarak DEXA yapılması önerilir.

Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkekler için T skoru, < 50 yaşındaki bireyler için Z skoru kullanılmalıdır. T skoru $< -2,5$ (total kalça, femur boynu veya lomber vertebrada) ise veya T skoru $-1/-2,5$ arasında ve FRAX skoru $> \%20$ veya kalça $> \%3$ ise veya kalça/vertebrada kırık öyküsü varsa sekonder nedenler dışlanarak bisfosfonat tedavisi, Ca ve D vitamini desteği ile yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. DEXA incelemesi, ileri derecede osteopeni varsa (T skoru $-2,00/-2,49$) 1-2 yıl sonra, hafif ile orta düzeyde osteopeni halinde (T skoru $-1,01/-1,99$) 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

HIV ile enfekte hastalarda subklinik vertebra kırıkları $\%25$ sıklıkta görülmektedir. Bu nedenle ≥ 50 yaşındaki hastalarda 1-2 yıl ara ile boy ölçülmelidir.

Trabeküler kemik skorunun, frajilite kırığı riski yüksek olan HIV ile yaşayan bireylerin belirlenmesinde, DEXA ile tespit edilemeyen, ancak klinik öneme sahip olacak bilgileri sağlayabilecek ve riskin daha iyi değerlendirilmesini sağlayacak diğer bir ölçüm yöntemi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

FRESIA adı verilen yeni bir risk değerlendirme modeli aracı geliştirilmiştir. Bu model ile HIV ile yaşayan bireylerde yaş, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere üç önemli öngörücü ile 5 ve 10 yıllık frajilite kırığı riski doğru tahmin edilmiş ve bu aracın, kırık riskini değerlendirmek için önemli bir diğer parametre olabileceği gösterilmiştir.

Vertebral kırıkların değerlendirilmesinde güncel EACS kılavuzu, eğer yaş ≥ 70 yıl ise, boy kaybı ≥ 4 cm ise, torasik kifoz varsa veya ≥ 3 ay boyunca günlük ≥ 5 mg prednizolon veya eşdeğeri oral glukokortikoid kullanımı öyküsü varsa, DEXA veya lomber ve torasik omurganın lateral radyografilerinin kullanılmasını önermektedir.

Osteoporozun tedavisi

Öncelikle sigarayı bırakmak ve çok zayıf hastaların kilo almasını sağlamak gerekir. Sonrasında sekonder nedenler değerlendirilmelidir. Hemogram, Ca, albümin, fosfor, BUN, kreatinin, PTH, ALT, ALP, D vitamini, TSH, 24 saatlik idrarda fosfat, kreatinin ve eş zamanlı kanda fosfat ve kreatinin, total testosteron, östradiol, FSH, LH tetkiklerine bakılarak olası sekonder nedenler dışlanmalıdır.

Kalsiyum emilimi D vitamininin kanda yeterli düzede bulunmasına bağlı olduğundan, European AIDS Clinical Society kılavuzu, HIV ile enfekte bireylerin tümünde D vitamini düzeylerine bakılmasını ve 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 40-60 ng/mL arasında tutulmasını önermektedir. Rutin olarak günde 1000-2500 mg kalsiyum, 800-1000 İÜ D vitamini alınması önerilmektedir. Yüksek protein içeren diyet, aşırı kafein tüketimi, fosfor ve sodyum alımı kalsiyum kaybını artırdığı için proteini azaltılmış diyet önerileri getirilmelidir. Bifosfonatlar kemik matrikse yapışarak osteoklast inhibisyonu üzerinden etki göstermektedir. Oral bifosfonatlar haftalık (70 mg alendronat) veya aylık (risedronat ve ibandronat) olarak verilirken; intravenöz bifosfonat (ibandronat) 3 ayda bir, zoledronik asit ise yılda

bir sıklıkta verilir. İntravenöz formlar oral bifosfonatları tolere edemeyen veya tedaviye uyumu düşük olan hastalara verilmelidir. Bifosfonat tedavisinden önce hastanın osteomalazisi olmadığından emin olunmalıdır. **Kreatinin klirensinin <35 ml/dak olması halinde bifosfonat grubu ilaçların kullanılması önerilmemektedir.** Böyle hastalarda bifosfonatlar ancak uygun şekilde D vitamini tedavisini takiben kullanılabilir.

Antiretroviral ilaçlardan özellikle TDF kullanımı nedeniyle kemik mineral dansitesinin azaldığını ve kırık oranının arttığını bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. TDF içeren bir rejim alan hastalar üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, iki zoledronik asit infüzyonunun, kemik mineral dansitesini farklı bir ART rejimine geçişten daha fazla artırdığı gösterilmiştir.

Denosumab, teriparatid, abaloparatid ve romosozumab osteoporoz tedavisinde etkili olduğu gösterilen ajanlardır. **Denosumabın, bifosfonatlar kontrendike olduğunda veya tolere edilemediğinde, ikinci basamak seçenek olarak 6 ayda bir 60 mg deri altına uygulanması güncel öneriler arasındadır.**

Osteoporoz beklenmedik şekilde ileri düzeydeyse, KMD'nin azalmasına yol açan önemli ikincil nedenler varsa veya tedavi başarısızlığı ve intoleransı söz konusuysa, tecrübeli bir endokrinoloji, romatoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanıyla konsültasyon düşünülmelidir.

Osteonekroz tedavisinin esası ise cerrahi müdahaledir.

HIV ile yaşayan bireylerde osteoporoz için akış şeması Şekil 10.4'te verilmiştir.

KARDİOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARI

HIV enfeksiyonunun tedavisindeki gelişmeler ve giderek daha çok hastanın etkin antiretroviral tedaviye erişebilmesi yaşam süresinin uzamasına yol açmıştır. Bu durumda, yaşlanan toplumdaki yandaş hastalıklar daha da önemli hale gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar da önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir.

Çok sayıda gözlemsel çalışma, HIV ile yaşayan bireylerde geleneksel risk faktörlerinin genel toplumdakine göre daha yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Halen sigara kullanıyor olmak, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet bunlar arasındadır. Ülkemizde de >40 yaşındaki hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada bu oranlar sırası ile %45,7, %29,5, %34,9 ve %17,0 şeklinde yüksek bulunmuştur.

Son 20 yılda yapılmış çalışmalar, HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskinin, geniş bir yelpazede geleneksel risk faktörleri hesaba katılsa bile arttığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma, HIV ile enfekte hastalarda miyokard infarktüsü (MI), ani kardiyak ölüm, periferik arter hastalığı ve inmenin daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bunlar dışında, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon/ flutter, pulmoner hipertansiyon ve diyastolik disfonksiyona da daha sık rastlanmaktadır. Geleneksel risk faktörleri dışındaki riskin kronik yangı ve immün aktivasyon, virüsün doğrudan etkisi ve bazı antiretroviral ilaçlardan geldiği düşünülmektedir. HIV RNA düzeyinin kontrol altına alınmamış olması ve CD4 T lenfositleri düzeylerinin düşük olması (en düşük değer veya güncel CD4 T lenfositleri sayısı), başta MI ve inme olmak üzere KVH gelişme riskini artırmaktadır. CD4/CD8 oranının düşük olmasının da koroner

ateroskleroz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HIV RNA düzeyi baskılandıktan sonra KVH'nin önlenmesi, geleneksel risk faktörlerinin iyi yönetilmesini gerektirmektedir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olup, KAH, inme ve kalp yetmezliği ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hipertansiyonu önleme ve tedavi stratejileri çok yararlı ve hayat kurtarıcıdır. Hipertansiyon için genel toplumda geçerli olan yaş, erkek cinsiyet, yüksek BKE, KBH, aile öyküsü ve DM'nin yanı sıra, HIV enfeksiyonunun kendisi, bazı ARV ilaçlar, HIV enfeksiyonunun ve ARV kullanımının süresi ile CD4 T lenfosit düzeyinin düşük olması da hastalığa özgü risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu nedenle toplumda hipertansiyonu tanımak ve tedavi etmek için yapılmış olan öneriler, HIV ile yaşayan bireyler için de geçerlidir.

European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) 2024 rehberine göre, tekrarlayan ofis ölçümleri ile $>140/90$ mmHg, evde ya da gezici kan basıncı izlemi ile $>135/85$ mmHg tespit edilen kan basıncı hipertansiyon olarak kabul edilmelidir. Bu üç yöntemden biri ile $120-134 / 70-84$ mmHg arasında bulunan değerler ise yükselmiş kan basıncı olarak tanımlanmaktadır.

ESC/ESH 2024 rehberi, kan basıncı yükselmiş ($120-134 / 70-84$ mmHg) olarak değerlendirilen kişilerin öncelikle yüksek riskli durum [belgelenmiş KVH, orta/ileri düzeyde kronik böbrek hastalığı (eGFR <60 mL/dk/1.73 m² veya >30 mg/g albüminüri), hipertansiyon ile ilişkili organ hasarı, diyabet ve ailevi hiperkolesterolemi] açısından değerlendirilmesini önerir. Bu değerlendirmeden sonra, yaşa göre SCORE2 veya SCORE2-OP, eğer diyabet varsa SCORE2-Diabetes hesaplayıcıları kullanılarak KVH riski hesaplanmalıdır. Kişinin riskin yüksek olduğu durumlardan birine sahip olması veya KVH riski $>\%10$ ise ya da HIV'i bir risk değiştirici kabul ederek HIV ile yaşayan bireylerde riskin $\%5-10$ arasında olması halinde ise hemen yaşam tarzında riski azaltacak değişiklikler yapılmalıdır. Yaşam tarzındaki değişikliklerin üç ay sürdürülmesine rağmen kan basıncı $>130/80$ mmHg olanlarda ise farmakolojik tedavi önerilmektedir. Tuzun azaltılması, potasyum alımının artırılması, fiziksel aktivite, vücut ağırlığının kontrol altına alınması ve diyetin optimize edilmesi, alkol alımının azaltılması ve sigara kullanımının bırakılması hem kan basıncını hem de KVH riskini azaltmada önem taşıyan temel faktörlerdir. En yüksek hipertansiyon seviyesinde (SKB ≥ 180 /DKB ≥ 110 mmHg) acil değerlendirmeler yapıldıktan sonra, diğer HT seviyelerinde ($160-179/100-109$ mmHg ve $140-159/90-99$ mmHg) ise kan basıncı teyit edildikten sonra farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Hipertansiyon tedavisindeki ilk hedef tüm hastalarda KB'yi $140/90$ mmHg düzeyinin altına indirmektir. Tedavi iyi tolere edilirse tüm KB seviyeleri için nihai hedef $120-129/70-79$ mmHg olarak belirlenmelidir. Çok yaşlı (>85 yaş), kırılğan, ortostatik hipotansiyonu ve birden çok morbiditesi olan bireylerde yavaş ve çok dikkatli ilerlemek gerekir.

Çoğu hipertansiyon hastasında aşağıdaki dört ana ilaç grubundan biri monoterapi olarak ya da bunların farklı kombinasyonları başlangıç tedavisinde kullanılabilir:

1-Anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin-converting enzyme-ACE) inhibitörü (örn. perindopril, fosinopril, kaptopril, enalapril, benazepril, silazapril, kinapril, zofenopril, moeksipril, lisinopril veya ramipril),

2- Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) (örn. losartan, kandesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan),

3-Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörü (örn. amlodipin, nifedipin, felodipin, nikardipin, nizoldipin, nitrendipine, lerkaniidipin) ve

4- Tiyazit veya tiyazit benzeri bir diüretik (örn. hidroklorotiyazit, indapamid, klortalidon)

Nispeten hafif evrelerde genellikle monoterapi ile başlanmaktadır. Oturmuş hipertansiyonda düşük dozlarda kombine tedavi ile de başlanabilir. Cevap alınamadığında başka gruptan bir ilacın ilave edilmesi veya dozun artırılması düşünülmelidir. Kan basıncı maksimum tolere edilebilir üçlü rejimle (ACE inhibitörü veya ARB + kalsiyum kanal blokörü + diüretik) hala kontrol altında değilse, hasta dirençli kabul edilmeli ve uygun tetkikler yapılmak üzere hipertansiyon tedavisinde uzman bir merkeze yönlendirilmelidir. Bundan sonraki kademelerde ilk grupta olmayan ilaçlar, alfa veya beta blokör, spironolakton veya hidralazin hastanın özellikleri göz önüne alınarak ilave edilebilir. ACE inhibitörü dışındaki grupların (başta bazı kalsiyum kanal blokörleri olmak üzere) PI veya COBI ile etkileşimleri olduğu, tedaviyi düzenlerken göz önüne alınmalıdır. Hipertansiyon ile birlikte KAH, KBH, kalp yetmezliği veya aritmisi olan hastalarda başlangıç rejimleri farklılaşabilmektedir.

HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi

HIV ile enfekte bireylerde MI geçirme riski, HIV ile enfekte olmayanlara göre 1,5-2 kat, ani ölüm riski ise 4,5 kat daha fazladır. İlk koroner kalp hastalığı HIV ile enfekte hastalarda ortalama 50 yaş civarında görülürken, bu genel toplumda 64 yaş civarındadır. Ancak HIV ile yaşayan bireylerin yaş dağılımının daha genç olduğu göz önüne alındığında, erken görülme durumu ortadan kalkmaktadır. Ülkemizde 40 yaşın üzerinde 1475 HIV ile yaşayan kişiyi içeren HIV-TR kohortunda önceden var olan KVH oranı %10,8, 1059 HIV ile yaşayan kişiyi içeren ACTHIV-IST kohortunda ise majör istenmeyen kardiyovasküler olayların oranı %11,1 (%7,55 HIV tanısı aldıktan sonra) tespit edilmiştir. HIV ile yaşayan bireylerde hem klinik, hem de sub-klinik KVH'nın arttığının gösterilmesi, bu popülasyonda kardiyovasküler riskin en iyi nasıl değerlendirilmesi gerektiği sorusuna yol açmaktadır. Bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu, genel toplum için kullanılan risk değerlendirme algoritmalarının HIV ile enfekte toplumdaki riski, var olandan daha düşük kestirdiği sonucuna varmıştır. Risk skorlarının performansı, geliştirildikleri bölge veya topluma göre de değişmektedir. Avrupa'da DAD kohortu kullanılarak geliştirilen model, geleneksel risk faktörlerinin yanında antiretroviral ilaca maruz kalma unsurunu da içermektedir. Bu modelin Avrupa'da KVH riskini kestirme performansı, Framingham risk skorunun performansından daha iyidir. ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 2013 risk kestirme algoritmasına göre HIV ile enfekte bireylerin %25'i yüksek riskli grupta iken, Framingham skoru ile bu oran %10'dur; ancak her iki skor da gerçek KVH riskini olduğundan düşük kestirmişlerdir. Buna karşılık HOPS çalışmasında ACC/AHA (ASCVD) ve DAD riski düşük kestirirken, Framingham risk skorunun doğru kestirdiği sonucuna varılmıştır. Birçok çalışma, skorların yüksek riskli grupları kestirmede birbiri ile pek uyumlu olmadıklarını belirtirken, bazı çalışmalar ise benzer olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde 40 yaşın üzerindeki hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada da yüksek riski kestirmede sık kullanılan 4 skorun birbirleri ile orta düzeyde uyum gösterdiği gözlenmiştir. Bu arada unutulmaması gereken bir husus, 2013 ACC/AHA algoritmasının 40 yaşın üzerinde geçerli olduğudur. Daha genç hastalarda DAD skorunun kullanılması daha uygun bulunmaktadır. Yaygın kullanılan risk skorlarının HIV ile enfekte hastalardaki geçerliliği doğrulanmamış olsa da, European

AIDS Clinical Society (EACS) kılavuzu bu amaçla Framingham veya DAD skorlarından birinin ya da yerel ulusal rehberlerin önerdiği bir skorun kullanılmasını önermekte iken, 2024 rehberinde bu öneri, 40-69 yaş arasındaki kişilerde ülkenin coğrafi riskini de kapsayan SCORE2 ve >70 yaşındaki kişilerde SCORE2OP hesaplama gereçlerinin kullanılması şeklinde değiştirilmiştir. (www.heartscore.org/en_GB/). Kardiyovasküler risk değerlendirmesi 40 yaş üstündekilere tanı anında, tedavi başlamadan önce ve takiben yılda bir yapılmalıdır. Birçok çalışmada olduğu gibi ülkemizde de gerçek yaşam verileri, HIV ile enfekte bireylerde statin kullanımının rehberlerdeki önerilere göre daha düşük kaldığını göstermektedir. Çok sayıda çalışma, HIV ile yaşayan bireylerde antihipertansif ve aspirin kullanımının da gerekenden az olduğunu göstermiştir.

HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi

HIV ve KVH'ye yaklaşım, düzenli egzersiz ve diyet önerilerini, sigaranın bırakılmasını, hiperlipidemi ve diyabetin yönetimini ve hipertansiyonun kontrolünü içermektedir. Alkol tüketimi haftada <100 g (< 7 kadeh) düzeyinde tutulmalıdır. Kişisel KVH riskinin hastaya iyi iletilmesi gereklidir. Klinik izlemde hipertansiyon ve diyabet genellikle daha iyi takip edilirken, tütün, aşırı alkol ve keyif verici madde kullanımı, obezite ve mental sağlık daha az önemslenmekte ve irdelenmektedir. İzleyen hekim riski hesaplarken, HIV'e özgü risk faktörlerini de (örn. en düşük CD4 T lenfosit sayısı) göz önüne almalıdır. HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan NRTI ve PI grubuna dâhil olan bazı ilaçlara (atazanavir hariç) yakın zamanda veya zaman içinde birikimli olarak maruz kalmanın, MI riskini artırdığı gösterilmiştir. DAD kohortunda yapılan gözlemsel çalışmalar, PI grubundan LPV, DRV ve IDV, NRTI grubundan ise ABC ile böyle bir riske işaret etmektedir. Geçmişte, DAD dâhil birçok kohort çalışmasında abakavir ile KVH riskinin arttığı gösterilmekle birlikte, bazı çalışmalar bunu desteklememekteydi. Ancak REPRIEVE çalışmasının önceden planlanmış sekonder analizi, diğer geleneksel risk faktörlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra bile, daha önce KVH öyküsü olmayan, hesaplanmış KVH riski düşük-orta düzeyde olan bireylerde geçmişte abakavir kullanımının majör istenmeyen kardiyak olay riskini %62, halen kullanmakta olmanın ise %41 artırdığını göstermiştir. Birçok tedavi rehberi ve HIV uzmanı, KVH riski yüksek olanlarda ART rejiminin dikkatle seçilmesini veya modifiye edilmesini önermektedir. Bu amaçla, KVH gelişme riskinin daha yüksek olduğu veya dislipidemik etkisi bulunduğu düşünülen NRTI (örn ZDV, ABC) ve PI (LPV, IDV, DRV) grubu ilaçları alan hastalarda rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir. Yeni bulgular ışığında halen ABC içeren rejimleri almakta olan bireylerde KVH riski düşük olsa bile rejimin değiştirilmesi ve mümkünse tüm bireylerde ABC'den kaçınılması uygun gözükmemektedir.

Dislipidemisinin yönetiminde farklı kuruluşların rehberleri kullanılabilir. AHA/ACC risk hesaplayıcısının 10 yıllık risk kestirmesine bağlı olarak orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılabilir. Statinler genel toplumda kardiyovasküler olay riskini yaklaşık 1/3 oranında azaltmaktadır. Bazı uzmanlar, arteriyosklerotik kalp hastalıkları açısından majör risk faktörlerinin yanı sıra HIV'in risk artıran ek bir faktör olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedir. 2018 AHA kolesterol rehberi, 3-6 ay süreyle yaşam tarzı değiştirildikten sonra, 10 yıllık arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalık risk kestirimi >%5 olan HIV ile yaşayan bireylerde orta yoğunluklu statin kullanımının mantıklı olabileceğini belirtmektedir. Risk skoru %7,5-20 arasında olan orta riskli hastalarda başlangıç LDL düzeyinde %30-

49, risk skoru >%20 olan yüksek riskli hastalarda ise LDL'de >%50 azalma hedefleyecek yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir. HIV enfeksiyonunun yanı sıra KBH, metabolik sendrom, aile öyküsü ve LDL >160 mg/dL gibi, riski artıran diğer faktörler de göz önüne alınmalı ve orta veya yüksek yoğunluklu statin tercihi yapılmalıdır. EACS rehberinde de bu konuda bir algoritma bulunmaktadır. Özellikle KVH, tip 2 DM ve yüksek KVH risk skoru bulunan kişilerde LDL kolesterolde %50 azalma hedeflenmektedir. European Society for Cardiology (ESC) de 2021 yılında kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasını ve lipid hedeflerini genel toplum için güncellemiştir.

ESC 2021 ülkeleri güncel kardiyovasküler mortaliteleri göz önüne alarak dört farklı risk bölgesine ayırmış ve yeni risk hesaplayıcı SCORE2 buna göre kalibre edilmiştir. Ülkemiz yüksek riskli bölgede yer almaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olduğu belgelenmiş ve halen lipit düşürücü ilaç kullanan bireyler dışarıda bırakıldığında, 40-75 yaş arasındaki HIV ile enfekte toplumun SCORE2 kullanılarak 2021 Avrupa rehberine göre %75,3'ü, ASCVD risk kestirimi kullanılarak 2019 Amerikan rehberine göre ise %47,1'i statin kullanımına adaydır. Bu bulgular, HIV ile enfekte bireylerde büyük bir statin açığının bulunduğuna işaret etmektedir.

Statinlerin yangı üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile HIV ile enfekte hastalarda daha yaygın kullanılıp kullanılmaması konusu henüz açıklığa kavuşmamış bir alandır. Bazı statin ve antitrombotik ilaçların bazı antiretroviraller ile etkileşimi bulunmaktadır (Tablo 10.12). Yüksek yoğunluklu tedavide önerilen atorvastatin ve rosuvastatinin, proteaz inhibitörleri ile etkileşimi ve serum glikoz düzeyini artırıcı etkileri bulunmaktadır. Statinlerin transaminaz ve CPK üzerindeki etkileri HIV pozitif hastalarda negatif hastalara göre biraz daha fazla olmasına rağmen, bunlar güvenli ilaçlardır ve genellikle iyi tolere edilirler. ESC/EAS 2019 rehberi bir uzman görüşü olarak HIV ile enfekte olan ve yüksek risk taşıyan bireylerde LDL düzeyleri hedef alınarak lipit düşürücü tedavinin düşünülmesini önerse de, birçok uzman bu alanda yeterli delil bulunmadığı, yaş ve diğer riskler gözletilmeksizin böyle bir uygulamanın pek de doğru olmadığını düşünmektedir.

Bu sorulara cevap olabilecek bir çalışma olan REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV)' çalışmasının ilk sonuçları, KVH öyküsü olmayan asemptomatik HIV ile enfekte hastalarda, güncel rehberler ile statin önerilmeyen düşük-orta riskli hastalarda 4 mg pitavastatinin ortalama 5,1 yıllık takip süresi boyunca majör kardiyovasküler olayları % 35 azalttığını göstermiştir. Bireylerin ortalama ASCVD risk skoru %4,5 (ÇDA 2,1-7,0; tüm toplumda <%15) ve ortalama LDL düzeyleri 107 mg/dL bulunmuştur. Tespit edilen faydanın LDL düşüşü ile elde edilmesi beklenenden büyük olması, bu ilaçların sistemik yangıyı azaltmak suretiyle bir fayda sağlandığına işaret etmektedir. Mekanistik alt çalışmanın ilk sonuçları, 24 aylık pitavastatin tedavisinin kalsifiye olmayan koroner plak volümü ile lipit oksidasyon ve arteriyel yangı göstergelerini azalttığını ortaya koymuştur. Kontrol grubuna göre yeni diyabet gelişme, miyalji ve miyopati görülme sıklığı çok az artmasına rağmen, istenmeyen etkiler nedeni ile tedavi sadece olguların %1,1'inde kesilmiştir. Yeni gelişen DM'nin, obez, prediyabetik ve multipl metabolik sendrom parametreleri taşıyan bireylerde çok az artmış olmasına rağmen, pitavastatinin majör kardiyovasküler olayları önleme etkisi devam etmektedir. Bu çalışma sonucunda Amerika Sağlık Bakanlığı (DHHS) ART paneli 10 yıllık arteriyosklerotik kalp damar hastalığı gelişme riski %5-20 arasında olan HIV ile yaşayan bireylerde günde 1 kez 4 mg pitavastatin veya 20 mg

atorvastatin veya 10 mg rosuvastatini orta yoğunluklu statin tedavisi olarak kanıta dayalı bir biçimde önermektedir. Riski <%5 olanlarda ise uzman görüşü, HIV ile ilişkili risk faktörleri (uzun süre viremik kalmış olmak, perinatal HIV bulaşı, viral koenfeksiyonlar, aile öyküsü gibi) de göz önüne alınarak statine başlanabileceği ve daha düşük de olsa bir yarar sağlanabileceği belirtilmektedir. On yıllık arteriyosklerotik kalp damar hastalığı risk kestirimi >%20 olan 40-75 yaş arasındaki kişilere, 40 yaşından daha genç olup LDL seviyesi çok yüksek (>190 mg/dL) olanlara veya ailede erken arteriyosklerotik kalp damar hastalığı gelişme öyküsü olanlara yüksek yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir. Diyabeti olan 40-75 yaş arasındaki hastalara ise en azından orta yoğunluklu statin tedavisi verilmelidir. Statin tedavisi gebeler ve emziren kadınlarda kullanılmaz. EACS rehberi de benzer bir şekilde yaş ve ülke riski göz önüne alınarak risk kategorisi belirlendikten sonra çok yüksek ve yüksek risk için yüksek yoğunluklu, orta risk için orta yoğunluklu statin önermektedir. HIV ile yaşayan bireylerde herhangi bir skorun validasyonu bulunmadığından ve ülkemiz yüksek risk kategorisine (3. kategori) girdiğinden, bu parametreyi de göz önüne alan SCORE2'nin kullanılması ülkemiz için daha uygun gibi durmaktadır. Düşük-orta riskli hastalara bu yeni yaklaşım önemli olsa da günümüzde yüksek riskli hastaların tespiti ve gerekli önlemlerin alınması çok daha fazla önem arz etmektedir.

Gelişmiş ülkelerde HIV ile yaşayanların daha erken tedavi alması, yakından izlenmesi ve sigara kullanımını bırakma, statin ve antihipertansif başlanması gibi önleyici tedbirler ile birlikte son yıllarda koroner kalp hastalığı oranlarında düşme de gözlenmeye başlamıştır.

Tablo 10.12. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ile antiretrovirallerin etkileşimi

Statinler		
Rosuvastatin 5-40 mg Atorvastatin 10-80	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim	Düşük dozda başla Düşük dozda başla, NNRTI ile daha yüksek doz
Pravastatin 20-80	DRV ile etkileşim	DRV ile düşük dozda başla, NNRTI ile daha yüksek
Fluvastatin 20-80 Simvastatin 10-40 Pitavastatin 1-4	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim Sitokrom 3A4 ile etkileşim Bilinen ilaç etkileşimi yok	PI ve NNRTI ile daha yüksek doz PI ile önerilmez Kısıtlama yok
Kolesterol emilim inhibitörü		
Ezetimib 10 mg	Bilinen ilaç etkileşimi yok	
PCSK9 inhibitörü		
Evolokumab 2 haftada bir 140 mg veya ayda bir 420 mg	Bilinen ilaç etkileşimi yok	
Antiplatelet ajanlar		
Klopidogrel Tikagrelor Prasugrel	EFV ve ETV ile etkileşim, PI veya COBI ile zayıf etkileşim PI ile etkileşim (kanama riski) PI ile zayıf etkileşim	EFV, ETV, PI veya COBI ile kullanma
Yeni oral antikoagülanlar	Dabigatran dışındakiler PI ile etkileşir	PI ile dabigatran muhtemelen kullanılabilir
Vit K antagonistleri	PI ile zayıf etkileşim	PI ile muhtemel kullanım, Warfarin etkisi azalır

KANSERLER

HIV ile enfekte bireylerde kanserler, normal toplumdakine göre daha sık görülmektedir. AIDS epidemisinin başında Kaposi sarkomu olan pek çok olgu saptanmış ve Kaposi sarkomu, CDC

Tablo 10.15 . HIV ile Yaşayan Bireylerde Kanser Taraması

Kanser Türü	Hedef Grup	Tarama Yöntemi	Tarama Aralığı
Anal Kanser	ESE ve trans kadınlar ≥ 35 yaş. Diğer bireyler ≥ 45 yaş. Vulvar HSIL veya vulvar kanser tanısı alan bireyler (tanıdan sonraki 1 yıl içinde).	Belirtilerin sorgulanması, dijital rektal muayene ve ikili test (anal sitoloji + yüksek riskli HPV). Pozitif bulgu saptanırsa yüksek çözünürlüklü anoskopi veya proktoskopi $\pm$ biyopsi.	Yılda bir kez (her iki test negatifse 2 yılda bir kez).
Meme Kanseri	50-74 yaş aralığındaki kadınlar HIV ile yaşayan kadınlarda taramaya 40 yaş civarında başlanması düşünülebilir.	Mamografi.	1-3 yılda bir kez (çoğu programda 2 yılda bir kez).
Servikal Kanser	21 yaş ve üzerindeki kadınlar. HPV genotiplendirmesi özellikle 30 yaşın üzeri kadınlarda önerilir.	Papanicolaou smear veya sıvı bazlı sitoloji testi. 30 yaşın üzerindekielerde HPV ikili testle birlikte uygulanabilir.	Yılda bir kez Üç ardışık negatif sonuç ve CD4 $\geq 350/\mu\text{L}$, HIV RNA < 200 kopya/mL ise 3 yılda bir kez.
Kolorektal Kanser	50-75 yaş aralığında veya yaşam beklentisi > 10 yıl olan bireyler. Tarama ulusal programlara uygun yürütülmelidir.	Kolonoskopi (her 10 yılda bir kez); yapılamıyorsa gaitada gizli kan testi (yılda bir kez), çok hedefli dışkı DNA testi (3 yılda bir kez) veya bilgisayarlı tomografi kolonografisi (5 yılda bir kez).	Kullanılan yöntemeye göre değişir.
Hepatoselüler Karsinom	HBV veya HCV ile koenfekte sirotik bireyler.	Abdominal ultrasonografi $\pm$ alfa-fetoprotein.	6 ayda bir kez
Prostat Kanseri	50 yaşın üzeri, yaşam beklentisi > 10 yıl olan erkekler. Yararı tartışmalıdır. Rutin öneri değildir.	Prostata spesifik antijen.	1-2 yılda bir kez.
Akciğer Kanseri	50-80 yaş aralığında, ≥ 20 paket/yıl sigara içme öyküsü olan, halen içen veya son 15 yılda kullanmayı bırakmış bireyler.	Düşük doz bilgisayarlı tomografi.	Yılda bir kez

ESE, erkekle seks yapan erkek; HPV, human papilloma virus (insan papilloma virüsü); HSIL, "high-grade squamous intraepithelial lesions" yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar

tarafından AIDS tanımlayıcı hastalık olarak kabul edilmiştir. Daha sonra non-Hodgkin lenfoma ve servikal kanserler de bu hastalıklar arasında yer almıştır. Antiretroviral tedavilerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle bu malinitelerin sıklığı azalırken, anal kanser, Hodgkin lenfoma, akciğer ve meme kanseri gibi AIDS tanımlayıcı hastalık olmayan malinitelerin sıklığında artış olmuştur (Tablo 10.14).

HIV ile enfekte bireylerde kanserler, sıklıkla erken yaşta görülmeleri, atipik patoloji (yüksek grade) sergilemeleri, ilerlemiş hastalık olarak ortaya çıkmaları ve daha agresif seyretmeleri ile karakterizedirler. Bu özellikler, tarama programlarını ve tedavi sonuçlarını etkiler; kanserin hızlı ilerlemesine, relaps oranlarının yüksek olmasına ve tedaviye yanıtınlığa yol açabilir.

HIV ile enfekte bireyleri izleyen hekimler, hastalarına, genel topluma önerildiği şekilde, sık görülen kanserlerin taramalarını yaptırmalıdır.

Taramalara ek olarak;

- » Sigara ve alkol bırakma programları
- » HPV aşu uygulamaları
- » Hepatit B virüsü aşu programları ve hepatit B enfeksiyonunun tedavisi
- » Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi gibi kanser riskini azaltacak önlemler alınmalıdır.

HIV ile enfekte bireylerde kanser tedavisi genel prensipler açısından diğler hastalardaki ile aynıdır.

- » Tanı patolojik olarak doğrulanmalıdır.
- » Hastalığı erken evrede olanlarda şifa hedeflenmelidir. Ancak bu olgularda genellikle tedaviye geç başlanması, sağ kalım oranlarını etkilemektedir.
- » Sitotoksik kemoterapiler ile ART'nin birlikte kullanımı toksik etkileri artırabilmekte, ilaç-ilaç etkileşimine veya bağıışıklıkta daha fazla azalmaya yol açabilmektedir.
- » HIV ile enfekte hastalarda yandaş hastalıklar, tedaviye yanıtı etkilemektedir.
- » Reaktif lenfadenopatiler ve görüntülemelerde saptanan diğler lezyonlar, malinitenin tanı ve evrelemesini zorlaştırmaktadır.
- » İleri evre HIV hastalığı olanlarda operasyonlardan sonra enfeksiyon gelişme oranları daha yüksektir. Erken evredeki HIV ile enfekte olgularda ise bu risk, HIV enfeksiyonu olmayanlardaki ile benzerdir.
- » Kanser tanısı konulmuş HIV ile enfekte bireylerde kontrol noktası inhibitörleri ile yapılan immünoterapilerin güvenlik profilinin ve bu tedavilere yanıt oranlarının, HIV ile enfekte olmayan bireylerdekine benzer olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda immünoterapinin CD4 T lenfosit sayıları ve HIV viral yük üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir.
- » ART kullanmayan kişilere, PML gibi bir acil tedavi başlanmasını gerektiren bir durum yoksa, kanser tedavisine uyum süresi verilerek, yedi gün sonra ART başlanması önerilir. Tedavinin ilaçlar arası etkileşim açısından gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu konuda daha güvenli olan INSTI grubu ilaçların ilk seçenek olarak değerlendirilmesi uygundur.
- » ART'nin sürdürülmesi tedavi yanıtını ve sağ kalımı artırır.

HIV ile enfekte bireylerde kanser evresinden ve bireyin kanser tedavisi alıp almamasından bağımsız olarak, kolorektal kanser, akciğler kanseri, melanom ve göğüs kanseri gibi AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerde gözlenen mortalite oranları daha yüksektir.

Tablo 10.14. HIV ile enfekte bireylerde AIDS tanımlayıcı olan ve AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler*

AIDS tanımlayıcı maliniteler	Servikal kanser
	Kaposi sarkomu
	Non-Hodgkin lenfoma
AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler	Anal kanser
	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
	Hodgkin lenfoma
	Diğerleri

*43 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Servikal kanser

- » HIV ile enfekte bireylerde servikal kanser riski, HIV enfeksiyonu olmayanlardakine göre 3-5 kat daha fazladır.
- » İnsan papilloma virüsü ile persistan enfeksiyon servikal kanser gelişmesine yol açmaktadır.
- » HIV ile enfekte kadınlarda premalin evredeki servikal lezyonlar sıktır ve HIV durumundan bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
- » Servikal intraepitelyal neoplazi ve servikal kanser varsa, hasta HPV ile ilişkili diğer kanserler, anal kanser ve vulvar kanser açısından da değerlendirilmelidir.
- » Servikal kanser saptandığında güncel kılavuzlara uygun olarak kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmelidir.
- » Antiretroviral tedavi, hastanın HIV enfeksiyonu nedeniyle kanser tedavisine kötü yanıt verme olasılığını azaltabilir. Kanser tedavisi sırasında antineoplastik ilaçlar ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaposi sarkomu

- » HIV ile enfekte olgularda Kaposi sarkomu görülme riski, genel toplum ile kıyaslandığında 3.640 kat fazla iken, ART kullanımı ile bu oran düşmüştür. Ancak halen HIV ile enfekte bireylerde 498 kez daha fazla görülmektedir.
- » HIV ile enfekte olgularda görülen kanserlerin yaklaşık %12'sini oluşturur.
- » Human herpesvirus-8 ile ilişkili, vasküler yapıdan kaynaklanan, düşük dereceli yumuşak doku sarkomudur.
- » Özellikle erkeklerde görülür. Pandeminin başlarında erkekle seks yapan erkeklerin %20-30'unda Kaposi sarkomu saptanır iken, ART'nin yaygın kullanımı ile bu oran dramatik olarak düşmüştür.
- » Özellikle erkekler ile seks yapan erkeklerde görülür.
- » Cilt tutulumu en sık görülen formudur. Ancak başta oral kavite, akciğerler ve sindirim sistemi olmak üzere cilt dışı tutulumlar da sık görülür.
- » Tedavinin amacı semptomların düzeltilmesi, tümöre bağlı ödemin, organ fonksiyon kayıplarının ve psikolojik stresin azaltılmasıdır. Kozmetik amaçlı ve semptomların iyileştirilmesi amacıyla lokal

tedaviler; yaygın veya hızlı ilerleyen hastalıkta ise sistemik kemoterapi tercih edilir.

- » HIV ile enfekte olan ve Kaposi sarkomu bulunan olgulara ART başlanması özellikle önerilir. İlaç etkileşimleri ve toksisite göz önünde bulundurulmalıdır.

Non-Hodgkin lenfoma

- » HIV ile enfekte bireylerde görülme riski, enfekte olmayanlara göre 7-23 kat daha fazladır.
- » Primer santral sinir sistemi lenfomasında ise bu risk daha yüksektir.
- » ART ile NHL insidansı düşmüştür; ancak hala HIV ile enfekte bireylerde görülen kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır.
- » Sıklıkla özefagus ve mide gibi ektranodal bölgelerde ortaya çıkar.
- » AIDS tanımlayan NHL'ler, diffüz geniş B hücreli lenfoma, immünoblastik lenfoma, plazmablastik lenfoma, primer efüzyon lenfoması ve primer beyin lenfomasıdır.
- » HIV seronegatif bireylerde olduğu gibi, tedavi hastalığın alt tiplerine ve evresine bağlı olarak planlanır; CD4 T lenfosit sayısı ile belirlenen bağışık baskılanmanın derecesine göre modifiye edilir.
- » Eş zamanlı ART başlanması sağ kalımı artırmaktadır. İlaç etkileşimleri ve toksisite göz önünde bulundurulmalıdır.

Anal kanser

HIV ile enfekte bireylerde anal kanser riski 19 kat artmıştır ve bu olgularda görülen kanserlerin %10'unu oluşturur.

- » Çoğunlukla persistan HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir.
- » HPV'ye bağlı anal kanser sıklıkla multifokaldır ve kolposkopik muayene ile vulvar, vaginal, servikal kanser olup olmadığı da araştırılmalıdır.
- » Bölgesel lenfadenopati varsa malin olmayan nedenler göz önünde bulundurulmalı ve PET ile saptanan şüpheli lenfadenopatilerde anal kanser metastazı ile enfeksiyonun ayırt edilmesi açısından biyopsi alınmalıdır.
- » Anal kanserler güncel kılavuzlara uygun olarak tedavi edilmelidir; hastanın HIV durumuna göre tedavi değişikliği gerekmez.
- » Erken dönem kanserlerde cerrahi eksizyon etkili ve güvenlidir. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıt oldukça iyidir; ancak yine de persistan veya tekrarlayıcı olguların %30'unda abdominoperineal rezeksiyon (APR) gerekir. HIV durumu APR'den sonra tekrarlamayı, rezidüel hastalığı ve sağ kalımı etkilemez.
- » HIV ile enfekte bireylerde anal kanser tedavisinden sonra daha sık takip önerilmektedir (3 yıl her 3-6 ayda bir).
- » Anal kanserli hastalarda ART başlanması HIV ile ilişkili olumsuz sonuçları önleyeceği için önerilir. İlaç etkileşimine dikkat edilmelidir.

Akciğer kanseri

- » Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, HIV ile enfekte bireylerde, enfekte olmayanlara göre 2-5 kat daha fazla görülür ve bu grupta saptanan kanserlerin %12'sini oluşturur.
- » HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanserinin, genel toplumdakine benzer ölçütler ile taranması önerilmektedir.
- » Sigara kullanımının bırakılması mutlaka önerilmeli, hasta sigara bırakma programlarına yönlendirilmelidir.
- » HIV ile enfekte bireylerde benin akciğer nodülleri HIV negatif bireylerdekine göre daha sıktır.
- » Pulmoner Kaposi sarkomu şüphesi varsa, biyopsiden önce kanama riskine karşı önlemler alınmalıdır.
- » Biyopsi alındığında bakteri, mantar ve tüberküloz gibi enfeksiyon etkenleri de araştırılmalıdır.
- » Beyin lezyonu bulunan ve HIV ile ilişkili bağışık yetmezliği ileri düzeyde olanlarda toksoplazma gibi enfeksiyonlar ve non-Hodgkin lenfoma gibi diğer maliniteler ayırıcı tanıda yer almalıdır.
- » Akciğer kanseri tedavisi kılavuzlara uygun olarak yapılmalıdır. Sadece HIV durumuna göre değişiklik önerilmez.
- » ART başlanması, HIV ile ilişkili olumsuz sonuçları önleyeceği için önerilir. İlaç etkileşimine dikkat edilmelidir.

Meme Kanseri

- » HIV ile enfekte kadınlarda meme kanseri insidansı, yaşam süresinin uzamasıyla birlikte artmaktadır; bu grupta görülen kanserlerin %3'ünü oluşturur.
- » Meme kanseri sıklığı HIV negatif kadınlardaki ile benzer olmakla birlikte, mortalite oranı HIV ile yaşayan kadınlarda daha yüksektir.
- » Yaş, genetik, yaşam biçimi, obezite, hormonal faktörler gibi geleneksel faktörlerin yanında, HIV ile ilişkili bağışıklığın baskılanması, kronik yangı ve gen sunumundaki değişiklikler başlıca risk faktörlerini oluşturur.
- » HIV ile yaşayan kadınlar daha genç yaşta tanı alabilir, kanser daha agresif seyredebilir. Östrojen reseptörü pozitif, üçlü negatif tipler de bu grupta biraz daha sık görülebilir.
- » Genel popülasyon için önerilene benzer şekilde, 50-74 yaş aralığındaki kadınlarda 2 yılda bir mamografi, risk varsa 40 yaşından itibaren yıllık tarama önerilir.
- » Tedavide cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedavi standarttır. ART ile ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Hodgkin lenfoma

- » HIV ile enfekte bireylerde Hodgkin lenfoma, enfekte olmayanlara göre 5-14 kez daha sık görülür ve bu grupta görülen kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur.
- » HIV ile enfekte, Hodgkin lenfomalı olguların %90'ı Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir ve sıklıkla kemik iliği tutulumu ve ektranodal tutulum gibi ileri hastalık şeklinde ortaya çıkar.

- » Bazen sadece kemik iliği tutulumu görülür. Bu hastalarda ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıktır ve fırsatçı enfeksiyonlar da araştırılmalıdır.
- » Hodgkin lenfomalı olgularda, non-Hodgkin lenfoma ile kıyaslandığında merkezi sinir sistemi tutulumu daha nadir görülür.
- » Hodgkin lenfoma tedavileri arasında ABVD'nin HIV ile enfekte bireylerde daha az toksik olduğu gösterilmiştir ve HIV ile enfekte olmayan olgularda kullanılması önerilmeyen büyüme faktörü bu olgularda önerilmektedir.
- » PET/BT kılavuzluğunda tedavi önerilir; ancak malin olmayan lezyonların, görüntülemelerin yanlış yorumlanmasına yol açabileceği unutulmamalıdır.
- » ART başlanması, **kansere karşı yaşam beklentisini artıracığı ve** HIV ile ilişkili olumsuz sonuçları önleyeceği için önerilir.
- » İlaç etkileşimleri, RTV, COBI ve PI ile daha sık görüldüğü için bu antiretrovirallerin kullanımından kaçınılmalıdır.
- » Non-nukleozit revers transkriptaz inhibitörleri, kemoterapi ilaçlarının etkinliklerinde azalmaya yol açabilir, dikkatli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Ahmed MH, Bondje S, Jiwan R, Rawther F, Duku A, Husain NE, vd. Early menopause in acquired immunodeficiency syndrome. J Res Med Sci. 22 Aralık 2021;26:122.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 2025 ;48(1 Suppl 1):S27-S49
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 2025 ;48(1 Suppl 1):S181-S206.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140:e596-e646.
5. Atasoy Tahtasakal C, Yıldız Sevgi D, Yıldız Kaya S, et al.; ACTHIV-IST Study Group. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Antiretroviral Therapy-Treated People with HIV: A Long-Term Cohort Study in Turkey. AIDS Patient Care STDS. 2025 Sep;39(9):342-352.
6. Beavers C, Pau AK, Glidden D, et al. Statin Therapy as Primary Prevention for Persons With HIV: A Synopsis of Recommendations From the U.S. Department of Health and Human Services Antiretroviral Treatment Guidelines Panel. Ann Intern Med. 2025 Jun;178(6):847-857
7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Dakin P, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, Robinson LB. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med 2025;13:234-243.
8. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2018 ;6:e193-e202.
9. Boccara F. Cardiovascular health in an aging HIV population. AIDS. 2017;31 Suppl 2:S157-S163.
10. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med 2005; 165:1179-84.
11. Cai J, Sebastiani G. HIV, Elevated Transaminases, Fatty Liver: The Perfect Storm? J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 May 1;81(1):e23-e25.
12. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. Clinical Kidney Journal, 2016; 9(6): 772-781

13. Cancer in People with HIV. Version 1.2026 NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology.2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
14. Carr A, Grund B, Schwartz AV, Avihingsanon A, Badal-Faesen S, Bernadino JI, vd. The rate of bone loss slows after 1-2 years of initial antiretroviral therapy: final results of the Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) bone mineral density substudy. HIV Med. Ocak 2020;21(1):64-70.
15. Carr A, Kerr SJ, Richardson R, Ebeling P, Pocock N, Rojas J, vd. Prolonged Effect of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Turnover in HIV-Infected Adults on Tenofovir: A Randomized, Open-Label Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2019;34(12):2192-7.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
17. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, et al. Elevated cancer-specific mortality among HIV- infected patients in the United States. J Clin Oncol 2015; 33:2376-83.
18. Dao CN, Patel P, Overton ET, et al. Low vitamin D among HIV- infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. Clin Infect Dis. 2011; 52(3): 396-405.
19. Eser F, Kayaaslan B, Şentürk GÇ, et al. Epidemiology of Kidney Disease in People Living with HIV in Türkiye; Comorbidities and Drug Toxicities are Emerging Problems. Curr HIV Res. Published online August 25, 2025.
20. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, version 13.0, October 2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 30 Aralık 2023).
21. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol 2024 ;81(3):492-542.
22. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. Am J Cardiol 2015;115:1760-6.
23. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):e98-e124.
24. Fichtenbaum CJ, Malvestutto CD, Watanabe MG, et al.; REPRIEVE Investigators. Effects of antiretrovirals on major adverse cardiovascular events in the REPRIEVE trial: a longitudinal cohort analysis. Lancet HIV. 2025 Jul;12(7):e496-e505.
25. Fitch KV, Zanni MV, Manne-Goehler J, et al. Diabetes Risk Factors in People With HIV Receiving Pitavastatin Versus Placebo for Cardiovascular Disease Prevention: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2024 Nov;177(11):1449-1461.
26. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects effects of anti-HIV drugs study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:491-501
27. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, vd. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. J Clin Endocrinol Metab. 01 Şubat 2019;104(2):234-40.
28. Glesby MJ. Cardiovascular complications of HIV infection. Top Antivir Med 2016 Dec/ 2017;24:127-31.
29. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2026. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026)
30. Gonzalez-Cao M, Morán T, Dalmau J, et al. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. JAMA Oncol 2020; 6:1063-67
31. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):687-699.
32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209.

33. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 26 Aralık 2021).
34. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Dec;16(12):745-759.17. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129-69.
35. King EM, Swann SA, Prior JC, Berger C, Mayer U, Pick N, vd. Vitamin D intakes among women living with and without HIV in Canada. *HIV Med*. Mayis 2023;24(5):628-39.
36. Korten V. [Prevalence of HIV infection in Turkey and importance of cardiovascular disease]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(2):113-117.
37. Korten V, Yıldırım T, Gökengin D, et al. Prevalence of Age-associated Non-infectious Comorbidities among HIV-infected Patients in Turkey. 16th European AIDS Conference/EACS. 25-27 October 2017, Milan, Italy. PE11/19
38. Korten V, Gökengin D, Yıldırım T, et al. Comparison of Risk Category Predictions of Framingham Risk Score (FRS), Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) in HIV Infected Patients. IDWeek 2017, San Diego, CA, USA, 4-8 Oct, 2017. P576
39. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman A, Visseren F, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med* 2016;17:289-97.
40. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102.
41. Lin TC, Burton BN, Barleben A, Hoenigl M, Gabriel RA. Association of HIV infection with age and symptomatic carotid atherosclerotic disease at the time of carotid intervention in the United States. *Vasc Med*. 2018;23(5):467-475.
42. Lu MT, Ribaudo H, Foldyna B, et al., REPRIEVE Trial Writing Group. Effects of Pitavastatin on Coronary Artery Disease and Inflammatory Biomarkers in HIV: Mechanistic Substudy of the REPRIEVE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2024 Apr 1;9(4):323-334.
43. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2014; 59(9): e96-138
44. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
45. McComsey G, Tebas P, Shane S et al. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers *Clin Infect Dis*. 2010 October 15; 51(8): 937-946. doi:10.1086/656412.
46. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. 2018 UpToDate [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 26 Aralık 2021).
47. McCulloch DK, Hayward RA. Screening for type 2 diabetes mellitus. 2018 UpToDate [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 26 Aralık 2021).
48. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al., ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
49. Mills AM, Schulman KL, Fusco JS, et al. Validation of the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) chronic kidney disease risk score in HIV-infected patients in the USA. *HIV Med*. 2020 May;21(5):299-308.
50. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M et al. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. *PLoS Med*. 2015; 12(3): e1001809.
51. Nadel J, Holloway CJ. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. *HIV Med*. 2016 Aug 24.
52. Napoli N, Incalzi RA, De Gennaro G, Marcocci C, Marfella R, Papalia R, vd. Bone fragility in patients with diabetes mellitus: A consensus statement from the working group of the Italian Diabetes Society (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 06 Mayis 2021;31(5):1375-90.

53. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann M. HIV: Inflammation and Bone. Curr HIV/AIDS Rep. 2012 March; 9(1): 16-25.
54. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. PLoS One 2012; 7:e44575.
55. Reid E, Gita Suneja G, Richard F. Ambinder RF, et al. AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2.2019 J Natl Compr Canc Netw. 2019 Feb;17(2):171-189.
56. Reid E, Suneja G, Ambinder RF, et al. Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Aug;16(8):986-1017.
57. Rubbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. J Natl Cancer Inst 2015 ;107:pii.dju503
58. Ryom L, Lundgren JD, Reiss P, et al. The Impact of Immunosuppression on Chronic Kidney Disease in People Living With Human Immunodeficiency Virus: The D:A:D Study. J Infect Dis. 2021 Feb 24;223(4):632-637.
59. Saag MS, Chambers HF, Eliopoulos GM, Gilbert DN, Black D, Freedman DO, Pavia AT, Schwartz BS. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2015-2016, 23rd Edition. Sperryville: Antimicrobial therapy, Inc. June 2015: 23, 156, 163.
60. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. BMC Med 2016;14:61.
61. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28:169-80.
62. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454.
63. Selvin E, Hayward RA. Screening for type 2 diabetes mellitus. 2023 UpToDate. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 30 Aralık 2023).
64. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2018; 138:1100-1112.
65. Sharma A, Hoover DR, Shi Q, Tien PC, Weber KM, Shah JG, vd. Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Menopause Are Independently Associated With Lower Bone Mineral Density: Results From the Women's Interagency HIV Study. Clin Infect Dis. 24 Ağustos 2022;75(1):65-72.
66. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living With HIV-A Systematic Review and Meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 01 Ocak 2020;83(1):1-8.
67. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
68. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, et al. Cardiovascular Disease Risk Prediction in the HIV Outpatient Study. Clin Infect Dis 2016;63:1508-16.
69. Thudium RF, Ronit A, Afzal S, Çolak Y, Forman JL, Mendo F, Chen F, Estrada V, Kumarasamy N, Nordestgaard BG, Lundgren J, Vestbo J, Kunisaki KM, Nielsen SD; COCOMO, INSIGHT START Pulmonary Substudy and CGPS Study Groups. Faster lung function decline in people living with HIV despite adequate treatment: a longitudinal matched cohort study. Thorax 2023 ;78:535-542.
70. Triant VA, Grinspoon SK. Epidemiology of ischemic heart disease in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(6):540-547.
71. Triant VA, Perez J, Regan S, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. Circulation. 2018;137(21):2203-2214.
72. Tükenmez Tigen E, Gökengin D, Özkan Özdemir H, et al. Prevalence of cardiovascular disease (CVD) and comparison of risk category predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and four other CVD risk calculators among PLWHIV in Turkey. HIV Glasgow 2022 Meeting Abstract: P146
73. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Sağlık Bakanlığı Yayın No 946, Ankara, 2014: 3.
74. Tyerman Z, Aboulafia DM. Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Rev 2012;14:3-16.

75. Verboeket SO, Boyd A, Wit FW, et al. Changes in lung function among treated HIV-positive and HIV-negative individuals: analysis of the prospective AGEh IV cohort study. *Lancet Healthy*
76. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
77. Vizcarra P, Gallego J, Vivancos MJ, Sifuentes WA, Llop M, Casado JL. Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV. *HIV Res Clin Pract*. 2020;21(2-3):63-71.
78. Wei J, Hui W, Fang Y, Jia H, Yang Y, Zhang T, Wu H, Su B, Jiang T. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2025 Feb 19;25(1):239.
79. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., ESC Scientific Document Group . 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
80. Woolnough EL, Hoy JF, Cheng AC, et al. Predictors of chronic kidney disease and utility of risk prediction scores in HIV-positive individuals. *AIDS*. 2018 Aug 24;32(13):1829-1835.
81. Youssef J, Sadara R, Mital D, Ahmed MH. HIV and the Pituitary Gland: Clinical and Biochemical Presentations. *J Lab Physicians*. Mart 2021;13(1):84-90.
82. Zanni MV, Fitch KV, Feldpausch M, et al. 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004 Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. *AIDS* 2014;28:2061-70.
83. Zarif T, Nassar AH, Adib E, et al. Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV and Cancer: A Real-World Report From the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) Consortium. *J Clin Oncol* 2023; 41:3712.-23

BÖLÜM XI

HIV İLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARA SİSTEM (SEMPATOM) TEMELLİ PRATİK YAKLAŞIM

Bölüm Editörü

Halis Akalın

Yazarlar

Halis Akalın, Adalet Altunsoy, Ali Asan, Atahan Çağatay, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Mehmet Serdar Kütük, Asuman İnan, Dilara İnan, Selda Sayın Kutlu, Uğur Önal, Elif Tigen Tükenmez, Damla Verendağ

HIV ile yaşayan kişilerde HIV enfeksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar veya antiretroviral tedaviden kaynaklanan komplikasyonlar sık görülmektedir. HIV enfeksiyonu ile ilişkili tanı, tedavi ve komplikasyonlara yaklaşım, bu kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Bu bölümün temel amacı, HIV ile yaşayan kişilerin takip ve tedavisini yapan meslektaşlarımızın bir komplikasyonla karşılaştıklarında, tablolar ve karar ağaçlarıyla konuyu hızlı bir şekilde kavrayarak çözmelerini sağlamak, yani onlara bir yol haritası sunmaktır. Bir diğer amaç da HIV enfeksiyonunda birçok sistem aynı anda etkilenebildiğinden ya da komplikasyonlar diğer uzmanlık dallarını da ilgilendirdiğinden, sistemik komplikasyonlar arasındaki ilişkilerin hızla değerlendirilerek multidisipliner bakım konusunda doğru kararlar verilmesini sağlamaktır.

DERMATOLOJİK KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

HIV ile yaşayan kişilerin büyük çoğunluğu yaşamlarının bir döneminde dermatolojik sorunlarla karşılaşır. Bu hastalıkların sıklığı, seyri ve şiddeti genellikle bağışıklık sistemindeki baskılanmanın derecesiyle yakından ilişkilidir. Dermatolojik hastalıklar HIV ile yaşayan kişilerde daha yaygın, daha şiddetli seyirli ve tedaviye daha dirençli olabilmektedir.

HIV enfeksiyonunda görülen dermatolojik lezyonlar, enfeksiyöz, yangısal veya neoplastik etiyolojilere bağlı olarak gelişebilir ve hastalığın tanısı, evrenmesi ve prognozunun belirlenmesinde klinik olarak değerli ipuçları sağlayabilir (Tablo 11.1). Ayrıca ART sırasında ilaçla ilişkili deri reaksiyonları görülebilir. Bağışıklığın yeniden yapılanmasıyla ilişkili yangı sendromu (BYYS) sırasında ise latent enfeksiyonların yanı sıra Kaposi sarkomu gibi neoplastik hastalıklarda aktivasyon olabilir. Daha az sıklıkla vitiligo, sistemik lupus eritematozus ve alopesi areata gibi primer deri hastalıklarında alevlenme görülebilir.

Genel Yaklaşım

Purpura, yaygın deri soyulması, ateş, mental durumda değişiklik, hipotansiyon, taşikardi, mukoza tutulumu ve şiddetli sistemik bulguların varlığı, dermatolojik açıdan acil değerlendirme gerektiren bulgulardır. Değerlendirmede seyahat, ilaç kullanımı ve yakın dönemdeki ilaç değişiklikleri, cinsel davranışlar, immün durum, hayvanla temas, açık hava aktiviteleri, hobiler ve aşılama durumunu kapsayan ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Lezyon tipi, boyutu, sınırları, dağılımı, mukoza tutulumu olup olmadığı, lenfadenopati ve sistemik fizik muayene bulguları birlikte değerlendirilmelidir (Tablo 11.2). Uyuz ve zona gibi klinik olarak tipik döküntüler dışında, tanının doğrulanması ve ayırıcı tanıların değerlendirilmesi için laboratuvar testlerinin yapılması gereklidir.

HIV Enfeksiyonunun Evrelerine Göre Dermatolojik Bulgulara Neden Olan Hastalıklar

- » **Akut primer HIV enfeksiyonu:** Gövde ve ekstremitelerde geçici, yaygın morbilliform döküntüler ile birlikte oral, genital ve anal ülserler görülebilir.
- » **Orta düzeyde immün yetmezlik dönemi (CD4 T lenfosit sayısı 200-500 hücre/mm³):** Rekürren herpes zoster, tedaviye dirençli seboreik dermatit, oral kıllı lökoplaki, orofaringiyal ve/veya vulvovajinal kandidiyaz, idiyopatik trombositopenik purpura, yaygın molluskum kontagiözum, jinjivit, nekrotizan ülseratif periodontit ve çok sayıda hiperkeratotik siğil vb. görülebilir.
- » **İleri evre (AIDS):** Kronik HSV, CMV ülserleri, özofageal kandidiyaz, mikobakteriyel ve dissemine fungal enfeksiyonlar, atipik dissemine layşmanyaz ve Kaposi sarkomu görülebilir.

Enfeksiyöz Dermatozlar

HIV ile yaşayan bireylerde bakteriyel, viral, fungal ve paraziter deri enfeksiyonları, immün yetmezliğin derecesine bağlı olarak farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar HIV negatif kişilerdekine kıyasla daha yaygın, atipik, kronik ve ağır seyirli olabilir (Tablo 11.2).

Yangısal Dermatozlar

HIV enfeksiyonunda yangısal dermatolojik hastalıklar sık görülür ve hem hastalığın tanısında ipucu sağlayabilir hem de hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olabilir. Özellikle seboreik dermatit, psoriyazis, açıklanamayan kaşıntı ve eozinofilik folikülit gibi klinik tablolar, HIV riski bulunan bireylerde HIV testinin düşünülmesini gerektiren önemli dermatolojik göstergeler arasında yer alır (Tablo 11.1 ve 11.2).

Tablo 11.1. HIV enfeksiyonu ile ilişkili mukokütanöz hastalıklar	
Yangısal bozukluklar	HIV enfeksiyonu ile ilişkisi
» Seboreik dermatit (yüz, saçlı deri tutulumları): HIV enfeksiyonunda en sık görülen dermatolojik bulgudur. » Psoriyazis	Şiddetli, dirençli veya ani başlangıçlı olduğunda HIV enfeksiyonu olasılığı düşünülmelidir.
» Eozinofilik folikülit (kaşıntılı papülopüstüler erüpsiyonlar)i » Papüler pruritik erüpsiyon » Tip VI pitriyais rubra pilaris » Kserozis ve edinilmiş iktiyozis » Majör aftlar; jinjivit ile seyreden akut nekrotizan ülseratif stomatit	HIV enfeksiyonu olasılığını artırır.
Enfeksiyöz hastalıklar*	
» HPV enfeksiyonları » Molluskum kontagiözum özellikle erişkinlerde çok sayıda, birleşen ve/veya dev boyutlu » Dermatofit enfeksiyonları » Mpox	Şiddetli ve/veya dirençli olduğunda HIV enfeksiyonu olasılığı düşünülmelidir.

Yangısal bozukluklar	HIV enfeksiyonu ile ilişkisi
» Sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar » Basiller anjiyomatozis » Botriomikozis (dermis içinde Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa'nın oluşturduğu granülomlar) » Yaygın mikobakteriyel enfeksiyonlar (tüberküloz ve tüberküloz dışı) » Kronik oral, anogenital veya yaygın HSV enfeksiyonu » Herpes zoster, özellikle birden çok dermatome tutan, dissemine, verrüköz veya kronik form (klasik form da olabilir) » Oral kıllı lökoplaki » CMV'ye bağlı anogenital ve oral ülserler, verrüköz plaklar veya morbiliform döküntü » Kaposi sarkomu » Orofaringiyal kandidiyaz » Proksimal subungual onikomikoz » Yaygın kriptokokkoz » Yaygın dimorfik fungal enfeksiyonlar (örn. koksidiyoidomikoz, histoplazmoz, talaromikoz) » Norveç uyuzu (kabuklu uyuz) » Demodex foliküliti » Dissemine veya nekrotizan kutanöz layşmanyaz	HIV enfeksiyonu olasılığını artırır.
Diğer	
» Porfiriya kutanea tarda (genellikle hepatit C ile ilişkili) » Yüzde hiperpigmentasyon (idiyopatik veya fotolikenoid ilaç erüpsiyonu ile ilişkili) » Göğüste lineer telenjiyektaziler » Kirpiklerde trikomegali ve saç dokusunda değişiklik (örn. kıvrıkcık → ince ve düz) » Non-Hodgkin lenfoma ile ilişkili kutanöz lezyonlar » Anal intraepitelyal neoplazi/anal karsinom; keratinosit karsinomları » Akral persistan papüler mukinozis; atipik granüloma annulare varyantları	HIV enfeksiyonu varlığında sıklıkları artar.

*Özellikle bağıışıklığı baskılayacak bir neden olmadığında

Neoplastik Lezyonlar

HIV ile yaşayan bireylerde Kaposi sarkomu en karakteristik malinitelerden biridir; deri ve mukozalarda kırmızı-mor nodüller veya plaklar şeklinde seyrederek. Bu bireylerde CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak melanom ve melanom dışı deri kanseri gelişme riski artmıştır. Ayrıca B hücreli Hodgkin dışı lenfomalar cilt nodülleri, oral kitleler ve ülserlere neden olabilir; kutanöz T hücreli lenfoma da görülebilir (Tablo 11.2).

Antiretroviral İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri

Antiretroviral tedavi kullanan hastalarda, değişen şiddette dermatolojik yan etkiler görülebilir. Bu reaksiyonlar tedaviye uyumsuzluğun önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Basit morbiliform döküntülerden yaşamı tehdit eden toksik epidermal nekroliz (TEN) tablosuna kadar uzanan geniş bir klinik spektrum nedeniyle, bu yan etkilerin erken tanınması tedavi sürekliliğinin sağlanması ve morbidite ile mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir (Tablo 11.3).

Tablo 11.2. HIV enfeksiyonunda dermatolojik bulgulara göre olası tanılar

Lezyon tipi	Olası tanılar	Klinik bulgular	Ayırıcı tanı /Notlar
Lokal deri bulguları (bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda yayılım gösterebilir)			
Papüller ve nodüller	Molluskum kontagiyozum	Ten rengi göbekli papüller	Papüller, plaklar ve nodüller enfeksiyon, yangı ve neoplastik hastalıklar nedeniyle oluşabilir.
	Ektima	Üzerinde kabuk bulunan aşınmış, ülserli papüller	
	Fronkül/karbonkül	Yangısal hassas papüller ve nodüller	
	Basiller anjiyomatoz	Kırılgan, kırmızı, mor veya ten rengi papüller ve nodüller	Kaposi sarkomundan daha ağrılıdır.
	Kaposi sarkomu	Kırmızı-kahverengi maküller, papüller ve plaklar	
	Folikülit	Kaşıntılı papülopüstüler erüpsiyonlar	
	Mpox	Maküller, papüller, veziküller, püstüller, kabuklar	HIV ile yaşayan bireylerde daha şiddetli ve uzun seyredebilir, yaygın, ülseratif ve nekrotik lezyonlar gelişebilir.
	Verrüka vulgaris	Verrükiform hiperkeratotik papüller	
	Kondilom	Ten renginde, genellikle saplı verrükiform papüller	
	Prurigo nodularis	Hiperkeratoz, kabuklanma ve ülserasyon gösteren eritematöz papüller	CD4 T lenfositisi sayısı düşük olduğunda görülür..
	Skuamöz hücreli karsinom	Ekskoriyatif, sıklıkla hiperkeratotik papüller ve nodüller	
	Bazal hücreli karsinom	Üzerinde telenjiyektaziler bulunan inci papüller	
Plak	Selülit	Isı artışı, hassasiyet gösteren eritemli plaklar	
	İntertrigo	Eritematöz ince papüller ve yüzeysel erozyonlar ve ince pullanmalar içeren plaklar; deri kıvrımlarında görülür	
	Oral kandidiyaz	Ağız mukozasında kazınarak çıkarılabilen beyaz plaklar	Oral kıllı lökoplaki lezyonları oral kandidiyazdan farklı olarak kazınarak çıkarılamaz.
	Oral kıllı lökoplaki	Dilin lateralinde ağrısız beyaz plaklar	
	Seboreik dermatit	Seboreik dağılımda yağlı pullu eritemli papül ve plaklar	Seboreik dermatit ve psoriyazis, HIV enfeksiyonunda daha sık görülür ve daha ağır seyredebilir.
	Psoriyazis	Genellikle ekstansör yüzeylerde, gümüş pullu, sınırları belirgin eritemli plaklar	
Vezikül/Bül	Bullöz impetigo	Yüzeysel veziküller, erozyonlar, bal renginde kabuklanmalar	Ağır bağışık yetmezlikte dissemine olabilir.
	HSV	Eritemli zeminde grup halinde veziküller	
	Zona	Dermatomal dağılımda veziküller	
	Büllöz tinea veya kandida enfeksiyonu	Eritemli zeminde erozyonlar ve az sayıda yüzeysel veziküller	

Lezyon tipi	Olası tanılar	Klinik bulgular	Ayırıcı tanı /Notlar
<i>Yaygın deri bulguları</i>			
Makül / Ekzantem	Akut HIV enfeksiyonu, viral ekzantemler, sekonder sifiliz	Morbiliform döküntü, yaygın eritem, sistemik bulgular eşlik edebilir.	SJS veya TEN için mukoza tutulumu sorgulanmalıdır.
	İlaç döküntüsü	Genellikle yaygın morbilliform benzeri maküler erüpsiyonlar	
Deskuamasyon gösteren eritem	SJS, TEN	Eritemli koyu renkli maküller ve yama şeklinde döküntüler	Yaygın eritem, büllöz lezyonlar, deskuamasyon ve mukoza tutulumu birlikteliğinde SJS/ TEN akla gelmelidir.
Papüller, plaklar	Pruritik papüler erüpsiyon	Cilt renginde, yaygın tutulum yapan, ekskoriasyon gösteren eritemli papüller	CD4 T lenfositisi sayısı düşük olduğunda daha şiddetli; ayırıcı tanıda dermatitler de düşünülmelidir.
	Uyuz (Norveç uyuzu)	Yaygın hiperkeratotik, pullu papüller; şiddetli kaşıntı	
Skuamlı eritem	Egzama/dermatit, kseroz	Eritematöz pullu papüller ve plaklar	Genellikle kışın daha belirgin hale gelir.
Papüller, püstüller, nodüller	Eozinofilik folikülit	Kaşıntılı papülopüstüler erüpsiyonlar	Genellikle CD4 T lenfositisi sayısı düşük olanlarda görülür ve BYYS döneminde de ortaya çıkabilir.
	Atipik mikobakteri enfeksiyonları	Kutanöz papüller, pullanan plaklar, püstüller, ektima benzeri lezyonlar, apseler, lenfadenit, pannikülit, verrüköz veya kabuklu ülserler	
	Dissemine gonokok enfeksiyonu	Öncelikle distal ekstremitelerde, nekrotik püstüler veya vezikülopüstüler nitelikte olup, nadiren hemorajik makül, papül, bül veya nodül şeklinde görülebilir.	Dissemine gonokok enfeksiyonu en sık artrit-dermatit sendromu şeklinde görülür.
	Dissemine kriptokokoz ve histoplazmoz	Eritematöz papülonodüller, mukokutanöz papüller, nodüller, püstüller veya ülserler	Dissemine fungal enfeksiyonlar, CD4 T lenfositisi sayısı ≤ 100 hücre/mm ³ olanlarda daha sık görülür.
	B hücreli Hodgkin dışı lenfomalar	Cilt nodüllerine, ağız içi kitlelere ve ülserlere neden olabilir.	
	Malin sifiliz (lues maligna)	Sekonder sifiliz döneminde makülopapüler döküntülere ek olarak üzeri kalın kabukla kaplı büyük papüller, nodüller, püstüller ve ülseratif/nekrotik lezyonlarla karakterize olabilir. Lezyonlar sıklıkla yüzde, gövde ve ekstremitelerde yerleşir. "Rupoid" görünüm, yani istiridye kabuğu benzeri kalın krutlar tipiktir.	Ektima/ektima gangrenozum, piyoderma gangrenozum, kutanöz tüberküloz, derin fungal enfeksiyonlar, kutanöz layşmanyaz, vaskülitler, lenfoma ve ilaç reaksiyonları ile karışabilir.

BYYS, bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu; SJS, Stevens Johnso Sendromu; TEN, toksik epidermal nekroliz.

Tablo 11.3. Antiretroviral ilaçların yan etkileri

Dermatolojik yan etki	İlişkili ilaç / ilaç grubu	Klinik özellikler
Makülopapüler ilaç döküntüsü	Özellikle NNRTİ'ler (NVP > ETV, EFV), FTC*, ABC**, ATV, FSV#, DRV#, TPV#, LPV	En sık görülen deri reaksiyonudur. Genellikle eritemli makül ve papüller şeklindedir. HIV ile yaşayan bireylerde ilaç ile ilişkili döküntü riski artmıştır.
Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)	ETR, EFV, NVP; ABC**; ATV, DRV#, FSV#, TPV#, LPV	Ateş, yaygın döküntü, eozinofili, lenfadenopati ve visseral organ tutulumu ile seyredebilir.
Stevens-Johnson sendromu / Toksik epidermal nekroliz	NNRTİ (NVP> EFV, ETR), nadiren diğer antiretroviral ilaçlar	HIV enfeksiyonunda görülme riski daha yüksektir. Mukoza tutulumu, epidermal ayrışma ve sistemik ağır hastalık tablosu ile seyreder.
Lipodistrofi	PI'ler, timidin analogu NRTİ'ler (özellikle d4T ve ddI) daha az sıklıkla NNRTİ'ler (özellikle EFV)	Yüz, ekstremiteler ve kalçalarda yağ kaybıyla karakterize lipoatrofi veya yağın üst sırt, boyun ve karında birikmesi ve yeniden dağılmasıyla karakterize lipohipertrofi şeklinde ortaya çıkar. İnsülin direnci ve trigliserit yüksekliği eşlik edebilir.
Retinoid benzeri yan etkiler	PI grubu ilaçlar, özellikle IDV 3TC	Proteaz inhibitörleri, özellikle indinavir, kronik paronişi, periungual piyogenik granülomlar, alopesi, keilit ve kserozise neden olabilir. Kronik paronişi ve periungual granülasyon dokusu artışına lamivudin de neden olabilir.
Pigmentasyon bozuklukları	ZDV, FTC (palmoplantar)	Tırnak ve mukokutanöz hiperpigmentasyon, zidovudinin iyi bilinen yan etkilerinden biridir. Zidovudin ile ilişkili hiperpigmentasyon, el veya ayak tırnaklarında uzunlamasına çizgiler veya yaygın hiperpigmentasyon şeklinde ortaya çıkar, mukokutanöz hiperpigmentasyon daha az görülür. Emtrisitabin özellikle mukokutanöz bölgelerde hiperpigmentasyon yapabilmektedir.
Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar	Enfuvirtit, uzun etkili enjekte edilebilir ilaçlar (CAB ve LEN)	Ağrı, eritem, ekimoz, sertleşme, nodül, kist veya lokal skleroz gelişebilir.

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; CAB, kabotegavir; ddI, didanozin; d4T, stavudin; DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; DRV/r, darunavir/ritonavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirin; FSV, fosamprenavir; FTC, emtrisitabin; IDV, indinavir; LEN, lenakapavir; LPV, lopinavir; NVP, nevirapin; NNRTİ, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NRTİ, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; SJS, Stevens-Johnson sendromu; TEN, toksik epidermal nekroliz; ZDV, zidovudin.

*Palmoplantar erüpsiyon

**HLA-B57*5701 aleli ile ilişkili olarak görülür.

#Sülfonamit benzeri bir yapıya sahiptir ve sülfonamit alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Gastrointestinal sistem (GİS), HIV enfeksiyonundan en sık etkilenen organ sistemlerinden biridir. HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık %70'inde yaşamın herhangi bir döneminde GİS semptomları gelişmektedir. Antiretroviral tedavi döneminden önce fırsatçı enfeksiyonlar başlıca sorun iken, günümüzde ART ile bu enfeksiyonların sıklığı belirgin azalmış, buna karşın ilaçlarla ilişkili yan etkiler, HIV enteropatisi, maliniteler ve fonksiyonel bozukluklar ön plana çıkmıştır.

HIV ile ilişkili GİS komplikasyonları, disfajiye yol açan özofagus tutulumlarından, kronik ishale, kolestatik karaciğer testi bozukluklarına ve anorektal malinitelere kadar geniş bir spektrum göstermektedir.

Klinik Spektrum

- » Üst GİS: Özofajit (Candida türleri, CMV, HSV)
- » Alt GİS: İshal (bakteriyel enterit, paraziter enfeksiyonlar, Clostridioides difficile), CMV koliti, mikobakteriyel enfeksiyonlar, HIV enteropatisi
- » Hepatobiliyer: ART'ye bağlı hepatotoksisite, HBV/HCV ile koenfeksiyon, kolanjit
- » Neoplaziler: Kaposi sarkomu, non-Hodgkin lenfoma, anal kanser
- » Fonksiyonel bozukluklar: ART'ye bağlı ishal, pankreatit, malabsorpsiyon

Tanıyla Genel Yaklaşım

- » Öykü, klinik ve fizik muayene bulguları, CD4 T lenfosit sayımı, viral yük, mikrobiyolojik testler (kültür, PZR, antijen testleri), görüntüleme yöntemleri (BT, MRG, endoskopi, kolonoskopi) ve histopatolojik inceleme tanıda önemlidir.
- » Özellikle kronik ishal veya ileri düzeyde bağışık yetmezliği olan hastalarda kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır.

Başlıca Patojenlere Göre Yaklaşım

- » Candida özofajiti: Klinik tanı çoğunlukla yeterlidir; oral flukonazol ilk tercihtir.
- » CMV özofajiti/koliti: Endoskopi ve biyopsi gereklidir; gansiklovir veya valgansiklovir kullanılır.
- » Bakteriyel enteritler (Salmonella, Shigella, Campylobacter): Kültür ve antibiyogram ile tedavi yönlendirilir (florokinolon, azitromisin vb.).
- » Clostridioides difficile: İlk atakta fidaksomisin veya vankomisin; nükslerde bezlotoksumab eklenebilir.
- » Kriptosporidiyoz/mikrosporidiyoz: İmmün restorasyon esastır, nitazoksanit veya albendazol kullanılabilir.
- » Dissemine MAC: Klaritromisin/azitromisin + etambutol kombinasyonu önerilir.
- » Kaposi sarkomu (GİS tutulumu): ART başlanmalı, ileri olgularda kemoterapi gerekir.

HIV ile ilişkili özofagus tutulumlarında tanı ve tedavi yaklaşımı Tablo 11.4'de, HIV ile ilişkili ishallerde etkenlere göre tanı ve tedavi yaklaşımı Tablo 11.5'de ve HIV ile Yaşayan bireylerde disfaji/odinofaji bulunması durumunda tedavi yaklaşımı Şekil 11.1'de özetlenmiştir.

Antiretroviral Tedavi ve Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

- » ART kullanımı sırasında ishal, hepatotoksisite ve pankreatit görülebilir.
- » ART'nin erken başlanması, immün restorasyon sayesinde fırsatçı enfeksiyonları azaltır; ancak bazı olgularda BYYS ile ilişkili gastrointestinal bulgular ortaya çıkabilir.

Sonuç

- » HIV enfeksiyonunda GİS komplikasyonları tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşım gerektirir.
- » Erken ART başlanması ve tedaviye uyum, komplikasyonların önemli ölçüde azalmasını sağlar.

Tablo 11.4. HIV ile ilişkili özofagus tutulumlarında tanı ve tedavi

CD4 T Lenfosit Sayısı	Tip	Endoskopi Bulguları	Biyopsi Bulguları	Tedavi
<50/μL	CMV özofajiti	İyi sınırlı dikey ülser(ler)	İntranükleer inklüzyonlar, baykuş gözü görüntüsü	Gansiklovir IV 5 mg/kg, 12 saatte bir, 3-6 hafta. Alternatif: valgansiklovir 900 mg PO, 2x1 Direnç varsa foskarnet
<50/μL	İdiyopatik ülser	Tek, büyük, derin ülser	Enfeksiyon/malinite negatif	Prednizolon PO 30-40 mg/gün (klinik yanıtı göre azaltılarak). Alternatif: Talidomit
<200/μL	Kandida özofajiti	Beyaz plaklar, eksüda, mukozal lezyonlar	Psödohifli maya, parakeratoz	Flukonazol 200 mg yükleme, ardından 100-200 mg/gün PO, 10-14 gün Alternatif: izavukonazol, posakonazol
<200/μL	HSV özofajiti	Hasarlı mukoza, veziküller, 'volkan' ülserleri	Multinükleer dev hücreler, Cowdry tip A intranükleer inklüzyon cisimcikleri	Asiklovir 400 mg PO, 5x1, 7-10 gün; ağır olguda IV 5 mg/kg 8 saatte bir, 7-10 gün
Her Düzeyde	İlaç ile ilişkili özofajit	Özofagus hattında ülserasyon	Granülasyon dokusu, nekrotik epitel, eozinofiller	Semptomatik yaklaşım: ilacın bol suyla alınması, yatmadan önce alınmaması

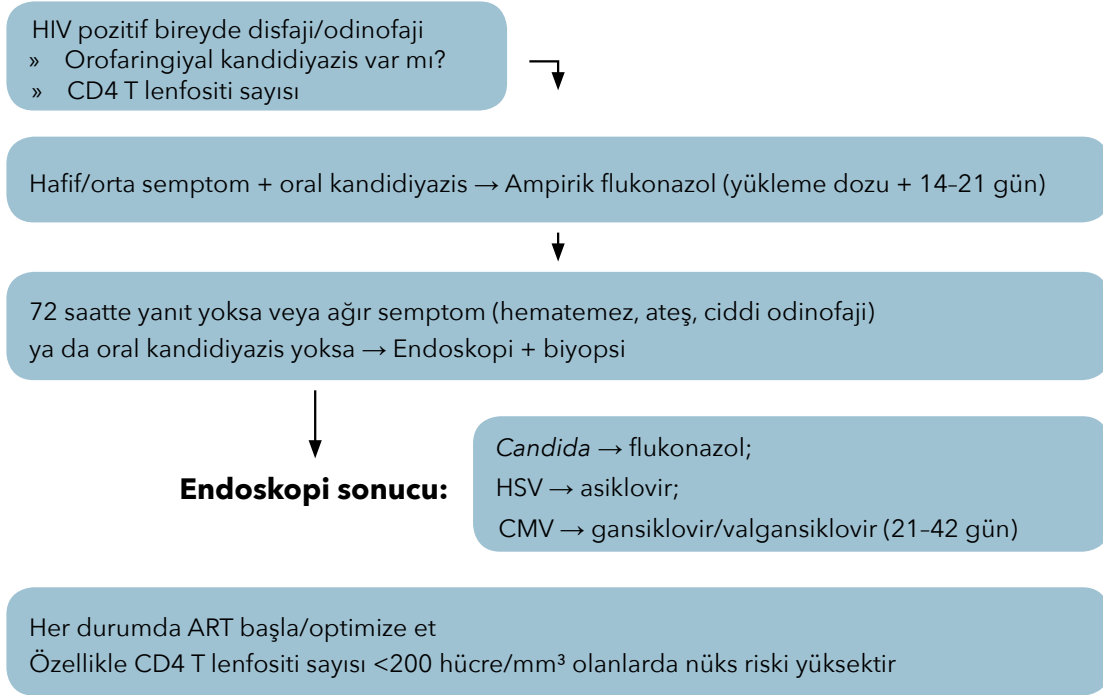
CMV, sitomegalovirüs; HSV, herpes simpleks virüsü, PO, per oral.

Tablo 11.5. HIV ile ilişkili ishal etkenleri, tanı ve tedavi

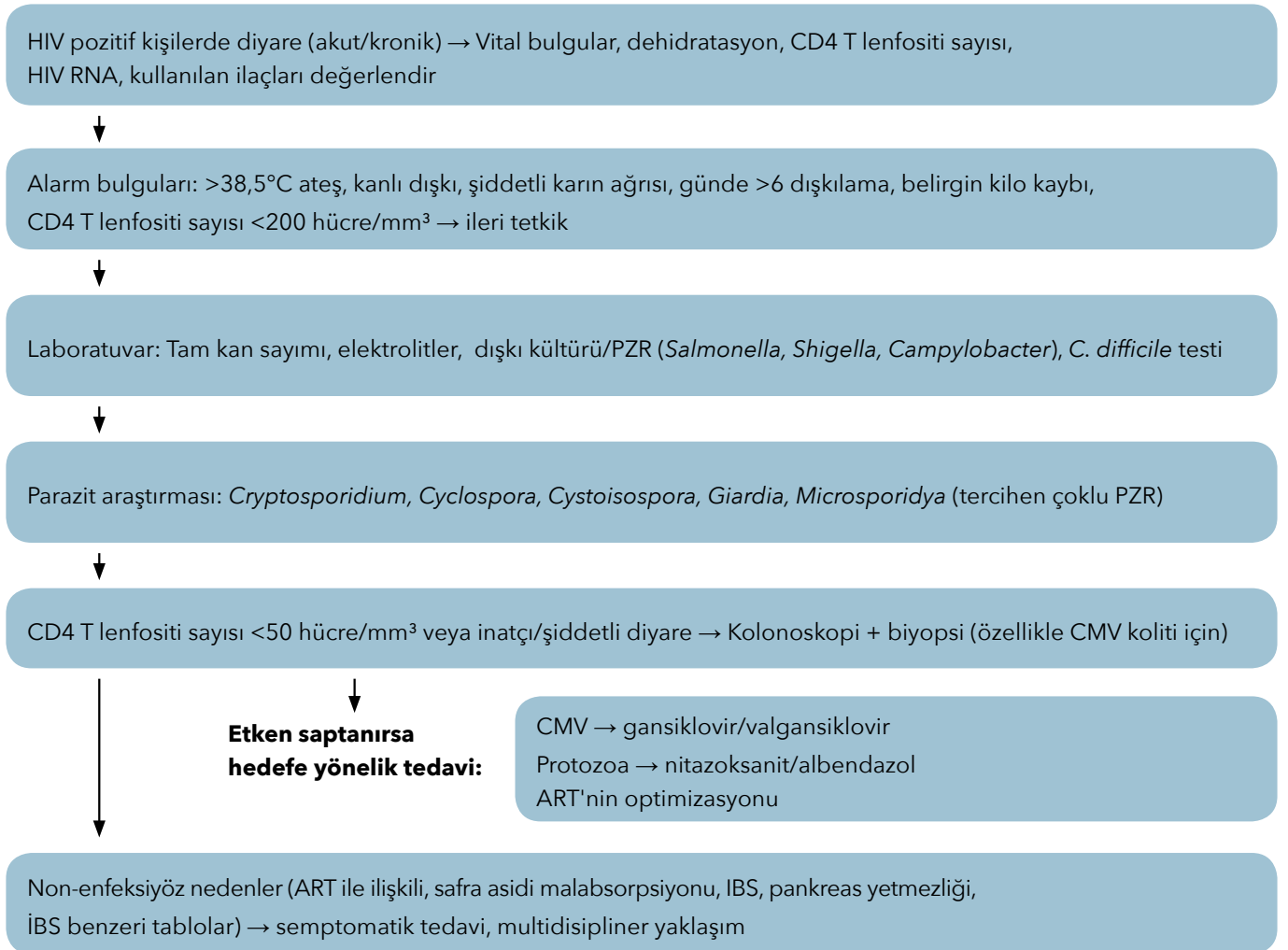
Etken	Klinik Bulgular	Tanı Yöntemi	İlk Tercih Tedavi (Doz ve Süre)
Kriptosporidyum	Sulu ishal, bulantı, kramp	Dışkıda ookist (asidorezistan, PZR)	Nitazoksanit 500-1000 mg PO, 2x1, 14 gün; (≥12 yaş) ± paromomisin 500 mg PO 3x1
Mikrosporidya	İshal, malnütrisyon	Dışkıda spor (trikromboya/PZR), duodenal biyopsi	Albendazol 400 mg PO, 2x1, 2-4 hafta
Cystoisospora belli	Sulu ishal, ateş	Dışkıda ookist (asidorezistan)	TMP-SMZ (160/800 mg) PO, 2x1, 10 gün; nükslerde profilaksi haftada 3x
Cyclospora cayetanensis	Sulu ishal, kilo kaybı	Dışkıda ookist (asidorezistan, PZR)	TMP-SMZ (160/800 mg) PO, 2x/gün, 7-10 gün
CMV	Kanlı ishal, ateş, kilo kaybı	Kolonoskopi + biyopsi, PZR	Gansiklovir IV 5 mg/kg, 2x1, 21-42 gün; alternatif: valgansiklovir 900 mg PO, 2x1
HSV	Tenezm, ağrı, hematokezya	Kolonoskopi + biyopsi, PZR	Asiklovir 400 mg PO, 5x1, 7-10 gün; ağır olguda IV 5 mg/kg 8 saatte bir, 7-10 gün
Entamoeba histolytica	Kanlı/mukuslu ishal	Dışkıda antijen arama/PZR, kolonoskopi	Metronidazol 750 mg PO, 3x1, 5-10 gün + ardından luminal ajan (paromomisin 500 mg PO, 3x1, 7 gün)
Mycobacterium avium kompleksi (MAC)	Ateş, kilo kaybı	Kan/dışkı kültürü, biyopsi	Klaritromisin 500 mg PO, 2x1 + Etambutol 15 mg/kg/gün PO ± rifabutin 300 mg/gün PO; tedavi ≥12 ay ve CD4 T lenfosit sayısı >100/mm ³ olana kadar
Mycobacterium tuberculosis	Karın ağrısı, kilo kaybı	Kolonoskopi + biyopsi, kültür	Standart TB tedavisi

Not: Özellikle protozoonlara bağlı ishal etkenlerinde ilk ve en önemli yaklaşım ART başlanması veya mevcut ART rejiminin optimizasyonudur. Ayrıca sıvı ve elektrolit dengesi ve beslenme desteği sağlanmalıdır.

CMV, sitomegalovirüs; HSV, herpes simpleks virüsü; PO, per oral; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu; TMP-SMZ, trimetoprim sülfametoksazol



Şekil 11.1. HIV ile yaşayan bireylerde disfaji/odinofaji bulunması durumunda tedavi yaklaşımı
CMV, citomegalovirüs; HSV, herpes simpleks virüsü



Şekil 11.2. HIV ile yaşayan kişilerde ishal yaklaşımı
ART, antiretroviral tedavi; CMV, citomegalovirüs; IBS, irritable barsak sendromu; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu

HIV pozitif bireyde sağ üst kadranda ağrı / kolestatik KCFT bozukluğu

- » Ateş sorgulanmalı
- » CD4 T lenfosit düzeyi ve fırsatçı enfeksiyon öyküsü



İlk basamak görüntüleme: Hepatobiliyer USG → İntrahepatik/ekstrahepatik dilatasyon değerlendirilmeli



MRCP/ERCP incelemesinde pozitif bulgu varsa → AIDS kolanjiyopatisi düşünülmeli (*Cryptosporidium*, *Microsporidia*, CMV, MAC)



Tedavi:

ERCP ile sfinkterotomi/stent
Etiyolojiye yönelik tedavi (ör. CMV için gansiklovir; paraziter enfeksiyonlarda destek + ART)



Eşlik eden nedenler:
Akut kolesistit/kolanjit dışlanmalı
ART ve profilaksi gereksinimi gözden geçirilmeli

Şekil 11.3. Karaciğer fonksiyon testlerinde kolestatik yükseklik / sağ üst kadranda ağrı yaklaşımı
ART, antiretroviral tedavi; ERCP, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi; KCFT, karaciğer fonksiyon testleri; MRCP, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi; USG, ultrasonografi.

HEPATOBİLİYER KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Antiretroviral tedavi (ART) kapsamının genişlemesiyle birlikte, HIV ile yaşayan bireylerde AIDS ile ilişkili ölüm oranı önemli ölçüde azalmıştır ve bu durum karaciğer hastalıkları da dahil olmak üzere AIDS dışı eşlik eden hastalıkların yükünün artmasına neden olmaktadır. HIV ile yaşayan bireylerde hepatobiliyer komplikasyonlar, AIDS dışı mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Karaciğer hastalıkları tüm nedenlere bağlı ölümlerin %13-18'ini oluşturmakta, özellikle koenfeksiyonlar, ART ile ilişkili hepatotoksisite, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD/NASH) ve hepatoselüler karsinom (HSK) önemli klinik sorunlardır.

Yüksek gelirli ülkelerde karaciğer hastalığı, ART kullanan HIV ile yaşayan bireyler arasında önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir ve hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları, alkol kullanımı, tip 2 diyabetes mellitus ve obezite gibi metabolik bozukluklar karaciğer yağlanması başlıca nedenleri olarak belirlenmiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde ise HBV ve HCV enfeksiyonları karaciğer hastalığının önde gelen nedenleri olarak bildirilmiş olmakla birlikte, metabolik hastalıkların giderek yaygınlaşması, beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve fiziksel aktivitenin azalması ile bağlantılı karaciğer hastalıklarının sıklığı artmaktadır. ART alan en az 40 yaşındaki HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile karaciğer steatozu ve fibrozisi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada KVH riskinin hepatik steatoz olan hastalarda daha yüksek olduğu, ancak fibrozis düzeyinden etkilenmediği saptanmıştır. HIV ile yaşayan bireylerde karaciğer hastalığını artıran faktörler Tablo 11.6'da sunulmuştur. Bu bölümde, semptomdan tanıya ve tanıdan tedaviye giden yolu hızla yönlendirmek üzere, algoritmalar eşliğinde pratik bir yaklaşım sunulmaktadır.

Klinik ve Semptomdan Tanıya Yaklaşım

HIV ile yaşayan bireylerde hepatobiliyer komplikasyonlar sıklıkla sarılık, kaşıntı, hepatomegali, transaminaz yüksekliği veya kolestaz bulguları ile ortaya çıkar. İlk değerlendirmede karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit serolojileri, ART öyküsü ve hepatobiliyer ultrasonografi yapılmalıdır.

Başlıca Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Viral hepatit etkenleri ile koenfeksiyonlar (HBV, HCV, HEV)

HIV ile hepatit virüslerinin koenfeksiyonu fibrozisin ilerlemesini hızlandırır. HBV ile koenfeksiyonda tedavi için ilk seçenek TDF/TAF + 3TC/FTC kombinasyonudur. HCV enfeksiyonunda doğrudan etkili antiviraller (DEA) ile kalıcı virolojik yanıt >%90 oranında sağlanır. Ancak ART ile DEA arasındaki etkileşimler doğru yönetilmelidir.

Antiretroviral tedaviye bağlı hepatotoksisite

NRTI grubundaki eski ilaçlar (d4T, ddI, AZT) mitokondriyal toksisite yapabilir. Nevirapin ve efavirenz hipersensitivite ve kolestatik hasara yol açabilir. Yeni nesil ART'lere bu risk daha düşüktür.

Non-alkolik yağlı karaciğer

HIV enfeksiyonunda prevalansı %20-60 arasındadır. Patogenezinde metabolik sendrom ve kronik yangı önemli bir role sahiptir. Spesifik farmakolojik tedavisi yoktur; yaşam tarzında değişiklik yapılması önerilir.

Alkolik karaciğer hastalığı

HIV ile yaşayan bireylerde siroz ve HSK'nın önde gelen nedenlerinden biridir.

Fırsatçı enfeksiyonlar ve AIDS kolanjiyopatisi

Bağıışıklığın ileri düzeyde baskılandığı durumlarda CMV, MAC ve paraziter enfeksiyonlar safra yolları ve karaciğeri etkileyebilir.

Hepatoselüler karsinom

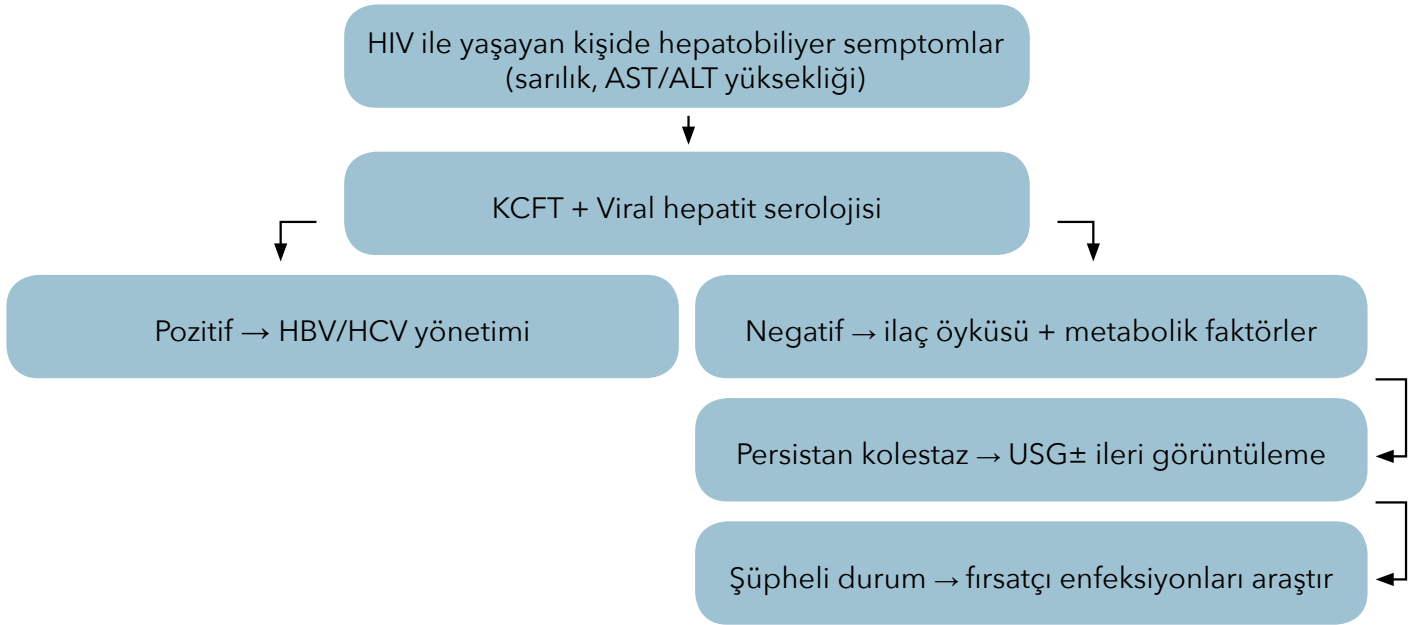
HIV ile yaşayan bireylerde risk 3 kat artmıştır. Tarama 6 ayda bir USG ± AFP ile yapılmalıdır.

Yönetim İlkeleri

Semptomdan tanıya algoritmik yaklaşımlar hasta yönetiminde sıkça kullanılmaktadır. ART'ye bağlı hepatotoksisitenin yönetiminde bulguların şiddetine göre ilaç değiştirilmeli ya da kişi yakından izlenmelidir. HBV/HCV koenfeksiyonu olan olgularda tedavi rejimini seçerken mutlaka ilaçlar arasındaki etkileşimler kontrol edilmelidir. NAFLD'de yaşam tarzının değiştirilmesi, alkol kullanımının bırakılması ve metabolik risk faktörlerinin kontrolü önemlidir. HSK riski taşıyan tüm hastalarda düzenli tarama yapılmalıdır.

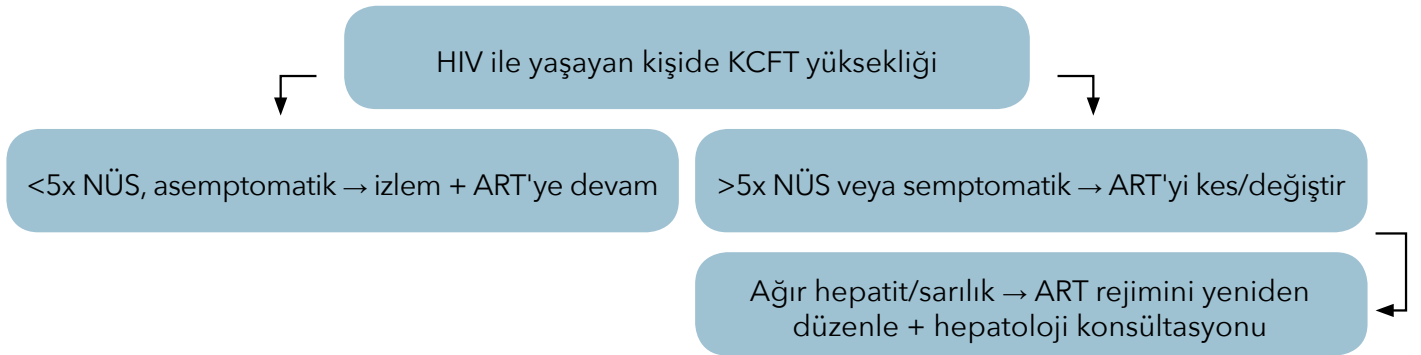
Sonuç

HIV ile yaşayan kişilerde hepatobiliyer komplikasyonlar birden çok faktöre bağlı olup, mortalite ve morbiditede belirleyici rol oynamaktadır. Klinik pratikte semptomdan tanıya hızlı algoritmalar, ART'ye bağlı hepatotoksisitenin yönetimi ve koenfeksiyonlarda ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması kritik öneme sahiptir. Düzenli izlem, hepatit için aşıla şemasının tamamlanması ve yaşam tarzının değiştirilmesi komplikasyonların önlenmesinde temel yaklaşımlardır.



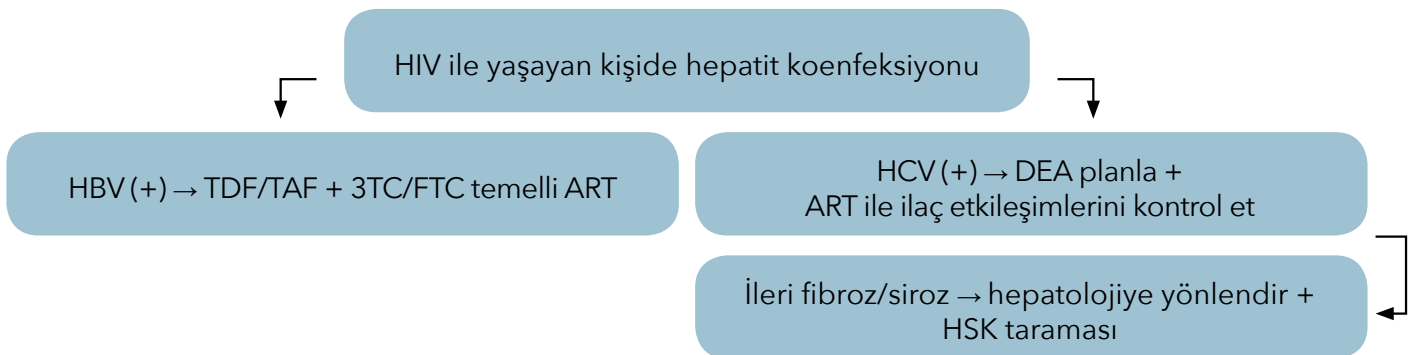
Algoritma 11.1. HIV ile yaşayan kişilerde hepatobiliyer semptomların yönetimi

ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartam aminotransferaz; HBV, hepatit B virüsü; HCV, hepatit C virüsü; KCFT, karaciğer fonksiyon testleri; USG, ultrasonografi



Algoritma 11.2. Antiretroviral tedavi ile ilişkili hepatotoksitenin yönetimi

ART, antiretroviral tedavi; KCFT, karaciğer fonksiyon testleri; NÜS, normalin üst sınırı



Algoritma 11.3. HIV + HBV/HCV koenfeksiyonunda yönetim

3TC, lamivudin; ART, antiretroviral tedavi; DEA, doğrudan etkili antiviral; FTC, emtrisitabin; HBV, hepatit B virüsü; HCV, hepatit C virüsü; HSK, hepatoselüler karsinom

Tablo 11.6. HIV ile Yaşayan Kişilerde Karaciğer Hastalığı Riskini Artıran Faktörler

Faktör	Açıklamalar
HIV ile ilişkili faktörler	» Hepatositlere doğrudan hasar » Oksidatif strese artış » Virüsün karaciğer üzerindeki doğrudan etkisine bağlı metabolik değişiklikler » Bağışıklık sistemi ile ilişkili hasarlar » İnce bağırsakta CD4+ T lenfositlerinin azalması ve mikrobiyal translokasyon » Sistemik yangı » Hücrel yaşlanma » Karaciğerin non-parankimal hücrelerinde pro-fibrojenik ve pro-inflamatuvar etkiler
Antiretroviral tedavi ile ilişkili faktörler	» Antiretrovirallerin hepatotoksitesi » İlaç etkileşimleri » Antiretrovirallere bağlı metabolik değişiklikler » Bağışıklığın yeniden yapılanması
Hasta ile ilişkili faktörler	» Viral hepatitlerle koenfeksiyon » Alkol kullanımı » Yaşlanma » Uyuşturucu madde kullanımı » Obezite, insülin direnci, diyabet ve dislipidemi

ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

HIV enfeksiyonu, ART sayesinde kronik bir hastalık haline gelmiş olsa da, bağışıklık sisteminin baskılanması, fırsatçı enfeksiyonlar, maliniteler ve tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle üriner sistemi etkileyen çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu bölümde, HIV ile yaşayan bireylerdeki ürolojik komplikasyonlara yaklaşım özetlenmiştir.

Böbrek fonksiyonunda bozukluklar

HIV ile yaşayan kişilerde böbrek hastalıkları; HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN), immün kompleks glomerülopatileri, ART ile ilişkili nefrotoksisite, fırsatçı enfeksiyonlar ve obstrüktif üropatiler başta olmak üzere geniş bir spektrumu kapsar. Hematüri taraması için idrar çubuk testi kullanılmalıdır. Proteinüri taramasında da idrar çubuk testi yapılmalı, eğer $\geq 1+$ pozitiflik varsa; glomerüler hastalık açısından İA/K ve hem glomerüler hem de tübüler hastalık açısından İP/K değerlendirilmelidir. Kalıcı mikroskopik hematüri varlığında, uygun yaş gruplarında ürolojik kanser açısından değerlendirme ile birlikte ultrasonografi yapılması ve izole mikroskopik hematürinin ise yıllık olarak idrar analizi, eGFR ve kan basıncı takibi ile izlenmesi önerilmektedir. HIV ile ilişkili böbrek hastalığı yönetimi Tablo 11.7'de özetlenmiştir.

ART ile ilişkili ürolojik komplikasyonlar

Proteaz inhibitörleri (özellikle IDV ve ATV) kristalüri, kristal nefropatisi ve interstisyel nefropatiye yol açabilirken, dolutegravir, biktgravir, kobisistat, rilpivirin ve ritonavir kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatinin düzeyinde artışa ve eGFR'de yalancı düşüşe (10–15 mL/dk veya %25'e

kadar) neden olabilir. Proksimal renal tübülopati testleri için endikasyonlar; eGFR'de ilerleyici düşüş ve eGFR'nin <90 mL/dk olması, eGFR <60 mL/dk düzeyinde stabil seyretse bile böbrek yetmezliği olması, tübüler proteinüri, doğrulanmış hipofosfatemi ve/veya İP/K oranında artış olmasıdır. ART ile ilişkili böbrek hastalıklarının yönetimi Tablo 11.8'de özetlenmiştir.

Mesane fonksiyonunda bozukluklar

HIV ile enfekte olup işeme yakınmaları ile başvuran kişilerin yaklaşık %60'ında zeminde nörolojik bir neden bulunmakta, bu olguların büyük bölümünde AIDS'e bağlı fırsatçı enfeksiyonlar veya maliniteler bu duruma eşlik etmektedir. Üriner retansiyon, HIV ile ilişkili en sık görülen işeme bozukluğu olup, olguların yarısından fazlasında tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra detrusor hiperrefleksi ve çıkış obstrüksiyonu da ürodinamik incelemeler sırasında sık tespit edilen diğer bozukluklardır. Nörojenik mesane disfonksiyonu HIV'e bağlı ansefalit, miyelit, akut polinörit, serebral toksoplazmoz ve herpetik asendan miyelit gibi tablolarla ilişkili olabilir. Mesane çıkışında obstrüksiyon HIV ile yaşayan erkeklerde retansiyon olgularının %20'sinden azını oluşturmaktadır; ancak ART ile yaşam süresi uzayan hastalarda benin prostat hiperplazisine bağlı işeme yakınmalarının sıklığında belirgin artış beklenmektedir. Nadir de olsa, AIDS evresindeki hastalarda non-Hodgkin lenfoma veya Toxoplasma gondii'nin mesane tutulumu gibi olağandışı etkenler de işeme bozukluklarına yol açabilmekte, bu olgularda tanı için sistoskopik biyopsi gerekebilmektedir. ART kullanan hastalarda da işeme bozuklukları devam edebilir. Bu durum sıklıkla kronik yangı, uzun süreli immün aktivasyon veya eşlik eden komorbiditelere bağlanmaktadır. Klinik değerlendirmede ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve gerekli olgularda ürodinamik çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonları

HIV ile enfekte kişilerde üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), immün yetmezliğin derecesi ve ek risk faktörlerine bağlı olarak genel popülasyona kıyasla daha sık görülmekte ve daha ağır seyirli olmaktadır. En sık etken Escherichia coli olup, bunu Klebsiella spp. gibi diğer Gram negatif enterobakteriler izler. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ise Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Enterococcus spp., Staphylococcus aureus ve Candida türleri de etken olabilir. Bağışıklığın ileri düzeyde baskılandığı durumlarda, CMV, adenovirüs, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus spp., Blastomyces, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jirovecii, Mycobacterium tuberculosis ve M. avium complex gibi fırsatçı patojenler de üriner sistem tutulumu yapabilir. Sahra altı Afrika'da AIDS hastalarında tüberküloz epididimit sık rapor edilmekte; ayrıca H. capsulatum ve CMV, testis veya epididimde enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Erkeklerde akut bakteriyel prostatit, nadiren prostat apsesi, epididimo-orşit ve belirgin alt üriner sistem semptomları HIV ile ilişkili diğer ürolojik komplikasyonlar arasında sayılır. HIV ile yaşayan bireylerde üriner tüberküloz daha sık görülmekte ve genellikle atipik seyretmektedir. En yaygın bulgular hematüri, dizüri, böğür ağrısı ve steril piyüri olup, ateş veya kilo kaybı da bunlara eşlik edebilir. Tanıda altın standart 3-6 ardışık sabah idrar kültürüdür; ancak sonuç süresinin uzunluğu nedeniyle PZR temelli testler giderek daha fazla kullanılır olmuştur. Görüntüleme yöntemlerinde kalın duvarlı kortikal lezyonlar, hidronefroz veya perirenal koleksiyonlar saptanabilir. Tedavide standart 6 aylık antitüberküloz rejimler uygulanmakta; obstrüksiyon veya apse varlığında ise cerrahi girişim veya

direnaj gerekebilmektedir. HIV ile yaşayan kişilerde üriner semptomlar geliştiğinde mutlaka uygun mikrobiyolojik inceleme yapılmalı, tedavi kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre planlanmalı ve kateter kullanımı mümkün olduğunca sınırlandırılmalıdır.

Diğer ürolojik komplikasyonlar

Maliniteler HIV ile ilişkili ürolojik komplikasyonların diğer önemli bir boyutunu oluşturur. Kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfoma mesane veya üst üriner sistemde kitleler oluşturarak obstrüksiyon ve hematüriye yol açabilir. Renal hücreli karsinomun insidansı, klinik bulguları ve prognozu HIV negatif popülasyondakine benzer olmakla birlikte, mesane kanseri HIV ile yaşayan kişilerde daha genç yaşta ortaya çıkmakta ve lokal nüks ile metastaz riski daha yüksek seyretmektedir. HIV ile yaşayan erkeklerde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte prostat kanseri daha sık görülür olmuştur. Gecikmiş başvuru, bağışık yetmezlik, ilaç etkileşimleri ve kemoterapinin CD4+ T lenfositlerinin sayısı ile viral yük üzerindeki olumsuz etkileri tedavinin yönetimini güçleştirse de, HIV ile yaşayan kişilerde de tedavi HIV negatif kişilerdekine benzer şekilde uygulanmalıdır. HIV ile yaşayan erkeklerde erektil disfonksiyon da sık görülen bir sorundur ve gelişiminde HIV'in nörolojik, vasküler ve hormonal etkileri, ART'nin metabolik yan etkileri ile psikososyal faktörler rol oynar. Erektil disfonksiyon prevalansının yüksek olduğu ve yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle takip sürecinin bir parçası olarak erektil disfonksiyonun, Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5) gibi geçerli ölçeklerle değerlendirilmesi önerilmektedir. Hipogonadizm veya hormonal yetersizlik bulguları (azalmış gece ereksiyonları, libido kaybı, testis hacminde küçülme, ejakülat hacminde azalma vb.) saptandığında LH, FSH, total ve serbest testosteron gibi hormon düzeyleri ölçülerek değerlendirme yapılmalı ve doğrulanmış olgular endokrinoloji veya androlojiye yönlendirilmelidir. Hormonal bozukluk yoksa psikososyal faktörler, ürogenital enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar ve yaşam tarzına ait etkenler de dikkate alınarak uygun şekilde yönetilmelidir.

Ürolojik Komplikasyonlara Pratik Yaklaşım

Üroloji pratiğinde sifiliz, gonore, klamidy enfeksiyonu, genital herpes, lenfogradüloz venereum ve şankroid gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda; yaygın veya tekrarlayan genital siğiller, genitoüriner tüberküloz ve sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlarda; Kaposi sarkomu, testis lenfoması ve HPV ile ilişkili anogenital maliniteler gibi ürogenital malinitelerde ve açıklanamayan nörojenik mesane veya üriner retansiyon tablolarında HIV testi istenmesi mutlaka akılda tutulmalıdır. İlk değerlendirme ayrıntılı ürolojik ve cinsel öykü, fizik muayene, idrar analizi, idrar kültürü ve böbrek fonksiyon testlerini içermelidir. Özellikle CD4+ T lenfosit sayısı düşük olan bireylerde komplike veya atipik üriner sistem enfeksiyonları daha sık görülebilenken, PI ve TDF gibi bazı antiretroviral ilaçlar nefrolitiazis ve nefrotoksisite gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Erektil disfonksiyon, libidoda azalma ve diğer cinsel işlev bozuklukları ise yalnızca hormonal veya vasküler nedenlere değil, psikososyal faktörlere, kronik yangıya ve antiretroviral tedaviye bağlı metabolik değişikliklere de bağlı olabilmektedir. Ayrıca HPV ile ilişkili genital lezyonlar, penis ve anal bölge kanserleri başta olmak üzere çeşitli ürogenital maliniteler HIV ile yaşayan kişilerde daha sık görüldüğünden, persistan veya atipik lezyonların dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Bu nedenle, HIV ile yaşayan kişilerde ürolojik komplikasyonların yönetimi enfeksiyon hastalıkları, üroloji, gerektiğinde onkoloji, psikiyatri ve diğer ilgili disiplinlerin iş birliğini gerektiren multidisipliner bir yaklaşım ile yürütülmelidir.

Tablo 11.7. HIV ile ilişkili böbrek hastalıklarının yönetimi ⁽ⁱ⁾

Böbrek hastalığının ilerlemesinin engellenmesi	Yorum
Antiretroviral tedavi	HIVAN ⁽ⁱⁱ⁾ veya HIV immün kompleks hastalığı şüphesi varsa, derhal ART'ye başlanmalıdır. Histolojik tanıyı doğrulamak için böbrek biyopsisi önerilir.
Hipertansiyon ve/veya proteinüri saptanması durumunda ACE inhibitörlerinveya anjiyotensin-II reseptör antagonistleri başlanmalı	Tedaviye başlarken veya ilaç dozunu dozu artırırken eGFR ve potasyum düzeyini yakından izlenmelidir. Hedeflenen kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.
Genel önlemler: » NSAİİ dahil nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı; gerekli durumlarda ilaç dozları ayarlanmalı » Yaşam tarzı değişiklikleri (sigara, vücut ağırlığı, diyet) » Dislipidemi ve diyabetes mellitus tedavisi yapılmalıdır.	KBH ve proteinüri, kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörleridir. Diyabetes mellitus ve proteinüri ve/veya eGFR < 30 olanlarda aspirin tedavisi düşünülmelidir.

⁽ⁱ⁾ Bir nefrolog ile birlikte ortak yönetim,

⁽ⁱⁱ⁾ Siyah etnik köken ve İAP/K > 30 mg/mmol ve hematüri olmaması durumunda şüphelenilmeli.

ALT, alanin aminotransferaz; ART, antiretroviral tedavi; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HIVAN, HIV ile ilişkili nefropati; KBH, kronik böbrek hastalığı; NSAİİ, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar; SGLT2, sodyum-glikoz taşıyıcı protein 2; ÜNS, üst normal sınır

Tablo 11.8. ART ile ilişkili böbrek hastalıklarının yönetimi

Böbrek hastalığına yönelik bulgular	ART	Yönetim
Aşağıdakilerin herhangi bir kombinasyonu ile birlikte proksimal tübülopati : » Proteinüri (idrar çubuk testi ≥ 1 veya İP/K > 15 mg/mmol), » eGFR düzeyinde ilerleyici azalma (eGFR < 90ml/dk), » Fosfatüri ve hipofosfatemi, » DM olmadan glikozüri	TDF	Böbreğe bağlı kemik hastalığı açısından ALP, D vitamini, PTH, KMD istenir. Belgelendirilmiş tübüler proteinüri ve/veya glikozüri varsa, eGFR'de ilerleyici düşüş var ve başka bir neden bulunamıyorsa, renal kökenli hipofosfatemi doğrulanmış ve başka bir neden yoksa, idrarda fosfat atılımında artışa osteopeni/osteoporoz eşlik ediyorsa TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejime geçilir.
Nefrolitiazis: Kristalüri, hematüri (genellikle mikroskopik hematüri bulunmaktadır), pyüri, böğür ağrısı, akut böbrek yetmezliği	ATV [DRV] IDV	Tam idrar tahlili, renal görüntüleme (bilgisayarlı tomografi dahil) yapılmalıdır. Nefrolitiazisin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Doğrulanmış nefrolitiazis veya tekrarlayan böğür ağrısı ve/veya hematüri varsa ATV/IDV kesilir.

Böbrek hastalığına yönelik bulgular	ART	Yönetim
İnterstisiyel nefrit: eGFR’de ilerleyici azalma, tübüler proteinüri/hematüri, akut eozinofilüri, lökosit silendirleri	ATV IDV	Üriner sistem ultrasonografi yapılmalı ve nefrolojiye yönlendirilmelidir. eGFR’de ilerleyici azalmayı açıklayacak başka neden yoksa ATV/IDV kesilmelidir.
Yukarıdakilerden herhangi birinin olmadığı eGFR’de ilerleyici azalma	TDF PI/r	KBH için risk faktörleri değerlendirilir. Proksimal renal tübülopati/Fanconi sendromu açısından tetkik edilmelidir. İA/K, İP/K, üriner sistem USG istenir. Potansiyel nefrotoksik ART, ilerleyici azalmayı açıklayacak başka neden yoksa kesilebilir.

ALP, alkalen fosfataz; ART, antiretroviral tedavi; ATV, atazanavir; DM, diyabetes mellitus; DRV, darunavir; eGFR, tahmini glomerül filtrasyon hızı; IDV, indinavir; İP/K, idrar proteini/kreatinin; KMD, kemik mineral dansitesi; PTH, parat hormon; TAF, tenofovir alafenamit fumarat; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; USG, ultrasonografi.

GENİTOÜRİNER KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

HIV ile yaşayan kişilerde görülen genitoüriner sistem komplikasyonları, tanıdan tedaviye tüm aşamalarda hassas bir değerlendirme gerektirir. Bu kişilerde enfeksiyonların belirti ve bulguları HIV negatif kişiler göre daha yaygın, atipik seyirli ve tedaviye dirençli olabilmektedir. Özellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, mekanik bariyerin zarar görmesi ve genital bölgedeki lökosit konsantrasyonunda artış gibi çeşitli mekanizmalarla hem HIV’in edinilmesi hem de bulaştırılması açısından kolaylaştırıcı bir faktördür. Bu nedenle, genitoüriner sistemde gelişen komplikasyonların hızlı ve doğru yönetimi, HIV ile enfekte bireylerin sağlığı kadar toplum sağlığı açısından da kritik bir öneme sahiptir.

Bu bölümde, HIV ile yaşayan bireylerde genitoüriner sistemde görülebilecek komplikasyonların tanı ve tedavisinde zaman kazandırabilecek bir yaklaşım sunulmaktadır (Tablo 11.9, 11.10, 11.11). Tarama ve tedavi yaklaşımlarına dair detaylar rehberin farklı bölümlerinde ele alınmakta olup, burada esas olarak semptom temelli karar sürecine odaklanılacaktır.

Tablo 11.9. HIV ile yaşayan bireylerde genitoüriner sistemde görülebilecek komplikasyonların değerlendirilmesi

Semptom / Klinik Durum		Olası Tanılar	Yorum	
Ağrı, dizestezi, kaşıntı	Ağrısız lezyon	Sifilis, LGV, uyuz*, molluskum kontagiyozum ve HPV	HSV lezyonları üretraya bitişik veya üretra içindeyse, dizüriye ve üretrite yol açabilir.	
	Ağrı, dizestezi	HSV 1-2, <i>Haemophilus ducreyi</i> (şankroid) Behçet sendromu, aftöz ülserler, Crohn hastalığının genital tutulumları	LGV ve şankroid, hassas lenf düğümleri ile karakterizedir. Tedavi edilmeyen hastalarda spontan rüptür gözlenebilir. Anal cinsel ilişki yoluyla bulaşan maymun çiçeği vakalarında rektal ağrı görülebilir. Diğer bölgelerdeki lezyonları değişken derecede ağrıya neden olabilir.	
	Anal/Rektal ağrı	M çiçeği** Proktit- <i>N. gonorrhoeae</i> , LGV, HSV Enterik patojenler (<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i>) Anal apse, fistül	HSV veya sifilis hastalarında kaşıntı görülebilir, ancak bu durumlar için karakteristik bir bulgu değildir. Ağrı ve kaşıntı gibi semptomlar HSV nüksünün başlangıç döneminde, klinik olarak tanınabilir bir HSV lezyonunun gelişmesinden önce ortaya çıkabilir.	
	Kaşıntı	Deride mantar enfeksiyonları Uyuz* Pedikülozis pubis		
Anogenital Lezyon ^{1,2}	Ön tanı	Özellik	Tanı/ Yaklaşım	Yorum
Vezikül	HSV, (nadir: VZV)	Eritemli zemin üzerinde püstül ve veziküllerle karakterizedir. Çok sayıda ve sıkı gruplar şeklinde lezyonlar sık görülür.	Klinik tanı HSV PZR Tzanck testi Viral kültür Serolojik testler	Genital herpes şüphesi olan tüm hastalarda, genital örneklerde NAAT kullanılarak doğrulama yapılması önerilir Serolojik testler tek başına tanısal olmayıp, tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilir. Bulaşma riski, prodrom ve lezyonların nüksü döneminde en yüksektir. Bu süre zarfında cinsel temastan kaçınılması tavsiye edilmelidir. Proktite ve üretrite yol açabilir, detaylı fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Ancak asemptomatik hastalarda tarama yapılmasına gerek yoktur. Genital herpes, HIV replikasyonunu aktive eder ve cinsel partnerlere HIV bulaşmasını kolaylaştırabilir. Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonu da HSV nüksünü tetikler. Ancak sadece HIV edinme veya bulaştırma riskini azaltmak için baskılayıcı tedavi verilmesi önerilmez. CD4+ T lenfosit sayısı normal aralıktaki ve viral yükü tespit edilemeyen hastalarda, HSV enfeksiyonunun tedavisinde, HIV negatif olanlarla aynı protokol izlenebilir. İleri evre HIV enfeksiyonu olanlarda tedavi dozunun iki katına çıkılması ve tedavi süresinin uzatılması düşünülebilir.

Anogenital Lezyon ^{1, 2}	Ön tanı	Özellik	Tanı/ Yaklaşım	Yorum
Ülser	<i>Treponema pallidum</i> (şankır)	Sifilitik şankırlar genellikle tekildir, ancak nadiren çift olarak da görülebilirler. (Yuvarlak, 1-2 cm çapında, kenarları düzgün ve sert) Sekonder sifilizin lezyonları vücudun herhangi bir yerinde, maküler lezyonlar olarak başlayıp ince, çevresel pullanmayla birlikte pigmentli papüllere dönüşür. Kalça, genital bölge gibi sıcak ve nemli bölgelerde, kondiloma lata olarak bilinen sekonder sifilisin kendine özgü lezyonları gelişir. Bunlar, spiroketlerle dolu, kabark, nemli nodüller veya plaklardır ve hayli bulaşıcıdır.	Serolojik Yöntemler (VDRL/ RPR/TPHA/ ELISA) Seroloji dışı yöntemler Karanlık alan mikroskopisi Doğrudan floresan mikroskopisi PZR	HIV ile yaşayan ve sifilis bulaşması açısından risk bulunan herkese yıllık tarama önerilir. HIV enfeksiyonu olan kişilerde treponemal ve nontreponemal serolojik testlerin yorumlanması, HIV negatif kişilerdeki ile aynıdır. Klinik bulgular sifilis belirtisi gösterse de, serolojik testler reaktif değilse veya yorumlanamıyorsa, tanı için alternatif testler (örneğin, lezyon biyopsisi, karanlık alan incelemesi veya lezyon materyalinin PZR ile incelenmesi) yararlı olabilir. Başarılı tedavi, klinik semptomları ortadan kaldırır ve 6-12 ay içinde VDRL/RPR titrelerinde dört kat azalma beklenir. VDRL testinde dört kat azalma sağlanamıyorsa, beyin omurilik sıvısının incelenmesi düşünülmelidir.
	HSV	Tipik lezyonu olan vezikül ve püstüllerin birleşmesiyle çeşitli şekil ve boyutlarda hassas ülserler gözlemlenir.	NAAT	HIV ile yaşayan kişilerde ilk atakta veya nüks durumunda yaygın genital ülserasyon gelişebilir.
	<i>Haemophilus ducreyi</i> (şankroid)	Boyut olarak sifilitik şankırlarla benzer, ancak kenarları pürüzlü ve çukurlaşmıştır. Ülser tabanı nekrotiktir ve pürülan eksüda içerir. Sifilis şankırının aksine sert değildir (yumuşak şankır-ulcus molle) ve ağrılıdır. Ağrılı ve fluktuasyon veren, tedavi edilmezse kendiliğinden drene olabilen LAP eşlik edebilir.	NAAT Histopatoloji	Nadir görülen bir enfeksiyon olduğu için, sendromik yaklaşımla şankroid tedavisi yalnızca vakaların bildirildiği coğrafi bölgelerde önerilir. HIV ile yaşayan kişilerde şankroid tedavisinin başarısız olma ve ülserlerin yavaş iyileşme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle tekrarlayan veya daha uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

Anogenital Lezyon ^{1, 2}	Ön tanı	Özellik	Tanı/ Yaklaşım	Yorum
Ülser	LGV ³	Erken aşamasında genellikle asemptomatik olan ve fark edilmeden düzelen küçük bir papül veya nadiren HSV benzeri bir ülser oluşturabilir. Ağrılı inguinal LAP eşlik eder	NAAT Histopatoloji	En yaygın kliniği proktit /proktokolit olup ESE'lerde ve anal cinsel ilişki öyküsü olan kadınlarda görülür. Anorektal ağrı, kanlı pürülan akıntı ve rektal kanama gibi şiddetli semptomlarla karakterize olabilir Asemptomatik bireylerde, maruz kalma durumuna göre genital ve rektal bölgelerden alınan örneklerle yıllık tarama yapılabilir. Tedaviye başladıktan sonra 7 gün boyunca cinsel aktiviteden kaçınılmalıdır. Enfekte kişiler, semptomlar ortadan kalktıktan ve cinsel partnerleri tedavi edildikten sonra cinsel aktiviteye yeniden başlayabilirler.
Siğil	HPV	Düz veya nispeten göze çarpmayan papüllerden verrüköz, pediküllü veya büyük karnabahar benzeri kitlelere kadar geniş bir yelpazede olabilir ve hepsi kondiloma aküminata olarak adlandırılır.	Klinik tanı Servikal, vajinal, anal ve orofaringiyal sürüntü örneklerinde sitolojik inceleme	Vakaların %95'inden fazlası genotip 6 ve 11'den kaynaklanır. Anorektal semptomlar mevcut olduğunda veya anal sınırdan tam olarak görüntülenemeyen dış siğiller olduğunda anorektal muayene ve proktoskopi önerilir. Vulvovajinal semptomlar varsa spekulum eşliğinde ayrıntılı pelvik muayene yapılmalıdır. Tipik anogenital siğiller için biyopsi gerekli değildir; ancak tanısız belirsizlik veya prekanseröz lezyon ya da kanser şüphesi varsa önerilir. HPV'nin tespiti veya tiplendirilmesi, servikal kanser tarama ve yönetimi kapsamında kullanımla sınırlı olup, semptomatik olgularda tedaviyi etkilemez ve rutin uygulamada önerilmez.

ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; ESE, erkekle seks yapan erkek; HIV, human immunodeficiency virus (insan bağışık yetmezlik virüsü); HPV, human papilloma virus (insan papilloma virüsü); HSV, herpes simpleks virüsü; LAP, lenfadenopati; LGV, lenfogradüloz venereum; NAAT, nükleik asit amplifikasyon testi; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu; RPR, Rapid Plasma Reagin; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory

¹Detaylı klinik muayene ile çoğu lezyonun ön tanısı klinik olarak koyulabilir. Ancak her bir patojene bağlı belirtiler, bulgular ve görünüm değişiklik gösterebilir ve birden fazla organizmayla eş zamanlı enfeksiyon da meydana gelebilir. Ayrıca, HIV ile yaşayan kişilerde, klinik seyrin daha yaygın ve şiddetli olması da dâhil olmak üzere atipik klinik tablolar görülebilir. Dolayısıyla, genital lezyonların etiolojisinin yalnızca öykü ve fizik muayeneye dayanarak belirlenmesi, yanlış tanı ve uygunsuz tedavi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, şüphelenilen bir tanıyı desteklemek için tanısız test yapılması önemlidir. Tanı koyulamayan atipik lezyonlardan biyopsi alınması önerilir.

²Dünya Sağlık Örgütü, laboratuvar testleri için kapasitenin sınırlı olduğu durumlarda, genital ülseri olan kişilere sendromik yaklaşım uygulayarak HSV ve sifilis (son 90 gün içerisinde tedavi öyküsü yoksa) için aynı gün tedavi verilmesini önermektedir.

³Vaka bildirimlerinin olduğu coğrafi bölgelerde ve/veya popülasyonlarda lenfogradüloz venereum tanısının moleküler testler yapılarak doğrulanması önerilir.

* Uyuz enfestasyonunun lezyonları, papüllerden, çevresinde kabuk bulunan nodüllere kadar çeşitlilik gösterir. Kaşınma ile bu lezyonlar sıklıkla ekzorsasyonlar veya likenifikasyon ile değişime uğrar.

** M çiçeği lezyonları papüler, püstüler, umbilikasyonlu veya ülserli olabilir. Tek lezyonlar veya lezyon kümeleri olarak ortaya çıkabilirler ve anogenital bölge, rektum, orofarenks veya yüzün içinde ve çevresinde görülürler. Lezyonlar aynı anda farklı evrim aşamalarında gözlenebilir.

Tablo 11.10. Vajinitler^{(i), (ii)}

Semptom	Ön tanı	Yaklaşım
Vajina ve vestibül duvarlarını kaplayan ince, beyaz, homojen akıntı Rahatsız edici, balık kokusuna benzer koku	Bakteriyel vajinoz	Asemptomatik hastada teste gerek yoktur. Klinik tanıda Amsel skorlamasında dört kriterden üçünün pozitif bulunması (Gri beyaz, kokulu akıntı, vajinal pH >4,5, taze preparatta clue hücrelerinin görülmesi, pozitif Whiff testi); Gram boyalı smear yapılabiliriyorsa Nugent skorlaması, Hay Ison kriterleri kullanılabilir NAAT Partner tedavisi önerilmez
Kalın peynir kıvamında az miktarda kokusuz ve yapışkan akıntı Vulvar eritem ve kaşıntı, ödem Vulvar fissür, uydu lezyonlar Yüzeysel disparoni Dizüri	Vulvovajinal kandidiyazis (VVK) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Asemptomatik hastada teste gerek yoktur Mikroskobi-Tomurcuklanan maya, veya psödohif görülmesi Tekrarlayan/tedaviye yanıtız olgularda tanıda kültür veya PZR ile klinik tanının doğrulanması önerilir. Tedaviye yanıtız vakalarda antifungal direnç testi düşünülebilir Komplike VVK'li hastaların cinsel partnerlerinin tedavi edilmesini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır
Sarı-yeşil renkli pürülan akıntı Vulvar irritasyon Kolposkopik bakıda "çilek serviks" görünümü Dizüri Disparoni Anormal vajinal koku	Trikomoniyazis	NAAT- Kaynaklar elveriyorsa ilk planda tercih edilmelidir Mikroskobi-Hareketli T. vaginalis görülmesi Hızlı antijen testleri Yüksek riskli hastalarda tarama yapılması ve semptom olmasa bile tedavi edilmesi önerilir. Partner tedavisi zorunludur. Eş zamanlı partner tedavisi ve tedavi tamamlanıp semptomlar geçene kadar cinsel ilişkiye ara verilmesi önerilir

NAAT, nükleik asit amplifikasyon testi; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu; vulvovajinal kandidiyaz, VVK.

⁽ⁱ⁾ Klinik tanı testlerinin (mikroskobi, pH ölçümü ve Whiff testi) yanı sıra NAAT ve kültür gibi diğer mikrobiyolojik testler ile tanının kesinleştirilmesi önerilir. Sendromik yaklaşım ve ampirik tedavi önerilmez.

⁽ⁱⁱ⁾ Vajinal akıntı yakınması ile başvuran cinsel aktivite gösteren kadınların servisit etkenleri (*Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae*) açısından da değerlendirilmesi gereklidir. NAAT ile test önerilir.

⁽ⁱⁱⁱ⁾ Kadınların yaklaşık %10-20'sinde vajinada *Candida* türleri ve diğer mayalar bulunur. Semptom veya bulgu yokken kültürle *Candida spp.* tespiti tedavi endikasyonu oluşturmaz.

Tablo 11.11 Üretral ve Servikal Enfeksiyonlar

Semptom	Ön tanı	Yaklaşım	Yorum
Erkek Üretral akıntı ¹ (berrak/ mukoid/pürülan), dizüri, üretral kaşıntı/yanma, meatal eritem, poliüri benzeri Epididimal hassasiyet	<i>C. trachomatis</i> (NGÜ'nün en sık nedeni) <i>N. gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trikomonas vaginalis</i> HSV üretriti Non-spesifik NGÜ (mikrobiyolojik etken saptanmayan) <i>E.coli</i> /diğer enterik bakteriler (özellikle anal cinsel ilişkide)	Üretral smear + gram boyama (pürülan akıntı varsa, PMNL artışı → üretrit doğrulayıcı) İlk idrar veya üretral sürüntüden NAAT → CT/NG/MG/TV için altın standart Üretral sürüntü kültürü (NG için antibiyotik direncinin değerlendirilebilmesi açısından faydalı) Üretral sürüntüde HSV PZR (şiddetli dizüri+ülser+sızı şeklinde ağrı varsa) İdrar kültürü (enterik patojen düşünülyorsa)	Partner taraması (son 60 gün) ve NG, CT, TV saptanırsa tedavi önerilir. MG için yakın dönemdeki partnerlerin taranması önerilir.
Kadın Servikal mukopürülan akıntı, postkoital kanama, servikal ödem / eritem, dizüri (vajinal semptomlarla birlikte), pelvik ağrı veya disparoni, anormal vajinal akıntı	<i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trikomonas vaginalis</i> HSV servisi Aerobik vajinit (AV)/BV ilişkili yangı PYH başlangıcı	Spekulum ile muayene; mukopürülan akıntının değerlendirilmesi Pelvik muayene + bimanuel muayene (PYH düşündüren hassasiyet varsa) Servikal veya vajinal sürüntüden NAAT (CT/NG/MG/TV için ilk basamak) Vajinal pH ve mikroskopik inceleme (BV/AV/kandida ayrımı) HSV PZR (şiddetli ağrı, ülser, vezikül varsa)	Partner taraması (son 60 gün) ve NG, CT, TV saptanırsa tedavi önerilir. MG için yakın dönemdeki partnerlerin taranması önerilir.

AV, aerobik vajinit; BV, bakteriyel vajinoz; CT, *Chlamydia trachomatis*; HSV, *Herpes simpleks virüsü*; NAAT, nükleik asit arama testi; MG, *Mycoplasma genitalium*; NG, *Neissera gonorrhoeae*; NGÜ, nongonokoksik üretrit; PMNL, polimorf nüveli lökosit; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu; TV, *Trichomonas vaginalis*

¹Üretritli erkeklerin çoğunda üretral akıntı görülür. Bu akıntının miktarı az ile çok, rengi ise berrak ile pürülan arasında değişkenlik gösterebilir. Gonore, klamidy veya diğer üretrit nedenlerinden kaynaklanan akıntıları klinik olarak ayırt etmek mümkün değildir.

* *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'in rektal ve orofaringiyal enfeksiyonları asemptomatik seyredebilir.

**HIV ile yaşayan kişilerin, potansiyel olarak maruz kalmış olabilecekleri bölgelerden alınan örneklerle (idrar, üretral, vulvovajinal, rektal ve/veya boğaz sürüntüsü) hem *C. trachomatis* hem de *N. gonorrhoeae* açısından taranması önerilir.

***Üretrit kliniğine erkeklerde proktit, prostatit, epididimit ve epididimoorşit; kadınlarda pelvik yangısal hastalık, ektopik gebelik ve infertilite gibi komplikasyonlar eşlik edebilir.

****Üretrit açısından değerlendirilen tüm erkeklerde ilk idrar örneği *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* açısından incelenmelidir. NAAT gonore için pozitifse, tedaviye başlanmadan önce kültür yapılmalıdır.

***** *Mycoplasma genitalium*, tekrarlayan üretrite yol açabilir. Üretriti olan erkek hastaların, tercihen makrolit direnci taraması da dâhil olacak şekilde *M. genitalium* için de NAAT ile tetkik edilmesinin klinik sonuçları iyileştirme olasılığı yüksektir. Makrolitler için direnç testi mevcut değilse, tedaviye, makrolit direnci olmayan komplike olmayan enfeksiyon için yapılan önerilere göre başlanması ve üç hafta sonra tedavi yanıtının değerlendirilmesi için testin tekrar edilmesi önerilir.

*****Tedaviye başlandıktan sonraki 7 gün boyunca ve partner tedavisi önerildiyse partnerin tedavisi tamamlanana kadar cinsel aktiviteden kaçınılması önerilir.

HIV İLE YAŞAYAN KADINLARDA MENOPOZ

Menopozun tanımı ve tanınması

Menopoz, 12 ay süreyle ardışık amenore varlığı ile tanımlanır ve genellikle 45-55 yaşları arasında ortaya çıkar. Menopozal geçiş sürecinde (perimenopoz) siklus düzensizlikleri, vazomotor semptomlar (ateş basması, terleme), uyku sorunları ve duygudurum değişiklikleri görülebilir. HIV ile yaşayan kadınlarda da tanı kriteri aynıdır; ancak amenore nedenleri (ilaç yan etkileri, düşük BKİ, sistemik hastalıklar) menopozla karışabilir. Bu nedenle menopoz tanısı, biyolojik yaş, klinik öykü ve gerekirse FSH, estradiol düzeyleri dikkate alınarak konulmalıdır.

Alternatif / Daha Erken Tanı Yaklaşımları

- EACS (2023): 45 yaşın üzerindeki kadınlarda ≥ 6 ay amenore + yüksek FSH değerleri menopoz tanısı için yeterli kabul edilmektedir.
- Semptom ve hormon kombinasyonu: Özellikle ateş basması, terleme ve uyku bozukluğu ile birlikte amenore varlığında menopoz düşünülmelidir.

HIV enfeksiyonunda erken ve prematür menopoz

HIV ile yaşayan kadınlarda erken menopoz (<45 yaş) ve prematür menopoz (<40 yaş) oranları HIV negatif kadınlara kıyasla daha yüksektir. Çalışmalarda prematür menopoz %7-12, erken menopoz %15-20 oranında bildirilmiştir (genel popülasyonda sırasıyla %1-2 ve %5 civarındadır). Ayrıca bu kadınlarda Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri daha erken düşmekte, bu da over rezervinin hızla azaldığını göstermektedir. Bu nedenle HIV ile yaşayan ve amenore veya menopozal semptomlarla başvuran tüm kadınlar, yaş sınırlaması yapılmaksızın kadın doğum hekimine yönlendirilmelidir; bu hekimlerce FSH testi ve gerekirse estradiol/AMH ölçümleri yapılmalıdır.

HIV enfeksiyonu, antiretroviral tedavi ve menopozun zamanlaması

HIV ile yaşayan kadınlarda:

- » Menopoz giriş yaşı, HIV negatif kadınlara kıyasla ortalama 2-3 yıl daha erkendir.
- » ART (antiretroviral tedavi) alan kadınlarda metabolik yan etkiler (lipodistrofi, insülin direnci, kardiyovasküler risk) menopoz dönemindeki değişimlerle birleşerek klinik tabloyu ağırlaştırabilir.
- » Kronik HIV enfeksiyonu ve inflamasyon süreci, over rezervini daha erken tüketebilir.
- » Sigara, düşük sosyoekonomik düzey, beslenme sorunları ve hepatit koinfeksiyonları da menopozu erken girişle ilişkilidir.

Menopoz semptomlarının tanısında zorluklar

HIV ile yaşayan kadınlarda vazomotor semptomlar (terleme, ateş basması) HIV ilişkili ateş, gece terlemesi veya ilaç yan etkileri ile karışabilir. Yorgunluk, depresyon, uyku bozukluğu gibi şikâyetler, HIV'in kendisine veya ART'nin yan etkilerine bağlı da gelişebilir. Bu nedenle, menopozal semptomların tanısı HIV ile yaşayan kadınlarda daha geç veya atipik olabilir. Semptomların şiddeti bazı çalışmalarda daha fazla, bazılarında benzer bulunmuştur; ancak erken menopoz sıklığı HIV ile yaşayanlarda daha yüksektir.

Tarama ve izlem

- » HIV ile yaşayan tüm kadınlar, rutin kontroller sırasında menstrual düzenleri hakkında mutlaka sorgulanmalıdır.
- » Düzensizlik, oligomenore veya amenore tarifleyen kadınlar kadın doğum hekimine yönlendirilmelidir.
- » Menopoza girmiş HIV ile yaşayan kadınlarda:
 - Kemik mineral yoğunluğu (DEXA): En geç menopoz sonrası başlangıçta yapılmalı, ardından 2-3 yılda bir, yüksek riskli kadınlarda yılda bir tekrarlanmalıdır.
 - Kardiyometabolik tarama (tansiyon, lipit profili, glukoz) yılda bir yapılmalıdır.
 - Servikal kanser taraması HIV negatif kadınlara göre daha sık olmalıdır (ör. her yıl ya da en fazla 3 yılda bir; ulusal programla uyumlu).
 - Meme kanseri taraması ulusal öneriler doğrultusunda (50 yaş sonrası 2 yılda bir mamografi) uygulanmalıdır.

Osteopeni ve osteoporoz

HIV enfeksiyonu ve ART, kemik mineral yoğunluğu kaybını hızlandırabilir. Postmenopozal HIV pozitif kadınlarda osteopeni ve osteoporoz prevalansı, HIV negatif akranlarından anlamlı olarak daha yüksektir. Özellikle tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren rejimler, kemik mineral kaybını artırabilir. Bu nedenle, HIV ile yaşayan postmenopozal kadınlarda DEXA taraması 2-3 yılda bir yapılmalıdır. Yüksek riskli kadınlarda (TDF kullanımı, düşük BKİ, kortikosteroid öyküsü) bu süre yılda bire indirilebilir.

Kemik koruyucu önlemler:

- » Günlük yeterli kalsiyum (1000-1200 mg) alımı
- » D vitamini desteği (serum düzeyine göre, genellikle 800-2000 IU/gün)
- » Düzenli ağırlık taşıyan egzersiz
- » Sigara ve alkolün bırakılması

Hormon replasman tedavisi ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler

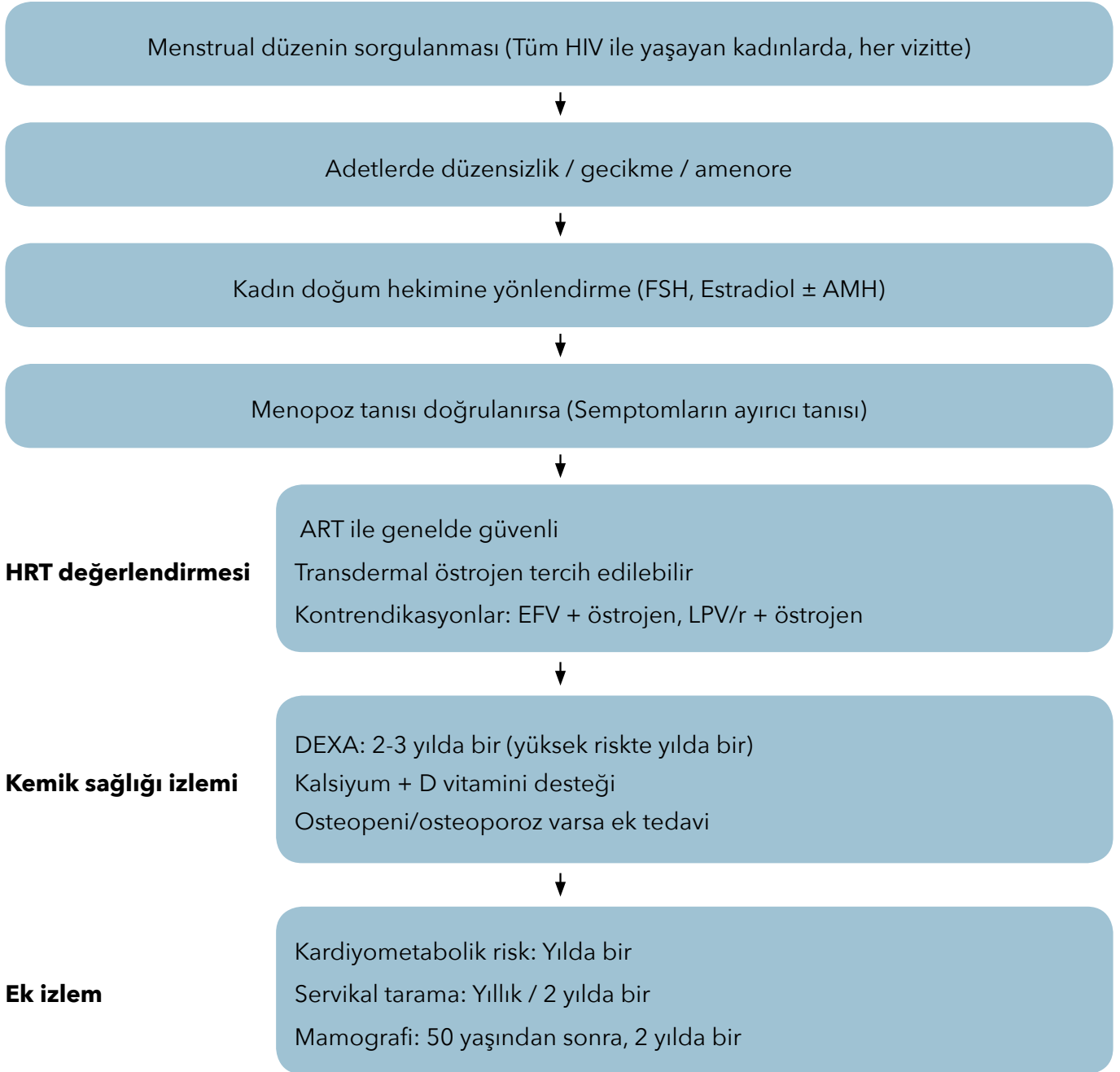
HIV ile yaşayan kadınlara, HIV negatif kadınlara kıyasla daha az sıklıkta hormon replasman tedavisi (HRT) başlanmaktadır. Bunun nedenleri arasında ilaç etkileşimleri endişesi, kardiyovasküler riskler ve klinisyenlerin çekinceleri yer alır. Ancak güncel veriler, ART rejimlerinin çoğunun, özellikle yeni nesil ilaçların HRT ile birlikte güvenle kullanılabildiğini göstermektedir. HRT kullanımında doz titrasyonu ve yakın klinik takip önemlidir. Transdermal östrojen preparatları karaciğer metabolizmasını bypass ettikleri için daha güvenli olabilir.

Genital kuruluk, cinsel işlev bozukluğu, üriner ve ürojinekolojik semptomlar için, başka bir kontraendikasyon (ör. meme kanseri) yoksa lokal vajinal östrojen preparatları güvenle kullanılabilir.

Kontrendikasyonlar/dikkatle kullanılacak kombinasyonlar

HIV ile yaşayan kadınlarda menopoz daha erken başlayabilir ve semptomların tanısı zorlaşabilir. Bu

grup, menstrual düzenin düzenli sorgulanması, amenore tanımlayan kadınların Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanına yönlendirilmesi, erken tarama, sık izlem, ART ile HRT arasındaki etkileşimlerin dikkatle değerlendirilmesi, kemik sağlığının kalsiyum ve D vitamini desteği ile korunması gereken özel bir hasta grubudur. HIV ile yaşayan bir kadında menopozun yönetimi, Şekil 11.4'de tanımlanmıştır.



Şekil 11.4. HIV ile yaşayan kadınlarda menopozun yönetiminin akış şeması

AMH, anti-Müllerien hormon; ART, antiretroviral tedavi; EFV, efavirenz; FSH, folikül stimüle edici hormon; HRT, hormon replasman tedavisi; LPV/r, lopinavir/ritonavir;

KAS VE İSKELET SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM

HIV enfeksiyonu etkin ART ile günümüzde kronik bir hastalık olmakla birlikte kas ve iskelet sistemi komplikasyonları önemli morbidite nedenlerindendir. Kronik yangı, ART'nin yan etkileri, endokrin ve metabolik bozukluklar ile yaşam tarzına ilişkin faktörler, osteopeni/osteoporoz, osteonekroz, artrit, miyopati, enfeksiyöz tutulum ve sarkopeniye yol açabilir.

Osteopeni/osteoporoz ve kırık riski

HIV ile yaşayan bireylerde osteopeni, osteoporoz ve kırık riski artmıştır. Antiretroviral tedavinin, özellikle de tenofovir temelli rejimlerin uzun süre kullanılması, ileri yaş, BKE'nin düşük olması, kadın cinsiyet ve sigara kullanımı başlıca risk faktörleridir. Yaşam tarzının düzenlenmesi ve yeterli kalsiyum ve D vitamini alınması korunma amaçlı temel yaklaşımlardır. Osteoporoz tarama ve yönetim algoritması Tablo 11.12'de özetlenmiştir.

Osteonekroz (Avasküler nekroz)

Osteonekroz, HIV ile yaşayan bireylerde genel toplumdakine göre daha sık görülür ve en sık femur başını tutar. Kronik yangı, hiperlipidemi, travma ve özellikle RTV/COBI ile birlikte kortikosteroid kullanımı başlıca risk faktörleridir. Kalça ağrısı, yürüme güçlüğü ve hareket kısıtlılığı tipik bulgulardır. Tanı ve yönetim yaklaşımı Tablo 11.13'te özetlenmiştir.

Artritler ve bağ dokusu hastalıkları

HIV ile ilişkili artritlerden otoimmün romatizmal hastalıklara kadar geniş bir klinik spektrum görülebilir. HIV ile ilişkili artrit genellikle seronegatif, asimetrik ve oligoartiküler olup, büyük eklemleri tutan, sıklıkla kendini sınırlayan bir seyir gösterir. Artrit değerlendirme algoritması Tablo 11.14'te özetlenmiştir.

Kas hastalıkları ve miyopatiler

HIV enfeksiyonu ve antiretroviral tedavi, yangısal miyopatiler, ilaç ile ilişkili miyotoksisite ve enfeksiyöz miyozit gibi sorunlara yol açabilir. Proksimal kaslarda güçsüzlük, miyalji ve kreatin kinaz değerlerinde yükselme tipik bulgulardır. ZDV, RAL, DTG ve statinler miyopatiye neden olabilir. Miyopati ve miyozit değerlendirme algoritması Tablo 11.15'te özetlenmiştir.

Enfeksiyöz kas ve iskelet tutulumları

HIV ile yaşayan bireylerde bağışık yetmezlik nedeniyle kas ve iskelet sistemi enfeksiyonları daha sık görülür ve atipik seyredebilir. Septik artrit ve osteomyelitte en sık etken Staphylococcus aureus olmakla birlikte gram-negatif basiller, tüberküloz basili ve atipik mikobakteriler de sorumlu olabilir. Bağışıklık sisteminin ileri düzeyde baskılandığı durumlarda (CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³) fungal enfeksiyonlar da akılda tutulmalıdır. Erken tanı ve uygun antimikrobiyal tedavi morbiditenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

Sarkopeni, kırılabilirlik ve düşme riski

Kronik yangı, ART'nin metabolik etkileri, hipogonadizm, D vitamini eksikliği ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak sık görülür. Bu durumlar düşme, kırık, fonksiyonel bağımlılık ve mortalite riskini artırır. Düzenli klinik değerlendirme, bireyselleştirilmiş egzersiz, beslenme desteği ve komorbiditelerin multidisipliner yönetimi temel yaklaşımı oluşturur.

Sonuç

HIV enfeksiyonunda kas ve iskelet sistemi komplikasyonlarının, erken tanı ve uygun yönetim ile morbidite ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri azaltılabilir. Klinik pratikte, semptomların dikkatle değerlendirilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve sistematik tanısal yöntemlerin uygulanması esastır (Tablo 11.16). Multidisipliner yaklaşım, hem enfeksiyon kontrolünü hem de kas ve iskelet sağlığını optimize etmek için kritik öneme sahiptir.

Tablo 11.12. HIV ile yaşayan kişilerde osteoporoz tarama ve yönetim algoritması

Basamak	Kriter / Durum	Önerilen Yaklaşım	Açıklama / Notlar
Tarama endikasyonu	» Erkek ≥ 50 yaş » Postmenopozal kadın	DEXA yapılmalı DEXA düşünülmeli	Rutin tarama önerilir Ek risk faktörleri osteoporoz gelişme riskini artırır
	» < 50 yaş ve aşağıdaki risk faktörlerinden biri mevcut: • TDF kullanımı • Düşük BKE • Kırık öyküsü • Kronik steroid kullanımı		
DEXA sonucu ve yönetim	Normal (T skoru > -1)	2-5 yılda bir DEXA tekrarı	Koruyucu önlemlerle izlem yeterlidir
	Osteopeni (T skoru -1 ila $-2,5$)	Yaşam tarzı değişikliği, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, gerekirse farmakolojik tedavi	Sigara ve alkol kısıtlanmalı, fiziksel aktivite teşvik edilmelidir
	Osteoporoz (T skoru $\leq -2,5$ veya kırık öyküsü mevcut)	Bisfosfonat veya denosumab tedavisi, ART rejiminin optimizasyonu	ART rejiminde TDF yerine kemik sağlığı açısından daha uygun ilaçların kullanılması değerlendirilebilir
İzlem ve değerlendirme	Tüm gruplar için	DEXA 1-2 yılda bir tekrarlanmalı	Tedavi uyumu, ilaç yan etkileri ve yeni kırık öyküsü sorgulanmalıdır

ART, antiretroviral tedavi; BKE, beden kitle endeksi; DEXA, Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; TDF, tenofovir disoproksil fumarat

Tablo 11.13. Osteonekroz (avasküler nekroz) yönetim algoritması

Aşama	Temel Bulgular/Durum	Önerilen Yaklaşım
Klinik şüphe	Kalça veya diz ağrısı, steroid kullanma öyküsü	İlk basamak direkt grafi
		Grafi normal ancak yüksek düzeyde şüphe → MRG yapılmalı
		Erken evre: Yük kısıtlaması, risk faktörlerinin kontrolü, ağrı yönetimi
Tanı doğrulandı	AVN erken veya ileri evre	İleri evre: Ortopedi konsültasyonu (osteotomi/total eklem protezi)
Tedavi	Steroid + RTV/COBI kullanımı	Kombinasyon tedavisi gözden geçirilmeli, mümkünse kesilmeli veya alternatif ilaçlara geçilmeli

AVN, avasküler nekroz; COBI, kobisistat; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; RTV, ritonavir

Tablo 11.14. Artrit değerlendirme algoritması

Eklem ağrısı/şişlik ile başvuru	» Akut, tek eklem → Septik artrit dışı (aspirasyon, kültür) » Kronik/oligoartiküler → HIV ile ilişkili artrit/spondiloartrit düşün » Poliartiküler → RA, SLE, viral artritleri ayır
Tedavi	» NSAİİ (böbrek fonksiyonunu izle) » Gerekirse düşük doz steroid (ilaç etkileşimine dikkat)

NSAİİ, nonsteroid antiinflamatuar ilaç; RA, romatoid artrit; SLE, sistemik lupus eritematozus

Tablo 11.15. Miyopati/miyozit değerlendirme algoritması

Klinik bulgu	» Proksimal kaslarda güçsüzlük, miyalji, CK yüksekliği
Ayırıcı tanı	» İlaç ile ilişkili (AZT, statin, RAL/DTG) » Yangısal miyopati (biyopsi gerekebilir) » Enfeksiyöz miyozit/piyomyozit (MRG + kültür)
Tedavi	» İlaç ile ilişkili → suçlanan ilacı kes/değiştir » İmmün aracı → kortikosteroid/ immünsüpresif tedavi » Enfeksiyöz → direnç + uygun antibiyotik

AZT, zidovudin; CK, kreatin kinaz, DTG, dolutegravir; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; RAL, raltegravir

Tablo 11.16. HIV/AIDS'te kas ve iskelet sistemi komplikasyonlarının tanısal yaklaşımı

Değerlendirme Aşaması	İçerik / Amaç	Önerilen Uygulamalar
Anamnez ve fizik bakı	Ağrı, kas gücü ve eklem hareket açıklığı değerlendirilir.	» Ağrı lokalizasyonu, süresi ve etkileyen faktörler sorgulanmalı » Kas gücü, eklem hareket açıklığı ve postür değerlendirilmeli
Laboratuvar testleri	Kas ve kemik metabolizmasını, yangıyı değerlendirmek	» Kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz » Kalsiyum, fosfat, D vitamini » Paratiroid hormonu » Yangı göstergeleri (CRP, ESH)
Görüntüleme yöntemleri	Kemik yoğunluğu, nekroz ve kas ve iskelet hasarını belirlemek	» DEXA: Osteoporoz/osteopeni için altın standart » MRG ve BT: AVN, miyopati ve eklem patolojilerinde tercih edilir » Radyografi: Deformite ve ileri osteoporotik değişikliklerde yardımcı
Fonksiyonel değerlendirme	Kas gücü ve hareket kapasitesinin izlenmesi	» Kas fonksiyonu ve mobilite testleri yapılmalı » Yaşlı veya uzun süre ART kullanmış bireylerde düzenli aralıklarla tekrarlanmalı

ART, antiretroviral tedavi; AVN, avasküler nekroz; BT, bilgisayarlı tomografi; CRP, C-reaktif protein; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; MRG, manyetik rezonans görüntüleme;

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM

Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar 3 ana başlık altında ele alınabilir. Bunlar; primer olarak insan immün yetmezlik virüsü (HIV)'ne bağlı nörolojik hastalıklar, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserler ve antiretroviral tedavi (ART)'ye bağlı olarak gelişen nörolojik hastalıklardır (bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılması sendromu BYYS gibi).

Bu bölümde primer olarak HIV ile ilişkili nörokognitif hastalıklar, polinöropati, aseptik menenjit ve akut dissemine ansefalomiyelit gibi tablolardan ziyade fırsatçı enfeksiyonlar ve BYYS gibi klinik tablolar ele alınacaktır.

HIV ile yaşayan bireylerde ART'nin kullanılmasıyla birlikte fırsatçı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları belirgin olarak azalmakla birlikte, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.

Afrika'da 2000-2017 yılları arasında yapılmış olan çalışmaların meta-analizi, nörolojik komplikasyonlar arasında en sık HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluk, nöropati ve miyopatiye rastlandığını ortaya koymuştur. Nörolojik

komplikasyonların %20'si ise fırsatçı SSS enfeksiyonlarıdır. En sık bildirilen fırsatçı SSS enfeksiyonları kriptokok menenjit, tüberküloz menenjit, toksoplazma ansefaliti ve akut bakteriyel menenjittir.

Ülkemizden Önal ve Akalın'ın yapmış olduğu ve tüm fırsatçı enfeksiyonların gözden geçirildiği sistematik bir derlemede fırsatçı enfeksiyonlar içinde ilk sırada tüberkülozun yer aldığı, bunu kriptokok enfeksiyonları ve toksoplazmozun izlediği bildirilmiştir.

HIV ile yaşayan kişilerde bilinç değişikliği, baş ağrısı, menenjizm veya davranış değişikliği acil olarak fırsatçı SSS enfeksiyonları açısından değerlendirilmelidir.

Fıratçı enfeksiyonlara bağı SSS tutuluşu menenjit (kriptokok menenjit, tüberküloz menenjit, akut bakteriyel menenjit, sifilitik menenjit, akut HIV enfeksiyonu), subakut ansefalit (HIV ansefalopatisi, CMV ansefaliti, nörosifiliz, akut HIV enfeksiyonu) ya da beyinde kitle (toksoplazmoz, lenfoma, piyogenik apseler, tüberkülomlar, kriptokokoma, penisilyum absesi, progressif multifokal lökoansefalopati) şeklinde ortaya çıkabilir.

HIV ile yaşayan kişilerde menenjit ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense ağrısı, fotofobi, somnolans veya kraniyal sinir tutulumları ile seyredebilir. Menenjit tablosu atipik olabilir ve hastalar sadece genel durumda bozulma gibi özgül olmayan belirtilerle gelebilir.

HIV ile yaşayan kişilerde fırsatçı SSS enfeksiyonlarının klinik ve radyolojik bulguları bağışıklığı yeterli düzeyde olan kişilerde görülenlerden farklıdır. Bir diğer taraftan, kriptokok, tüberküloz, viral ve bakteriyel menenjitlerin klinik belirti ve bulgularında birçok benzerlikler mevcuttur. Ayrıca birden fazla etkenle enfeksiyon da olabilir.

Baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi, konfüzyon, konvülsiyon ve fokal nörolojik defisit gibi menenjiti destekleyen belirti ve bulgularla gelen bir hastada akla ilk olarak "akut bakteriyel menenjit" gelmelidir.

HIV enfeksiyonu bağışık yetmezliğe neden olan bir durum olduğundan, akut bakteriyel menenjit şüphesinde kan kültürü alınmalı, ampirik antibiyotik ve endikasyon varsa kortikosteroid tedavisi başlanmalı, ardından lomber ponksiyondan önce bilgisayarlı tomografi (BT) ya da tercihan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile SSS incelenmelidir. Radyolojik inceleme sonucunda kontrendikasyon yoksa, lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (Şekil 11.5).

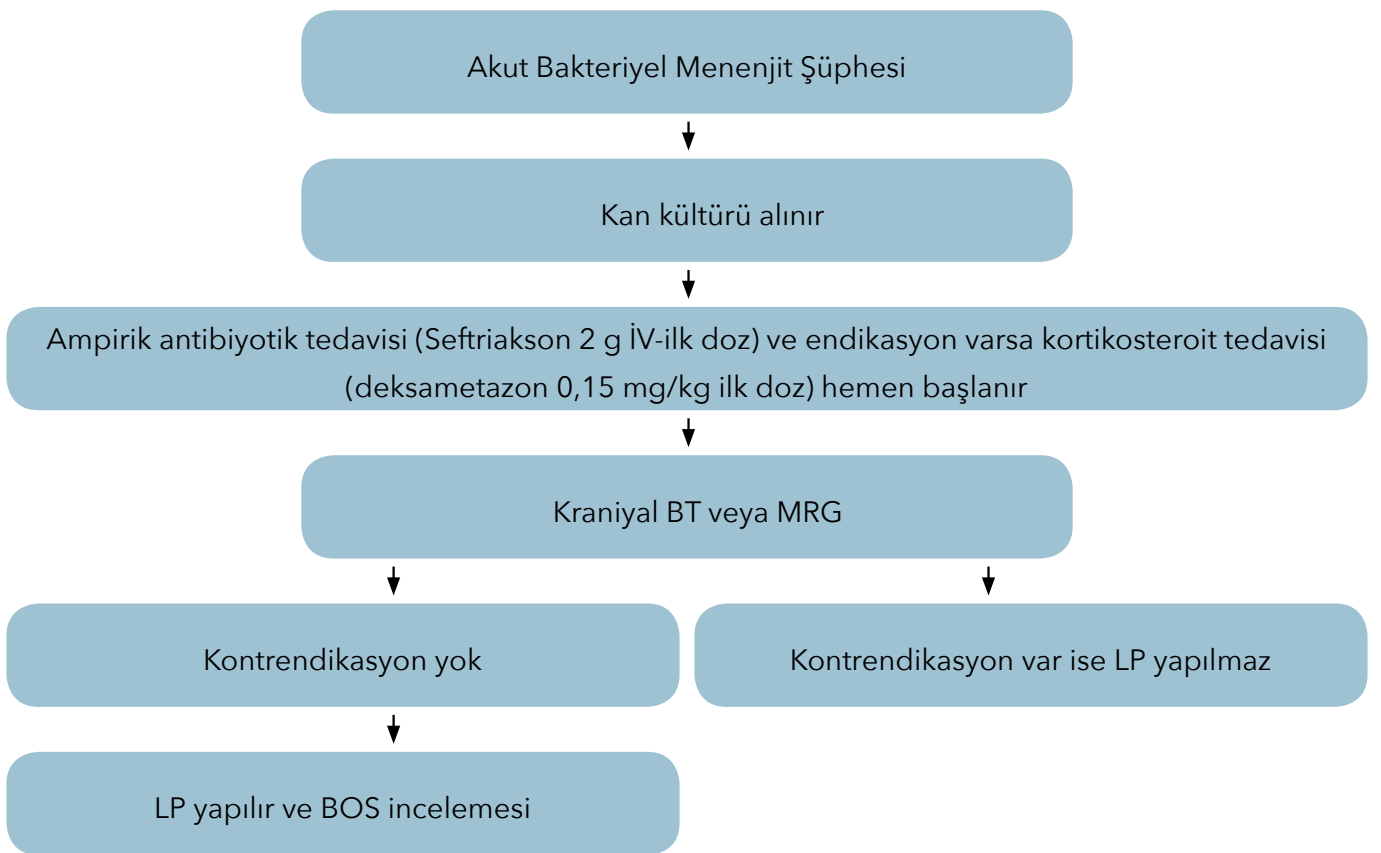
Lomber ponksiyon için radyolojik bulgular dışında kontrendikasyon yaratan durumlar aşağıdaki gibidir:

- » Glaskow Koma Skoru <10
- » Fokal nörolojik defisitler
- » Kraniyal sinir tutulumları
- » Papilödem
- » Erişkinde yeni başlayan nöbetler
- » Ağır bağışık yetmezlik
- » Daha öncesinde SSS hastalığı
- » Kanama riski
- » Lomber ponksiyon yerinde enfeksiyon.

HIV ile yaşayan ve SSS enfeksiyonu düşünülen bir hastada standart anamnez ve fizik muayeneye ek olarak aşağıdaki bilgiler de elde edilmeli, bu bilgilerin tanıda yol gösterici olduğu unutulmamalıdır.

- » En yakın zamanda bakılmış olan HIV-1 RNA düzeyi ve CD4+ T lenfosit sayı
- » Kullanmakta olduğu ART rejimi; varsa daha önce aldığı ART rejimi
- » Daha önce geçirmiş olduğu fırsatçı enfeksiyonlar.

HIV ile ilişkili SSS hastalığı gelişme riski CD4+T lenfosit sayı >500 hücre/mm³ olan hastalarda bağışık yetmezliği olmayan kişilerdeki ile benzerdir. CD4+ T lenfosit sayı 200-500 hücre/mm³ arasında olan hastalarda HIV le ilişkili nörokognitif bozukluk bağışık yetmezliği olmayan kişilerdekinden daha sık görülür. CD4+ T lenfosit sayı <200 hücre/mm³ olan hastalarda ise toksoplazmoz, HIV ansefalopatisi, kriptokokoz, PML ve primer SSS lenfoması daha sıktır.



Şekil 11.5. HIV ile yaşayan kişilerde akut bakteriyel menenjit yaklaşım

BT, bilgisayarlı tomografi; İV, intravenöz; LP, lomber ponksiyon; MRG, manyetik rezonans görüntüleme

Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtilerin üçünün birlikte olduğu durumda primer SSS lenfoması ve dissemine tüberküloz akla gelmelidir. PML, HIV ansefalopatisi, CMV ansefaliti veya nörosistiserkozda nadiren ateş olur. Toksoplazma ansefaliti, toksoplazmoz için profilaksi alan bir hastada nadiren gelişir.

Toksoplazma ansefalitinde hareket bozuklukları (koreiform hareketler), tüberküloz menenjitinde kafa çifti tutulumları, PML'de becerilerde başarısızlık, koordinasyon eksikliği ve demans öne çıkan durumlardır.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi öncelikle hücre sayımı ve tipi, Gram boyama, protein, glikoz (eş zamanlı kan glikozu ile birlikte) ve laktat ölçümünü içermelidir. Bakteri ve mantarlar için kültür yapılmalıdır. Akut bakteriyel menenjitlerde genel olarak lökosit sayısı $>1000/\text{mm}^3$ düzeyindedir ve PNL hâkimiyeti mevcuttur. Akut HIV enfeksiyonunda menenjit belirti ve bulguları varsa BOS'ta HIV-1 RNA da bakılmalıdır. Bu incelemelere ek olarak aşağıdaki incelemeler de yapılmalıdır.

- » BOS sitolojisi
- » Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile bakteriyel ve viral etkenlerin araştırılması (olanak varsa menenjit paneli)
- » Toksoplazma PZR
- » Kriptokok antijeni, Çini mürekkebi incelemesi
- » Tüberküloz PZR, ARB ve kültür
- » Epstein-Barr Virüsü (EBV) PZR
- » JC Virüsü (JCV) PZR
- » Sitomegalovirüs (CMV) PZR
- » VDRL

BOS incelemelerine epidemiyolojik duruma göre Batı Nil Virüsü, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi gibi diğer etkenler için de testler de eklenebilir.

BOS incelemelerine ek olarak serum kriptokok antijeni, VDRL-TPHA ve toksoplazma IgG-IgM, CMV IgG-IgM testleri istenmelidir. Ayrıca kan kültürleri (bakteriyel ve fungal) alınmalıdır.

BOS incelemeleri sonucunda akut bakteriyel menenjit tanısı dışlanana kadar ampirik tedavi olarak başlanan seftriakson (2X2 g IV) tedavisine devam edilir.

Kraniyal BT ya da MRG incelemeleri de tanıda önemli yol göstericidir. BT'ye göre SSS lezyonlarının ve özelliklerinin ortaya konulmasında daha duyarlı ve tanımlayıcı olan MRG mümkünse kontrastlı olarak yapılmalıdır.

MRG'de difüz ve bilateral tutulum varsa ilk olarak akla HIV ansefalopatisi, fokal beyin lezyonlarında toksoplazmoz, primer SSS lenfoması ve progressif multifokal lökoansefalopati (PML), menenjit/meningoansefalit varsa kriptokokkoz ve tüberküloz gelmelidir. Tüberküloz ve kriptokokkoz hem menenjit/meningoansefalit hem de eşlik eden fokal lezyonlarla seyredebilir. Bu tür durumlarda BYYS ve HIV ile ilişkili serebral infarktler da akılda tutulmalıdır.

Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyon varsa, bunun en sık nedenleri toksoplazmoz, primer SSS lenfoması, bakteriyel/fungal beyin apseleri, tüberkülomlardır. Kriptokokomalar, sifilitik gomlar ve nörosistiserkoz ise yer kaplayan lezyonların nadir nedenleri arasında yer alır. Bazen PML, özellikle BYYS varlığında yer kaplayan lezyon olarak karşımıza çıkabilir. Yer kaplamayan lezyonlar ise bir hacim işgal etmezler, fakat beyin parankimindeki yangı veya hasarı yansıtırlar. Genellikle bu lezyonlar kontrast tutmazlar ve bu lezyonların çoğu PML veya HIV ile ilişkili ansefalopati nedeniyledir.

Kontrast tutulması sıklıkla yangıyı gösterir. Kontrast tutulumu tipik olarak toksoplazmoz, primer

SSS lenfoması veya beyin apsesi gibi yer kaplayan lezyonlarda daha sıktır. Periventriküler tutulum CMV ansefaliti için destekleyici bir bulgudur. CMV nadiren fokal halka şeklinde kontrast tutulumu ile birlikte ödem ve kitle etkisi yapan lezyonlara neden olur. Difüz halka şeklinde kontrast tutan ve ödem ile çevrelenen, kitle etkisi yapan lezyonlar toksoplazmoz için tipiktir ve olguların %90'ında görülür. Nadiren toksoplazmoz fokal apse şeklinde olmayan diffüz ansefalit yapabilir. Düzensiz ve yama şeklindeki lezyonlar primer SSS lenfoması için destekleyicidir. Primer SSS lenfomasında toksoplazmozdaki gibi halkasal kontrast tutan lezyonlar sıktır. Kontrast tutmayan ve yer kaplamayan lezyonlarda akla PML veya HIV ansefalopatisi gelmelidir. PML'de ödem etkisi yoktur. PML veya BYYS'de ise kontrast tutulumu, fokal ödem ve kitle etkisi görülür. Steroit kullanan hastalarda yangının azalması sonucunda kontrast tutan lezyonlarda kontrast tutulumu kaybolabilir.

Lezyonların lokalizasyonu da ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir. Toksoplazmoz, apseler, CMV ve nörosistiserkoz daha çok korteksi tutar. Periventriküler alanda lezyon varsa primer SSS lenfoması, PML ve CMV akla gelmelidir. Subkortikal beyaz cevher tutulumu ise PML veya HIV ansefalopatisini destekler. Asimetrik, yer kaplayıcı olmayan ve primer olarak beyaz cevheri tutan lezyonlar PML'yi destekler. Primer SSS lenfoması sıklıkla korpus kallosum ve periependimal alanları, tüberkülomlar, toksoplazmoz ve CMV ise bazal gangliyonları tutar. HIV ansefalopatisinde lezyonlar simetriktir. Toksoplazmoz, primer SSS lenfoması ve PML'de birden çok lezyon mevcuttur. FDG-PET incelemesinde primer SSS lenfoması lezyonları hipermetabolik görünüm sergiler.

BOS incelemesi yapılamazsa ya da BOS incelemesi sonucunda bir tanı konulamazsa ampirik tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

BOS incelemesi yapılan ve bir tanıya ulaşılamayan veya BOS incelemesi yapılamayan bir hastada klinik şüphe varsa akut bakteriyel menenjit için tedavi verilmelidir. Bununla birlikte bu aşamada klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemeler dikkatle değerlendirilmelidir. CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³, radyolojik bulguları toksoplazma ansefaliti ile uyumlu (örneğin birden çok halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar) ve 12 aydır toksoplazmoz için profilaksi almamış olan hastalarda toksoplazma ansefaliti için ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Toksoplazma IgG negatif bir hastada da toksoplazma ansefaliti gelişebileceği unutulmamalıdır. Toksoplazma ansefalitinde genellikle ilk 2 hafta içinde tedaviye klinik ve radyolojik yanıt alınması beklenir. Tüm incelemelere rağmen tanı konulamayan ve toksoplazma ansefaliti tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, beyinde saptanmış olan lezyonlardan beyin biyopsisi yapılması gündeme gelmeli ve tartışılmalıdır. Kesin tanı almayan hastalarda çok gerekli olmadıkça kortikosteroid tedavisinden kaçınılmalıdır; çünkü kortikosteroidler kontrast tutan lezyonları kontrast tutmayan lezyonlara dönüştürebilirler ve beyin biyopsisinde primer SSS lenfoması tanısında yalancı negatif sonuç elde edilmesine yol açabilirler.

NÖROKOGNİTİF KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Antiretroviral tedaviye erişimin iyileştirilmesiyle birlikte, HIV ile yaşayan kişiler daha uzun yaşamakta ve bu da kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, nörobilişsel bozukluk, nöropati, serebrovasküler hastalık gibi yaşlanmayla ilişkili eşlikçi hastalıkların gelişme riskini artırmaktadır. Nörolojik komplikasyonlar, HIV'in doğrudan etkisinden veya HIV'e ve ART'nin nörolojik toksisitesine karşı nöroimmün yanıtın kaynaklanıyor olabilir. HIV ile yaşlanan kişilerde HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluk (NKB)

gelişebilmekte ve bilişsel işlev bozukluğuna sebep olabilmektedir. HIV ile ilişkili NKB'nin yaygınlığı yaşla ilişkilidir; yaşlı kişilerde bu durumun gelişme olasılığı, gençlere kıyasla 3,7 kat daha fazladır; ancak, HIV ile ilişkili NKB'yi tersine çeviren özgül bir tedavi mevcut değildir.

Tanımlar

HIV ile yaşayan kişilerde bilişsel bozukluğun tanımlanması için en sık kullanılan kriterler, 2007 yılında geliştirilen HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluklar (HAND; HIV-associated neurocognitive disorders) kriterleridir. HAND kriterleri (bazen Frascati kriterleri olarak da anılır) başlangıçta araştırmalarda kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olsa da, bu terminoloji bilişsel bozukluğun klinik yükü açısından da yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda bazı uzmanlar HAND için belirlenen Frascati kriterlerinin hastalık yükünü abarttığını ve HAND kriterlerinin modern ART çağı için uygun olmadığını savunmaktadır. Bu kriterlerin yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu, bilişsel test performansının karmaşık eğitimsel, kültürel ve sosyoekonomik faktörlerden güçlü bir şekilde etkilendiği ve bu nedenle düşük bilişsel test performansının patolojik bir duruma karşılık gelmeyebileceği, bilişsel bozukluğun çok faktörlü olduğu ve bu nedenle HIV'in beyin üzerindeki doğrudan etkisiyle eş anlamlı olmadığı belirtilmektedir.

Uluslararası HIV Biliş Çalışma Grubu, bilişsel bozukluğun sıklıkla çok faktörlü olduğunu ve HIV'in beyin üzerindeki doğrudan etkisinin yalnızca bir nedeni temsil ettiğini belirtmiştir. HIV ile yaşayan kişilerde gelişen beyin hasarında HIV'in doğrudan etkilerini diğer nedenlerden ayırmak için, HIV'in doğrudan neden olduğu hasara atıfta bulunmak üzere HIV ile ilişkili beyin hasarı (HABI; HIV-associated brain injury) teriminin kullanılması önerilmiştir. Beyin hasarının diğer nedenleri arasında çeşitli eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileri yer alır (Tablo 11.17). Bu yaklaşım ve HABI terminolojisi en son EACS tedavi kılavuzunda da benimsenmiştir. Ancak birkaç nedenin bir arada bulunabileceği ve klinik belirtilerin örtüşen semptom ve belirtilere yol açabileceği unutulmamalıdır. Fırsatçı enfeksiyonlar, malinite, felç, travmatik beyin hasarı, toksisite veya yoksunluk sendromları olan madde kullanımı, gelişimsel bozukluklar ve/veya akut ansefalopati gibi durumların tümü, HIV ile ilişkili NKB tanısını doğrulamadan önce dışlanmalıdır.

HABI, HIV ansefalopatisi ve HIV ansefaliti terimlerinden biraz farklıdır. HIV ansefalopatisi esas olarak subkortikal bir bilişsel-motor sendromu ifade eder, HIV ile ilişkili demans olarak da bilinir (HAD; HIV-associated demans) ve AIDS tanımlayıcı bir durumdur. HIV ansefaliti ise çok çekirdekli dev hücrelerin ve mikrogial nodüllerin histopatolojik bulgusunu ifade eder. Önerilen HABI terimi, daha önce HIV ansefalopatisi ve HIV ansefaliti terimleriyle tanımlananlar da dahil olmak üzere, doğrudan HIV'in neden olduğu tüm beyin hasarı mekanizmalarını kapsamayı amaçlamaktadır.

Tablo 11.17. HIV ile yaşayan kişilerde beyin hasarının olası nedenleri

HIV ile ilişkili beyin hasarı (HABI)	» Eski HABI: Tedavi öncesi hasardan kaynaklanan inaktif beyin hasarı » Aktif HABI: Klinik veya radyolojik ilerlemeye yol açan, devam eden beyin hasarı
Beyin hasarının diğer nedenleri	» Önceki veya devam eden MSS enfeksiyonları (örneğin, nörosifiliz, MSS tüberkülozu, MSS toksoplazmoz, MSS kriptokoku ve progresif multifokal lökoensefalopati) » Serebrovasküler hastalık » Travmatik beyin hasarı » Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar » HIV ile ilişkili olmayan diğer nörolojik durumlar (örneğin, multipl skleroz veya kontrol edilemeyen epilepsi) » Gelişimsel engellilik » Beslenme eksiklikleri (örneğin, B12 vitamini veya niasin eksikliği) » Koenfeksiyonlar (örneğin, sifiliz veya hepatit C) » Tehlikeli miktarda alkol kullanımı » Madde kullanımı » Antiretrovirallerin MSS nörotoksitesitesi

HABI, HIV ile ilişkili beyin hasarı (HIV-associated brain injury); MSS, merkezi sinir sistemi

HIV ile ilişkili NKB sınıflandırmasına giren bilişsel bozuklukların yelpazesi, en hafiften en şiddetliye kadar “Asemptomatik Nörokognitif Bozukluk (ANI)”, “Hafif Nörokognitif Bozukluk (MND)” ve “HIV ile ilişkili Demans (HAD)” şeklinde sıralanabilir. Asemptomatik form, en hafif ve en yaygın formdur ve %33'lük bir yaygınlığa sahiptir. Ancak tanı sıklığı değişkendir ve kullanılan nörolojik değerlendirme araçlarına bağlıdır; daha şiddetli formlarına ilerlemesi muhtemeldir. Hafif form, daha belirgin semptomlarla birlikte hafif-orta düzeyde bir bilişsel gerilemeyi temsil eder ve bu nedenle günlük aktiviteleri ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Görülme sıklığı yine kullanılan test serisine bağlıdır ve yaklaşık %23,3 oranında ortaya çıkar. HIV ile ilişkili demans en şiddetli formdur ve günlük aktiviteleri büyük ölçüde engelleyen ve bağımsızlığın kaybına neden olan ciddi düzeyde bilişsel bozulma ile karakterizedir. Bilişsel gerileme derin ve genellikle ilerleyici olabilir, etkilenen bireylerin genel yaşam kalitesi üzerinde bir etkiye sahip olabilir ve ölüm riskini artırabilir. Görülme sıklığı ART sonrası dönemde önemli ölçüde düşmüştür, %2-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Tablo 11.18).

Tablo 11.18. HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluğun evreleri

Evre	Tanım	Görülme Sıklığı	Tanısal Kriterler
Asemptomatik Nörobilişsel Bozukluk	Sıklıkla günlük yaşamda fark edilmeyen hafif bilişsel değişiklikler	Yaklaşık %33	Bilişsel görevler, ince eksiklikleri ortaya çıkarır; çeşitli nöropsikolojik testlerle değerlendirilir, günlük işleyişi önemli ölçüde etkilemez.
Hafif Nörobilişsel Bozukluk	Günlük aktiviteleri etkileyen gözle görülür bilişsel gerileme	Yaklaşık %23	En az bir bilişsel alanda bozulma; günlük işleyişi etkiler, nöropsikolojik değerlendirmelerin birleşimine dayalı tanı.
HIV ile ilişkili Demans	Şiddetli bilişsel bozukluk; Bağımsızlık ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etki	%2-8 (ART sonrası)	Pek çok bilişsel alanda derin bozulma; günlük işlevsellik ciddi şekilde etkilenir ve kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme gerektirir.

ART, Antiretroviral tedavi

HIV ile yaşayan genç kişilerde, HIV ile ilişkili NKB tanısı büyük ölçüde diğer etiyolojilerin ve potansiyel nedenlerin, en önemlisi madde kullanımı ve depresyonun dışlanması dayanır. Ancak, daha yaşlı kişilerde, HIV ile ilişkili NKB ile bilişsel bozukluğun yaşa bağlı nedenleri arasında ayırım yapmak giderek zorlaşmaktadır.

HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluk için risk faktörleri

CD4+ T lenfosit sayı, yüksek viral yük, HIV enfeksiyonunun süresi, uzun süreli kontrolsüz HIV replikasyonu, eş zamanlı tıbbi ve nöropsikiyatrik durumlar dâhil olmak üzere çeşitli faktörler HIV ile ilişkili NKB ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ateroskleroz, hiperlipidemi ve yüksek tansiyon gibi serebral kan akışını bozabilecek kardiyovasküler bozuklukların nörobilişsel işlev bozukluğunu şiddetlendirebileceği tespit edilmiştir. İleri yaşın da riski artırdığı ve 50 yaşın üzerindeki HIV ile yaşayan kişilerin gençlere kıyasla HIV ile ilişkili NKB tanısı alma olasılığının iki kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir. Bunun yaşla mı ilişkili olduğu yoksa HIV ile yaşayan yaşlı kişilerde CD4+ T lenfosit sayısının daha düşük ve kontrolsüz HIV replikasyonu sürelerinin daha uzun olmasına mı bağlı olduğu açık değildir. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, uyku bozuklukları ve koenfeksiyonların bulunması halinde bilişsel performansın nispeten daha düşük olduğu tespit edilmiştir. HIV ile yaşayan kişilerde bu eşlik eden hastalıkların daha yaygın olduğu göz önüne alındığında, yaşlı kişilerde görülen etkilerde artış olabilir. HIV enfeksiyonu ve madde kullanımının, bilişsel performansın zayıflaması, HIV takip randevularının daha sık kaçırılması ve işlevsel engelliliğin daha fazla olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine farklı çalışmalar ruh sağlığının da HIV ile ilişkili NKB'de önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

Polifarmasi, HIV ile ilişkili NKB'de önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca, özellikle benzodiyazepinler, opiyatlar ve antikolinergik ilaçların kullanımının nörobilişsel işlevlerin ve ruh halinin bozulmasına neden olabildiği saptanmıştır; bu ilaçların değiştirilmesinin veya kesilmesinin faydalı olabileceği belirtilmektedir. Bunun dışında esrar, kokain, metamfetamin ve alkol dahil madde kullanımı da yaşlanmayla birlikte bilişsel gerilemeyi kötüleştirebilir.

Bazı antiretroviral ilaçların potansiyel nörotoksik etkileri olduğu bilinmektedir. Örneğin, NRTI grubu ilaçlara uzun süre maruz kalmanın, mitokondriyal disfonksiyon, enerji tükenmesi ve oksidatif stresle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar daha yeni ART rejimleri ilk tanımlananlardan genellikle daha az toksik olsa da, yaşlı hastalar modern rejimlere geçmeden önce eski ilaçlara uzun süre boyunca maruz kalmış olabilirler.

Nörobilişsel tarama

Nörobilişsel testlerin, asemptomatik veya hafif evrelerdeki HIV ile ilişkili NKB'nin doğru tespit edilmesi için kullanımı giderek artan bir ilgi görmektedir. Bu amaçla kullanılan ölçekler arasında Uluslararası HIV Demans Ölçeği (IHDS), Montreal Bilişsel Değerlendirmesi (MoCA) gibi ölçekler bulunmaktadır. IHDS ve MoCA'nın ayakta izlem ortamlarında NKB'yi tespit etmede yararlı olduğu, ancak MoCA'nın tarama için fazla kapsamlı bir değerlendirme olduğu belirtilmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde kullanılmak üzere özel olarak geliştirilen, yaygın olarak kullanılan uluslararası HIV demans ölçeği; motor hızı, psikomotor hızı ve hafızayı değerlendiren üç maddeden oluşmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, viral olarak baskılanmış HIV ile yaşayan kişilerin %71'inin uluslararası HIV Demans Ölçeği ile asemptomatik nörobilişsel bozukluğa sahip olduğu bulunmuştur.

Bir diğerk tarama aracı olan MoCA, hafif bilişsel bozukluğu tespit etmek için de kullanılan ve yaşlı yetişkinlerde duyarı ve özgül bir araçtır. MoCA, HIV enfeksiyonunda sıklıkla etkilenen kısa süreli bellek, dikkat ve çalışma belleğinin yanı sıra frontal yönetici işlevlerini özel olarak değerlendiren bir başucu testidir. Puanlar 0 ila 30 puan arasında değişir ve 25 veya daha düşük bir puan bilişsel bozukluğu gösterir.

Beyin omurilik sıvısına HIV RNA kaçışı

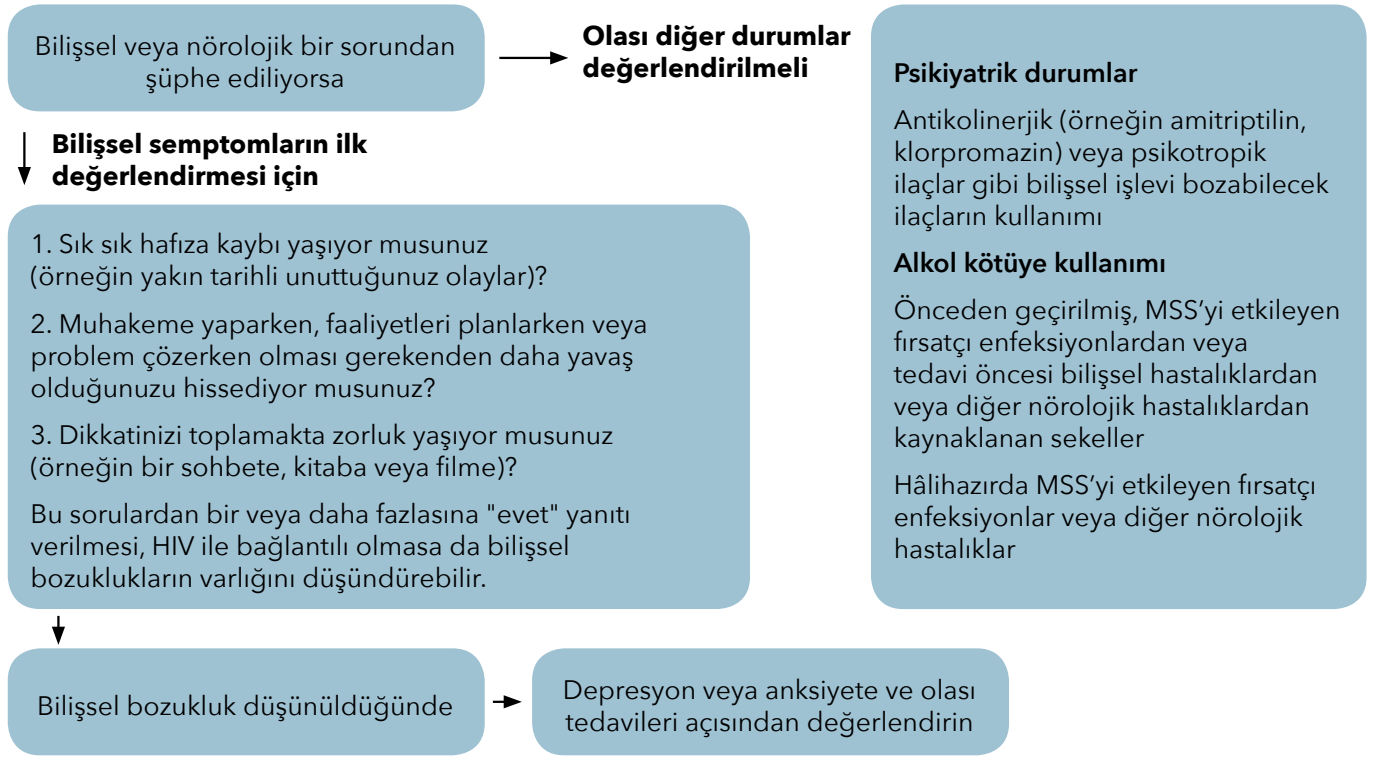
Merkezi sinir sistemindeki viral rezervuarın, HIV'in beyinde bağımsız olarak replike olmasına ve genetik evrimine izin verir. Bu nedenle, kanda tam viral baskılanmaya rağmen bazı bireylerin BOS'unda HIV RNA bulunabilir. Beyin omurilik sıvısına HIV RNA kaçışı, kanda HIV RNA baskılandığında BOS'ta tespit edilebilir düzeyde HIV RNA bulunması veya kanda HIV RNA tespit edilebilir olduğunda BOS'ta, kandaki HIV RNA seviyesinin üzerindeki HIV RNA olarak tanımlanır. Beyin omurilik sıvısına HIV RNA kaçışı semptomatik olabilir veya HIV ile yaşayan asemptomatik kişilerde tesadüfen keşfedilebilir. Beyin omurilik sıvısına HIV RNA kaçışı bilişsel kapasitede değişikliğe yol açabilir.

Nörosemptomatik BOS'a RNA kaçışı, ART ile virolojik olarak baskılanmış HIV ile yaşayan kişilerde nörolojik semptomlar geliştiğinde ve bu kişilerin BOS'unda saptanabilir düzeyde HIV RNA bulunduğunda ortaya çıkar. Yakın tarihli bir çalışma, BOS'a RNA kaçışında BOS'taki HIV popülasyonlarının ilaca dirençli olduğunu ve CD4+ T lenfositleri replikasyonuna adapte olduğunu, daha yüksek genetik çeşitliliğin MSS'deki yangısal olayları artırdığını bildirmiştir.

Asemptomatik bireylerde, bu konuyla ilgili ek bir çalışma veya tedaviye gerek yoktur. Buna karşılık, semptomatik olgularda tedavi, BOS'ta viral baskılanmanın sağlanmasına odaklanır. Hastanın spesifik HIV genotipini etkili bir şekilde hedefleyen bir ART rejimi kullandığından emin olmak için BOS'ta viral genotipleri yapılmalıdır. Geçmişte, antiretroviral ilaçlar, MSS'ye penetrasyon olduklarını gösteren bir skor ile BOS'a geçiş yeteneğine göre sıralanıyordu. Son çalışmalarda, bu skorlama sistemi ile nörolojik fayda arasındaki ilişkinin çok zayıf olduğunu bildirildiğinden, bu skorlama artık kullanılmamaktadır.

Bilişsel ve nörolojik semptomların tanı ve yönetimi için algoritmalar

HIV ile yaşayan kişiler veya bu kişinin yakınları veya bu kişiye bakım veren kişi/ler bilişsel veya nörolojik semptomlardan şikâyetçi ise ilk değerlendirme yapılır ve olası diğer sebepler gözden geçirilir. Önerilen yaklaşımlar Algoritma 11.4'te gösterilmiştir.



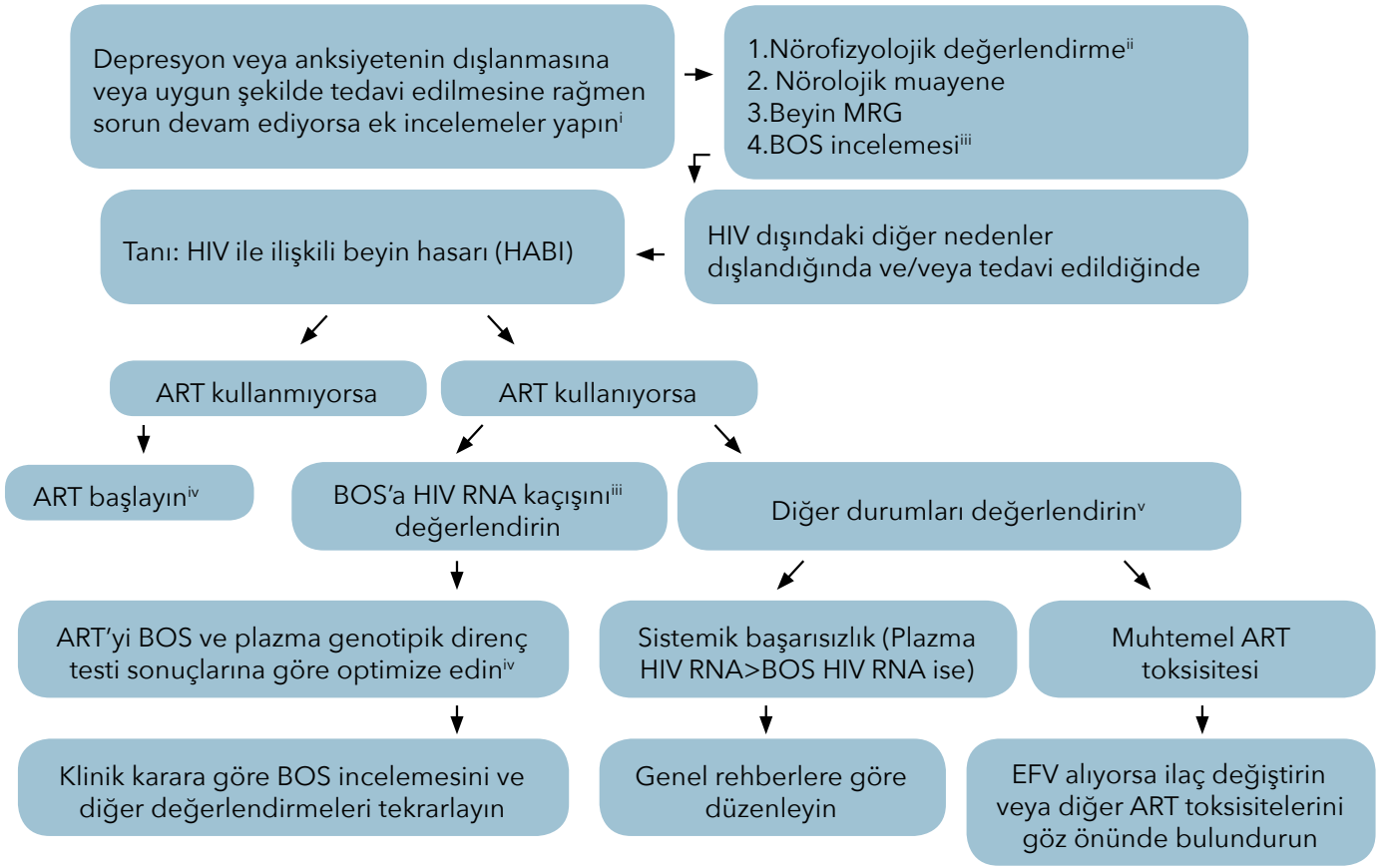
Algoritma 11.4. Bilişsel veya nörolojik bir sorundan şüphelenildiğinde ilk yaklaşım.
MSS, merkezi sinir sistemi.

Depresyon veya anksiyetenin dışlanması veya uygun şekilde tedavi edilmesine rağmen sorun devam ediyorsa ek incelemeler yapılması önerilir. Bu durumda uygulanacak yaklaşımlar Algoritma 11.5'te gösterilmiştir.

HIV ile yaşayan kişilerde bilişsel bozukluğun tedavisi

HIV ile yaşayan kişilerde bilişsel bozulmanın tedavisinin temel dayanağı ART'dir. Nörotoksisite potansiyeli nedeniyle EFV kullanımından kaçınılmalıdır. Klinik çalışmalarda çeşitli adjuvan yangı giderici, nöroprotektif ve psikostimülan bileşikler incelenmiştir. Şimdiye kadar hiçbirinin etkili olduğu gösterilmemiştir. Antioksidanlar, TNF-alfa blokerleri, Nrf2 transkripsiyonel aktivatörleri ve Janus kinaz 1/2 inhibitörleri dâhil olmak üzere bazı yangı giderici tedaviler fare veya maymun modellerinde bir miktar umut verici olmuştur; ancak henüz sınırlı insan denemelerinde bilişsel bozulmada bir iyileşme sağlanamamıştır. Çalışmalar, HIV ile yaşayan kişilerde bilişsel bozulma için bilgisayarlı ve oyunlaştırılmış yaklaşımlar dâhil olmak üzere telafi edici ve onarıcı bilişsel nörorehabilitasyonu değerlendirmiştir. Bazılarında kısa vadeli takipte bilişsel test puanlarında iyileşme görülmüştür; ancak bunların klinik etkisi belirsizdir.

Nörobilişsel bozukluk, viral yükün kalıcı olarak baskılanması, nöronal hasarın ilerlemesini önlemek için ART'nin optimize edilmesi ve kardiyovasküler hastalık, madde kullanımı, uyku ve beslenme bozukluğu gibi eşlik eden durumlara uygun şekilde müdahale edilmesiyle yönetilmelidir.



Algoritma 11.5. Başlangıç değerlendirmesine göre uygun tedaviye rağmen sorun devam ediyorsa yaklaşım.

ⁱDiğer patolojileri teşhis etmek (nöroloji uzmanına danışmak gerekebilir) ve olası HABI'yi daha ayrıntılı olarak tanımlamak için nörofizyolojik değerlendirme, nörolojik muayene, beyin MRG ve BOS değerlendirmesi gereklidir.

ⁱⁱNörofizyolojik değerlendirme bilişsel semptomların mevcut olduğu durumlarda düşünülmeli ve ideal olarak şu bilişsel alanları araştıran testleri içermelidir: akıcılık, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, dikkat/ çalışma belleği, sözel ve görsel öğrenme, sözel ve görsel bellek, motor beceriler ve günlük işleyişin değerlendirilmesi.

ⁱⁱⁱBOS incelemesinde özellikle BOS'a HIV RNA kaçıışı değerlendirilir. Ayrıntılar için metne bakınız.

^{iv}EFV kullanımından kaçınılmalıdır, bilişsel işlev üzerindeki olası etkileri ve nöropsikiyatrik etkileri nedeniyle.

^vBOS'a HIV RNA kaçıışı tanımını karşılamayan, ancak ART optimizasyonundan faydalanılabilecek durumlar.

ART, antiretroviral tedavi; BOS, beyin omurilik sıvısı; EFV, efavirenz; HIV, insan bağışık yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus); MRG, manyetik rezonans görüntüleme; RNA, ribonükleik asit.

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞE YAKLAŞIM

Sürekli veya tekrarlayan ateş, HIV ile enfekte, özellikle ileri evrede olan ve CD4+ T lenfosit sayı düşük olan hastalarda sık görülen bir bulgudur ve sıklıkla ciddi morbiditeye ve hastanede uzun süreli yatışa neden olmaktadır. Bu tür olgularda ateş etiyolojisinin araştırılması için kapsamlı bir değerlendirme yapılması gereklidir.

Tanım

1991 yılında Durack ve Street tarafından güncellenen tanımda nedeni bilinmeyen ateş (NBA), klasik, hastane kaynaklı, nötropenik ve HIV ile ilişkili NBA olacak şekilde dört kategoriye ayrılmıştır. HIV de dâhil olmak üzere tüm kategorilerde NBA, ayakta izlenen hastalarda 4 hafta veya daha uzun süreli, yatan hastalarda ise 3 günden uzun süreli olmak üzere 38,3°C veya daha yüksek ateşi olan hastalarda, mikrobiyolojik kültürlerin en az 2 gün enkübasyonu ve ilk serolojik testler de dâhil olmak üzere ayakta izlenen hastalarda 3 hastane ziyaretine, yatan hastalarda 3 günlük uygun incelemeye rağmen ateşin etiyolojisinin bulunamaması şeklinde tanımlanmıştır. Hızlı moleküler tanı yöntemlerinin ortaya çıkışı ve tanı yöntemlerindeki diğer değişiklikler de göz önüne alınarak 2003 yılında Knockaert tarafından hastalığın süresinin 3 hafta olarak kabul edilmesi; inceleme sürecinin ise yatarak veya ayakta yapılan, uygun, akılcı ve standart araştırmaya rağmen etiyolojinin bulunamaması şeklinde güncellenmesi önerilmiştir.

Nedeni bilinmeyen ateşin sıklığı ve mortalite

HIV ile yaşayan kişilerde NBA oranları, birçok çalışmada %3,4-21,0 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir. 2025 yılında yayımlanan meta-analizde, NBA prevalansı %9,7, mortalite hızı %15,2 saptanmıştır. NBA sıklığı, 1990'ların sonlarında ART'nin kullanıma girmesinin ardından belirgin şekilde azalmıştır; bu azalmanın nedeni, HIV ile yaşayan bireylerde ART ile CD4+ T lenfosit sayısının artması ve virolojik kontrolün sağlanmasıdır.

Etiyoloji

Genel popülasyondakine benzer şekilde, HIV ile yaşayan kişilerde de NBA nedenlerinin, belirli coğrafi bölgelerde belirli patojenlere maruz kalma durumuna bağlı olarak coğrafya ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Tüberküloz insidansının yüksek olduğu bir ülkede doğmuş olmak veya böyle bir ülkede uzun süreli ikamet etmek ile tüberküloz hastalığı arasında açıkça bağlantı bulunmaktadır. Coğrafi temasların öğrenilmesi için hastaların yaşam boyu seyahat geçmişini incelemek önemlidir. Bu sayede coğrafi olarak bulunulan bölgede yaygın olan enfeksiyonlara maruz kalmış olabilecek kişiler için ayırıcı tanı oluşturulabilecek ve uygun parazitolojik veya mantar incelemeleri yapılabilecektir.

HIV ile yaşayan kişilerde NBA'nın farklı nedenleri ile yaş arasında bir ilişki bildirilmemiştir. Bununla beraber CD4+ T lenfosit sayısı yüksek olan HIV ile enfekte kişiler arasında, yaşlı bireylerde maliniteler, daha genç bireylerde ise vaskülitler ve enfeksiyonlara bağlı olmayan diğer yangısal nedenler daha yaygın olabilir.

Günümüzde HIV ile yaşayan kişilerin çoğunluğunun ART alması nedeniyle, NBA nedenlerinin yelpazesi, ART öncesi döneme kıyasla değişmiştir. CD4+ T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ olan HIV ile yaşayan kişilerde NBA nedenleri, HIV negatif bireylerdekilere benzerdir. Ancak invaziv pnömokok hastalığı ve tüberküloz gibi bazı enfeksiyonların, ART kullanan ve CD4+ T lenfosit sayısı nispeten daha yüksek olan kişilerde bile HIV enfeksiyonu olmayan kişilere göre daha yaygın olduğu unutulmamalıdır. NBA ile başvuran HIV ile yaşayan tüm vakalarda enfeksiyöz, yangısal ve neoplazik nedenler dikkate alınmalıdır. HIV tek başına nadiren NBA nedenidir ve diğer olası nedenler her zaman araştırılmalıdır. Bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılmasıyla oluşan yangı sendromu (BYYS) da ART'ye yeni başlayan HIV pozitif kişilerde ateş nedenlerinden biri olarak belirtilmektedir.

HIV ile yaşayan kişilerde NBA'nın nedenlerini araştıran tüm çalışmalarda enfeksiyon, NBA'nın ana nedeni olarak bulunmuştur. Kapsamlı araştırmalara rağmen hastaların %41'inde NBA etiyolojisi saptanamamıştır. HIV ile enfekte kişilerde en sık bildirilen NBA nedenleri Tablo 11.19'da gösterilmiştir.

Ülkemizde de NBA'nın en sık nedeni başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyonlardır. Tüberküloz tanısı alan her hasta HIV enfeksiyonu açısından incelenmeli, HIV ile enfekte bireylerde de tüberküloz mutlaka dışlanmalıdır. HIV ve tüberküloz koenfeksiyonu durumlarında klinik sinisi seyirli, semptom ve bulgular silik olabilmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda tanı koymak için biyopsi gibi invaziv girişimler ve PZR gibi moleküler yöntemler öncelikle düşünülmelidir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada HIV ile enfekte hastalarda NBA nedeni olarak saptanan enfeksiyonların en sık tüberküloz olmak üzere, endokardit, tifo, viral menenjit ve PML olduğu; malin hastalıkların lenfoma ve mesane kanseri olarak sıralandığı, iki hastada ise NBA'ya ilaç ateşinin neden olduğu belirtilmiştir.

Tanı

NBA'nın tanısı ve tedavisi karmaşıktır. HIV ile enfekte kişilerde NBA'nın doğru tanısı ve uygun tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım şarttır. HIV ile ilişkili NBA, bağışıklık sisteminin baskılanması ve fırsatçı enfeksiyonlara ve malinitelere karşı duyarlılığın artması nedeniyle tanısız zorluk oluşturmaktadır. Kapsamlı tetkiklere rağmen enfeksiyon etkeni saptanamayan ve ateşi devam eden olgularda, lenfomalar ve yangısal hastalıklar da dahil olmak üzere enfeksiyon dışı etiyolojilerin araştırılması gereklidir.

NBA'lı bireylerde, kapsamlı öykü alınması ve tam bir muayene yapılması esastır. Öyküde tıbbi öykü ve eşlik eden hastalıklar; cerrahi öykü, yabancı cisim varlığı, aile öyküsü, cinsel öykü, uyuşturucu kullanımı, hayvan temasları, meslek, hobiler ve ilaç öyküsü yer almalıdır. NBA'lı her bireyden, doğum yeri ve ikamet edilen ülkeler dâhil olmak üzere yaşam boyu seyahat öyküsü alınmalı ve belgelenmelidir. Tam fizik muayeneye ek olarak, fundoskopi, otoskopi, temporal arter ve prostat muayenesi de yapılmalıdır.

Ateş her zaman bir ateş çizelgesi ile doğrulanmalıdır. Tetkiklere başlamadan önce mümkünse antibiyotikler ve yangı önleyici ilaçlar kesilmelidir. NBA tanısı konulmadan önce ilk olarak tüm temel tetkikler yapılmalıdır. Viral hepatitler ve sifiliz için kan testleri de dâhil olmak üzere tam bir cinsel sağlık taraması gereklidir. İlk incelemelerle NBA etiyolojisi bulunamayan HIV ile enfekte bireylerde klinik bulgular rehberliğinde ikinci basamak incelemelere geçilmelidir (Algoritma 11.6). Ayakta izlenen hastalarda temel tetkiklerin büyük ölçüde iki hafta içinde tamamlanabileceği, yatan hastalarda bu sürenin daha kısa olacağı öngörülmektedir.

HIV ile enfekte kişilerde NBA etiyolojisinin prevalansı, bağışık yetmezlik durumuna bağlıdır; yani CD4+ T lenfosit sayısı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, NBA saptanan olguların %77'sinde CD4+ T lenfosit sayısının <100 hücre/mm³ olduğu, CD4 + T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olanlarda, MAC enfeksiyonu riskinin arttığı gösterilmiştir. CD4+ T lenfosit sayısının bilinmesi, HIV ile enfekte kişilerde NBA'ya neden olan yaygın patojenlerin tahmin edilmesinde faydalı olabilir. HIV ile yaşayan kişilerde CD4+ T lenfosit sayısına göre görülebilen fırsatçı enfeksiyonlar Tablo 11.20'de gösterilmiştir.

Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT), karaciğer, kemik iliği ve lenf düğümü biyopsileri NBA etiyolojisinin araştırılmasında ikinci basamak testler arasında yer almaktadır.

NBA'nın tanısız yönetiminde, son teknolojiye sahip tüm vücut nükleer görüntüleme tekniği olan 18F-FDG PET/BT'nin HIV negatif kişilerde olduğu gibi, HIV pozitif kişilerde de NBA'nın araştırılmasında

yararlı olabileceği gösterilmiştir ve son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Öykü, muayene ve başlangıç incelemelerin NBA'nın potansiyel bir nedenini veya biyopsi bölgesini ortaya koyamadığı durumlarda, 18FDG PET-BT'nin tanı çalışmalarının erken safhalarında yapılması önerilmektedir. 18F-FDG PET/BT'nin, NBA'lı HIV ile enfekte kişilere tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu ve lenfoma gibi tanılar konulmasına veya fokal etiyolojinin dışlanmasına katkıda bulunduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Viremi düzeyinin yüksek olmasının, FDG-PET/BT'nin doğru yorumlanmasını engellemediği gösterilmiştir. Ayrıca, FDG PET-BT görüntülemenin biyopsi için hedeflenebilecek, aviditesi artmış lenf düğümlerinin belirlenmesinde yararlı olduğu ve 18F-FDG PET/BT rehberliğindeki merkezi lenf düğümü biyopsilerinin, NBA'lı hastalarda tanı koydurucu olduğu bildirilmiştir.

Ateşle birlikte sitopenisi olan hastalarda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinin yararlı olabileceği belirtilmektedir. Kemik iliği örnekleri mikroskopik olarak incelenmeli ve bakteriler, mikobakteriler ve mantarlar açısından kültürü yapılmalıdır.

Mikobakteri kültürü için, lenf düğümünden hangi tür biyopsi yapılması gerektiği konusunda bir öneri yoktur. Genel olarak, biyopsi ile alınan daha büyük bir küttele kültürün pozitif bulunma olasılığı daha yüksektir ve bu tür bir örnek ile iyi histolojik daha iyi sonuç vermektedir. Bu nedenle, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan daha küçük bir örnek yerine kor biyopsisi ile alınan daha büyük bir doku örneği tercih edilebilir.

Mikobakteriyel kan kültürü, CD4+ T lenfosit sayı <200 hücre/mm³ olan veya hastanede yatırılarak izlenen HIV ile yaşayan kişilerde NBA'nın ilk araştırmasının bir parçası olmalıdır. Kültürde üreme ile organizma tanımlanabilmekte ve duyarlılığı belirlenebilmektedir.

Karaciğer biyopsisi, mikobakteriyel ve diğer enfeksiyonların yanı sıra malin ve yangısal durumların histolojik veya mikrobiyolojik tanısını doğrulama potansiyeline sahip olan bir tanı yöntemidir. Hepatomegali, splenomegali ve alkalen fosfataz yüksekliği olan hastalarda ve diğer daha az invaziv incelemelerin tanıyı doğrulamadığı durumlarda karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir.

Mikobakteriyel hastalığın olası bir tanı olduğu durumlarda, lenf düğümü biyopsisi, indüklenmiş balgam/bronkoalveolar lavaj veya sabahın erken saatlerinde idrar alınması gibi daha az invaziv incelemelerin, invaziv prosedürlere olan ihtiyacı azaltabileceği belirtilmektedir.

Tedavi yaklaşımı

NBA'ya neden olan etiyolojilerin çoğuna tanı konulabilir ve bunlar tedavi edilebilir. Bağışıklık sistemindeki bozukluklar nedeniyle hızla kötüleşme riski olan HIV ile enfekte hastalarda bazı durumlarda geniş spektrumlu antibiyotikler, bazen de antiviral ve antifungal ilaçlarla hızlı ampirik tedavi verilmesi gerekebilir. Ampirik tedavi verilmesi düşünülen hastalarda, ampirik tedavinin riskleri ve faydaları, tedaviden fayda görme olasılığı ve tedavinin toksisitesi dikkate alınmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ilgili tüm örneklemeler tamamlanmalıdır. Ateş tek başına antibiyotik endikasyonu değildir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda, kan kültürleri ve diğer bakteriyolojik örnekler alındıktan sonra, tetkik sonuçları beklenirken geniş spektrumlu antibiyotikler uygulanabilir. Makrolitler, florokinolonlar ve karbapenemler gibi anti-mikobakteriyel etkiye sahip antibiyotiklerden kaçınılmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin tanı verimini azaltabileceği, toksisiteye yol açabileceği ve antimikrobiyal dirençte katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır.

Klinik olarak enfeksiyon odağı kanıtı olan vakalarda ise şüpheli veya doğrulanmış bakterilere yönelik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. CD4+ T lenfosit sayısının düşük olan hastalarda antibiyotik uygulama eşiği de daha düşük olmalıdır.

Nedeni bilinmeyen ateşi olan HIV ile yaşayan kişilerde ART'ye başlamadan önce ateşli durumların araştırılması, tanı konulması ve daha sonra ART'ye başlanması önerilir. Mikobakteriyel hastalıktan güçlü bir şekilde şüpheleniliyorsa ancak kapsamlı testler negatifse, tanı dışlanmalı veya ampirik tedavi başlanmalıdır. Kriptokok hastalığı, kanda kriptokok antijen testi kullanılarak dışlanmalıdır. Klinik semptom ve bulgular varsa, ART'ye başlamadan önce merkezi sinir sistemi enfeksiyonları da dışlanmalıdır. Bazı durumlarda, ateş devam ediyorsa ve kapsamlı bir inceleme sonucunda ateşin nedeni belirlenememişse ART'ye başlanması gerekebilir; çünkü ART başlanmasında daha fazla gecikme olması, fırsatçı enfeksiyonların daha fazla görülme riskini doğurabilmektedir. Potansiyel olarak teşhis edilmemiş veya yeterince tedavi edilmemiş fırsatçı enfeksiyonların varlığında ART'ye başlamak, enfeksiyonu açığa çıkarabilir ve BYYS riskini artırabilir. Ancak DSÖ, BYYS'ye bağlı ölüm oranının düşük olduğuna ve tüberküloz tedavisinin geciktirilmesinin önemli bir yararının olmadığına dair kanıtlara dayanarak, MSS enfeksiyonları olanlar hariç herkes için artık daha erken ART başlanmasını önermektedir.

HIV ile enfekte hastalarda, BYYS de ateşin bir nedeni olarak düşünülmelidir. Paradoksal BYYS, kısmen tedavi edilmiş fırsatçı bir enfeksiyonun veya hastalığın ART'ye başladıktan sonra paradoksal olarak kötüleşmesini, maskesi düşen BYYS ise, daha önce klinik olarak belirgin olmayan, teşhis edilmemiş fırsatçı bir enfeksiyon veya hastalığın, ART'ye başladıktan sonra klinik açıdan görünür olması şeklinde tanımlanır. Fıratçı hastalığın tedavisi sırasında ART'ye erken başlanması, BYYS için bir risk faktörüdür.

Tablo 11.19. HIV ile yaşayan kişilerde nedeni bilinmeyen ateş nedenleri

		Yaygın nedenler	Yaygın olmayan nedenler
Enfeksiyöz nedenler	Bakteriyel	Tüberküloz Tüberküloz dışı mikobakteri	Basiller anjiyomatozis (Bartonelloz) Prostat apsesi Piyomiyozit <i>Rhodococcus equi</i> enfeksiyonu Salmonelloz Sinüzit Splenk mikropseler Sifiliz
	Viral	CMV	Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu
	Fungal	Kriptokok menenjit <i>Pneumocystis jirovecii</i> enfeksiyonu	Kriptokok enfeksiyonu (menenjit dışı) Yolculuk ile ilişkili mikozlar (parakoksidiyoz, koksidiyoz, talaromikoz, histoplazmoz)
	Paraziter	Visseral layşmanyaz (epidemiolojik risk olan yerlerde)	Babeziyoz Dissemine toksoplazmoz
Enfeksiyöz olmayan nedenler	Neoplastik/ lenfoproliferatif	Lenfoma	Castleman's hastalığı Kaposi sarkomu
	Yangısal/diğer		Otoimmün hastalık (vaskülit dâhil) Hemofagositik lenfositik lenfositosis İlaç ateşi Sahte ateş Subakut tiroidit Tromboemboli

Tablo 11.20. HIV ile yaşayan kişilerde CD4+ T lenfosit sayısına göre fırsatçı enfeksiyonlar

CD4+ T lenfosit sayısı	Patojen	Klinik
>500/mm ³	» Toplumdan edinilmiş patojenler	Pnömoni
200-500/mm ³	» Toplumda gelişen pnömoni	Zona hastalığı, varisella
	» Herpes zoster virüsü	Pulmoner tüberküloz
	» <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
50-200/mm ³	» <i>Candida spp</i>	Orofaringiyal, özofajit, vulvovajinal
	» <i>Cryptococcus neoformans</i>	Kriptokok menenjit
	» Herpes simplex virüsü	Mukokütanöz hastalık, ansefalit
	» <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Akciğer dışı tüberküloz
	» <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pnömoni
	» <i>Toxoplasma gondii</i>	Toksoplazmoz, serebral apse
<50/mm ³	» CMV	Retinit, özofajit, kolit, dissemine enfeksiyon
	» <i>Mycobacterium avium complex</i>	Dissemine enfeksiyon

Ayrıntılı öykü (seyahat öyküsü, cinsel öykü ve kullanılan ilaçlar dâhil) ve fizik muayene (fundoskopi ve otoskopi dâhil)

Antibiyotikleri kes

Bazal incelemeler (ayakta izlenen hastalarda 2 hafta içinde)

- » Tam kan sayımı
- » Periferik yayma
- » Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
- » Eritrosit sedimentasyon hızı
- » CRP
- » Kreatin fosfokinaz
- » CD4 + T lenfosit sayısı
- » İdrar tetkiki, idrar mikroskopisi, kültürü ve duyarlılık testi
- » 3 adet kan kültürü
- » CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise mikobakteriler için kan kültürü
- » Balgam mikroskopisi, kültürü ve duyarlılık testi (balgam çıkırıyorsa)
- » Cinsel sağlık taraması (sifiliz, gonore ve klamidyâ dâhil)
- » Akciğer grafisi
- » Batın USG, gerekirse batın tomografisi
- » SARS CoV-2 PZR
- » Solunum yolu PCR paneli

Tanısal ipuçlarına uygun diğer testler

Klinik bulgular rehberliğinde ikinci basamak incelemeler:

- » ARB, GeneXpert veya diğer PZR tetkikleri ve tüberküloz kültürü için indüklenmiş balgam ve/veya BAL
- » Kriptokok antijeni, beta-D glukan, galaktomannan
- » CMV, EBV serolojisi ve gerekirse PZR tetkikleri, HHV8 PZR, hepatit A, B, C ve E serolojisi
- » Toksoplazma serolojisi, sıtma için hızlı test ve yayma, layşmanya serolojisi (endemik ülkelere seyahat öyküsü varsa)
- » Bakteriyel etkenler için kan kültürlerinin 14 güne kadar uzatılması veya 16S PZR tetkiki
- » Periferik yayma, ferritin, kriyoglobulin, ANA, ANCA, RF, tiroit fonksiyon testleri, protein elektroforezi
- » Sabah idrarından 2-3 defa mikobakteriyel kültür
- » Dışkı kültürü, parazit incelemesi
- » Öykü, fizik muayene ve bazal incelemelerde tanısal ipuçları yoksa akciğer, abdomen ve pelvis tomografisi veya 18FDG PET-BT
- » Kemik iliği aspirasyonu ve kültürü
- » Lenf düğümü ve diğer dokulardan biyopsi
- » Hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde dengesizlik varsa karaciğer biyopsisi
- » Mikobakteriyel enfeksiyonlar için moleküler testler
- » Santral sinir sistemi bulguları varsa kraniyal tomografi ve lomber ponksiyon
- » Üfürüm varsa veya NBA için başka bir neden bulunamamışsa transtorasik ekokardiyografi

Ateş günlüğü

Algoritma 11.6 HIV ile yaşayan kişilerde nedeni bilinmeyen ateş tanı algoritması

ANA, antinükleer antikor; ANCA, antinötrofill sitoplazmik antikor; ARB, asidorezistan boyama; CMV, sitomegalovirüs; CRP, C-reaktif protein; EBV, Epstein-Barr virüsü; FDG PET-BT, Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi; HHV, insan herpes virüsü (human herpes virus); NBA, nedeni bilinmeyen ateş; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu; RF, romatoid faktör; SARS, şiddetli akut solunum yolu sendromu (severe acute respiratory syndrome); USG, ultrasonografi.

SOLUNUM SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM

Antiretroviral tedavi ile yaşam süresi uzayan HIV ile yaşayan kişilerde, enfeksiyona bağlı olmayan kronik akciğer hastalıkları giderek daha sık görülmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, pulmoner hipertansiyon ve diffüzyon kapasitesi bozuklukları HIV ile ilişkili akciğer komplikasyonları arasında öne çıkan hastalıklardır. Bu hastalıklar, yalnızca bağışık yetmezlikten değil, aynı zamanda kronik yangı, endotel disfonksiyonu ve sigara gibi risk faktörlerinden de etkilenir. Sigara içme oranı HIV ile yaşayan kişiler arasında genel popülasyondakine göre hayli yüksektir ve bu durum solunum sistemi morbiditesini artırır. HIV enfeksiyonu, KOAH gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca antiretroviral tedaviye rağmen bazı hastalarda persistan solunum semptomları gözlenebilir; bunlar arasında en sık rastlananlar dispne, öksürük ve egzersiz intoleransdır. Kronik bronşit ve bronşiektazi gibi yapısal akciğer hastalıkları da HIV ile yaşayanlarda genel toplumdakinden daha yüksek oranda saptanır. HIV'in akciğer dokusundaki yangısal etkisi, pulmoner immün cevabın bozulmasına ve alveoler makrofajlarda işlev bozukluğuna neden olabilir. Bunun sonucunda enfeksiyona yatkınlık artar ve aynı zamanda enfeksiyon dışı patolojilerin de önü açılır. HIV ile ilişkili pulmoner hastalıklar, asemptomatik kişilerde dahi saptanabilmekte ve bu durum erken tanı ve müdahale gerekliliğini doğurmaktadır. Günümüzde, HIV ile yaşayan kişilerde solunum yolu komplikasyonlarının değerlendirilmesi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Bu nedenle HIV enfeksiyonu bağlamında pulmoner semptomların kapsamlı değerlendirilmesi, hem yaşam kalitesini artırmak hem de mortaliteyi azaltmak açısından büyük önem taşır.

CD4+ T lenfosit sayısına göre solunum yolu komplikasyonları

HIV enfeksiyonu ile ilişkili solunum sistemi hastalıkları, immün yetmezliğin derecesine paralel olarak değişkenlik göstermektedir (Tablo 11.21).

CD4+ T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olan kişiler

Bu kişilerde bağışıklık sistemi nispeten korunmuştur; bu nedenle daha çok toplum kaynaklı enfeksiyonlar ve bazı non-enfeksiyöz durumlar gözlenir. Bu düzeydeki hastalarda Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi bakterilere bağlı pnömoniler, klasik formda tüberküloz ve viral üst solunum yolu enfeksiyonları sık görülür. Non-enfeksiyöz komplikasyonlar arasında ise astım, KOAH, pulmoner emboli ve bazı ilaçlara bağlı pulmoner toksisiteler öne çıkar.

CD4+ T lenfosit sayısı 200-500 hücre/mm³ olan kişiler

Bu kişilerde enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti bağışıklığı yeterli olanlara görece daha fazladır. Bu hastalarda atipik tüberküloz, ağır seyreden bakteriyel pnömoniler ve influenza ile RSV gibi viral pnömoniler sıklaşır. Aynı zamanda HIV ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, bronşiektazi ve pulmoner hipertansiyon gibi non-enfeksiyöz komplikasyonların görülme sıklığı da artar.

CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan kişiler

Bu kişilerde fırsatçı enfeksiyonlar belirginleşir. Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP), kriptokok pnömonisi, CMV pnömonisi ve atipik tüberküloz bu dönemde sık karşılaşılan ciddi solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ayrıca Kaposi sarkomu, non-Hodgkin lenfoma ve HIV ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı gibi malin veya non-enfeksiyöz durumlar da bu düzeyde belirgin hale gelir.

CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olan kişiler

Bu tür ileri immün yetmezlik durumlarında solunum sistemi komplikasyonları daha yaygın ve ölümcül olabilir. Dissemine Mycobacterium avium complex enfeksiyonu, CMV pnömonisi, Nocardia spp. ve Aspergillus spp. gibi fırsatçı fungal enfeksiyonlar sık görülür. Bu dönemde Kaposi sarkomu ileri evreye ulaşabilirken, birden çok sistemi tutan maliniteler ve paraneoplastik sendromlar da ortaya çıkabilir. Bu spektrum, CD4+ T lenfosit düzeyinin hastalığın klinik seyrini ve akciğer tutulumunu nasıl etkilediğini açıkça göstermektedir.

HIV ile yaşayan kişilerde patojenlere göre solunum yolu enfeksiyonları

Bakteriyel etkenlere bağlı solunum yolu komplikasyonları

Etkenler

HIV ile yaşayan kişilerde bakteriyel pnömoni, en sık rastlanan solunum yolu enfeksiyonudur. En yaygın etkenler S.pneumoniae, H.influenzae, Staphylococcus aureus ve Gram negatif çomaklardır. CD4+ T lenfosit sayısının <500 hücre/mm³ (özellikle <200 hücre/mm³ seviyesinde tekrarlayan ataklar) olması, sigara ve IV ilaç kullanımı, geçirilmiş pnömoni öyküsü, ART kullanmama (uyumsuzluk) ve eşlik eden komorbiditeler (ör. KOAH, kronik bronşit) risk faktörleridir.

Patogenez

HIV enfeksiyonu sırasında azalan CD4+ T lenfositleri, hücre aracılı bağışıklığın zayıflamasına neden olur. Mukozadaki savunma bariyerleri bozulur ve bakteri invazyonu kolaylaşır. Alveoler makrofajların işlevleri baskılanır ve bakteri klirensi azalır. Süperenfeksiyon ve tekrarlayan enfeksiyon döngüsü başlar.

Klinik belirti ve bulgular

Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), üşüme, titreme, balgamlı öksürük, dispne, plevral tipte göğüs ağrısı, takipne, hipoksemi en sık görülen belirti ve bulgulardır. Bazı ileri evre hastalarda semptomlar atipik olabilir. Muayenede, krepitan raller, bronşiyal solunum sesleri, plevral sürtünme sesi beklenir.

Tanı

Lökositoz veya lökopeni olması olumsuz prognoz, CRP (>100 mg/L) ve prokalsitonin yüksekliği ağır enfeksiyon göstergesidir. Kan kültürü (%10-20 oranında pozitiflik oranı), balgam çıkarıyorsa balgamın Gram boyaması (Gram pozitif diplokoklar sık görülür ve S.pneumoniae düşündürür) ve kültürü yapılmalıdır. Lober konsolidasyon, hava bronkogramı ve/veya plevral sıvı olması akciğer grafisinde saptanabilir. Ancak daha duyarlı olan bilgisayarlı tomografide segmental/lobar infiltrasyon, bronkovasküler kalınlaşma gözlenebilir.

Tedavi

HIV enfeksiyonuna bağlı solunum yolu komplikasyonlarının yönetiminde tedavi yaklaşımları, hastanın bağışıklık durumuna göre şekillenir.

CD4+ T lenfosit düzeyi >200 hücre/mm³ olan kişilerde, ampirik tedavi olarak amoksisilin-klavulanat ile birlikte bir makrolit veya alternatif olarak levofloksasin tercih edilir. Bu gruptaki hastalar genellikle daha hafif bir klinik seyir gösterdiğinden tedavi süresi 7-10 gün ile sınırlıdır.

CD4+ T lenfosit düzeyi <200 hücre/mm³ olan kişilerde daha ciddi patojenlerle enfekte olma riski arttığı için tedavi daha geniş spektrumlu ilaçlarla yapılmalıdır. İlk olarak PCP araştırılmalıdır. PCP tanısı alan kişilerde PCP için özgül tedavi vakit geçirilmeden başlanmalıdır. Ayrıca bu düzeyde PCP dışında, kriptokok tutulumu, sitomegalovirus pnömonisi ve atipik tüberküloz olasılıkları da akla getirilmelidir. Belirtilen patojenler dışlandıysa seftriakson ile birlikte levofloksasin veya bir karbapenem kullanılması önerilir ve tedavi süresi genellikle 10-14 gün olarak planlanır; ancak hastanın klinik durumuna göre süre uzatılabilir. Yoğun bakım gereksinimi olan, ciddi ve komplike olgular için tedavi daha agresif şekilde düzenlenmelidir. Bu tür olgularda piperasilin-tazobaktam ve vankomisin kombinasyonu önerilir; bu tedavi rejimi gerekirse hastanın seyrine göre uzatılabilir. Tüm hastalarda oksijen desteği, sıvı replasmanı ve antiretroviral tedavinin düzenlenmesi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca sık nüks eden veya tekrarlayan pnömonilerde profilaksi stratejileri ve pnömokok ile influenza aşılımları yeniden değerlendirilmelidir.

CD4+ T lenfosit düzeyinin <200 hücre/mm³ olması mortalite riskini anlamlı şekilde artırır. Hipoksemi ve akciğerde multilober tutulum kötü prognoz göstergeleridir. ART kullanmayan kişilerde enfeksiyonlar genellikle daha ağır seyretmektedir. Ek olarak, sepsis ve organ disfonksiyonu gelişmesi mortalite riskini daha da artırarak klinik yönetimi zorlaştırabilir. Bu nedenle erken tanı, uygun tedavi ve destekleyici yaklaşımlar yaşamsal önem taşır.

Virüslere bağlı solunum yolu komplikasyonları

Etkenler ve patogeneze

HIV enfeksiyonu ile ilişkili viral solunum yolu enfeksiyonları, bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla birlikte daha sık ve ağır seyretme eğilimindedir (Tablo 11.22). En sık karşılaşılan viral etken influenza A'dır; bazı dönemlerde B de sık görülebilir. Normal kişilerde viral klirens ile sağlanır. HIV enfeksiyonunda CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin işlevi bozulduğundan viral klirensin sağlanması zorlaşır ve viral replikasyon artar. Ayrıca nötrofil fonksiyonları da bozulabildiğinden, sekonder bakteriyel süperenfeksiyon riski artar. Özellikle CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan veya ART almayan kişilerde bu durum daha sık görülür. Respiratuar sinsityal virus ise ileri yaş, KOAH ve kalp hastalığı gibi komorbiditeleri olan kişilerde daha sık görülür. RSV, solunum yollarında epitel hücrelerine tutunarak yangısal hasar oluşturur. HIV'de mukozal bağışıklığın zayıflaması (mukozal IgA üretiminde azalma) ve CD8+ T lenfositlerinin sitolitik aktivitesinin zayıflaması sonucunda virüsün yayılımı kolaylaşır ve virüsün temizlenmesi gecikir.

Parainfluenza ve adenovirüs enfeksiyonları daha nadir görülmekle birlikte, özellikle bağışıklığın ileri düzeyde yetersizliğinde ağır seyir gösterebilir. Adenovirüs latent kalabildiğinden, HIV enfeksiyonu ile birlikte reaktif olabilir. CD4+T lenfositleri ve NK hücrelerinin sayıca az olması sitotoksik kontrolün kaybına neden olur. Hücresel immünitenin ileri düzeyde baskılanması (CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³) doku invazyonunu kolaylaştırır ve dissemine enfeksiyon ve pnömoni gelişmesine neden olabilir. Bu durumda akciğerde yaygın infiltratlar görülür ve mortalite hızı yüksektir. Parainfluenza enfeksiyonlarında, virüsün replikasyonu mukozada hasara neden olur. HIV enfeksiyonunda virüs yükünün artması ve immün kontrolün kaybı enfeksiyonun bronşiyolit ve pnömoniye ilerlemesini kolaylaştırır.

Akciğerde CMV enfeksiyonu çok nadir görülen bir durumdur. CMV latent kalan bir virüs olduğundan, HIV enfeksiyonu sırasında reaktif olur. CD4+ T lenfositlerinin <50 hücre/mm³ olması CMV'nin yayılımını kolaylaştırır. Endotel hücre hasarı ve interstisyel yangı gelişir. Antiretroviral tedavi kullanan ve immünolojik olarak iyi durumdaki hastalarda sık görülmez. Ancak CD4+ T lenfositleri <50 hücre/mm³ olan ve ART almayan hastalarda ölümle sonlanabilen pnömonilere neden olabilir. Diffüz interstisyel pnömoni, sıklıkla diğer organ sistemlerini de tutar.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu pandemik özellik göstermiş ve CD4+ T lenfositleri <200 hücre/mm³ olanlar ile ART kullanmayan hastalarda daha ağır seyretmiştir. Viral replikasyonun ardından sitokin fırtınası gelişebilir. CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması ve interferon yanıtının bozulması önemli bir risktir. ART kullanmayanlarda seyir daha şiddetlidir. HIV enfeksiyonuna bağlı CD4+ T lenfositlerinin azalması virus temizliğinin yavaşlamasına yol açar. Mukozadaki bağışıklığın zayıflaması, virüsün invazyonunu kolaylaştırırken, CMV ve adenovirüs gibi latent virüsler, reaktivasyonla dissemine hastalıklara neden olabilir. Özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonunda "sitokin fırtınası" gibi aşırı immün yanıtlar gelişebilir.

Klinik belirti ve bulgular

Genellikle ateş, titreme, miyalji, kuru öksürük, dispne ve hipoksemi şeklindedir. Üst solunum yolu tutulumlarında nazal tıkanıklık ve boğaz ağrısı sık iken, ileri vakalarda hemoptizi ve konfüzyon gelişebilir.

Tanı

En duyarlı yöntem nazofaringiyal sürüntü ile yapılan PZR testidir. Influenza ve RSV için antijen testleri kullanılabilirken, CMV pnömonisi şüphesinde CMV antijenemisi veya PZR tercih edilir. Arteriyel kan gazı hipokseminin değerlendirilmesi açısından, CD4+ T lenfosit düzeyi ise tanı ve prognoz açısından önemlidir.

Görüntüleme bulguları etkenlere göre değişir. Influenzada interstisyel infiltratlar ve lobüler opasiteler görülürken, RSV'de peribronşiyal kalınlaşma ve buzlu cam alanları dikkati çeker. CMV pnömonisinde tipik olarak buzlu cam infiltratlara retiküler desenler eşlik eder. SARS-CoV-2 ise bilateral yaygın buzlu cam alanları ve konsolidasyonlarla kendini gösterir.

Laboratuvar bulguları viral enfeksiyonların karakteristik yapısını yansıtabilir. CRP ve prokalsitonin genellikle düşük seyretmekle birlikte süperenfeksiyon geliştiğinde artar. Lenfopeni sık görülür; olumsuz prognozu göstergesidir. CMV ve adenovirus enfeksiyonlarında LDH değerlerinde yükselme saptanabilir. PZR pozitifliği tanı açısından belirleyicidir.

Tedavi

Tedavi yaklaşımı etkene göre değişkenlik gösterir. Influenza için oseltamivir 5-7 gün kullanılırken, RSV olgularında genellikle destek tedavisi yeterlidir (nadiren ribavirin kullanılması gerekebilir). CMV pnömonisinde gansiklovir veya valgansiklovir 14-21 gün uygulanmalıdır. SARS-CoV-2 tedavisi antiviraller (ör. nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir), kortikosteroid (ağır olgularda), antisitokin tedavileri (IL-6 inhibitörleri; tosilizumab, IL-1 blokerleri; anakinra, JAK inhibitörleri; barisitinib, tofasinib) içerebilir. Parainfluenza ve adenovirus enfeksiyonlarında ise destek tedavisi ön plandadır. Tüm olgularda oksijen tedavisi, sıvı replasmanı ve bakteriyel süperenfeksiyonların uygun şekilde yönetimi esastır.

Antiretroviral tedavinin düzenli sürdürülmesi, hem hastalık seyrini hafifletmek hem de tekrarlarını önlemek açısından kritiktir.

Prognostik olarak CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda mortalite riski artar.

Özellikle CD4+ T lenfositleri <50 hücre/mm³ düzeyindeyken CMV ve adenovirus enfeksiyonları daha sık ve ağır seyirlidir. Hipoksemi ve çoklu lob tutulumları ağır hastalık göstergeleridir. Antiretroviral tedavi kullananlarda prognoz daha iyidir. Virüs yükündeki artış, immün baskılanmanın belirgin bir göstergesidir ve hastalığın klinik ciddiyetini artırabilir.

Fungal etkenlere bağlı solunum yolu komplikasyonları

Etkenler

Fungal pnömoniler, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, özellikle de CD4+ T lenfosit, sayısı düşük olan HIV ile yaşayan kişilerde sık görülen ve ciddi seyirli enfeksiyonlardır (Tablo 11.23). Bu kişilerde en sık karşılaşılan fungal pnömoni etkeni Pneumocystis jirovecii olup, özellikle CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olduğunda ortaya çıkar. Risk faktörleri arasında ART kullanmama, CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve profilaktik tedavi kullanılmaması yer alır.

C. neoformans ise daha çok CD4+ T lenfosit sayısının <100 hücre/mm³, özellikle de <50 hücre/mm³ olduğu durumlarda ortaya çıkar. Bu etken, sıklık açısından orta düzeyde görülürken, yaygın dissemine enfeksiyon bulunması önemli bir risk faktörüdür.

Daha nadir görülen fungal etkenlerden biri olan Aspergillus spp., CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olan, özellikle ileri evre AIDS aşamasındaki kişilerde gelişebilir. Risk faktörleri arasında uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve nötropeni dikkat çeker.

Histoplasma capsulatum, CD4+ T lenfosit sayısı <150 hücre/mm³ olan kişilerde, özellikle endemik bölgelerde sık görülür. Kuş veya yarasa dışkısı ile temas öyküsü ve ilgili bölgelere seyahat bu enfeksiyonun başlıca risk faktörlerindendir.

Coccidioides immitis özellikle ABD'nin Güneybatı bölgelerinde görülen ve CD4+ T lenfosit sayısı <250 hücre/mm³ olan kişilerde risk oluşturan bölgesel bir fungal patojendir.

Patogenez

HIV enfeksiyonunda CD4+ T hücrelerinin azalması, hücresel bağışıklığın baskılanmasına yol açar ve özellikle fungal patojenlere karşı savunmayı zayıflatır. Ayrıca, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarının bozulması da savunma mekanizmalarını sekteye uğratır. Bu bağışık yetmezlik, latent enfeksiyonların (örneğin CMV, kriptokok) reaktivasyonuna neden olabilir. Pulmoner epitelin hasarı ve fagositoz mekanizmalarının yetersizliği ise fungal etkenlerin invazyonunu kolaylaştırır.

Klinik belirti ve bulgular

PCP olgularında subakut dispne, kuru öksürük, ateş ve egzersizle artan hipoksi tipiktir. Kriptokokkozda subakut ateş ve öksürükle birlikte menenjitte sık rastlanır. Aspergilloz hemoptizi, plevral ağrı ve nodüler infiltrasyonla seyreder. Histoplazmoz yaygın semptomlar, hepatosplenomegali ve öksürük ile karakterizedir. Koksidioidomikoz ise plevral sıvı, ateş ve dispne ile kendini gösterebilir.

Tanı

LDH yüksekliği PCP'yi düşündürmelidir. Beta-D-glukan testi ise PCP, kandida enfeksiyonu ve Aspergillus enfeksiyonları için anlamlıdır. Kan veya BOS'ta kriptokok antijeni tanıda duyarlıdır. BAL sıvısında direkt boyamalar ve kültür, spesifik etkenlerin gösterilmesini sağlar. Polimeraz zincir reaksiyonu ve galaktomannan testleri aspergilloz açısından önemlidir. Histoplazmoz için kan kültürü ve antijen testleri tanıya katkı sağlar.

Fungal pnömonilerde radyolojik bulgular karakteristiktir ve tanıda yönlendiricidir. PCP olgularında en sık görülen bulgu bilateral, yaygın buzlu cam opasiteleridir. Kriptokok enfeksiyonlarında genellikle nodüler lezyonlar ve plevral sıvı mevcuttur. Aspergilloz ise "hale" bulgusu ile birlikte kaviter ve nodüler lezyonlarla karakterizedir. Histoplazmoz vakalarında radyolojik olarak yaygın retikülonodüler infiltrasyon dikkat çekerken, koksidioidomikoz genellikle segmental infiltrasyon ve eşlik eden plevral sıvıya neden olur.

Tedavi

PCP tedavisinde trimetoprim-sülfametoksazol ilk seçenektir; hipoksemik olgularda oksijen desteği ve gerekirse kortikosteroid eklenir. Tedavi süresi genellikle 21 gündür. Kriptokoksik menenjit tedavisi, amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonu ile başlar; ardından idame tedavisi olarak uzun süreli flukonazol kullanılır. Aspergilloz olguları için tercih edilen ilaç vorikonazoldür ve tedavi süresi en az 6-12 haftadır. Histoplazmoz tedavisinde başlangıçta amfoterisin B, devamında ise itraconazol uygulanır; toplam süre hastalığın yaygınlığına göre 1-12 ay arasında değişebilir. Koksidioidomikoz tedavisinde flukonazol veya itraconazol kullanılır ve bu tedavi genellikle 6 ay ile 1 yıl arası sürer.

Klinik seyri öngörmede bazı laboratuvar ve radyolojik bulgular belirleyicidir. CD4+ T hücresi sayısının <100, özellikle de <50 hücre/mm³ olması, ciddi bağışık yetmezliğe ve kötü prognoza işaret eder. Özellikle PCP olgularında PaO₂ değerinin <70 mmHg olması durumunda mortalite yüksektir. Radyolojik olarak diffüz infiltrasyonların bulunması ve birden çok lobun tutulmuş olması hastalığın ağır olduğunun göstergesidir. Ayrıca, LDH seviyesinin >500 IU/L olması PCP için kötü prognostik bir göstergedir. Tedaviye geç yanıt alınması ya da daha önce benzer enfeksiyonun nüksetmiş olması, izlem ve tedavi sürecinde dikkate alınmalıdır.

Paraziter etkenlere bağlı solunum yolu komplikasyonları

İleri evre HIV enfeksiyonu, hücresel bağışıklığın baskılanmasına yol açarak fırsatçı patojenlerin solunum sisteminde ciddi enfeksiyonlara neden olmasına zemin hazırlar. HIV enfeksiyonu sonucunda gelişen bağışık yetmezlik, özellikle CD4+ T lenfosit düzeyinin <200 hücre/mm³ olmasıyla birlikte nadir ancak ölümcül olabilen paraziter solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlar (Tablo 4). Bu enfeksiyonlar, klinik olarak ağır seyredebilmekte ve zamanında tanı ile uygun tedavi sağlanmadığında ciddi mortalite riski taşımaktadır.

Etkenler

HIV ile ilişkili en önemli paraziter solunum yolu patojenleri arasında Strongyloides stercoralis, Toxoplasma gondii, Paragonimus westermani ve Entamoeba histolytica yer alır. Strongyloides stercoralis, tropikal ve subtropikal bölgelerde endemik olup, CD4+ T lenfosit sayısı düşük olan

kişilerde otoregülasyon yoluyla gastrointestinal sistemden dolaşıma geçerek dissemine enfeksiyon ve akciğer invazyonuna neden olabilir; bu da ARDS gelişimiyle fatal seyir gösterebilir. *T. gondii*, çoğunlukla santral sinir sistemini tutmakla birlikte, CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olan kişilerde nadiren akciğer parankimini etkileyerek mikronodüler infiltrasyonlar oluşturabilir. *P. westermani*, CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan kişilere Uzak Doğu'da çiğ veya az pişmiş yengeç tüketimiyle bulaşır ve akciğere invaze olarak yumurtalarını balgam yoluyla dışarı atar. *Entamoeba histolytica* ise CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan kişilerde genellikle karaciğer apsesinden diyafragmayı geçerek sağ alt lobda plevropulmoner tutulum yapar.

Klinik belirti ve bulgular

Strongyloides enfeksiyonunda dispne, ateş, hışıltılı solunum, hemoptizi ve ileri evrelerde hipoksemiye bağlı mental konfüzyon; *T. gondii* enfeksiyonunda öksürük, ateş ve dispne; *Paragonimus* enfeksiyonunda kronik öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı; *Entamoeba* enfeksiyonunda ise sağ üst kadran ağrısı, ateş, öksürük ve plevral efüzyon görülmektedir.

Tanı

Mikrobiyolojik testler, serolojik yöntemler ve görüntüleme teknikleri önemli rol oynar. *Strongyloides* için balgam veya BAL sıvısında larva aranırken, dissemine formlarda eozinofili genellikle yoktur. *Toxoplasma* tanısı, kan ya da BAL örneklerinde PZR ve seroloji ile konur; bu olgularda CD4+ T lenfosit sayısının düşük, CRP düzeyinin yüksek olduğu ve lenfopeni bulunduğu gözlenir. *Paragonimus* tanısı balgamda yumurta saptanmasıyla konur ve eozinofili ile IgE yüksekliği bu duruma eşlik eder. *Entamoeba* tanısı serolojik testler, görüntüleme ve torasentezle konur ve plevral sıvıda amip saptanabilir.

Radyolojik olarak *Strongyloides* enfeksiyonu diffüz alveoler infiltrasyon ve bazen ARDS paterninde yayılım gösterirken; *Toxoplasma* mikronodüler infiltrasyonlar ve retiküler desenle; *Paragonimus* kaviter, kalın duvarlı lezyonlar ve plevral sıvı ile; *Entamoeba* ise sağ alt lobda plevral efüzyon ve diyafragma elevasyonu ile karakterizedir.

Tedavi

Strongyloides hiperenfeksiyonu için ivermektin tercih edilir; gerekirse tedavi tekrarlanır ve yoğun bakımda ARDS desteği gerekebilir. *Toxoplasma* pulmoner tutulumunda pirimetamin, sülfadiyazin ve folinik asit kombinasyonu 4-6 hafta süreyle uygulanmaktadır. *Paragonimus* enfeksiyonları için 2-3 gün süreyle prazikuantel yeterli olurken, *Entamoeba* enfeksiyonlarında metronidazol ile başlanan tedaviye paromomisin ile devam edilir; apse varsa drenaj gerekebilir.

Prognostik açıdan CD4+ T lenfosit sayısının <100 hücre/mm³ olması ağır bağışık yetmezlik ve kötü seyri, ARDS gelişmesi özellikle *Strongyloides* enfeksiyonlarında yüksek mortalite riskini, eozinofil sayısının az olması dissemine *Strongyloides* enfeksiyonunun varlığını, gecikmiş tanı ise tüm bu etkenlerde fatal seyir ihtimalini artıran önemli göstergelerdir.

Tablo 11.21. CD4+T lenfosit sayısına göre solunum sistemi hastalıkları

CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mm ³)	Enfeksiyonlar	Enfeksiyon dışı hastalıklar
>500	» Bakteriyel pnömoni (S. pneumoniae, H. influenzae) » Tüberküloz (klasik form) (Her düzeyde görülebilir) » Viral ÜSVE	» Astım » KOAH » Pulmoner emboli » İlaç ile ilişkili toksisiteler
200-500	» Tüberküloz (atipik) » Bakteriyel pnömoni (daha sık ve ağır) » Viral pnömoniler (Influenza, RSV)	» HIV ile ilişkili interstisyel hastalık » Bronşiektazi » Pulmoner hipertansiyon
<200	» Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) » Kriptokok pnömonisi » CMV pnömonisi » Atipik tüberküloz	» Kaposi sarkomu » Non-Hodgkin lenfoma » HIV ile ilişkili IAH
<50	» Dissemine MAC » CMV pnömonisi » Nocardia spp., Aspergillus spp.	» İleri evre Kaposi sarkomu » Multisistem maliniteler » Paraneoplastik sendromlar

CMV, sitomegalovirüs; IAH, interstisyel akciğer hastalığı; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; RSV, solunum sinsityal virüsü; ÜSVE, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Tablo 11.22. HIV ile yaşayan kişilerde viral etkenler, semptomlar, tanı ve prognostik göstergeler

Virüs	Semptomlar	Tanı	Radyoloji	Prognostik göstergeler
Influenza A/B	Ateş, öksürük, miyalji, balgam, dispne	PZR, antijen testleri	Lober infiltrat veya interstisyel desen	CD4 <200 hücre/mm ³ , hipoksemi, ART yokluğu
RSV	ÜSVE semptomları, bronşiyolit, dispne	PZR	Peribronşiyal kalınlaşma, buzlu cam opasiteleri	Yaşlı HIV ile yaşayan kişi, CD4 <200 hücre/mm ³
Parainfluenza	Öksürük, ateş, dispne, laringotrakeit	PZR	İnterstisyel infiltrat	CD4 <200 hücre/mm ³ , ART yokluğu
Adenovirus	Ateş, yaygın solunum sıkıntısı	PZR, viral kültürü	Diffüz infiltrasyon, plevral epanşman	CD4 <100 hücre/mm ³ , sistemik yayılım, yüksek mortalite
CMV	Yavaş gelişen dispne, kuru öksürük, hipoksemi	BAL sıvısında CMV PZR, CMV antijeni	Yaygın interstisyel opasiteler	CD4 <50 hücre/mm ³ , sistemik bulgular, kötü prognoz
SARS-CoV-2	Ateş, kuru öksürük, dispne, yorgunluk	PZR (nazofaringiyal sürüntü)	Bilateral buzlu cam, konsolidasyon	CD4 <200 hücre/mm ³ , ART yokluğu, eşlik eden komorbidite

ART, antiretroviral tedavi; BAL, bronkoalveoler lavaj; CMV, sitomegalovirüs; PZR, polimeraz zincir reaksiyonu; RSV, solunum sinsityal virüsü; SARS, ağır akut solun sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome); ÜSVE, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Tablo 11.23. Başlıca fungal solunum yolu etkenleri ve sıklıkları

Fungal etken	CD4+ T lenfosit sayısı	Sıklık	Risk faktörleri
<i>P. jirovecii</i>	<200 hücre/mm ³	En sık fungal pnömoni	ART yokluğu, CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ , profilaksi alınmaması
<i>C. neoformans</i>	<100 hücre/mm ³	Orta	CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm ³ , yaygın dissemine enfeksiyon
<i>Aspergillus spp.</i>	<100 hücre/mm ³	Nadir	Kortikosteroid, nötropeni, ileri AIDS
<i>H. capsulatum</i>	<150 hücre/mm ³	Endemik bölgelerde sık	Kuş/yarasa ile temas, seyahat öyküsü
<i>C. immitis</i>	<250 hücre/mm ³	Bölgesel	ABD güneybatı, bağışıklık yetmezliği

Tablo 11.24. Başlıca paraziter solunum yolu etkenleri ve sıklıkları

Parazit	CD4+ T lenfosit sayısı eşiği	Sıklık	Endemik/Özel durum
<i>S. stercoralis</i>	<200 hücre/mm ³	Nadir, ama ağır formda fatal	Tropikal ve subtropikal bölgeler
<i>T. gondii</i> (nadiren akciğer)	<100 hücre/mm ³	Çok nadir	Genellikle santral sinir sistemini tutar
<i>P. westermani</i>	<200 hücre/mm ³	Endemik alanlarda	Uzak Doğu, az pişmiş yengeç tüketimi
<i>E. histolytica</i> (plöropulmoner formlar)	<200 hücre/mm ³	Nadir	Dissemine karaciğer apsesinin ardından

METABOLİK VE KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

HIV ile yaşayan bireylerde metabolik komplikasyonların patofizyolojisi çok faktörlüdür. Konak içinde devam eden düşük seviyeli viral replikasyon, kronik yangı, hızlanmış yaşlanma ve ART'nin uzun vadeli yan etkileri arasındaki karmaşık etkileşimler bu komplikasyonların gelişmesini tetikler. Kronik HIV enfeksiyonundaki "yangıyla yaşlanma", bağışıklık sisteminin yaşlanması, kardiyovasküler komplikasyonlar, yaşa bağlı maliniteler, bilişsel gerileme, zayıflık, düşük KMD ve kırılabilirlik kırıkları gibi yaşa bağlı morbiditelerin sıklığındaki ve şiddetindeki artış ile ilişkilidir. Moleküler düzeyde de belirgin olan bu "yangıyla yaşlanma", HIV ile yaşayan bireylerden alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde DNA metilasyonunun epigenetik çalışmaları, moleküler yaşın kronolojik yaşa kıyasla daha ileri olduğunu ortaya koymaktadır. Moleküler yaştaki bu ilerleme, genel toplumdakine göre yaşam beklentisinin 5-10 yıl daha az olması ile uyumludur.

Vasküler komplikasyonlar

HIV ile yaşayan bireylerde serebrovasküler hastalık riski çeşitli mekanizmalarla artmaktadır. Bunlar arasında HIV'in doğrudan nörotoksik etkisi, serebral enfarktüse neden olan enfeksiyonlar ve koagülopatiler yer alır. Ayrıca, vaskülopatilere ve tromboembolizme yol açan kronik yangı da önemli bir faktördür. HIV ile yaşayanlarda sigara kullanma, enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanma, koroner/karotis arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi geleneksel serebrovasküler risk faktörlerin genel toplumdakinden daha yüksek orandadır. HIV, bu risk faktörlerinin olumsuz etkilerini daha da şiddetlendirebilir. HIV ile yaşayan bireylerde inme daha genç

yaşlarda meydana gelmektedir. CD4+ T lenfosit sayılarının düşük, viral yük düzeyinin yüksek olması inme riskini artırabilir. ART aracılı metabolik değişiklikler de riski dolaylı olarak etkileyebilir.

İnsülin direnci ve diyabetes mellitus

Hile yaşayan bireylerde insülin direnci ve tip 2 diyabet mellitus, genellikle dislipidemi, lipodistrofi sendromları ve KVH riski gibi metabolik sendromun diğer belirtileriyle birlikte görülür. HIV ile yaşayan bireylerde insülin direnci için klinik risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, beyaz olmayan ırk, aile öyküsü, HCV koenfeksiyonu, stavudin veya PI kullanımı ve yağ yeniden dağılımı bulunur. PI'lar, GLUT4 glikoz taşıyıcısını inhibe eder; ancak bu, HIV ile yaşayanlarda insülin direncine katkıda bulunan mekanizmalardan sadece biridir. Genetik yatkınlık, kronik yangı, hızlanmış yaşa bağlı insülin direnci ve HIV ile ilişkili hepatik disfonksiyonun karma etkileşiminin bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar

DSÖ'ye göre, iskemik kalp hastalığı ve inme dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleridir ve bunların görülme sıklıkları artmaktadır. HIV ile yaşayan bireylerde akut miyokard enfarktüsü (AMI), diyastolik kalp disfonksiyonu ve inme riski, HIV negatif ve yaşa ve cinsiyete göre eşleşmiş kontrol gruplarına kıyasla 1,2 ila 2,1 kat daha yüksektir. AMI ile en düşük CD4+T lenfosit sayısı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve erken ART KVH riskini azaltmaktadır.

Kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için yapılacak işlemler, zemindeki KVH riskinin düzeyine göre şekillenir. KVH riski yüksekse önleyici çalışmaları multidisipliner bir yaklaşımla planlamak gerekir (Şekil 11.6). KVH riskinin belirlenmesi için SCORE2 (40-69 yaş) veya SCORE2-OP (≥ 70 yaş) risk belirleme gerecinin kullanılması önerilmektedir (Tablo 11.24). KVH riskini artıran ART rejimlerinden kaçınılması, rejimde ZDV veya ABC varsa bunların tenofovir temelli bir ilaç ile değiştirilmesi veya NRTI içermeyen bir rejim kullanılması önerilir. Gözlemsel çalışmalar, sigarayı bırakmanın iskemik kalp hastalığı (İKH) riskini yaklaşık %50 azalttığını göstermiştir. Sistolik kan basıncında her 10 mmHg azalma, total kolesterol (TK) düzeyindeki her 1 mmol/L (39 mg/dL) azalma ve asetilsalisilik asit kullanımının her birinin İKH riskini %20-25 oranında azalttığı gösterilmiştir. AMI veya iskemik inme geçirildikten sonra veya stent takıldıktan sonra, 1 yıla kadar varan sreler boyunca ikili pıhtılaşma önleyici tedavi kullanılması önerilmektedir.

Dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi

Dislipidemi HIV ile yaşayan bireylerin %40'ında görülen metabolik bir durumdur. Rejimde PI grubu ilaçların (DRV ve ATV ile daha az olmak üzere) bulunması durumunda, tipik olarak hem TK hem de trigliserit düzeyleri artmaktadır. Buna karşılık, NNRTI ve INSTI grubu ilaçlar genellikle hipertrigliseridemiden ziyade TK düzeyinin yükselmesine yol açar. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statinler, CYP3A4 üzerinden PI'lar ile etkileşime girerek statin konsantrasyonunu artırır ve rabdomiyoliz gibi yan etki gelişme riskini yükseltir. Bu nedenle, simvastatin veya lovastatinin PI'larla birlikte uygulanması kontrendikedir. Bu tür durumlarda, atorvastatin, düşük doz rosuvastatin veya pravastatin tercih edilen statinlerdir. NNRTI'lar ise statin konsantrasyonunu azaltarak etkinliğini düşürebilirler. Hipertrigliseridemi, CYP4a yoluyla metabolize olan ve antiretrovirallerle önemli ilaç

etkileşimleri olmayan fibratlarla yönetilir. Niasin, balık yağı ve ezetimib ile kombinasyon tedavi rejimleri bazen gerekli olabilir. D:A:D kohortunda NRTI grubundan ABC kullanımının AMI riskini artırdığı gösterildiğinden, 2008 yılında ABC DHHS tarafından birinci basamak tedavi rejimlerinden çıkarılmıştır. Daha sonra yapılan birçok gözlemsel çalışma, sistematik derleme ve meta analizlerde bazı çelişkili bulgular olsa da, bu etki kesin olarak doğrulanamamış ve 2015 yılında tekrar ilk seçenek rejimlerin içinde dâhil edilmiştir. Ancak REPRIEVE çalışmasının önceden planlanmış sekonder analizi, diğer geleneksel risk faktörlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra bile, daha önce KVH öyküsü olmayan, hesaplanmış KVH riski düşük-orta düzeyde olan bireylerde geçmişte abakavir kullanımının majör istenmeyen kardiyak olay riskini %62, halen kullanmakta olmanın ise %41 arttırdığını göstermiştir. Birçok tedavi rehberi ve HIV uzmanı, KVH riski yüksek olanlarda ART rejiminin dikkatle seçilmesini veya modifiye edilmesini önermektedir. KVH Risk Seviyesine Göre Statin Tedavisi Yaklaşımı Tablo 11.25'te belirtilmiştir. SCORE2 skorunun yüksek veya çok yüksek olmasına göre LDL-c hedefleri ve tedavi modifikasyonları Şekil 11.7'de gösterilmiştir

Vücut ağırlığında artış ve obezite

Yaşlanma ile birlikte vücut ağırlığının artması normal bir fizyolojik süreçtir; Avrupalı yetişkinlerin vücut ağırlığı yılda ortalama 0,3 ila 0,5 kg artmaktadır. Vücut ağırlığının %5'ten fazla artması, insülin direnciyle ilişkili olabileceği için klinik olarak anlamlı kabul edilebilir. Vücut ağırlığının artmasıyla ilişkili faktörler arasında ileri yaş, sedanter yaşam tarzı, değişen uyku düzeni, aşırı veya kalitesiz kalori alımı (örn. doymuş yağlar, işlenmiş şekerler), aşırı alkol tüketimi, bazı ilaçlar (psikotrop ilaçlar, steroidler, antidiyabetik ilaçlar), büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, Cushing sendromu, hipogonadizm, menopoz gibi endokrin bozukluklar, CD4+ T lenfosit sayısının düşük ve/veya plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması bulunmaktadır. Ayrıca, kadınlar ve siyah ırka mensup kişilerde vücut ağırlığı daha sık artmaktadır. Antiretroviral tedaviye başlanması da "sağlığa dönüş" fenomeninin bir parçası olarak vücut ağırlığının artmasına neden olabilir; TDF ve EFV ağırlıktaki artışı baskılayıcı etkiye sahipken, INSTI grubu ilaçlar (CAB hariç) ve TAF vücut ağırlığını diğer antiretroviral ilaçlara göre daha fazla artırabilir. Bu etki, ART'ye başlandıktan veya rejim değiştirildikten sonraki ilk 12 ay içinde en belirgin şekilde gözlenir. Obezite kavramı son yıllarda gelişmiş olup, artık yalnızca normal aralığın üzerinde bir BKE olarak değil, öncelikli olarak vücut yağının fazlalığı olarak kabul edilmektedir. Klinik obezite, metabolik anormalliklerle birlikte veya onlarsız mevcut olabilen, aşırı adipozite ile karakterize kronik bir hastalık olarak tanınır. Bu aşırı yağ dokusu, organ veya sistemik düzeyde fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Pratik olarak, vücut ağırlığı ve BKE'nin rutin olarak, yılda en az bir kez ölçülmeye devam edilmesi önerilir. Tek başına BKE, vücuttaki yağ dağılımını veya adipoziteyi doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Aşırı yağlanmayı doğrulamak ve ilişkili komorbiditelerin varlığını değerlendirmek için karın yağı (örn. bel çevresi) veya vücut kompozisyonu analizi (örn. DEXA ile toplam vücut yağı) gibi ek değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir.

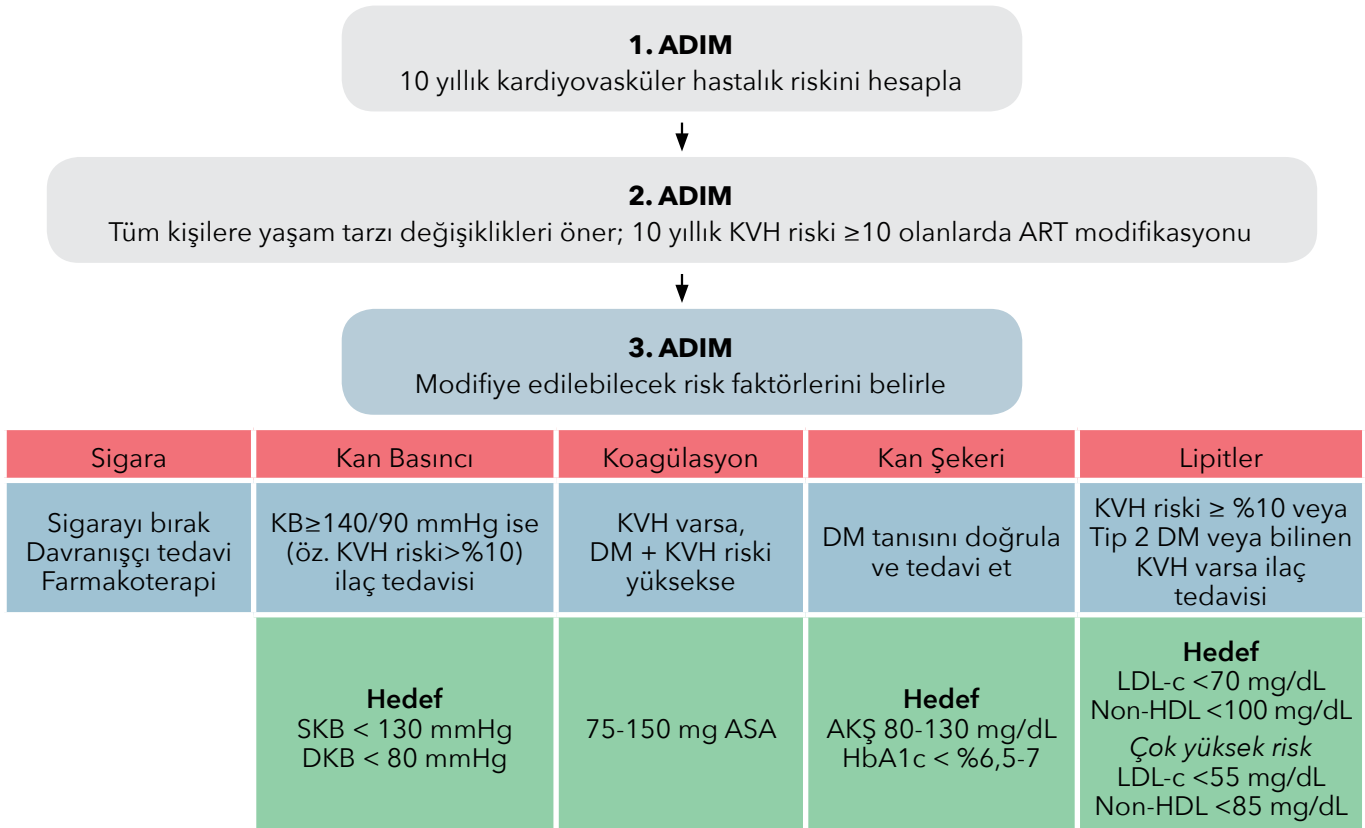
Obezite yönetimi ve genel yaklaşımlar

HIV le yaşayan bireylerde obezite yönetimi için ART rejimini değiştirmenin faydaları sınırlıdır veya hiç yoktur. EFV veya TDF gibi ilaçlara geçiş vücut ağırlığında bir miktar azalma sağlasa da, bu ilaçların toksisite profili nedeniyle bu strateji genellikle önerilmemektedir. Mümkün olduğunda, obezite yönetiminde multidisipliner bir ekiple çalışmak faydalıdır. Bu bağlamda yaşam tarzına ilişkin

önlemler ve diyet önerileri önem taşımaktadır. Bunun yanında, GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ve GIP reseptör agonistleri (GIP-RA) dâhil olmak üzere vücut ağırlığını azaltan ilaçlar, klinik obezite için endikedir. HIV ile yaşayan kişilerde vücut ağırlığındaki beklenen azalma, genel popülasyonda gözlenenden farklı değildir. Bu ilaçların, kilo kaybının ötesinde insülin direnci, yangı, hepatik steatoz, uyku apnesi ve alkol bağımlılığı gibi durumlarda da faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi ise BKE ≥ 40 kg/m² olan veya BKE < 40 kg/m² olup kontrol altına alınamayan obezite ile ilişkili organ disfonksiyonu olan durumlarda endikedir. Endokrinopatilere bağlı ikincil obezite durumlarında endokrinolojiye, yeme bozukluklarında ise psikiyatriye yönlendirme yapılmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzına yapılabilecek başlıca müdahaleler, sağlıklı bir yaşam sürdürmek için kritik öneme sahip çeşitli alışkanlıkları kapsamaktadır. Bunlar arasında sigarayı bırakmak, dengeli ve sağlıklı bir diyet uygulamak ve düzenli fiziksel aktivite yer alır. Bu tür önleyici yaklaşımlar, bireylerin genel yaşam kalitesini artırarak daha uzun ve sağlıklı bir ömür sürmelerine katkıda bulunur. Antiretroviral ilaçlar, virüsü kontrol altında tutmada son derece etkili olsa da bazı metabolik değişikliklere neden olabilir. Bu metabolik değişiklikler arasında vücut ağırlığının artması, dislipidemi ve glikoz metabolizmasında bozukluklar sayılabilir ki bunlar da kronik hastalık riskini artırır. Kronik immün aktivasyon ise vücudun sürekli bir alarm durumunda kalmasına yol açarak doku hasarına ve organ disfonksiyonuna zemin hazırlayabilir. Bu faktörlerin birleşimi, HIV ile yaşayan bireylerin genel popülasyona göre daha genç yaşlarda kronik hastalıklarla karşılaşma olasılığını artırmaktadır. Sonuç olarak, yaşam tarzında yapılacak kapsamlı değişiklikler, HIV ile yaşayan bireylerin sağlığını optimize etmek için entegre bir yaklaşımın temelini oluşturur.



Şekil 11.6. KVH riskinin değerlendirilmesi ve riske özel yaklaşım önerileri

AKŞ, açlık kan şekeri; ASA, asetil salisilik asit; DKB, diyastolik kan basıncı; DM, diyabetes mellitus; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; (high-density lipoprotein cholesterol); KB, kan basıncı; KVH, kardiyovasküler hastalık; LDL-c, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; (low-density lipoprotein cholesterol); SKB, sistolik kan basıncı.

Tablo 11.24. SCORE2 VE SCORE2-OP 2021 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır

KVH riskinin değerlendirilmesi	< 50 yaş	50-69 yaş	≥ 70 yaş
Düşük/orta	<%2,5	<%5	< %7,5
Yüksek	%2,5 - <%7,5	%5-<%10	%7,5 - <%15
Çok yüksek	≥ %7,5	≥%10	≥%15

Tablo 11.25. Kardiyovasküler hastalık risk seviyesine göre statin tedavisi yaklaşımı (Yaş ≥ 40 yıl)*

KVH risk seviyesi	KVH riski çok yüksek kişiler Yerleşik ASKH veya hedef organ hasarlı diyabet veya ciddi KBH (eGFR <30 ml/dak/1.73m2) olan VEYA SCORE2 ≥%10 veya 50 yaş altında ≥%7.5 olan kişiler (bkz. Tablo 11.24)	KVH riski yüksek kişiler SCORE2 %5 ila <%10 VEYA 50 yaş altında %2.5 ila <%7.5 olan kişiler (bkz. Tablo 11.24)	KVH riski düşük ila orta olan kişiler SCORE2 < %5 olan kişiler
Yaş ≥ 40 yıl	Yüksek yoğunluklu statin tedavisini önerin: • Atorvastatin 40mg veya 80mg • Rosuvastatin 20mg veya 40mg LDLc hedefi <55 mg/dL (1.4 mmol/L) ve başlangıç LDLc değerlerinden %50 azalma ile	KVH risk kategorisine bağlı olarak orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisini önerin: Yüksek yoğunluklu statin**: • Atorvastatin 40mg veya 80mg • Rosuvastatin 20mg veya 40mg Orta yoğunluklu statin***: • Pitavastatin 4mg • Atorvastatin 20mg • Rosuvastatin 10mg LDLc hedefi <70mg/dL (1.8 mmol/L) ve başlangıç LDLc'den %50 azalma ile	Orta yoğunluklu statin tedavisini düşünün: • Pitavastatin 4mg • Atorvastatin 20mg • Rosuvastatin 10mg Doktor ile hasta arasında ortak tıbbi karar

* ART ile olası ilaç etkileşimleri ve gerektiğinde doz ayarlamaları dikkate alınmalıdır. Genel olarak, LDLc hedeflerine ulaşmak için tolere edilebilen maksimum statin dozu kullanılmalı ve eğer hedef LDLc değerine ulaşamazsa ezetimib eklenmesi düşünülmeli, LDLc'nin hedef üzerinde kalması durumunda ise bempedoik asit ve PCSK9 inhibitörleri değerlendirilmelidir.

** Yüksek yoğunluklu statin, en az bir belirgin yüksek risk faktörü olan bireylerde önerilir, özellikle:

TK >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-c > 4,9 mmol/L (>190 mg/dL) veya KB ≥180/110 mmHg

Başka majör risk faktörleri olmayan ailesel hiperkolesterolemi

Hedef organ hasarı olmayan, en az 10 yıldır DM'si olan veya ek bir risk faktörü bulunan kişiler

Orta derecede KBH (eGFR 30 - 59 mL/dak/1,73 m2)

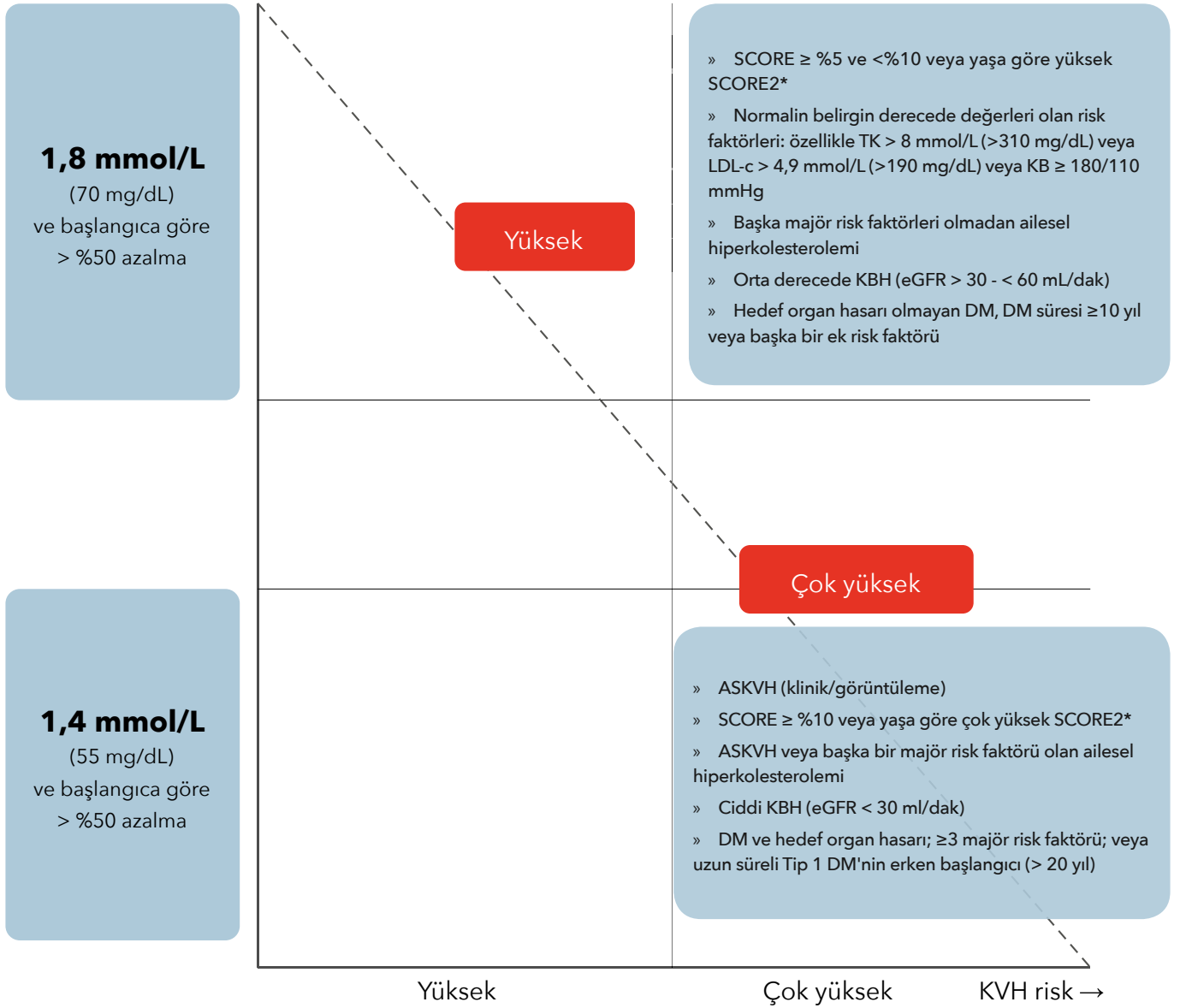
50 yaşın altındaki kişilerde SCORE2 ≥%7,5, 50-69 yaş arasındaki kişilerde ≥%10 ve ≥70 yaşındaki kişilerde ≥%15

*** Yukarıda listelenen kriterlere uymayan bireyler için orta yoğunluklu statin önerilir.

KVH risk tahmin hesaplayıcısı: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/HeartScore>

ASKH, arteriyosklerotik kalp hastalığı; KVH, kardiyovasküler hastalık; LDLc, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (low-density lipoprotein cholesterol)

LDL-c için tedavi hedefi



Şekil 11.7. Kardiyovasküler riski yüksek ve çok yüksek olan bireylerde riski azaltmak için LDL-c tedavi hedefleri ve farmakolojik düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düşürücü tedavi algoritması* (2019 ESC/EAS dislipidemilerin yönetimine ilişkin kılavuzlardan uyarlanmıştır)

ASKVH, arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalık; DM, diyabetes mellitus; eGFR, tahmini glomerül filtrasyon hızı; KB, kan basıncı; KBH, kronik böbrek hastalığı; LDL-c; düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (low-density lipoprotein cholesterol); TK, total kolesterol;

Kaynaklar

1. Abellán-Martínez J, Guerra-Vales J-M, Fernández-Cotarelo M-J, González-Alegre M-T. Evolution of the incidence and aetiology of fever of unknown origin (FUO), and survival in HIV-infected patients after HAART (highly active antiretroviral therapy). *Eur J Intern Med* 2009; 20: 474-477.
2. Aberg JA, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2020 update by the HIV Medicine Association. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3572-e3605.
3. Akyol A. HIV Pozitif Kişilerde Ürolojide Sık Karşılaşılan Durumlara Pratik Yaklaşımlar. *HIV Enfeksiyonuna Multidisipliner Yaklaşım*. 2025, 597-603.
4. Alfano G, Cappelli G, Fontana F, Di Lullo L, Di Iorio B, Bellasi A, Guaraldi G. Kidney Disease in HIV Infection. *J Clin Med*. 2019; 8(8): 1254.
5. Albarillo F, O'Keefe P. Opportunistic neurologic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome(AIDS). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:10.
6. Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(9):9.
7. Amaya-Taiga G, Ibarra-Nieto G, Campollo Rivas O, Luis González Sánchez J. Urinary Tract Infection in HIV/AIDS Patients. *Urinary Tract Infections - New Insights*. IntechOpen; 2023. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
8. Atalay S, Ucak HA, Caglayan D, Arkali E, Abakay H, Koc G. Erectile dysfunction prevalence and associated factors in men living with HIV from Western Turkey: A cross-sectional study. *Int J STD AIDS*. 2023; 34(13): 914-920.
9. Babu H, Rachel G, Neogi U, et al. Accelerated cognitive aging in chronically infected HIV-1 positive individuals despite effective long-term antiretroviral therapy. *Metab Brain Dis* 2024;40:32.
10. Bakasis AD, Androutsakos T. Liver fibrosis during antiretroviral treatment in HIV-infected individuals. truth or tale? *Cells*. 2021;10:1212.
11. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA. Bone health in children and adolescents with perinatal HIV infection. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18575.
12. BASHH. Summary guidance on STI testing 2023. British Association for Sexual Health and HIV; 2023. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
13. Başaran S, Karabıçak N, Şimşek Yavuz S, Wiederhold NP, Şafak S, Sarıbuğa A, Sutton DA, Bingöl Z, Çağatay A, Özsüt H, Kılıçaslan Z, Eraksoy H. Türkiye'de Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı bir koksidiyoidomikoz olgusu [A case of coccidioidomycosis in Turkey imported from the United States of America]. *Mikrobiyol Bul*. 2017 Apr;51(2):183-190. Turkish. doi: 10.5578/mb.54033. PMID: 28566083.
14. Bekker L-G, Das M, Abdool Karim Q, et al. Twice-yearly lenacapavir or daily F/TAF for HIV prevention in cisgender women. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1179-1192.
15. Benedicto AM, Fuster-Martínez I, Tosca J, Esplugues JV, Blas-García A, Apostolova N. NNRTI and liver damage: Evidence of their association and the mechanisms involved. *Cells*. 2021;10:1687.
16. Bennett T, Walmsley S, Bendayan R. Aging with HIV and HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 2025;39(3):215-228.
17. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcified Tissue International* (2022) 110:624-640.
18. Bobotsis R, Brathwaite S, Eshtiaghi P, Rodriguez-Bolanos F, Doiron P. HIV: Inflammatory dermatoses. *Clin Dermatol*. 2024;42(2):169-179.
19. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Rev* 2016;12:662-674.
20. Bremer M, Kadernani YE, Wasserman S, Wilkinson RJ, Davis AG. Strategies for the diagnosis and management of meningitis in HIV-infected adults in resource limited settings. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:2053-2070.
21. British HIV Association (BHIVA). Guidelines on the management of sexual and reproductive health in women living with HIV, 2022. (Erişim: 15 Şubat 2025).
22. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-2174.
23. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 30, 2395-2399 (2024). [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
24. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000; 356(9239): 1423-1430.

25. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Atlanta: CDC; 2021. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
26. Cejtin HE. Gynecologic issues in women living with HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2021;18(3):203-211.
27. Cello JP, Day LW. Idiopathic esophageal ulcers in HIV-infected patients: natural history and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(5):524-528.
28. Chaiwarith R, Supparatpinyo K, Punjaisee S, Kotarathitum V, Sirisanthana T. Prolonged fever in human immunodeficiency virus infected adult patients in Northern Thailand. J Infect Dis Antimicrob Agents. 2005;22(3):103-10.
29. Chan RKW, Chio MTW, Koh HY. Cutaneous manifestations of HIV infection. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 5th ed. Vol. 2. Elsevier; 2025. p. 1376-1395.
30. Chandler DJ, Walker SL. HIV and skin infections. Clin Dermatol. 2024;42(2):155-168.
31. Chu C, Pollock LC, Selwyn PA. HIV-Associated Complications: A Systems-Based Approach. American Family Physician 2017; 96(3): 161-169.
32. Collins RD. Algorithmic Diagnosis of Symptoms and Signs: A Cost-Effective Approach. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
33. Copaja-Corzo C, Ticona-Tiña D, Caira-Chuquineyra B, Fernandez-Guzman D. Aetiology of fever of unknown origin in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. HIV Medicine, 2025 Jul 21, Doi:10.1111/hiv.70080.
34. Cottura N, Kinvig H, Grañana-Castillo S, Wood A, Siccardi M. Drug-Drug Interactions in People Living With HIV at Risk of Hepatic and Renal Impairment: Current Status and Future Perspectives. J Clin Pharmacol. 2022 Jul;62(7):835-846.
35. Cummins NW. Metabolic Complications of Chronic HIV Infection: A Narrative Review. Pathogens. 2022 Feb 1;11(2):197.
36. Dannenberg C, Matthews H, Hüfner A, et al. Long-term real-world use of cabotegravir/rilpivirine: adherence and virological efficacy over a 44-month observation period. Infect Dis Ther. 2025;14(7):1775-1797.
37. Diaz MM. Update on neurological complications of HIV. Curr Opin HIV AIDS 2025;20:337-343.
38. Duffin C, Creighton S, Edwards S. The menopause and HIV: Clinical considerations. HIV Med. 2018;19(6):385-392.
39. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis. 1991, 11:35-51.
40. Dworkin BM. Gastrointestinal manifestations of HIV: a review of common presentations and management. Curr Gastroenterol Rep. 2021;23(5):1-9.
41. EACS (European AIDS Clinical Society). EACS Guidelines: HIV Treatment and Management, 2024, Version 12.1. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
42. EACS (European AIDS Clinical Society). Guidelines Version 2025. Brussels: EACS; 2025.
43. El-Sadr WM, Goosby E. Building on the HIV platform: tackling the challenge of noncommunicable diseases among persons living with HIV. AIDS. 2018;32(Suppl 1):S1-S3.
44. Esser S, Sammet S. HIV medicine for dermatologists and venereologists. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;19(1):82-96.
45. Estcourt CS, Tiplica G-S, Evans C, et al.; on behalf of the IUSTI guideline development group. IUSTI 2024 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. IUSTI; 2024. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
46. Fitzpatrick ME, Kunisaki KM, Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. AIDS. 2018;32(3):277-292.
47. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2015; 29: 244-258.
48. Gameiro J, Jorge S, Lopes JA. HIV and renal disease: a contemporary review. Int J STD AIDS. 2018; 29: 714-9.
49. Gopal A, Jose A, Singh BK, et al. Rheumatic manifestations of HIV/AIDS. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2025; 39: 102071.
50. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Eylül 2025).
51. Hawkins C, Agbaji O, Ugoagwu P, Thio CL, Auwal MM, Ani C, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in patients with HIV and hepatitis B virus coinfection in Nigeria. Clin Infect Dis. 2013;57(12):e189-92.
52. Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. AIDS Res Ther. 2020 Mar 16;17(1):11.

53. Heyns CF, Groeneveld AE, Sigarroa NB. Urologic complications of HIV and AIDS. Nat Clin Pract Urol. 2009; 6(1): 32-43.
54. Heyns CF, Smit SG, van der Merwe A, Zarrabi AD. Urological aspects of HIV and AIDS. Nat Rev Urol. 2013; 10(12): 713-22.
55. Holroyd KB, Winston A, Nightingale S. Brain health in HIV: pathogenesis, classification, and treatment. Curr Opin Neurol. 2025;38:373-379.
56. Hot A, Schmulowitz L, Viard J-P, Lortholary O. Fever of unknown origin in HIV/AIDS patients. Infect Dis Clin North Am. 2007;21(4):1013-32.
57. Howlett WP. Neurological disorders in HIV in Africa: a review. African Health Sciences 2019;19:1953-1977.
58. IUSTI. European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS. 2019. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
59. IUSTI. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. IUSTI; 2019. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
60. IUSTI. 2020 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea. IUSTI; 2020. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
61. IUSTI. 2020 European guideline for the management of anogenital HPV infection. IUSTI; 2020. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
62. IUSTI. 2020 European guideline on the management of syphilis. IUSTI; 2020. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
63. IUSTI. 2023 European guideline on the management of vaginal discharge. IUSTI; 2023. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
64. IUSTI. 2024 European guideline for the management of genital herpes. IUSTI; 2024. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
65. Jensen JS, et al. European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. IUSTI; 2022. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
66. Karabela ŞN, Kart Yasar K. Fever of unknown origin: evaluation of 110 classical and HIV-associated cases in the last decade. Hospital Practice, 2020; 50(3), 222-227.
67. Kaspar MB, Sterling RK. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4:e000166.
68. Kattel T, KC S, Schick J, et al. Fever of Unknown Origin in a Patient With Human Immunodeficiency Virus. Cureus 15(11): e49356. DOI 10.7759/cureus.49356.
69. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2024; 105(4): 117-314.
70. Kendall CE, et al. Early menopause among women with HIV in North America. AIDS. 2020;34(9):1371-1379.
71. Khan H, Khan I, Gupta A, Hussain N, Nageshwaran S. Respiratory. In: OSCEs for Medical Finals. Chichester: John Wiley & Sons; 2013. p. 7-9.
72. Kinirons MT, Ellis H. Cough; Dyspnoea; Haemoptysis. In: Kinirons MT, Ellis H, eds. French's Index of Differential Diagnosis: An A-Z. 16th ed. Boca Raton: CRC Press; 2016.
73. Kitkungvan D, Apisarnthanarak A, Plengpart P, Mundy LM. Fever of unknown origin in patients with HIV infection in Thailand: an observational study and review of the literature. Int J STD AIDS. 2008;19(4):232-5.
74. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med 2003; 253: 263-275.
75. Koralnik IJ. Approach to the patient with HIV and central nervous system lesions. UpToDate (Erişim 1 Ağustos 2025).
76. Kostakoğlu U, Dalmanoğlu E, Yıldız İE, Özdemir-Al S, Yaşar F, Ertürk A. [Fever of unknown origin: tuberculosis and HIV coinfection]. Klimik Derg. 2019; 32(2): 213-6.
77. Kotler DP. HIV enteropathy and gastrointestinal immune function. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7(3):231-236.
78. Kuniholm MH, Murenzi G, Shumbusho F, et al. Association of cardiovascular disease risk with liver steatosis and fibrosis in people with HIV in low- and middle-income countries. AIDS. 2025 Jan 1;39(1):11-21.
79. Kundu AK. Bedside Clinics in Medicine: Part II – X-ray, ECG, Charts, Drugs, Emergency, Specimens, Procedures & Instruments. 5th ed. Kolkata: Academic Publishers; 2010.

80. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604-12.
81. Lewis DJ, Feldman SR. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A comprehensive review. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2020;24(2):66-73.
82. Li PCK. Neurological complications of HIV infection. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
83. Lindsay RWK, Gillespie JSJ, Kelly RM, Sathyanarayana R, Burns PA. SBAs for the Final FRCR 2A. Oxford: Oxford University Press; 2012.
84. Madgaonkar CS. Diagnosis: A Symptom-based Approach in Internal Medicine. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2011.
85. Maniar JK, Kamath R, Vasani R. HIV and HIV-associated disorders. In Tying SK, Lupi O, Ulrich R. Hengge UR, editors. *Tropical Dermatology.* 2nd ed. Elsevier; 2017. p. 89-126.
86. Martin C, Castaigne C, Tondeur M, Flamen P, De Wit S. Role and interpretation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in HIV-infected patients with fever of unknown origin: a prospective study. *HIV Med.* 2013 Sep;14(8):455-62.
87. Matchanova A, Woods SP, Kordovski VM. Operationalizing and evaluating the Frascati criteria for functional decline in diagnosing HIV-associated neurocognitive disorders in adults. *J Neurovirol* 2020; 26:155-167.
88. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(8):937-946.
89. Mejia SM, Fischman CJ, Sise ME. Kidney disease in patients with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2025; 20(4): 359-364.
90. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):946-954.
91. Moliya P, Singh A, Singh N, Kumar V, Sohal A. Insights into gastrointestinal manifestation of human immunodeficiency virus: A narrative review. *World J Virol.* 2025;14(1):99249.
92. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS.* 2014;28(8):1181-91.
93. Murtagh J. Murtagh's Practice Tips. 6th ed. Sydney: McGraw-Hill Australia; 2013.
94. Mutizwa MM, Anadkat MJ. Dermatologic manifestations of HIV infection/AIDS. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 5th ed. Vol. 2. Elsevier; 2025. p. 879-887.
95. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open.* 2013;3(12): e003971.
96. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: assessment and management (NG203). London: NICE; 2021. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
97. Navarro J. HIV and liver disease. *AIDS Rev.* 2022;25(2):87-96.
98. Nguyen TK, Nguyen YH, Nguyen HT, Khong QM, Tran NK. Etiologies of fever of unknown origin in HIV/AIDS patients, Hanoi, Vietnam. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:61.
99. Nightingale S, Ances B, Cinque P et al. Cognitive impairment in people living with HIV: consensus recommendations for a new approach. *Nat Rev Neurol* 2023;19:424-433. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
100. Ocampo FF. An overview of neurologic complications of HIV and opportunistic infections. *Practical Neurology* 2024;8:28-34.
101. Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010, 17:523-529.
102. Oikonomou KG, Tsai E, Sarpel D, Dieterich DT. Liver disease in human immunodeficiency virus infection. *Clin Liver Dis.* 2019;23:309-29.
103. Orient JM. Sapiro's Art & Science of Bedside Diagnosis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
104. Önal U, Akalın H. Opportunistic infections among Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected patients in Turkey: A systematic review. *Infect Dis Clin Microbiol* 2023; 5: 82-93.
105. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2024. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).

106. Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. J Neurol Sciences 2021;425:117453.
107. Paulman PM, Paulman AA, Harrison JD, Nasir L, Jarzynka K. Taylor's Differential Diagnosis Manual: Symptoms and Signs in the Time-Limited Encounter. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
108. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore). 1961, 40:1-30.
109. Point-Of-Care Emergency Clinical Summary, Approach to Fever of Unknown Origin in Patients with HIV/AIDS. Last Reviewed on Feb 08, 2023 by James Reid, Andrew Au. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 22 Ağustos 2025).
110. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Now and then: the global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. Nutr Rev. 2012;70(1):321.
111. Pruitt AA. Central nervous system infections in immunocompromised patients. Current Neurology and Neuroscience Reports 2021;21:37.
112. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Mar;13(3):221-262.
113. Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shiasaka T, Nakanishi K et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. Japan J Radiol 2021; 39:1023-1038.
114. Saldana CS, Kelley CF, Aldred BM, Cantos VD. Mpox and HIV: A narrative review. Curr HIV/AIDS Rep. 2023;20(5):403-417.
115. Schneider T, Loddenkemper C, Rudwaleit M, Lode H, Zeitz M. Fever of unknown origin in the 21st century: infectious diseases. Dtsch Med Wochenschr. 2005;130(47):2708-12.
116. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. HIV infection and reproductive aging. Menopause. 2020;27(1):9-16.
117. Schoenbaum EE, et al. Menopausal symptoms and quality of life in HIV-infected women. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1517-1524.
118. Scully EP, Sterling TR, Chaisson RE. General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Masur H, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Vol. 2. Elsevier; 2025. p. 1578-1598.
119. Shahan B, Choi EY. Cerebrospinal fluid analysis. Am Fam Physician 2021;103:422-428.
120. Sherman KE, Thomas DL. HIV and liver disease: a comprehensive update. Top Antivir Med. 2022;30(4):547-58.
121. Sherr L, et al. Menopause and aging with HIV: challenges and evidence gaps. Lancet HIV. 2017;4(8):e347-e356.
122. Sigel K, Yu R, Chiao E, Deshmukh A, Leapman MS. Prostate cancer in people with HIV. Curr Opin Infect Dis. 2025; 38(1): 10-17.
123. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. Lancet. 2014;384:241-8.
124. Smith PD, Kotler DP, Mayer H. Opportunistic infections in the gastrointestinal tract of patients with AIDS. Gastroenterology. 2020;159(5):1629-1645.
125. Stabinski L, Reynolds SJ, Ocama P, Laeyendecker O, Boaz I, Ndyababo A, et al. High prevalence of liver fibrosis associated with HIV infection: a cross-sectional study in rural Rakai, Uganda. Antivir Ther. 2011;16(3):405-11.
126. Stern SD, Cifu AS, Altkorn D. Cough, Fever, and Respiratory Infections. In: Stern SD, Cifu AS, Altkorn D, eds. Symptom to Diagnosis: An Evidence-Based Guide. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 207-224.
127. Tariq S, Delpech V, Anderson J, et al. Menopause in women living with HIV. J Int AIDS Soc. 2022;25(4):e25918.
128. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Ross KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the treatment of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39:1267-84.
129. Turiansky GW, James WD. Cutaneous manifestations of AIDS. In: High W, editor. Dermatology Secrets. 6th ed. Elsevier Health Sciences (US); 2020. p. 354-363.
130. U.S. Department of Health and Human Services. What's New in the Guidelines. Clinicalinfo HIV.gov. Updated July 18, 2024. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 3 Ağustos 2025).
131. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2023. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 9 Temmuz 2026).
132. Uwishema O, Ayoub G, Badri R, Onyeaka H, Berjaoui C, Karabulut E et al. Neurological disorders in HIV: Hope despite challenges. Immun Inflamm Dis 2022;10:e591.

133. van Halsema CL, Eades CP, Johnston VJ, Miller RF. British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: The clinical investigation and management of pyrexia of unknown origin 2023. HIV Med. 2023;24 Suppl 4:3-18.
134. van Rijsewijk ND, Ijpma FFA, Wouthuyzen-Bakker M, Glaudemans AWJM. Molecular Imaging of Fever of Unknown Origin: An Update. Semin Nucl Med. 2023 Jan;53(1):4-17.
135. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, et al. Assessment and Management of Musculoskeletal Disorders Among Patients Living with HIV. Rheumatology. 2017; 56(10): 1648-1661.
136. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11(5):492-500.
137. White J, et al. 2025 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. IUSTI; 2025. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
138. Wibisono O, Idrus I, Djawad K. Malignant Syphilis: A Systematic Review of the Case Reports Published in 2014-2018. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021;S1578-2190(21)00174-8.
139. Wie SH. HIV infection in urological practice. In: Bjerklund Johansen TE, et al., editors. Urogenital Infections and Inflammations. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House; 2017-. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 9 Temmuz 2026).
140. Wilcox CM, Saag MS. Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. Gut. 2008;57(6):861-870.
141. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK, Fitzpatrick TB. Cutaneous Manifestations of HIV Infection. In: Goldsmith LA, et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 9th ed. Elsevier; 2025:663-671.
142. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring, 2021. (Erişim: 15 Şubat 2025).
143. World Health Organization (WHO). Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2021.
144. WHO meningitis guidelines. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 8 Eylül 2025).
145. Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):554-562.
146. Zaïd D, Greenman Y. Human immunodeficiency virus infection and the endocrine system. Endocrinol Metab (Seoul). 2019;34(2):95-105.
147. Zenebe Y, Necho M, Yimam W, Akele B. Worldwide occurrence of HIV-associated neurocognitive disorders and its associated factors: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry 2022;13:814362.

HIV/AIDS
TANI İZLEM VE TEDAVİ
EL KİTABI

ISBN 978-625-8984-28-6



9 786258 984286