



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

# HIV / AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ





T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

# HIV / AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ



ANKARA

2013

**ISBN: 978-975-590-473-3**

**Sağlık Bakanlığı Yayın No: 919**

**Baskı :** Koza Matbaacılık Ltd. Şti.

Özveren Sokak No:13/A Demirtepe - Kızılay / ANKARA

Tel:0312 229 37 41

**[www.thsk.saglik.gov.tr/](http://www.thsk.saglik.gov.tr/)**

Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır.

Her türlü yayın hakkı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayınlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "HIV / AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No, Ankara ve Yayın Tarihi" şeklinde olmalıdır.

Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Turan BUZGAN

Dr. Mehmet Ali TORUNOĞLU

Prof. Dr. Deniz GÖKENGİN

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcısı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

## HAZIRLAYANLAR VE KATKIDA BULUNANLAR (alfabetik sıra ile)

Prof. Dr. Selim BADUR

Uzm. Dr. Başak DOKUZOĞUZ

Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI

Prof. Dr. Deniz GÖKENGİN

Uzm. Dr. Asuman İNAN

Prof. Dr. Ateş KARA

Prof. Dr. Volkan KORTEN

Doç. Dr. Kenan MİDİLLİ

Prof. Dr. Rabin SABA

Dr. Aygen TÜMER

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Uzm. Dr. Tülay YALÇINKAYA

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

THSK Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı

## YAYINA HAZIRLAYANLAR

Dr. Reyhan ŞEREFOĞLU

Dr. Dilber ADEMHAN TURAL

Dr. Canan YILMAZ

Nurcan ERSÖZ

Cerinaz METİN

Erhami METİN

Ebru YAVUZ

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

T.C. Sağlık Bakanlığı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

## YAYIN KOMİSYONU

Yrd. Doç. Dr. Hasan IRMAK

Dr. Mehmet Ali TORUNOĞLU

Doç. Dr. Nazan YARDIM

Dr. Kanuni KEKLİK

THSK Tüketici ve Çalışan Güvenliği Başkan Yardımcısı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcısı

THSK Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanı

THSK Toplum Sağlığı Hizmetleri Daire Başkanı

## YAYIN KOORDİNATÖRLERİ

Dr. Ahmet ÖZLÜ

Hüseyin ÇELİK

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanı

THSK Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

## REDAKSİYON

Hüseyin GÜÇ

## İÇİNDEKİLER

### BÖLÜM-1: HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI VE TANISI

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. HIV Enfeksiyonlarının Taranması ve Tanısı .....                                                            | 17 |
| 1.1. Tarama ve Tanıda Kullanılacak Testler .....                                                              | 18 |
| 1.2. Hızlı Testler .....                                                                                      | 21 |
| 1.3. HIV Testi Yapılırken Dikkat Edilmesi Gerekenler .....                                                    | 21 |
| 1.4. Test Endikasyonları .....                                                                                | 21 |
| 1.5. Tarama ve Tanıda Kullanılmak Üzere Önerilen Algoritmalar .....                                           | 22 |
| 1.5.1. Standart Algoritma .....                                                                               | 22 |
| 1.5.2. Akut HIV Enfeksiyonu Düşünülen Durumlar İçin Algoritma .....                                           | 23 |
| 1.5.3. Yenidoğanlar ve 18 Aylıktan Küçük Çocuklar İçin Algoritma .....                                        | 23 |
| 1.6. Sonuçların Bildirimine İlişkin Not .....                                                                 | 24 |
| Şekil 1. Standart Algoritma Önerisi .....                                                                     | 25 |
| Şekil 2. Akut HIV Enfeksiyonu Düşünülen Durumlarda Tanı Algoritma .....                                       | 26 |
| Şekil 3. Yenidoğanda ve 18 Aylıktan Küçükler İçin Önerilen Algoritma .....                                    | 27 |
| Şekil 4. Multispot Enzyme Immunoassay'ın Doğrulama Aşamasında Kullanımı ve<br>Sonuçlarının Yorumlanması ..... | 28 |
| 1.7. Kaynaklar .....                                                                                          | 29 |

### BÖLÜM-2: TEDAVİDEN ÖNCE VE SONRA İZLEM

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2. Tedaviden Önce ve Sonra İzlem .....                                                  | 33 |
| 2.1. Tanı Konduktan Sonra Yapılacak İşlemler .....                                      | 33 |
| 2.1.1. Öykü ve Fizik Bakı .....                                                         | 33 |
| 2.1.1.1. Öykü .....                                                                     | 33 |
| 2.1.1.2. Fizik Bakı .....                                                               | 34 |
| 2.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi .....                                                | 34 |
| 2.1.2.1. HIV Hastalığına İlişkin Testler .....                                          | 34 |
| 2.1.2.2. Rutin Laboratuvar Testleri .....                                               | 35 |
| 2.1.2.2.1. Tam Kan Sayımı ve Lenfosit Yüzdesi .....                                     | 35 |
| 2.1.2.2.2. Biyokimya Paneli .....                                                       | 35 |
| 2.1.2.3. Eşlik Eden Enfeksiyonlar ve Yandaş Hastalıklar İçin Testler .....              | 36 |
| 2.1.2.3.1. Tüberküloz Tarama Testleri .....                                             | 36 |
| 2.1.2.3.2. Sifiliz ve Diğer Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar İçin Tarama Testleri ..... | 36 |
| 2.1.2.3.3. <i>Toxoplasma Gondii</i> İçin Serolojik Testler .....                        | 37 |
| 2.1.2.3.4. Viral Hepatit Tarama Testleri .....                                          | 37 |
| 2.1.2.3.5. Herpes Virüsler İçin Tarama Testleri .....                                   | 37 |
| 2.1.3. Eşlik Eden Hastalıkların İzlenmesi .....                                         | 37 |
| 2.1.3.1. Kanser Taramaları .....                                                        | 38 |
| 2.1.3.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü .....                                           | 38 |
| 2.1.3.3. D Vitamini .....                                                               | 38 |
| 2.1.4. Tedaviye Uyum ve İzlemde Kalma .....                                             | 38 |
| 2.1.5. Aşılama .....                                                                    | 39 |
| 2.2. Kaynaklar .....                                                                    | 41 |

### BÖLÜM-3: ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLANMASI

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3. Antiretroviral Tedaviye Başlanması .....                                    | 45 |
| 3.1. Daha Önce Tedavi Almamış Hastaya Başlanacak Antiretroviral Rejimler ..... | 47 |
| 3.2. Akut HIV Enfeksiyonunda Tedavi .....                                      | 52 |
| 3.3. Kaynaklar .....                                                           | 53 |

### BÖLÜM-4: TEDAVİ BAŞARISIZLIĞININ ÖLÇÜTLERİ VE TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Tedavi Başarısızlığının Ölçütleri ve Tedavi Değişikliği ..... | 52 |
| 4.1. Tanımlar .....                                              | 52 |
| 4.2. Virolojik Başarısızlık .....                                | 52 |
| 4.2.1. Virolojik Başarısızlığın Nedenleri .....                  | 57 |
| 4.2.2. Virolojik Başarısızlığın Nedenlerinin Araştırılması ..... | 58 |
| 4.2.3. Virolojik Başarısızlığın Yönetimi .....                   | 58 |
| 4.2.4. Antiretroviral Rejim Değişikliği .....                    | 59 |
| 4.2.5. Yeni Tedavi Rejiminin Belirlenmesi .....                  | 59 |
| 4.3. İmmünolojik Başarısızlık .....                              | 59 |



|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1. İmmünolojik Başarısızlığın Yönetimi .....                                                                | 60  |
| 4.4. Tedaviye Uyum.....                                                                                         | 60  |
| 4.4.1. Uyumun Ölçülmesi.....                                                                                    | 61  |
| 4.4.2. Uyum Artıracak Girişimler.....                                                                           | 62  |
| 4.5. Kaynaklar.....                                                                                             | 63  |
| <b>BÖLÜM-5: ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM</b>                                                       |     |
| 5. Çocuklarda Antiretroviral Tedavi ve İzlem.....                                                               | 67  |
| 5.1. Çocuklarda Antiretroviral Tedavi Önerileri .....                                                           | 67  |
| 5.2. Tedaviden Önce Değerlendirme .....                                                                         | 67  |
| 5.3. Antiretroviral Tedaviye Başlanması.....                                                                    | 67  |
| 5.3.1. Daha Önce Tedavi Almamış 12 Aylık ve Daha Küçük Bebekler .....                                           | 67  |
| 5.3.2. Daha Önce Tedavi Almamış 1 Yaş ve Üzerinde Olan Çocuklar.....                                            | 67  |
| 5.4. Tedavi.....                                                                                                | 68  |
| 5.5. İzlem .....                                                                                                | 69  |
| 5.6. Kaynaklar.....                                                                                             | 70  |
| <b>BÖLÜM-6: GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ VE ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ</b>                       |     |
| 6. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tedavisi ve Anneden Bebeğe Bulaşın Önlenmesi .....                              | 73  |
| 6.1. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tedavisi .....                                                                | 73  |
| 6.2. Bebeğe Bulaşın Önlenmesi.....                                                                              | 76  |
| 6.3. Kaynaklar.....                                                                                             | 78  |
| <b>BÖLÜM-7: HIV VE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİ</b>                               |     |
| 7. HIV ve Mycobacterium tuberculosis Enfeksiyonunun Tanı ve Tedavisi.....                                       | 81  |
| 7.1. Tanı Amaçlı Testler .....                                                                                  | 81  |
| 7.2. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunun Tedavisi .....                                                            | 81  |
| 7.3. Tedaviye Başlama Zamanı .....                                                                              | 81  |
| 7.4. Tüberküloz Tedavisi.....                                                                                   | 82  |
| 7.5. Antiretroviral İlaçlarla Tüberküloz İlaçlarının Etkileşimleri .....                                        | 82  |
| 7.6. Tedavinin İzlemi .....                                                                                     | 84  |
| 7.7. Tüberküloz ve Antiretroviral Tedavi İle Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu .....      | 84  |
| 7.8. Kaynaklar.....                                                                                             | 85  |
| <b>BÖLÜM-8: HIV VE HEPATİT B / HEPATİT C KOENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ</b>                                       |     |
| 8. HIV ve Hepatit B / Hepatit C Koenfeksiyonlarının Yönetimi.....                                               | 89  |
| 8.1. HIV ile Enfekte Kişilerde B Hepatitinin Önlenmesi ve Tedavisi .....                                        | 89  |
| 8.2. HIV ile Enfekte Kişilerde C Hepatitinin Tedavisi .....                                                     | 89  |
| 8.3. Kaynaklar.....                                                                                             | 91  |
| <b>BÖLÜM: TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ</b>                                                                          |     |
| 9. Temas Sonrası Profilaksi.....                                                                                | 95  |
| 9.1. Genel İlkeler .....                                                                                        | 95  |
| 9.2. İzlem .....                                                                                                | 95  |
| 9.3. Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksi .....                                                             | 96  |
| Şekil 5. Mesleki Olmayan Temasın Ardından Olgunun HIV Enfeksiyonu Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi..... | 96  |
| 9.4. Mesleki Temas Sonrası Profilaksi.....                                                                      | 97  |
| 9.5. Temas Sonrası Profilakside Kullanılabilecek İlaç Kombinasyonları.....                                      | 99  |
| 9.6. Kaynaklar.....                                                                                             | 100 |

## **SEKİLLER**

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Standart Algoritma Önerisi .....                                                                        | 25 |
| Şekil 2. Akut HIV Enfeksiyonu Düşünülen Durumlarda Tanı Algoritması .....                                        | 26 |
| Şekil 3. Yenidoğanda ve 18 Aylıktan Küçükler İçin Önerilen Algoritma .....                                       | 27 |
| Şekil 4. Multispot Enzyme İmmunoassay'in Doğrulama Aşamasında Kullanımı ve Sonuçlarının Yorumlanması .....       | 28 |
| Şekil 5. Mesleki Olmayan Temasın Ardından Olgunun HIV Enfeksiyonu Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi ..... | 96 |

## **TABLolar**

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Düşük Düzeyli Epidemik Bölgelerinde HIV Negatif Kişilerde Testin Tekrarlanmasına İlişkin Öneriler (DSÖ Önerileri) ..... | 20 |
| Tablo 2. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Laboratuvar İzlemi .....                                                                    | 40 |
| Tablo 3. Antiretroviral Tedaviye Başlama Zamanı .....                                                                            | 46 |
| Tablo 4. CD4 T Hücre Sayısına Bakılmaksızın ART Başlanması Önerilen Durumlar .....                                               | 46 |
| Tablo 5. Tedavi Almamış Hastalar İçin Önerilen Şemalar .....                                                                     | 48 |
| Tablo 6. Gereğinde Kullanılabilecek İlaçlar .....                                                                                | 49 |
| Tablo 7. Hiçbir Koşulda Kullanılmaması Gereken Şemalar .....                                                                     | 50 |
| Tablo 8. Başlangıç Tedavisinde Önerilmeyen İlaç ve Kombinasyonlar .....                                                          | 51 |
| Tablo 9. İzlem Önerisi .....                                                                                                     | 69 |
| Tablo 10. Gebelikte Kullanılabilecek İlaçlar ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Gebelik Kategorisi .....                          | 74 |
| Tablo 11. Gebelerde Antiretroviral Tedavi/Profilaksi Değerlendirmesi .....                                                       | 75 |
| Tablo 12. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tedavisinde Kullanılan İlaç Kombinasyonları, Doz ve Yan Etkileri .....                    | 75 |
| Tablo 13. Bebeklerde Profilaksi İçin Kullanılan İlaçların Dozları ve Yan Etkileri .....                                          | 76 |
| Tablo 14. HIV İle Enfekte Gebelerde Tedavi ve Bebeğe Geçişin Önlenmesi .....                                                     | 77 |
| Tablo 15. Rifabutin ve Rifampisin'in NNRTI İle Etkileşimi .....                                                                  | 82 |
| Tablo 16. Rifabutin ve Rifampisin'in PI İle Etkileşimi .....                                                                     | 83 |
| Tablo 17. Rifabutin ve Rifampisin'in Maravirok İle Etkileşimi .....                                                              | 83 |
| Tablo 18. Rifabutin ve Rifampisin'in raltegravir İle Etkileşimi .....                                                            | 83 |
| Tablo 19. Antiretroviral ve Antitüberküloz Tedavi Önerileri Özeti .....                                                          | 84 |
| Tablo 20. HIV Enfeksiyonunda Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksi Yönetimi Sırasında Önerilen Testler .....                  | 97 |
| Tablo 21. Mesleki Temas Sonrası Olgunun HIV Enfeksiyonu Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi .....                           | 98 |
| Tablo 22. Temas Sonrası Profilaksisinde Kullanılabilecek Rejimler .....                                                          | 99 |

## KISALTMALAR

|               |                                                          |
|---------------|----------------------------------------------------------|
| <b>AHE</b>    | Akut HIV Enfeksiyonu                                     |
| <b>AIDS</b>   | Acquired Immuno Deficiency Syndrome                      |
| <b>ARB</b>    | Asido Rezistan Basil                                     |
| <b>ART</b>    | Antiretroviral Tedavi                                    |
| <b>BYYS</b>   | Bağıışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu |
| <b>CDC</b>    | Centers for Disease Control and Prevention               |
| <b>CMV</b>    | Cytomegalovirus                                          |
| <b>CYBH</b>   | Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar                         |
| <b>DSÖ</b>    | Dünya Sağlık Örgütü                                      |
| <b>ECDC</b>   | European Center For Disease Prevention And Control       |
| <b>ELISA</b>  | Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay                       |
| <b>FSH</b>    | Follicle-Stimulating Hormone                             |
| <b>HCV</b>    | Hepatit C Virüsü                                         |
| <b>HIV</b>    | Human Immunodeficiency Virüs                             |
| <b>HTLV-1</b> | İnsan T Hücreli Lösemi Virüsü Tip 1                      |
| <b>IGRA</b>   | Interferon-Gamma Release Assay                           |
| <b>INSTI</b>  | İntegraz İnhibitörü                                      |
| <b>KART</b>   | Kombine (Karma) Antiretroviral Tedavi                    |
| <b>KKK</b>    | Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak                           |
| <b>LH</b>     | Luteinizan Hormon                                        |
| <b>LIA</b>    | Line İmmunoassay                                         |
| <b>LTB</b>    | Latent Tüberküloz Enfeksiyonu                            |
| <b>NAAT</b>   | Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri                      |
| <b>NAT</b>    | Nükleik Asit Arama Testi                                 |
| <b>NNRTI</b>  | Non-Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü             |
| <b>NRTI</b>   | Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü                 |
| <b>PSA</b>    | Prostat Spesifik Antijen                                 |
| <b>PI</b>     | Proteaz İnhibitörü                                       |
| <b>TB</b>     | Tüberküloz                                               |
| <b>TDT</b>    | Tüberkülin Deri Testi                                    |
| <b>TSP</b>    | Temas Sonrası Profilaksi                                 |
| <b>WB</b>     | Western-Blot                                             |





## ÖNSÖZ

Bulaşıcı hastalıklar; kişiden kişiye bulaşabilen, geniş kitlelere yayılarak büyük toplulukları etkileyebilen hastalıklardır. Bulaşıcı hastalıklar, bireysel sonuçlarının ağır olmasının yanı sıra büyük kitleleri etkileme gücü nedeni ile toplumsal sonuçları daha büyük önem taşıyan bir halk sağlığı problemidir.

Dünyanın gelişen teknoloji ile giderek küçülmesi ve bütünleşmesi; bulaşıcı hastalıkların yayılımını artırmaktadır. Bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığını azaltmak, tanı ve tedaviye erişimi kolaylaştırmak amacı ile ülkeler, ulusal düzeyde ve uluslararası işbirliği ile hastalığa özgü mücadele programları yürütmektedir. Mücadele yürütülen bu bulaşıcı hastalıklardan biri de HIV/AIDS'dir.

HIV/AIDS; sağlıklı yaşam süresini kısaltan, tedavi ve takip gerektiren, toplumun tüm kesimini etkileyen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde HIV/AIDS ile mücadele kapsamında, bugüne kadar başarılı adımlar atılmış; etkisi ve kapsamı giderek güçlenen kontrol programı yürütülmüş ve yürütülmektedir.

Ulusal boyutta geldiğimiz noktada, HIV/AIDS epidemisi; hâlen düşük düzeyde seyretmektedir ve ülkemiz, uluslararası platformda da prevalansın düşük olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. Bu durumun sürdürülebilirliği ve HIV/AIDS ile mücadelede erken tanı ve tedavi uygulamaları, büyük bir öneme sahiptir.

Hazırlanan bu rehber ile HIV/AIDS tanı ve tedavi uygulamalarının standartları belirlenmiştir. Bu yayının HIV/AIDS ile mücadelemizde tüm sağlık çalışanı arkadaşlarımıza yol göstereceğine inanıyor, bu rehberin oluşturulması sırasında emeği geçen tüm bilim insanlarına ve Bakanlığımız personeline teşekkür ediyorum.

Dr. Mehmet MÜEZZİNOĞLU  
Sağlık Bakanı





## ÖNSÖZ

Ülkemizde ve dünyada HIV/AIDS; önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde, HIV/AIDS kontrolüne yönelik HIV/AIDS Kontrol Programı yürütülmektedir ve mücadelede genel amaç, HIV yayılımının önlenmesi olarak belirlenmiştir. Bu amaç doğrultusunda, bugüne kadar başarılı adımlar atılmış; etkisi ve kapsamı giderek güçlenen çalışmalar yürütülmüştür.

1985 yılında bildirilen ilk HIV(+) olgunun ardından, HIV/AIDS bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınmıştır. 1986 yılında tüm kan ve kan ürünlerinin HIV yönünden taranmasına ilişkin genelge yürürlüğe girmiş ve 1987’de serolojik testler yapılmaya başlanmıştır. 1994 yılında ise HIV/AIDS bildirimleri, kodlu hâle getirilmiştir. Sektörler arası iş birliğini ve koordinasyonu sağlamak üzere 1996 yılında Ulusal AIDS Komisyonu kurulmuştur. Ulusal AIDS Komisyonu tarafından belirlenen Ulusal Hedef ve Stratejilerin kapsamında yürütülen geniş kapsamlı ulusal programlar sayesinde HIV/AIDS alanındaki çalışmalar ivme kazanmıştır.

Yürütülmekte olan çalışmalar neticesinde, HIV/AIDS epidemisi; ulusal boyutta hâlen düşük düzeyde seyretmektedir. HIV/AIDS’in yayılımının azaltılmasında ve HIV/AIDS’ten korunmada erken tanı ve tedavi önemli rol oynamaktadır.

Bu rehber ile; HIV yayılımının önlenmesine katkı sağlayan, ölüm oranlarını azaltan, yaşam beklentisini uzatan ve bulaşma oranlarını düşüren erken tanı ve tedavi uygulamalarının standart şekilde yapılması hedeflenmiştir. Bu yayının HIV/AIDS ile mücadelemizde büyük katkı sağlayacağına inanıyor ve bu rehberin oluşturulması sırasında emeği geçen herkese teşekkür ediyorum.

Doç. Dr. Turan BUZGAN  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanı



### TEŞEKKÜR

*Bu rehberin hazırlanmasında uzun yılların bilgi birikimini bizlerle paylaşan değerli hocalarımıza ve bu eserin hayata geçmesini sağlayan tüm katkı sahiplerine Başkanlığımız adına teşekkür ederiz.*



# BÖLÜM 1

## HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI ve TANISI



## 1. HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI VE TANISI

Erken tanı ve buna bağlı olarak erken tedavinin, HIV enfeksiyonunun seyri üzerinde olumlu etkileri olduğu, pek çok çalışmada gösterilmiştir. Erken tanı, ölüm oranlarını azaltmakta; yaşam beklentisini uzatmakta ve bulaşma oranlarını düşürmektedir. Bunun için hem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hem de Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi [European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)] HIV taşıyıcılarının olabildiğince erken saptanmasının teşvik edilmesini ve bunu sağlayıcı düzenlemelerin yapılmasını önermektedir.

Her ülke; risk gruplarını, bulaş kaynaklarını ve HIV prevalansını gözeterek bir ulusal tarama stratejisi belirlemektedir. Daha önceleri gelişmiş ülkelerde riske dayalı tarama programları uygulanmaktaydı. Ancak bu tarz tarama sistemleri ile enfekte kişilerin önemli bir bölümünün atlandığının gözlenmesi üzerine tarama stratejisinde değişikliğe gidilmiştir. Özellikle yeni kuşak ELISA testleri ile yalancı pozitifliklerin azalması da testlerin herkese önerilmesi yaklaşımının benimsenmesinde etken olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] “opt-out” adı verilen bir tarama stratejisini önermektedir. Buna göre, sağlık kuruluşlarına başvuran herkese test önerilmesi ve hasta reddetmezse testin yapılması yolu benimsenmektedir. Bu yaklaşımda hastanın bilgi edinme isteğinin karşılanması zorunlu olmakla birlikte, eskiden olduğu gibi bilgilendirme sonrası onam formu gerekmemektedir. Bilgilendirme sözlü ya da yazılı olarak yapılabilmektedir. DSÖ de önerilerini 2007 yılında, kaynakları kısıtlı olan bölgelerde de testlerin yaygınlaştırılması doğrultusunda değiştirmiştir. Bu önerilere göre, test sürecinin kişiler tarafından değil, sağlık görevlileri tarafından başlatılması önerilmektedir. Bu önerilere göre, özellikle HIV enfeksiyonu ile uyumlu semptomlarla başvuran hastalara test önerilmesi istenirken, endemi bölgelerinde testin herkese önerilmesi, düşük endemisite bölgelerinde ise riskli hastaların başvurduğu bölümlerde [tüberküloz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) poliklinikleri gibi], başvuran herkese önerilmesi istenmektedir. Bazı risk gruplarında yer alan kişilerin, yıllık ya da daha sık aralıklarla test yaptırmaları önerilmektedir. Bu risk grupları; damar içi ilaç bağımlıları ve eşleri, para ya da yasadışı ilaç karşılığı seks yapanlar, HIV ile enfekte kişilerin eşleri, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, kendileri ya da eşleri son HIV testinden bu yana başka kişilerle cinsel ilişkiye girmiş olan heteroseksüeller şeklinde sıralanabilir.

Türkiye’de kesin bir veri bulunmamakla birlikte genel izlenim HIV enfeksiyonuna tanı konmada gecikme olduğu yönündedir. Bu konuda çalışmalar yapılarak Türkiye’deki durum açığa çıkarılmalıdır.

Türkiye’de, hedefe yönelik surveyans; 2011 yılında, tüberküloz tanısı alanlar için uygulanmaya başlanmıştır. Ancak hedef toplulukların genişletilmesi için; öncelikli olarak, söz konusu toplulukların içindeki risk gruplarının belirlenmesi gerekir. Ayrıca belirlenen risk grupları, hedefe yönelik olarak düzenli bir biçimde taranmalıdır.

Ulusal tarama stratejilerinde amaç, enfekte olduğu hâlde henüz tanı konmamış kişilere biran önce tanı konmasına hizmet etmektir. Bu nedenle de HIV testi gönüllük esasına dayanılarak, gizlilik ilkesine uyularak ve kişinin onayı alınarak yapılmalıdır. Test olanağı; herkese açık, kolay erişilebilir olmalı ve yapılacak düzenlemelerde özellikle risk altındaki grupların koşulları gözetilmelidir. Test sonuçları, pozitif çıkan hastaların gerekli tıbbi desteği, psikososyal yardımı ve bakım hizmetini kolaylıkla alabilmeleri için gerekli koşullar oluşturulmalı ve sevk yolları açılmış olmalıdır.

Hızlı HIV tarama testlerinin, özellikle HIV-1+2 antikor ve p24 antijenini içeren hızlı “combo”- testlerin,

duyarlılık ve özgüllükleri; ELISA testlerine yaklaşmaktadır. Hızlı testlerin aynı gün içinde sonuç vermesinden dolayı, test yaptıracak kişiler tarafından kabul edilmeleri daha kolay olmaktadır. Bu gibi yaklaşımların, özellikle damgalanmak korkusu ile test yaptırmaktan kaçınan riskli davranışı olan kişilerin test yaptırmayı kabul etmelerini kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Anonim olarak test yapılan sentinel test merkezlerinin yanı sıra acil servisleri, CYBH poliklinikleri ve antenatal polikliniklerinde bu tarz testlerin kullanımının yaygınlaştırılması; hem DSÖ hem de ECDC tarafından teşvik edilmektedir. Ülkemizde hızlı testlerin kullanımına ilişkin bir düzenleme yoktur. Ancak başta evlilik öncesi taramalar olmak üzere hızlı testler, rutinde kullanılabilir. Bu tarz kitlerin kullanılması belli koşullarda ve belli kurumlarda önerilebilir. Böyle bir öneride bulunulacaksa, bunlara ilişkin ayrı bir algoritmanın hazırlanması ve bu iş için uygun olan kitlerin referans merkezleri tarafından onaylanması gerekecektir. Başta referans merkezleri olmak üzere HIV ile ilgili tüm testleri kapsayacak bir kalite kontrol ağının oluşturulması ve bunun giderek yaygınlaştırılması gereklidir.

**Bu rehberde yer alan öneriler, erişkinler ve 18 aylıktan büyük çocuklarda HIV-1/2 tarama ve laboratuvar tanısında kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Bunun yanı sıra 18 aylıktan küçükler için ve akut HIV enfeksiyonu olasılığı için ayrı birer algoritma belirlenmiştir.** Bu öneriler, kan bağışları ile organ ve doku bağışlarına yönelik taramaları kapsamamaktadır.

Önerilerde, tarama ve tanıda iki aşamalı bir yaklaşım benimsenmektedir: Önce bir tarama testinin yapılması ve reaktif bulunan örneklerin doğrulama incelemesine alınması gerekir. HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama incelemesinin sonucunun pozitif olması hâlinde kanıtlanmış olur.

Doğacak bebeklere bulaşma riskinin yüksek olması ve gerek gebelik, gerekse doğum sırasında alınacak profilaktik önlemlerle, bu tarz bulaşmaların büyük ölçüde önüne geçilebilmesinden dolayı, enfekte gebelerin belirlenmesi son derece önemlidir. Tüm gebelere, gebeliklerinin mümkün olabildiğince erken dönemlerinde diğer rutin antenatal test paneli ile birlikte HIV testi de önerilmelidir. Test gönüllük esasına dayanmalıdır ve gebe, testi reddetmesinin yol açabileceği olası sonuçlar konusunda bilgilendirilmelidir. İlk test önerisini kabul etmeyen bazı kadınların, gebeliklerinin sonraki dönemlerinde test önerisini kabul edebilmelerinden dolayı test önerisi, daha sonra da tekrarlanmalıdır. Başlangıçta HIV antikorları negatif olsa da belli riskli gebelerde test (kendisi ya da eşi ilaç bağımlısı olan kadınlar, para ya da ilaç karşılığı seks yapan kadınlar, eşi HIV ile enfekte gebeler, gebeliği sırasında birden fazla kişi ile ilişkisi olanlar) üçüncü trimesterde, mümkünse 36. haftadan önce tekrar edilmelidir. Gebenin serolojik durumu bilinmiyorsa, doğum sırasında hızlı test ile tarama önerilir. Doğum sırasında yapılan hızlı testlerin pozitifliklerinde, doğrulama sonuçları beklenmeksizin antiretroviral profilaksi önerilmelidir.

### 1.1. Tarama ve Tanıda Kullanılacak Testler

İnceleme için venöz kan örneği tercih edilmelidir.

Standart uygulamada **tarama için dördüncü kuşak ELISA testleri** tercih edilmelidir. Test seçiminde p24 antijeni alt saptama sınırının, tek başına p24 antijeni saptama kitlerinkine eşdeğer olmasına dikkat edilmelidir. Doğrulama testi olarak Western-blot (WB) testi, line immunoassay (LIA), multispot enzyme immunoassay (MS-EIA) gibi antikora dayalı testler ya da nükleik asit arama testleri (NAT) kullanılabilir. Doğrulama amaçlı olarak kullanılacak testlerin HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonlarının ayırt edilmesini sağlamaları gerekir. NAT'lerde, kan bankacılığında tarama testi olarak onaylanmış ya da HIV-RNA'yı kalitatif olarak saptamak üzere tasarlanıp, geçerliliği kanıtlanmış olanlar tercih edilmelidir. **Viral yük tayininde kullanılan NAT kitleri, tanı amaçlı testler değildir ve yalancı pozitif/negatif sonuçlar verebilirler.** Bu tür testlerin kullanıldığı durumlarda,

özellikle <5000 kopya/ml değerlerde dikkatli olunmalıdır ve bu tarz değerler elde edilmişse, kesin tanı için başka testlerle doğrulama yapılmalıdır. NAT'ler sadece HIV-1'i saptamaktadır. HIV-2 şüphesinde doğrulama için HIV-2 DNA araştırılabilirse de bunun için ticari bir kit bulunmamaktadır. Ayrıca, anti-HIV-1 antikoru pozitif kişilerin %3-4'ünde HIV-1 RNA'nın saptanamadığı unutulmamalı ve NAT ile yapılacak doğrulamalarda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda antikora dayalı doğrulama testleri (WB, LIA ya da MS-EIA) tercih edilmelidir.

**Dördüncü kuşak ELISA testi ile negatif sonuç alınmışsa, hasta/kşi yakın zamanda riskli bir temas tanımlamıyorsa ve akut ya da ileri dönem HIV enfeksiyonu semptomları yoksa; sonuç, negatif olarak değerlendirilir** ve bu şekilde rapor hazırlanır. Test sonuçlarının raporlanması ve testlerin tekrarı önerileri ve zamanlamaları konusunda DSÖ önerilerine uyulmalıdır. **Testin tekrarlanmasına ilişkin kararlar, risk durumu ya da karşılaşma/riskli ilişki öyküsüne göre verilmelidir.** İlk tarama testi negatif olan riskli kişilerde ya da ilk tarama testinin sonucu belirsiz olan kişilerde, üç ayın ötesinde testin bir kez daha tekrarlanması ancak belli koşullar için önerilmektedir (2008 European Guideline on HIV Testing, BASHH statement on HIV seroconversion window period. March 2010). Üç ayın ötesinde testin tekrarlanmasına ancak karşılaşma sonrası profilaksi almış kişiler, antikor yanıtları önemli ölçüde bozulmuş kişiler, aynı zamanda hepatit C, sitomegalovirüs enfeksiyonu geçirmekte olan kişiler gibi istisnai durumlarda gereksinim vardır. Kişiyi negatif sonuç bildirilirken, son derece nadir de olsa bazen antikor pozitifliklerinin 1 yıla kadar uzayabileceği bilgisi de verilmelidir. DSÖ önerileri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü’nün Düşük Düzeyli Epidemik Bölgelerinde HIV Negatif Kişilerde Testin Tekrarlanmasına İlişkin Önerileri**

| Başvuru Yeri                                                   | Test Tekrarı Önerilir                                                                                                                                                         | Test Ne Zaman Tekrar Edilmeli                                     | İlerleyen Dönemde Test Tekrarı Önerisi                                                          |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antenatal Kliniği, Doğumhane, Ana-Çocuk Sağlığı Kliniği        | Hayır                                                                                                                                                                         | -                                                                 | Evet – her yeni gebelikte ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise*                             |
| Tüberküloz Kliniği                                             | Hayır                                                                                                                                                                         | -                                                                 | Hayır – yeni bir potansiyel karşılaşma oluncaya kadar ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise* |
| CYBH Polikliniği                                               | Evet                                                                                                                                                                          | -                                                                 | Evet – her yeni CYBH’de ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise*                               |
| Yataklı Servis                                                 | Hayır                                                                                                                                                                         | -                                                                 | Hayır – yeni bir potansiyel karşılaşma oluncaya kadar ya da kişi yüksek risk kategorisinde ise* |
| Poliklinik                                                     | Hayır                                                                                                                                                                         | -                                                                 | Hayır – kişi yüksek risk kategorisine girmiyorsa*                                               |
| Durum                                                          | Test Tekrarı Önerisi                                                                                                                                                          | Test Ne Zaman Tekrar Edilmeli                                     | İlerleyen Dönemde Test Tekrarı Önerisi                                                          |
| Belirsiz HIV sonucu                                            | Evet                                                                                                                                                                          | Testi ivedilik ile aynı örnek ve algoritmayı kullanarak tekrar et | Hala uyumsuzsa testi 2 hafta sonra tekrarla                                                     |
| Bilinmeyen partner; düşük riskli partner*                      | Hayır                                                                                                                                                                         | -                                                                 | Hayır                                                                                           |
| Bilinmeyen partner ; yüksek riskli partner *                   | Evet (ilk kez başvuran kişilerde)                                                                                                                                             | 4 hafta sonra                                                     | Yıllık olarak – Eğer cinsel ilişki devam ediyorsa                                               |
| HIV-pozitif olduğu bilinen partner*                            | Evet (ilk kez başvuran kişilerde)                                                                                                                                             | 4 hafta sonra                                                     | Yıllık olarak – Eğer cinsel ilişki devam ediyorsa                                               |
| Seks çalışanı, erkek ya da kadın *                             | Evet (ilk kez başvuran kişilerde)                                                                                                                                             | 4 hafta sonra                                                     | En az yıllık olarak                                                                             |
| Son dönemde yasal olmayan ilaç kullanmış kişi*                 | Evet (ilk kez başvuran kişilerde)                                                                                                                                             | 4 hafta sonra                                                     | En az yıllık olarak                                                                             |
| Erkek erkeğe seks yapmış kişi* ve cinsiyet değiştirmiş kişiler | Evet (ilk kez başvuran kişilerde)                                                                                                                                             | 4 hafta sonra                                                     | En az yıllık olarak                                                                             |
| Cinsel saldırı / tecavüz sonrası                               | Evet, eğer başlangıçtaki HIV testi negatifse ya da karşılaşma sonrası ilk test negatifse ya da kişinin durumu belli değilse (Bkz. DSÖ’nün temas sonrası profilaksi önerileri) | 4 ve 12 hafta sonra                                               | Hayır                                                                                           |

\* Yüksek risk kategorisine girer.

CYBH, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü

## 1.2. Hızlı Testler

**Hızlı testlerin kullanımı önerilmemekle birlikte bu testler aşağıda belirtilen acil durumlarda kullanılabilir.** Hızlı testlerin de kandan (tam kan ya da serum/plazma) çalışılması önerilir.

- Mesleki etkinlikler sırasında kanla ya da biyolojik sıvılarla temas: Kaynağa hızlı test yapılabilir.
- Cinsel yolla temas: Eşlerin ikisine birden test yapılır.
- Test yaptırmamış ve doğuma gelmiş gebeler; daha önce test yapılmış, fakat şüpheli ilişkisi olan doğum için gelmiş gebe.
- AIDS aşamasında olduğunu işaret eden patolojileri olan hastalarda acil tanı gerekliliği

**Hızlı test sonucu ne olursa olsun, her koşulda mümkün olan en kısa sürede bu hastalara dördüncü kuşak ELISA ile test yapılmalıdır.**

## 1.3. HIV Testi Yapılırken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Testler, bulaşmanın önüne geçilmesinde en önemli araçlardan biridir.

- Kişinin onamı alınmalı,
- Gizlilik ve gönüllük esasına dayanmalı,
- En yüksek standartlarda testler uygulanmalı,
- Testi yapmada test yapılan kişinin yararı güdülmeli ve
- Testler risk altındaki herkese açık ve ulaşılabilir olmalıdır.
- HIV'in ülkedeki epidemiyolojisinin anlaşılması için testler kritik öneme sahiptir.
- HIV enfeksiyonu tanısı konan kişilerin partnerlerinin bilgilendirilmeleri ve test yaptırmaları için enfekte kişi bilgilendirilmelidir.
- HIV enfeksiyonu tanısı konan kişilerin tıbbi bakım altına girmesini sağlayacak/kolaylaştırılacak önlemler alınmalıdır.

## 1.4. Test Endikasyonları

- Erkekler arasında korumasız cinsel ilişki,
- Damar içi ilaç bağımlılığı ve ortak enjektör kullanımı,
- HIV pozitif kişinin partneri olmak,
- HIV prevalansının yüksek olduğu ülkeden olmak,
- Yüksek prevalanslı bölgelere seyahat etmiş ya da orada yaşamış olmak,
- Temas öyküsü,

- Gebeler (mümkün olduğunca erken dönemde),
- Cinsel saldırıya maruz kalma,
- Evlilik öncesi (gönüllülük esasına dayanmalı),
- Tüberküloz, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon tanısı,
- Kişinin isteği ve
- Tıbbi müdahale sırasında temas.

### 1.5. Tarama ve Tanıda Kullanılmak Üzere Önerilen Algoritmalar

Test teknolojilerindeki gelişmeler, HIV enfeksiyonunun daha erken dönemde saptanmasını olanaklı kılmıştır. HIV enfeksiyonlarının akut döneminde gerek viral yükün, gerekse bu dönemde viral kökenlerin enfeksiyözitesinin yüksek oluşu, bulaşmaların önemli bir kısmının bu dönemde gerçekleşmesi ile sonuçlanmaktadır. Erken tanı ve tıbbi bakım altına girme ile birlikte hem kişilerin riskli davranış kalıplarında olumlu yönde değişiklikler olması hem de yaşam beklentisi sürelerinin artması; HIV enfeksiyonlarının erken dönemde fark edilmesinin önemini artırmaktadır. Bu nedenlerle, yakın zamanlarda geliştirilen HIV testi algoritmalarında değişikliklere gidilmektedir.

Bu rehberde önerilen algoritmalarda, tanı ve doğrulama sürecinin hızlandırılması ve erken dönemde tanı hedefi ön planda tutulmuştur. Akut HIV enfeksiyonu tanısı için ise, aslında pek çok durumda testlerin negatif olması söz konusu olacağından, NAT'lerin kullanıldığı bir test algoritmasına yer verilmiştir. Akut HIV enfeksiyonu tanısı için önerilen bu algoritma, aslında pek çok durumda standart algoritmanın devamı ya da tamamlayıcısı olarak uygulanabilir.

Doğrulama aşamasını hızlandıracak yeni yaklaşımlardan biri de CDC'nin taslak önerilerinde yer alan, hızlı sonuç veren ve tek çalışma ile HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının ayırt edilmesini sağlayan MS-EIA'nın kullanılmasıdır. Önerilen algoritmaya MS-EIA, antikora dayalı doğrulama testi seçeneği olarak eklenmiştir. Bu testin doğrulama aşamasında kullanımı ve sonuçlarının yorumlanması, EK-1 bölümünde yer alan şekilde ayrıntılandırılmıştır. Bütün bunlarla birlikte; günümüzde var olan test seçenekleri ile HIV enfeksiyonlarının, virüsün vücuda girdiği andan itibaren saptanmasına olanak verecek bir test algoritması oluşturulması mümkün değildir. Önerilen algoritmaların hiçbirinin ülkemiz koşullarındaki performansı değerlendirilmemiştir.

#### 1.5.1. Standart Algoritma

Tanı ve tarama testi olarak, dördüncü kuşak ELISA formatındaki testlerin kullanılması önerilmektedir. **Dördüncü kuşak ELISA testi ile yapılan incelemede örnek reaktif bulunmazsa**, kişide HIV enfeksiyonu ile bağlantılı olabilecek bir bulgu ya da belirti yoksa ve kişi risk grubunda değil ise ya da riskli bir temas öyküsü tanımlamıyorsa inceleme sonucunda **HIV enfeksiyonu negatif** (HIV enfeksiyonu kanıtı yok) olarak rapor edilir. İlk yapılan dördüncü kuşak ELISA testi ile, negatif sonuç alındığı hallerde kişide HIV enfeksiyonu ile bağlantılı bulgu ya da belirti varsa ya da kişi kısa süre önce riskli temas öyküsü tanımlıyorsa ya da kişi risk grubundan ise dördüncü kuşak ELISA testi 2-4 hafta içinde tekrar edilebilir. Tekrarlanan test sonucu yine negatif ise hastaya olasılıkla HIV enfeksiyonu olmadığı bilgisi verilebilir; ancak kesin negatif sonuç için testin üçüncü ayda tekrarlanması gerekir.

**Dördüncü kuşak ELISA testinin reaktif bulunması hâlinde**, orijinal tüpteki serum örneği kullanılarak aynı kit ya da benzer duyarlılığa sahip bir başka kit ile çift kuyucuk olarak **test tekrar edilir. Yine reaktif bulunması hâlinde doğrulama aşamasına geçilir.** Bu aşamaya geçerken kişiden yedek kan örneği alınarak saklanır. Doğrulama testi sonucu, pozitif olarak bildirilmeden önce yedek serum örneği kullanılarak ELISA testi tekrarlanır. Yedek serum örneği de pozitif ise sonuç raporu yazılır.

Doğrulama işleminde merkezin olanaklarına göre Western blot (WB), line immunoassay (LIA), multispot enzyme immunoassay (MS\_EIA) gibi antikora dayalı testler ya da özellikle yeni/akut HIV enfeksiyonu kuşku olan durumlarda HIV-1 RNA'yı saptamaya yönelik olarak NAT kullanılabilir. Alt saptama duyarlılığı, 50 kopya/ml ya da altındaki testler tercih edilmelidir. Ancak şu an için doğrulama amaçlı kullanım onayı almış kit sayısı kısıtlıdır. Antiretroviral tedavinin izlenmesi için onaylanmış olan kitler, bu amaçla kullanılabilir. Fakat bu kitler ile elde edilebilecek pozitif sonuçların değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Bu bağlamda, <5000 kopya/ml düzeyindeki pozitiflikler kesin pozitif olarak yorumlanmamalı; bu tür durumlarda ikinci bir örnek ile elde edilecek bir pozitif sonuç ya da tekrarlanan antikora dayalı testler ile pozitiflik doğrulanmalıdır. Ayrıca, HIV ile enfekte kişilerin %3-4'ünde HIV RNA negatif olabileceğinden, tarama amaçlı antikor testleri, pozitif olduğu halde NAT temelli doğrulama testi negatif olabilir. Böyle bir durumdan kuşulanılıyorsa, antikora dayalı doğrulama testleri tercih edilmeli ya da doğrulama aşaması antikora dayalı testler ile tekrarlanmalıdır.

**Doğrulama aşamasında antikora dayalı doğrulama testleri ile kesin sonuç alınamazsa** ve yeni/akut enfeksiyon riski söz konusu ise, doğrulama için NAT temelli testlere geçilebilir. (Bu yaklaşım doğrulama testi negatif sonuç vermiş, ancak yeni/akut enfeksiyon riskinin olduğu durumlarda da kullanılır.) Yine kesin bir sonuç alınamazsa ya da NAT olanağı yoksa, dördüncü kuşak ELISA testi 2-4 hafta içinde tekrar edilebilir.

Antikora dayalı ya da NAT temelli doğrulama testlerinin sonucu ara rapor olarak bildirilebilir.

Bu algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir.

### 1.5.2. Akut HIV Enfeksiyonu Düşünülen Durumlar İçin Algoritma

Bu yaklaşım, örneğin yaralanmalar sonucu sağlık çalışanlarının incelenmesi için geliştirilmiş olup izlenecek algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir.

### 1.5.3. Yenidoğanlar ve 18 Aylıktan Küçük Çocuklar İçin Algoritma

Bebeğe anneden geçen antikorlar 18 aylığa kadar kalabildiğinden, bebeklerde HIV enfeksiyonu tanısı erişkinlerden ve 18 aylıktan büyük çocuklardan farklıdır. **On sekiz aylıktan küçüklerde, negatif olmadıkları sürece antikor testlerinin tanı değeri yoktur.** Bu yaş grubunda NAT yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerin seçimi sırasında çocuğun yaşı, çocuktaki olası enfeksiyonun oluşma zamanı, bebek ya da annenin serolojik durumunun belirlenmiş olup olmaması, bebek ya da annenin antiretroviral (tedavi ya da profilaksi amaçlı) almış/alıyor olup olmaması, çocuğun anne sütü alıp almaması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Anne ve bebeğin serolojik durumu bilinmiyorsa, çocuğun HIV'e maruz kalıp kalmadığını belirlemek için anne ya da bebeğe bebek doğar doğmaz antikor testi yapılır. Bunun bilinmesi çocukta ilk 12 saat içinde antiretroviral profilaksi başlama kararı için gereklidir. Anne ya da yenidoğanda antikor pozitif ise doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde, 1-2 aylıkken ve 3-6 aylıkken bebekte HIV-1 RNA testi yapılması önerilir. Bu testlerde pozitif sonuç alınması hâlinde, doğrulama için testin tekrarlanması önerilir. On sekiz aylıktan küçük, anne sütü almayan ve daha önce HIV-1 virolojik testi (NAT ile HIV-1 RNA) pozitif çıkmamış bir bebekte iki kez HIV-1 RNA pozitifliği

tanı koydurucudur. Buna karşılık iki negatif virolojik test (birincisi iki haftalık, ikincisi dört haftalık iken alınmış) sonucu, enfeksiyonun olasılıkla bulunmadığı yönünde değerlendirilir. Aynı şekilde sekiz haftalık ya da daha büyükken alınan bir negatif virolojik sonuç ya da altı aylık ya da daha büyükken alınan bir negatif anti-HIV antikor sonucu, yine olasılıkla tanıyı dışlayıcı olarak kabul edilir. Buna karşılık, en az bir kez HIV-1 virolojik testi pozitif çıkmış çocuklarda, daha sonra iki ardışık negatif virolojik test sonucu (en az biri sekiz haftalıktan büyükken yapılmış olmalıdır), yine HIV-1 enfeksiyonunun olasılıkla bulunmadığı yönünde değerlendirilir. HIV-1 antikor test sonuçları negatif (en az biri altı aylık veya daha büyükken yapılmış olmalıdır) olan bebekler, olasılıkla enfeksiyon bulunmadığı şeklinde değerlendirilir. HIV-1 enfeksiyonunun kesinlikle dışlanabilmesi için iki virolojik testin sonucunun (biri bir aylık ya da daha büyükken, diğeri de dört aylık ya da daha büyükken yapılmış olmalıdır) ya da altı aylık ya da daha büyükken iki farklı zamanda alınmış örneklerin HIV-1 antikor sonuçlarının negatif olması gerekir. HIV enfeksiyonunun olasılıkla ya da kesinlikle dışlanabilmesi için çocuğun HIV-1 enfeksiyonu lehinde herhangi bir pozitif laboratuvar sonucunun ya da klinik bulgusunun olmaması gerekir.

Anne sütü alan bebeklerde de benzer bir algoritmanın izlenmesi önerilmekle birlikte, algoritmanın anne sütünün kesilmesinden sonra başlatılması gerekir. Bu uygulamalar Şekil 3’de gösterilmiştir.

### 1.6. Sonuçların Bildirimine İlişkin Not

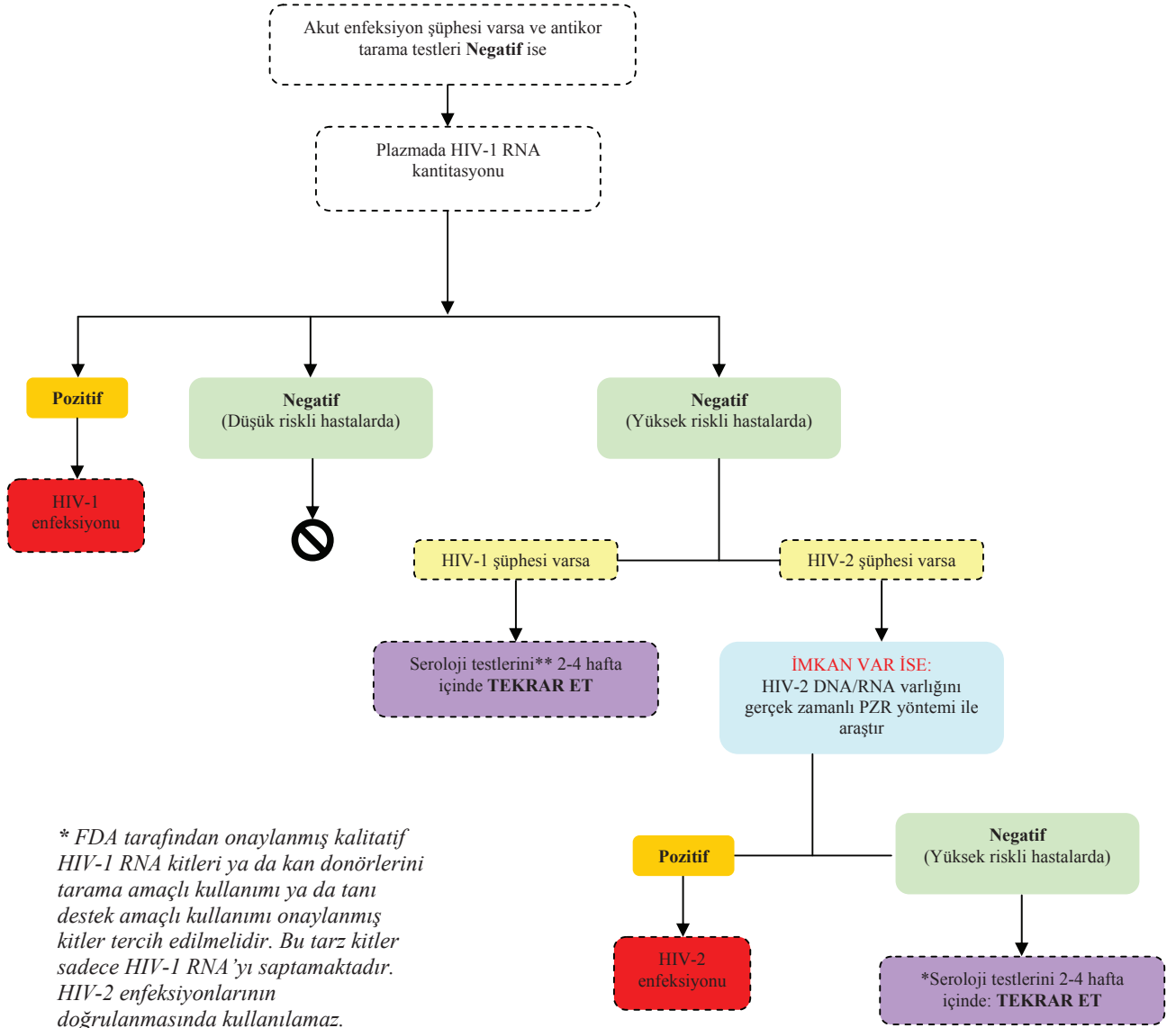
Tek bir test pozitifliği, test isteğinde bulunan hekime bildirilmez. Ancak hekimin yazılı olarak talep etmesi hâlinde ön sonuç raporu verilebilir. Ön sonuç raporunda, bunun bir ön sonuç olduğu ve doğrulanması gerektiği, doğrulama sonucunun daha sonra bildirileceği açık bir şekilde ifade edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda reaktif ön sonuç, doğrulama işlemleri tamamlanmadan istekte bulunan hekime bildirilebilir:

- a. Doğum eylemi başlamış ve antiretroviral tedaviden yarar görebilecek gebeler,
- b. Mesleki kazalardan sonra yapılan incelemeler,
- c. HIV ile ilişkili olabilecek klinik belirtileri/bulguları, HIV’i tanımlayıcı hastalıkları olan kişilerin acil tedavisi,
- d. Doğrulama sonuçları henüz alınmadan taburcu edilecek hastalar ve
- e. Takibi yapılamayacak kişiler.

**Teşekkür:** Doç. Dr. İmre Altuğlu, Prof. Dr. Gülden Çelik, Prof. Dr. Dilek Çolak, Prof. Dr. Selda Erensoy, Prof. Dr. Tijen Özacar, Prof. Dr. Arzu Sayiner, Doç. Dr. Rüçhan Sertöz ve Prof. Dr. Ayşın Zeytinoğlu’na bu bölüme yapmış oldukları katkılardan dolayı teşekkür ederiz.

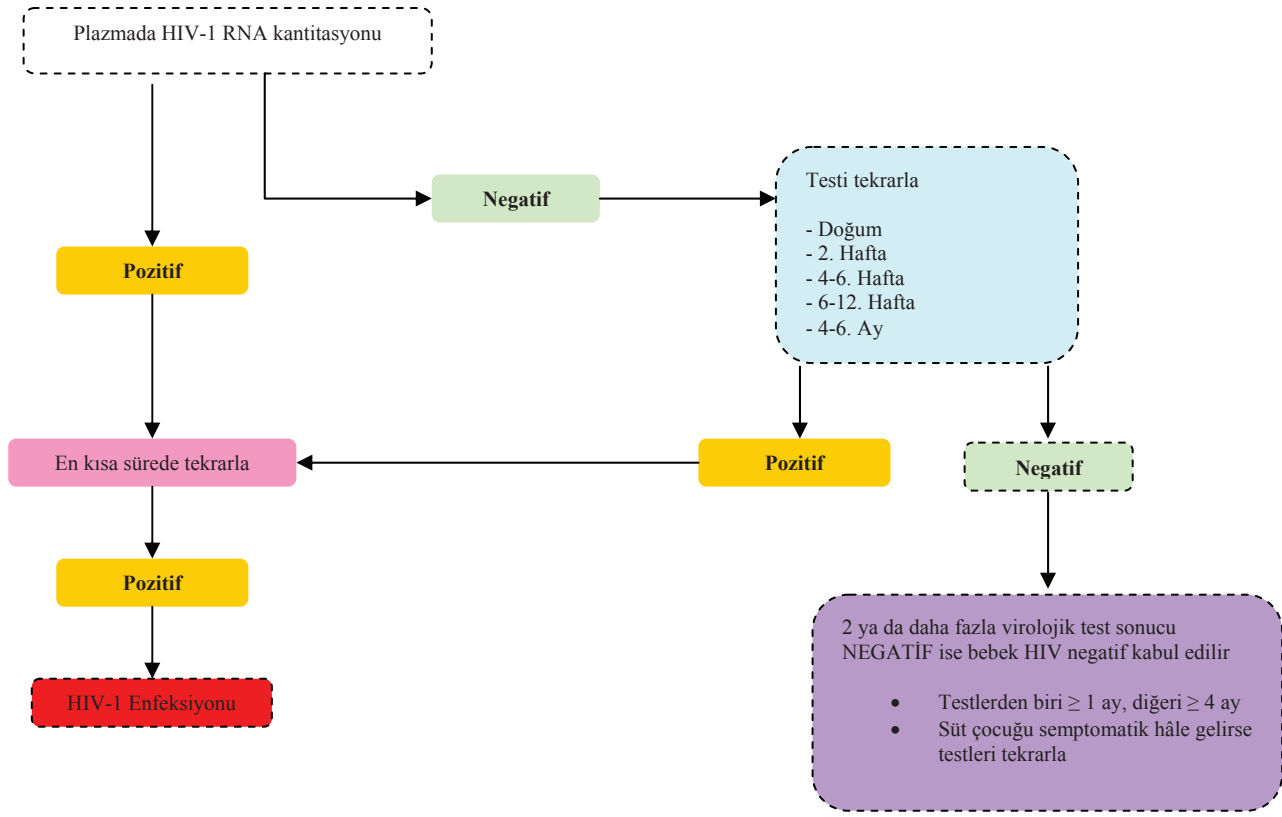


**Şekil 2. Akut HIV Enfeksiyonu Düşünülen Durumlarda Tanı Algoritması**



PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

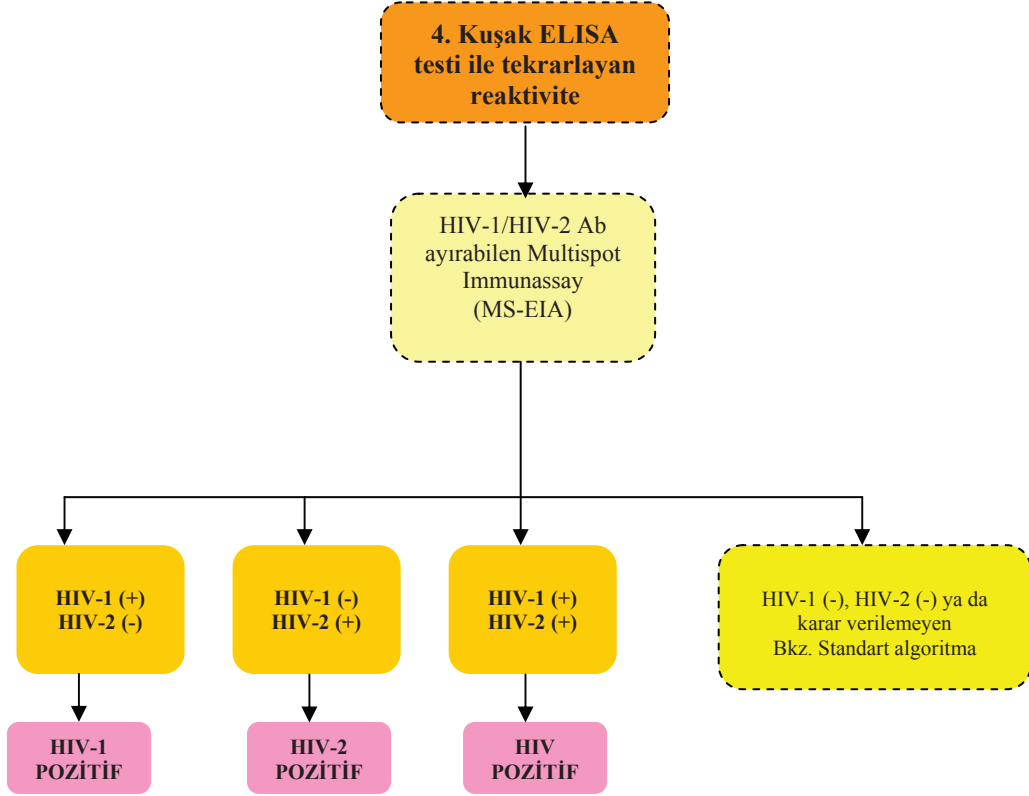
**Şekil 3. Yenidoğanda ve 18 Aylıktan Küçükler İçin Önerilen Algoritma**



- *FDA tarafından onaylanmış kalitatif HIV-1 RNA kitleri ya da kan donörlerini tarama amaçlı kullanımı ya da tanı destek amaçlı kullanımı onaylanmış kitler tercih edilmelidir. Bu tarz kitler sadece HIV-1 RNA'yı saptamaktadır. HIV-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında kullanılamaz.*
- $\geq 1$  aylık çocukta HIV p24 antijeni test
- (PZR'den daha az duyarlı) pozitifliği pozitif virolojik test olarak kabul edilir.
- 6. aydan sonra iki negatif HIV antikoru test sonucu, HIV enfeksiyonunu dışlamayı sağlar.
- Yukarıdakilerin haricinde kit kullanılacaksa  $<10.000$  kopya/ml şeklindeki sonuçlar valancı pozitif olabilir.

## EK-1

**Şekil 4. Multispot Enzyme İmmunoassay'in Doğrulama Aşamasında Kullanımı ve Sonuçlarının Yorumlanması**





## 1.7. KAYNAKLAR

1. Altuğlu İ., Bilgiç A., Erensoy S., Yalçinkaya KT., Yılmaz G. HIV enfeksiyonu saptanmasında izlenecek yol (2005). *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35:131-135
2. Bartlett JG. Serologic screening for HIV infection. [www.uptodate.com/contents/serologic-screening-for-hiv-infection](http://www.uptodate.com/contents/serologic-screening-for-hiv-infection)
3. Branson BM. The future of HIV testing. *AIDS* 2010 ;55 (Suppl2) ; S102-S105.
4. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute infection : we can't close the window. *J Infect Dis* 2012 ;205 : 521-524.
5. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA et al. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant women in Health Care Settings. *MMWR* 2006; 55(RR 149:1-17).
6. Butto S, Raimondo M, Fanale-Belasio E, Suligoi B, Suggested strategies for laboratory diagnosis of HIV infection in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46(1):34-45
7. Chan KCW. Diagnosis of HIV infection. [www.info.gov.hk/aids/pdf/g190htm/03.htm](http://www.info.gov.hk/aids/pdf/g190htm/03.htm)
8. Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599115\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599115_eng.pdf)
9. DRAFT Recommendations: Diagnostic Laboratory Testing for HIV Infection in the United States [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/policies\\_Draft\\_HIV\\_Testing\\_Alg\\_Rec\\_508.2.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/policies_Draft_HIV_Testing_Alg_Rec_508.2.pdf)
10. Health protection agency (2011):Anti-HIV screening. UK standards for microbiology investigation V11 issue df. <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>
11. HIV Diagnostic update 2010. [http://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/ID\\_2011August\\_HIVIssueBrief.pdf](http://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/ID_2011August_HIVIssueBrief.pdf)
12. HIV infection screening in France, Laboratory tests and algorithms. 2008 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/hiv\\_infection\\_screening\\_in\\_france\\_-\\_laboratory\\_tests\\_and\\_algorithms-conclusions.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/hiv_infection_screening_in_france_-_laboratory_tests_and_algorithms-conclusions.pdf)
13. Hirsch MS. Diagnostic assays for HIV infections. [www.uptodate.com/contents/diagnostic-assays-for-hiv-infection](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-assays-for-hiv-infection).
14. Lochhead MJ. Insights from the 2010 HIV diagnostics conference. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10: 565-567.
15. Murphy G., Aitken C. HIV testing-The perspective from the across the pond. doi:10.1016/j.jcv.2011.09.027.
16. Poljak M., Smit E. 2008 European Guideline on HIV Testing. <http://www.iusti.org/regions/europe/HIV%20Testing%20Guideline%202011.11.08.pdf>
17. Read JS, Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007; 120(6):e1547-e1562.
18. Sax PE. Primary HIV-1 infection: Diagnosis and Treatment. <http://www.uptodate.com/contents/primary-hiv-1-infection-diagnosis-and-treatment>
19. Section IV. HIV testing procedures. [www.cdc.gov/hiv/topics/testing](http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing)
20. UK National Guidelines for HIV Testing 2008. <http://www.bhiva.org/HIVTesting2008.aspx>
21. Wong WY, Hewlett IK. HIV Diagnostics: Challenge and Opportunities. *HIV Ther* 2010, 4:4; 399-12



# BÖLÜM 2

TEDAVİDEN ÖNCE VE  
SONRA İZLEM



## 2. TEDAVİDEN ÖNCE VE SONRA İZLEM

Tanı için yapılması gereken ilk test, Anti-HIV testidir. Eğer bu testin sonucu, pozitif gelirse, tanı testleri bölümündeki algoritma ile bir doğrulama testi yapılmalıdır. Doğrulama testi, pozitif ise tanı konur. (Bkz. HIV Tanı Algoritmaları).

### 2.1. Tanı Konduktan Sonra Yapılacak İşlemler

#### 2.1.1. Öykü ve Fizik Bakı

##### 2.1.1.1. Öykü

Hasta, ilk takibe girdiğinde detaylı tıbbi öykü alınmalıdır. Tanı konulan tarih, serolojik testlerin en son ne zaman negatif bulunduğu, yüksek riskli temasın zamanı ve akut HIV enfeksiyonu düşündüren semptomlar sorgulanmalıdır. Bunlara bakılarak kestirilebiliyorsa muhtemel enfeksiyon tarihi not edilmelidir.

Özgeçmişte operasyon öyküsü, kan transfüzyonu, geçmişte HIV ile ilişkili komplikasyon ve yandaş hastalıklar (pnömoni, zona, tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonlar, malinite, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve riski) sorgulanmalıdır. Ayrıca, periferik nöropati, gastrointestinal hastalık, kronik viral hepatit, hiperlipidemi, renal yetmezlik, diyabet gibi tedaviyi ve tedaviye yanıtı etkileyecek faktörler de not edilmelidir.

Daha önce suçiçeği veya zona geçirip geçirmediği sorulmalıdır. Tüberküloz hastalığı geçirme öyküsü veya tüberkülozlu kişi ile temas öyküsü, varsa not edilmeli; daha önce tüberkülin deri testi yapılmışsa sonuçları öğrenilmelidir. Genel aşı öyküsü alınmalı, erişkin aşılama durumu gözden geçirilmelidir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve jinekolojik problemler sorgulanmalıdır. Seyahat öyküsü ve hâlihazırda yaşadığı yer de endemik hastalıklar yönünden not edilmelidir.

**İlaç ve alerji öyküsü:** Daha önce kullandığı herhangi bir ilaca karşı alerjisi olup olmadığı öğrenilmelidir. Aldığı reçeteli veya reçetesiz ilaçlar antiretrovirallerle olası etkileşim yönünden mutlaka not edilmelidir.

**Soygeçmiş ve sosyal öykü:** Soygeçmişte kanser, nörolojik hastalık, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı yatkınlığını değerlendirmek için aile öyküsü alınmalıdır (örn. babada 55 yaşından, annede 65 yaşından önce miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü gibi).

Sigara, alkol, eroin, kokain, amfetamin türevleri gibi keyif verici maddelere ilişkin alışkanlıkları sorulmalıdır.

Cinsel öyküde geçmiş ve hâlihazırdaki cinsel tercihleri öğrenilmelidir. Partnerleri ve cinsel uygulamaları (kondom kullanımı, gebeliği önleyici yöntemler vs.) sorgulanmalıdır. Bu esnada cinsel yolla bulaşan hastalıklar için risk azaltma yönünde danışmanlık verilebilir. Danışmanlık, başkalarına HIV bulaştırmayı, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkları edinmeyi veya olası HIV süperenfeksiyonunu önlemeye odaklanmalıdır.

Hasta; duyu durumu, libido ve uyku düzeni yönünden de sorgulanmalıdır. Hastayı izleyen doktor, depresyon olasılığını ve ev içi şiddeti de tarama araçları kullanarak sorgulamalıdır. Bunlar, hem psikolojik destek açısından hem de kullanılacak ilaçların yan etkileri açısından önem taşımaktadır. Tanıyı kimlerle paylaştığı, hastalıkla ne düzeyde mücadele edebildiği, ev-iş ve yaşam koşulları, çocuk yapma planları öğrenilmelidir. HIV ile enfekte hastalarda depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve kognitif bozukluklar sıktır. Bunlar ilk gelişte ve takiben yıllık olarak taranmalıdır. Bu amaçla değişik kuruluşlarca kullanılan tarama yöntemlerinden biri kullanılabilir. Hasta gerekirse uzman bir kişi tarafından da değerlendirilmelidir.

### 2.1.1.2. Fizik Bakı

Cilt bakısına özel önem vermek gereklidir. Hastada folikülit, seboreik dermatit, Kaposi sarkomu, psoriasis ve fungal enfeksiyon olup olmadığına dikkat edilmelidir. Hastanın boyu ve kilosu ölçülmeli, lipodistrofi bulgularına dikkat edilmelidir (lipohipertrofi - boyun arkasında yağ birikimi, jinekomasti, abdominal belirginleşme ve/veya lipoatrofi – yüz, ekstremiteler ve kalçalarda cilt altı yağ kaybı). Lipodistrofinin, kullanılan antiretroviral ilaçlara bağlı olarak gelişebileceği gibi, hastalığa bağlı olarak da görülebileceği unutulmamalıdır. CD4 T hücresi sayısı  $<50/\text{mm}^3$  olan hastalarda CMV retinitisi açısından göz muayenesi yapılmalıdır. Orofarenks muayenesinde kandida, oral tüysü lökoplaki, aftöz ülser, mukozal Kaposi sarkomuna dikkat edilmelidir. HIV hastalarında persistan jeneralize lenfadenopati sıklıkla; ama hastalığın prognozu ve progresyonu ile ilişkili değildir. Periferik vasküler hastalığın değerlendirmesini de içeren geniş kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. Lokalize lenfadenopati, splenomegali veya hepatomegali, enfeksiyonun ya da malinitenin işareti olabilir. Dikkatli anogenital muayene yapılarak bölge cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kondilom, HPV ve rektal kanser açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca kadınlarda pelvik muayene ve meme muayenesi yapılmalıdır. Pelvik muayene vulva ve perinenin genital ülser, siğil ve diğer lezyonlar açısından inspeksiyonunu içerir. Nörolojik muayene, kognitif fonksiyonların genel değerlendirmesini, motor ve duyuşal değerlendirmeyi kapsamalıdır.

### 2.1.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Laboratuvar testleri HIV hastalığının durumu, bazal organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve eş zamanlı enfeksiyonlarla yandaş hastalıkların taranmasına yöneliktir.

#### 2.1.2.1. HIV Hastalığına İlişkin Testler

- CD4 T hücresi sayısı ve yüzdesi
- Plazma HIV RNA düzeyi
- HIV direnç testleri (genotipik)
- Koreseptör tropizm testi (Maraviroc kullanılacak ise)

CD4 T hücresi sayısı ve yüzdesi; hastalığın evresi ve kısa dönemde fırsatçı enfeksiyon riski hakkında bilgi verir. Bu enfeksiyonlardan korunmak için profilaksi başlanması konusunda yardımcı olur. Tedaviye başlamadan önce iki kez bakılması önerilir. Tedaviye başlama kararında ve antiviral tedaviye cevabı izlemede önemlidir. Erişkinde  $200 \text{ hücre}/\text{mm}^3$  ve  $500 \text{ hücre}/\text{mm}^3$  düzeyindeki CD4 T hücresi sayıları, genellikle sırası ile %14 ve %29 CD4 T hücresi yüzdesine karşılık gelmektedir. Çocuklarda yüzde ile takip daha çok tercih edilmektedir.

HIV RNA düzeyleri, CD4 T hücresi sayısındaki azalmayı tahmin etmek ve uzun vadede fırsatçı enfeksiyon riskini belirlemek açısından önemlidir. Antiretroviral tedaviye başlarken CD4 T hücresi sayısı ile beraber değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Antiretroviral tedavi (ART) başarısını değerlendirmede en iyi niceliksel laboratuvar parametresidir.

Erişkin hastada tedavi başladıktan sonra, bazı uzmanlara göre RNA düzeyi  $50 \text{ kopya}/\text{mL}$  düzeyinin altına inene dek ayda bir, bazılarına göre de 1., 3. ve 6. aylarda bakılması önerilir. Ancak verilen ilaçların etki ettiğini görmek için mutlaka tedaviye başladıktan sonraki 4.-6. haftada, başlangıçtaki viral RNA düzeyinin en az 1 log (10 misli) düştüğünü görmek üzere istenmelidir. Altıncı aydan sonra bakılma sıklığı, hastanın yanıtına göre yılda 2-4 arasında değişebilir.

Genotipik direnç testleri, dirençli virüs bulaşı olup olmadığını tespit etmek için, ART'ye başlama kararı, ne olursa olsun ilk hastane ziyaretinde yapılmalıdır. Bazal testler, yıllar sonra bile ters mutasyonlar yüzünden tedaviyi yönlendirmede önem taşırlar. Eğer ilk ziyarette tedaviye başlamama kararı verilirse, süperenfeksiyon olasılığı nedeni ile ART'ye başlanacağı zaman testin tekrar edilmesi önerilir. Standart genotipik direnç testleri, revers transkriptaz ve proteaz genlerini içerir. Tedaviye başladıktan sonra virolojik başarısızlık durumunda ve HIV RNA altıncı ayın sonunda >500-1000 kopya/mL olduğu durumlarda tedavi değişikliğine rehberlik etmek üzere direnç testleri yapılmalıdır. Viral yükteki azalmanın istenen düzeyin altında olması durumunda da direnç testi yapılmalıdır. Bu gibi durumlarda direnç testleri, ideal olarak hasta ART'yi alırken ya da tedavi kesilmiş ise en geç 4 hafta içinde yapılmalıdır.

Koreseptör tropizm testleri, tedavide CCR5 inhibitörleri (örn; Maraviroc) kullanılacaksa önerilir. CCR5 inhibitörleri alırken virolojik yanıtın başarısız olması durumunda da bu test yapılmalıdır. Ancak Türkiye'de CCR5 inhibitörleri bulunmadığından rutin uygulamada yer almamaktadır.

### 2.1.2.2. Rutin Laboratuvar Testleri

**2.1.2.2.1. Tam Kan Sayımı ve Lenfosit Yüzdesi:** HIV ile enfekte kişilerde anemi, lökopeni ve trombositopeni sıktır. Ayrıca CD4 T hücresi sayısını hesaplayabilmek için de tam kan sayımı yapılması gerekmektedir. Zidovudin kullanılan hastalarda anemi yan etkisi yönünden yakın takip yapılmalıdır.

**2.1.2.2.2. Biyokimya Paneli:** Açlık kan şekeri, açlık lipitleri (total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein-LDL, yüksek dansiteli lipoprotein-HDL), kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartam aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total ve indirekt bilirübin, albümin, kreatin fosfokinaz, tam idrar tahlili, hesaplanmış kreatinin klirensi, HLA B\*5701, serum testosteron düzeyi.

Biyokimya paneli böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının ve hastanın beslenme durumunun takibi açısından gereklidir.

- **Açlık kan şekeri,** glikoz intoleransı ve diyabet taraması açısından gereklidir.
- **Açlık lipitleri,** hem HIV enfeksiyonu hem de antiretroviral ilaçların çoğu kolesterol ve trigliseritlerde artışa neden olduğundan (özellikle ritonavir içeren proteaz inhibitörleri) mutlaka izlenmelidir.
- **Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri:** Tam idrar tahlili, BUN, kreatinin, hesaplanmış kreatinin klirensi, elektrolitler, AST/ALT, alkalen fosfataz, fosfor, albümin ve bilirübinler: HIV ile ilişkili nefropati riskinin artmış olması nedeniyle, tedaviye başlamadan önce bazal idrar analizi yapılmalı ve kreatinin klirensi hesaplanmalıdır. Ayrıca tenofovir ve indinavir gibi nefrotoksik potansiyeli olan ilaçlar başlanmadan önce de bu testlerin yapılması uygundur. Tenofovir alan hastada fosfor bakılması da önerilir.

HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar; mielosüpresif, nefrotoksik ve hepatotoksik istenmeyen etkilere yol açabilirler. Bu nedenle renal ve hepatik doz ayarı gerekebilir. İndinavir ve atazanavir indirekt bilirübinde artışa neden olabilir.

Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde oksidan ilaçların (dapson, primakin, sülfonamidler) kullanımı ile hemoliz riskinin ortaya çıkması nedeniyle bu parametre incelenmelidir.

- **HLAB\*5701** pozitifliği olan kişilerde abakavir kullanıldığında aşırı duyarlılık gelişme riski yüksektir. Söz konusu ilaç başlanacaksa bu duruma bakılmalıdır.
- **Serum testosteron düzeyi:** Hâlsizlik, kilo kaybı, libido azalması, erektil disfonksiyon, depresyon gibi yakınmaları olan ve kemik mineral dansitesi düşük olan erkeklerde, sabah total testosteron düzeyi bakılmalıdır. İleri düzeyde HIV hastalığı hipogonadizm açısından risklidir. ART de bu duruma katkıda bulunur. Sonuç, düşük gelirse tekrarlanmalı ve serbest testosteron bakılmalıdır (plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle). Primer, sekonder ve tersiyer ayrımı için folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) da bakılmalıdır.
- **Kreatin fosfokinaz:** HIV'e bağlı miyopatiyi ya da zidovudin kullanan hastalarda buna bağlı olarak gelişebilecek miyopatiyi değerlendirmek için gerekebilir. Klinik tablo düşündürüyorsa istenmelidir.
- **Amilaz:** Didanozin kullanımı pankreatit gelişme riskini artırmaktadır. Bu ilacı alanlarda klinik tablo düşündürüyorsa istenmelidir.

### 2.1.2.3. Eşlik Eden Enfeksiyonlar ve Yandaş Hastalıklar İçin Testler

#### 2.1.2.3.1. Tüberküloz Tarama Testleri

Hasta, izleme girer girmez tüberküloz enfeksiyonu açısından tüberkülin deri testi veya interferon gama salınım testleri (Quantiferon veya Eli-Spot) ile değerlendirilmelidir. Testler, başlangıçta negatif ise CD4 T hücresi düzeyi  $>200$  hücre/mm<sup>3</sup> olduğunda tekrarlanmalıdır.

- **Akciğer grafisi:** Bazal akciğer filmi, komplikasyonların ve tüberkülozun araştırılması için çekilmelidir.
- **Tüberkülin deri testi:** Endürasyon  $\geq 5$  mm ise akciğer filmi ve gerekirse daha ileri değerlendirmeler ile aktif tüberkülozu dışlamak gerekir;  $<5$  mm ise her yıl tekrar edilmelidir. Daha önce yapılmış BCG aşılı, bazen yalancı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Aktif hastalık dışlandıktan sonra test sonucu pozitif olanlara latent enfeksiyon açısından tedavi verilmelidir (eski terminolojide – tüberküloz profilaksisi). İleri düzeyde HIV hastalığı olanlarda ve tüberkülin deri testi negatif olanlarda CD4 T hücresi sayısı  $>200$  hücre/mm<sup>3</sup> olunca testi tekrar etmek gerekir. Unutulmamalıdır ki; negatif test sonucu, aktif veya latent tüberkülozu dışlamaz.
- **Quantiferon:** BCG aşısına bağlı tüberkülin deri testi pozitifliklerinde daha az çapraz reaksiyona yol açtığından önemlidir. Ancak CD4 T hücresi sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> ise bu test de genellikle çalışmamaktadır.

#### 2.1.2.3.2. Sifiliz ve Diğer Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar İçin Tarama Testleri

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

**VDRL/RPR:** Hasta, izleme alındığında bir non-treponemal test yapılmalıdır. VDRL/RPR pozitif gelirse, sonuç bir treponemal test (TPHA, FTA-ABS, ELISA) ile doğrulanmalıdır. Yalancı RPR pozitifliği söz konusu olduğunda (örn. gebelik, damar içi ilaç kullanımı), bu genellikle düşük titrede olmaktadır ( $<1:8$ ).

Sifiliz için serolojik testleri reaktif olup, nörolojik, oküler belirti ve bulguları olan ve latent sifiliz (>1 yıl) evresinde olan kişilerde daima lomber ponksiyon yapılmalıdır. Bazı uzmanlar, kanda yüksek titrede RPR pozitifliği (>1:32) bulunması durumunda veya sifiliz evresinden bağımsız olarak CD4 T lenfosit sayısının <350 hücre/mm<sup>3</sup> ise lomber ponksiyon yapılarak nörosifilizin dışlanması önermektedirler.

Bazı rehberler, ilk ziyarette tüm kadın hastaların trikomonas, tüm kadın ve erkeklerin de klamidya ve gonore yönünden taranmasını önermektedir. Riskli davranış devam ediyorsa periyodik olarak testler tekrarlanmalıdır.

#### **2.1.2.3.3. Toxoplasma Gondii İçin Serolojik Testler**

Anti-Toxoplasma IgG bakılmalıdır. Negatif ise korunma (çiğ et yemekten kaçınmak, kedi dışkıyla temas etmemek) önerilir. Pozitif ise ve CD4 T lenfosit sayısının <100 hücre/mm<sup>3</sup> ise profilaksi verilmelidir. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi için verilen trimetoprim sulfametoksazol profilaksisi toksoplazma için de yeterlidir.

#### **2.1.2.3.4. Viral Hepatit Tarama Testleri**

Hepatit B için HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG bakılmalıdır. Bu göstergeler negatif ise hasta aşılanmalıdır. HBsAg ve anti-HBs negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif ise kronik HBV enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA bakılmalıdır; HBsAg ölçülemeyecek, ancak HBV DNA sıklıkla ölçülebilir düzeyde olabilir.

Hepatit C taraması için anti-HCV bakılmalıdır. Pozitif ise HCV RNA düzeyleri ölçülmelidir. Seronegatif olup damar içi ilaç kullanma öyküsü olan veya serum transaminaz düzeylerindeki artışın nedeni açıklanamayan kişilerde de HCV RNA aranması önerilir.

Hepatit A için anti-HAV IgG bakılmalı, negatif ise eşcinsel erkekler, damar içi ilaç kullananlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar ve hepatit B veya C ile enfekte hastalar özellikle aşılanmalıdır. Aşı anti-HAV negatif olan herkese de önerilebilir.

#### **2.1.2.3.5. Herpes Virüsleri İçin Tarama Testleri**

Sitomegalovirüs (CMV) için anti-CMV IgG, suçüçüğü veya zona öyküsü olmayanlarda anti-VZV IgG bakılmalıdır. Varisella bağışıklığı olmayanlar, canlı aşı olmasına rağmen, CD4 T hücresi sayısının >200/mm<sup>3</sup> ise varisella aşısı ile aşılanabilirler. Bağışıklık kanıtı olmayan kişilere temas sonrası kemoprofilaksi verilebilir. Aşılı olan kişilerde buna gerek yoktur. HSV taraması, genellikle önerilmez.

#### **2.1.3. Eşlik Eden Hastalıkların İzlenmesi**

HIV ile enfekte hastalar, başlangıçta veya izlemleri boyunca bazı enfeksiyon dışı eşlik eden hastalıklar (kardiyovasküler, renal, hepatik, metabolik, kemik patolojileri, kanser, santral sinir sistemi ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi) açısından yüksek risk taşırlar. Bu yandaş hastalıklara yaklaşım, sıklıkla diğer tıp disiplinlerinin katkısını gerektirmektedir. Genel toplum için var olan yaklaşımlar, sıklıkla HIV ile enfekte hastalara da uygulanmaktadır. Bu hastalıklar için kullanılan ilaçlar, polifarmasiye yol açarak hastanın uyumunu azaltabildiği gibi, ilaç etkileşimlerine de yol açabilmektedir. Bu açıdan hastaların yakın izlemi gerekir. Bazı yandaş hastalıkların izlemi için gerekli testler aşağıda belirtilmiştir.

Hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık açısından risk skoru >%20 olan hastalar, bu tür hastaların izleminde deneyimi olan kişilerle birlikte izlenmelidir.

### 2.1.3.1. Kanser Taramaları

- **Mamografi:** Elli yaşın üzerindeki tüm kadınlara önerilir; 1-3 yılda bir istenmelidir. Kadın 40-49 yaş arasında ise bireysel meme kanseri riski periyodik olarak değerlendirilmeli ve tarama amaçlı mamografi risk ve yararları konusunda hastaya bilgi verilmelidir.
- **Servikal PAP sürüntü:** Cinsel aktif kadınlar servikal kanser yönünden taranmalıdır. Tarama başlangıçta yılda bir yapılmalıdır; testler negatif ise süre 3 yıla dek açılabilir. Özellikle 30-59 yaş arasındaki kadınlar hedef alınmalıdır.
- **Kolon kanseri taraması:** Bu tarama, 50-75 yaş arasında, 1-3 yılda bir dışkıda gizli kan aranarak yapılmalıdır. Ülkedeki kolon kanseri tarama önerileri HIV ile enfekte hastalara da uygulanmalıdır (örn.10 yılda bir kolonoskopi).
- **Prostat serum antijeni (PSA):** 50 yaşın üzerindeki erkeklerde 1-3 yılda bir yapılmalıdır.
- **Hepatoselüler karsinom taraması:** Sirozlu hastalarda 6 ayda bir alfa-fetoprotein (AFP) ve ultrasonografi yapılmalıdır.
- **Anal kanser:** Erkek erkeğe seks yapanlarda 1-3 yılda bir rektal muayene ve anal PAP sürüntü testi yapılmalıdır.

### 2.1.3.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü

Kadınlarda menopoza erken kemik kaybı artar (osteopeni, osteoporoz); HIV ve antiretroviral tedavi de bu duruma katkıda bulunur. Bu nedenle, postmenopozal kadınlarda ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerde periyodik ölçüm önerilir. T skoru  $<-2,5$  ise (osteoporoz) hasta gerekli uzmanlara yönlendirilmelidir; normal ise 5 yıl sonra tekrarlanabilir. Osteopeni saptanan hastalara koruyucu önlemler konusunda bilgi verilmelidir.

### 2.1.3.3. D Vitamini

HIV enfeksiyonunun kendisi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar, sıklıkla D vitamini eksikliğine neden olmaktadır. D vitamini eksikliği için risk taşıyan hastalarda 25-OH vitamin D ölçülmeli ve düzeyi  $<20$  ng/ml ise replasman ve idame tedavisi yapılmalıdır.

### 2.1.4. Tedaviye Uyum ve İzlemde Kalma

Hastalara tedaviye uyumun önemi ve direnç problemi, yeterince zaman ayrılarak tekrar tekrar anlatılmaktadır. Tedaviye uyumu zorlaştırabilecek tüm faktörler gözden geçirilmeli, varsa düzeltilmeli, rehberlerde belirtilen uyum artırıcı yardımcı yöntemler ve teknikler konusunda hasta eğitilmelidir (Bkz. Tedavi Başarısızlığının Ölçütleri ve Tedavi Değişikliği)

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

### 2.1.5. Aşılama

Herhangi bir aşıya yanıt, CD4 T hücresi sayısının yüksek ve viral baskılanmanın tam olması durumunda daha fazladır. Çocukluk aşıları, ulusal aşı takvimine göre yapılmalıdır; varsa eksikler tamamlanmalıdır. Pnömonokok ve varisella aşılarının, CD4 T lenfosit sayı  $>200$  hücre/mm<sup>3</sup> ise yapılması önerilir. Polio aşısı verilmesi

gerekirse, inaktif aşı kullanılmalıdır. CD4 T lenfosit sayı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalara varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ve sarı humma aşısı kontrendikedir.

**Önerilen aşılardan şunlardır:**

- Hepatit A → 2 doz; 6-12 ay ara ile
- Hepatit B → 3 doz; 0-1-6. Aylarda
- Human Papillomavirus (HPV) → 9-26 yaş arası kadınlara → 3 doz; 0-2-6 ay, 26 yaşa kadar erkeklere de uygulanabilir.
- İnfluenza aşısı → yıllık (inaktif aşı)
- Pnömonokok → CD4 T lenfosit >200 hücre/mm<sup>3</sup> ise konjuge pnömonokok aşısı (PCV13) ile aşılanmalıdır. Sekiz hafta sonra polisakkarit aşı (PPSV23) yapılmalıdır. Beş yıl sonra PPSV23 ile rapel yapılabilir.
- Varisella → VZV bağışıklığı olmayan hastaya varisella aşısı CD4 T lenfosit sayı >200 hücre/mm<sup>3</sup> ise en az 4 hafta ara ile 2 doz şeklinde uygulanmalıdır.

**Tablo 2. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Laboratuvar İzlemi**

| Başlangıç                                                     | ART öncesi izlem | ART başlanma/<br>değiştirme                                  | Yeni ART şeması<br>2-8 hafta sonra | Her 3-6<br>ayda | Her 6 ayda                                                                | Her 12 ayda | Tedavi<br>başarısızlığı |
|---------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| CD4 T lenfosit                                                | +                | 3-6 ayda bir                                                 | +                                  | +               | Viral yükü baskılanan, kontrol<br>altındaki hastada<br>6-12 ayda bir<br>+ | +           |                         |
| Viral yük                                                     | +                | 3-6 ayda bir                                                 | +                                  | ***<br>+        |                                                                           |             | +                       |
| Direnç testleri                                               | +                |                                                              |                                    |                 |                                                                           |             | +                       |
| Tam kan sayımı,<br>lenfosit yüzdesi                           | +                | 3-6 ayda bir                                                 | ZDV başlanan hasta                 | +               |                                                                           |             | +                       |
| Temel biyokimya<br>testleri#                                  | +                | 6-12 ayda bir &                                              | +                                  | +               |                                                                           |             | +                       |
| TİT, hesaplanmış<br>kreatinin klerensi                        | +                | +                                                            |                                    |                 | TDF alan<br>hasta                                                         | +           | +                       |
| HBV serolojisi                                                | +                | Başlangıçta<br>HBsAg (-) ,<br>Anti-HBs(-) ise<br>tekrarlanır |                                    |                 |                                                                           |             |                         |
| Cinsel yolla bulaşan<br>hastalıklar için tara-<br>ma testleri | +                |                                                              |                                    | +               | Riski<br>yüksek<br>hastada                                                | +           | Cinsel aktif<br>hastada |
| Gebelik testi                                                 | +                | EFV başlanan<br>hastada                                      |                                    |                 |                                                                           |             |                         |

ART, antiretroviral tedavi; EFV, efavirenz; HBV, hepatit B virüsü; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TİT, tam idrar tetkiki; ZDV, zidovudin

# Temel biyokimya testleri: açlık kan şekeri, aspartam aminotransferaz, alanin aminotransferaz, bilirübin, serum kreatinin, albümin, lipit paneli, kreatin kinaz & Açlık kan şekeri ve kan lipitleri normale yılda bir tekrarlanabilir.

\* Viral yük 2-8 haftada saptanabilir düzeydeyse <200 kopya/ml düzeyine ulaşınca kadar 4- 8 haftada bir, daha sonra 3-6 ayda bir tekrarlanır

\*\* >2-3 yıl süreyle tedavi uyumu iyi, viral yükü baskılanmış, klinik ve immünolojik durumu stabil olan hastalarda 6 ayda bir kontrol edilebilir.



## 2.2. KAYNAKLAR

1. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 49(5):651-681.
2. New York State Department of Health AIDS Institute. Mental health care for people with HIV infection: clinical guidelines for the primary care practitioner. Available at: <http://www.hivguidelines.org/Content.aspx?PageIDp261>.
3. 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. January 10, 2011; 1–166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 6, 2011
4. European AIDS Clinical Society: Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. 2012 [<http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACSGuidelines-v6.1-English-Nov2012.pdf>]
5. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2010, 304:321-333.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule—United States, 2012. MMWR 2012;61(4).
7. 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, 2012;61: 816-9



# BÖLÜM 3

## ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLANMASI



### 3. ANTİRETROVİRAL TEDAVİYE BAŞLANMASI

Semptomatik HIV/AIDS hastalarında ve primer HIV enfeksiyonu saptananlarda antiretroviral tedaviye (ART'nin) hemen başlanması genellikle kabul edilmektedir. Ancak asemptomatik hastaların izleminde ART'nin ne zaman başlanması gerektiği, 15 yılı aşkın bir süredir önemli sorunlardan biri olmuştur. Tartışmalı bir konu olmasında önemli faktörlerden biri, bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmaların kısıtlı olmasıdır. Bu konuda randomize kontrollü çalışma yapılabilmesi için; daha önce tedavi almamış çok sayıda asemptomatik hastanın, CD4 T lenfosit sayısı  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde iken izlenmeye başlanıp, uzun yıllar, ölene veya klinik bir durum gelişene kadar izlenmesi gerekmektedir.

İki farklı randomize açık uçlu çalışmada CD4 T lenfosit sayısı, 350/mm<sup>3</sup> düzeyinin altına inince ART başlanması hâlinde, CD4 T lenfosit sayısı;  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde iken tedavi alanlara göre ölümün ve fırsatçı hastalıkların anlamlı olarak önlenemediğinin gösterilmesi sonucunda; CD4 T lenfosit düzeyi  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastaların tedavisiz bırakılmaması gerektiği kesinlik kazanmıştır.

Bunun yanı sıra, hastalığın patogenezi ve HIV'in immün sisteme olan etkisi konusundaki bilgilerin artması; tedaviye CD4 T lenfosit  $<500$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde iken başlanması görüşünün ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Devam eden HIV replikasyonu ve yangı; proenflamatuvar sitokin artışına, T hücrelerinin yenilenmesinde azalma ile birlikte timüs ve lenfoid dokuda fibrozise neden olmaktadır. "İmmün yaşlanma" olarak tanımlanan bu immün hasarın, etkin ART uygulansa bile özellikle ART geç başlananlarda yıllarca sürdüğü, tedavi alan kişilerde viral baskılanma sağlansa bile T hücrelerindeki yaşlanmanın ve proliferasyon kusurlarının devam ettiği ve bu kişilerde CD4 T lenfosit cevabının zayıf olduğu gösterilmiştir.

Tedavinin, CD4 T lenfosit 251-350 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyine inene kadar ertelenmesinin, CD4 T lenfosit 351-450 hücre/mm<sup>3</sup> arasında iken başlanmasına göre, AIDS'e ilerleme ve ölümü artırdığını (HR 1.28, 95% CI, 1.04-1.57) gösteren çalışmaların yanı sıra; antiretroviral tedavi CD4 T lenfosit  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup> iken başlanan hastalarda, CD4 T lenfosit  $\geq 350$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyindeyken başlanana göre kalp, karaciğer, böbrek, nörokognitif sistem hastalıkları ve AIDS ile ilişkili olmayan malinite riskinin arttığı ve yeni kardiyovasküler sorun riskinin %80'e çıktığı da gösterilmiştir.

Diğer taraftan, yeni veriler arasında, ART'ye erken başlandığında, antiretroviral ilaçlara bağlı periferik nöropati, anemi, böbrek yetmezliği, lipodistrofi gibi toksisitelerin gelişme riskinin azaldığı da yer almaktadır.

Ayrıca, CD4 T lenfosit düzeyi düşükken ART başlanması hâlinde virolojik başarısızlık riskinin arttığı ve CD4 T lenfosit  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup> iken tedavi başlananlarda direnç mutasyonlarının, CD4 T lenfosit  $\geq 350$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyindeyken başlanana göre daha sık ve daha fazla geliştiği saptanmıştır.

Son çalışmalarda tedavinin ertelenmesinin, ölüm riskini anlamlı ölçüde artırdığı saptanmıştır. Özellikle CD4 T lenfosit  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup> ile 350-500 hücre/mm<sup>3</sup> arasında iken tedavi başlananlar karşılaştırıldığında, geç başlananlarda bu etkinin daha fazla olduğunun ve ölüm riskinin yaklaşık 2 kat arttığı (RR 1.94; 95% CI, 1.37 to 2.79;  $P < .001$ ) gösterilmesi, ART'nin, CD4 T lenfosit  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde iken başlanması gerektiği görüşünün ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Erken ART'nin hastaya olan yararının yanı sıra, ölçümü çok zor olmakla birlikte, hastalığın yayılmasını önlemedeki epidemiyolojik yararı da tartışmasız kabul edilmektedir.

Bu bilgiler ışığında, CD4 T lenfosit  $<500$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalara tedavi önerilmesi; başlama kararının hastanın özel koşullarına göre ve hasta ile birlikte değerlendirilerek verilmesi tercih edilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup> saptanan hastalarda da ART başlanabileceği göz ardı edilmemelidir. Dikkati çeken bir nokta, tedavi başlamak için kontrendikasyon oluşturacak bir CD4 T lenfosit sayısı tanımlamanın mümkün olmamasıdır.

Antiretroviral tedavi önerileri, Tablo 3'te özetlenmiştir. Ayrıca, Tablo 4'te yer alan özel koşullarda, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın tedavi başlanması gerekmektedir.

**Tablo 3. Antiretroviral Tedaviye Başlama Zamanı**

| KLİNİK KATEGORİ   | CD4 T HÜCRESİ SAYISI            | ÖNERİLEN                                                                                                |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Semptomatik hasta | Herhangi bir değer              | Tedavi başlanmalı                                                                                       |
| Aseptomatik hasta | $<350$ hücre/mm <sup>3</sup>    | Tedavi başlanmalı                                                                                       |
| Aseptomatik hasta | $350-500$ hücre/mm <sup>3</sup> | Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir.                           |
| Aseptomatik hasta | $>500$ hücre/mm <sup>3</sup>    | Tedavi başlanabilir. Hastanın özel koşulları değerlendirilerek, istekli ve hazırsa tedavi önerilebilir. |

**Tablo 4. CD4 T Hücresi Sayısına Bakılmaksızın ART Başlanması Önerilen Durumlar**

|                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hastalığı hızlı ilerleme riski olanlar <ul style="list-style-type: none"> <li>CD4 T hücrelerinin sayısında hızlı azalma (<math>&gt;100</math> hücre/mm<sup>3</sup>/yıl)</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Viral yük <math>&gt;100.000</math> kopya/ml</li> </ul>                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt;50</math> yaş</li> </ul>                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Kronik hepatit B veya hepatit C varlığı*</li> </ul>                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>HIV ile ilişkili böbrek hastalığı</li> </ul>                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek kardiyovasküler risk</li> </ul>                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Fırsatçı hastalık varlığı</li> </ul>                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Gebelik</li> </ul>                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Malinite varlığı</li> </ul>                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Serolojik açıdan uyumsuz eş</li> </ul>                                                                                                                                                         |

\* Bkz. Hepatit ko-enfeksiyonu bölümü

### 3.1. Daha Önce Tedavi Almamış Hastaya Başlanacak Antiretroviral Rejimler

Antiretroviral tedavi şemasında temel prensip, iki adet nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ilacın, bir non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) veya bir proteaz inhibitörü (PI) veya integras inhibitörü (INSTI) veya reseptör antagonisti ile kombine edilmesidir. Bu tedavi yaklaşımı, karma antiretroviral tedavi (KART) olarak adlandırılmaktadır.

Tedavi şeması düzenlenirken, beklenen etkinlik ve yan etkileri kadar, hastanın eşlik eden hastalıkları, doz sıklığının günlük yaşantısına uyumu, ilaç etkileşimleri ve direnç testi sonuçlarının da dikkate alınması gerekmektedir. Daha önce tedavi almamış hastalarda kullanılması önerilen tedavi şemaları Tablo 5'te sıralanmıştır.

Karma antiretroviral tedavide yer almış antiretrovirallerin bir kısmı, kullanımdan çıkmış olup bir kısmı da kullanımda bulunmakla birlikte, etkinliğinin düşük olması veya ciddi yan etkilere yol açması nedeniyle tercih edilmemektedir. Başlangıç tedavisi için önerilmemekle birlikte, tedavi değişikliği gereken durumlarda, hasta özelinde değerlendirilerek kullanılabilir antiretroviraller Tablo 6'da yer almaktadır. Tabloda ayrıca yeni geliştirilmiş olan, yeterli deneyim olmaması nedeniyle başlangıç şemalarına girmemiş ilaçlara da yer verilmiştir. Bu tablodaki ilaçlardan sadece ikisi, Türkiye'de ruhsatlıdır.

Hiçbir zaman kullanılmaması gereken şemalar Tablo 7'de, başlangıç tedavisinde kullanılması önerilmeyen ilaç ve kombinasyonlar da Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 5. Tedavi Almamış Hastalar İçin Önerilen Şemalar**

|                |                                                                                       |    |                                             |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------|
|                | Önerilen Kombinasyon                                                                  |    |                                             |
|                |                                                                                       |    |                                             |
| İLK SEÇENEK    |                                                                                       |    |                                             |
| NRTI-NNRTI     | Tenofovir / Emtrisitabin + Efavirenz<br>( TDF / FTC ) + ( EFV )                       |    |                                             |
|                |                                                                                       |    |                                             |
| NRTI-P I       | Tenofovir / Emtrisitabin<br>(TDF / FTC)                                               | ve | Lopinavir / ritonavir veya<br>(LPV / R )    |
|                |                                                                                       |    | Darunavir #/ Ritonavir veya<br>(DRV / R )   |
|                |                                                                                       |    | Atazanavir #/ Ritonavir<br>(ATV / R )       |
|                |                                                                                       |    |                                             |
| NRTI-INSTI     | Tenofovir / Emtrisitabin + Raltegravir <sup>#</sup><br>( TDF / FTC + RAL )            |    |                                             |
|                |                                                                                       |    |                                             |
| İKİNCİ SEÇENEK |                                                                                       |    |                                             |
| NRTI-NNRTI     | Zidovudin / Lamivudin<br>(ZDV / 3TC)                                                  | ve | Efavirenz veya ( EFV )                      |
|                |                                                                                       |    | Nevirapin (NVP&)                            |
|                | Abakavir / Lamivudin + Efavirenz<br>( ABC* / 3TC ) + ( EFV )                          |    |                                             |
|                | Tenofovir / Emtrisitabin + Nevirapin<br>( TDF /FTC ) + ( NVP& )                       |    |                                             |
|                |                                                                                       |    |                                             |
| NRTI-P I       | Zidovudin / Lamivudin<br>(ZDV / 3TC )<br>veya<br>Abakavir / Lamivudin<br>(ABC / 3 TC) | ve | Lopinavir / ritonavir veya<br>( LPV / R )   |
|                |                                                                                       |    | Darunavir # / ritonavir veya<br>( DRV / R ) |
|                |                                                                                       |    | Atazanavir #/ ritonavir<br>( ATV / R )      |
|                |                                                                                       |    |                                             |
| NRTI-INSTI     | Zidovudin / Lamivudin + Raltegravir <sup>#</sup><br>( ZDV / 3TC ) + ( RAL )           |    |                                             |

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; FTC, emitrisitabin; INSTI, integras inhibitörü; NNRTI, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ZDV, zidovudin.

(#): Halen ülkemizde bulunmamaktadır.

(\*): ABC aşırı duyarlılığı riski nedeniyle, bu ilaca başlanmadan önce hastanın HLA-B\*5701b doku ti-pinde olmadığı belirlenmelidir.

(&): NVP, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, CD4 T lenfosit sayı >250 hücre/mm<sup>3</sup> olan kadın-larda ve CD4 T lenfosit sayı >400 hücre/mm<sup>3</sup> olan erkeklerde karaciğer toksisitesine neden olduğu için kulla-nılmamalıdır.

**Tablo 6. Gereğinde Kullanılabilecek İlaçlar**

| Grup                                         | Preparat adı       |
|----------------------------------------------|--------------------|
| Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü     | Didanozin (ddI)&   |
| Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü | Etravirin          |
| Proteaz inhibitörü                           | Fosamprenavir      |
|                                              | Indinavir &        |
|                                              | Nelfinavir         |
|                                              | Sakinavir sert jel |
|                                              | Tipranavir         |
| Füzyon inhibitörü                            | Enfuvirtid         |
| Koreseptör inhibitörü                        | Maravirok*         |

&: Türkiye’de ruhsatı bulunmaktadır.

\*: Reseptör antagonisti maravirok sadece CCR5 tropik virüse etkili olduğu için, bu ilaçla tedaviye başlanmadan önce tropizm testi yapılması gerekmektedir.

**Tablo 7. Hiçbir Koşulda Kullanılmaması Gereken Şemalar**

| Kullanılmaması Gereken Antiretroviral Tedavi Şemaları                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                             | Gerekçe                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Özel durum                                                                                          |
| Tek NRTI tedavisi                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hızlı direnç gelişimi</li> <li>Üçlü şemaya göre zayıf etkinlik</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
| İkili NRTI tedavisi                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hızlı direnç gelişimi</li> <li>Üçlü şemaya göre zayıf etkinlik</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
| Üçlü NRTI tedavisi (ABC/ZDV/3TC ve olası TDF + ZDV/3TC hariç)                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Başlangıç şemasında (ABC/ZDV/3TC ve TDF + ZDV/3TC dâhil) üçlü kombinasyon kullanılan hastalarda yüksek oranda erken virolojik yanıtızsızlık görülmesi</li> <li>Diğer üçlü NRTI rejimleri değerlendirilmemiştir.</li> </ul>                                        | Diğer kombinasyonların kullanılmadığı hastalarda ABC/ZDV/3TC ve olası TDF + ZDV/3TC kullanılabilir. |
| ART Şemasında Yer Verilmesi Önerilmeyen Kombinasyonlar                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                     |
| ATV +IDV                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperbilirubinemi için aditif etki</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |
| ddI+d4T                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pankreatit, periferik nöropati, hiperlaktatemi gibi toksik etkilerde artış</li> <li>Gebelerde hayatı tehdit eden laktik asidoz, hepatik steatoz ve pankreatitte artış</li> </ul>                                                                                  | Başka seçeneği olmayan hastalarda yarar/zarar değerlendirmesi ile kullanılabilir                    |
| ddI+TDF                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ddI düzeyinde ve buna bağlı ciddi yan etkilerde artış</li> <li>İmmünolojik cevapsızlık ve/veya CD4 T lenfositisi sayısında düşme eğilimi</li> <li>Erken virolojik başarısızlıkta artış</li> <li>Tedavi yetersizliğinde hızla direnç mutasyonu gelişimi</li> </ul> | ddI+TDF kullanan stabil durumdaki hastalar NRTI değişikliği açısından değerlendirilmelidir.         |
| İkili NNRTI kombinasyonu                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tek NNRTI içeren şemalara göre EFV ve NVP birlikte kullanımında yan etkilerin artması</li> <li>EFV ve NVP'nin ETR metabolizmasını indüklemesi ve etkisini azaltması</li> </ul>                                                                                    |                                                                                                     |
| EFV (gebelerde ilk trimesterde ve gebe kalma riski olan kadınlarda)                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>İnsan dışı primatlarda teratojenik olması</li> </ul>                                                                                                                                                                                                              | Başka seçeneği olmayan hastalarda yarar/zarar değerlendirmesi ile kullanılabilir                    |
| FTC+3TC                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Direnç profillerinin benzer olması</li> <li>Ek yarar sağlamaması</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |
| ETR +PI (ritonavir ile güçlendirilmemiş)                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>ETR'nin PI metabolizmasını indüklemesi;</li> <li>Uygun tedavi dozları henüz belirlenmemiştir.</li> </ul>                                                                                                                                                          |                                                                                                     |
| ETR+ ATV/r veya FPV/r                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>ETR'nin bu PI'lerin konsantrasyonunu değiştirmesi;</li> <li>Uygun tedavi dozları henüz belirlenmemiştir.</li> </ul>                                                                                                                                               |                                                                                                     |
| ETR+ TPV/r                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>TPV/r'nin ETR konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürmesi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     |
| NVP<br>Daha önce tedavi görmemiş hastada<br>CD4 >250 hücre/mm <sup>3</sup> kadın ve<br>CD4 >400 hücre/mm <sup>3</sup> erkek | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatotoksite insidansında önemli artış olması</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         | Başka seçeneği olmayan hastalarda kullanılırsa hasta yakın izleme alınmalıdır                       |
| d4T+ZDV                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistik etki</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                     |
| Ritonavir ile güçlendirilmemiş DRV, SQV, TPR                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Biyoyararlanımın yetersiz olması</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ART, antiretroviral tedavi; ATV, atazanavir; d4T, stavudin; ddI, didanozin; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirin; FPV, fosamprenavir; FTC, emitrisitabin; IDV, indinavir; NNRTI: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NRTI: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü; NVP, nevirapin; RTV, ritonavir; SQV, sakinavir; TDF, tenofovir; TPV, tipranavir; ZDV, zidovudin.

**Tablo 8. Başlangıç Tedavisinde Önerilmeyen İlaç ve Kombinasyonlar**

| İlaç / Kombinasyon                   | Gerekçe                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABC / 3TC/ ZDV                       | • Zayıf virolojik etkinlik                                                                                                                                                              |
| ABC + 3TC+ ZDV +TDF                  | • Zayıf virolojik etkinlik                                                                                                                                                              |
| ABC+ddI                              | • Daha önce tedavi kullanmamış hasta için yeterli veri yok                                                                                                                              |
| ABC+ TDF                             | • Daha önce tedavi kullanmamış hasta için yeterli veri yok                                                                                                                              |
| DRV (ritonavir ile güçlendirilmemiş) | • DRV/r dışında bilgi yok                                                                                                                                                               |
| DLV                                  | • Zayıf virolojik etkinlik<br>• Doz sıklığı (3 doz/gün)                                                                                                                                 |
| ddI+TDF                              | • Erken virolojik başarısızlıkta artış<br>• Hızlı direnç mutasyonu gelişimi<br>• İmmünolojik cevapsızlık olasılığı, CD4 T lenfosit düzeyinde azalma<br>• ddI'ya bağlı toksisitede artış |
| T-20                                 | • Daha önce tedavi kullanmamış hasta için bilgi yok<br>• Subkutan enjeksiyon (2 doz/gün) gerekliliği                                                                                    |
| ETR                                  | • Daha önce tedavi kullanmamış hasta için bilgi yok                                                                                                                                     |
| IDV (ritonavir ile güçlendirilmemiş) | • Doz sıklığı (3 doz/gün)<br>• Fazla sıvı gereksinimi                                                                                                                                   |
| IDV / r                              | • Nefrolitiaz riski                                                                                                                                                                     |
| NFV                                  | • Zayıf virolojik etkinlik<br>• İshal insidansında artış                                                                                                                                |
| RTV (PI olarak tek ilaç)             | • İlaç yükü<br>• Gastrointestinal intolerans                                                                                                                                            |
| SQV (ritonavir ile güçlendirilmemiş) | • Zayıf virolojik etkinlik                                                                                                                                                              |
| d4T+ 3TC                             | • Lipoatrofi, periferik nöropati, hiperlaktatemi gibi toksik etkilerde ve hayatı tehdit eden laktik asidoz, hepatik steatoz ve pankreatitte artış                                       |
| TPV /r                               | • Zayıf virolojik etkinlik                                                                                                                                                              |

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; d4T, stavudin; ddI, didanozin; DLV, delavirdin; DRV, darunavir; ETR, etravirin; IDV, indinavir; IDV/r, ritonavir ile güçlendirilmiş indinavir; NFV, nelfinavir; RTV, ritonavir; SQV, sakonavir; T-20, enfuvirtid; TDF, tenofovir; TPV, tipranavir; ZDV, zidovudin.

### 3.2. Akut HIV Enfeksiyonunda Tedavi

- Akut HIV enfeksiyonunu (AHE) ile uyumlu klinik bulguları olan ve yakın zamanda riskli temas veya davranış öyküsü veren kişide HIV antikor arama testleri, negatif veya belirsiz sonuç verse bile AHE olasılığı düşünülerek HIV-RNA testi istenir; HIV RNA düzeyinin  $>10.000$  kopya/ml olması durumunda AHE tanısı konur. Bu değerin altındaki HIV-RNA düzeyleri yalancı pozitiflik olabilir.
- Akut HIV enfeksiyonunu tedavi etmenin uzun dönemde viral, immünolojik ve klinik yararı olup olmadığı bilinmemektedir. Tedavi hekim ve hastanın kararına bırakılmıştır. Ancak birçok uzman, başvuru anında AIDS belirleyici bir olay varsa ve 3. ayda CD4 T lenfosit sayısı  $< 350$  hücre/mm<sup>3</sup> ise AHE’de tedavi başlanmasını önermektedir. Yine şiddetli bir hastalık ve başta santral sinir sistemi semptomları olmak üzere uzamış semptomları olanlara da tedavi başlanması önerilmektedir.
- Son 6 ay içinde HIV serokonversiyonu olduğu bilinen hastalarda da aynı şekilde tedavi kararı verilebilir.
- AHE saptanan tüm gebeler, anneden çocuğa geçişi engellemek amacı ile kombine antiretroviral ilaçlar kullanılarak mutlaka tedavi edilmelidir.
- Tedaviden önce HIV-RNA düzeyinin ve CD4 T lenfosit sayısının belirlenmesi ve genotipik primer direnç testleri için kan örneği alınmalıdır.
- Primer direnç testi sonuçları beklenmeden ampirik ART başlanacak ise, Pİ’de NNRTİ’ye göre primer direnç görülme olasılığı daha az olduğu için ritonavir ile güçlendirilmiş bir Pİ içeren kombinasyon şeması önerilir.
- Tedaviden beklenen, kronik HIV enfeksiyonunda olduğu gibi viral yükü saptanabilir düzeyin altına düşürmek ve bağışıklığı korumaktır.
- Tedavinin bir süre sonra kesilmesinin zararlı etkileri olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tedaviye başlama kararı verilmiş ise tedavi ömür boyu sürdürülmelidir. Bu durum, tedavi kararı alınırken hastaya açıkça anlatılmalıdır.



### 3.3. KAYNAKLAR

1. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing and non-AIDS related mortality. *BMJ* 2009; 338:a3172.
2. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm<sup>3</sup> or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm<sup>3</sup> or greater. *JAIDS* 2007; 45:183.
3. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009, 360:1815–26
4. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PloS Med* 2008; 5:e203.
5. Melanie A, Thompson MA, Aberg JA, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel *JAMA* 2010; 304(3):321-333
6. Moore RD, Keruly JC. CD4 cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44:441.
7. 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. December 1, 2009; 1-161. [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov).
8. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008; 22:2409-18.
9. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *SA N Engl J Med* 2008; 358:2095-2106.
10. Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010, 363:257–65
11. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART Study. *J Infect Dis* 2008, 197:1133–44.
12. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT. HOPS Investigators. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *JAIDS* 2009; 51:450-53.
13. When to Start Consortium, Sterne JA, May M. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1 infected patients: A collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373:1352-63



# BÖLÜM 4

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞININ  
ÖLÇÜTLERİ VE  
TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ



## 4. TEDAVİ BAŞARISIZLIĞININ ÖLÇÜTLERİ VE TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ

### 4.1. Tanımlar

**Tam Virolojik Yanıt:** Plazma HIV RNA düzeyinin, testin saptayabilme sınırının altına inmesi ve o düzeyde devam etmesi.

**Tam Olmayan Virolojik Yanıt:** Herhangi bir antiretroviral rejime başlandıktan sonraki altıncı ayda, HIV RNA düzeylerinin >200 kopya/mL olması.

**Virolojik Başarısızlık:** Viral replikasyonun, HIV RNA düzeyi <200 kopya/mL olacak şekilde baskılanamaması.

**Virolojik Geri Tepme:** Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının >200 kopya/mL olması.

**Sürekli Düşük Düzeyde Viremi:** Plazma HIV RNA miktarının <1000 kopya/mL düzeyinde seyretmesi.

**Virolojik Sıçrama:** Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra HIV RNA düzeyinin kısa bir süre için hafifçe yükselip tekrar eski düzeyine dönmesi.

### 4.2. Virolojik Başarısızlık

#### 4.2.1. Virolojik Başarısızlığın Nedenleri

1. Hastaya Ait Nedenler
  - a. Başlangıçta viral yük değerinin yüksek olması
  - b. Başlangıçta CD4 T hücresi sayısının düşük olması
  - c. Daha önce AIDS tanısı almış olmak
  - d. Primer veya sekonder dirençli virüs ile enfeksiyon
  - e. Eşlik eden hastalıkların veya durumların bulunması
  - f. Daha önce tedavi başarısızlığı
  - g. Hastanın tedaviye uyumunun yetersiz olması
2. Tedaviyle İlişkili Nedenler
  - a. İlaç kombinasyonunun yeterince güçlü olmaması
  - b. Yetersiz farmakokinetik özellikler (emilim, metabolizma vb.)
  - c. İlaç yan etkileri
  - d. İlaç-gıda ilişkisine dikkat edilmemesi
  - e. Hastanın kullandığı başka ilaçlarla etkileşim
  - f. Yanlış reçeteleme
3. İzleyen Hekimin Deneyimsiz Oluşu

#### 4.2.2. Virolojik Başarısızlığın Nedenlerinin Araştırılması

1. Zaman içinde HIV RNA ve CD4 T hücresi değerlerindeki değişimi gözden geçirin,
2. Hastanın tedavi rejimini antiretroviral etkinlik açısından gözden geçirin,
3. Hastanın geçmişte kullandığı antiretroviral rejimleri gözden geçirin,
4. Hastanın önceki direnç testi sonuçlarını (varsa) gözden geçirin,
5. Hastanın ilaç tedavisine uyum düzeyini sorgulayın,
6. Hastanın kullandığı başka ilaçlar olup olmadığını sorgulayın,
7. Hastanın ilaç-yemek ilişkisini gözetip gözetmediğini sorgulayın,
8. İlaç yan etkilerini sorgulayın,
9. Hastanın kullandığı başka destekleyici ürünler (bitkisel ilaçlar vb.) olup olmadığını sorgulayın.

#### 4.2.3. Virolojik Başarısızlığın Yönetimi

**Uyum sorunu** var ise bu soruna yol açabilecek olası nedenleri (yan etkiler, ilacın bulunamaması, ilaç rejiminin yaşam tarzı ile uyuşmaması vb.) araştırın ve düzeltilebilecek sorunlar varsa hastaya bu konuda danışmanlık verin. Rejimi değiştirmek mümkünse hasta açısından ortaya çıkan olumsuzlukları ortadan kaldıracak şekilde değiştirin.

**İlaç intoleransı** var ise intoleransa neden olabilecek ilacı belirleyin ve aşağıdakilerden birini yapın:

- Yan etkileri azaltacak semptomatik tedavi (antiretroviral tedavi ile olası ilaç etkileşimlerini dikkate alarak)
- Aynı gruptan başka bir ilaç ile değişim (daha önce kullanmış olduğu ilaçları ve varsa direnç testi sonuçlarını dikkate alarak)
- Farklı bir gruptan bir ilaç ile değişim (daha önce kullanmış olduğu ilaçları ve varsa direnç testi sonuçlarını dikkate alarak)

**Farmakokinetik sorunların** söz konusu olduğunu düşünüyorsanız, rejimdeki ilaçların gıdalarla etkileşimine bakıp hastaya bu konuda gerekli uyarıları yapın. Hastanın kullandığı başka ilaçlarla etkileşim söz konusu ise bu ilaçları, etkileşim göstermeyecek olan uygun ilaçlarla değiştirin. Bunu yaparken, hastanın daha önce kullanmış olduğu ilaçları ve varsa direnç testi sonuçlarını dikkate alın.

**Direnç testi** isteyin. Direnç testlerinde sonuç elde edebilmek için HIV RNA düzeyinin >500 kopya/mL olması tercih edilmektedir. Direnç testini, tercihen hasta başarısız rejimi kullanmaya devam ederken ya da tedavi kesildikten sonra en geç dört hafta içinde isteyin. Aksi takdirde vahşi tipte virüs çoğalıp, dirençli virüsü baskılayacak ve direnç tespit edilemeyecektir. Direnç testi sonucu, kısa süre içinde alınamayacaksa; hastanın antiretroviral tedavi rejimini kesip tek başına lamivudin (3TC) ile 2x1 dozunda idame tedavisi yapıldığında viral replikasyonun bir miktar baskılanması mümkündür.

#### 4.2.4. Antiretroviral Rejim Değişikliği

Antiretroviral tedavinin ne zaman değiştirilmesi gerektiği konusunda tam bir uzlaşısı yoktur.

Viral yükün <40 kopya/mL olduğu durumlarda viral direncin gelişmediği düşünülmeyle birlikte, bu konu dahi hâlen tartışmalıdır.

Plazma RNA düzeyi, >40 kopya/mL ile <200 kopya/mL arasında seyreden hastalarda nasıl bir yaklaşım gösterilmesi gerektiği bilinmemektedir. Bu düzeydeki vireminin, süregiden viral replikasyondan çok, latent olarak replike olan hücrelerden salınan virüsün göstergesi olduğunu ve viral direnç gelişiminde önem taşımadığını düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu konuda henüz kesin bir yargıya varılmamıştır. Bu düzeydeki viremide direnç testlerinin başarılı sonuç verme olasılığı da düşük olduğundan, bu tür olguların daha sık aralıklarla (1-2 ayda bir) takip edilmesi uygun olacaktır.

Viral yükü, sürekli >200 kopya/mL ile <1000 kopya/mL arasında seyreden hastalarda direnç mutasyonu gelişme olasılığı yüksektir. Bu tür hastalarda vakit geçirmeden direnç testi istenmeli ve başarısız rejim kesilerek idame tedavisine geçilmelidir.

Viral yükü baskılanmış olan hastalarda, plazma RNA düzeyinde zaman zaman görülebilen küçük sıçramaların (<200 kopya/mL) önemsiz olduğu kabul edilmektedir. Bu tür olgularda, viral yük düzeyinin kısa süre sonra normale döndüğü gözlenmektedir. Bu durumda yakından izlem önerilir.

#### 4.2.5. Yeni Tedavi Rejiminin Belirlenmesi

Direnç testi sonuçlarını yorumlayarak, rejimde tam etkili en az iki ilaç olacak şekilde yeni tedavi kombinasyonunu belirleyin. Direnç testi sonuçlarının yorumlanması ve yeni tedavi rejiminin belirlenmesi deneyim gerektirdiğinden, hastanın ileride kullanabileceği ilaç seçeneklerinin yitirilmemesi açısından, bu konuda deneyimli bir merkeze danışmanız önerilir. Ülkemizde, dirençli olgularda kullanılabilecek yeni ve güçlü antiretrovirallerin sayısı sınırlıdır. Ancak gerekli olduğu takdirde, bu ilaçların yurt dışından ithal edilmesi olasıdır. Bunun için Türk Eczacıları Birliği İthal İlaç Birimi'ne başvurmanız önerilir.

#### 4.3. İmmünolojik Başarısızlık

Virolojik baskılanmanın olmasına karşın, yeterli bir CD4 T hücresi yanıtının olmaması ya da sürdürülememesi immünolojik başarısızlık olarak tanımlanır. İmmünolojik başarısızlık için kesin bir tanım yapılamamıştır. Bunu, CD4 T lenfosit sayısını belirli bir süre içinde (örn. 4-7 yıl) belirli bir sınırın üzerine (örn., >350 veya >500 hücre/mm<sup>3</sup>) çıkaramamak şeklinde tanımlayanlar olduğu gibi, belli bir süre içinde tedavi öncesindeki değerin üzerine çıkaramamak şeklinde tanımlar da yapılmıştır. Genellikle ilk yıl içinde CD4 T hücresi sayısının 50-100 civarında artması beklenir. Viral yükü baskılayan bir antiretroviral tedavi şeması kullanmakta iken CD4 T hücresi sayısının sürekli düşük seyretmesi hâlinde AIDS ile ilintili ve ilintisiz (kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve kanser gibi) morbidite ve mortalite riskinin hafif, fakat dikkati çekecek kadar arttığı gösterilmiştir.

CD4 T hücresi yanıtının yetersiz olmasına neden olan unsurlar, aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- Başlangıçtaki CD4 T hücresi sayısının <200 hücre/mm<sup>3</sup> olması,
- İleri yaş,
- Koenfeksiyonlar [örn., hepatit C virüsü (HCV), HIV-2, insan T hücreli lösemi virüsü tip 1 (HTLV-1), HTLV-2],

- İlaçlar [bazı antiretroviral rejimleri (örn., zidovudin, tenofovir disoproksil fumarat + didanozin ve diğer ilaçlar],
- Sürekli immün aktivasyon ,
- Bağışıklık sisteminin rejeneratif potansiyelinin kaybı ve
- Diğer tıbbi durumlar

#### 4.3.1. İmmünolojik Başarısızlığın Yönetimi

İmmünolojik başarısızlığın ne zaman ve nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusu, tam olarak bilinmemektedir. Öncelikle CD4 T hücresi sayısını ölçen testler, birkaç kez tekrarlanarak immünolojik başarısızlığın varlığı kesin olarak gösterilmelidir. İmmünolojik başarısızlığa neden olabilecek yukarıdaki olası nedenler, gözden geçirilmeli ve mümkünse ortadan kaldırılmalıdır (ilaç değişikliği veya kesilmesi, koenfeksiyonların tedavisi vb). CD4 T hücresi sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda, AIDS ile ilintili hastalıkların ortaya çıkma riski yüksek olduğundan, bu olguların acil değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Virolojik baskılanmanın olduğu bir hastada immünolojik başarısızlık nedeniyle, rejim değişikliği yapma konusu tartışmalıdır. Rejime yeni bir ilacın eklenmesini öneren yayınlar bulunmakla birlikte, bu stratejinin kesin yararı gösterilememiştir. Kullanılan rejimin değiştirilmesinin de belirgin bir yarar sağlamadığı sonucuna varılmıştır. İnterlökün-2 kullanılarak yapılan tedavi girişimleri de sonuçsuz kalmıştır ve önerilmemektedir.

#### 4.4. Tedaviye Uyum

Antiretroviral tedaviye uyumun; viral baskılanma, direnç gelişiminde azalma, sağkalımda uzama ve yaşam kalitesinde artış ile kuvvetli bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. HIV tedavisi, yaşam boyu devam ettiğinden ve hastalar, genellikle tedaviye sağlıkları yerinde ve kendilerini iyi hissederken başladıklarından, tedaviye uyum zaman zaman önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Tedaviye uyum, hastanın ve rejimin özelliklerine, klinik ortama ve hastaya hizmet sunan sağlık çalışanı ile hasta arasındaki uyuma bağlıdır. Aşağıdaki faktörlerin, tedaviye uyumsuzluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur:

- Eğitim düzeyinin düşük olması,
- Yaşa bağlı sorunlar (örn., görme kaybı, bilişsel yetersizlik),
- Psikososyal konular (örn., depresyon, evsizlik, yetersiz sosyal destek, yaşam stresi, demans veya psikoz),
- Aktif madde bağımlılığı,
- Damgalanma,
- İlaçların kullanımında güçlük,
- Karmaşık rejimler (örn., ilaç yükünün fazla olması, sık doz aralıkları, yemek ile ilaçların etkileşimi),
- İlaçların istenmeyen etkileri ve
- Tedavi yorgunluğu.

Ritonavir ile güçlendirilmemiş proteaz inhibitörleri ile yapılmış çalışmalarda, viral baskılamanın tam olabilmesi için dozların %95'inden fazlasının alınması gerektiği belirlenmiştir. Ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerinin ve efavirenzin yarılanma ömrünün biraz daha uzun olması sayesinde; artık uyum konusunda bir miktar tolerans olsa da hastaların reçete edilen antiretroviral rejime mümkün olduğu kadar sadık kalması teşvik edilmelidir.

#### 4.4.1. Uyumun Ölçülmesi

Uyumun ölçülmesini sağlayan standart bir yaklaşım olmasa da bu amaç için kullanılabilecek bazı araçlar mevcuttur:

- Hastanın kendi bildirimi, her zaman kesin olmasa da, hastanın istenenin altında bir uyum gösterdiğini beyan etmesi; uyumsuzluk açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir ve mutlaka dikkate alınmalıdır. Son 3 gün veya son bir hafta içinde alınan dozların sorgulanması, bu açıdan en pratik yoldur. Bir başka yol da hastanın kendi uyumunu altı puanlık bir ölçek üzerinden değerlendirmesini istemektir.
- Eczane kayıtları ve hap sayma yöntemleri de hastayı sorgulamanın yanı sıra kullanılabilecek diğer destekleyici yöntemlerdir.
- Elektronik ölçüm yöntemleri de bulunmakla birlikte, bunlar her klinikte kullanılamamaktadır.

#### 4.4.2. Uyumu Artıracak Girişimler

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

- Hastanın ilaç kullanmasına engel oluşturacak herhangi bir durumunun (psikiyatrik hastalık gibi) olup olmadığı araştırılmalıdır. Böyle bir durumun varlığında hastanın bir uzmana yönlendirilmesi uygundur.
- Hastanın sosyal koşulları ve çevresi ile işi ve günlük programı da dikkate alınmalıdır.
- Hastaya, uzun vadeli başarı için tedaviye uyumun ne kadar önemli olduğu, direncin ne anlama geldiği, nasıl geliştiği ve olumsuz sonuçları açıkça anlatılmalıdır.
- Hastanın tedavi rejimi, hastanın bireysel gereksinimleri ve koşulları dikkate alınarak, hastanın da fikri ve onayı alınarak seçilmelidir.
- Hastanın kullanabileceği en basit rejimin seçilmesine özen gösterilmelidir. Bu seçimde hap sayısı, doz aralıkları, ilaçların besinlerle etkileşimi ve yan etki olasılıkları dikkate alınmalıdır.
- Destek grupları, akran danışmanları, davranışsal girişimler, bilişsel-davranışsal stratejiler, hatırlatma stratejileri, olgu yöneticileri ve akran eğiticileri, hastanın uyumunu artırmak için kullanılabilecek yöntemler arasındadır.
- Her doktor ziyaretinde uyum konusu değerlendirilmelidir.



#### 4.5. KAYNAKLAR

1. Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1548-1559
2. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 2002;16(7):1039-1044.
3. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(Suppl 1):S149-155.
4. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS*. 2000;14(5):499-507.
5. European AIDS Clinical Society. Guidelines: Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. 5-4 sürümü.
6. Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, et al. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):260-262
7. Halkitis PN, Shrem MT, Zade DD, et al. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *J Health Psychol*. 2005;10(3):345-358.
8. Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis*. 2004;189(8):1452-1465.
9. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm3. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):179-187.
10. Marcus EN. The silent epidemic--the health effects of illiteracy. *N Engl J Med*. 2006;355(4):339-341.
11. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15(2):185-194.
12. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829.
13. 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. January 10, 2011; 1-166. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. 12 Ağustos 2011 tarihinde alıntılanmıştır.
14. Paredes R, Lalama CM, Ribaudo HJ, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*. 2010;201(5):662-671.

15. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
16. Raffa JD, Tossonian HK, Grebely J, et al. Intermediate highly active antiretroviral therapy adherence thresholds and empirical models for the development of drug resistance mutations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(3):397-399.
17. Schouten JT, Krambrink A, Ribaudo HJ, et al. Substitution of nevirapine because of efavirenz toxicity in AIDS clinical trials group A5095. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):787-791.
18. Shiu C, Cunningham CK, Greenough T, et al. Identification of ongoing human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication in residual viremia during recombinant HIV-1 poxvirus immunizations in patients with clinically undetectable viral loads on durable suppressive highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2009;83(19):9731-9742.
19. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(5):331-342.
20. World Health Organization (WHO). Adherence to long term therapies – evidence for action. 2003. [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf).

# BÖLÜM 5

ÇOCUKLARDA  
ANTİRETROVİRAL  
TEDAVİ VE İZLEM



## 5. ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM

Ülkemizde, çocukluk çağında yeni kazanılmış HIV vakalarının sayısının sıfırlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, rutin gebelik izlemi sırasında HIV tarama testinin yapılması önerilmelidir. Yüksek risk taşıyan gebelerde daha önce test yapılmış olsa bile son trimester içinde testin tekrarlanması önerilmelidir.

### 5.1. Çocuklarda Antiretroviral Tedavi Önerileri

Çocuklarda HIV enfeksiyonunun tanısı için önerilen yaklaşımlar, HIV ile karşılaşmış yenidoğanlar haricinde, kılavuzun diğer kısımlarında yer alan yetişkin önerileri ile aynı özellikleri taşımaktadır. Bu nedenle, yaşamın ilk 18 ayı içinde HIV tanısı için doğrudan virolojik testler tanı amacıyla kullanılmalıdır. HIV antikör testleri, maternal antikör geçişi ve uzun süre boyunca ölçülebilir düzeylerde kalmaları nedeni ile sonuçların değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

### 5.2. Tedaviden Önce Değerlendirme

Çocukluk çağında, hastalığın durumunun veya ilerleme riskinin değerlendirilmesinde, CD4 T hücresi sayısı ve yüzdesinin birlikte ele alınması ve plazma HIV RNA düzeyinin belirlenmesi gereklidir. Özellikle hastalığın ilerleme riskinin daha büyük çocuklara göre çok daha yüksek olduğu ilk beş yaş içerisinde, CD4 T hücresi sayısının yaşa bağlı olarak çok büyük farklar göstermesi nedeni ile mutlaka CD4 T hücresi yüzdesi ile değerlendirme yapılmalıdır. CD4 T hücresi sayısı veya yüzdesi, tanı anında ve izlemde her 3-4 ayda bir tekrarlanmalıdır.

### 5.3. Antiretroviral Tedaviye Başlanması

#### 5.3.1. Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almamış 12 Aylık ve Daha Küçük Bebekler

On iki aylık ve daha küçük olan tüm bebeklere, klinik, immünolojik veya virolojik belirti ve bulgulara bakılmaksızın tedavi başlanması, **mutlaka** önerilmelidir. Küçük bebeklerde kliniğin hızlı ilerleme olasılığı ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle, tedavinin olası istenmeyen etkilerinin ortaya çıkması ve direnç gelişmesi olasılığına rağmen tedavi başlanması, bugünkü bilgilerimiz çerçevesinde önerilmektedir. Ancak, bebeğin bakımını veren kişilerle tedaviye uyumun mutlaka tartışılması ve öneminin vurgulanması gereklidir.

#### 5.3.2. Daha Önce Tedavi Almamış 1 Yaş ve Üzerinde Olan Çocuklar

Bu yaş grubu ile ilgili veriler, yetişkinlerde yapılan çalışmalar temel alınarak elde edilmiştir ve yetişkinlerde elde edilen veriler ile paralellik göstermektedir. Ancak, çocukluk çağında tedaviye başlanması daha çok tercih edilen yaklaşım olmalıdır.

Bu bilgiler ışığında;

1. Bir yaş ve üzerinde olan çocuklarda, CD4 T hücresi sayısı ve HIV viral yük değerinden bağımsız olarak AIDS veya belirtileri mevcut ise tedaviye başlanmalıdır.
2. Bir yaş ile 5 yaş arasında CD4 T hücresi yüzdesi %25'in veya beş yaş üzerinde CD4 T hücresi sayısı 500 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinin altında ise tedaviye başlanması önerilmektedir (CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinin altında ise mutlaka başlanmalıdır).
3. Bir yaş üzerinde, HIV viral yükü 100.000 kopya/ml ve üzerinde olduğunda, CD4 T hücresi sayısından bağımsız olarak, asemptomatik dahi olsa tedaviye başlanması tercih edilmelidir.

4. Bir yaş ve üzerindeki çocuklarda viral yük 100.000 kopya/ml'nin altında iken;
  - a. Bir ile beş yaş arasında olan çocuklarda, bağışık fonksiyonlar normal olsa da (CD4 T hücresi yüzdesi %25'in üzerinde), asemptomatik veya minimal klinik bulguları olduğunda tedaviye başlanması tercih edilmelidir.
  - b. Beş yaş ve üzerindeki çocuklarda CD4 T hücresi sayısı 500 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinin üzerinde olduğunda, klinik bulgusu hiç olmasa da veya minimal klinik bulguları olduğunda da tedavi başlanması tercih edilmelidir.

#### 5.4. Tedavi

Çocukluk çağında tedavi seçeneklerini en çok etkileyen faktör, ilaçlara erişim (pediyatrik formülasyonlara ulaşım) güçlüğüdür. Bu nedenle tedavi, olanaklar dâhilinde planlanmalı ve bebeklik döneminde bakımı verecek kişi ile uyum konusunda sürekli irtibat hâlinde olunması sağlanmalıdır.

HIV ile enfekte bebek ve çocuklarda, iki adet nükleozit/nükleotit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) veya bir proteaz inhibitörü (PI) içeren ana tedavi planı tercih edilir. Tedavideki amaç, HIV RNA seviyesini, ölçülebilir düzeylerin altına indirmek ve bağışık fonksiyonların normal düzeyde kalmasını sağlamaktır.

Çocukluk çağında da tedaviye başlanmadan önce viral direnç çalışmalarının yapılması tercih edilir.

- Çocukluk çağında tercih edilen tedavi, 14 günden büyük ve 3 yaşından küçüklerde lopinavir/ritonavir ve iki NRTI şeklindedir.
  - ✓ Prematür bebeklerde (gestasyon haftası düşük olan) lopinavir/ritonavir, olası toksisitesi nedeni ile tercih edilmez.
- Nevirapin temelli ilaç kombinasyonu da bu yaş grubunda alternatif tedavi protokolü olarak kabul edilir.
- Üç yaş ve üzerindeki çocuklarda efavirenz önerilir.
- Altı yaşından büyük çocuklarda, ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir, ikinci tercih PI olarak lopinavir / ritonavire eklenebilir.
- NRTI ana tedavisi, aşağıdakilerden birisi olmalıdır:
  - ✓ Üç aylık ve daha büyük çocuklarda tercih edilen abakavir + lamivudin veya emtrisitabin,
  - ✓ On iki yaşında ve daha büyük çocuklarda, Tanner evrelemesine göre 4, veya 5. evre olan adölesanlarda tenofovir + lamivudin veya emtrisitabin,
  - ✓ Tüm yaş gruplarında zidovudin + lamivudin veya emtrisitabin,
  - ✓ Ayrıca alternatif olarak, didanozin + lamivudin veya emtrisitabin kombinasyonları da tüm yaş gruplarında önerilebilir.

## 5.5. İzlem

Antiretroviral tedavi başlanılan veya tedavi değişikliği yapılan çocuklar, tedavinin etkinliği, toleransı ve istenmeyen etkileri ile tedaviye çocuğun ve ailenin ya da bakım veren kişilerin uyumu açısından yakından izlenmelidir. Tercihen ilk değerlendirme ilk 1-2. haftada yapılmalıdır. Çocukluk çağında izlemlerin sık olması, özellikle çocuğun tedaviye uyumu ve ailenin bilgilendirilmesi açısından önem taşır.

İlk değerlendirmede temel bilgilerin elde edilmesi için, CD4 T hücresi sayısı ve oranı, HIV RNA seviyesi, periferik yayma ile birlikte tam kan sayımı ve serum biyokimyasına (karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, lipitleri, kalsiyum ve fosfor değerleri) bakılmalı, idrar analizi yapılmalıdır. Ayrıca, direnç testlerinin de yapılması tercih edilir.

Tedaviye başladıktan sonra çocuklar, 1. veya 2. haftada ilaç yan etkisi ve ilaç uyumu açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

**Tablo 9. İzlem Önerisi**

|                                   | İlk Değerlendirme | Tedaviye Başlamadan Önce | Tedavi Başlangıcı | 1-2. hafta | 4-8. hafta | 3-4 ayda bir | Her 6-12 ayda bir | Tedavi Değişikliği |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|------------|------------|--------------|-------------------|--------------------|
| Öykü ve fizik bakı                | X                 | X                        | X                 | X          | X          | X            | X                 | X                  |
| Tam kan sayımı ve periferik yayma | X                 | X                        | X                 |            | X          | X            |                   | X                  |

### BİYOKİMYA TESTLERİ

|                          |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Elektrolitler            | X |   | X |   |   | X |   | X |
| Glikoz                   | X |   | X |   |   | X |   | X |
| ALT / AST                | X | X | X | X | X | X |   | X |
| Bilirubin                | X |   | X |   |   | X |   | X |
| BUN / Kreatinin          | X | X | X |   |   | X |   | X |
| Albümin / Total protein  | X |   | X |   |   |   | X | X |
| Ca / P                   | X |   | X |   |   |   | X | X |
| Lipit paneli             | X |   | X |   |   |   | X |   |
| CD4 T hücresi sayısı (%) | X | X | X |   | X | X |   | X |
| HIV RNA                  | X | X | X | X | X | X |   | X |
| Direnç testleri          | X |   |   |   |   |   |   | X |
| Uyum değerlendirmesi     |   |   | X | X | X | X |   | X |
| İdrar tetkiki            | X |   | X |   |   |   | X |   |

ALT, Alanin Aminotransferaz; AST, Aspartat Aminotransferaz; Ca, Kalsiyum, P, Fosfor; BUN, Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)

Tedaviye uyumu, CD4 T hücresi sayısı ve viral yükü istenilen şekilde seyreden çocuklarda izlem aralığı, hastanın okul durumuna ve ulaşım koşullarına göre daha seyrek olarak gerçekleştirilebilir.

## 5.6. KAYNAKLAR

1. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf> (Erişim Aralık 2013).
2. <http://aidsinfo.nih.gov> (Erişim Aralık 2013).
3. Eisenhut M. An update on HIV in children *Pediatr Child Health* 2013; 23: 109 – 114.
4. Schouten EJ, Jahn A, Midiani D, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV and the health-related Millennium Development Goals: time for public health approach *Lancet* 2011; 378: 282–84

# BÖLÜM 6

GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN  
TEDAVİSİ VE ANNEDEN BEBEĞE  
BULAŞIN ÖNLENMESİ



## 6. GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ VE ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ

### 6.1. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tedavisi

Günümüzde virolojik, immünolojik ve klinik parametrelerden bağımsız olarak, HIV ile enfekte tüm gebelere karma antiretroviral (ARV) rejimlerin uygulanması önerilmektedir.

HIV ile enfekte gebelerin tedavisindeki amaç, anneye en uygun tedavi olanağını sunmak, 3. trimesterde, özellikle de doğumdan önce viral yükü saptanamayacak düzeylere düşürmek ve bebeğe anneden HIV bulaşmasını önlemektir.

Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler; ilaçların emilimini, dağılımını, biyotransformasyon ve eliminasyonunu etkilemektedir. Buna bağlı olarak da uygulanan dozların değiştirilmesi gerekebilmektedir. Ayrıca antiretroviral tedavinin gebeler ile fetus/yenidoğan üzerindeki kısa veya uzun dönemdeki etkileri de önem taşımaktadır.

**Tablo 10. Gebelikte Kullanılabilecek İlaçlar ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Gebelik Kategorisi**

| Antiretroviral Jenerik Adı (Kısaltma)                  |                                                                              | FDA Gebelik Kategorisi |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Nükleozit ve nükleotit analogları</b>               |                                                                              |                        |
| Lamivudin (3TC)                                        | İlk seçenek                                                                  | C                      |
| Zidovudin (AZT; ZDV)                                   | İlk seçenek                                                                  | C                      |
| Tenofovir DF (TDF)                                     | Alternatif                                                                   | B                      |
| Emtrisitabin (FTC)                                     | Alternatif                                                                   | B                      |
| Abakavir (ABC) *                                       | Alternatif                                                                   | C                      |
| Didanozin (ddl)                                        | Özel durumlarda kullanılabilir                                               | B                      |
| Stavudin (d4T)                                         | Özel durumlarda kullanılabilir                                               | C                      |
| <b>Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri</b> |                                                                              |                        |
| Nevirapin (NVP)                                        | İlk seçenek #                                                                | B                      |
| Etravirin (ETR) *                                      | Gebelikte kullanım için veri yetersiz                                        | B                      |
| Rilpivirin (RPV) *                                     | Gebelikte kullanım için veri yetersiz                                        | B                      |
| <b>Proteaz inhibitörleri</b>                           |                                                                              |                        |
| Lopinavir+ ritonavir (LPV/r)                           | İlk seçenek                                                                  | C                      |
| Atazanavir (ATV)                                       | İlk seçenek (düşük doz ritonavir ile kombine edilmelidir)                    | B                      |
| Ritonavir (RTV)                                        | İlk seçenek                                                                  | B                      |
| Sakinavir (SQV) *                                      | Alternatif                                                                   | B                      |
| Darunavir (DRV) *                                      | Alternatif                                                                   | C                      |
| İndinavir (IDV)                                        | Özel durumlarda kullanılabilir (düşük doz ritonavir ile kombine edilmelidir) | C                      |
| Nelfinavir (NVF) *                                     | Özel durumlarda kullanılabilir                                               | B                      |
| Fosamprenavir (f-APV) *                                | Gebelikte kullanım için veri yetersiz                                        | C                      |
| Tipranavir (TPV) *                                     | Gebelikte kullanım için veri yetersiz                                        | C                      |
| <b>Füzyon inhibitörü</b>                               |                                                                              |                        |
| Enfuvirtid (T-20) *                                    | Gebelikte kullanım için veri yetersiz                                        | B                      |
| <b>Reseptör antagonisti</b>                            |                                                                              |                        |
| Maraviroc (MVC) *                                      | Gebelikte kullanım için veri yetersiz                                        | B                      |
| <b>İntegraz inhibitörü</b>                             |                                                                              |                        |
| Raltegravir (RAL) *                                    | Özel durumlarda kullanılabilir                                               | C                      |

&:HLA-B\*5701 bakılmalı ve pozitif olanlarda aşırı duyarlılık riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

\*: Hâlen ülkemizde bulunmamaktadır.

# : CD4+ T lenfosit sayısı > 250 hücre/mm<sup>3</sup> ise önerilmez.

HIV ile enfekte gebeler, antiretroviral tedavi gereksinimi olanlar ve olmayanlar biçiminde iki ana grupta incelenmektedir. Annenin tedavisi ve bebeğin HIV bulaşından korunması bu sınıflama esas alınarak belirlenmektedir.

**Tablo 11. Gebelerde Antiretroviral Tedavi/Profilaksi Değerlendirmesi**

| Gebelik Durumu                                               | Tedavi/Profilaksi                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kendi sağlığı için ART gereksinimi olan gebeler</b>       | Ömür boyu tedavi<br>• Tedavi almayan gebelerde mümkün olan en kısa sürede ART başlanmalıdır. (Acil tedavi gereken gebelere gebeliğin ilk üç ayında olursa bile tedaviye başlanmalıdır*)<br>• Tedavi alanlarda, almakta olduğu tedavinin etkinliği değerlendirilmeli, ART sürdürülmelidir.* |
| <b>Kendi sağlığı için tedavi gereksinimi olmayan gebeler</b> | Gebelik boyunca profilaksi<br>• HIV viral yük düzeyine ve CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın tüm gebelere ARV profilaksi (gebeliğin 14. haftasından sonra, 28. haftasından önce) başlanmalıdır.                                                                                         |

\*İlaçların teratojenite riskleri değerlendirilmeli, özellikle ilk trimestirde efavirenz kullanılmamalıdır.

ART, Antiretroviral Tedavi; ARV, Antiretroviral.

HIV ile enfekte gebelerde kendi sağlığı için tedaviye başlama kriterleri, diğer HIV pozitif bireylerinki ile aynıdır. Antiretroviral tedavi (ART) gereksinimi olan gebelerde HIV tedavisi, gebe olmayan olgularda olduğu gibi, iki nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ve bir proteaz inhibitörü (PI) veya bir non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) içeren en az üç ilacın kombinasyonu şeklinde düzenlenmelidir. Tedavi rejiminin seçimi; direnç, yan etki profili, ilaç etkileşimleri, hasta uyumu, maternal toksisite, teratojenite göz önüne alınarak, bireysel olarak değerlendirilmelidir.

**Tablo 12. Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tedavisinde Kullanılan İlaç Kombinasyonları, Doz ve Yan Etkileri**

| Önerilen Kombinasyon |                                                                   | Doz                                                                                                                                                                                                         | Yan Etkiler                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İlk Seçenek          | Zidovudin+<br>Lamivudin+<br>Lopinavir/ritonavir                   | AZT 300mg x 2/gün<br>3TC 150 mg x 2/gün<br>LPV/r 400/100mg x 2/gün<br>(3. trimesterde x 3/gün, doğumdan 2 hafta sonra tekrar azaltılmalıdır; günde tek doz uygulama gebelerde önerilmez.)                   | Lopinavir/ritonavir: Proteaz inhibitörleri hiperglisemi, diyabetes mellitus ve diyabetik ketoasidoza yol açarlar; ancak gebelikte yan etki riskinin artıp artmadığı kesin değildir.                                          |
|                      | Zidovudin+<br>Lamivudin+ Nevirapin #                              | AZT 300mg x 2/gün<br>3TC 150 mg x 2/gün<br>NVP 200 mg x 2/gün (ilk 2 hafta 200 mg/gün)                                                                                                                      | Zidovudin: anemi<br>Nevirapin: hepatotoksiste, aşırı duyarlılık (tedavinin ilk 12 haftasında yakın klinik izlem gerekir); ART almakta olan ve tedavinin etkin olduğu belirlenen olgularda nevirapin tedavisine devam edilir. |
| Alternatif Tedaviler | Tenofovir+ Lamivudin<br>veya Emtrisitabin+<br>Lopinavir/ritonavir | TDF 300 mg/gün,<br>3TC 300 mg/gün veya<br>FTC 200 mg/gün,<br>LPV/r 400/100mg x 2/gün<br>(3. trimesterde x 3/gün, doğumdan 2 hafta sonra tekrar azaltılmalıdır; günde tek doz uygulama gebelerde önerilmez.) | LPV/r: tenofovir konsantrasyonunu artırır; birlikte uygulandığında hasta tenofovirin yan etkileri (kemik ve renal toksiste) açısından dikkatle izlenmelidir.                                                                 |
|                      | Tenofovir+Lamivudin<br>veya Emtrisitabin+<br>Nevirapin #          | TDF 300 mg/gün,<br>3TC 300 mg/gün veya<br>FTC 200 mg/gün,<br>NVP 200 mg x 2/gün (ilk 2 hafta 200 mg/gün)                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                              |

# :CD4+ T hücresi sayısı > 250/mm<sup>3</sup> ise önerilmez.

3 TC, Lamivudin; ART, Antiretroviral Tedavi; AZT, Zidovudin; FTC, Emtrisitabin; LPV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Lopinavir; NVP, Nevirapin; TDF, Tenofovir Disoproksil Fumarat.

## 6.2. Bebeğe Bulaşın Önlenmesi

HIV enfeksiyonu; anneden bebeğe in-utero, doğum sırasında ya da doğum sonrasında anne sütü ile beslenme sonucu geçebilmektedir. Avrupa ülkelerinde %13, Amerika Birleşik Devletleri'nde %14-33, Afrika'da %60 ve üzerinde gözlenen perinatal bulaş; özellikle gelişmiş ülkelerde antiretroviral kullanımı, elektif sezaryen uygulamaları, bebeğin hazır mama ile beslenmesinin sağlanması ile %1-2'ye kadar inmiştir.

Anneden bebeğe bulaşın önlenmesi için, gebelik saptandığında,

- ART kullanan gebelerde tedaviye devam edilmesi, ancak teratojenik ilaçların değiştirilmesi,
- ART endikasyonu olan ancak tedavi almayan gebelerde karma ART başlanması,
- ART endikasyonu olmayan HIV ile enfekte gebelerde, profilaktik üçlü tedavi kombinasyonlarının kullanılması önerilmektedir. Doğumdan sonra ART kesilecekse ve NNRTI gibi uzun yarı ömürlü ilaç kullanıldıysa, NNRTI kesildikten sonra NRTI'lerin en az yedi gün daha kullanılmasına dikkat edilmelidir.
- HIV enfeksiyonu olan ve HIV viral yük düzeyi >1000 kopya/mL olan gebelerde doğum eylemi ve membran rüptürü gerçekleşmeden önce 38. haftada elektif sezaryen planlanmalıdır.
- Doğum sırasında anneye damar içi yoldan zidovudin 2 mg/kg iki saatte verilmeli, 1 mg/kg devamlı infüzyon olarak doğum gerçekleşene kadar sürdürülmeli ve diğer ilaçlara ağızdan devam edilmelidir.
- Doğum sonrasında, bebeğe en kısa sürede oral zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.
- Anne bebeğini emzirmemelidir.

**Tablo 13. Bebeklerde Profilaksi İçin Kullanılan İlaçların Dozları ve Yan Etkileri**

| Bebekte Profilaksi | Süre, Doz                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Yan Etkiler |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| AZT                | <ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;35 gestasyonel hafta: 4mg/kg x 4 oral,</li><li>• 30-35 hafta: 2 mg/kg x2 oral; bebek 2 haftalık olduğunda 2 mg/kg x 3 oral,</li><li>• &lt; 30 hafta 2 mg/kg x2; bebek 4 haftalık olduğunda 2 mg/kg x3 (IV uygulanacaksa doz 1,5 mg/kg.)</li></ul> |             |

AZT, Zidovudin.

**Tablo 14. HIV İle Enfekte Gebelerde Tedavi ve Bebeğe Geçişin Önlenmesi**

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İzlem                                                                | HIV ile enfekte gebeler her ay izlenmeli ve beklenen doğum tarihine en yakın sürede yeniden değerlendirilmelidir. CD4+ T lenfosit sayısı, ilk ziyaret sırasında ve her trimesterde, viral yük ilk ziyarette, ART'nin 2-6. haftasında ve negatif saptamıncaya kadar her ay, sonrasında iki ayda bir ve doğumdan 4 hafta önce bakılmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Tedavi başlama kriterleri                                            | CD4 T lenfosit sayısı ve viral yüke bakılmaksızın tüm gebelere ART başlanmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Direnç testleri endikasyonu                                          | Gebe olmayan kadınlarla aynıdır. ART'ye başlamadan önce ve virolojik başarısızlık düşünüldüğünde yapılmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Gebelik Durumu                                                       | Tedavi Yaklaşımı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kendi Sağlığı İçin ART Gereksinimi Olan ve Tedavi Almayan Gebeler    | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Klinik, virolojik ve sosyal faktörler değerlendirilmeli; direnç testi yapılmalıdır.</li> <li>*Tedavi seçenekleri, riskleri ve yararları hasta ile birlikte tartışılmalıdır.</li> <li>*Efavirenz (ilk trimesterde) ve diğer teratojenik ilaçlar kullanılmamalıdır.</li> <li>*Acil tedavi başlanması gereken gebelere gebeliğin ilk trimesterinde olsa bile ART başlanmalıdır.</li> <li>*Karma ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)</li> <li>*HIV viral yük &gt;1000 kopya/mL ise 38. haftada elektif sezaryen planlanmalıdır.</li> <li>*Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Gebelik Tanısı Aldığında ART Kullanmakta Olan Gebeler                | <ul style="list-style-type: none"> <li>*ART gereksinimi olan olgularda tedavi; ilk trimesterde, gebelik süresinde ve sonrasında sürdürülmelidir.</li> <li>*Viremi baskılanmışsa ART aynı şekilde sürdürülmeli; fakat teratojenite (ilk trimesterde efavirenz gibi) veya anneye toksik etki potansiyeli olanlar (stavudin/didanozin kombinasyonu gibi) değiştirilmelidir.</li> <li>*Viral yük, saptanabilir düzeyde ise direnç testleri yapılmalıdır.</li> <li>*Karma ART doğum sırasında sürdürülmelidir. (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)</li> <li>*HIV viral yük &gt;1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryen planlanmalıdır.</li> <li>*Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kendi Sağlığı İçin ART Gereksinimi Olmayan ve Tedavi Almayan Gebeler | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Klinik, virolojik ve sosyal faktörler değerlendirilmeli, direnç testi yapılmalıdır.</li> <li>*En az üç ilaç içeren profilaksi rejimi planlanmalıdır.</li> <li>*ART'nin birinci trimesterden sonra başlanması değerlendirilmelidir.</li> <li>*Birinci trimesterde efavirenz kontrendikedir; CD4 T lenfosit sayısı &gt;250 hücre/mm<sup>3</sup> ise hepatotoksite riski nedeniyle nevirapin kullanılmamalıdır.</li> <li>*Karma ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)</li> <li>*Doğumdan sonra annenin tedavi endikasyonu erişkin hasta tedavi uygulamalarına göre değerlendirilmelidir.</li> <li>*Tedavinin kesilmesi durumunda, ART uzun ömürlü NNRTI içeriyorsa, NNRTI'yi kestikten sonra NRTI ilaçlara 7 gün daha devam edilmelidir.</li> <li>*HIV viral yük &gt;1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryen planlanmalıdır.</li> <li>*Bebeğe doğumdan sonra, en kısa sürede zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.</li> </ul> |
| Doğum Öncesi Tedavi Almayan Anneden Doğan Bebekler                   | *Anneye doğum sırasında zidovudin sürekli infüzyonu ve bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede oral zidovudin başlanmalı, 6 hafta sürdürülmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Doğum Öncesi ve Sırasında Tedavi Almayan Anneden Doğan Bebekler      | *Bebeğe en kısa sürede zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ART (Önerilen Kombinasyon)                                           | <p>İlk seçenek: Zidovudin + lamivudin+ lopinavir/ritonavir</p> <p>Alternatifler: Zidovudin + lamivudin+ nevirapin</p> <p>Tenofovir + lamivudin veya emtrisitabin + lopinavir/ritonavir</p> <p>Tenofovir + lamivudin veya emtrisitabin + nevirapin</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gebelikte Kontrendike Olan İlaçlar                                   | <p>Efavirenz: gebelerde ve gebe kalma olasılığı olanlarda kontrendikedir.</p> <p>Stavudin + didanozin kombinasyonu</p> <p>Üçlü NRTI kombinasyonu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Not: ARV kombinasyon tedavisi alan ve doğuma yakın dönemde bakılan HIV-RNA<400 kopya/ml olan gebelere doğum sırasında damar içi yoldan zidovudin uygulanması gerekli değildir.

HIV-RNA ≥400 kopya/ml olan veya viral yükü bilinmeyen gebelere doğum sırasında damar içi yoldan zidovudin uygulanmalıdır. Damar içi tedavinin imkânsız olduğu durumlarda ağızdan zidovudin kullanılabilir.

ART, Antiretroviral Tedavi; NNRTI, Nonnükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü; NRTI, Nükleozit Analogu Revers Transkriptaz İnhibitörü;

### 6.3. KAYNAKLAR

1. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:651-681.
2. Cohn SE, Clark RA. Human Immunodeficiency Virus Infection in Women. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2010; 1781-1787.
3. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults. Version 6-1, 2012;17.
4. Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010; 1-156.
5. World Health Organisation. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach, 2010 version. Geneva:WHO. 2010;1-117.
6. Panel on treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health *and* interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed November 22,2012.

# BÖLÜM 7

HIV ve *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* ENFEKSİYONUNUN  
TANI VE TEDAVİSİ



## 7. HIV VE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENFEKSİYONUNUN TANI VE TEDAVİSİ

### 7.1 Tanı Amaçlı Testler

HIV pozitif saptanan her hasta, latent tüberküloz enfeksiyonu (LTB) yönünden araştırılmalıdır. CD4 T lenfosit sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan ve LTB yönünden negatif olan hastalar, antiretroviral tedavi (ART) başladıktan ve CD4 T lenfosit sayısı  $>200$  hücre/mm<sup>3</sup> olduktan sonra LTB yönünden tekrar taranmalıdır. LTB açısından pozitif bulunan bütün HIV pozitif kişiler, aktif tüberküloz (TB) yönünden araştırılmalıdırlar.

LTB taraması; ya tüberkülin deri testi (TDT) veya Interferon Gama salınım testleri (IGRA) ile yapılabilir. IGRA testlerinin TDT'ye göre daha özgül olduğu saptanmıştır (%92-97'ye karşılık %56-95). TDT testleri, BCG aşısından ve tüberküloz dışı mikobakterilerden daha çok etkilenir.

Aktif tüberküloz (TB) tanısı için, ön-arka akciğer grafisi çekilmeli; balgamda asido rezistan basil (ARB) aranmalı; kültür yapılmalı ve doğrudan nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) uygulanmalıdır. Akciğer dışı TB düşünülen her dokudan hem histopatolojik hem de mikrobiyolojik örnek almak için her türlü çaba gösterilmelidir.

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

### 7.2. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunun Tedavisi

HIV pozitif hastaya aşağıdaki durumlardan biri mevcut ise LTB için tedavi verilmelidir:

- LTB testleri pozitif (TDT  $\geq 5$ mm) ve aktif TB bulguları yok ise ve aktif TB veya LTB yönünden tedavi almamış ise
- LTB testi negatif fakat aktif pulmoner TB'li hasta ile temas etmiş ise
- Tedavi edilmemiş veya etkin tedavi edilmemiş TB hastalığı belirtileri mevcut ise (örn., akciğer grafisinde fibrotik bantlar)

LTB'nin tedavisi için günde 1 kez izoniyazid (INH) veya haftada 2 kez INH, piridoksin ile beraber 9 ay boyunca uygulanmalıdır. İzoniyazide dirençli TB olgusu ile temas sonrası profilaksiste rifampisin veya rifabutin 4 ay süreyle verilmelidir. Bu tedavi sırasında, ART ile ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır.

### 7.3. Tedaviye Başlama Zamanı

TB tanısı alan hastalara anti-TB tedavi, hastalar ART kullansın veya kullanmasın hemen başlanmalıdır. Anti TB tedavi başlandığında hasta ART kullanıyor ise kullandığı rejim ilaç etkileşimleri yönünden gözden geçirilmelidir.

TB tanısı alan, ancak ART almayan hastalarda, ART'ye başlama zamanı için öneriler aşağıda belirtilmiştir:

- CD4 T hücresi sayısı  $<50$  hücre/mm<sup>3</sup> ise ART, TB tedavisinin ilk 2 haftasının içinde başlanmalıdır;
- CD4 T lenfosit sayısı  $>50$  hücre/mm<sup>3</sup> ve klinik olarak ağırlaştırıcı bulgular mevcut ise (düşük Karnofsky skoru, beden kitle endeksinin düşük olması, hemogloblin düşüklüğü, hipoalbuminemi, organ disfonksiyonu veya yaygın hastalık gibi) ART, TB tedavisinin 2-4. haftasında başlanmalıdır;

- CD4 T lenfosit sayısı >50 hücre/mm<sup>3</sup> ve klinik olarak ağırlaştırıcı bulgular yok ise, ART'ye TB tedavisinin 2-4. haftasından sonra başlanabilir, ancak 8-12 haftayı geçmemelidir.

#### 7.4. Tüberküloz Tedavisi

HIV pozitif hastada TB tedavisi HIV negatif hastalardaki TB tedavisine benzemektedir. Tedavi doğrudan gözetimli tedavi (DGT) olarak verilmelidir.

Başlangıç rejimi olarak izoniyazid (INH) + rifampisin + pirazinamid + etambutol veya izoniyazid + rifabutin + pirazinamid + etambutol 2 ay süreyle verilmelidir. Kavite veya akciğer dışı TB varsa, INH + rifampisin/rifabutin tedavisi 9 aya tamamlanmalı; akciğer dışı TB menenjit veya kemik tutulumu şeklinde ise tedavi süresi 9-12 ay olmalıdır. HIV pozitif hastalarda tedaviye piridoksin eklenmelidir. Perikardit veya menenjit varlığında tedaviye kortikosteroid (1 mg/kg prednizolon 3 hafta uygulandıktan sonra 3-5 hafta boyunca dozu düşülerek veya deksametazon 0,3 mg/kg, 6-8 haftada azaltılarak) eklenmelidir.

#### 7.5. Antiretroviral İlaçlarla Tüberküloz İlaçlarının Etkileşimleri

Rifampisin CYP450 sisteminin kuvvetli bir indükleyicisidir; bu nedenle, proteaz inhibitörü (PI) ve nonnükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NNRTI) ilaçlarla birlikte kullanıldığında, bu ilaçların düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Rifabutin ise zayıf bir indükleyicidir; ama CYP450 sisteminin substratıdır. Bu yüzden PI veya NNRTI grubundan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında rifabutinin serum düzeyinde azalma olabilir. Bu ilaçlar, beraber kullanıldığında PI ve NNRTI ilaçların da düzeyleri azalır. PI grubu ilaçlar, rifampisinden, NNRTI grubu ilaçlara göre daha fazla etkilenirler. Ayrıca, ritonavir ile güçlendirilmiş PI ilaçlar ile birlikte kullanılan rifampisinin toksisitesi de artar. Bu yüzden rifampisin tercih edilecek ise ilk tercih efavirenz veya nevirapin gibi NNRTI grubu ilaçlar olmalıdır. Vücut ağırlığı >60 kg olan kişilerde efavirenz dozunun artırılmasını (800 mg) öneren uzmanlar bulunmaktadır. Ancak ülkemizde doz artırımına olanak sağlayacak formülasyonlar bulunmamaktadır. Rifabutin kullanılacak ise PI'nın dozu azaltılmalıdır. Efavirenz rifabutinin düzeyini azalttığından, bu iki ilaç beraber kullanılacak ise rifabutin doz artırımı yönünden değerlendirilmelidir.

Bu yöndeki ilaç etkileşimleri Tablo 14 ve Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 15. Rifabutin ve Rifampisinin Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri İle Etkileşimi\***

| Anti TB    | ART | Etki                                             | Öneri                                                                                              |
|------------|-----|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifabutin  | EFV | Rifabutin %38 ↓                                  | Rifabutin 450-600 mg/gün                                                                           |
|            | NVP | Rifabutin EAA %17 ↑ NVP C min % 16 ↓             | Doz ayarlaması gerekmez                                                                            |
|            | ETR | Rifabutin ve metaboliti EAA %17 ↓, ETR EAA %13 ↓ | Rifabutin 300 mg                                                                                   |
| Rifampisin | EFV | EFV EAA %26 ↓                                    | EFV dozu 600 mg/gün ve virolojik yanıt için izle, bazı uzmanlar EFV dozunu 800 mg olarak önermekte |
|            | NVP | NVP %20-58 ↓                                     | Beraber kullanılmaz                                                                                |
|            | ETR | ETR düzeyi belirgin ↓                            | Beraber kullanılmaz                                                                                |

ART, Antiretroviral Tedavi; EAA, Eğri Altındaki Alan; EFV, Efavirenz; ETR, Etravirin; NNRTI, Non-Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörü; NVP, Nevirapin; TB, Tüberküloz.

\*Kaynak 2'den uyarlanmıştır.

**Tablo 16. Rifabutin ve Rifampisin Proteaz İnhibitörleri İle Etkileşimi\***

| Anti TB    | ART                         | Etki                                                                       | Öneri                                                                             |
|------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Rifabutin  | LPV/r                       | 300 mg/g rifabutine göre rifabutin 150 mg/g dozu ve metabolitin EAA %473 ↑ | Rifabutin 150 mg iki günde bir veya 300 mg haftada 3                              |
|            | DRV/r                       | 300 mg/g rifabutine göre rifabutin 150 mg/g dozu ve metabolitin EAA %55 ↑  | Bazı uzmanlar 150 mg/g veya haftada 3 kez 300 mg önermekte<br>TB yanıtı izlenmeli |
|            | ATV+-r, SQV/r, FPV/r, TPV/r | Rifabutin düzeyi ↑                                                         | Terapötik ilaç seviyesi izlemi önerilmekte                                        |
| Rifampisin | Tüm PI                      | PI düzeyi >%75 ↓                                                           | Beraber kullanılmaz                                                               |

ART, Antiretroviral Tedavi; ATV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Atazanavir; DRV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Darunavir; EAA, Eğri Altındaki Alan; FPV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Fosamprenavir; LPV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Lopinavir; SQV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Sakinavir; TB, Tüberküloz; TPV/r, Ritonavir İle Desteklenmiş Tipranavir; PI, Proteaz İnhibitörleri.

\*Kaynak 2'den uyarlanmıştır.

Anti TB ilaçlar integras inhibitörleri ve ko-reseptör antagonistleri ile de etkileşir. Maravirok (MVC) CYP3A4'ün substratı olduğu içi rifampin MVC konsantrasyonunu anlamlı ölçüde azaltır. İki ilacın beraber kullanılması gerekir ise MVC dozu artırılmalıdır; rifabutin rifampisine alternatif olabilir (Tablo 16).

**Tablo 17. Rifabutin ve Rifampisin Maravirok ile Etkileşimi\***

| Anti TB    | ART | Etki          | Öneri                                                            |
|------------|-----|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Rifabutin  | MVC | MVC ↓ olası   | CYP3A indükleyici veya inhibitörü kullanılmıyorsa MVC 300 mg bid |
| Rifampisin | MVC | MVC EAA %64 ↓ | Beraber kullanımı önerilmez<br>Zorunlu ise MVC 600 mg bid        |

ART, Antiretroviral Tedavi; EAA, Eğri Altındaki Alan; MVC, Maravirok; TB, Tüberküloz.

\*Kaynak 2'den uyarlanmıştır.

Rifampin UGT1A1 enziminin güçlü bir indükleyicisi olduğundan raltegravir (RAL) metabolizmasını artıracaktır. Bu yüzden rifampisin ile kullanılacak ise dozu, 2x800 mg/gün şeklinde ayarlanmalıdır. Rifabutin ile etkileşimi az olacağından rifabutin tercih edilebilir (Tablo 17).

**Tablo 18. Rifabutin ve Rifampisin Raltegravir İle Etkileşimi\***

| Anti TB    | ART | Etki          | Öneri                   |
|------------|-----|---------------|-------------------------|
| Rifabutin  | RAL | RAL EAA %19 ↑ | Doz ayarlaması gerekmez |
| Rifampisin | RAL | RAL EAA %40 ↓ | RAL 800 mg BID          |

ART, Antiretroviral Tedavi; EAA; Eğri Altındaki Alan; RAL, Raltegravir; TB, Tüberküloz.

\*Kaynak 2'den uyarlanmıştır.

Bütün bu veriler eşliğinde, Türkiye’de günümüzde mevcut ilaçlar ile seçilebilecek rejimler Tablo 19’de özetlenmiştir.

**Tablo 19. Antiretroviral ve Antitüberküloz Tedavi Önerileri Özeti**

|                          | Anti TB                                    | ART                                            | Öneri                                                                                                                                                |
|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Önerilen Tedavi</b>   | INH + rifampisin + pirazinamid + etambutol | Tenofovir + emtrisitabin + efavirenz           | Piridoksin eklenmeli, tedavi başarısı izlenmeli                                                                                                      |
| <b>Alternatif Tedavi</b> | INH + rifabutin + pirazinamid + etambutol  | Tenofovir + emtrisitabin + lopinavir/ritonavir | Piridoksin eklenmeli, rifabutin dozu 150 mg iki günde bir veya 300 mg haftada 3 olmalı, proteaz inhibitörleri ile rifampisin birlikte kullanılmamalı |

ART, Antiretroviral Tedavi; INH, İzonyazid; TB, Tüberküloz.

### 7.6. Tedavinin İzlemi

TB tedavisi alan her HIV pozitif hasta, periferik nöropati gelişmesini önlemek için piridoksin kullanmalıdır. LTb için INH tedavisi alan her HIV pozitif hastadan bazal testler olarak alanin aminotransferaz (ALT), aspartam aminotransferaz (AST); total bilirubin, rifampisin/rifabutin kullanan hastalardan tam kan sayımı istenmelidir. Hastalar her ay klinik olarak tekrar değerlendirilmeli ve bazal istenen testlerde anormallik var ise testler tekrarlanmalıdır.

TB için tedavi alan HIV pozitif hastalardan bazal testler olarak ALT, AST, total bilirubin, serum kreatinini ve tam kan sayımı istenmelidir. Hastalar, en az ayda bir kez klinik olarak değerlendirilmelidirler. Hastalarda ilaca bağlı toksisite gelişirse HIV ve TB konusunda uzman bir kişinin görüşleri alınmalıdır. Pulmoner TB olgularında; ARB ve kültür, 2 kez negatif gelene kadar bu testler her ay tekrarlanmalıdır

### 7.7. Tüberküloz ve Antiretroviral Tedavi İle Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı

#### Yangı Sendromu (BYYS)

TB tanı ve tedavisinden sonra, ART başlanan hastalarda YYS görülme sıklığı; %8-40 olarak bildirilmiştir. YYS iki şekilde ortaya çıkar: (1 Maskesi düşmüş şekil (2 Paradoksal şekil.

YY; ART başlanan hastada bağışıklığın yeniden yapılanmasıyla birlikte, konakta TB basili ve/veya antijenlerine karşı bir yanıt oluşması sonucunda ortaya çıkar. Maskesi düşmüş şekilde ART başladıktan sonra, aktif TB’nin klinik bulgularının görünür hale gelmesi söz konusudur. Paradoksal şekilde ise TB tedavisi alan hastadaki klinik tablo, ART başlanması ile birlikte kötüleşmektedir.

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



## 7.8. KAYNAKLAR

- 1- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009 Apr 10; 58(RR-4):1-207.
- 2- 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. January 10, 2011; 1-166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [18.09.2012]



# BÖLÜM 8

## HIV VE HEPATİT B / HEPATİT C KOENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ



## 8. HIV VE HEPATİT B / HEPATİT C KOENFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ

### 8.1. HIV ile Enfekte Kişilerde B Hepatitinin Önlenmesi ve Tedavisi

1. HIV ile enfekte olduğu saptanan tüm kişilere HBsAg testi yapılmalıdır.
2. HBsAg negatif bulunan tüm HIV ile enfekte kişiler, hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır.
3. Altı aydan daha uzun süre HBsAg pozitif olduğu belirlenen kişiler, kronik HBV enfeksiyonu olarak kabul edilmelidir.
4. Kronik HBV/HIV koenfeksiyonu olan kişilerde hepatit B tedavi endikasyonları, HIV enfeksiyonu olmayan kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerdekiler ile aynıdır. Bu endikasyonlar, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nde belirtilmiştir. Yürürlükteki tebliğe göre, en az altı aydır HBsAg pozitif, HBV DNA düzeyi  $>2000$  IU/ml, karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksi (HAİ)  $>7$  veya fibrozis  $\geq 2$  olan hastalarda HBV enfeksiyonunun interferonlar veya oral antiviraller ile tedavi endikasyonu vardır.
5. HBV ve HIV Enfeksiyonları İçin Tedavi Endikasyonu Bulunmayan Hastalar: HBsAg pozitif olduğu halde HBV DNA düzeyi  $<2000$  IU/ml veya HAİ  $<7$  veya fibrozis  $\leq 2$  bulunan hastalara HBV için tedavi verilmez. Bu hastalar, 6-12 ayda bir kantitatif HBV-DNA testi ile izlenir ve gerektiğinde karaciğer biyopsisi tekrarlanır. Kişide virolojik, immünolojik ve klinik bulgulara göre HIV enfeksiyonunun tedavisi gerekmiyor ise herhangi bir tedavi verilmez.
6. HIV Enfeksiyonu İçin Tedavi Başlanması Gereken Hastalar: HBsAg pozitif bir hastada HIV enfeksiyonu için tedavi endikasyonu varsa, HBV enfeksiyonunun derecesi göz önüne alınmaksızın her iki virüse de etkili tedavi başlanır. Birinci seçenek tenofovir disoproksil fumarat (TDF) + emtrisitabin (FTC) ile bir nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) veya proteaz inhibitörü (Pİ) kombinasyonudur. Alternatif olarak TDF + lamivudin (3TC) + NNRTİ veya Pİ de kullanılabilir.
7. HIV Enfeksiyonu İçin Tedavi Başlanması Zorunlu Olmayan Hastalar: Virolojik, immünolojik ve klinik göstergelere göre HIV enfeksiyonunun tedavisi zorunlu olmasa bile, HBV enfeksiyonunun tedavi endikasyonu varsa, erken dönemde antiretroviral tedavi önerilir. Önerilen tedavi her iki virüse de etkili TDF+FTC+NNRTİ veya Pİ kombinasyonudur. Yine alternatif olarak FTC yerine 3TC kullanılabilir.
8. Erken antiretroviral tedavi almak istemeyen ve HBV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda HBV tedavisi, ALT düzeyi normalin 2 kat üzerinde, HBV DNA düzeyi  $<10.000.000$  kopya/ml ise pegile interferon ile yapılabilir. Alternatif olarak adefovir ve telbivudin de kullanılabilir. HIV enfeksiyonunda etkili olabilecek hiçbir ilaç, koenfeksiyonlu hastalarda HBV enfeksiyonu için tek başına verilmez.

### 8.2. HIV İle Enfekte Kişilerde C Hepatitinin Tedavisi

1. HIV ile enfekte tüm kişilerde, anti-HCV antikorları araştırılmalıdır.
2. Anti-HCV antikorları pozitif bulunan kişilerde, kantitatif HCV RNA testi yapılmalı; HCV RNA pozitif kişilerde HIV/HCV koenfeksiyonu olduğu kabul edilmelidir.
3. HIV/HCV koenfeksiyonu bulunan tüm hastalarda HCV enfeksiyonu tedavi edilmelidir.

4. CD4 T lenfosit sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda önce HIV enfeksiyonu için antiretroviral tedavi başlanır; bu tedavi ile CD4 T lenfosit sayısı  $>200$  hücre/mm<sup>3</sup> olunca HCV enfeksiyonu için tedavi başlanır.
5. HIV enfeksiyonu için antiretroviral tedavi gereken hastalara önce antiretroviral tedavi başlanır; HCV için tedavi bundan en az 4-6 hafta sonra eklenir.
6. CD4 T lenfosit sayısı  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalara antiretroviral tedavi verilmeden yalnızca HCV için tedavi verilir.
7. HCV enfeksiyonu için standart tedavi pegile interferon-ribavirin kombinasyonudur. Ribavirin dozu HCV genotip 2 ve 3 için 800 mg/gün, genotip 1 ve 4 için 13 mg/kg/gün şeklindedir. Tüm genotipler için tedavi süresi 48 haftadır.
8. Ribavirin kullanan hastalarda antiretroviral tedavide didanozin, zidovudin ve stavudin kullanılmaz. Abakavirin pegile interferon-ribavirin tedavisinin etkinliğini azaltma olasılığı vardır.



### 8.3. KAYNAKLAR

1. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*. 2009;23(14):1881-1889.
2. 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(6):593-601.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207.
4. McGovern BH, Sherman KE. Treatment and prevention of hepatitis B in the HIV-infected patient. <http://www.uptodate.com>. Last updated: June 2010.
5. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S138.
6. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort.
7. Barbara H McGovern. Treatment and prevention of hepatitis C in the HIV-infected patient. <http://www.uptodate.com>. Last updated: June 2010.
8. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304(3):321-33.
9. Opravil, M, Sasadeusz, J, Cooper, D, et al. Effect of baseline CD4 count on efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV coinfecting patients. Presented at the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22-25, 2005, Boston, MA [Abstract # 926].
10. Payan C, Pivert A, Morand P, Fafi-Kremer S, et al. Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN alpha2b or PEG-IFN alpha2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients *Gut*. 2007;56(8):1111-6.
11. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). January 2011.
12. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979-1991.



# BÖLÜM 9

TEMAS SONRASI  
PROFİLAKSİ



## 9. TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

### 9.1. Genel İlkeler

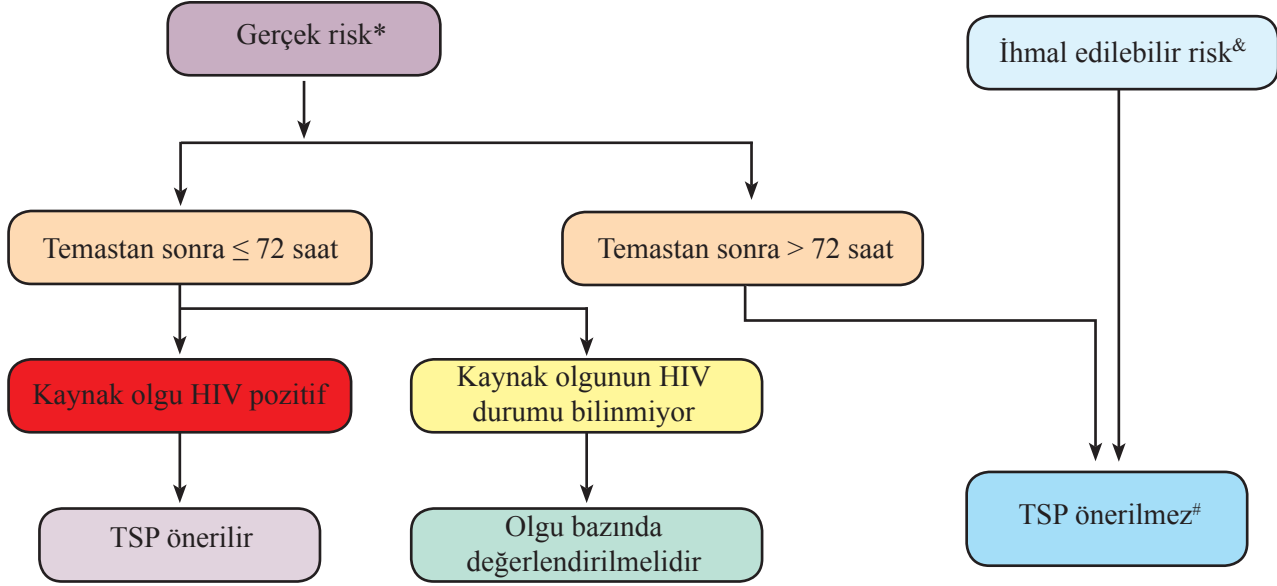
- Temas Sonrası Profilaksi (TSP), temas eden olguya göre mesleki ve mesleki olmayan TSP olarak iki grupta incelenmektedir.
- TSP; bulaş yolu, enfekte materyalin miktarı, kaynak olgunun tedavi öyküsü, önceki direnç testleri gibi faktörler değerlendirilerek bireysel olarak belirlenmelidir.
- TSP'ye ideal olarak temastan sonraki ilk saatlerde başlanmalıdır.
- Standart genişletilmiş rejim;  
Tenofovir/emtrisitabin (veya zidovudin/lamivudin) + lopinavir/ritonavir kombinasyonudur.
- TSP süresi 4 haftadır.

### 9.2. İzlem

- Temas eden olgu ve kaynak olguda HIV, HBV ve HCV açısından serolojik testler ve temas eden kadın olgularda gebelik testi, ilk 48 saat içinde istenmelidir.
- Cinsel yolla bulaş olan olgular, cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından (gonore klamidya, sifiliz) taranmalıdır.
- Temas eden olguda, HIV serolojisine başlangıçta, 4-6. haftada, 3. ve 6. aylarda bakılmalıdır. Kaynak; HIV+HCV pozitif olgu ise HIV serolojisi, 12. ayda da tekrarlanmalıdır.
- Temas sonrası izlem sırasında, primer HIV enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular (ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, mukokütanöz lezyonlar, miyalji/artralji, diyare, baş ağrısı, bulantı-kusma, kilo kaybı) ortaya çıkarsa, anti-HIV antikorları ve ek olarak HIV-RNA araştırılmalıdır.
- Temas eden olguda anti-HIV pozitif saptanırsa, CD4 T hücresi sayımı, HIV-RNA ve direnç testleri yapılmalıdır.
- Kaynak HIV ile enfekte, antiretroviral tedavi kullanan olgu ise ve viral yükü uygunsa direnç testleri istenmeli; ancak temas eden olguya profilaksi başlamak için test sonuçları beklenmemelidir.
- TSP başlanan olgular 72. saatte yeniden değerlendirilmeli, ilaç toksisitesi açısından en az iki hafta izlenmeli ve tam kan sayımı, serum kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve 2. haftada istenmelidir.

### 9.3. Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksi

Şekil 5. Mesleki Olmayan Temasın Ardından Olgunun HIV Enfeksiyonu Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi



#### TSP, TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

\*Gerçek risk: HIV pozitif olduğu bilinen kaynak olgunun, kan, semen, vajinal salgı, rektal salgı veya kanla kontamine olduğu görülen, herhangi bir vücut sıvısı ile vajina, rektum, göz, ağız ve diğer mukozaların, bütünlüğü bozulmuş derinin teması veya perkütan temas.

&İhmal edilebilir risk: Kaynak olgunun şüpheli veya bilinen HIV durumuna bakılmaksızın, kanla görünür kontaminasyonu olmayan idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının, vajina, rektum, göz, ağız ve diğer mukozalar, bütünlüğü bozulmuş veya sağlam deri ile teması veya perkütan temas.

#İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, temastan sonra >72 saat geçtiyse profilaksinin yararı olmadığını göstermiştir. Ancak, klinisyen riskin çok yüksek olduğunu düşünüyorsa kendi uzman görüşü ile profilaksi başlamaya karar verebilir.

Not: 5 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

**Tablo 20. HIV Enfeksiyonunda Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksi Yönetimi Sırasında Önerilen Testler**

|                                                                       | Başlangıçta | TSP sırasında | Temas sonrası<br>4-6.hafta 3 ay 6 ay |     |     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|--------------------------------------|-----|-----|
| Anti-HIV antikor testi                                                | T,K*        |               | T                                    | T   | T   |
| Tam kan sayımı                                                        | T           | T             |                                      |     |     |
| Karaciğer enzimleri                                                   | T           | T             |                                      |     |     |
| Cinsel yolla geçen hastalıkların taranması (gonore, klamidy, sifiliz) | T,K         | T             | T                                    |     |     |
| Hepatit B serolojisi                                                  | T,K         |               | T                                    | T   |     |
| Hepatit C serolojisi                                                  | T,K         |               |                                      | T   | T   |
| Gebelik testi                                                         | T           | T             | T                                    |     |     |
| HIV viral yük                                                         | K&          |               | T #                                  | T # | T # |
| HIV direnç testi                                                      | K&          |               | T #                                  | T # | T # |
| CD4 T lenfosit sayımı                                                 | K&          |               | T #                                  | T # | T # |

\* K, kaynak olgu; T, temas eden olgu; TSP, temas sonrası profilaksi

& Anti-HIV pozitif bulunanlarda yapılmalıdır.

# İzlem sırasında anti-HIV pozitif bulunan olgularda istenmelidir; tanı konulduktan sonra ise klinik endikasyon veya standart tedavi izlemi için gereğinde istenir.

**Not:** 5 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

#### 9.4. Mesleki Temas Sonrası Profilaksi

Mesleki temas sonrası, bireyin HIV enfeksiyonu profilaksisi açısından değerlendirilme aşamasında; öncelikle kaynak olgunun HIV açısından durumu, bulaş yolu ve kontamine materyalin miktarı belirlenmelidir.

- Kaynak olgunun HIV açısından durumu,
- Sınıf 1 (asemptomatik HIV enfeksiyonu veya düşük viral yük (<1500 kopya/ml)),
- Sınıf 2 (sempomatik HIV enfeksiyonu, AIDS, akut serokonversiyon, yüksek viral yük değeri),
- HIV durumu bilinmiyor (örneğin kaynak olgu kaybedilmiş ve kan örneği yok),
- Kaynak bilinmiyor (örneğin çöp veya taşıyıcı kutudan iğne batması),  
olarak sınıflandırılmaktadır.
- Bulaş yolu perkütan yaralanma ile mukoza ve zedelenmiş deriye bulaş olarak iki grupta toplanmaktadır.

Perkütan yaralanmalardan sonra

- Hafif yaralanma (örneğin lümensiz iğne ve yüzeysel yaralanmalar),
- Ciddi yaralanma (örneğin büyük lümenli iğne, derin dokuya batma, kesici-delici aletin yüzeyinde görünür kan olması, iğnenin, hastanın arter veya venine girmek için kullanılmış olması), ayrımı yapılmalıdır.

Perkütan bir yaralanmadan sonra ilk yapılması gereken, o bölgenin su ve sabunla yıkanmasıdır. Çok küçük, noktasal yaralanmalarda; alkol bazlı el dezenfektanı kullanımı uygun olabilir.

Mukoza ve zedelenmiş deriye bulaştıktan sonra bulaşan materyalin yoğunluğu;

- Az miktarda (birkaç damla),
- Çok miktarda (örneğin bol miktarda kan sıçraması/dökülmesi), olarak belirlenmelidir.

Mukozalara bulaş durumunda, o bölge bol suyla yıkanmalı; göze bulaş söz konusu ise su veya serum fizyolojik ile yıkama yapılmalıdır.

İlk değerlendirmeden sonra sağlık çalışanı ile HIV profilaksisinin yararı ve 28 günlük antiretroviral tedavi sırasında oluşabilecek toksisite ve ilaç etkileşimleri konuları tartışılmalıdır.

- Perkütan yaralanmadan sonra HIV serokonversiyonu oranı %0,3; mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri yoluyla bulaştıktan sonra ise %0,09 olarak belirlenmiştir ve hızlı ve uygun temas sonrası profilaksi ile bu risk en az %80 oranında azalmaktadır.
- TSP'ye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

**Tablo 21. Mesleki Temastan Sonra Olgunun HIV Enfeksiyonu Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi**

| Temas Türü                            |                 | Kaynak olgunun enfeksiyon durumu |                      |                                                                                                                                  |                                                                                                                        |                 |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                       |                 | HIV (+)<br>(sınıf 1)             | HIV (+)<br>(sınıf 2) | HIV durumu<br>bilinmiyor                                                                                                         | Kaynak bilinmiyor                                                                                                      | HIV(-)          |
| Perkütan<br>yaralanma                 | Hafif           | 2 ilaç ile<br>TSP                | 3 ilaç ile<br>TSP    | Genellikle TSP<br>önerilmez;<br>kaynak olgunun<br>HIV enfeksiyonu<br>için risk faktörü<br>var ise, 2 ilaç ile<br>TSP verilebilir | Genellikle TSP<br>önerilmez,<br>kaynağın HIV (+)<br>hastalara ait olma<br>riski var ise, 2 ilaç<br>ile TSP verilebilir | TSP<br>gerekmez |
|                                       | Ciddi           | ≥3 ilaç ile<br>TSP               | ≥3 ilaç ile<br>TSP   |                                                                                                                                  |                                                                                                                        |                 |
| Mukoza/<br>zedelenmiş<br>deriye bulaş | Az miktarda     | 2 ilaç ile<br>TSP                | 2 ilaç ile<br>TSP    |                                                                                                                                  |                                                                                                                        |                 |
|                                       | Çok<br>miktarda | 2 ilaç ile<br>TSP                | ≥3 ilaç ile<br>TSP   |                                                                                                                                  |                                                                                                                        |                 |

TSP, Temas Sonrası Profilaksi

Not: 6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

### 9.5. Temas Sonrası Profilaksidede Kullanılabilecek İlaç Kombinasyonları

- HIV enfeksiyonu profilaksisinde temel rejim olarak iki nükleozit (nükleotit) revers transkriptaz inhibitörü kombinasyonu önerilmektedir (tenofovir+emtrisitabin veya zidovudin+lamivudin). Genişletilmiş rejim için önerilen ise tedaviye proteaz inhibitörleri (lopinavir/ritonavir) eklenmesidir.
- Abakavir ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilmekte ve nevirapin tedavisi sırasında ciddi hepatotoksisite ve Stevens Johnson sendromu gözlenebilmektedir. Bu etkileri; genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıktığı için, abakavir ve nevirapin temas sonrası profilaksidede kullanılmamalıdır.
- Efavirenz gebelerde ve gebe olma olasılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Merkezi sinir sistemi yan etkileri ve diğer ciddi yan etkileri özellikle ilk haftalarda ortaya çıktığı için, temas sonrası profilaksidede akut dönemde daha az yan etkisi olan diğer seçenekler önerilmektedir.

**Tablo 22. Temas Sonrası Profilaksidede Kullanılabilecek Rejimler**

| Temel rejim (iki NRTI ile)                                      |                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İlk seçenek                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenofovir 300 mg/gün + emtrisitabin 200 mg/gün</li> </ul> <p>veya</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudin 300 mg x 2/gün + lamivudin 150 mg x 2/gün</li> </ul> |
| Genişletilmiş rejim (temel rejime aşağıdakilerden biri eklenir) |                                                                                                                                                                                                                        |
| Proteaz inhibitörleri                                           |                                                                                                                                                                                                                        |
| İlk seçenek                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x2/gün</li> </ul>                                                                                                                              |
| Alternatif                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir* 300 mg/gün + ritonavir 100 mg/gün</li> <li>• Darunavir *800 mg/gün + ritonavir 100 mg/gün</li> </ul>                                                              |
| Entegraz inhibitörü                                             |                                                                                                                                                                                                                        |
| Alternatif                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir* 400 mg x 2/gün</li> </ul>                                                                                                                                        |

NRTI; Nükleozit Analogu Revers Transkriptaz İnhibitörü

\* Türkiye’de bu endikasyon için kullanım izni yoktur.

**Not:** 6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

## 9.6. KAYNAKLAR

1. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults. Version 5-3; 2011, p.24-25.
2. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H. Primary care guidelines for the managements of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:651-681
3. 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. January 10, 2011; 1–166.
4. Sax PE, Cohen CJ, Kuritzkes DR. Post-exposure prophylaxis. In: HIV essentials. Sax PE, Cohen CJ, Kuritzkes DR, eds. Jones and Bartlett, London, 2008; p.138-145.
5. Centres for Disease and Control Prevention (CDC). Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;55(RR-02):1-28.
6. Centres for Disease and Control Prevention (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(RR9):1-24.
7. Londovitz RJ, Currier JS. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *N Eng J Med* 2009; 361, 1768-1775
8. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures worldwide 1997-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 49:1153.

**T.C. Sağlık Bakanlığı**

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı  
Adnan Saygun Cad. Hıfzıssıhha Yerleşkesi E Blok Sıhhiye/ANKARA

**Tel :** 0312 565 54 98

**Faks:** 0312 432 29 94

**www.thsk.saglik.gov.tr**

**ISBN: 978-975-590-473-3**

**Sağlık Bakanlığı Yayın No: 919**