

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1986-2013 TARİHLERİ ARASINDA HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM
DALI İNFEKSİYON HASTALIKLARI ÜNİTESİ TARAFINDAN
TAKİP EDİLMİŞ HIV/ AIDS OLGULARININ İNCELENMESİ**

Dr. Pamir ÇERÇİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1986-2013 TARİHLERİ ARASINDA HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM
DALI İNFEKSİYON HASTALIKLARI ÜNİTESİ TARAFINDAN
TAKİP EDİLMİŞ HIV/ AIDS OLGULARININ İNCELENMESİ**

Dr. Pamir ÇERÇİ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhat ÜNAL**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada bana manevi ve bilimsel olarak destek olan ve uzmanlık eğitimime katkıları olan Sayın Prof. Dr. Serhat Ünal'a, desteğini devamlı hissettiğim fedakâr ve sevgili eşim Aylin Çerçi'ye, tez ile ilgili yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Aygen Tümer'e, Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya'ya, Uzm. Dr. Şehnaz Özyavuz Alp'e, hasta toplama aşamasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm enfeksiyon hastalıkları ailesine, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana yardımcı olan arkadaşlarım; Dr. Aynur Soyuöz, Dr. Bilgin Sait, Dr. Canan Aycan, Dr. Elif Er, Dr. Selen Uslu, Dr. Yasemin Yaşar'a ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve tüm dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çerçi P, 1986-2013 Tarihleri Arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Tarafından Takip Edilmiş HIV/AIDS Olgularının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. HIV/ AIDS, hastaların birlikte yaşamayı öğrenmesi gereken vücuttaki bütün sistemleri etkileyen kronik bir infeksiyon hastalığıdır. Araştırmadaki amacımız; merkezimize başvuran HIV/ AIDS olgularının epidemiyolojik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının ve hastalık komplikasyonlarının incelenmesidir. Ocak 1986-Mart 2013 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen HIV pozitif 255 olgu araştırmaya dahil edilmiş ve verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Olguların çoğunun erkek (% 75.6), yaş ortalamalarının 38 (yaş aralığı 19-80), % 27.5'inin üniversite mezunu ve % 84.7'sinin T.C. vatandaşı olduğu belirlenmiştir. En sık karşılaşılan olası bulaşma yolu % 63.1 ile heteroseksüel cinsel temas olmuştur. Olguların % 30.7'sinin AIDS ilişkili klinik şikayetler nedeniyle tetkik yapıldığında tanı aldığı saptanmıştır. Ortalama CD4+ T-Lenfosit sayılarının 2006 öncesinde ve 2006 sonrasında başvuran olgularda sırasıyla 240 hücre/mm³ ve 375 hücre/mm³ olduğu saptanmıştır (p<0.005). 2006 öncesi ve sonrasında tanı alan olgular karşılaştırıldığında sırasıyla, % 60.7'sinin ve % 33.6'sının AIDS evresinde olduğu görülmüştür (p<0.005). Takipte 29 olgunun eksitus olduğu gözlenmiştir. Olguların % 82.3'ünde anti-HAV IgG, % 1.6'sında HBsAg ve % 3'ünde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Tanı anında en sık karşılaşılan dermatolojik problemin; orofarengeal kandidiyazis, nörolojik problemin; HIV ilişkili demans, psikiyatrik problemin; depresyon, klinik şikayetin ise kilo kaybı olduğu gözlenmiştir. Takipte en sık gözlenen fırsatçı infeksiyonun mikobakteri infeksiyonları, malignitenin NHL, dahili problemin ise dislipidemi olduğu gözlenmiştir. Tanı anında KMD yapılan olguların % 60'ının osteopeni veya osteoporoz kriterlerini karşıladığı görülmüştür. **HIV/ AIDS hastalığına sahip olguların verilerinin incelenmesi, hastalık süresince karşılaşılabilecek sorunları öngörmemiz açısından değerli bilgilere ulaşmamızı sağlayabilir.**

Anahtar kelimeler: Akkiz İmmün Yezmezlik Sendromu, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, Epidemiyoloji

ABSTRACT

Çerçi P, Evaluation of HIV/ AIDS cases followed-up in Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Division of Infectious Diseases between the year 1986 and 2013. Hacettepe University Internal Medicine Department, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2013. HIV/ AIDS is a chronic infectious disease with multi-systemic effects which patients must learn how to live with it. The aim of this retrospective study was to evaluate the characteristics of HIV/ AIDS patients, clinical features and disease complications. The records of 255 HIV-infected patients who were admitted to our clinic between January 1986 and March 2013 were included in this study. Most of the patients were male (% 75.6) and Turkish citizens (84.7%). Mean age was 38 (range, 19-80). Nearly one fourth of the patients (27.5%) were university graduates. For the whole study group, the most frequent route of transmission was through heterosexual intercourse (63.1%). One third (30.7%) of cases were diagnosed when screened due to AIDS-related clinical symptoms. Mean CD4+ lymphocyte count on first admission was 240 cells/mm³ for those admitted before the year 2006 and 375 cells/mm³ for those admitted after 2006 (p<0.005). When before 2006 and after 2006 groups were compared for the status of disease on first admission 60.7% and 33.6% were in AIDS stage (p<0.005), respectively. Throughout follow-up, 29 mortalities were seen. Most of the cases (82.3%) had positive anti-HAV IgG and 1.6% was HBsAg, 3% was anti- HCV positive. The most frequently encountered dermatologic, neurologic, psychiatric and clinical symptoms were orofarengeal candidiasis, HIV-associated demantia, depression and loss of weight, respectively. The most noted opportunistic infection, malignancy and metabolic complications on follow-up were mycobacterial infections, NHL and dyslipidemia, respectively. Of those who had BMD screening on admission, 60% had decreased bone mass. Briefly; we believe evaluation of the data of HIV/ AIDS patients would be beneficial to determine and to predict the unfortunate complications of the disease.

Key Words: Acquired immunodeficiency syndrome, Human Immunodeficiency Virus, Epidemiology

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLOLAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HIV Epidemisi	3
2.1.1. HIV'ın Keşfi	3
2.1.2. Dünyada HIV/ AIDS Hastalığının Epidemiyolojik Verileri	3
2.1.3. Türkiye'de HIV/ AIDS Hastalığının Epidemiyolojik Verileri	5
2.1.4. HIV'ın Bulaşma Yolları	8
2.2. HIV-1 İnfeksiyonu	9
2.2.1. HIV-1'in Genetik Yapısı ve Organizasyonu	10
2.2.2. HIV-1'in Replikasyon Döngüsü	13
2.2.3. HIV-1 İnfeksiyonunun İmmünopatogenezi	16
2.2.4. HIV-1 Test ve Tanı Yöntemleri	18
2.3. Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu	20
2.3.2. AIDS ve Tüberküloz	28
2.3.3. AIDS ve Maligniteler	35
2.4. Antiretroviral Tedavi	39
2.4.1. Antiretroviral Ajanlar	41
2.4.2. Antiretroviral Tedavi Rejimi Oluşturma Prensipleri	47
3. HASTALAR VE YÖNTEM	57
3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri	57
3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem	57
3.3. İstatistiksel Yöntemler	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇLAR	103

7. ÖNERİLER	104
KAYNAKLAR	105
Ek:1 Hasta İzlem Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

3TC	Lamivudin
ABC	Abakavir
ADCC	Antikor Bağımlı Hücrel Sitotoksisite
AIDS	Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu
ALP	Alkalen Fosfataz
APV	Amprenavir
ART	Antiretroviral Tedavi
ASC-US	Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler
AZT	Zidovudin
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CD	Farklılaşma Yığılım Molekülleri
CDC	Hastalıktan Korunma ve Önleme Merkezleri
CMV	Sitomegalovirüs
CMVE	Sitomegalovirüs Ensefaliti
d4T	Stavudin
ddC	Zalcitabin
ddI	Didanozin
DGT	Doğrudan Gözetimli Tedavi
DHHS	Amerikan Sağlık ve İnsan Servisi Departmanı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EACS	Avrupa Klinik AIDS Cemiyeti
EBV	Ebstein-Barr Virüs
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Assay
ELV	Elvitegravir
ETV	Etravirin

FIV	Kedi İmmün Yetmezlik Virüsü
FTC	Emtrisitabin
GIS	Gastrointestinal Sistem
Gp	Glikoprotein
HHV-8	Human Herpes Virüs-8
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HIV-AN	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü İlişkili Nefropati
HPV	Human Papilloma Virüs
HSIL	Yüksek Dereceli İntraepitelyal Lezyon
HSV	Human Simpleks Virüs
HTLV	İnsan Lenfotropik Virüs
INH	İsoniazid
INI	İntegraz İnhibitörleri
ITP	İmmün Trombositopenik Purpura
KCFT	Karaciğer Fonsiyon Testleri
KS	Kaposi sarkomu
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LPV	Lopinavir
LSIL	Düşük Dereceli İntraepitelyal Lezyon
LTRs	Uzun Tekrar Bölgeleri
MAC	Mycobacterium Avium Kompleks
MDR-TB	Çoklu İlaç Dirençli Tüberküloz
MHC	Major Histokompabilite Sınıfı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MVC	Maraviroc
NHL	Non- Hodgkin Lenfoma
NNRTI	Non-nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri
NPV	Nevirapin
NRTI	Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCP	Pnömocystitis Jiroveci Pnömonisi

PGL	Persistan Generalize Lenfadenopati
PI	Proteinaz İnhibitörleri
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPD	Purified Protein Çözeltisi
RAL	Raltegravir
rev	Viral Ekspresiyon Regülatörü
RNA	Ribonükleik Asit
RPV	Rilpivirin
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RTV	Ritonavir
SIV	Simian İmmün Yetmezlik Virüsü
SSS	Santral Sinir Sistemi
T-20	Enfuvirtid
TAR	Transaktivasyon Yanıt Bölgesi
tat	Transkripsiyon Transaktivatörü
TB	Tüberküloz
TC	Türkiye Cumhuriyeti
TDF	Tenofovir
TE	Toksoplazma Ensefaliti
TMP-SMZ	Trimetoprim Sülfametaksazol
TPV	Tipranavir
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
UNAIDS	HIV/ AIDS Hakkında Ortak Birleşmiş Milletler Programı
WB	Western Blot
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XDR-TB	Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. HIV Partikülünün Yapısı (14) .	11
Şekil 2.2. HIV-1, Genom Organizasyonu (1) .	12
Şekil 2.3. HIV Tropizmi (17)	14
Şekil 2.4. Viral Replikasyonun Altı Basamağı (14)	15
Şekil 2.5. HIV İnfeksiyonun Klinik Seyri (14)	18
Şekil 4.1. Vakaların Yaş Dağılım Aralıkları	61
Şekil 4.2. Vakaların CD4+ Hücre Sayılarına Göre İki Döneme Göre Dağılımları	67
Şekil 4.3. Hastaların iki döneme göre dağıtılmış başvuru anı HIV/AIDS evreleri	69
Şekil 4.4. Hastaların Takip Sürelerine Göre Dağılımları	70
Şekil 4.5. Başvuru Anında Seçilen Tedavi Rejimlerinin Yıllara Göre Dağılımı	74
Şekil 4.6. Hastaların Güncel Tedavi Rejimleri	76

TABLOLAR

Tablo 2.1.	DSÖ Verilerine Göre HIV/ AIDS Epidemisi - 2012 (2)	4
Tablo 2.2.	Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı,	6
Tablo 2.3.	Olası Bulaşma Yoluna Göre Türkiye’de 1985-Haziran 2012 Arasında Bildirilen HIV/AIDS Vakaları	7
Tablo 2.4.	Olası Bulaşma Yoluna Göre Türkiye’de Ocak-Aralık 2012 Arasında Bildirilen HIV/AIDS Vakaları	7
Tablo 2.5.	Retrovirüslerin Sınıflandırılması	10
Tablo 2.6.	HIV-1 Gen ve Gen Ürünleri	13
Tablo 2.7.	1993 CDC Klasifikasyonu	20
Tablo 2.8.	1993 CDC Klinik Kategoriler	21
Tablo 2.9.	CD4+ Hücre Düzeylerine Göre Olası Pnömoni Etkenleri	24
Tablo 2.10.	Verem Savaşı Dispanserleri Kayıtlarına Göre TB Hasta Sayısı, Temaslı Muayenesi ve İlaçlı Koruma,	29
Tablo 2.11.	Yıllara Göre Yeni Olgu Sayıları ve Olgu Hızları,	29
Tablo 2.12.	TB Hastalarında HIV Durumuna Göre Tedavi Rejimleri	32
Tablo 2.13.	Rifampisin/Rifabutin ile ART’ler Arasındaki Etkileşimler	33
Tablo 2.14.	AIDS ile İlişkili Kaposi Sarkomunda Tedavi Protokolleri	37
Tablo 2.15.	Başlangıç Tedavisi Hakkında Farklı Rehberlerdeki Öneriler	41
Tablo 2.16.	NRTI kombinasyonları	43
Tablo 2.17.	Başlangıç Tedavisi İçin Uygun ART Kombinasyonları	52
Tablo 2.18.	ART Rejimlerinin Avantaj ve Dezavantajları	53
Tablo 3.1.	Hastaların değerlendirilmesi sırasında kullanılan semptom ve bulgularının tanımlanma şekilleri	60
Tablo 4.1.	Hastaların Demografik Özellikleri	63
Tablo 4.2.	Hastaların Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı	64
Tablo 4.3.	Hastaların Mesleklerine Göre Dağılımları	64
Tablo 4.4.	Hastaların HIV’in Olası Bulaşma Yollarına Göre Dağılımları	65
Tablo 4.5.	Hastaların Tanı Aldıkları Dönemlere Göre Dağılımları	65
Tablo 4.6.	Hastaların Tanı Aldıkları Dönemlere Göre Olası Bulaşma Yolu Dağılımları	66
Tablo 4.7.	Hastalara Tetkik Yapma/Yapılma Nedenleri	66

Tablo 4.8.	Hastaların Başvuru Anındaki CD4+ T-Lenfosit Sayıları	67
Tablo 4.9.	Başvuru Anındaki CD4+ T-Lenfosit Sayılarının Dönemlere Göre Dağılımları	67
Tablo 4.10.	Hastaların Tanı Anındaki HIV-Virüs Yükleri	68
Tablo 4.11.	Hastaların CDC Klasifikasyonuna Göre Hastalık Evreleri	68
Tablo 4.12.	Hastaların CDC Klasifikasyonuna Göre HIV/AIDS Durumları	68
Tablo 4.13.	Hastaların Tanı Aldıkları Dönemlere Göre HIV/AIDS Durumları	69
Tablo 4.14.	Hastaların Takip Sürelerine Göre Dağılımları	70
Tablo 4.15.	Hastaların En Son Takip Durumları	71
Tablo 4.16.	Hastaların 24 Aylık ve Toplam Sağ Kalımları	71
Tablo 4.17.	Hastaların Hepatit A Serolojileri	72
Tablo 4.18.	Hastaların Hepatit B Serolojileri	72
Tablo 4.19.	Hastaların Hepatit B Aşılama Sonuçları	73
Tablo 4.20.	Hastaların Hepatit C Serolojisi	73
Tablo 4.21.	Hastaların Başvuru Anındaki Tedavi Durumları	74
Tablo 4.22.	Hastaların Güncel Tedavi Rejimleri	75
Tablo 4.23.	Hastaların Başvuru Anındaki Dermatoloji Konsultasyonu Sonuçları	76
Tablo 4.24.	Hastaların Başvuru Anındaki Psikiyatri Konsultasyonu Sonuçları	77
Tablo 4.25.	Hastaların Başvuru Anındaki Nöroloji Konsultasyon Sonuçları	78
Tablo 4.26.	Hastaların Başvuru Anındaki HIV İlişkili Durumları	79
Tablo 4.27.	Hastaların Takibinde Gelişen HIV İlişkili Durumlar	80
Tablo 4.28.	Hastaların Takibinde Gelişen Mikobakteri İnfeksiyonları	80
Tablo 4.29.	Hastaların Mikobakteri İnfeksiyonu Tanı Anındaki CD4+ T-Lenfosit Sayıları	81
Tablo 4.30.	Hastaların PCP Tanı Anındaki CD4+ T-Lenfosit Sayıları	81
Tablo 4.31.	Hastaların Takibinde Gelişen Dahili Problemler	82
Tablo 4.32.	Hastaların Takibinde Gelişen Dislipideminin Tedavi Seçenekleri	82
Tablo 4.33.	Hastaların Takiplerinde Yapılan Cerrahi Müdahale Türleri	83
Tablo 4.34.	Hastaların Takiplerinde Gelişen Malignitelerin Türleri	83
Tablo 4.35.	Hastaların Takibinde Gelişen Gebeliklerin Sonucu	84
Tablo 4.36.	Hastaların Başvuru Anındaki KMD Sonuçları	84

1. GİRİŞ

AIDS terimi (Akkiz veya Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu, Acquired Immune Deficiency Syndrome) ilk defa 1981 yılında klinik kullanıma girmiştir. Hastalıkla ilgili yayınlanan ilk vaka raporlarında, o yıllarda ender görülen Kaposi sarkomu (KS) ve *Pneumocystis Jiroveci* pnömonisinin (PCP) insidansının alışılmadık bir şekilde yüksek olduğundan bahsedilmiştir. 1983 yılında ise HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, Human Immunodeficiency Virus) AIDS'e yol açan etken patojen olarak tanımlanmıştır. 1985 yılında ilk serolojik testler kullanıma girmiştir. 1987 yılında ise ilk antiretroviral tedavi (ART) ajanı olan zidovudin (AZT) lisans almıştır. Monoterapi olarak uygulandığı için hastalığı tedavi etmekte yetersiz kalsa da hastaların semptomlarını azaltmıştır. Yıllar içerisinde bulunan yeni ajanlar ile ilk tanımlandığında kaçınılmaz sonu ölüm olan AIDS, güvenilir ve etkin tedavi seçenekleri olan ve sağ kalım beklentisinin belirgin olarak uzadığı bir hastalık haline gelmiştir. Bu gelişmeler umut verici olsa da hayat boyu ilaç tedavisi almanın, özellikle de düzensiz alındığında, direnç problemine yol açabileceği ve verilen antiretroviral ajanların da zaman içerisinde çeşitli sistemik yan etkileri olabileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir (1) .

1981 yılındaki ilk vakadan sonra HIV/ AIDS vaka sayısı tüm dünyada hızla artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Aralık 2012 verileri, dünyada yaklaşık 34 milyon kişinin HIV ile enfekte olduğunu ve hastalığın tanımlandığı 1981 yılından beri 37.9 milyon kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğünü söylemektedir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Aralık 2012 verilerine göre 6188 HIV/ AIDS hastası vardır. Bu vakaların 1051'i AIDS basamağına ulaşmış durumdadır. HIV enfeksiyonuna ülkemizde en sık 20-49 yaş arasında rastlanmaktadır. Hastaların % 70'i erkek, % 30'u kadındır. Olası bulaşma yollarının başında, % 48.9 ile heteroseksüel ilişki gelmektedir (2) .

Türkiye'de yaşanan epideminin türü, yayılma yolları, risk faktörleri konusunda geçerli ve faydalı veriler elde edebilmek için hâlihazırda elimizde bulunan verilerin hassasiyetle değerlendirilmesi gereklidir. Bu çalışmada, Türkiye'deki hastaları temsil edebileceği öngörülen Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından HIV/ AIDS

tanısı ile 1986-2013 yılları arasında takip edilen hastalardan verilerine ulaşabildiğimiz 255 hasta demografik veriler ve tedavi seçenekleri açısından incelenerek, HIV/ AIDS hastalığının epidemisinin Türkiye'deki durumu hakkında bilgi toplanılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV Epidemisi

2.1.1. HIV'ın Keşfi

1981 yılında New England Journal of Medicine'da (NEJM) yayınlanan raporlarda AIDS ilk defa klinik olarak tanımlanmıştır. Bu raporlar; önceden bilinen hastalığı olmayan genç homoseksüel erkeklerde görülen PCP ile beraber çoğu vakada kronik ülseratif perianal herpes infeksiyonu ve oral kandidiyazis de olduğundan bahsetmiştir (3, 4) .

Haziran 1982'de CDC (Hastalıklardan Korunma ve Önleme Merkezi, Centers for Disease Control and Prevention) üç hemofili hastasında PCP gözlenmesi üzerine bir uyarı yayınlamıştır (1) . AIDS'in hemofili hastalarında görülmesi etkenin viral olabileceğine dair tartışmaları tetiklemiştir. Özellikle AIDS ve hepatit B infeksiyonunun benzer risk gruplarında görülmesi AIDS'in etkeninin viral bir ajan olduğu hipotezini desteklemiştir (5) .

HIV/ AIDS hastaları ile yapılan çalışmalarda şu ortak özellikler saptanmıştır; sağlıklı kontrollere göre CD4+ T-lenfosit sayılarında azalma ve CD8+ T-lenfosit sayılarında hem göreceli hem de mutlak bir artış (4) . 1983 yılında farklı çalışma grupları, Gallo ve arkadaşları tarafından 1980 yılında keşfedilmiş olan HTLV-I'in (İnsan Lenfotropik Virüs, Human T-Lymphotropic Retrovirüs) farklı bir türünün AIDS'e neden olan viral ajan olabileceğini ileri sürmüştür (6) . Bu tartışmaların alevlenmesinden bir süre sonra AIDS'in etkeni olarak, sonradan HIV-1 olarak isimlendirilecek olan HTLV-III keşfedilmiştir (7) .

2.1.2. Dünyada HIV/ AIDS Hastalığının Epidemiyolojik Verileri

İnfeksiyon ilk olarak homoseksüel erkeklerde görülmüştür. İlerleyen yıllarda, HIV bulaşımı açısından yüksek riskli davranışları olan bireylerde de (damar içi madde kullanıcıları, seks işçileri, korunmasız cinsel ilişkide bulunanlar) görülmeye başlanmıştır. 1981 yılındaki ilk vakadan günümüze dünyadaki hemen hemen her ülke HIV epidemisinden etkilenmiştir.

Tablo 2.1. DSÖ Verilerine Göre HIV/ AIDS Epidemisi - 2012 (2)

HIV/AIDS ile yaşayanlar	
Total	34 milyon (31.4-35.9 milyon)
Erişkin	30.7 milyon (28.2-32.3 milyon)
Kadın	16.7 milyon (15.4-17.6 milyon)
<15 yaş	3.3 milyon (3.1-3.8 milyon)
2011 yılında HIV infekte yeni vakalar	
Total	2.5 milyon (2.2-2.8 milyon)
Erişkin	2.2 milyon (1.9-2.4 milyon)
<15 yaş	330 000 (280 000-390 000)

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSÖ'nün Aralık 2012 verilerine göre; dünyada yaklaşık 34 milyon HIV pozitif kişi vardır ve hastalığın tanımlandığı 1981 yılından bu yana 37.9 milyon kişi hayatını bu hastalıktan kaybetmiştir. Sadece 2011 yılı içinde 2.5 milyon yeni vaka bildirilmiştir. Mevcut rakamlara; günde 14.000, dakikada ise 10 yeni vaka eklenmektedir (2) . Tablo 2.1'de HIV/ AIDS epidemisi hakkında, DSÖ verilerine ait bazı sayısal bilgiler verilmiştir. Hastalığın prevelansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Sahra-altı Afrika'da her beş ölümden biri HIV/AIDS hastalığı nedeni ile olmaktadır. Afrika'nın bazı bölgelerinde bu hastalık nedeniyle ortalama beklenen yaşam süresi yaklaşık 20 yıl azalmıştır. 2011 yılında, HIV/AIDS hastalığı Dünyada 6. sıradaki ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği'nin dağılması ile meydana gelen Doğu Avrupa Bloğu ve Rusya Federasyonu'nda HIV enfeksiyonunun süratle yayıldığı görülmektedir. Dünya nüfusunun beşte birinin yaşadığı Çin'de, özellikle damar içi uyuşturucu madde kullananlar arasında HIV pozitiflik oranı, kısa sürede yükselerek % 70'lere ulaşmıştır. İlk vakaların tespit edildiği Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 1994 yılından beri her yıl tanı konan yeni vaka sayısı bir önceki yıldan fazla değil iken, Hindistan, Afrika gibi ekonomik seviyeleri daha düşük olan ülkelerde vaka sayıları katlanarak artmaktadır (8) . Günümüzde hastalığın bulaşının ve insidansının en hızlı olarak arttığı yerler Estonya, Letonya, Rusya ve Güneydoğu Asya'dır (1) .

Tüm bu olumsuz verilere rağmen HIV'in bulaşması önlenabilir bir durumdur. Dünya geneline bakıldığında, 1997 ve 2010 yılları arasında yıllık yeni HIV enfeksiyonu tanısı konulan hasta sayısında % 21 oranında azalma olması hastalığa karşı alınan önlemlerin başarılı olduğunu göstermekte ve ileride HIV/ AIDS hastalığının yayılımının daha da kontrol altına alınabileceğine dair umut vermektedir.

2.1.3. Türkiye'de HIV/ AIDS Hastalığının Epidemiyolojik Verileri

HIV/ AIDS vakaları Türkiye'de artmaktadır. Ülkemizde HIV/ AIDS hastalığı ilk defa 1985 yılında bildirilmiştir. 1985'te bildirilen hasta sayısı sadece 3 iken, 1987 yılında 40 vaka bildirilmiştir. Her sene, bir önceki sene bildirilenden daha fazla sayıda yeni vaka bildirilmektedir. Sadece 2012 yılı içerisinde 1024 HIV/AIDS vakası bildirilmiştir. Bu vakaların 88'i tanı anında AIDS evresindedir. 1985-2012 yılları arasında toplam bildirilen HIV/AIDS vaka sayısı 6188 olmuştur. Bu vakaların 1051'i ise AIDS evresindedir. Türkiye'de bildiren HIV/AIDS vakalarının senelere göre dağılımı Tablo 2.2'de verilmiştir. 2012 yılında bildirilen 1024 yeni vakanın 174'ü yabancı uyrukludur, 848'si Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) vatandaşdır. İki kişinin uyruğu ise bilinmemektedir. Ülkemizde, cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda kişilerin sağlık kurumlarına yeterli başvuru yapmadıkları ve sağlık kurumlarının kayıt sistemleri istenen düzeyde olmadığı için bu sayıların gerçekte var olan sayıdan az olduğu düşünülmektedir (8) .

Türkiye'de HIV/ AIDS vakalarına en sık 20-49 yaş aralığında rastlanmaktadır. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında ise vakaların % 70'inin erkek olduğu göze çarpmaktadır. Bulaşma yollarına göre Türkiye'deki HIV/ AIDS vakaları incelendiğinde; % 48.9'unda heteroseksüel temas, % 8.9'unda homoseksüel temas, % 2.1'inde damar içi madde bağımlıları, % 1.1'inde anneden bebeğe geçiş olduğu bildirilirken, % 37.1'inde ise bulaşma yolu bilinmemektedir. Olası bulaşma yollarına göre Türkiye'deki HIV/ AIDS vakalarının dağılımı Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Aralık 2012 (T.C. Sağlık Bakanlığı)

Yıllar	HIV (+)	AIDS	Toplam
1985	0	3	3
1986	1	1	2
1987	32	8	40
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	23	13	36
1991	26	24	50
1992	36	29	65
1993	47	33	80
1994	49	35	84
1995	59	28	87
1996	92	35	127
1997	95	38	133
1998	82	42	124
1999	89	28	117
2000	111	46	157
2001	138	45	183
2002	137	41	178
2003	137	47	184
2004	175	58	233
2005	249	46	295
2006	253	44	297
2007	346	24	370
2008	392	53	445
2009	436	67	503
2010	516	72	588
2011	637	81	718
2012	936	88	1024
Toplam	5137	1051	6188

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu

Tablo 2.3. Olası Bulaşma Yoluna Göre Türkiye’de 1985-Haziran 2012 Arasında Bildirilen HIV/AIDS Vakaları (8)

Olası Bulaşma Yolu	Sayı	%
Heteroseksüel cinsel ilişki	2809	48.9
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	513	8.9
Damar içi madde bağımlılığı	122	2.1
Anneden bebeğe geçiş	66	1.1
Nozokomiyal bulaşma	99	1.7
Bilinmeyen	2131	37.1
Toplam	5740	100

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu

2012 yılı içerisinde bildirilen yeni HIV/AIDS vakalarının olası bulaşma yoluna göre dağılımı incelendiğinde % 35.9 heteroseksüel cinsel temas, % 13.3 homoseksüel cinsel temas, % 0.6 damar içi madde bağımlıları, % 1.1 anneden bebeğe geçiş ve % 48.8 ise belirlenemeyen nedenlerden oluştuğu görülmektedir. Tablo 2.4’te 2012 yılı içerisinde Türkiye’de bildirilen yeni vakaların olası bulaşma yollarına göre sayısal verileri verilmiştir.

Tablo 2.4. Olası Bulaşma Yoluna Göre Türkiye’de Ocak-Aralık 2012 Arasında Bildirilen HIV/AIDS Vakaları (8)

Olası Bulaşma Yolu	Sayı	%
Heteroseksüel cinsel temas	368	35.9
Homoseksüel/biseksüel cinsel temas	136	13.3
Damar içi madde bağımlılığı	6	0.6
İnfekte kan transfüzyonu	3	0.3
Anneden bebeğe geçiş	11	1.1
Bilinmeyen	500	48.8
Toplam	1024	100

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, AIDS: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu

2.1.4. HIV'in Bulaşma Yolları

HIV'in esas bulaşma yolları arasında; HIV ile infekte bir kişiyle korunmasız cinsel temasta bulunmak ve enjektör paylaşımı gelir. Bu bulaş yollarına, vertikal bulaş ve kan transfüzyonu da eklenebilir. Aynı tuvaleti kullanmak, aynı bardaktan su içmek, aynı çatal kaşığı kullanmak gibi günlük yaşam aktiviteleri ile HIV bulaşı olduğu gösterilememiştir (1) . Deri bütünlüğü sağlam olduğu sürece tükürük, idrar ve kan gibi salgıların teması ile bulaş olduğuna dair bir veri bulunamamıştır (9) .

En önemli bulaşma yolu korunmasız yapılan cinsel temastır. Virüs, kan ve semende yüksek miktarda bulunur. Yapılan araştırmalar, cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonların yaptıkları doku hasarı nedeniyle HIV'in bulaşma riskini 2-9 kat arttırdığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerindeki HIV infeksiyonu görülme sıklığının, Afrika ülkelerine kıyasla daha az olmasının bir nedeni de cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonların çoğu zaman doğru ve erken tedavi ediliyor olmasıdır (8) . Genital herpes lezyonları, endemik bölgelerde HIV bulaşını kolaylaştıran potansiyel bir faktör olarak tanımlanmıştır (10) .

HIV/AIDS hastalarında, viral yük kişinin bulaştırıcılığında önemli bir belirleyici olduğundan dolayı HIV pozitif ama viral yükü çok düşük olan kişilerin güvenli bir şekilde korunmasız cinsel temasta bulunabilmesi konusu tartışmalıdır. HIV virüs yükü son altı aydır ölçülebilecek seviyenin altında olan, tedaviye uyumlu ve cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonları olmayan HIV pozitif bireylerin, hastalığı partnerlerine bulaştırma riskinin toplumdaki herhangi biri kadar olduğu öne süren ve bu nedenle eğer isterlerse korunmasız cinsel ilişkide bulunabilecekleri belirten çalışmalar vardır (11) . Bu öneriye HIV uzmanları ihtiyatla yaklaşmaktadır çünkü 2008 yılında yayınlanan bir vaka raporunda, etkin bir ART altında iken HIV-virüs yükü ölçülemeyecek kadar düşük olan bir HIV/ AIDS hastasının hastalığı partnerine bulaştırdığı bildirilmiştir (12) .

Damar içi madde kullanan bireylerde ise en sık rastlanan bulaş yolu enjektörlerin ortak kullanımudur. Enjektörlerin ortak kullanımı ile kan değiş tokuşu olduğu için bulaşma riski yüksektir. Batı Avrupa'da yürütülen "İğne Değişimi Programı" ile damar içi madde kullanıcıları bilinçlendirilmiş ve güvenilir enjektör satıcılarının ulaşılabilir olması amaçlanmıştır. Böylece HIV bulaşma oranlarında önemli ölçüde azalma sağlanmıştır. Doğu Avrupa'da ise damar içi madde kullanımı

suç olarak sayıldığı için bu tarz programlar uygulanmamaktadır ve bulaş oranı hâlen yüksek oranlarda seyretmektedir (1) .

Müdahale edilmediği takdirde, HIV pozitif annelerin bebeklerinin vertikal bulaşma ile infekte olma olasılığı % 40'tır. En önemli risk faktörü doğum anında annenin HIV-virüs yüküdür. 1995'den günümüzde yapılan müdahaleler (ART, sezaryen doğum, yeni doğana verilen profilaksi ve anne sütünün yerine formül mama tedariği) ile vertikal bulaşma ihtimali % 1-2 düzeyine indirilmiştir (1) .

Kanda virüsün yoğun miktarda bulunması nedeniyle, virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleri ile hastalık bulaşabilmektedir. 1985 yılında HIV'a karşı yapılan antikor testlerinin bulunmasıyla, kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce HIV yönünden test edilmesi olanaklı bir hale gelmiştir. Ülkemizde 1987 yılından beri tüm kan ve kan ürünleri, antikor testi yapıldıktan sonra hastaya verilmektedir. Bu nedenle 1987 yılından beri kan ve kan ürünleri ile olan bulaşma azalmıştır. Ancak hastalığın 10–12 hafta süren pencere döneminin olması ve acil durumlarda test yapılmadan kan ve kan ürünlerinin kullanılabilmesi nedeniyle az da olsa o(1/1.800.000) bu yolla bulaşa hâlen rastlanılmaktadır (8) .

Mesleksel olarak HIV hastaları ile uğraşan kişiler hastalığın bulaşması açısından risk altındadır. İğne batması ile bulaşma olma ihtimali % 0.3'tür. İğnenin lümenindeki kan miktarı arttıkça bulaşma riski de artmaktadır (1) .

Dokunmak, el sıkışmak, sarılmak, aynı yerde oturmak, aynı saunayı, havuzu, banyoyu, tuvaleti paylaşmak, aynı tabağı, bardağı, çatalı, kaşığı kullanmak, aynı giysileri giymek, gözyaşı, ter ve tükürük teması, sivrisinek, böcek, arı sokması ile HIV bulaşmamaktadır (8) .

2.2. HIV-1 İnfeksiyonu

HIV-1 1983'de, HIV-2 ise 1986'da tanımlanmıştır. Dünya genelinde HIV/AIDS hastalığının esas etkeni HIV-1 olduğu için hastalığı HIV-1 üzerinden tartışmak daha doğru olacaktır.

2.2.1. HIV-1'in Genetik Yapısı ve Organizasyonu

HIV-1 lentivirüs ailesine ait bir retrovirüstür. Retrovirüsler tek sarmallı RNA içeren zarflı virüslerdir. Reverse transkriptaz enzimi ile genetik materyallerini çift sarmallı DNA'ya çevirip konakçı kromozomuna integre etme özellikleri vardır. Bu özellikleri sayesinde, replikasyon-trankripsiyon-translasyon basamaklarından oluşan genomik sekans bilgi akışı bakımından diğer pek çok virüsten ayrılmaktadır. RNA'dan DNA'ya olan bu konversiyon canlılardaki geriye doğru bilgi akışının ilk örneğidir (1) .

Kedi İmmün Yetmezlik Virüsü (FIV), Koyun İmmün Yetmezlik Virüsü (VMV), Simian İmmün Yetmezlik Virüsü (SIV) ve HIV retrovirüslere birer örnektir. HIV yapısal olarak maymunları enfekte eden primat virüsü olan SIV ile benzerlik gösterir. Bu virüslerin çok özel türleri bulunmaktadır ve çoğalmak için canlı bir hücreye gereksinim duyarlar. İnsan Retrovirüsleri; Onkovirüsler, Lentivirüsler ve Spumavirüsler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (1, 13) . Bu gruplar Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

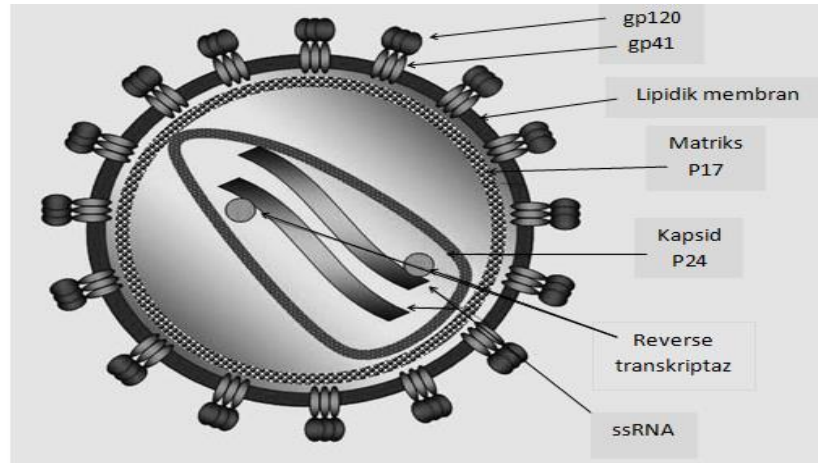
Tablo 2.5. Retrovirüslerin Sınıflandırılması (13)

Grup	Örnekler
Onkovirüs	
A	(B tipi virüslerin öncüsü)
B	Mouse mammary tumor virus
C	HTLV 1, 2, 5
D	Mason-Pfizer monkey virüs
Lentivirüs	HIV 1, 2
Spumavirüs	Human foamy virüs

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, HTLV: İnsan Lenfotropik Virüs

HIV-1 yaklaşık olarak 100 nm çapındadır ve lipoprotein yapıda bir membran ile çevrilidir. Her viral partikül bu lipid membran ile bütünleşmiş hâlde bulunan 72 glikoprotein kompleksi içerir. Her glikoprotein kompleksi, glikoprotein gp120 trimerleri ve bir transmembran protein olan gp41 içerir. Gp120, HIV-1'in hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlere tutunmasında ve hücreyle birleşmesinde rol

oyun. Bu kademe virüsün konak hücreyi infekte etmesindeki ilk kademedir. Transmembran proteini olan gp41 ise virüsün hücre içerisine girişi esnasında membranlar arasında meydana gelen füzyondan sorumludur. HIV-1 RNA'nın iki kopyasını taşır. Virüs partikülü, replikasyon için gerekli olan bütün enzimleri (reverse transkriptaz, integraz p32, proteaz-11) ihtiva eder (1) .



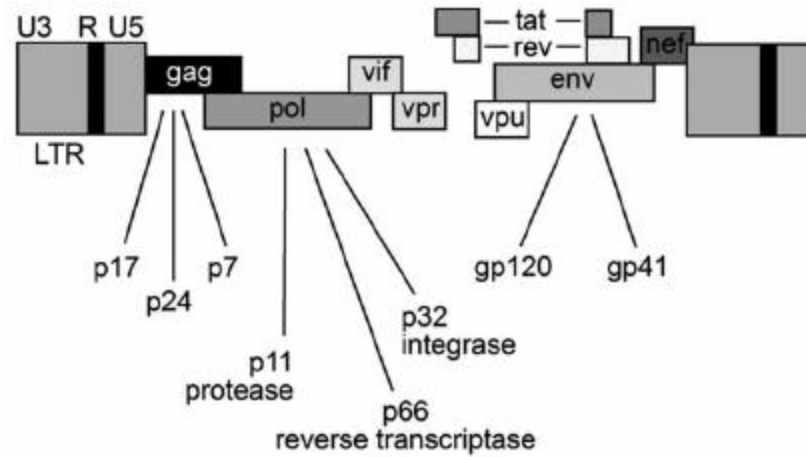
Şekil 2.1. HIV Partikülünün Yapısı (14) .

Çekirdek antijeni olan p24, birbirinin kopyası olan iki adet tek sarmallı nükleoproteinlerle kompleks halinde bulunan RNA'dan oluşur (1) . Bir matris proteini olan p17 viral membranın iç yüzünde bulunmaktadır. HIV-1 genomu yaklaşık 10 kilobaz uzunluğundadır ve iki uç kısmında uzun tekrar bölgeleri (LTR) mevcuttur. LTR'ler transkripsiyonu düzenleyici sekanslar, RNA işleme sinyalleri, RNA paketleme kısımları ve entegrasyon bölgeleri içerir. RNA, viral protein p24'ün binlerce kopyası ile meydana gelmiş bir kapsid ile çepeçevre sarılıdır (14) . HIV-1 partikülünün membranındaki çıkıntılarda bulunan zarf glikoproteini gp160, gp120 ve gp41 olmak üzere iki parçadan meydana gelir. Viral partikülün dış yüzeyinde gp120 bulunurken, gp41 ise transmembran boyunca gömülüdür. Gp120 ve gp41 arasındaki bağ kovalent yapıda olmadığı için gp120 kendiliğinden kolayca kopabilir ve bu nedenle serumda saptanabilir. Gp120'nin yapısal olarak çeşitlilik gösteren (V) ve sabit (C) bölgeleri vardır. HIV zarfında gözlenen bu çeşitlilik virüse kompleks antijenik bir özellik sunmaktadır (15,16) .

HIV-1'in karakteristik yapısal bileşenleri, diğer retrovirüslerde de olduğu gibi, "gag", "pol", ve "env" gen ürünleridir. "Gag" geni; çekirdeğin yapısal

proteinleri olan p24, p7, p6 ve matriks proteini olan p17'yi kodlarken, “env” geni; viral zarf glikoproteinleri olan gp120 ve gp41'i kodlar. “Pol” geni ise viral replikasyon için gerekli olan reverse transkriptaz ve integraz gibi enzimleri sentez eder.

HIV-1'de düzenleyici aksesuar genler de bulunur ve virüsün çoğalmasında önemli görevlere sahiptir. Bunlar arasında bulunan transkripsiyon transaktivatörü (tat) geni enfeksiyondan hemen sonra açığa çıkar ve HIV-1 genlerinin ekspresyonunu sağlar. Viral ekspresyon regülatörü (rev) geni tarafından kodlanan “rev” proteini genomik RNA'nın ve mesenger RNA (mRNA)'nın doğru işleminde görev alır. Bunların dışında “vpr”, “vpx”, “vif” ve “nef” gibi virüsün çoğalmasında, infektivitesinin artmasında ve hücreye girişinde rol oynayan çok sayıda çeşitli aksesuar gen bulunmaktadır (14, 17) . Viral genom 5'LTR+ Gag+Pol+Env+3'LTR şeklinde organize olmuştur (16) . Şekil 2.2'de viral genomun organizasyonu gösterilmektedir. Tablo 2.6'da ise HIV-1'in gen ve gen ürünleri verilmiştir.



Şekil 2.2. HIV-1, Genom Organizasyonu (1) .

Tablo 2.6. HIV-1 Gen ve Gen Ürünleri (16)

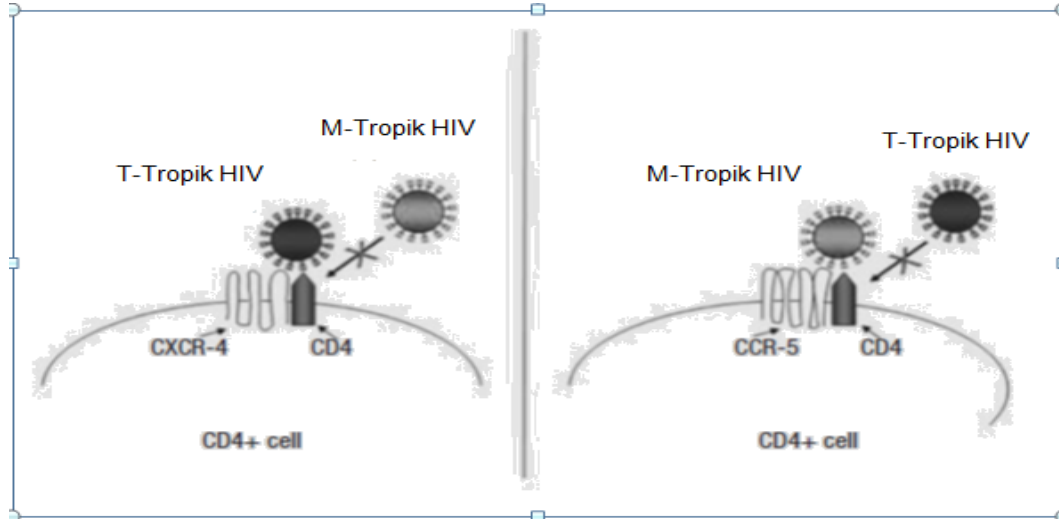
Gen Tipi	Gen Adı	Gen Ürünü
Yapısal	Gag	p17 (matriks)
		p24 (kapsid)
		p7 (nükleokapsid)
	Env	gp120 ve gp41
Düzenleyici	pol	Proteaz (PR)
		Reverse transkriptaz (RT)
		İntegraz (IN)
	tat	Tat
Aksesuar	rev	Rev
	vpu	Vpu
	vif	Vif
	vpr	Vpr
	nef	Nef

2.2.2. HIV-1'in Replikasyon Döngüsü

HIV-1'in replikasyon döngüsü altı basamakta özetlenebilir.

Birinci Basamak: Virüsün hedef hücreye bağlanması ve girişidir. Viral zarfın gp120 ve gp41'den oluşan trimerik yapısı virüsün hedef hücreye girişi için hayati önem taşır. Virüs gp120 aracılığı ile hedef hücredeki CD4 reseptörüne bağlanır. CD4, T- lenfositlerin hücre yüzeyinde ve monosit, makrofaj, eozinofil, dendritik hücrelerde bulunabilen 370 aminoasitten oluşan monomerik bir glikoproteindir. CD4 normalde Major Histokompabilite Sınıfı (MHC) koreseptörü olarak çalışır. Gp120'nin CD4 ile bağlanmasından sonra virion yapısal bir değişikliğe uğrar ve diğer hücrelerin yüzeyindeki kemokin yapıdaki reseptörlere bağlanabilme yeteneği kazanır. Bu reseptörlerden HIV-1 tarafından en sık kullanılanları; CXCR4 ve CCR5'dir. CXCR4, T-Lenfositler dâhil bir çok hücrede bulunurken, CCR5; monositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve aktive T-Lenfositlerde bulunur. HIV-1'in tropizminde CCR5 ve CXCR4 önemli bir yer tutar. Hücreye girişte öncelikli olarak CXCR4'ü tercih eden virüsler CD4+ T hücrelerde çoğalır ve bu suşlara T-Lenfosit tropik virüsler (T- tropik) veya X4 virüsleri denir.

Hücreye girişte öncelikli olarak CCR5 kullanmayı tercih eden HIV-1 suşlarına makrofaj tropik virüsler (M-tropik) veya R5 virüsleri denir. Her iki reseptör arasında ayırım yapmayan virüslere doğal tropik virüsler veya X4R5 virüsleri adı verilmiştir (14, 17, 18) . HIV tropizmi Şekil 2.3’de gösterilmektedir.



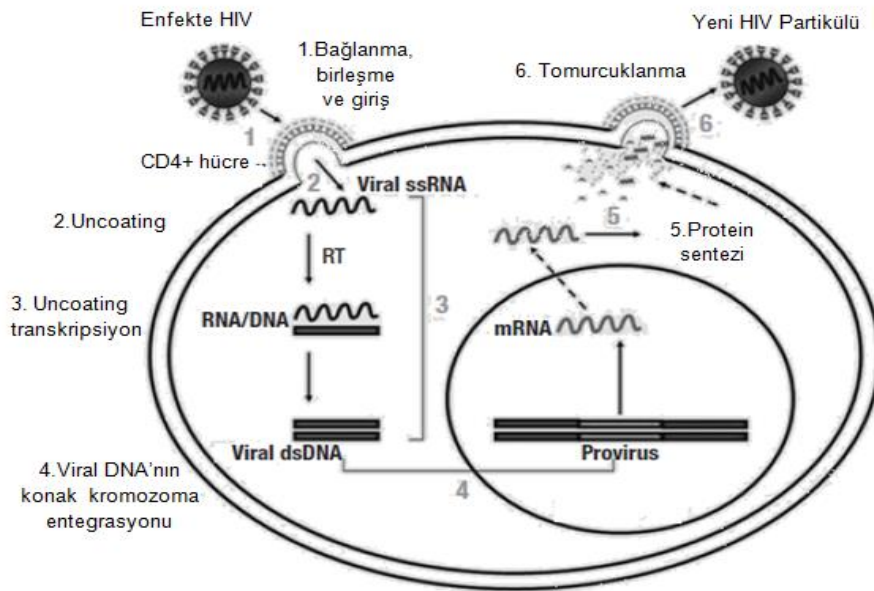
Şekil 2.3. HIV Tropizmi (17)

İkinci Basamak: “Uncoating” adı da verilen bu aşamada, virüs çekirdeğini hedef hücrenin sitoplazmasına çıkararak viral RNA’sını serbest hale getirir. Virüs, reverse transkriptaz ve integraz enzimlerini kullanarak viral RNA’yı tek iplikli proviral DNA’ya çevirir.

Üçüncü Basamak: Bu aşamada tek iplikli proviral DNA, konak hücre genomuna integre olacak şekli olan, lineer çift iplikli DNA haline getirilir. Tek iplikli RNA’dan DNA meydana gelmesi ve kopyalanan RNA’nın uzaklaştırılması gibi olaylar, virüs ve konak hücre enzimleri arasındaki etkileşimlere dayanan karışık bir dizi yapılar tarafından gerçekleştirilir. Bu aşama ters transkripsiyon olarak anılır (14, 16, 18) .

Dördüncü Basamak: Bu aşamada yeni sentezlenen çift zincirli DNA, integraz enziminin konak DNA’sını keserek sağladığı iki tane yapışkan 3’ ucunu kullanarak hücre çekirdeğine entegre olur. HIV’in konak hücre genomuna entegre olmuş bu hâli “provirüs” olarak adlandırılır. Proviral DNA, normal hücre genomunun bir parçası gibi mitotik hücre bölünmesinde defalarca replike olabileceği gibi uzunca bir vakit bu hâliyle de kalabilir (14, 16, 18) .

Beşinci Basamak: Virüsün kendi proteinlerini sentezlemeye başladığı aşamadır. Bunun için öncelikle virüs, proviral DNA'sını bir mRNA'ya transkripte eder. Genomik viral RNA ve m-RNA'lar, proviral DNA'dan "hüresel polimeraz-II" vasıtasıyla sentezlenir (17, 19) . Bunun sonucunda "tat" ve "rev" genleri sentezlenmeye başlanır. "Tat", transaktivasyon yanıt bölgesine (TAR) bağlanarak uzun RNA transkriptlerinin oluşmasını sağlar. Bu esnada viral mRNA sitoplazmaya göç ederek yeni virionların yapısal proteinlerinin sentezini başlatır. "Tat"ın eksik olduğu virüsler çoğalamazlar. "Pol" ve "gag" genleri tarafından kodlanan proteinler virüs partikülünün çekirdeğinin olgunlaşmasını sağlar ve "env" geni viral zarftaki glikoprotein çıkıntılarının meydana gelmesinde rol oynar. Bu çıkıntılardan olan gp160, HIV-1 proteaz enzimi aracılığı ile gp120 ve gp41'e ayrılır. Bu ayrılma infeksiyöz viral partiküllerin gelişimi açısından gereklidir. Yeni virüs partiküllerinin oluşumu için iki viral RNA zinciri replikasyon enzimleri aracılığıyla ilişkiye girerken çekirdek proteinleri onların etrafında şekillenerek virüsün kapsidini meydana getirir. Transmembran proteini olan gp41 virüse membranlar arası füzyon yapma kabiliyeti sağlayarak viral zarf ve konak hücre membran birleşiminde rol oynar (1, 16, 17, 19) .



Şekil 2.4. Viral Replikasyonun Altı Basamağı (14)

Altıncı Basamak: Tomurcuklanma viral replikasyonun son aşamasıdır ve konak hücre zarının kolesterol ve glikolipid bakımından zengin bölgelerinde

gerçekleşir. Olgun olmayan viral partiküller hücre yüzeyine doğru göç ederken virüs proteaz enzimi aracılığıyla konak hücrenin duvarına tomurcuklanır ve böylece zarfi olan yeni bir HIV-1 viral partikülü gelişir (14) . Viral replikasyonun altı basamağı Şekil 2.4'te verilmiştir.

2.2.3. HIV-1 İnfeksiyonunun İmmünopatogenezi

HIV-1 infeksiyonunun patogenezi ve AIDS'e ilerlemesi infeksiyon ajanı olan virüs suşunun özellikleri ve konağın virüse verdiği cevaba bağlı olarak değişiklik gösterir. HIV-1 ile infekte olan kişiler hücrel ve humoral bağışıklık cevabı verirler ancak bu yanıt hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın ilerlemesini durduramaz. Hücrel cevap CD4+ ve CD8+ T-Lenfositler aracılığı ile olur. Bu hücreler direk olarak infekte hücreleri tanıyıp öldürerek, dolaylı yoldan ise çözünür antiviral kemokinler üreterek virüsün replikasyonunu önlemeye çalışır (20) .

Hastalığın en yaygın bulaşma şekli olan heteroseksüel cinsel temas esnasında serviks mukozası ilk infekte olan bölgedir. Buradaki dendritik hücreler ve CD4+ T-Lenfositler virüs ile infekte olduktan sonra virüsün bölgesel lenf nodlarına ve kan dolaşımına taşınmasında aracı olurlar (21) . İnfekte olan hücrelerin çoğu lizise uğrar. Lizise uğramayan hücrelerde ise latent infeksiyon gelişir. İnfeksiyondan 10-12 gün sonra viremi gelişir ve virüs kanda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) amplifikasyon yöntemleri vasıtasıyla saptanabilir (22) .

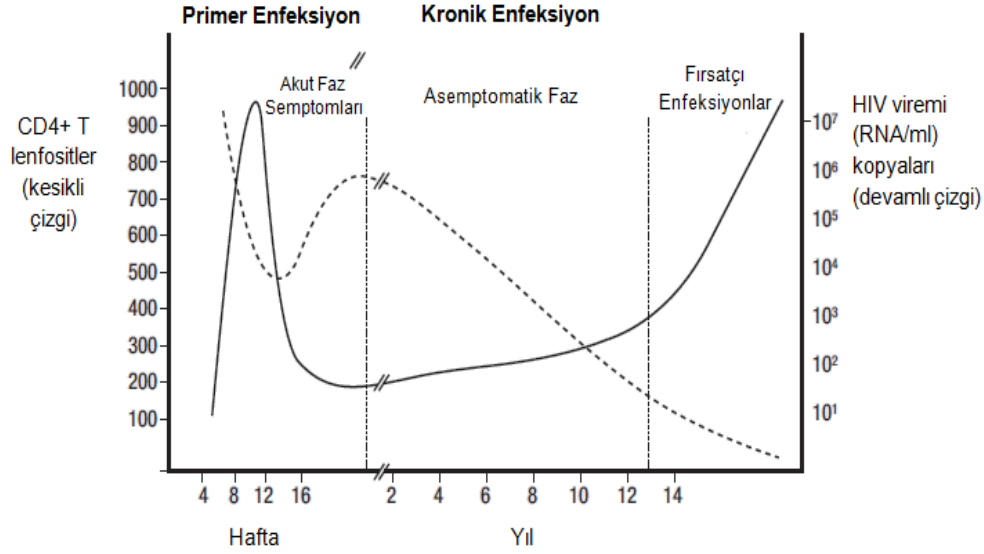
İnfekte olan bireyin plazmasında vireminin başlaması hastalığın seyrinde önemli bir noktadır çünkü infekte bireyin artık bulaştırıcı olduğu anlamına gelir. Plazmada HIV-RNA düzeyi serokonversiyon döneminde hızlı bir şekilde milimetre küpte yüz milyon kopyaya kadar yükselebilir. Konağın humoral ve hücrel savunma mekanizmaların devreye girmesi sayesinde bu alevli viremi dönemi kısa sürede kısmen kontrol altına alınır. İlerleyen haftalarda viremi düzeyi azalarak kararlı bir noktaya ulaşır (23) . HIV-RNA'nın hızlı pikinden sonra serokonversiyona kadar yaklaşık 3-4 haftalık bir süreç geçer. İnfeksiyonun var olduğu ancak standart tanı yöntemleri ile saptanamadığı bu döneme pencere dönemi denir. Bazı bireylerde bu süre üç ay kadar sürebilir (24) . Günümüzde yeni geliştirilen tanı yöntemleri sayesinde pencere döneminin ikinci haftasından itibaren infeksiyon serolojik olarak tespit edilebilmektedir.

HIV ile temastan sonra günler veya haftalar içinde infekte bireylerin çoğunda grip veya mononükleozis benzeri ateş, makulopapüler döküntü, oral aft, lenfadenopati, artralji, farenjit, miyalji, kilo kaybı ve halsizlik gibi bulgular gözlenebilir. Bu klinik şikayetler çok çeşitlidir ve şiddetleri ne kadar fazlaysa hastalığın AIDS safhasına ilerlemesi o kadar çabuk olmaktadır (25, 26) . Primer HIV enfeksiyonunun akut semptomatik dönemi yaklaşık 7-14 gün sürer. Bu bulguların varlığına akut retroviral sendrom denilir. Bu dönemde CD4+ T-Lenfosit sayısında hızlı bir düşüş gözlenir. Bağışıklık cevabının gelişmesi ile CD4+ T-Lenfosit sayısı tekrar yükselir ancak HIV ile temas öncesindeki seviyeye ulaşamaz. Artık bu CD4+ T-Lenfositlerin ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonel immün cevap kapasitesinde HIV enfeksiyonuna ikincil olarak azalma gelişmiştir (27, 28) .

Akut enfeksiyonun gözlenmesinden birkaç hafta sonra infekte birey asemptomatik safhaya girer. Bu safhada hastaların bir kısmında persistan generalize lenfadenopati (PGL) gelişir. PGL'in klinik özelliği, başka bir nedene bağlı olmaksızın, 3-6 ay süreyle inguinal bölge dışında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinde büyümüş lenf bezlerinin varlığıdır. Bu döneme kronik HIV enfeksiyonu denir ve özelliği antikör bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) mekanizması aracılığı ile aktive olan T- Lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin, HIV ile infekte olmuş hücreleri tanınması ve nötralize etmeye başlamasıdır (29) . Bütün savunma mekanizmalarına karşın HIV çoğalmaya devam ederek kronik sistemik bir inflamasyon yaratır. Virüsün bu yeteneğinin ardında mutasyon kapasitesi ve lenfoid dokularda rezervuar görevi gören ve antijenik yanıt oluşturma potansiyeli düşük olan hücrelerde yaşayabilmesi vardır. Böylece virüs bağışıklık sisteminin kontrolünden kaçarak dönem dönem viremilere yol açarak çoğalmaya ve yayılmaya devam eder. Bazı bireylerde HIV viremi uzun yıllarca saptanamayacak kadar düşük düzeyde devam edebilir, bu bireylere “seçkin kontrolcüler” denilmektedir (30) .

Asemptomatik dönem esnasında HIV ilişkili patolojik etkiler devam ederek CD4+ T-Lenfositlerin sayısında ve bağışıklık sisteminin kapasitesinde tedricen bir azalma gözlenir. Hastalık ilerleme kaydederken lenfoid dokular haraplanır. Bu haraplanma devam eden viral replikasyona ve immün hücrelerin kronik olarak uyarılmasına bağlıdır. Özellikle bu dönemde barsağın lamina propriasında ve submukozasında yüksek düzeyde virüs replikasyonu olur ve virüs barsağı drene eden

lenf nodlarına ulaşarak buradaki CD4+ T-Lenfositlerin sayıca azalmasına yol açar (31-33) . HIV enfeksiyonunun klinik seyri Şekil 2.5'te verilmiştir.



Şekil 2.5. HIV Enfeksiyonunun Klinik Seyri (14)

Eğer konak virüsün replikasyonunu sınırlandıramaz ve mukoza ilişkili lenfoid dokulardaki ve lenf nodlarındaki hafıza T hücrelerinin havuzunu yeniden inşa edemezse hastalık fırsatçı enfeksiyonların daha sık görüldüğü AIDS aşamasına ilerlerleyerek hayati tehlike teşkil etmeye başlar. AIDS aşamasında CD4+ T-Lenfositlerin sayısı düşmeye devam eder ve sıklıkla anemi ve lenfopeni saptanır. HIV/ AIDS Ortak Birleşmiş Milletler Programı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (UNAIDS/ DSÖ) hesaplamalarına göre tedavi edilmediği takdirde HIV enfeksiyonunun başlangıcından AIDS ilişkili bir nedenden ölüme kadar geçen ortalama zaman yaklaşık on bir yıldır (14) .

2.2.4. HIV-1 Test ve Tanı Yöntemleri

İnfeksiyonun başlangıcından sonra serokonversiyon süresi 3-4 haftadır. Bu süreden itibaren hastalığın son evresine kadar HIV'ı başta plazma olmak üzere hastanın çeşitli vücut sıvılarında mümkündür. İnfekte bireylerde viral RNA'nın yanısıra proviral DNA da saptanabilir. Altı aydan uzun süreyle antikor yanıtı saptanmayan hastalarda HIV enfeksiyonu gelişimi çok nadirdir. Asemptomatik

dönemde virüs; kandan, cinsel sıvılardan ve serviksten izole edilebilir. Serolojik olarak HIV enfeksiyonunu takiben serumda saptanabilen ilk antijen p24'tür. Serokonversiyon meydana gelmeye başladığında hem gp120, hem de gp24 antijenlerine karşı antikorlar oluşur (16, 19) .

HIV enfeksiyonunun tanısında öncelikle Enzim Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılmaktadır. Duyarlı, hızlı ve ucuz olması ELISA'nın HIV enfeksiyonunun tespitinde standart yöntem olmasını sağlamıştır. Yanlış pozitif test sonuçları oldukça az oranda gözlenir. Gelişmiş ülkelerde kan ürünleri ve hasta taramasında altın standart olarak kullanılmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü % 98 civarındadır. ELISA için genellikle immobilize edilmiş HIV antijeni ile kompetitif olmayan indirek boyama yöntemi kullanılmaktadır (19, 34) .

Reaktif bir ELISA sonucu en yaygın olarak kullanılan doğrulama testi olan Western Blot (WB) ile doğrulanabilir. Pozitif bir WB, CDC tarafından p24, gp41, gp120/gp160 bantlarından herhangi ikisinin bulunması olarak tanımlanmıştır (1, 16) .

ELISA testi hastanın bulaştırıcı olduğu "pencere döneminde" negatif sonuç verebilir. Klinik olarak primer HIV enfeksiyonu şüphesi varsa Nükleik Asit Testleri (NAT) uygulanmalıdır. Kalitatif HIV-DNA tayini pencere döneminde antikor testleriyle kesin sonuç alınamayan hastalarda uygulanabilir. Günümüzde çeşitli ticari firmalar hastanın kendisinin uygulayabileceği bir takım hızlı testler üretmektedir. Bu tür testlerin pozitif çıkması durumunda bu sonuçlar serolojik olarak doğrulanmalıdır (16, 34) .

Virüs izolasyonu ve kültürü, aktif enfeksiyonu göstermek için en kesin tanıdır ancak zaman alıcı ve masraflı olduğu için rutinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Hastadan alınan klinik örneğin HIV üremesine uygun olan hücre kültürüne ekimi sonrasında virüs üremesinin takibi p24 antijeni aktivitesinin düzenli ölçümü ile yapılır (19) .

HIV-RNA düzeyleri, hastalığın takibinde ve tedavi yanıtını izlemede önemlidir. Ayrıca antiviral tedavinin etkinliğinin izlenmesinde değerlidir. Serumda HIV-RNA düzeyini saptamak için kullanılacak üç yöntem şunlardır; RT-PCR, dallı DNA (bDNA) ve nükleik asit sekansı bazlı amplifikasyon assay'i (NASBA). Günümüzde kantitatif testlerin duyarlılık sınırları mililitrede 20 kopyayı saptayabilecek kadar yükselmiştir (35) .

CD4 hücre sayımı, bir milimetre küp kanda bulunan CD4 hücre sayısıdır. Hastalığın evrelendirilmesinde önemli rol oynar. Tedaviye başlama kararı ve fırsatçı infeksiyon gelişiminin tahmini açısından klinik önemi vardır (1, 35).

2.3. Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu

CDC'nin 1993 yılında hazırladığı ve günümüzde hâlâ kullanılan klasifikasyon sisteminde, HIV pozitif hastalar CD4+ T-Lenfosit sayılarına ve klinik bulgularına göre sınıflandırılmaktadır. Tablo 2.7. ve 2.8.'de CDC'nin klasifikasyon sistemi detaylı olarak verilmiştir.

Hastalar klinik bulgularına göre üç kategoriye ayrılır;

Kategori A: Asemptomatik akut HIV infeksiyonu veya persistan generalize lenfadenopati (PGL).

Kategori B: Kategori C'ye girmeyen semptomatik HIV hastalığı.

Kategori C: AIDS süreyans olgu tanımında yer alan klinik tablolarıdır.

Hastalar CD4+ T-Lenfosit düzeylerine göre de üçe ayrılır;

1: 500/mm³ ve üzerinde olanlar.

2: 200-499/mm³ arasında olanlar.

3: 200/mm³'ün altında olanlar.

Bu sınıflamaya göre A3, B3, C1, C2, C3 kategorisine giren hastalar AIDS olarak tanımlanmaktadır. Hayatlarında bir kez bile A3, B3 veya C kategorisindeki bir klinik tabloya sahip olmuş olan hastalar sonradan asemptomatik olsalar bile ömür boyu AIDS kategorisinde sınıflandırılırlar (1, 36)

Tablo 2.7. 1993 CDC Klasifikasyonu (1, 36)

CD4+ sayısı (/mm ³)	Kategori		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Tablo 2.8. 1993 CDC Klinik Kategoriler (1, 36)**Kategori A**

Asemptomatik HIV infeksiyonu

Persistan generalize lenfadenopati

Akut retroviral sendrom

Kategori B

Basiller anjiomatosis

Orofaringeal ya da persistant/rekürren vulvovajinal kandidiasis

Servikal displazi

1 aydan uzun süren ateş ya da ishal tablosu

Oral hairy lökoplaki

En az iki kez olan ya da birden fazla dermatomu tutan herpes zoster

İdiyopatik trombositopenik purpura

Özellikle tuboovarian apse ile komplike olmuş pelvik inflamatuvar hastalık tablosu

Periferel nöropati

Kategori C

Özefajiyal, bronşial, trakeal ya da akciğer kandidiasisi

İnvaziv serviks kanseri

Dissemine ya da ekstrapulmoner coccidiomycosis

Ekstrapulmoner cryptococcosis

Kronik intestinal cryptosporidiosis

Dalak, karaciğer, lenf bezleri dışında sitomegalovirüs (CMV) hastalığı

CMV retinitisi, görme kaybı ile

HIV ilişkili ensefalopati

Herpes simplekse bağlı 1 aydan uzun süren kronik ülserler ya da bronşit, özefajit, pnömoni tablosu

Dissemine ya da ekstrapulmoner histoplasmosis

Kronik intestinal isosporiosis

Kaposi sarkomu

Burkitt lenfoma, immunoblastik lenfoma, primer beyin lenfoması

Dissemine ya da ekstrapulmoner *Mycobacterium avium complex* ya da *M. kansasii*
M. tuberculosis, pulmoner ya da ekstrapulmoner

Tablo 2.8. Devam

Dissemine ya da ekstrapulmoner diğer Mycobacterium türleri

Pneumocystis jiroveci pnömonisi

Pnömoni, rekürren (1 yılda birden fazla kez)

Progresif multifokal lökoensefalopati

Salmonella sepsisi, rekürren

Beyin toksoplazmozunu

HIV'a bağlı erime (wasting) sendromu

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

CDC tarafından 1997 yılında, AIDS sürveyans olgu tanımında yer alan durumların sıklıkları incelenmiş ve hastalarda en sık olarak PCP (% 38) saptanmıştır. HIV'a bağlı erime (wasting) sendromu % 18 oranında gözlemlenmiş, ayrıca özefajiyal, bronşial ya da akciğer kandidiasisi ile de karşılaşıldığını bildirmiştir. HIV'a bağlı erime (wasting) sendromu; semptomları izah edecek eşlik eden başka bir hastalık olmamasına karşın bir aydan uzun süredir devam eden ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$), ishal ve vücut ağırlığının % 10'undan fazlasının kaybı ile tanımlanır. Bu sendrom genellikle ilerlemiş HIV enfeksiyonunun bir göstergesidir (36, 37) .

CDC'nin 1993 yılında yayınladığı klasifikasyon sistemi, antiretroviral tedavi etkinliğinin belirgin olarak arttığı günümüzde eski klinik önemini kaybetmeye başlamıştır. Günümüzde CD4+ T-Lenfosit sayısı kadar, hastanın HIV plazma viral yükü de klinik olarak önem arz etmektedir (36) .

2.3.1. AIDS Klinik Bulguları ve Fırsatçı İnfeksiyonlar

HIV enfeksiyonu kronik ve sistemik bir hastalıktır. Vücudun bütün sistemlerinde hastalık ile ilgili tutulum gözlenebilir.

Gastrointestinal sistem (GİS): GİS'de başlıca oral lezyonlar gözlenir. Yumuşak damakta, bukkal mukoza ve tonsiller üzerinde kandida enfeksiyonu gelişebilir. Oral hairy lökoplaki ise sıklıkla dil kenarında yerleşmiş düzensiz kenarlı, beyaz plaklar ile karakterizedir. İlerlemiş HIV/AIDS hastalarında ciddi gingivitis ve periodontitis eşlik edebilir. Disfaji, odinofaji ve retrosternal göğüs ağrısı gibi özefagusu ait yakınmalar görülme sıklığı sırasına göre; kandida, CMV, HSV özefajitine bağlı olabilir. HIV pozitif hastalarda gastrik fonksiyonlarda bozulma ve

hipoklorhidri görülebilir. Anoreksi, bulantı ve kusma da sıklıkla karşılan GİS bulgularındandır (36, 38) .

HIV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme gözlenmesi durumunda akla ilk sırada viral hepatitler, ilaç yan etkileri (özellikle nevirapin, stavudin ve ritonavir) ve maligniteler gelmelidir. Ortak bulaş yolları nedeni ile hepatit B ve C, HIV'a eşlik edebilir. Bu nedenle tüm HIV pozitif hastalar hepatit B yönünden araştırılmalı ve gerekli olduğu durumlarda 3 doz aşılama yapılmalıdır. Ayrıca duyarlı olduğu saptanan tüm hastalara 6 ay ara ile iki doz hepatit A aşısı da yapılmalıdır. HIV pozitif hastalarda hepatit C enfeksiyonunun olağandan hızlı bir seyir gösterebildiği akılda tutulmalıdır. Hastalar tanı aldığı an hepatit C için de tetkik edilmelidir. Üst kadran ağrısı, ateş ile beraber alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde yükselme gözlenen hastalarda akla ilerlemiş hastalıkla birlikte görülen kolanjiopati tablosu gelmelidir. Bu tabloya sebep olan en sık etken *Cryptosporidium*'dur (36, 39) .

HIV enfekte hastalarda en sık karşılaşılan akut ishal etkenleri arasında *C. difficile*, *Salmonella spp.* ve enterik virüsler yer alır. CD4+ hücre sayısının $200/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi ile beraber kronik ishale yol açan *Cryptosporidium* ve CMV gibi patojenlere daha sık rastlanılmaya başlanır. İshal etkeni olan ajan hastaların % 20-30'unda tanımlanamaz (40, 41) .

Solunum sistemi: Pulmoner komplikasyonlar HIV enfeksiyonu seyrinde önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Pnömoni tablosuna yol açan en sık etkenler; *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'tur. Bakteriyel pnömoni insidansı HIV negatiflerde 0.9/100 kişi-yıl iken HIV pozitiflerde 5.5/100 kişi-yıl olarak bulunmuştur. Tercihen CD4+ hücre sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde iken hastalara pnömokok aşısı önerilir fakat *H. influenzae* tip b (Hib) aşısının rutin olarak uygulanmamaktadır. Ayrıca tüm hastalara her yıl inaktive influenza aşısı yapılmalıdır (42, 43) . CD4+ hücre sayılarına göre olası pnömoni etkenleri Tablo 2.9'da verilmiştir.

Tablo 2.9. CD4+ Hücre Düzeylerine Göre Olası Pnömoni Etkenleri (42, 43)

CD4+	>200/mm ³	<i>S. pneumonia</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. aureus</i> , Influenza
CD4+	50-200/mm ³	Yukarıdakiler ve <i>P. jiroveci</i> , Kriptokokoz, <i>Nocardia</i> spp., <i>M. kansasii</i> , Kaposi sarkomu
CD4+	<50/mm ³	Yukarıdakiler ve <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , MAC, CMV

CMV: Sitomegalovirüs, MAC: *Mycobacterium Avium Kompleks*

Günümüzde *P. carinii*, *P. jiroveci* olarak adlandırılmış olsa da PCP kısaltması hâlen kullanılmaktadır. PCP olgularının büyük bir kısmı hastalığın ileri evrelerinde, CD4+ hücre sayısı 200/mm³'ün altında indiğinde gözlenir. PCP; nefes darlığı, ateş ve produktif olmayan öksürük ile karakterize bir interstisyel pnömoni tablosuna neden olmaktadır. Sıklıkla balgam yoktur, hemoptizi nadirdir ve göğüste ağrı şikayeti olabilir. Akciğer görüntülemesinde sıklıkla perihiler bölgeden başlayan bilateral yaygın bir infiltrasyon görülse de hiçbir radyolojik görüntü patognomonik değildir. Bronkoskopi ile alınan sıvının incelenmesinin, PCP tanısında duyarlılığı % 95'e yakındır. PCP izleminde; hipoksemi varlığı, akciğerde ileri derecede bilateral tutulum olması, eşlik eden diğer pulmoner infeksiyonların varlığı ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Profilakside tercih edilen ilaç trimetoprim sülfametoksazoldür (TMP-SMZ). Profilaksi, CD4+ hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün altına inince veya bunun bir göstergesi olan orofarengeal kandidiyazis varlığında başlanmalı ve CD4+ hücre sayısı 200/mm³'ün altında kaldığı sürece kesilmemelidir. Benzer biçimde PCP geçiren hastalarda rekürrens sık gözleendiğinden, tedavi sonrası sekonder profilaksi uygulanmalıdır. Doz her iki durum için de günde tek sefer 160/800 mg'dır. Primer ya da sekonder profilaksinin kesilmesi için CD4+ hücre sayısının en az 3 ay süreyle 200'ün üzerinde olduğunun görülmesi gerekmektedir. CD4+ hücre sayısı 200/mm³'ün altına indiği takdirde profilaksi yeniden başlanmalıdır. Profilaksi hastalığın görülme insidansını azaltmaktadır. Tedavide de ilk seçenek yine TMP-SMZ'dür (1, 13, 38) .

Sinir sistemi: HIV infeksiyonunun seyrinde santral ve periferik sinir sistemini tutan nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Olguların % 40-70'inde yakınmalı nörolojik bozukluklar görülmektedir (44) . Toksoplazma ensefelati (TE), HIV/AIDS epidemisinin başlangıç yıllarında en sık görülen serebral kitle lezyonu

olmasına rağmen PCP profilaksisi amaçlı verilen TMP-SMZ'un toksoplazmaya da karşı etkili olması nedeniyle, sıklığında azalma gözlenmiştir. TE, CD4+ hücre sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda % 10-50 arasında değişen bir sıklıkta gözlenir. Primer infeksiyondan ziyade latent infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişir. Birkaç hafta içerisinde gelişen ateş, baş ağrısı, konfüzyon, epileptik nöbet ve fokal nörolojik defisitler ile kendini gösterir (43, 45) .

TE olan hastaların serumlarında genellikle IgG sınıfı antikorlar pozitif saptanır ancak IgM negatiftir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ikiden fazla halka şeklinde kontrastlanan lezyon olması, ateş varlığı, fokal defisit varlığı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) anti-toksoplazma IgG pozitifliği TE tanısını destekler. Tanıda; görüntüleme, BOS'dan yapılan serolojik testler, PCR ile T. gondii için kanıt bulunması ve tedaviye yanıt alınması yardımcıdır. HIV pozitif hastaların, latent T. gondii infeksiyonu açısından toksoplazma IgG antikorları incelenmelidir. Seropozitif hastalara, CD4+ düzeyleri $100 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ 'ün altına indiği takdirde profilaksi başlanmalıdır. PCP profilaksisi için önerilen TMP-SMZ, aynı dozda toksoplazma için de kullanılabilir. Üç aydan uzun süre ile CD4+ sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan hastalarda profilaksi kesilebilir. TE geçiren hastalara ömürleri boyunca sekonder profilaksi uygulanmalıdır. Tercih edilen rejim primetamin, sülfadiazin ve lökovorin kombinasyonudur. Sekonder profilaksiye hastanın CD4+ hücre sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktıktan sonra en az 6 ay süreyle daha devam edilmelidir (46, 47) .

Progressif multifokal lökoensefalopati (PML), etkeni JC virüs olan bir hastalıktır. İnsanların büyük bir çoğunluğu yaşamlarının erken dönemlerinde JC virüs ile karşılaşır. CD4+ T-lenfosit sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan AIDS hastalarında reaktivasyon riski mevcuttur (48) . Diğer infeksiyonların aksine, etkin ART uygulanmaya başladığı dönemden sonra sıklığı hafifçe artmıştır. Hastalığın kliniğinde ateş olması beklenmez. Kognitif disfonksiyon, demans, afazi, kranial sinir felçleri, ataksi, hemiparezi ile seyrederek aylar içinde ilerleyici bir seyir gösterir. BOS bulguları normaldir. Kesin tanı için biyopsi gerekir (36) .

Sitomegalovirüs ensefaliti (CMVE), genellikle CD4+ hücre sayısının $50/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu hastalarda, korioretinit, özeftajit, kolit gibi diğer CMV infeksiyonları ile beraber görülür. Ensefalit tablosu; hızla ilerleyen delirium, kranial sinir felçleri, ataksi ve nistagmus ile karakterizedir. CMV, HIV/AIDS hastalarında alt

ekstremitelerde kuvvet kaybı, spastisite, arefleksi, hipoestesi ve üriner retansiyon ile karakterize bir radikülopati tablosu da yapabilir. CMV retiniti ise HIV/AIDS hastalarında % 40 oranında gözlenmektedir. Genellikle tek taraflı başlar ve oftalmolojik muayenede sarı beyaz granüler alanlar, perivasküler eksuda, intravitreal implantlar ve kanamalar gözlenebilir. Tedavide gansiklovir ve foskarnet tercih edilebilir (13, 38) .

Cryptococcus neoformans, HIV enfeksiyonu seyrinde en sık karşılaşılan fırsatçı menenjit etkeni olmasına karşın etkin antiretroviral tedavinin keşfinden sonra görülme sıklığı azalmıştır. Bu mantarın vücuda giriş yeri akciğerlerdir ve hastaların bir kısmında pnömoni de görülebilir. Sıklıkla, CD4+ hücre sayısı 100/mm³'ün altında olan hastalarda; baş ağrısı, bulantı, denge bozukluğu, irritabilite, konfüzyon ve 39°C'ye varabilen ateş gibi belirtilerle başlar. Ense sertliği minimaldir veya yoktur. BOS bulguları arasında, artmış protein düzeyi ve mononükleer pleositoz vardır. Kan kültüründe % 50-70, BOS kültüründe % 95 oranında etken üretilebilir. Serum ve BOS'ta ise kriptokokal antijen % 95 oranında pozitif olarak saptanır. Klasik yöntem olan BOS'un çini mürekkebi ile incelenmesi % 60-80 arasında pozitif sonuç verir. *Cryptococcus neoformans* için antifungallerle primer profilaksi yapılabilir de rutinde kullanımı önerilmemektedir (43, 46) .

HIV ensefalopatisi, SSS'nin HIV ile enfeksiyonu sonucu gelişir ve tedavi edilmeyen HIV infekte hastaların % 15-20'sinde görülmektedir. HIV demansı ya da AIDS demans kompleksi olarak da isimlendirilir. İleri evre hastalıkta, CD4+ hücre sayısı 200/mm³'ün altına indiği takdirde görülme sıklığında artış olmaktadır. Beyinde, makrofajlar ve mikroglial hücrelerde yüksek düzeyde HIV replikasyonu saptanır. Klinikte; kognitif, davranışsal ve motor fonksiyonlarda bozulma gözlenir. Başlangıçta unutkanlık, mental yavaşlama, konsantrasyonda azalma, apati, sosyal anlamda geri çekilme, içe kapanma gibi belirtiler ile yürümede dengesizlik ve azalmış el koordinasyonu gibi motor fonksiyonlarda bozulma izlenir. Haftalar içinde ilerleyen tablo oryantasyon, hafıza ve kognitif fonksiyonları etkileyen ağır bir subkortikal demans ve mutizm ile sonlanır. ART öncesi dönemde ortalama altı ay içinde ölümle sonuçlanan bu tablonun, etkin antiretroviral tedavi sonrası görülme sıklığı azalmıştır (36, 49, 50) .

HIV ile ilişkili myelopati olarak da bilinen vakuolar myelopati ve distal

simetrik sensorimotor periferel nöropati başta olmak üzere diğer periferel nöropatiler de HIV infekte hastalarda karşılaşılabilen diğer nörolojik komplikasyonlar arasında sayılabilir (36) .

Cilt bulguları: HIV enfeksiyonunun farklı evrelerinde farklı deri hastalıklarıyla karşılaşılır. Akut HIV enfeksiyonunun 1-3. haftalarında gövde ve üst ekstremitelerde görülen 0.5-1 cm'lik makülopapüler döküntüler, hastalığın cilt tutulumunun ilk örneğini oluşturur. *S. aureus*'un etken olduğu follikülit, sellülit ve ektima gibi klinik tablolar görülebilir. Human papilloma virüse (HPV) bağlı kondiloma aküminata ve bir Poxvirus enfeksiyonu olan molluscum contagiosum bu hastalarda sağlıklı bireylere göre daha sık oranda görülür. HSV ve herpes zoster virüse bağlı enfeksiyonlar da sıklıkla gözlenir (1, 51) .

Kutanöz kandidiyazis ve dermatofitlerin etken olduğu tinea corporis, cruris, ingularis, pedis ve onikomikoz tabloları ile karşılaşılabilir. Ayrıca atopik dermatit, psoriasis gibi tablolarla da sıklıkla karşılaşılır. Boyutu 1 cm'den küçük, kaşıntılı, hiperpigmente, hiperkeratotik papül ve nodüllerle seyreden ve HIV/AIDS hastalığının ileri evrelerinde görülen prurigo nodularis tablosu arthropod ısırıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Skalp, yüz, kulak arkası, presternal yerleşimli, düzensiz sınırlı eritematöz plaklarla karakterize seboreik dermatit HIV enfeksiyonu seyrinde gözlenebilen bir başka dermatolojik hastalıktır (36, 43, 51) .

Üriner sistem: HIV ilişkili nefropati (HIV-AN) gözlenebilir. Bu tabloda histolojik olarak; tübüler dilatasyon ve atrofiyle beraber interstisyel fibrozisin de eşlik ettiği fokal segmental glomeruloskleroz gözlenir. Klinikte genellikle nefrotik düzeyde proteinüri saptanırken ultrasonografik incelemede normal veya normalden büyük boyutlarda ekodansitesi artmış böbrekler izlenir. Aylar hatta haftalar içinde son dönem yetmezliğine doğru ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu gelişir. HIV pozitif hastalarda HIV-AN dışında, HIV ilişkili immün aracılı glomerulonefrit, membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit ve tedavide kullanılan nefrotoksik ilaçlara bağlı renal patolojiler de görülebilir (52, 53) .

Hematolojik sistem: Anemi HIV infekte hastalarda sıklıkla görülür. Kemik iliğini infiltre eden lenfoma gibi tümörler, parvovirus B19 enfeksiyonu, demir ve vitamin eksiklikleri, ilaç ilişkili kemik iliği baskılanması ve ilaç ilişkili hemoliz gibi nedenler anemiye yol açabilirler (36, 54) . Anemi HIV'a bağlı ise kronik hastalık

anemisi şeklinde görülür. Trombositopeni nedenleri arasında kemik iliği kök hücrelerinin HIV ile infeksiyonu ve başta TMP-SMZ olmak üzere kullanılan çeşitli ilaçlar nedeniyle görülebilen immün trombositopenik purpura (ITP) ile ateş, nörolojik değişiklikler, renal yetmezlik ile seyreden trombotik trombositopenik purpura (TTP) tabloları yer alır.

Kardiyak sistem: Dilate kardiyomyopati (DKMP), HIV infekte hastalarda kalp yetmezliğinin önemli bir nedenidir. DKMP, myokardit yapabilen çeşitli infeksiyöz etkenler nedeniyle gelişebileceği gibi, HIV'in kendisi nedeniyle de gelişebilir. Hastalar, nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma, periferik ödem gibi semptom ve bulgularıyla tanı alırlar. Akut perikardial tamponad ve konstriktif perikardit gibi çeşitli perikardit tabloları görülebilir. Perikardial efüzyon, HIV ve diğer viral etkenlerle ya da *M. tuberculosis*'e bağlı olarak gelişebilir (55, 56) .

2.3.2. AIDS ve Tüberküloz

Tüberküloz (TB) ve HIV'in küresel boyuttaki çifte epidemisi günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir (57) . Tüberküloz kontrolü ile ilgili olarak “Bin Yıl Kalkınma” ve “TB’yi Durdurma Ortaklığı” programlarının hedefleri; 2015 yılına kadar insidansın azaltılması, prevalans ve mortalitenin 1990’daki seviyelerinin yarısına düşürülmesi, yayma pozitif yeni akciğer TB hastalarının en az % 70’inin kalite kontrollü bakteriyolojik muayene ile tespit edilmesi ve yayma pozitif yeni akciğer TB hastalarının en az % 85’inin başarı ile tedavi edilmesidir.

Dünya Sağlık Örgütü’nün tüberküloz ile alakalı hedefi 2015 yılına kadar insidans hızındaki artışın durdurularak geriye çevrilmesidir. Ülkemizde 1990-1997 yılları arasında yüz binde 58 olan TB insidans hızı, 1998 yılında yüz binde 54’e düşmüştür. 1998 yılından itibaren azalma trendi devam etmekte olup 2009 yılında insidans yüz binde 29’a kadar düşmüştür. “Dünya Sağlık Örgütü Küresel Tüberküloz Kontrolü 2010 Raporu” verilerine göre ülkemizin de içinde yer aldığı DSÖ Avrupa Bölgesi’nde 2009 yılı tüberküloz insidansı ortalaması yüz binde 47 iken, Türkiye’nin tüberküloz insidansı yüz binde 29’dur. Dünya genelinde 2009 yılı tüberküloz insidansı ortalaması ise yüz binde 137’dir (58) . Türkiye’ye ait TB hakkındaki bazı istatistiksel veriler Tablo 2.10 ve 2.11’de sunulmuştur.

Tablo 2.10. Verem Savaşı Dispanserleri Kayıtlarına Göre TB Hasta Sayısı, Temaslı Muayenesi ve İlaçlı Koruma, 2002-2009 (59)

Yıllar	TB Hasta Sayısı	Temaslı Muayene	İlaçlı Korumaya Alınan	Hasta Başına İlaçlı Korumaya Alınanların Oranı
2002	16.376	72.874	11.142	0,7
2003	17.923	86.887	18.972	1,1
2004	17.510	85.624	13.882	0,8
2005	20.535	101.976	19.664	1,0
2006	20.526	110.017	23.388	1,1
2007	19.694	117.455	23.529	1,2
2008	18.452	124.324	22.595	1,2
2009	17.402	115.421	21.326	1,2

TB: Tüberküloz

Tablo 2.11. Yıllara Göre Yeni Olgu Sayıları ve Olgu Hızları, 2005-2009 (59)

Yıllar	Yıl ortası nüfus	Yeni olgu sayısı	Yeni olgu hızı* (100.000 nüfusta)	Olgu hızı yıllık değişim, % **
2005	72.065.000	18.753	26,0	
2006	72.974.000	18.544	25,4	-2,3
2007	70.586.256	17.781	25,2	-0,9
2008	71.517.100	16.760	23,4	-7,0
2009	72.561.312	15.943	22,0	-6,2

*Yeni olgu hızı: Yeni olgu sayısı / Yıl ortası nüfus x 100.000

**Yıllık yüzde değişim: (O yılın olgu hızı- bir önceki yılın olgu hızı) / Bir önceki yılın olgu hızı x 100

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis kompleks* olarak tanımlanmış bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, çok değişik klinik görünlere sahip kronik ve nekrozitan bir enfeksiyondur. Hastalığın oluşumundan % 97-99 sıklıkta *M. tuberculosis* sorumludur. Basiller, çoğunlukla akciğerlerde hastalık oluşturmalarına rağmen kemikler, eklemler, beyin, böbrekler, sindirim sistemi, omurga gibi organ ve sistemleri de etkileyebilmektedir. TB hastalığı önlenebilen, tedavi ile iyileştirilebilen, toplumsal açıdan önemli bir hastalıktır.

Tüberküloz hastalığı genellikle sessiz bir şekilde başlar. Solunum sistemi bulguları; öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs ağrısı, sırt- yan ağrısı, nefes darlığı ve ses kısıklığıdır. Sistemik bulgular arasında; gece terlemesi, ateş, iştahsızlık, halsizlik,

çabuk yorulma, kilo kaybı bulunur. Semptomlar ve bulgular hastalığın gözlemlendiği organa lokal veya sistemik olabilir.

İlerlemiş HIV enfeksiyonunda TB kliniği tipik değildir. Radyolojik olarak normal bulgular görülebileceği gibi, akciğerlerde yaygın bir tutulum veya sadece orta ve alt zon infiltrasyonları görülebilir. Kavite gelişimi nadirdir, lenf bezi büyümeleri görülebilir. Plevral efüzyon, perikard efüzyonu, menenjit, miliyer tutulum görülebilir. Beyinde ve diğer organlarda apseler gelişebilir (58, 59) .

Gelişmiş ülkelerde TB gelişimi sıklıkla primer enfeksiyonun reaktivasyonu şeklindedir. Primer enfeksiyon nadiren gözlenir. Milier TB, akciğerin bazal kısmının tutulumu ve kemik iliği tutulumu gibi prezentasyonlar sıklıkla HIV pozitif hastalarda gözlenir (60) . HIV enfeksiyonu tüberküloz gelişim riskini arttırmaktadır. Tüberküloz hastalığı da HIV enfeksiyonu olan kişinin prognozunu kötüleştirir.

Dünyada HIV ile yaşayan 34 milyon insanın en az üçte biri latent TB şeklinde enfektedir. HIV pozitif olan hastaların, aktif TB hastalığına yakalanma ihtimali HIV negatif olan bireylere oranla 50-110 kat daha fazladır. Bu oran eğer hasta AIDS evresinde ise 110-170 kata kadar yükselmektedir. TB, HIV ile yaşayan bireylerde, ART alanlar dahil, en sık gözlenen hastalıktır. 2011 yılında, % 79'u Sahra altı Afrika'da olmak üzere 1.1 milyon HIV pozitif hastada yeni TB vakası saptanmıştır. HIV ilişkili ölümlerin dörtte biri TB nedeniyle gerçekleşmektedir ve bu oranla TB, HIV ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Sadece 2011 yılında 430.000 kişi HIV ilişkili TB nedeniyle hayatını kaybetmiştir. HIV ile yaşayan insanları bekleyen önemli bir problem de çoklu ilaç direnci (MDR-TB) ve yaygın ilaç direnci olan (XDR-TB) TB'dir. Dünya genelinde, 2011 itibarıyla, tahmini olarak 310.000 MDR-TB vakası olduğu bildirilmiştir. Geride bıraktığımız on yılda Avrupa'da tedavisi daha zor olan ve mortalite oranı ilaç direnci olmayan TB'ye göre daha yüksek olan MDR-TB ve XDR-TB insidansında artış olmuştur.

TB şüphesi veya tanısı olan her hasta HIV yönünden taranmalıdır. Dünya genelinde 2011 yılında HIV enfeksiyonu tanısı alan 2.5 milyon hastanın sadece % 40'ı HIV yönünden taranmıştır. CD4+ hücre sayısından bağımsız olarak, TB tanısı olan bütün HIV pozitif hastalara ART başlanılmalıdır. HIV ile yaşayan bireylerde aktif TB saptanan hastaların sayısı 2010 yılında dünya genelinde 2.3 milyon iken,

2011 yılında 3.2 milyona yükselmiştir. Bu sayı tüm dünyada HIV ile yaşayan hastaların yaklaşık % 10'udur.

HIV pozitif bireylerde TB açısından hızlı tanı ve tedavi yapılması gerekmektedir. Xpert MTB/RIF hızlı testi TB şüphesi olan bütün HIV pozitif hastalara başlangıçta uygulanması gereken tanı testi olarak belirtilmektedir (57) .

Ticari bir sistem olan Xpert MTB/RIF, *M. tuberculosis*'in rpoB geni üzerinde bulunan 81 baz çiftlik kor bölgesini hedef alan moleküler problar içermektedir. Bu problar sayesinde rifampisin'e dirençli suşların % 95'inde gözlenen mutasyonlar da saptanabilmektedir. Prob tasarımı rifampisin (RIF) direnci ile ilişkili mutasyonların araştırılmasını sağlamaktadır. Xpert MTB/RIF ile örneklerin işlenmesi birkaç dakikada sonlandırılmakta ve sistem RT-PCR temeli ile işlemektedir (61, 62) .

Klinikte sıklıkla uygulanan yöntem ise saflaştırılmış protein türevi (PPD) deri testidir ve teste yanıt hastanın Th-1 hücrelerin sitokin cevabı kapasitesi ile ilişkilidir. Aktif TB esnasında, eğer Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısı yapılmamışsa 5mm'den, BCG aşılı ise 10mm'den fazla yanıt, CD4 hücre sayısı 200/mm³'ün altında olan bireylerde % 30 oranında, CD4 hücre sayısı 200/mm³'ün üstünde olan bireylerde ise % 50 oranında gözlenir (60) .

HIV enfeksiyonu tanısı alan tüm hastalar latent tüberküloz enfeksiyonu açısından taranmalıdır. PPD'ye 5 mm ve üzerindeki yanıtlar, HIV/AIDS hasta grubunda pozitif olarak değerlendirilmelidir. Pozitif sonucu olanlar aktif tüberküloz şüphesiyle gözden geçirilmelidir. Aktif tüberküloz saptanmayan HIV pozitif hastalar daha önce tüberküloz tedavisi almadıysa latent enfeksiyon için tedavi edilmelidir. Önerilen tedavi 9 ay süreyle günlük INH kullanımınıdır (36) .

Tedavide anahtar nokta hastanın uyumudur. DSÖ tarafından TB kontrol programları için önerilen tedavi yöntemi doğrudan gözetimli tedavi (DGT)'dir. DGT, verem hastasının tüm tedavisi boyunca ilaçlarının her dozunu sorumlu bir kişinin gözetiminde içmesi ve hastanın ilacını bir görevli nezaretinde içtiğinin kaydedilmesi esasına dayanır. DGT ihtiyacının nedeni hastaların genellikle tedaviye uyumsuz olmalarıdır. TB hastalarının tedavileri en az 6 ay olmak üzere uzun bir zaman almaktadır. Tedavi sürecinin uzun olması ve tedaviye başladıktan sonra hastaların bir iki hafta içerisinde iyileşme belirtileri göstermeleri nedeniyle hastalar tedavilerini yarım bırakabilmektedirler. Böylece hastalarda nüks, direnç, kronikleşme gibi

istenmeyen sonuçlar görülebilmekte, tedavi süreci uzayabilmekte ve bu hastalar toplum açısından bulaş kaynağı oluşturabilmektedirler.

DGT uygulamaları sonucunda tedavi başarısı ve kür oranları artarken hastalık insidansı düşmektedir. Ayrıca bununla birlikte nüks oranları ilaç direnci oranları da düşmektedir (58, 59) .

Tedavide izoniazid (INH) en kuvvetli bakterisidal ilaçtır, metabolik olarak aktif olan basillerin % 90'nını ilk 7 günde öldürür. Pirazinamid de bakterisidal olmasına rağmen esas olarak makrofajlar tarafından yutulmuş bakterileri sterilize etmek için kullanılır. Etambutol ve streptomisin'in etkinliği daha düşüktür (60) . Tablo 2.12'de TB hastalarının ilaç direnci sonuçlarına göre önerilen tedavi seçenekleri verilmiştir. Anti-TB ilaçlar ile ART'leri beraber kullanırken dikkat edilmesi gereken en önemli ilaç rifampisin'dir. Proteaz inhibitörleri (PI) ve non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörlerinin (NNRTI), rifampisin ile ciddi etkileşimleri bulunduğundan bu hastalarda rifabutin seçilmesi daha güvenli olmaktadır. Rifabutin, rifampisine oranla CYP- 450 sistemini daha az etkilemektedir. Tablo 2.13'te PI ve NNRTI grubu ART ilaçların rifabutin ve rifampisin ile olan etkileşimleri verilmiştir.

Tablo 2.12. TB Hastalarında HIV Durumuna Göre Tedavi Rejimleri (43)

Direnc	HIV Negatif	HIV Pozitif	Antiretroviral Tedavi
Yok	IRPE 2 ay, IR 4 ay*	IRPE 2 ay, IR 4-7 ay**	Proteaz inhibitörleri veya NNRTI rifampisin ile kullanılmaz***
Isoniazid	RPE 6 ay	RPE 6-9 ay****	Proteaz inhibitörleri veya NNRTI rifampin ile kullanılmaz
Rifampin	IPE18-24 ay	IPE 18-24 ay veya IPSE 2 ay, IPS 7-10 ay	Tüm antiretroviraller kullanılabilir. Tüm antiretroviraller kullanılabilir.

I: Isoniazid, R: Rifampisin, P: Pirazinamid, E: Etambutol, NNRTI: Non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri, TB: Tüberküloz, HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

* E yerine S verilebilir. E yalnızca INH direnci % 4'ten az olan toplumlarda rejimden çıkarılabilir.

**Klinik ve bakteriyolojik olarak tedaviye yanıt yavaş ise süre uzatılmalıdır. HIV enfeksiyonu olup olmadığına bakılmaksızın milier ve osteoartiküler sistem TB varlığında 12 aylık tedavi önerilmektedir.

*** Proteaz inhibitörleri ve NNRTI, rifampisin kesildikten sonra iki hafta süre ile daha verilmemelidir. Çünkü sitokrom P-450 CYP3A induksiyonu devam eder.

**** Amerikan Toraks Cemiyeti altı, CDC dokuz aylık tedavi önerir.

Tablo 2.13. Rifampisin/Rifabutin ile ART'ler Arasındaki Etkileşimler (60)

	Rifampisin		Rifabutin	
NNRTI	R'nin NNRTI üzerine etkisi	NNRTI'nin R üzerine etkisi	RFB'nin NNRTI üzerine etkisi	NNRTI'nin RFB'ye etkisi
Efavirenz	Efavirenz düzeyinde % 13-36 azalma	R düzeyinde değişiklik yok	Efavirenz seviyesinde azalma	RFB düzeyinde % 38 azalma
Nevirapine	Nevirapine düzeyinde % 37 azalma	R düzeyinde değişiklik yok	Nevirapine düzeyinde % 16 azalma	RFB düzeyinde azalma
Delavirdine	Delavirdine düzeyinde % 96 azalma	R düzeyinde değişiklik yok	Delavirdine düzeyinde % 80 azalma	RFB seviyesinde % 342 artış
	Rifampisin		Rifabutin	
PI	R'nin PI üzerine etkisi	PI'nin R üzerine etkisi	RFB'nin PI üzerine etkisi	PI'nin RFB üzerine etkisi
Sakinavir	Sakinavir düzeyinde % 80 azalma	Veri yok	Sakinavir seviyesinde % 45 azalma	Veri Yok
Ritonavir	Ritonavir düzeyinde % 35 azalma	R düzeyinde değişiklik yok	Veri yok	RFB düzeyinde % 293 artış
İndinavir	İndinavir düzeyinde % 92 azalma	Veri yok	İndinavir düzeyinde % 34 azalma	RFB seviyesinde % 173 artış
Nelfinavir	Nelfinavir düzeyinde % 82 azalma	Veri yok	Nelfinavir düzeyinde % 32 azalma	RFB seviyesinde % 200 artış
Lopinavir + Ritonavir	Lopinavir düzeyinde % 75 azalma	Veri yok	Veri yok	RFB seviyesinde % 300 artış
Amprenavir	Amprenavir düzeyinde % 81 azalma	R düzeyinde değişiklik yok	Amprenavir düzeyinde % 14 azalma	RFB seviyesinde % 200 artış

PI: Proteaz inhibitörleri, NNRTI: Non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri, R: Rifampisin, RFB: Rifabutin

HIV enfeksiyonu ve TB tanısı olan hastalarda tedaviyle beraber paradoks reaksiyon gelişebilir. İlaçlarını düzenli kullanırken ve tedavi başarılı bir şekilde sürerken, bazen radyolojik kötüleşme, plevral sıvı gibi yeni bulgular ortaya çıkabilir. Bu paradoks reaksiyon bağışıklığın yeniden kazanılmasında inflamasyon sendromu esnasında (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) gözlenbilir.

IRIS var ve tablo hafif ise, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla semptomatik tedavi yapılır. Ciddi reaksiyonlarda ise prednizon ya da metilprednizon 1mg/kg dozunda başlanıp, bir iki haftadan sonra dozunun yavaş şekilde azaltılması önerilmektedir. Bu süreçte ART ve TB tedavisine devam edilir (1,58) .

HIV ve TB konusunda, Türkiye'de Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı'nca yapılması önerilen çalışmalar şunlardır; HIV enfeksiyonu ve TB'si olan hasta bildirimlerinin toplanması, sürveyans yapılması, HIV-TB hastalarında TB ve ART tedavisi ve korunma konusunda ayrıntılı bir rehber oluşturulması.

HIV ile infekte hastalarda TB dışında da mikobakteri enfeksiyonları gözlenebilir. Bunlardan en sık görüleni, *Mycobacterium Avium Kompleks*'dir (MAC). İleri dönem AIDS hastalarında tipik olarak bakteriyemi ile seyreder ve subakut ateş, kilo kaybı, nonspesifik karın ağrısı, anemi ve artmış ALP enzim seviyesi ile karakterizedir. Hepatosplenomegali, yüzeysel ve derin lenfadenopatiler görülebilir.

MAC enfeksiyonunun tedavisinde en az iki ajanın birlikte kullanılması gereklidir. Makrolidlerden klaritromisin, tedavinin olmazsa olmazıdır ve günde iki kez 500 mg dozunda verilir. Azitromisin de kullanılabilir. Etambutol ikinci ilaç olarak MAC tedavi rejiminde önerilir. Daha ciddi hastalık durumunda ise rifabutin kullanılabilir.

MAC açısından CD4 sayısı 75-100 hücre/mm³'ün altına indiğinde azitromisin veya klaritromisin ile primer profilaksi yapılmalıdır. Azitromisin, GİS yan etkilerine rağmen, haftada bir defa kullanım kolaylığı ve klaritromisine göre daha az ilaç etkileşimi olması nedeni ile tercih edilir. Primer profilaksi CD4+ hücre sayısı 100/mm³'ün üzerine çıkana kadar sürdürülmelidir. Sekonder profilaksidede klaritromisin 500 mg günde iki kez ve etambutol 15 mg/kg/gün önerilmektedir.

Atipik mikobakterilerden *Af. geriovense* ve *M. haemophilum* da HIV infekte hastalarda dissemine hastalık yapma eğilimindedir ve MAC gibi tedavi edilirler. *M. kansasii* semptomatik pulmoner hastalık yapma eğilimindedir ve % 20 oranında

bakteriyemi ile seyreder. Tedavisinde INH, rifampin ve etambutol gibi konvansiyonel anti-TB ajanlar kullanılır. *M. fortuitum*, *M. xenopi* ve *M. gordonae*'de HIV infekte kişilerde solunum sistemi ve dissemine hastalık yapabilir. Bunların tedavi rejimleri net olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, *M. fortuitum* konvansiyonel TB ilaçlarına dirençlidir ve tedavide amikasin, sefoksitin, probenesid, TMP-SMZ ve doksisisiklin kullanılır (43, 63) .

2.3.3. AIDS ve Maligniteler

HIV enfeksiyonu ve kanser gelişimi arasındakî ilişki HIV/AIDS epidemisinin ilk dönemlerinde farkedilmiştir. İlk olarak 1981 yılında CDC, o güne kadar nadir olarak gözlenen Kaposi sarkomunun (KS) New York ve Kaliforniya'daki homoseksüel erkeklerde yaklaşık 5000 kat artmış sıklıkta gözlendiğini rapor etmiştir. İlerleyen yıllarda, diffüz non-Hodgkin lenfomanın (NHL), yine homoseksüel erkeklerde, olağandan sık geliştiği gözlemlenmiştir. Zaman içerisinde bu kanserlerin HIV enfeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıktığı farkedilmiştir. Kanser ve HIV enfeksiyonu arasındaki ilişki sadece KS ve NHL ile sınırlı kalmamaktadır. Başta primer SSS lenfoması olmak üzere leiomyosarkom, anal kanser ve invaziv serviks kanseri de HIV pozitif bireylerde görülme sıklığı artan kanserler arasındadır. HIV/AIDS tanımlayıcı malignitelerden CDC klasifikasyon sisteminde yer alanlar KS, NHL, primer SSS ve serviks kanseridir.

HIV ilişkili kanserlerin gelişim mekanizmaları çeşitli etkenlere bağlıdır. HIV, bağışıklık sistemini zayıflatarak vücudun tümör gelişimini izleme yeteneğini azaltmaktadır. Ayrıca HIV, Epstein-Barr virüs (EBV), HPV ve human herpes virüs-8 (HHV-8) ile etkileşime geçerek tümör gelişimini hızlandıran bir ortam yaratmaktadır. HHV-8 ile kaposi sarkomu, EBV ile en belirgin olarak primer santal sistemi lenfoması gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (1) .

Kaposi Sarkomu (KS): İlk defa 1872 yılında Macar doktor Moritz Kaposi tarafından, sıklıkla 40 yaş üstü erkeklerde gözlenen “multiple idiopatik pigmente hemanjiosarkom” olarak tanımlanmıştır. HIV/AIDS epidemisinde KS, AIDS tanımlayıcı kanser olarak tanımlanan ilk malignitedir. KS'nin, HIV pozitif hastalardaki sıklığı, diğer nedenlerle immün baskılanması olanlardan 300, toplum genelinden ise 20.000 kat daha yüksektir. Bu sıklığın etkin antiviral tedavi sonrası dönemde 100 kat kadar azaldığı bildirilmiştir (36) .

KS mezenkimal progenitörlerden ve lenfatik veya vasküler endotelial hücrelerden, HHV-8 infeksiyonu sonucu gelişir. Lenfatik ve vasküler endotelial hücrelerini infekte eden virüs anjiogenez ve lenfanjiogenezi düzenleyen sitokinlerin aşırı üretimine yol açar. Multifokal ve sistemik bir tutulum gözlenebilir. KS lezyonları vücudun herhangi bir yerinde gelişebileceği için fizik muayenede göz kapakları, konjunktiva, yumuşak ve sert damak, ayak parmak aralıkları dahil hasta detaylı olarak incelenmelidir. Açık tenli bireylerde KS genelde mor renkli papüler veya nodüler basmakla solmayan lezyonlar olarak gözlenmektedir. Koyu tenli bireylerde ise lezyonlar kahverengi olabilir. Kaposi lezyonları anjiom veya piyojenik granulom gibi diğer vasküler lezyonlar ile karıştırılabilir. Cilt tutulumu olan KS hastaların % 40'ında iç organlarda da tutulum gözlenir. GİS'deki tutulum sıklıkla asemptomatik olmakla beraber kanama, obstrüksiyon gibi tablolara yol açabilir. Pulmoner tutulum ise hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar ve sıklıkla semptomatiktir. Klinik olarak hastalarda öksürük, hemoptizi ve nefes darlığı olabilir. Radyolojik olarak interstisyel infiltrasyon, plevral efüzyon ve nodüller saptanabilir. KS, ileri düzeyde akciğer tutulumu haricinde sıklıkla mortal olarak izlemeyen bir hastalıktır. KS'li hastaların periferik yaymalarında tümör hücrelerine benzer iğsi hücreler görülebilir.

Hastalığın prognozu açısından en önemli belirleyicilerden biri CD4+ T-Lenfosit sayısıdır. Özellikle $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü durumlarda bir yıllık sağ kalım şansı düşüktür. Ayrıca hastalığın mukozal yüzeylerden başlamış olması, alt ekstremitelerde dışında cilt tutulumu olması veya lenf bezi tutulumu da kötü prognostik kriter kabul edilmektedir (1, 64) .

Hızlı ilerleyen KS'nun tedavisinde lipozomal doksorubisin, daunorubisin ve paklitaksel gibi sistemik kemoterapötikler tercih edilebilir. Yavaş ilerleyen ılımlı vakalarda ise tedavi verilmeksizin izlem yapılabileceği gibi alfa interferon tedavisi de verilebilir. Yavaş ilerleyen KS'de lezyonların çoğu sadece etkin ART kullanımı ile düzelebilmektedir (65) . Tedavi protokolleri Tablo 2.14'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 2.14. AIDS ile İlişkili Kaposi Sarkomunda Tedavi Protokolleri (65)

Tedavi	Doz	Yanıt (%)
Yavaş İlerleyen veya minimal hastalık		
Antiretroviraller		0.5-1
IFN	5-10 x 10 ⁶ U/gün	40-65
Sıvı azot	30-45 saniye topikal	100
Radyoterapi	80 cGy tek fraksiyon	100
	200 cGy 10 fraksiyon	
Orta dereceli hastalık		
Vinblastin	2-4 mg/hafta	20-40
Vinkristin-vinblastin	1 mg/2-4 mg haftalık	35
Lipozomal doksorubisin	20 mg/m ² , üç haftada bir	75
İleri hastalık veya akciğer tutulumu		
Lipozomal doksorubisin	20 mg/m ² , üç haftada bir	75
Doksorubisin	10 mg/m ² /hafta	71
+ Vinkristin	1 mg/hafta	71
+ Bleomisin	10 U/hafta	71
Etoposid	50 mg/gün, 1-14 gün	65
Paklitaksel	135 mg/m ² , üç haftada bir	63

IFN: Interferon, cGy: Centigray, AIDS: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL): NHL 1985 yılından beri AIDS tanımlayıcı bir malignite olarak kabul edilmektedir. HIV ile infekte hastalardaki sıklığı, toplumdaki sıklığından 200- 600 kat daha fazladır. HIV/AIDS hastalarında görülme oranı % 3 civarındadır ve CD4+ hücre sayısının 100/mm³'ün altına indiği hastalarda

daha sık görülür. HIV infekte bireylerde olağandan daha agresif bir seyir izler. NHL tanısı alan hastaların prognozu tanı anındaki immunosupresyonun ciddiyeti ile ilişkilidir. CD4+ hücre sayısı yüksek olan hastaların sağ kalımı, geç dönemde tanı alan hastalara göre daha yüksektir. HIV ilişkili NHL'lar genellikle B hücreli diffüz büyük tiptir ve yüksek derecelilerdir. % 70'inden fazlası ektranodal başlangıç gösterir. HIV ilişkili lenfomaların % 30'lara varan bir kısmı, referans patologlarca bile sınıflandırılmamaktadır.

Esas bulgu, lenf bezlerindeki ağrısız ve sert büyümedir. Lenf bezi genellikle fiksedir. Hastaların önemli bir kısmı ileri evre hastalık esnasında tanı alır. Yarısından çoğunda ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi B semptomları vardır (1, 36) .

Primer SSS lenfoması, NHL'nin beyine sınırlı olan bir alt tipidir. Bu tanı, nörolojik semptomları olan bireylerde şüphenilmeli ve toksoplazmozis, kriptokokkoz gibi durumlar dışlandıktan sonra konulmalıdır. HIV ilişkili sistemik lenfomaların % 30- 50'si EBV ile alakalıyken bu oran primer SSS'de % 100'e yakındır. Kesin tanı ancak biyopsi ile konulabilir. Radyolojik görüntüleme ve BOS'da malign hücre taraması ise tanıya yardımcı olabilecek yöntemlerdir. Serumda toksoplazma antikörünün negatif olması tanıyı dışlamaya destek olur. Kranial MRG'de toksoplazmoziste etrafında çift halka olan multipl lezyonlar görülürken, primer SSS'de genellikle tek lezyon bulunur. Primer SSS lenfoması olan hastalarda tedavi seçeneği olarak radyoterapi ve intratekal metotreksat kullanılır ancak prognoz genellikle kötüdür. Yaşam beklentisi tanı konulduktan sonra ortalama 2- 4 aydır. Sistemik hastalık kemoterapi ile tedavi edilir. Kemoterapi rejimleri arasında Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon kombinasyonu (CHOP) sıkça kullanılan rejimlerin başında gelir (1, 36, 65) .

Hodgkin hastalığı (HD): HIV infekte hastalarda toplum geneline göre 5- 10 kat daha sıktır. HIV infekte hastalarda HD tanısı konulduğunda B semptomları sıklıkla vardır ve prognozu daha kötü olan subtiplerle karşılaşılması söz konusudur.

Serviks kanseri: Dünya genelinde kadınlarda en sık gözlenen altıncı kanser türüdür. HIV pozitif kadınlarda, serviks kanseri gelişme riski HIV negatif olanlara oranla 5- 9 kat daha fazladır. Serviks kanseri 1993 yılında AIDS tanımlayıcı hastalıklara eklenmiştir. Hastalığın sıklıkla etkeni olan HPV, cinsel yolla bulaşan bir virüstür ve serviks kanseri olanlarda % 99 oranında pozitif bulunur. Tip 16 ve 18 tüm

onkogenik HPV türlerinin % 60'ını kapsar. HIV pozitif olan hastalarda HPV'nin birden fazla tipinin bulunma ihtimali yüksektir. AIDS tanımlayıcı diğer kanserlerden farklı olarak serviks kanseri gelişim riski CD4+ hücre sayısı ile doğrudan alakalı değildir.

HIV infekte kadınlarda servikal displazi görülme oranı % 40'dır. Bu nedenden dolayı HIV pozitif kadınlara düzenli aralıklar ile Papanicolaou (PAP) smear testi yapılmalıdır. PAP smear sonucu anormal gelen hastalar -önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) dahil-kolposkopi gibi bir ileri tetkik ile değerlendirilmelidir. Bir iki yıldan uzun süren düşük evreli intraepitelyal lezyonu (LSIL) ve süresinden bağımsız olarak tüm yüksek evreli intraepitelyal lezyonu (HSIL) olan hastalara cerrahi eksizyon veya lazer ablasyon uygulanmalıdır. HIV pozitif olan kadınlarda displazinin tekrarlama ve serviks kanserin nüks etme ihtimali HIV negatif kadınlardakinden daha fazla olduğu gibi mortalite de daha yüksektir. Erken tanının sağ kalım üzerin belirgin olumlu etkisi vardır. Tedavide hastalığın yaygınlığına göre cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi planlanabilir (1,64, 66) .

Anal kanalda displazi ve yassı hücreli kanser gelişimi de HIV infekte bireylerde gözlenebilen ve HPV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş malignitelerdendir. Anal yoldan cinsel ilişkiye giren HIV pozitif bireylerde gelişme riski 35 kat artmasına rağmen AIDS tanımlayıcı maligniteler arasında sınıflandırılmamaktadır.

AIDS tanımlayıcı olmayan ama HIV pozitif bireylerde sıklığı artmış olan diğer maligniteler arasında; bazal hücreli kanser, ağız mukozası ve baş-boyun tümörleri, testis tümörleri, akciğer kanseri, meme kanseri ve hepatoselüler karsinom da yer almaktadır. ART'nin etkinliğinin ve ulaşılabilirliğinin artması nedeniyle malign hastalıkların hem gelişim riski azalmıştır hem de tedaviye olan yanıtları artmıştır (1, 65, 66) .

2.4. Antiretroviral Tedavi

Günümüzde otuz dört milyon HIV pozitif bireyden yaklaşık sekiz milyonuna (% 23) antiretroviral tedavi (ART) uygulanmaktadır. Kalan hastaların yaklaşık yedi milyonuna da, güncel kılavuzlara göre ART başlanması gerekmektedir. Ancak sosyoekonomik sorunlar nedeniyle her hastanın ART'ye ulaşması mümkün olamamaktadır. Önümüzdeki yıllarda da tedaviye ulaşamadıkları takdirde, bu

hastaların büyük bir kısmında HIV'a bağlı ölüm gözlenilmesi kaçınılmaz olacaktır (67) .

HIV enfeksiyonunun seyrinde ART erken dönemde başlanırsa, HIV pozitif bireylerin ortalama beklenen yaşam süresi HIV negatif bireylere benzer şekilde olabilmektedir. Günümüzde, tedavinin etkinliğinin artması ve yan etki profilinin azalması nedeniyle ART artık hastalığın daha erken dönemlerinde de başlanmaktadır. ART semptomatik olan tüm hastalara başlanılmalıdır. Asemptomatik bireylerde ise; CD4+ hücre sayısı 500 hücre/mm³'den düşük olanlara veya düşüş hızı yılda 100 hücre/mm³'den fazla olanlara, HIV viral yükü 100.000 kopya/ml'den yüksek olanlara, aktif hepatit B ve C koinfeksiyonu olanlara, kalp hastalığı olanlara, HIV ilişkili böbrek hastalığı olanlara, gebe olanlara ve kanser tanısı olanlara başlanılmalıdır. Ancak tedaviye uyumu konusunda sıkıntı yaşanılacağı düşünülen hastalarda, uyum problemi çözülmeye kadar tedavinin ertelenmesi akılcı bir uygulamadır. Tedavinin en önemli amaçlarından biri HIV virüs yükünü ölçülemeyecek seviyelere kadar baskılamaktır. Bu amaca ulaşmak için en az iki farklı sınıftan seçilen üç ilacın birlikte kullanılması gerekmektedir. Yapılan randomize kontrollü iki çalışmada fırsatçı enfeksiyonu olan hastalarda ART'nin ilk iki hafta içerisinde başlanması ile altı hafta sonra başlanması karşılaştırılmış ve erken başlanan grupta AIDS'e olan ilerlemenin % 50 oranında azaldığı raporlanmıştır (68, 69) . Güncel tedavi kılavuzları AIDS ilişkili fırsatçı enfeksiyonu olan hastalarda tedavinin mümkün olan en erken sürede başlanmasını önermektedir. ART başlanılan hastalarda yan etkiler ve tedaviye yanıt düzenli olarak takip edilmelidir. Etkin tedavi, HIV-RNA düzeyinin ilk bir ayda 1 log (10 kat) azalmasını ve 24. haftada 50 kopya/ml'nin altına inmesini sağlar. Virolojik yanıt belli aralıklarla izlenmelidir. Başlangıçta 2., 4., 8. haftalarda ve ardından 4 haftada bir HIV-RNA bakılmalı, düzey 50 kopya/ml'nin altına indikten sonra ise yılda 3-4 kez tekrarlanmalıdır. CD4+ hücre sayıları da viral yükle birlikte takip edilmelidir. Hastalar CD4+ hücre sayıları 350 hücre/mm³'ün üzerine çıktıktan sonra ve viral yük baskılı kaldığı sürece, daha az sıklıkla (yılda iki kez) izlenebilir. Takipte HIV-RNA seviyesinin 50 kopya/ml'nin altına indirilememesi virolojik yanıtızsızlık olarak kabul edilir. İzlemede hastaların CD4+ hücre sayıları arttığı için tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi tavsiye edilen bir uygulama değildir

(1) . Başlangıç tedavisi hakkında farklı rehberlerdeki öneriler Tablo 2.15'te verilmiştir.

Tablo 2.15. Başlangıç Tedavisi Hakkında Farklı Rehberlerdeki Öneriler (1)

Klinik	CD4 hücre/ μ l	HAART başlangıcı
CDC B+C	Tüm değerler	Önerilir (DHHS, EACS)
CDC A	<350	Önerilir (DHHS, EACS)
CDC A	350-500	Önerilir (DHSS) Aseptomatik hastalarda düşünülmelidir. Hepatit koinfeksiyonu olan, malign veya renal hastalıklar ve yüksek kardiyovasküler/ malign hastalığı olan hastalarda önerilir (EACS).
CDC A	>500	Önerilir (orta); aseptomatik hastalarda Önerilir (güçlü); hepatit koinfeksiyonu olan veya böbrek hastalıklarında (DHSS) Aseptomatik hastalarda ertelenmelidir. Eğer 350-500 listesindeki durumlardan biri varsa önerilir.

DHHS: Amerikan Sağlık ve İnsan Servisi Departmanı, HIV infekte bireylerde antiretroviral ajan kullanım kılavuzu, Mart 2012, EACS: Avrupa Klinik AIDS Cemiyeti. HIV infekte bireylerin yönetimi ve tedavi kılavuzu, Kasım 2011, CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

2.4.1. Antiretroviral Ajanlar

Tedavide kullanılan ajanlar başlıca beş grupta toplanır.

a) Nükleozid ve Nükleotid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI):

Bu grupta başlıca yedi ilaç bulunur ve bu ilaçlar genellikle sabit doz kombinasyonlar şeklinde kullanılır. Başlangıç tedavisinde sıklıkla önerilen NRTI kombinasyonu tenofovir/emtrisitabin (TDF/FTC)'dir. Zidovudin/lamivudin (AZT/3TC) kombinasyonu olası yan etkileri ve doz sıklığının fazla olması nedeniyle, abakavir/lamivudin (ABC/3TC) kombinasyonu ise miyokart enfaktüsü riskini arttırması nedeniyle ilk basamakta tercih edilmemektedir.

Zidovudin (AZT): Onaylanan ilk antiretroviral ilaçtır. Günde iki defa 300 mg dozunda uygulanır. Sıklıkla 150 mg lamivudin ile kombine edilir. Hastaların % 40'ı ilk altı hafta içerisinde kendiliğinden kaybolan, subjektif yan etkiler yaşayabilir. Doz kısıtlayıcı yan etkileri anemi ve nötropenidir. Uzun dönem kullanılması ise lipoatrofiye neden olabilir.

Didanozin (ddI): Vücut ağırlığı 60 kg'dan fazla olan bireylerde günde bir defa 400 mg olarak, aç karnına alınması önerilir. ddI pankreatit ile ilişkilendirilmiştir. Pankreatit % 5-10 sıklıkta gözlenir. Diğer yan etkileri arasında doz ilişkili ve geri dönüşlü ağrılı periferik nöropati ve ağız kuruluğu vardır. Ciddi yan etki profili nedeniyle ddI günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Stavudin (d4T): Antiretroviral bir ilaç olarak iyi bir aktiviteye sahiptir. Vücut ağırlığı 60 kg'dan fazla olan bireylerde günde iki defa 40 mg olarak kullanılması önerilmektedir. Yan etkileri arasında lipoatrofi, lipodistropi, periferik nöropati, laktik asidoz ve hepatit gibi durumlar olması nedeniyle günümüzde sadece alternatifinin olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

Lamivudin (3TC): Güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Günde bir sefer 300 mg veya günde iki defa 150 mg olarak uygulanır. Kronik böbrek hastalarında doz azaltılmasına gidilmelidir. Bilinen ciddi bir yan etkisi yoktur. Aynı zamanda hepatit B enfeksiyonuna karşı da etkilidir.

Emtrisitabin (FTC): Günde bir defa 200 mg olarak uygulanır. Lamivudin gibi hepatit B'ye karşı invitro etkilidir ve konik böbrek hastalığında dozu azaltılmalıdır.

Abakavir (ABC): Günde iki defa 300 mg olarak uygulanır. ABC ile tedaviye başlanılmadan önce hastalar HLA-B5701 açısından tetkik edilmelidir. Bu genin varlığı ilaç ilişkili hipersensivite reaksiyonu gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ama olmaması hipersensivite reaksiyonunun kesinlikle gelişmeyeceği anlamına gelmez. ABC'nin miyokart enfaktüsü riskini arttırdığı bazı kohort çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından riskli olan bireylerde dikkatle kullanılmalıdır (70) .

Zalcitabin (ddC): Antiretroviral ilaçlar arasında en az etkili olandır ve günümüzde artık kullanılmamaktadır.

Tenofovir (FTC): Lisanslanmış tek nükleotid analogudur. Günde 300 mg tek doz şeklinde kullanılır ve sıklıkla iyi tolere edilmektedir. Tenofovir, lamivudine dirençli olan suşlar dâhil, hepatit B'ye karşı etkilidir. ABD'de emtrisitabin/tenofovir/efavirenz ve tenofovir/elvitegravir/rilpivirin şeklinde tek tablet kombinasyonları mevcuttur (1, 36, 71) .

Tablo 2.16'da uygulanabilecek NRTI kombinasyonları gösterilmektedir.

Tablo 2.16. NRTI kombinasyonları (1)

	3TC	ABC	ddI	d4T	FTC	TDF
3TC		+++	++	+	-	++
ABC	+++		0	0	0	0
ddI	+	0		-	0	-
D4T	+	0	-		0	0
FTC	-	0	0	0		+++
TDF	++	0	-	0	+++	
AZT	++	+	0	-	0	0

3TC: Lamivudin, ABC: Abakavir, ddI: Didanozin, d4T: Stavudin, FTC: Emtrisitabin, TDF: Tenofovir, AZT: Zidovudin
 +++ bel kemiği olarak önerilen,
 ++ alternatif olarak önerilen,
 + diğer alternatif,
 0 yetersiz veri,
 - kullanımından kaçınılmalıdır.

b) Non-nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI):

NNRTI'lerin en büyük avantajı, günlük daha az tablet sayısı ile en az PI'leri kadar etkin olması ve yan etkilerinin daha az olmasıdır. Lipodistrofiye neden olmazlar. PI kullanımı ile dislipidemi gelişen hastalarda NNRTI'ye geçilebilir. Birden fazla NNRTI'nin aynı anda kullanılmasını gerektirecek bir neden yoktur.

Efavirenz (EVF): En sık tercih edilen NNRTI'dür. En büyük avantajı günde bir defa 600 mg olarak uygulanmasıdır. Yan etkileri arasında konsantrasyon zorluğu, garip rüyalar, hayal görme ve mani yer alır. Bu nörolojik yan etkiler genellikle bir ay içerisinde azalmaktadır. Teratojenite potansiyeli olduğu için gebelerde kullanımı önerilmez. Efavirenz, tenofovir ve emtrisitabin içeren tek tablet

olarak kullanılan bir kombinasyonu mevcuttur (Atripla®). İlaç direnci olmayan, tedaviye yeni başlanan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar arasında yer alır (1, 71) .

Nevirapin (NPV): Günde 200 mg tek doz olarak başlanmalıdır. Hedef doz olan günlük 400 mg'a döküntü gözlenmediği takdirde çıkılır. Ciddi hepatotoksik yan etkileri olduğu için NPV sadece efavirenci tolere edemeyen hastalarda kullanılmalıdır.

Delavirdin (DLV): Birinci nesil NNRTI'leri arasında en az tercih edilenidir çünkü alınması gereken tablet sayısı fazladır. Günde üç defa 400 mg olarak kullanılması gerekmektedir. En belirgin yan etkisi döküntüdür.

Etravirin (ETV): İkinci nesil bir NNRTI'dür. Günde iki defa 200 mg şeklinde uygulanır. Bir PI ve NRTI ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Diğer NNRTI'lere direnci olan hastalarda tercih edilebilir. En sık görülen yan etkileri, bulantı ve cilt döküntüsüdür. Karaciğer hastalığı olanlarda ve ritonavir kullananlarda tercih edilmemelidir.

Rilpivirin (RPV): Günde bir defa 25 mg olarak kullanılır. Yemekle beraber alınmalıdır. ART'ye yeni başlanan hastalar için onaylanmıştır ve virüs yükü 100.000 mL/kopya'nın altında olan vakalarda efavirenci ile benzer etkinliğe sahiptir. Rilpivirinin tenofovir/emtrisitabin ile günde tek tablet olarak alınan bir fiks doz preparatı mevcuttur (Complera®). Rilpivirinin nörolojik yan etkileri efavirenciden daha azdır. Başlangıç rejimlerinde kullanabileceği gibi efavirencinin nörolojik yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda da tercih edilebilir (71, 72) .

c) Proteaz İnhibitörleri (PI): Kombinasyon rejimlerinde kullanılırlar ve HIV replikasyonunu baskılamakta etkilidir. Bütün PI'leri sitokrom P450 sistemi üzerinde metabolize olduğu için diğer ilaçlarla etkileşimleri sık gözlenir. Ritonavir diğer antiretroviral PI'lerinin ilaç seviyelerini arttırdığı için güçlendirici bir ajan olarak kullanılabilir. Geliştirilen ilk üç PI olan indinavir, saquinavir ve ritonavir, ikinci nesil PI'lerin daha etkin olması nedeni ile günümüzde tek ajan ile tedavide kullanılmazlar. Atazanavir hariç bütün PI'leri kolesterol seviyelerinde yükselme, trigliserid düzeylerinde artış, diabetes mellitus gelişimi, insülin direnci ve vücut yağ depolarında yer değişimi (abdominal obezite, buffalo hump) gibi metabolik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Lipodistrofi sıklıkla PI kullanımı ile

ilişkilendirilmiş olsa bile ART kullanmayan HIV pozitif hastalarda da, daha az sıklıkta olmakla beraber, gözlenebilen bir komplikasyondur. PI veya NRTI alan bütün hastaların düzenli aralıklarla (6-12 ay) lipid profiline bakılmalıdır (73) .

İndinavir (IDV): Günde üç defa 800 mg şeklinde uygulanır. Bulantı ve baş ağrısı sık karşılaşılan yan etkilerindedir. İndinavir alan hastaların % 15’inde nefrolitiazis gelişimi gözlenmektedir. Bu nedenle IDV ile tedaviye başlanılan hastalara oral hidrasyonun önemi özellikle vurgulanmalıdır.

Sakinavir: Ritonavir (100 mg) ile kombine olarak günde iki defa 1000 mg dozunda uygulanır. En sık gözlenen yan etkileri arasında bulantı, dispepsi, ishal ve karın ağrısı bulunmaktadır.

Ritonavir (RTV): Klinik çalışmalarda etkin olduğu gösterilen ilk PI’dür. Tam dozda (günde iki defa 600 mg) kullanılması sitokrom P450 enzimini inhibe ederek bu enzim üzerinde metabolize olan diğer ilaçların serum seviyesini artırır. Bu nedenle ritonavir genellikle günde 100-200 mg şeklinde diğer PI’lerinin etkinliğini arttırmak amacıyla kombinasyon tedavilerinde tercih edilir.

Nelfinavir (NFV): Ritonavir ile güçlendirilmesi önerilmeyen tek PI’dür. Günlük uygulaması iki defa 1250 mg şeklindedir. En sık yan etkisi olan ishal % 25 oranında gözlenir.

Amprenavir (APV): Etkinliği ve yan etki profili diğer PI’lerine benzerdir. Günlük uygulama dozu iki defa 1200 mg şeklindedir. Etinil östradiol ile beraber uygulandığında serumdaki konsantrasyonu azalır. Günümüzde yerini fosamprenavir’e bırakmıştır.

Fosamprenavir: Amprenavirin öncül ilaç formudur. Yan etki profili ve etkinliği amprenavir’e benzerdir. Avantajı ise dozlama şemasıdır. Hastaların daha az tablet kullanmasına olanak verir.

Lopinavir/r (LPV/r): Lopinavir 200 mg’ın ritonavir 50 mg ile kombine edilmesidir. Günde iki defa uygulanmalıdır. Stavudin ve lamivudin ile kombine edildiğinde nelfinavirden daha etkin olmaktadır. Efavirenz veya nevirapin ile kullanılacaksa günde üç defa verilmesi uygundur. Eskiden ilk basamak tedavi seçenekleri arasında yer alan lopinavir/r, ishal ve lipid profili üzerinde olan olumsuz etkileri nedeniyle artık ilk basamakta tercih edilmemektedir.

Atazanavir (ATV): Tek ajan olarak uygulanacaksa günde bir defa 400 mg olarak, ritonavir (100 mg) ile kombine edilecekse günde bir defa 300 mg olarak uygulanabilir. Tek başına verildiği zaman lipid profili üzerine olumsuz bir etkisi bulunmaz. En sık yan etkisi bilirubin seviyelerindeki ılımlı artıştır ve bu artış ilacın kesilmesi ile geri döner. Tenofovir ve efavirenz ile kombine edilecekse mutlaka ritonavir ile güçlendirilerek verilmelidir. Çünkü bu ilaçlar atazanavirin serumdaki seviyesini azaltır. Proton pompa inhibitörleri kullanan hastalara verilmesi önerilmez çünkü asidik pH'da etkilidir.

Tipranavir (TPV): Amerikan Gıda ve İlaç Kurul'u (FDA) tarafından onaylanmış peptid yapıda olmayan tek PI'dür. Bu benzersiz yapısı nedeniyle diğer PI'lerine karşı direnci olan HIV suşlarında kullanılabilir. 500 mg tipranavir, 200 mg ritonavir ile kombine edilerek günde iki defa uygulanır. Bulantı, kusma, ishal, yorgunluk, baş ağrısı ve karaciğer toksisitesi yan etkileri arasında yer alır. Sülfam grubu içerdiğinden bu gruba karşı alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (1, 67) .

Darunavir (DRV): Diğer PI'lerine dirençli HIV suşlarında ve henüz tedavi almamış hastalarda etkileyici bir etkinliğe sahiptir. Darunavir 800 mg, ritonavir 100 mg ile kombine olarak günde iki defa uygulanabilir. Tedaviye uyumlu ve yanıtı olan hastalarda günde bir defa uygulamaya geçilebilir. Darunavirin yan etki profili lopinavir/ritonavire benzer ama genellikle daha iyi tolere edilir. Darunavir de sülfam grubu içerdiğinden, tıpkı tipranavir gibi, bu gruba alerjisi olan bireylerde dikkatle kullanılmalıdır (74, 75) .

d) Füzyon ve Giriş İnhibitörleri: HIV'in sağlıklı hücreye girişini engelleyen ilaçlardır.

Enfuvirtid (T-20): HIV'in hücre membranına füzyonunu engelleyerek etki gösteren bir füzyon inhibitörüdür. Çoklu ilaç direnci olan hastalarda tedavi rejimine eklenilmesi hastanın CD4+ hücre sayısını arttırır ve virüs yükünü düşürür. Günde iki defa 90 mg olarak subkutan enjeksiyon ile kullanılır. Çoğu hastada enjeksiyon yerinde ağrılı reaksiyonlar gelişmesi nedeniyle uzun dönem kullanımı önerilmemektedir (1) .

Maraviroc (MVC): CCR5 koreseptör antagonisti olan bir giriş inhibitörüdür. Sadece CCR5 tropik virüslere karşı etkilidir. Tedaviye başlamadan önce tropizm testi yapılmalıdır. Günde iki defa 150-300 mg olarak kullanılır. Yan etkileri arasında; öksürük, ateş, döküntü, kas ve eklem ağrıları, karın ağrısı ve baş dönmesi yer alır. Serum lipitleri üzerine yan etkisinin olması beklenmez (76) .

e) İntegraz İnhibitörleri: Virüsün replikasyonu için gereken HIV integras enzimini bloke ederek replikasyonu yavaşlatırlar.

Raltegravir (RAL): Diğer grup antiretroviral ajanlara direnci olan hastalarda oldukça etkilidir. Direnç gelişimini önlemek için kombinasyon şeklinde uygulanmalıdır. Raltegravirin, tenofovir/emtricitabin ile kombinasyonunun, tenofovir/emtricitabin/efavirenz kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle FDA tarafından daha önceden tedavi almamış hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Günde iki defa 400 mg olarak kullanılır. Yan etkileri; ishal, bulantı ve baş ağrısıdır (77) .

Elvitegravir (ELV): Yeni bir integras inhibitörüdür. Güçlendirme amacıyla cobisistat ile beraber kullanılabilir. Cobisistat antiretroviral etkisi olmayan sitokrom P450 enzimine cyp3A4 üzerinden etki eden ve diğer ilaçları güçlendirme amacı ile kullanılan bir ilaçtır. Diğer antiretroviral ilaçlar ile kombine olarak kullanılır. Kreatinin renal tübüllerden sekresyonunu inhibe ederek serumdaki düzeyinde artışa neden olabilmektedir (78)

Dolutegravir (DTG): FDA tarafından onaylanan en yeni integras inhibitörüdür. Hiç tedavi almamış hastalarda da etkin olduğu gösterilmiştir. Raltegravir ve elvitegravire direnci olan suşlara da etkisi vardır. Günde bir defa olarak kullanılması avantajlarından. Ritonavir ile güçlendirilmesinin gerekli olmaması da diğer bir avantajıdır (79) .

2.4.2. Antiretroviral Tedavi Rejimi Oluşturma Prensipleri

ART'nin amacı; uzun süreli en etkin viral supresyonu sağlarken immünolojik fonksiyonları korumak, HIV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak, hastanın yaşam kalitesi arttırmak ve yaşam süresini uzatmaktır. Mevcut ilaçlar enfeksiyonu tamamen yok edememektedir. Bu nedenle yaşam boyu ilaç kullanılması gereklidir (1, 36) .

2000'li yılların başlarında ART başlamak için eşik CD4+ hücre sayısı 200 hücre/mm³ iken, günümüzde bütün rehberler 350 hücre/mm³'ün altındaki değerlere ART başlanması önermektedir. Amerikan Sağlık ve İnsan Servisi Departmanı (DHSS) rehberi ise asemptomatik olsalar dahi CD4+ hücre sayısı 500 hücre/mm³'ün altında olan tüm hastalara ART başlanmasını önermektedir. Uygun hastaya erken dönemde ART başlamak kadar, ART'yi uzun süre düzenli olarak uygulayabilmek de önem arz eder. Bu nedenle ART planlanırken ilk ve en önemli basamak hastanın, hastalığın ilaçsız seyri, tedavinin faydaları ve olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmesidir. ART almak istemediğini belirten hastaya tedavi başlanılmamalıdır çünkü bu bireylerde tedaviye uyumsuzluk ve ilaç direnci gelişimi daha yüksek oranda görülmektedir.

İkinci ve en az ilki kadar önemli diğer basamak ise hastaya uygun ART rejimini seçmektir. Hastanın düzenli olarak kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulanmalı ve ilaç etkileşimi açısından değerlendirilmelidir. Hastanın alkol alışkanlığı, eşlik eden hastalıkları, mental durumu ve mesleği de sorgulanarak tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; efavirenz, konsantrasyon gücünü yarattığı için yüksek dikkat gerektiren mesleklerde çalışan, lopinavir aktif ishali olan, ddi ve d4T pankreatit ve polinöropati özgeçmişli olan, nevirapin aktif hepatiti olan, tenofovir osteoporozu olan bireylerde tercih edilmemelidir. Bu ilaçlar tercih edilecekse de dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca alkol alışkanlığı olan veya depresyon tanısı alan hastalarda tedaviye uyumun daha az olduğu bilinmektedir. Gebelik planı olan hastalara efavirenz başlanılmamalıdır (1) .

Tedavide en önemli nokta hastanın uyumudur. Bu nedenle tedaviye hangi kombinasyonla başlanacağı seçilirken hastanın en rahat uyum sağlayabileceği kombinasyon tercih edilmelidir. Genel olarak hastalar; günde en fazla iki defa alınan, aç veya tok alınması fark yaratmayan, rahatsız edici yan etkileri olmayan ve kullandıkları diğer ilaçlar ile etkileşmeyen ilaç rejimlerine daha iyi uyum sağlarlar.

İlaç Etkileşimleri

ART başlanılırken hastanın kolaylıkla ulaşabileceği ilaçlar tercih edilmelidir. Yan etkileri benzer olan ilaçlar birlikte verilmemelidir. ART'de kullanılan ajanların birbirleriyle olan etkileşimleri kadar, hastanın diğer hastalıkları nedeniyle kullandığı

ilaçlarla olan etkileşimleri de önemlidir. Örneğin; statin grubu antihiperlipidemik ilaç kullanan bireylere, lopinavir ve atazanavir gibi PI grubu antiretroviral ajanlar başlanması sonucunda görülen ve ölümcül olabilen rabdomiyoliz vakaları görüldüğü bildirilmiştir (80, 81) . Antikoagülan olarak varfarin kullanan bireylerde ritonavir, varfarinin plazma seviyesini düşürebilir (82) . Lopinavir ve efavirenz, alkol bağımlılığın tedavisinde kullanılan metadonun etkinliğini azaltabilir (83) . Amfetamin veya benzeri uyuşturucu madde kullanan bireylere ritonavir verilmesi ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir (84) . Tenofovir ve indinavir gibi antiretroviral ajanlar nefrotoksik ilaç kullanan bireylerde dikkatle uygulanmalıdır. Tedavi rejimi oluştururken birbirinin antiretroviral etkisini olumsuz yönde etkileyecek ilaçların bir arada kullanımından kaçınılmalıdır. Örneğin, etravirin, tipranavir ile beraber kullanılmalıdır. ART'nin NRTI içeriği ile dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Stavudin ve didanozin'in beraber kullanımı laktik asidoz gibi ölümcül olabilecek toksisitelere neden olduğundan tercih edilmemelidir. Yine stavudinin zidovudin ile kombine edilmesi tercih edilmez çünkü hücre içi düzeyde antagonistik bir etkileşimleri vardır. Tenofovir ve didanozin'in kombinasyonu CD4+ hücre sayılarında azalma meydana getirebildiği için önerilmez.

Başlangıçta Seçilecek Tedavi Rejimi

HIV-RNA düzeyini ölçülebilen eşiğin (genellikle 50 kopya/ml) altında tutmak için en az iki farklı sınıftan, en az üç aktif ilacın kombine edilmesi gerekmektedir. Bütün rehberler başlangıç tedavisinde iki NRTI'nün yanında bir destekli PI veya bir NNRTI veya bir INI verilmesini önermektedir. Günümüzde bel kemiği NRTI kombinasyonu olan tenofovir/emtrisitabin'e, bir NNRTI olan efavirenz eklenilmesi başlangıç tedavisinde en sık tercih edilen rejim olsa da altın standart olarak belirlenmiş herhangi bir rejim yoktur. Çoğu çalışmada tedavi seçeneklerinin antiviral etkinlikleri benzer bulunmuştur. ACTG 5142 çalışmasında efavirenz kullanan kolda 96. hafta sonunda, lopinavir/r kullanan kola oranla, % 12 daha fazla hastada virolojik yanıt sağlandığı saptanmasına rağmen lopinavir/r kullanan kolda CD4+ hücre sayısının daha fazla yükseldiği bildirilmiştir (85) . FIRST, ARTEN ve ACTG 5202 çalışmalarında NNRTI kullanan hastalarda direnç gelişiminin, PI kullananlara oranla daha hızlı geliştiği görülmüştür (86, 87) . İntegraz

inhibitörlerinden (INI), raltegravir ve elvitegravir hakkındaki yayınlar sınırlıdır ve uzun dönem veriler yeterli değildir. NNRTI'lerden daha az, ancak PI'lardan daha sık direnç gelişimi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (88) .

a) İki NRTI'ne İlaveten Bir NNRTI: NNRTI içeren rejimlerin avantajları arasında, daha az tablet yükü ve uzun dönemde tolere edilebilirliğinin yüksek olması sayılabilir. Dezavantajı olarak ise çapraz direnç gelişiminin hızlı olması söylenebilir. Alerji gelişimi yine dezavantajları arasında yer alır ve en sık nevirapinde görülür (1) . **TDF+FTC+Efavirenz**, günümüzde en sık tercih edilen kombinasyondur. En büyük avantajlarından biri, günde tek sefer fiks tablet (FDC, Atripla®) olarak alınabilmesidir. Efavirenz direnci hastaların yaklaşık % 10'unda gözlemlendiğinden, tedaviye başlanılmadan önce ilaç direnç testi yapılması tavsiye edilmektedir. Gilead 934 çalışmasında bu kombinasyonun AZT+3TC+Efavirenz kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir (89) .

TDF+FTC+Nevirapin de sık tercih edilen rejimlerden biridir. Ancak efavirenze kıyasla hakkında daha az sayıda yayın bulunmaktadır. Nevirapin lehine sayılabilecek artılar; lipid profili üzerine olumsuz etkisi olmaması, uzun dönem tolerabilitesinin çok yüksek olması iken, eksiler; ciddi alerji ve hepatotoksisite gelişme ihtimalinin diğer ajanlara oranla yüksek olmasıdır (1, 90) .

TDF+FTC+Rilpivirin rejimi daha yeni bir seçenektir. Kasım 2011'de Eviplera® adında fiks doz bir kombinasyon olarak onay almıştır. Çift kör randomize ECHO çalışmasında TDF+FTC+Efavirenz kadar etkili olduğu gösterilmiş ve SSS yan etkilerinin daha az olduğu raporlanmıştır. Ancak başlangıç viral yükü 100.000 kopya/mL'nin üzerinde olan hastalarda direnç gelişimi ve virolojik yanıtızlık sık olarak raporlandığı için ilaç onayı sadece viral yükü bu seviyenin altında olanlar için verilmiştir (71) . Rilpivirinin emilimini arttırmak için yemekle beraber alınması gerekliliği bir dezavantaj olarak yorumlanabilir.

ABC+3TC+Efavirenz, ilk basamakta tercih edilebilecek alternatif bir diğer rejimdir. Bazı güncel çalışmalarda diğer kombinasyonlara yakın derecede olumlu sonuçlar raporlanmış olsa da hakkındaki bilimiz sınırlıdır (89, 91) . Abakavir başlanılmadan önce HLA testi yapılmalıdır.

AZT+3TC+Efavirenz veya Nevirapin kombinasyonu geçmişte sık tercih edilse de, anemi, GİS problemleri, lipid profiline üzerine olan olumsuz etkisi ve lipotrofiye

neden olabilmesi nedeniyle, günümüzde sadece tenofovir veya abakavir alamayacak hastalarda tercih edilmektedir (1) .

b) İki NRTI'ne İlâveten Destekli PI: Bu kombinasyon etkinliği, klinik sonlanım noktaları olan randomize kontrollü çalışmalarla desteklenen tek üç ilaç kombinasyonudur (92) . Tablet yükünün fazla olması ve tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyen GİS yan etkilerinin olması PI içeren rejimlerin dezavantajlarındandır.

TDF+FTC+Darunavir/r Şubat 2009'da, başlangıç tedavisinde onaylanmıştır ve kılavuzlarda yer almaya başlamıştır. ARTEMIS çalışmasında TDF+FTC+lopinavir/r kadar etkin olduğu ve daha az sıklıkta ishal yaptığı raporlanmıştır (93) . Günde bir defa alınabilmesi ve direnç gelişiminin nadiren görülmesi avantajları arasındadır.

TDF+FTC+Atazanavir/r, birinci basamak tedavi için 2008 yılında onaylanmıştır ve bazı çalışmalarda lopinavir/r kadar etkin olduğu gösterilmiştir (94) . Tablet yükünün az olması ve lipid profilini olumsuz etkilememesi avantajları arasındadır. En önemli dezavantajı ise hiperbilirubinemidir (1) .

TDF+FTC veya ABC+3TC'ye İlâveten Lopinavir/r kombinasyonu eskiden çoğu kılavuzda ilk tercihler arasında yer alırken günümüzde CASTLE, ARTEMIS ve ACTG 5142 çalışmalarındaki olumsuz sonuçlar nedeniyle eski popülerliğini kaybetmiş ve alternatif rejimler arasında değerlendirilmeye başlanılmıştır (95) .

TDF+FTC+Sakinavir/r. Sakinavir sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilen ilk PI'dür (96) . Ancak günümüzde lopinavir/r'den daha az etkili olduğu gösterildiği ve tablet yükü fazla olduğu için tercih edilmemektedir (97) .

c) İki NRTI'ne İlâveten bir INI: INI'lerinin etkinliği ve tolerabilitesinin yüksek olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen, uzun dönem veriler henüz eksiktir. NRTI veya PI başlanması uygun olmayan hastalarda tercih edilebilecek bir rejimdir (1) .

TDF+FTC+Raltegravir. Büyük bir çalışmada raltegravirin, en az efavirenz kadar etkili olduğu gösterilmiştir (98) . Bu kombinasyon ile viral yük daha hızlı azalırken CD4+ hücre sayısı daha hızlı yükselmiştir (77) . Bu üstünlüğüne rağmen günde tek sefer uygulanamıyor olması en önemli dezavantajı olarak görülmektedir (1) .

TDF+FTC+Elvitegravir/Cobicistat 2012 yılının ortasında FDA tarafından onaylanmış fiks tablet olarak alınabilen bir kombinasyondur (STR, Stribild®). İki

büyük faz 3 ilaç çalışmasında en az Atripla® kadar etkili olduğu gösterilmiştir (99, 100) .

d) Üç veya Dört NRTI kombinasyonu: NRTI'lerinin 3'lü veya 4'lü kullanımının teorikte bazı avantajları vardır. Bunlar; daha az ilaç etkileşimi gelişmesi, PI veya NNRTI grubu ilaçların sınıf yan etkilerinin gözlenmeyecek olması ve bu sınıf ilaçların tedavide sonraki basamaklara saklanabilmesidir. En büyük dezavantajı ise; diğer kombinasyonlar kadar etkili virolojik yanıt sağlayamamasıdır. Sonuç olarak; saf NRTI kombinasyonları birinci basamak tedavide önerilmemektedir. Ancak idame tedavide değerlendirilmesi düşünülebilir (1) .

e) Diğer Seçenekler: Her ne kadar günümüzde çeşitli ve etkili tedavi seçenekleri de olsa yeni tedavi seçenekleri araştırılmaya ve geliştirilmeye devam etmektedir. NRTI içermeyen rejimlerle ilgili araştırmalar da (raltegravir+maraviroc+destekli PI veya darunavir/r+raltegravir vb.) devam etmektedir.

Başlangıç tedavisi için uygun kombinasyonlar Tablo 2.17'de verilmiştir. Sıklıkla tercih edilen tedavi rejimlerinin avantaj ve dezavantajları ise Tablo 2.18'de verilmiştir.

Tablo 2.17. Başlangıç Tedavisi İçin Uygun ART Kombinasyonları (1)

NRTI	3.Ajanlar
TDF+FTC	Atazanavir/r (PI)
*ABC+3TC	Darunavir/r (PI) Fosamprenavir/r (PI) Lopinavir/r (PI)
Alternatifler	Efavirenz** (NNRTI)
AZT+3TC	Nevirapin*** (NNRTI)
TDF+3TC	Rilpivirin**** (NNRTI) Raltegravir (INI) Elvitegravir/c***** (INI)

3TC: Lamivudin, ABC: Abakavir, ddI: Didanozin, d4T: Stavudin, FTC: Emtrisitabin, TDF: Tenofovir, AZT: Zidovudin, PI: Proteaz inhibitörleri, NNRTI: Non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri, INI: İntegraz inhibitörleri, ART: Antiretroviral tedavi, c: Cobisistat

*Sadece HLA testi yapılabildiği durumlarda; kardiyovasküler hastalık riski yüksek olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

** Teratojenite potansiyeli vardır.

*** Hepatotoksik etkisi vardır.

**** Başlangıç virüs yükü >100.000 kopya/mL'de kullanılmaz.

***** ABD'de 2012 ortasında TDF+FTC kombinasyonları ile lisan almıştır.

Tablo 2.18. ART Rejimlerinin Avantaj ve Dezavantajları

2 NRTI+PI	2 NRTI+NNRTI	2 NRTI+INI
↑ Verilerinin çok olması	↑ Tablet yükü az	↑ Etkinliği ve tolere edilebilirliği yüksek
↑ Uzun dönem verilerinin olması	↑ PI seçeneklerini sonraki basamaklara saklaması	↑ İlaç etkileşimi az
↑ Direnç gelişiminin daha az olması	↑ En az PI'leri kadar belki daha iyi viral yük baskılanması	↑ Diğer seçenekleri sonraya saklar
↓ Tablet yükü fazla	↓ Klinik etkisi tam kanıtlanmamış	↓ Uzun dönem veriler kısıtlı
↓ Sık ilaç etkileşimi	↓ Bağışıklık sistemi baskılı kişilerde yeterince veri yok	↓ Klinik sonlanım noktası olan çalışmaları eksik
↓ Çapraz direnç görülebilmesi	↓ Direnç gelişimi hızlı	↓ Raltegravirin günde tek sefer uygulanamaması
↓ Lipodistrofi, dislipidemi gelişimi	↓ Alerji gelişimi sık	↓ Direnç gelişimi az

NRTI: Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri, NNRTI: Non-nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri, PI: Proteaz İnhibitörleri, INI: İntegraz İnhibitörleri

Gebelerde Tedavi Seçenekleri

HIV pozitif gebelerde, tedavi yaklaşımı gebe olmayan yetişkinlere göre ilaç seçimi dışında farklılık göstermez. Tüm gebelere, perinatal bulaşı azaltmak için antepartum dönemde HIV-RNA ve CD4+ hücre sayısından bağımsız olarak ART başlanılmalıdır. Tıbbi bir kontraendikasyon yoksa, ART rejiminde zidovudin olmalıdır. Antiretroviral tedavi almakta olan gebeler, viral replikasyon arzulanan düzeyde baskılıysa tedaviye devam etmelidirler. Tedavi ile perinatal bulaş riski azaltılabilir (36) .

Daha önceden ART uygulanan ancak tedavisi kesildikten sonra gebe kalanların öncelikle ilaç direnç durumu ortaya konmalı ve tedavi buna göre düzenlenmelidir. Gebelikte, ilk trimesterde teratojenik etkisi nedeniyle efavirenz ve her trimesterde bilinen yan etkileri nedeniyle stavudin/didanozin kombinasyonu tercih edilmemelidir. Gebelerde güvenilir olarak kullanılacak antiretroviral ilaçlar; zidovudin+lamivudin kombinasyonu (Combivir®), nevirapin ve

lopinavir/r'dır (Kaletra®).

Doğum esnasında perinatal HIV bulaş riskini azaltmak için tüm gebelere, daha önce kullandıkları tedaviden bağımsız olarak ve almakta olduğu ART'ye ilaveten intravenöz zidovudin uygulanması önerilmektedir. Zidovudin bir saatte verilen 2 mg/kg yükleme dozunun ardından, doğuma kadar saatte 1 mg/kg sürekli infüzyon dozunda uygulanır. Tedaviye suboptimal yanıt veren ve HIV-RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastalara 38. haftada sezaryen önerilir. Doğumdan sonra tedavinin devamı, her hasta için bireysel olarak değerlendirilmesi gereken bir durumdur. HIV maruziyeti olan tüm yenidoğanlara, doğumdan sonra 6-12 saat içinde zidovudin başlanması ve 6 hafta devam edilmesi önerilir (1, 36, 67) .

Direnç Problemleri

İlaçlara karşı direnç gelişimi, HIV replikasyonunun kontrol altına alınmasına engel olur ve ART'nin başarısızlıkla sonuçlanmasında önemli bir nedendir. Direnç problemi, en yeni keşfedilenleri dâhil olmak üzere bütün antiretroviral ilaçlar için tanımlanmıştır. İlaç direnci sıklıkla önceden tedavi almış ve tedaviye uyumsuz hastalarda gözlenmesine rağmen, hiç ART uygulanmamış hastalarda da gözlenebilir.

Birinci basamak kombinasyonlara direnci olan hastalarda "ikinci basamak" tedavi rejimi oluştururken yapılması gereken, virüsün dirençli olmadığı iki farklı sınıftan en az iki ilaç seçmektedir. Ancak bu seçimi yapmak sınıflar arası çapraz direnç olabilmesi nedeniyle her zaman kolay değildir. Örneğin; lopinavir/r veya indinavir direnci olan hastaların, nelfinavir ve sakonavir tedavisine beklenen yanıt vermediği bilinmektedir. Nevirapin ve efavirenzin de direnç paternleri birbirine benzerdir (1, 36) .

Güncel kılavuzlar, ART başlanması planlanan ve ART uygulanırken virüs yükü istenilen düzeyde baskılanamayan hastalara ilaç direnç testi yapılmasını önermektedir. Genotipik direnç testinin doğru sonuç vermesi için HIV-virüs yükü, test yapılırken ölçülebilecek seviyede olmalıdır. Direnç testlerinin sonuçlarını yorumlamak özel uzmanlık isteyen bir alandır. Genotipik testlerde belirtilen mutasyonlar ilaca özeldir. Test sonuçlarını yorumlarken dikkat edilmesi gereken bir nokta; bazı genetik mutasyonların varlığının, virüsü bazı ilaçlara dirençli yaparken, bazı ilaçlara karşı duyarlı hâle getirebiliyor olmasıdır. Örneğin; M184V

mutasyonunun varlığının NNRTI'nden lamivudin ve emtrisitabine direnç ile ilişkiliyken, zidovudin, stavudin ve tenofovire karşı virüsün duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir (1, 36) .

Direnç testlerinin sonuçlarını yorumlarken hasta ART kullanıyor olmalıdır. İlaçlarını düzenli kullanmayan hastalarda sonuçları yorumlamak yanıltıcı olmaktadır. Direnç testleri sonuçları kümülatif olarak değerlendirilmelidir. Eğer bir hastaya yapılan ilk direnç testinde herhangi bir ilaca karşı direnç saptanmışsa, bu direnç hastanın takibinde ikinci defa yapılan direnç testinde saptanmasa bile, hasta o ilaca dirençli kabul edilmeli ve ona göre tedavi edilmelidir (101) .

Günümüzde yeni antiretroviral tedavi ajanlarının kullanıma girmesi ve ulaşılabilirliğinin de artması nedeniyle direnç problemi olan hastalarda bile viral yükü başarıyla baskılamak gerçekçi bir hedef haline gelmiştir. Hangi tedavi seçeneği tercih edilirse edilsin hastalar mutlaka tedaviye uyum konusunda motive edilmelidir.

Temas Öncesi Profilaksi

Temas öncesinde profilaksi uygulaması hakkındaki çalışmalar seks işçileri gibi yüksek riskli gruplarda yürütülmektedir. Çoğu çalışmada tek başına TDF veya TDF+FTC kombinasyonu denenmiştir. İki çalışmada profilaksi alan grupta almayan gruba kıyasla % 44 oranında bulaşmanın azaltıldığı gösterilmiştir (102, 103) . Başarı sağlanamayan çalışmalar da olması ve profilaktik antiretroviral kullanımın osteoporoz riski yaratması ayrıca kondom kullanımını azaltabileceği endişesi nedeniyle günümüzde temas öncesi profilaksi rutin olarak uygulanmamaktadır. Çalışmalardaki başarısızlık vakaların profilaksi amacıyla alması gerekten ilaçları düzensiz kullanmaları ve bireysel farklılıklarla (temas anında cinsel yolla bulaşan başka bir hastalık varlığı, eşcinsel ilişki, cinsel partnerin HIV virüs yükü vb.) açıklanmaktadır.

Temas Sonrası Profilaksi

HIV enfeksiyonunda, temas sonrası profilaksi 1990'lı yıllardan itibaren uygulanmaktadır. Ancak o yıllarda profilaksi sadece HIV infekte bireylerin kan ve vücut sıvıları ile teması olan sağlık çalışanlarına uygulanmaktaydı. 1997 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında iğne ile yaralanma sonrasında yapılan

zidovudin profilaksisi ile HIV serokonversiyonunun % 81 oranında azaldığı gözlenmiştir (104) . HIV'a cinsel temas ya da damar içi ilaç kullanımı sonrası maruz kalanlara profilaksi uygulanması geniş çapta kabul görmüş bir uygulamadır. Profilaksi verilmeden önce bireylerin ELISA yöntemi ile HIV antikor durumuna bakılmalıdır. HIV'in perkutan yaralanma sonucu ile ortalama bulaş riski yaklaşık % 0.3'tür. Cinsel temas sonucu HIV bulaşma riski değişkenlik göstermektedir. Pasif anal ilişkide % 1-30 iken, aktif anal ilişkide % 0.1-10 arasındadır. Heteroseksüel vajinal yoldan cinsel ilişkide; erkekten kadına bulaş riski % 0.1-10 arasında iken, kadından erkeğe bulaş riski % 0.1-1 arasındadır. Cinsel ilişkiye giren bireylerde cilt ve deri bütünlüğünü bozacak oral, genital ülserler varsa bulaş riski artar (105, 106) .

Kaynağın viral yükü ve yaralanmaya sebep olan iğnenin lümenindeki kan miktarı arttıkça bulaşma riski de artar. Kaynağın asemptomatik olması, CD4+ hücre sayısının yüksek, viral yükünün düşük (<1500 kopya/ml) olması, düşük risk olarak tanımlanır.

Temas sonrası profilaksi temastan sonra erken dönemde başlanılmalıdır. İdeal süre belirsizdir ancak en az dört hafta uygulanması önerilir. Sağlık çalışanlarında yaralanma sonrasında HIV serolojisi bakılmalı; ardından 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda tekrarlanmalıdır. Yalancı pozitif sonuçlar alınabilmesi nedeniyle, rutin olarak viral yük bakılması önerilmez (1, 36, 107) .

İlaç Tatili

HIV viral yükü başarıyla baskılayan ve yan etkisi olmayan, hastaya uygun bir ART rejimi bulmak sıklıkla kolay değildir. Bazı durumlarda HIV-RNA serumda tespit edilecek seviyede olmasına rağmen hastanın CD4+ hücre sayısında artış olması ve hastada ilaçların yan etkisi gözlenmemesi nedeniyle ART rejimine değiştirilmeden aynen devam edilebilir. Bazı durumlarda hastalar ilaçlarına ara vermek isteyebilir. İlaçları kesilen hastalar kendilerini kısa bir süreliğine daha iyi hissederler. "İlaç tatili" adı verilen bu uygulamanın virüs yükünde artışa ve CD4+ hücre sayısında hızlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle yapılması önerilmemektedir (1, 36, 67) .

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Ocak 1986 ve Mart 2013 tarihleri arasında HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nce takip ve tedavi edilen HIV/AIDS hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. On sekiz yaşından büyük olan ve HIV/AIDS tanısı serolojik olarak doğrulanmış vakalardan dosyalarına ulaşılabilen 255 hasta çalışmaya alınmıştır. HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne başvurmuş ancak hasta dosyalarına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya başlanırken Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Komisyonu'nun onayı alınmıştır. (Onay tarihi ve numarası: 30.01.2012, B.30.2.HAC.0.70.00.01/43.10-706).

3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem

Hastaların dosyaları ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Gerekli bilgilere, HIV/AIDS hastaları için kullanılan takip formlarından ve kayıtlı verilerinden ulaşılmıştır. Elde edilen tüm veriler bu çalışma için özel olarak hazırlanmış olan bir bilgisayar dosyasına kaydedilmiştir.

Hastaların; demografik özellikleri, sigara kullanım durumları, HIV/AIDS açısından risk faktörleri (heteroseksüel veya homoseksüel cinsel ilişki, meslek, damar içi ilaç kullanımı, cinsel yolla bulaşan infeksiyon varlığı, kan transfüzyonu, operasyon), HIV infeksiyonu tanı tarihleri, nasıl tanı aldıkları, polikliniğe başvuru anındaki HIV ilişkili durumları, başvuru sırasındaki CD4+ T-Lenfosit sayıları (hücre/mm³) ve HIV-RNA virüs yükleri (kopya/mL), uygulanan antiretroviral tedavi (ART) rejimi, ART değişiklikleri ve nedenleri, eşlik eden fırsatçı infeksiyonlar, hastaların takiplerinde gelişen kanserler, yapılan cerrahi müdahaleler, oluşan dahili problemler, HIV ilişkili durumları, gelişen PCP atakları, TB varlığı, gebelik durumları, dermatoloji, nöroloji, psikiyatri konsültasyonları sonuçları, osteoporoz varlığı, hepatit A, B ve C ile ilgili hasta verileri incelenerek değerlendirmeye alınmıştır.

HIV enfeksiyonu tanısı ve evrelemesi CDC tanımlarına (bkz. Tablo 2.7 ve 2.8) göre yapılmıştır (108) . HIV/AIDS tanısı ELISA yöntemi ile anti-HIV pozitifliğinin yanı sıra Western-Blot doğrulama testi sonucunda konulmuştur.

CD4+ hücre sayımı HÜTF Hastanesi Temel Onkoloji laboratuvarında flow sitometri yöntemi ile çalışılmıştır. Hastaların takipleri sırasında HIV viral yük tayini rutin olarak hastanemiz Klinik Patoloji laboratuvarında, real time PCR (Qiagen®) yöntemi ile çalışılmıştır.

HIV ile enfekte hastalarda gelişen; özefagus kandidiyazisi, yaygın veya akciğer dışı koksidiyomikoz, akciğer dışı kriptokokoz, kronik intestinal kriptosporidiaz (> 1 ay), karaciğer, dalak ve lenf nodu dışı sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, CMV retiniti, herpes simpleks virüs (HSV)'e bağlı kronik ülser (> 1 ay), dissemine veya akciğer dışı histoplazmoz, kronik intestinal izosporiyaz (> 1 ay), dissemine veya akciğer dışı MAC veya diğer tanımlanmış veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon, akciğer, akciğer dışı veya dissemine m. tuberculosis enfeksiyonu, PCP ve beyin toksoplazmozisi HIV ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır (1, 36) .

Hastalara antimikrobiyal profilaksi ve ART tedavisi, tanı ve takip yıllarındaki DSÖ, EACS veya DHHS rehberlerinin önerilerine göre verilmiştir (1, 36) .

Hastaların günümüzde merkezimiz tarafından hâlen takip edilip edilmediği en son poliklinik kontrolünden sonra geçen süre ile tanımlanmıştır. Son bir yıl içerisinde merkezimize başvurmuş hastaların günümüzde “takipli” olduğu kabul edilirken, bir yıldır uzun süredir tarafımıza başvurmayan hastalar “takip dışı kalan hasta” olarak kabul edilmiştir.

Hastaların eğitim düzeyleri; okur-yazar olup olmama, ilköğretim, lise, üniversite tahsilini tamamlamış olma durumlarına göre değerlendirilmiştir. Hastaların uyrukları doğum yerlerine göre ülkelere ayrılmıştır. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastaların ikamet ettikleri şehirler yedi coğrafik bölgeye (Akdeniz, Karadeniz, Ege, Marmara, Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu) göre kaydedilmiştir. Hastaların tanı tarihleri 1996 öncesi, 1997-2005 arası, 2006 ve sonrası olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Hastaların başvuru anında ve takiplerindeki dermatolojik, nörolojik ve psikiyatrik hastalık tanıları, ilgili branşların o dönemdeki uzmanları tarafından hasta dosyalarına konulmuş olan konsültasyon

notlarından elde edilmiştir. Hastaların takiplerinde kanser tanıları patoloji raporlarına ulaşılarak kontrol edilmiştir. Hastaların takiplerinde gelişen PCP, TB, MAC, toksoplazmozis ve diğer infeksiyon tanıları ile ilgili veriler, hastayı ilgili dönemde takip eden infeksiyon hastalıkları doktorlarının klinik notlarından elde edilmiştir.

Hastaların takiplerinde gelişen cerrahi müdahaleler ile ilgili verilere (genel cerrahi, kadın-doğum hastalıkları, kulak-burun-boğaz hastalıkları, ortopedi) ilgili branşın uzman doktorlarının hasta dosyasına koyduğu “kısa ameliyat notlarından” ulaşılmıştır. Hastaların osteoporoz ve osteopeni hakkındaki verileri HÜTF Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından ilgili tarihte Dual Enerji X-Ray Absorbsiyon (DXA) ile yapılmış olan kemik mineral dansitometresi (KMD) ölçümlerinin sonucundan elde edilmiştir. Takipte gebelik gelişen hastaların gebelik sonuçları ile ilgili veriler HÜTF Kadın Doğum Hastalıkları uzmanlarının hasta dosyalarına konulan değerlendirme notlarından elde edilmiştir. Hastaların takiplerinde gelişen akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, febril nötropeni, KCFT yüksekliği, dislipidemi, septik şok, glukoz metabolizması bozukluğu, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli tanıları hakkındaki veriler, hastaları ilgili dönemlerde takip eden iç hastalıkları doktorları tarafından hasta dosyalarına konulan klinik takip notlarından elde edilmiştir. Bu durumlar ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo 3.1’de sunulmuştur. Hastaların günümüzde sağ olup olmadıkları hakkındaki veri Sosyal Güvenlik Kayıtlarından (SGK) alınmıştır. Ölüm tarihleri hakkındaki veriler ise hasta dosyalarına konulan notlardan elde edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

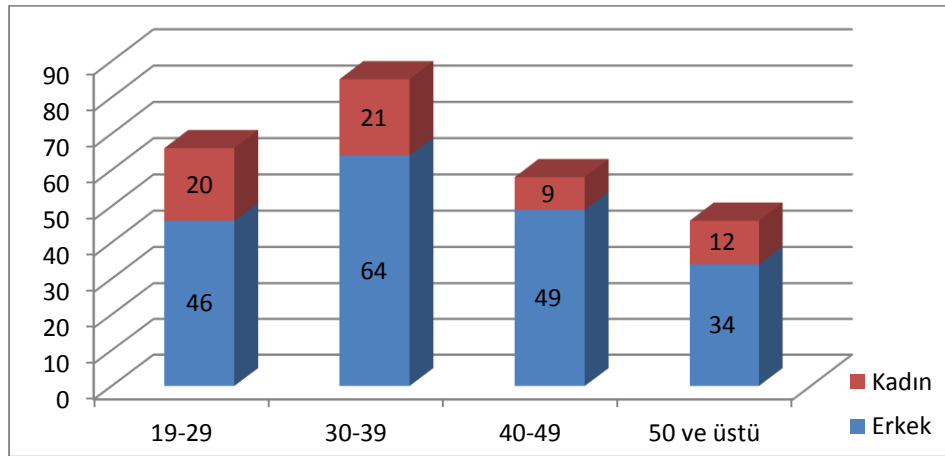
Veriler SPSS 20.0 programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram incelemeleri ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılıyorsa ortalama ve standart deviasyon (SD), normal dağılmıyorsa ortanca olarak hesaplanmıştır ve değerler aksi belirtilmedikçe ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterilmiştir. Değişkenlerin sıklıkları basit sıklık analizleri tetkikleri ile incelenmiştir. Hastanın takip süresi çarpık olduğu için yaygınlık ölçüsü olarak çeyrekler arası dağılım metodu uygulanmış, ölçüt olarak ortanca verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı tip-1 hatanın % 0.5’in altında olduğu ($p < 0.005$) durumlar olarak belirlenmiştir.

Tablo 3.1. Hastaların değerlendirilmesi sırasında kullanılan semptom ve bulgularının tanımlanma şekilleri

Tanımlama	Açıklama
Nötropenik Ateş (NPA)	Takipte nötropeni ($<500/mm^3$) eşliğinde oral yoldan ölçülen ateş (en az $> 38.1^{\circ}C$ veya 1 saat süreyle $>37.8^{\circ}C$) varlığı.
Akut Böbrek Hasarı (ABH)	Takipte dört haftadan kısa sürede düzelen böbrek fonksiyon testlerinde (kreatininde en az 1.5 kat artış) gelişen bozukluk olması.
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	Takipte kreatinin değerinde 1.5 katın üzerinde üç aydan uzun süreyle bir artış olması veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) kalıcı bir şekilde en az % 25 oranında azalma olması.
Dislipidemi	Hipertrigliseridemi: Takipte trigliserid seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerine çıkması. Hiperlipidemi: Takipte LDL-kolesterol seviyesinin 160 mg/dl'nin üzerine çıkması.
KCFT Yüksekliği	KCFT'nin merkez laboratuvar tarafından verilen referans aralığının en az iki kat üstüne çıkması durumu.
Septik Şok	Hastanın takibinde sistemik inflamatuvar cevap yanıtı kriterleri eşliğinde infeksiyon odağı saptanması.
Osteopeni	KMD sonucunda ilgili T skorunun -1.0 ile -2.5 aralığında olması.
Osteoporoz	KMD sonucunda ilgili T skorunun -2.5 veya daha düşük olması.
Glukoz Metabolizması Bozukluğu	IFG: Bozulmuş açlık glukozu. Açlık kan şekerinin 100 mg/dl'in üstünde olması. IGT: Bozulmuş glukoz toleransı. İkinci saat tokluk kan şekerinin 140 mg/dl'nin üstünde olması. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM): Hastanın takibinde yeni tanı Tip 2 DM gelişimi.
Tromboembolik Olay	Gösterilmiş derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli varlığı.

4. BULGULAR

HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından Ocak 1986 ve Mart 2013 tarihleri arasında değerlendirilen ve hasta dosyalarına ulaşılabilen 255 HIV/AIDS vakanın demografik verilerine ulaşıldı. Hastaların % 75.6'sı (n=193) erkek, % 24.4'ü (n=62) kadındı. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 38 (SD ±11.63) olarak bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması 38 (SD ±11.56), kadınların yaş ortalaması 36 (SD ±11.75) idi. Hastaların yaşlarına dağılım aralıklarına göre bakıldığında; erkeklerin % 23.8'inin (n=46), kadınların % 32.3'ünün (n=20), toplamda ise % 25.9 hastanın (n=66) 19-29 yaş aralığında, erkeklerin % 33.2'sinin (n=64), kadınların % 33.9'unun (n=21), toplamda ise % 33.3 hastanın (n=85) 30-39 yaş aralığında, erkeklerin % 25.4'ünün (n=49), kadınların % 14.5'inin (n=9), toplamda ise % 22.7 hastanın (n=58) 40-49 yaş aralığında olduğu ve erkeklerin % 17.6'sının (n=34), kadınların % 19.4'ünün (n=12), toplamda ise % 18 hastanın (n=46) 50 yaş ve üstünde olduğu saptandı. Vakaların yaşlarının dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Vakaların Yaş Dağılım Aralıkları

Kayıtlı 255 hastadan 181'inin eğitim düzeyi hakkında veri elde edildi. Bu 181 hastanın 138'i erkek, 43'ü kadındı. Erkeklerin eğitim düzeyine bakıldığında; % 37'sinin (n=51) ilköğretim, % 26.1'inin (n=36) lise, % 9.4'ünün (n=13) yüksekokul ve % 27.5'inin (n=38) üniversite mezunu olduğu saptandı. Kadın hastaların eğitim düzeyine bakıldığında; % 7'sinin (n=3) okur-yazar olmadığı, % 34.9'unun (n=15)

ilköğretim, % 25.6'sının (n=11) lise, % 14'ünün (n=6) yükseokul ve % 18.6'sının (n=8) üniversite mezunu olduğu saptandı.

Kayıtlı 255 hastanın uyruğu hakkındaki bilgilerine ulaşıldı. Hastaların % 84.7'sinin (n=216) Türkiye Cumhuriyeti (T.C.), % 4.3'ünün (n=11) Almanya, % 4.3'ünün (n=11) Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, % 1.6'sının (n=4) Ukrayna ve kalan % 5.1'inin (n=13) diğer ülkelerin (Kenya, Amerika Birleşik Devletleri, Somali, İtalya, Danimarka, Romanya, İngiltere, Kanada, Özbekistan, Tayland, Hollanda) vatandaşı olduğu saptandı.

Kayıtlı 255 hastanın 231'inin tanı anındaki medeni durumları hakkında bilgi edinildi. Bekar olanların oranı erkeklerde % 41.2 (n=75), kadınlarda % 13.6 (n=8), evli olanların oranı erkeklerde % 51.1 (n=93), kadınlarda % 71.2 (n=42), boşanmış veya eşini kaybetmiş olanların oranı erkeklerde % 7.7 (n=14), kadınlarda ise % 15.3 (n=9) olarak hesaplandı.

Hastaların ilk başvuru anındaki yaşları, eğitim düzeyleri, medeni halleri ve uyruk bilgileri Tablo 4.1'de erkek ve kadın cinsiyetlere göre verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Parametreler	Erkek		Kadın		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
Yaş (yıl)						
19- 29	46	23.8	20	32.3	66	25.9
30- 39	64	33.2	21	33.9	85	33.3
40- 49	49	25.4	9	14.5	58	22.7
50+	34	17.6	12	19.4	46	18.0
Eğitim Durumu						
Okuryazar değil	-	-	3	7.0	3	1.7
İlköğretim	51	37.0	15	34.9	66	36.5
Lise	36	26.1	11	25.6	47	26.0
Yüksekokul	13	9.4	6	14.0	19	10.5
Üniversite	38	27.5	8	18.6	46	25.4
Uyruk						
TC	165	85.5	51	82.3	216	84.7
Ukrayna	-	-	4	6.5	4	1.6
Almanya	10	5.2	1	1.6	11	4.3
Kıbrıs	9	4.7	2	3.2	11	4.3
Diğer	9	4.7	4	6.5	13	5.1
Medeni durum						
Bekar	75	41.2	8	13.6	83	34.4
Evli	93	51.1	42	71.2	135	56.0
Boşanmış/Dul	14	7.7	9	15.3	23	9.5

T.C. vatandaşı olan toplam 216 hastanın 209'unun hangi coğrafi bölgede yaşadığına dair veri elde edildi. Hastaların % 50.7'si (n=106) İç Anadolu, % 19.6'sı (n=41) Akdeniz, % 11'i (n=23) Güneydoğu Anadolu, % 10'u (n=21) Karadeniz, % 3.8'i (n=8) Ege, % 2.4'ü (n=5) Doğu Anadolu ve % 2.4'ü (n=5) Marmara bölgesinde ikamet etmekteydi. Hastaların coğrafi bölgere göre dağılımları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı

Coğrafi Bölgeler	Erkek		Kadın		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
İç Anadolu	84	52.2	22	45.8	106	50.7
Akdeniz	28	17.4	13	27.1	41	19.6
Güneydoğu Anadolu	17	10.6	6	12.5	23	11.0
Karadeniz	15	9.3	6	12.5	21	10.0
Ege	7	4.3	1	2.1	8	3.8
Doğu Anadolu	5	3.1	-	-	5	2.4
Marmara	5	3.1	-	-	5	2.4

Kayıtlı 255 hastanın 232'sinin (177 erkek, 55 kadın) mesleki verileri hakkında bilgi edinildi. Erkeklerin % 19.3'ü (n=52) özel sektör, % 18.7'si (n=33) kamu çalışanı, % 13.2'si (n=24) başvuru anında işsizdi. Erkeklerin % 7.3'ünün (n=13) şoför olduğu saptandı. Kadınların ise % 65.5'inin (n=36) ev hanımı, % 16.4'ünün (n=9) kamu çalışanı olduğu saptandı. Bu veriler Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Mesleklerine Göre Dağılımları

Meslekler	Erkek		Kadın		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
Özel sektör	52	19.3	7	12.7	59	25.4
Kamu çalışanı	33	18.7	9	16.4	42	18.1
Ev hanımı	-	-	36	65.5	36	15.5
İşçi	27	15.3	-	-	27	11.6
İşsiz	24	13.2	-	-	24	10.3
Kamyon şoförü	13	7.3	-	-	13	5.6
Öğrenci	8	4.5	1	1.8	9	3.9
Turizmci	7	4.0	1	1.8	8	3.5
Çiftçi	5	2.8	1	1.8	6	2.6
Asker	5	2.7	-	-	5	2.2
Seks çalışanı	3	1.7	-	-	3	1.3

HIV'in olası bulaşma yolu ile ilgili olan riskli davranışlar değerlendirildiğinde kayıtlı olan 255 hastanın 216'sının verilerine ulaşılabildi. Kalan 39 (% 15.3) hastanın olası bulaşma yolu bilinmeyen olarak sınıflandırıldı. Toplamda hastaların % 63.1'inin (n=161) heteroseksüel cinsel temas dışında riskli bir davranışı olmadığı saptandı. Hastaların % 3.1'inin (n=8) kan transfüzyonu, % 4.3'ünün (n=11) ise diğer (damar içi madde bağımlılığı, nozokomiyal bulaş) risk faktörlerine sahip olduğu gözlemlendi. Olası bulaşma yolu olarak sadece erkekler değerlendirildiği zaman, 193 erkek hastanın % 17.6'sının (n=34) erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkek (MSM, men having sex with men) olduğu gözlemlendi. Olası bulaşma yolu heteroseksüel cinsel temas olan 47 kadının % 72.3'ünün (n=34) mevcut veya eski eşinin de (boşanma veya eksitus) HIV pozitif olduğu saptandı. Hastaların olası bulaşma yollarına göre dağılımları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların HIV'in Olası Bulaşma Yollarına Göre Dağılımları

Olası Bulaşma Yolu	Erkek		Kadın		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
Heteroseksüel İlişki	114	59.1	47	75.8	161	63.1
Bilinmeyen	29	15.0	10	16.1	39	15.3
MSM	34	17.6	-	-	34	13.3
Diğer	11	5.7	-	-	11	4.3
Kan transfüzyonu	5	2.6	3	4.8	8	3.1
Vertikal bulaş	-	-	2	3.3	2	0.9

Kayıtlı 255 hastanın tanı aldıkları döneme bakıldığında, hastaların % 7.8'inin (n=20) 1996 yılı öncesinde, % 38.5'inin (n=98) 1997-2005 yılları arasında ve % 53.7'sinin (n=137) 2006 ve sonrasında HIV/AIDS tanısı aldığı saptandı. Hastaların tanı aldıkları dönemler hakkındaki sayısal bilgiler Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Tanı Aldıkları Dönemlere Göre Dağılımları

Tanı Tarihi	Erkek (n=193)		Kadın (n=62)		Toplam (n=255)	
	S	%	S	%	S	%
≤1996	17	8.5	3	4.8	20	7.8
1997-2005	68	35.2	30	48.4	98	38.5
≥2006	108	56.3	29	46.8	137	53.7

Hastalardan olası bulaşma yolu kan transfüzyonu olanlardan % 25'inin (n=2) ve MSM olanlardan % 76.5'inin (n=26) 2006 ve sonrasında tanı aldığı saptandı. Bu veriler Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların Tanı Aldıkları Dönemlere Göre Olası Bulaşma Yolu Dağılımları

Tanı Tarihi	Kan transfüzyonu (n=8)		MSM (n=34)	
	S	%	S	%
<1996	1	12.5	2	5.9
1997-2005	5	62.5	6	17.6
>2006	2	25.0	26	76.5*

* p<0.005

Hastaları tanı almaya götüren nedenler hakkında bilgi kayıtlı 255 hastanın 150'sinde bulunabildi. Bu 150 hastanın % 30.7'si (n=46) klinik şikayetler (ateş, lenfadenopati, kilo kaybı, ishal vb.) ile bir sağlık merkezine başvurduğunda tanı alırken, % 20'si (n=30) ameliyat öncesi yapılan rutin tetkikler sırasında HIV/AIDS tanısı almıştır. Hastaları tanı almaya götüren nedenler Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastalara Tetkik Yapma/Yapılma Nedenleri

Tanı Alma Nedeni	S	%
Klinik Şikayetler	46	30.7
Şüphe Üzerine Test Yaptırma	32	21.3
Ameliyat Öncesi Tetkiklerde	30	20.0
Eşi/Çocuğu/Partneri HIV+ Saptanınca	28	18.7
Rutin Kan Tetkiklerinde	14	9.3

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

Kayıtlı 255 hastanın 237'sinin başvuru anındaki CD4+ T- Lenfosit sayıları analiz edildiğinde ortanca değer 260 hücre/mm³ (min. 3- max. 1183) (104, 25 persentil- 492, 75 persentil) olduğu bulundu. Bu 237 hastanın % 40.1'inin (n=95) CD4+ T- Lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altında olduğu saptandı. Bu veri, dönemlere göre incelendiğinde, 2006 sonrasında tanı alan ve CD4+ T-Lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olanların oranının önceki yıllarda tanı alanlara oranla azaldığı gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.005). Ayrıca hastalar tanı tarihleri açısından 2006 yılı öncesi ve 2006 yılı sonrası olmak üzere iki

gruba ayrıldığında, başvuru anı CD4+ T-Lenfosit sayılarının ortalaması sırasıyla 240 ve 375 hücre/mm³ olarak hesaplandı. Dönemler arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (p<0.005). Hastaların tanı anındaki CD4+ T-Lenfosit sayıları hakkındaki veriler Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Şekil 4.2’de verilmiştir.

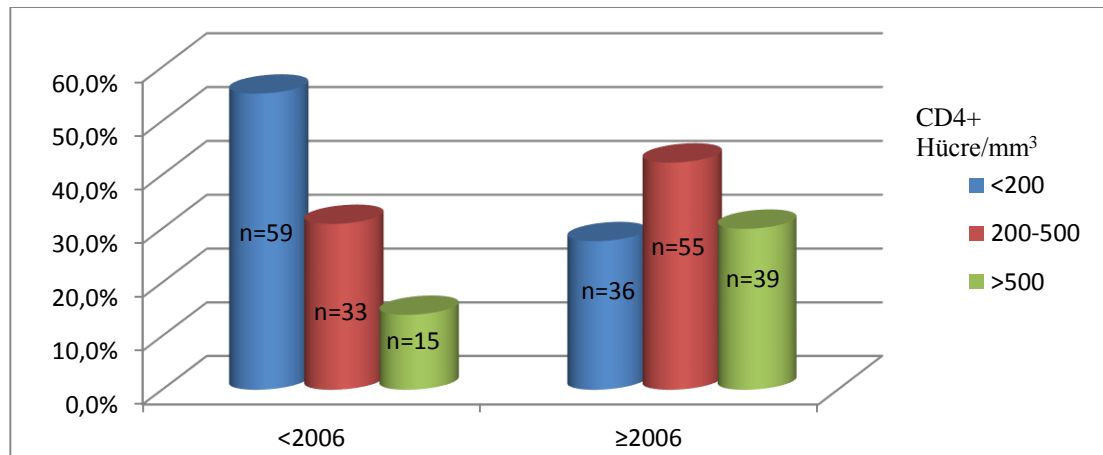
Tablo 4.8. Hastaların Başvuru Anındaki CD4+ T-Lenfosit Sayıları

CD4 Düzeyleri (hücre/mm ³)	S	%
<200	95	40.1
200-350	44	18.6
350-500	44	18.6
>500	54	22.8
Toplam	237	100.0

Tablo 4.9. Başvuru Anındaki CD4+ T-Lenfosit Sayılarının Dönemlere Göre Dağılımları

Başvuru Dönemi	Başvurudaki CD4+ Hücre Düzeyleri						Toplam	
	< 200		200-500		> 500		S	%
	S	%	S	%	S	%		
<1996	10	55.6	7	38.9	1	5.5	18	100.0
1997-2005	49	55.1	26	29.2	14	15.7	89	100.0
>2006	36	27.7*	55	42.3	39	30.0	130	100.0
Toplam	95	40.1	88	37.1	54	22.8	237	100.0

* p <0.005



Şekil 4.2. Vakaların CD4+ Hücre Sayılarına Göre İki Döneme Göre Dağılımları

Kayıtlı 255 hastanın 203'ünün tanı anındaki HIV-virüs yüklerine ulaşıldı. Bu 203 hastanın % 44.8'inin (n=91) virüs yükünün 100.000 kopya/mL ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların tanı anındaki HIV-virüs yükü ile ilgili veriler Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların Tanı Anındaki HIV-Virüs Yükleri

HIV-Virüs Yükü (kopya/mL)	S	%
<10 000	60	29.6
10 000-100.000	52	25.6
>100.000	91	44.8

Kayıtlı 255 hastanın 246'sının CDC klasifikasyon sistemine göre başvuru anındaki evrelemesi yapılabildi. Hastaların % 27.6'ı (n=68) başvuru anında A2 evresindeyken, % 14.7'sinin (n=36) C3 evresinde olduğu saptandı. Yine CDC tanımlarına göre; bu 246 hastanın % 54.1'inin HIV pozitif, % 45.9'unun ise AIDS evresine ilerlemiş olduğu saptandı. İlgili veriler Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların CDC Klasifikasyonuna Göre Hastalık Evreleri

	S	%
Evre (CDC)		
A1	49	19.9
A2	68	27.6
A3	28	11.4
B1	5	2.0
B2	11	4.5
B3	32	13.0
C1	4	1.6
C2	13	5.3
C3	36	14.7

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

Tablo 4.12. Hastaların CDC Klasifikasyonuna Göre HIV/AIDS Durumları

	S	%
HIV Stage Dağılımı		
HIV +	133	54.1
AIDS	113	45.9

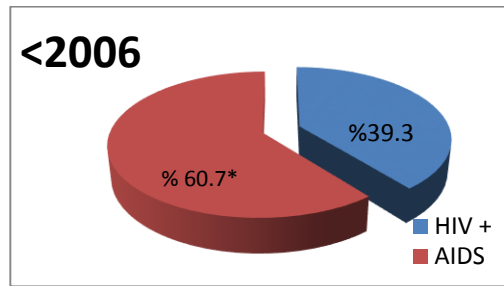
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, AIDS: Akkız İmmün Yetmezlik Sendromu

Bu 246 hasta tanı aldığı dönemlere göre incelendiğinde; 2006 yılı öncesi dönemde takibimize alınan hastaların % 60.7'si AIDS evresinde iken, 2006 ve sonrası yıllarda başvuranlarda bu oran % 33.6'ya düşmüştür. Aradaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.005$). Hastaların iki döneme göre dağıtılmış başvuru anı HIV/AIDS evreleri Şekil 4.3'de verilmiştir. HIV pozitif olan hastaların % 3.8'inin ($n=5$) 1996 ve öncesinde, % 29.3'ünün ($n=39$) 1997-2005 yılları arasında, % 66.9'unun ise ($n=89$) 2006 ve sonrasında tanı aldığı gözlenirken AIDS evresinde olan hastaların % 12.4'ünün ($n=14$) 1996 ve öncesinde, % 47.8'inin ($n=54$) 1997-2005 yılları arasında, % 39.8'inin ise ($n=45$) 2006 ve sonrasında tanı aldığı belirlenmiştir. Hastaların HIV/AIDS durumlarının dönemlere göre dağılımı Tablo 4.13 ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

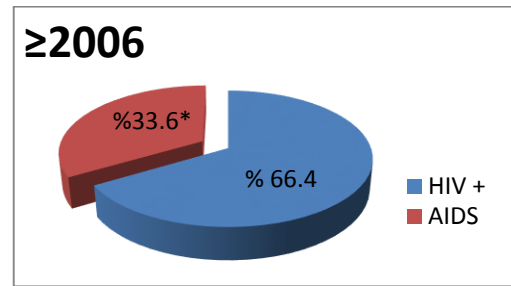
Tablo 4.13. Hastaların Tanı Aldıkları Dönemlere Göre HIV/AIDS Durumları

Yıllar	HIV (+)		AIDS	
	Sayı	%	Sayı	%
<1996	5	3.8	14	12.4
1997-2005	39	29.3	54	47.8
>2006	89	66.9	45	39.8

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu



* $p < 0.005$



* $p < 0.005$

Şekil 4.3. Hastaların iki döneme göre dağıtılmış başvuru anı HIV/AIDS evreleri

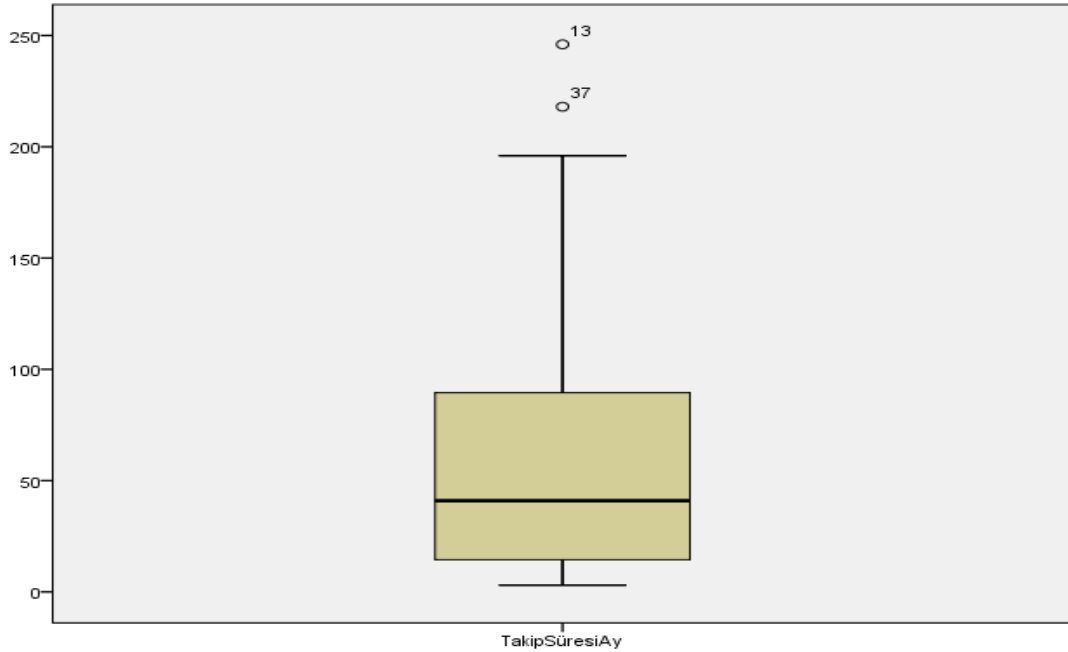
Kayıtlı 255 hastanın merkezimizdeki takip süreleri incelendiğinde, 29 hastanın sadece bir defa başvurduğu ve sonrasında bir daha merkezimize herhangi bir nedenle başvurmadığı görüldü. Kalan 226 hastanın % 27.4'ü ($n=62$) 1 yıldan az süreyle takip edildiği saptanırken, % 37.6 ($n=85$) hastanın 1-5 yıl, % 23.9 ($n=54$) hastanın 5-10 yıl ve % 11.1 ($n=25$) hastanın da 10 yıldan uzun süreyle merkezimizde

takip edildiği saptandı. Vakaların takip sürelerinin göre dağılımları Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların Takip Sürelerine Göre Dağılımları

Takip Süresi (yıl)	S	%
< 1	62	27.4
1-5	85	37.6
5-10	54	23.9
> 10	25	11.1

Kayıtlı 255 hastanın 200'ü, 3 ay veya daha uzun süreyle takip edilmiştir. Bu 200 hastanın ortanca takip süresi 41 (14, 25 persentil- 89, 75 persentil) aydır. Hastaların ay olarak takip sürelerinin dağılımı Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Hastaların Takip Sürelerine Göre Dağılımları

Kayıtlı 255 hastanın 138'i merkezimiz tarafından hâlen takip edilmektedir. Bu 138 hastanın % 57.2'si (n=79) ilk başvuru anında HIV pozitif iken, % 42.8'i (n=59) AIDS evresindedir. Hastaların en son takip durumları Tablo 4.15'te verilmiştir. Takip dışı kalan 117 hastayı irdelediğimizde 29'unun eksitus olduğu görüldü (ileride detaylı olarak tartışılacaktır). Takip dışı kalan 88 vakanın 35'inin günümüzde hayatta olduğu teyit edilirken, 53'ü hakkında bilgi edinilemedi. Takip dışı kalan 88 hastanın 69'unun T.C. vatandaşı olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.15. Hastaların En Son Takip Durumları

	Takipli		Takipten Çıkan		Eksitus	
	S	%	S	%	S	%
HIV Pozitif	79	57.2	43	48.9	11	37.9
AIDS	59	42.8	39	44.3	16	55.1
Veri Yok	-	-	6	6.8	2	7.0
Toplam	138	100	88	100	29	100

Kayıtlı 255 hastanın güncel (Mart 2013 itibariyle) sağ kalım verilerine bakıldığında; % 67.8'inin (n=173) hâlen hayatta olduğu, % 20.8'inin (n=53) akıbetinin bilinmediği gözlenirken, % 11.4'ünün (n=29) ise eksitus olduğu bilgisine ulaşıldı. Eksitus olan 29 hastanın ölüm nedenlerine bakıldığında 11 hastanın septik şok, 2 hastanın pnömoniye bağlı ARDS tablosu, 1 hastanın ABY, 1 hastanın akut karaciğer yetmezliği, 1 hastanın tümör lizis sendromu, 1 hastanın ise araç dışı trafik kazası nedeniyle kaybedildiği gözlemlendi. Kalan 13 hastanın eksitus nedeni belirlenemedi. Hastaların ölüm tarihlerine bakıldığında, 17 hastanın ölüm tarihi saptanabilirken 9 hastanın ölüm tarihi bulunamadı. Ölüm tarihi belirlenen 17 hastanın 5'inin 2010 yılı ve sonrasında, 9'unun 2000-2010 yılları arasında, 3 hastanın ise 1990-2000 yılları arasında eksitus olduğu saptandı.

Merkezimize başvuran 255 hastanın 24 aylık sağ kalım verilerine bakıldığında; % 16.5'inin (n=42) 24 ayı doldurmadan takibimizden çıktığı, % 57.3'ünün (n=146) 24 ay sonunda sağ olduğu, % 22.4'ünün (n=57) hâlen takibimizde olduğu ancak henüz takipte 24 ayı doldurmadığı gözlenirken % 3.9'unun (n=10) ise 24 ayı doldurmadan eksitus olduğu gözlenmiştir. Hastaların 24 aylık ve toplam sağ kalımlarına ait veriler Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların 24 Aylık ve Toplam Sağ Kalımları

	S	%
24 aylık sağ kalım		
Evet	146	57.3
Hayır	10	3.8
Henüz 24 ay olmamış	57	22.4
Bilinmiyor	42	16.5
Toplam Sağ Kalım		
Evet	173	67.8
Hayır	29	11.4
Bilinmiyor	53	20.8

Kayıtlı 255 hastanın 209'unun başvuru anındaki hepatit A ile ilgili serolojik verilerine ulaşıldı. Bu 209 hastanın % 82.3'ünde (n=172) Anti-HAV IgG pozitif olarak saptandı. Takibimizde akut hepatit A infeksiyonu geçiren hasta saptanmadı. Hastaların hepatit A serolojileri Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Hastaların Hepatit A Serolojileri

Anti-HAV IgG	S	%
Negatif	37	17.7
Pozitif	172	82.3
Toplam	209	100.0

Kayıtlı 255 hastanın 239'unun hepatit B ile ilgili serolojik verilerine ulaşıldı. Bu 239 hastanın; % 56.5'inin (n=135) HBsAg (-), Anti HBsAg (-), AntiHBcIgG (-), % 5.4'ünün (n=13) HBsAg (-), Anti HBsAg (-), AntiHBcIgG (+), % 18.8'inin (n=45) HBsAg (-), Anti HBsAg (+), AntiHBcIgG (-), % 17.6'sının (n=42) HBsAg (-), Anti HBsAg (+), AntiHBcIgG (+) olduğu saptanırken, sadece % 1.6 (n=4) hastada HBsAg (+) olarak saptandı. HIV ve HBV koinfeksiyonu olan 4 hastanın 2'si başarılı bir şekilde tedavi edilirken, 1'i ilaçsız izleme alınmış, 1'i ise takip dışı kalmıştır. Hepatit B serolojilerine ait veriler Tablo 4.18'de gösterilmektedir.

Tablo 4.18. Hastaların Hepatit B Serolojileri

HBsAg			Anti-HBc IgG				Toplam	
			Negatif		Pozitif		S	%
			S	%	S	%	S	%
Negatif	Anti-HBs	Negatif	135	57.4	13	5.4	148	63.0
		Pozitif	45	19.1	42	17.9	87	37.0
	Toplam		180	76.6	55	23.4	235	100
Pozitif	Anti-HBs	Negatif	-	-	4	100	4	100
	Toplam		-	-	4	1.6	4	1.6
Toplam	Anti-HBs	Negatif	135	56.5	17	7.1	152	63.6
		Pozitif	45	18.8	42	17.6	87	36.4
	Toplam		180	75.3	59	24.7	239	100

Hastaların hepatit B enfeksiyonu açısından aşılanma verilerine bakıldığında 26 hastanın kendilerine önerilen aşılanma şemasına uyduğu gözlemlendi. Bu hastalardan 18'inin, 3 doz (0, 1, 6 aylar) aşılanmasına rağmen serolojik olarak bağışıklık kazanmadığı gözlemlendi. Bu 18 hastanın 5'ine 3 doz aşı şeması tekrar uygulandı ve olumlu sonuç alındı. Hastalardan 5'inin ilk seferde uygulanan 3 doz aşı ile bağışıklık kazandığı gözlemlenirken, 2 hastanın aşılanma sonrasındaki hepatit serolojisi hakkında verilerine ulaşılamadı. Hastalardan 1'i ise takibimiz altındayken akut hepatit B enfeksiyonu geçirdi ve takibinde doğal yoldan immünite kazandı. Hastaların hepatit B aşılanmaları hakkındaki veriler Tablo 4.19'da verilmektedir.

Tablo 4.19. Hastaların Hepatit B Aşılanma Sonuçları

Sonuç	S	%
3 Doz Aşılanmaya Rağmen Anti-HBs (-)	18	50.0
1 Defa 3 Doz Aşılanma İle Anti-HBs (+)	5	19.2
Sonucu Bilinmeyen	2	7.7
Akut HBV Sonrası Anti- HBs (+)	1	3.8
Toplam	26	100.0

Kayıtlı 255 hastanın 228'inin başvuru anındaki HCV serolojisi hakkında bilgi edinildi. Bu 228 hastanın % 3'ünün (n=7) HCV pozitif olduğu saptandı. HCV genotipi hakkındaki verilere 7 hastanın 5'inde ulaşılabildi. Genotip 1A bir hastada, genotip 1B 2 hastada, genotip 2 bir hastada ve genotip 3 ise bir hastada saptandı. Bu 7 hastanın HCV açısından tedavi verilerine bakıldığında üç hastanın takip dışı kaldığı gözlemlendi. HCV ve HIV koinfeksiyonu nedeniyle almakta oldukları ART'ye ek olarak pegile interferon ve ribavirin tedavisi eklenen 4 hastanın verilerine bakıldığında 2 hastanın tedaviye yanıt verdiği ve HCV viral yüklerinin takip sonunda negatif olduğu, 2 hastanın ise tedaviyle HCV viral yükünün baskılanamamış olduğu saptandı. Hastaların hepatit C serolojisi Tablo 4.20'de verilmiştir.

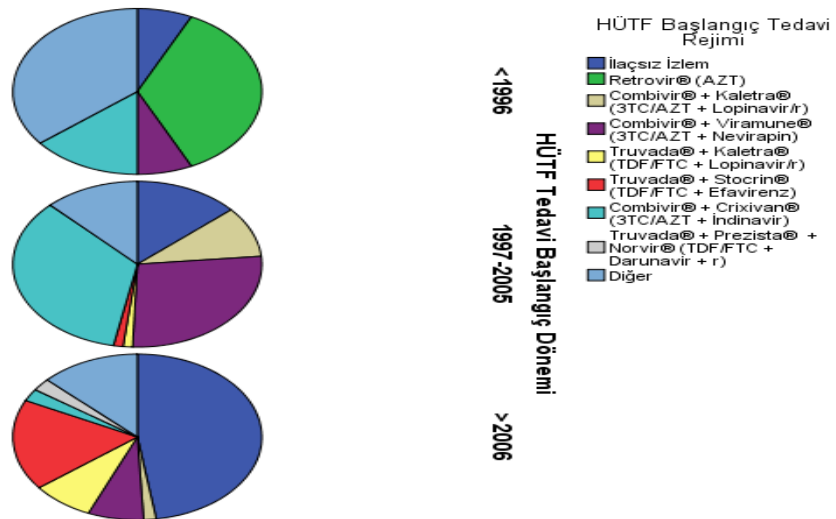
Tablo 4.20. Hastaların Hepatit C Serolojisi

Anti-HCV	S	%
Negatif	220	97
Pozitif	7	3

Kayıtlı 255 hastanın, 253'ünün HÜTF başvuru anındaki tedavi bilgilerine ulaşılabildi. Hastaların % 13.3'ünün (n=34) başvuru anında tedavi almakta olduğu gözlenirken, kalan % 86.7 (n=219) hastaya HÜTF'de tedavi (ART ve ilaçsız takip) başlanılmıştır. HÜTF'de tedavi başlanan 219 hastayı tercih edilen tedavi rejimi açısından değerlendirdiğimizde; 1996 ve öncesi yıllarda başvuran hastalara % 37.5 (n=5) ile en sık tek ajan Retrovir® (AZT) rejimi başlanırken, 1997-2005 yılları arasında başvuran hastalara % 34.6 (n=28) ile en sık Combivir® (3TC/AZT) + Crixivan (İndinavir)®, ikinci sıklıkta % 27.2 (n=22) ile Combivir® (3TC/AZT) + Viramune® (Nevirapin) rejimi tercih edilmiş ve % 13.6 (n=11) hasta ilaçsız takibe alınmıştır. Hastalardan 2006 yılı ve sonrasında başvuranlara baktığımızda, en sık tercih edilen tedavi rejiminin % 47.6 (n=59) ile ilaçsız takip, ikinci sıklıkta ise % 17.7 (n=22) ile Truvada® (TDF/FTC) + Stocrin® (Efavirenz) kombinasyonu olduğu gözlenmiştir. Hastaların HÜTF başvuru anındaki tedavi durumları ve seçilen tedavi rejimleri Tablo 4.21 ve Şekil 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.21. Hastaların Başvuru Anındaki Tedavi Durumları

Tedavi Başlangıcı	S	%
HÜTF	219	86.7
HÜTF'den Önce	34	13.3
Toplam	253	100.0



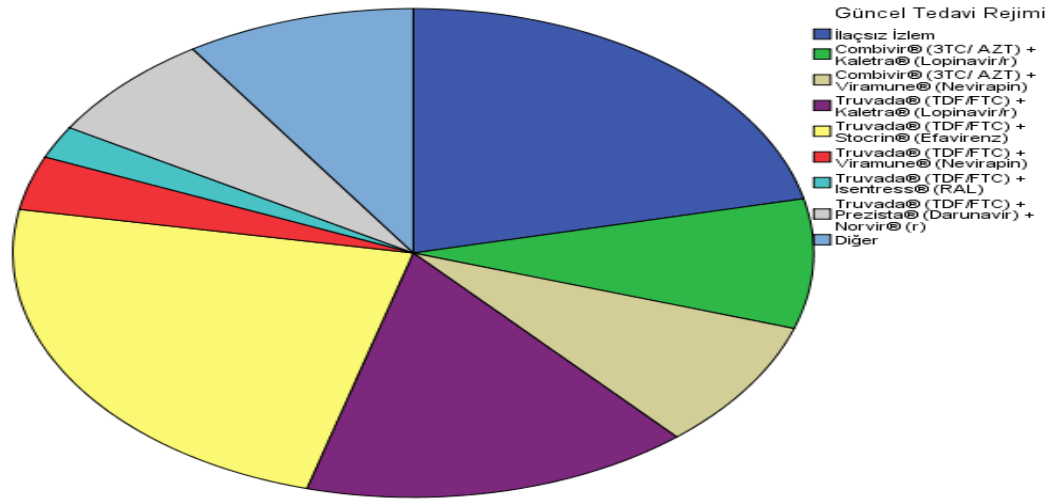
Şekil 4.5. Başvuru Anında Seçilen Tedavi Rejimlerinin Yıllara Göre Dağılımı

Merkezimizde hâlen takipli olan 138 hastanın güncel tedavi seçeneklerine baktığımızda hastaların % 21'inin (n=29) ilaçsız izlemde olduğu, % 23.9'unun (n=33) Truvada® (TDF/FTC) + Stocrin® (Efavirenz) almakta olduğu, % 15.9'unun (n=22) Truvada® (TDF/FTC) + Kaletra® (Lopinavir/r) kombinasyonu almakta olduğu saptandı. Hastaların % 8.7'si (n=12) ise diğer ART kombinasyonlarını; Truvada® (TDF/FTC) + Prezista® (Darunavir), Isentress® (RAL) + Aptivus® (Tipranavir) + Fuzeon® (Enfuvirtid), Truvada® (TDF/FTC) + Kaletra® (Lopinavir/r) + Prezista® (Darunavir) + Norvir® (r), Combivir® (3TC/ AZT) + Prezista® (Darunavir) + Norvir® (r), Truvada® (TDF/FTC) + Isentress® (RAL) + Prezista® (Darunavir) + Norvir® (r), Epivir + Kaletra® (Lopinavir/r), Combivir® (3TC/AZT) + Isentress® (RAL) + Prezista® (Darunavir) + Norvir® (r), Truvada® (TDF/FTC) + Isentress® (RAL) + Aptivus® (Tipranavir), Combivir® (3TC/AZT) + Crixivan® (İndinavir), Combivir® (3TC/AZT) + Stocrin® (Efavirenz), Retrovir® +Dolutegravir +Fuzeon® (Enfuvirtid) kullanmaktadır. Hâlen takibimizde olan 138 hastanın tedavi verileri Tablo 4.22 ve Şekil 4.6'da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4.22. Hastaların Güncel Tedavi Rejimleri

Son Tedavi	S	%
Truvada ® (TDF/FTC) + Stocrin ® (Efavirenz)	33	23.9
İlaçsız İzlem	29	21.0
Truvada ® (TDF/FTC) + Kaletra ® (Lopinavir/r)	22	15.9
Combivir ® (3TC/ AZT) + Viramune ® (Nevirapin)	12	8.7
Combivir ® (3TC/ AZT) + Kaletra ® (Lopinavir/r)	12	8.7
Truvada ® (TDF/FTC) + Prezista ® (Darunavir) + Norvir ® (r)	10	7.3
Truvada ® (TDF/FTC) + Viramune ® (Nevirapin)	5	3.6
Truvada ® (TDF/FTC) + Isentress ® (Raltegravir)	3	2.2
Diğer	12	8.7
Toplam	138	100.0

3TC: Lamivudin, ABC: Abakavir, ddI: Didanozin, d4T: Stavudin, FTC: Emtrisitabin, TDF: Tenofovir, AZT: Zidovudin, ART: Antiretroviral Tedavi, r: Ritonavir



3TC: Lamivudin, ABC: Abakavir, ddI: Didanozin, d4T: Stavudin, FTC: Emtrisitabin, TDF: Tenofovir, AZT: Zidovudin, ART: Antiretroviral Tedavi, r: Ritonavir, RAL: Raltegravir

Şekil 4.6. Hastaların Güncel Tedavi Rejimleri

Kayıtlı 255 hastanın 170'inin başvuru anında dermatoloji konsültasyonu sonucuna ulaşıldı. Bu 170 hastanın % 37.1'inin (n=63) muayenesi normal sınırlarda iken, % 27.6'sında (n=47) orofarengial kandidiyazis, % 8.2'sinde (n=14) tinea pedis veya korporis veya ingularis, % 6.5'inde (n=11) verruca vulgaris saptandı. Hastaların % 12.4'üne (n=21) ise diğer dermatolojik tanılar (1 oral aft, 1 intertrigo, 2 akne vulgaris, 2 seboreik dermatit, 2 scabies, 1 pyoderma gangrenozum, 1 follikülit, 1 paronişi, 1 perianal candida, 2 blue nevüs, 1 melesma, 1 pemfigus vulgaris, 1 kaposi sarkomu, 2 kondiloma aküminata, 2 kontakt dermatit) konulmuştur. Hastaların dermatoloji konsültasyonu sonrası aldığı tanılar Tablo 4.23'te verilmiştir.

Tablo 4.23. Hastaların Başvuru Anındaki Dermatoloji Konsültasyonu Sonuçları

Tanılar	S	%
Normal Muayene	63	37.1
Orofarengial Kandidiyazis	47	27.6
Tinea İngularis/Korporis/Pedis	14	8.2
Verruca Vulgaris	11	6.5
Onikomikoz	6	3.5
Genital Herpes Enfeksiyonu	5	2.9
Molluscum Contagiosum	3	1.8
Diğer	21	12.3
Toplam	170	100.0

Kayıtlı 255 hastanın 108'inin başvuru anındaki psikiyatri konsültasyonu sonucuna erişildi. Bu 108 hastanın % 35.2'sinin (n=38) muayene sonucu normal sınırlarda iken, % 25 (n=27) hastada minör depresyon, % 12 (n=13) hastada majör depresyon tanıları saptandı. Hastaların % 16.7'sine (n=18) ise diğer psikiyatrik tanılar (3 eşik altı kaygı, 1 organik mani, 1 paranoid şizofreni, 2 somatizasyon bozukluğu, 2 madde ve alkol bağımlılığı, 3 affekt duygulanım bozukluğu, 6 uyku problemi) konuldu. Hastaların psikiyatri muayene sonuçlarına göre aldığı tanılar Tablo 4.24'te verilmiştir.

Tablo 4.24. Hastaların Başvuru Anındaki Psikiyatri Konsültasyonu Sonuçları

Tanılar	S	%
Normal Muayene	38	35.2
Minör Depresyon	27	25.0
Majör Depresyon	13	12.0
Yaygın Anksiyete bozukluğu	7	6.5
İntihar düşüncesi	5	4.6
Diğer	18	16.7
Toplam	108	100.0

Kayıtlı 255 hastanın 132'sinin başvuru anındaki nöroloji konsültasyonu sonucuna ulaşıldı. Bu 132 hastanın % 70.5'inin (n=93) muayene sonucu normal sınırlarda saptanırken, % 7.6'sında (n=10) HIV ilişkili nöropati, % 6.1'inde (n=8) HIV demans kompleksi saptanmıştır. Hastaların % 9.8'ine (n=13) ise diğer nörolojik tanılar (1 diskinezi, 1 intrakranial hemoraji, 1 motor afazi, 1 kronik kortikal enfarkt, 1 HIV myopati, 1 kavernöz hemanjiyom, 1 trigeminal nevralji, 1 huzursuz bacak sendromu, 1 intrakranial toksoplazmozis sekeli, 2 migren, 2 hipertansiyon ilişkili serebrovasküler olay sekeli) konulmuştur. Hastaların nörolojik muayeneleri sonucunda aldığı tanılar Tablo 4.25'te sunulmuştur.

Tablo 4.25. Hastaların Başvuru Anındaki Nöroloji Konsültasyon Sonuçları

Tanımlar	S	%
Normal Muayene	93	70.5
HIV İlişkili Nöropati	10	7.6
HIV Demans Kompleksi	8	6.1
Epilepsi	5	3.8
Progresif Multifokal Lokoensefalopati	3	2.3
Diğer	13	9.8
Toplam	132	100.0

Merkezimizde takip edilen 255 hastanın merkezimize başvuru anındaki HIV ilişkili durumları incelendiğinde, toplam 119 hastada 210 HIV ilişkili durum ile karşılaşıldığı görüldü. Kalan 136 hastada ise başvuru anında HIV ilişkili herhangi bir durum saptanmamıştır. Bu 210 durum içinde kilo kaybı (son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının % 10'undan fazla) ve orofarengial kandidiyazis en sık karşılaşılan durumlar olarak belirlendi. Hastalardan 8'inin özgeçmişinde pulmoner TB hikâyesi varken, 13'ünde başvuru anında aktif TB (12 pulmoner, 1 genitoüriner) olduğu gözlemlendi. Yine hastaların 6'sının özgeçmişinde geçirilmiş PCP hikâyesi varken, 5'inde ise başvuru anında aktif PCP olduğu gözlemlendi. Diğer kategorisindeki durumlar içerisinde; 1 geçirilmiş MAC infeksiyonu, 2 rekürren aftöz oral lezyonlar, 2 NHL, 1 tekrarlayan pnömoni kliniği, 1 herpes özefajiti, 1 CMV radikülopatisi, 1 CMV retinitisi, 1 HIV dışında etyolojik nedeni olmayan trombositopeni vakası, 1 kriptosporidyum infestasyonu bulunmaktadır. Hastalarda merkezimize başvuru anında yapılan incelemeler sonucunda saptanan bütün HIV ilişkili durumlar Tablo 4.26'da etraflıca verilmiştir.

Tablo 4.26. Hastaların Başvuru Anındaki HIV İlişkili Durumları

HIV İlişkili Durum	S	%
Ağırlık Kaybı	50	23.8
Orofarengeal Kandidiyazis	46	21.9
Ateş >37.5°C (en az 1 ay süreyle)	19	9.0
Kronik İshal	16	7.6
Aktif Tüberküloz	13	6.2
Zona Zoster	9	4.3
Ülseratif Herpes Simpleks lezyonu (>1 ay)	8	3.8
HIV Demans Kompleksi	8	3.8
Geçirilmiş Pulmoner Tüberküloz	8	3.8
Geçirilmiş PCP	6	2.9
Aktif PCP	5	2.4
Persistan Generalize Lenfadenopati	4	1.9
Kaposi Sarkomu	4	1.9
Toksoplazmozis	3	1.4
Diğer	11	5.2
Toplam	210	100.0

PCP: *Pneumocystis Jiroveci* Pnömonisi, HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

Hastalardan 62'sinin takipleri esnasında toplam 96 adet HIV ilişkili özel olay saptanmıştır. Bu 96 olayın % 24'ü (n=23) mikobakteri infeksiyonları, % 11.5'i (n=11) SSS toksoplazma infeksiyonu, % 13.5'i (n=13) ise PCP idi. Bu 96 vakanın % 14.6'sını (n=14) diğer durumlar; 1 HIV ilişkili kolanjiopati, 1 CMV adrenaliti, 1 CMV pnömonisi, 4 özefagial kandidiazis, 1 HIV Demans kompleksi, 1 CMV ensefeli, 1 HIV ilişkili nefropati (HIV-AN), 1 PML zemininde bağışıklığın yeniden kazanılmasında inflamasyon sendromu (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS), 3 kriptosporidyum enteriti oluşturmaktadır. Hastaların takiplerinde karşılaşılan HIV ilişkili özel durumlar Tablo 4.27'de sunulmuştur.

Tablo 4.27. Hastaların Takibinde Gelişen HIV İlişkili Durumlar

HIV İlişkili Durum	S	%
Mikobakteri İnfeksiyonu	23	24.0
Zona Zoster	15	15.6
PCP	13	13.5
SSS Toksoplazmozisi	11	11.5
Kanser	11	11.5
CMV Retiniti	9	9.4
Diğer	14	14.6
Toplam	96	100.0

PCP: *Pneumocystis Jiroveci* Pnömonisi, CMV: Sitomegalovirüs, SSS: Santral Sinir Sistemi

Takipte mikobakteri enfeksiyonu saptanan 23 hasta incelendiğinde vakaların büyük çoğunluğunun (% 56.5, n=13) *M. tuberculosis* kaynaklı izole akciğer TB vakası olduğu gözlemlendi. Diğer 10 olgunun 3'ü MAC enfeksiyonu tanısı alırken, 3'ü extrapulmoner TB, 2'si milier TB, 2'si latent TB tanısı almıştır. Hastalarda saptanan mikobakteri enfeksiyonlarının dağılımı Tablo 4.28'de verilmiştir. Latent TB ve MAC enfeksiyonları çıkartıldığında kalan 18 hastanın 11'inde, 4'lü anti TB tedavi rifabutın, pirazinamid, etambutol, INH olarak tercih edilmiştir. Yine bu 18 hastanın izolatlarından çalışılan TB direnç testlerinde, 16 hastada ilaç direnci saptanmazken 1 hastada izole INH direnci, 1 hastada ise rifampisin, INH, etambutol, streptomisin (XDR-TB) saptanmıştır. XDR-TB saptanan hasta pirazinamid, moksifloksasin, PAS, sikloserin ve protionamidden oluşturulan 5'li kombinasyon ile tedavi edilmiştir.

Tablo 4.28. Hastaların Takibinde Gelişen Mikobakteri İnfeksiyonları

Mikobakteri İnfeksiyonu	S	%
Pulmoner Tüberküloz	13	56.5
<i>M. tuberculosis</i> Kemik İliği Tutulumu ve Lenfadenit	2	8.7
Milier Tüberküloz	2	8.7
Latent Tüberküloz	2	8.7
Mikobakterium Avium Kompleks, Lenfadenit	2	8.7
Mikobakterium Avium Kompleks, Kemik İliği Tutulumu	1	4.3
Genitoüriner Tüberküloz	1	4.3
Toplam	23	100.0

Mikobakteri infeksiyonu tanısı alan 23 hastanın 21'inin tanı anındaki CD4+ T- Lenfosit sayıları hakkında veri elde edildi. Hastaların % 73.9'unun (n=17) tanı anında CD4+ T lenfosit sayısının 200'un altında olduğu saptandı. Hastaların mikobakteri infeksiyonları tanı anındaki CD4 sayıları Tablo 4.29'da verilmiştir.

Tablo 4.29. Hastaların Mikobakteri İnfeksiyonu Tanı Anındaki CD4+ T- Lenfosit Sayıları

CD4 Düzeyleri (hücre/mm ³)	S	%
< 200	17	73.9
200-500	5	21.7
> 500	1	4.3
Toplam	23	100.0

Hastaların takibinde toplam 13 PCP atağı gözlenmiştir. Bu PCP ataklarının % 84.6'sı (n=11) CD4+ T lenfosit sayısı 200'un altında olan hastalarda gözlendi. Hastaların takibinde gelişen PCP ataklarının CD4+ T- Lenfosit sayılarına göre dağılımları Tablo 4.30'da verilmiştir.

Tablo 4.30. Hastaların PCP Tanı Anındaki CD4+ T- Lenfosit Sayıları

CD4 Düzeyleri (hücre/mm ³)	S	%
< 200	11	84.6
200- 500	1	7.7
> 500	1	7.7
Toplam	13	100.0

Hastaların takibinde gelişen dahili problemler incelendiğinde; 118 hastada toplam 168 dahili problem saptanmıştır. Dahili problemlerin büyük çoğunluğunu (% 58.3, n=98) dislipidemi oluştururken, 6 febril nötropeni vakası, 5 akut böbrek yetmezliği, 6 kronik böbrek hastalığı, 5 tromboembolik olay, 11 glukoz metabolizması bozukluğu (1 IFG, 1 IGT, 9 yeni tanı Tip 2 DM), 7 septik şok vakası saptanmıştır. Hastaların takipleri esnasında karşılaşılan dahili problemler tablo 4.31'de detaylı olarak sunulmuştur. Takiplerinde dahili problem olarak dislipidemi ile karşılaşılan 98 hastanın % 77.6'sı (n=76) erkek, % 22.4'ü (n=22) kadındı. Vakaların % 77.6'sında (n=76) izole hipertrigliseridemi, % 16.3'ünde (n=16) hipertrigliseridemi eşliğinde hiperlipidemi saptanırken kalan % 6 (n=6) hastada ise izole hiperlipidemi saptandı. Dislipidemi gelişen 98 hastaya verilen tedavi

önerilerine bakıldığında; % 64,3'ünde (n=63) sadece yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) ve tıbbi beslenme tedavisi (TBT), % 15.3'üne (n=15) buna ilaveten sadece statin, % 12.2'sine (n=12) YTD ve TBT'ye ilaveten sadece fenofibrat ve % 8.2'sine (n=8) hepsinin kombinasyonu verilmiştir. Dislipidemi gelişen hastalara verilen tedavi önerileri Tablo 4.32'de verilmiştir.

Tablo 4.31. Hastaların Takibinde Gelişen Dahili Problemler

Dahili Problem	S	%
Dislipidemi	98	58.3
KCFT yüksekliği	13	7.7
Glukoz Metabolizması Bozukluğu	11	6.5
Septik Şok	7	4.2
Kronik Böbrek Hastalığı	6	3.6
Febril Nötropeni	6	3.6
Tromboembolik Olay	5	3.0
Akut Böbrek Yetmezliği	5	3.0
Diğer*	17	10.1
Toplam	168	100.0

* Uygunsuz ADH, hiperürisemi, pansitopeni, yeni tanı hipertansiyon, dilate kardiyomyopati, atrial fibrilasyon, akut miyokard infarktüsü, primer hipotiroidi, perikardit

Tablo 4.32. Hastaların Takibinde Gelişen Dislipideminin Tedavi Seçenekleri

Tedavi	S	%
Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)	63	64.3
TBT + Statin	15	15.3
TBT + Fenofibrat	12	12.2
TBT + Statin + Fenofibrat	8	8.2
Toplam	98	100.0

Hastalardan 30'unun takibinde cerrahi müdahaleye gereksinim olmuştur. Bu 30 hastanın % 36.7'sine (n=11) genel cerrahi ameliyatı (1 anal kondilom ekzisyonu, 1 akut apandisit, 1 inguinal herni, 1 ürokütöz fistül onarımı, 1 lipodistrofi nedeniyle liposuction operasyonu, 6 kolesistektomi) yapılırken, % 26.7'sine (n=8)

kadın doğum hastalıkları (2 total abdominal histerektomi, 4 C/S, 2 D/C) operasyonu yapılmıştır. Kulak-Burun-Boğaz cerrahisi tarafından yapılan 6 cerrahi müdahale içerisinde; 1 total tiroidektomi (patoloji: medüller tiroid kanseri), 1 maksiller sinüs kitle ekzisyonu (patoloji: NHL), 1 auriküler kitle ekzisyonu (patoloji: SCC), 1 lenfadenopati ekzisyonu (patoloji: TB lenfadenit), 1 trakeostomi açılması ve 1 de parotis bezi ekzisyonu (patoloji: basit kist) yer almaktadır. Diğer başlığı altında sınıflandırılan cerrahi müdahalelerde, 2 postrenal ABY nedeniyle nefrostomi açılması, 1 cinsiyet değişimi operasyonu, 1 travma sonrası gelişen intertrokanterik kırık için müdahale ve 1 masif perikardiyal effüzyon nedeniyle tüp takılması (etyoloji: TB) yer almaktadır. Hastalara takipleri esnasında yapılan cerrahi müdahalelerle ilgili veriler Tablo 4.33'te sunulmuştur.

Tablo 4.33. Hastaların Takiplerinde Yapılan Cerrahi Müdahale Türleri

Kanser	S	%
Genel cerrahi	11	36.7
Kadın doğum	8	26.7
KBB	6	20.0
Diğer	5	16.7
Toplam	30	100.0

KBB: Kulak- Burun- Boğaz

Takipte 11 hastada malignite gelişimi saptanmıştır. Bu 11 hastanın % 36.4'ünde (n=4) tanı konulan malignite NHL iken, 5 hastada diğer (1 SCC, 2 KS, 1 non-invaziv papiller üroepitelyal kanser, 1 medüller tiroid kanseri) malignite tanıları konulmuştur. Hastaların takiplerinde karşılaşılan maligniteler Tablo 4.34'te verilmiştir. Takipte malignite tanısı alan 10 hastanın tanı tarihinden itibaren malignite tanısı alana kadar geçen süre ortalama $73 \pm SD55$ (min. 3-max. 160) aydır. Bu değerlendirmeye 10 hasta alınmasının nedeni hastalardan birinin malignite (KS) tanısının HIV tanısı ile eş zamanlı olmasıdır.

Tablo 4.34. Hastaların Takiplerinde Gelişen Malignitelerin Türleri

Malignite	S	%
NHL	4	36.4
Serviks Kanseri	2	18.2
Diğer	5	45.5
Toplam	11	100.0

NHL: Non- Hodgkin Lenfoma

On bir hastada toplam 13 adet gebelik gerçekleşmiştir. Bu 13 gebeliğin % 53.8'i (n=7) canlı doğum ile sonuçlanırken, % 23.1'i (n=3) henüz sonuçlanmamıştır, % 23.1'i (n=3) ise abortus ile sonuçlanmıştır. Abortus ile sonuçlanan gebelikler bakıldığında biri 5. gebelik, diğeri 16. gebelik haftasında spontan abortus olurken, bir gebelik ise 12. gebelik haftasında hastanın HIV viral yükünün yüksek olması ve annenin isteği üzerine tıbbi olarak termine edilmiştir. Takibinde gebelik gelişen hastaların verileri Tablo 4.35'te verilmiştir.

Tablo 4.35. Hastaların Takibinde Gelişen Gebeliklerin Sonucu

Gebelik Sonucu	S	%
Canlı doğum	7	53.8
Abortus	3	23.1
Hâlen gebe	3	23.1
Toplam	13	100.0

Kayıtlı 255 vakanın 37 erkek, 23 kadın olmak üzere toplamda 60'ına tanı anında kemik mineral dansitometresi (KMD) (femur total, femur boyun, L1-L4) ölçümü yapılmıştır. Erkeklerin yaş ortalaması 38.2 (SD±11.25), kadınların yaş ortalaması 34.5 (SD±11.20) idi. Toplamda 60 hastanın % 40'ının (n=24) KMD sonuçlarının normal sınırlarda olduğu, % 31.7'sinin (n=19) osteoporoz kriterlerine ve % 28.3'ünün (n=17) osteopeni kriterlerine uyduğu gözlenmiştir. Osteoporoz tanısı alan 19 hastanın 1'inin femur total ölçümünde, 8'inin femur boyun ölçümünde, 8'inin L1-L4 vertebra ölçümünde, 2'sinin ise L1-L4 ve femur total ölçümünde osteoporoz kriterlerini karşıladığı saptanmıştır. Yaş aralıklarına bakıldığında 50 yaşın üstünde KMD yapılan 9 vakanın 6'sında osteoporoz ve 2'sinde osteopeni saptandı. KMD tetkiği yapılan hastalar hakkındaki veriler Tablo 4.36'da verilmiştir.

Tablo 4.36. Hastaların Başvuru Anındaki KMD Sonuçları

Cinsiyet	KMD					
	Normal		Osteopeni		Osteoporoz	
	S	%	S	%	S	%
Erkek (n=37)	16	43.3	11	29.7	10	27
Kadın (n=23)	8	34.8	6	26.1	9	39.1
Toplam (n=60)	24	40	17	28.3	19	31.7

KMD: Kemik Mineral Dansitometrisi

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de HIV/AIDS hastalığı önemli bir sağlık sorunudur. Temel korunma yöntemleriyle büyük ölçüde önlenabilir bir hastalık olmasına karşın bu önlemlere uyumun az olması nedeniyle Dünya genelinde her yıl milyonlarca insan infekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, yeni vaka sayısı ve ölüm oranı azalmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde risk hâlen devam etmektedir (2) . Türkiye genelinde olduğu gibi, HÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nde de HIV enfeksiyonu nedeniyle takibe alınan vaka sayısı yıllar içerisinde artış göstermiştir. Türkiye'deki ilk vaka 1985 yılında tespit edilmiştir (2) . Merkezimiz tarafından tespit edilen ve takibe alınan ilk vaka 1986 yılındadır. Sağlık Bakanlığı'nın güncel verilerine (2) göre 2012 yılı sonu itibarıyla ülkemizde 6188 kayıtlı HIV/AIDS vakası bulunmaktadır. Türk toplumunun genel özellikleri ve kayıt sisteminin kalitesi göz önüne alındığında bu sayının gerçek boyutu yansıtmadığı düşünülebilir (109) . Araştırmamıza dahil edilen 255 hastayı başvuru tarihlerine göre üç ana döneme (1996 ve öncesi, 1997-2005 arası, 2006 ve sonrası yıllar) ayırıp incelediğimizde hastalarımızın, % 7.8'inin 1996 ve önceki yıllarda, % 38.5'inin 1997-2005 yılları ve arasındaki süreçte, kalan % 53.7 hastanın ise 2006 ve sonraki yıllarda başvurduğu saptandı. Bu sonucu, Türkiye verileriyle kıyasladığımızda, (1996 ve öncesi: % 10.3, 1997-2005 arası: % 25.9, 2006 ve sonrası yıllar: % 63.8) sonucun benzer dağılımda olduğu gözlemlendiği için hastalarımızın başvuru yıllarına göre dağılımlarının ülke genelini yansıttığı söylenebilir.

Merkezimizde takip edilen vakaların % 75.6'sı (n=193) erkek, % 24.4'ü (n=62) kadındı. Ülke genelindeki kayıtlı vakaların % 71.3'ünün erkek, % 28.7'sinin kadın olduğu bilinmektedir (2) . Başka merkezlerde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; sırasıyla, Alp ve arkadaşları (110) ve Çelikbaş ve arkadaşları (111) bu oranı, % 78 erkek, % 22 kadın ve % 72 erkek, % 28 kadın olarak belirtmiştir. Bu sonuçlar ile kıyaslandığında hastalarımızın cinsiyet dağılımlarının ülke genelini yansıttığı söylenebilir.

Merkezimizde takip edilen vakaların % 59.2'si tanı anında 19-39 yaş aralığındaydı. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 38.2 (SD ±11.63) idi. Ülke genelindeki kayıtlı vakaların % 57'sinin 19-39 yaş aralığında olduğu bilinmektedir (2) . Başka merkezlerde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; Çelikbaş ve

arkadaşları (112) takip ettikleri 97 hastanın yaş ortalamasını 36, Karaosmanoğlu ve arkadaşları (113) takip ettikleri 136 hastanın yaş ortalamasını yine 36 olarak raporlamıştır. Bu veriler ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki verilerin ülke genelini yansıttığı söylenebilir.

Türkiye verileri incelendiğinde HIV/AIDS vakalarının % 82.8'inin T.C. vatandaşı olduğu görülmektedir (2) . Bizim de vakalarımızın çok büyük çoğunluğu (% 84.7) Türk vatandaşıydı. Bu açıdan araştırmamızda bulduğumuz bu sonucun ülke geneli ile uyumlu olduğu düşünülebilir. Yabancı uyruklu vakalarımıza bakıldığında erkeklerin en sık Almanya, kadınların ise Ukrayna uyruklu olduğu gözlenildi. Erkekler açısından bu bulgu, ülkemizden Almanya'ya çalışma amacıyla göçen ve uzun yıllar Almanya'da yaşayarak vatandaşlığını alan bireylerin çok büyük çoğunluğunun eşlerini almadan giden erkekler olduğu ve bu bireylerin evlilik dışı cinsel temas vasıtasıyla HIV infekte olduktan sonra farkına varmadan Türkiye'ye döndüğü bilgisiyle açıklanabilir. Kadınlar açısından ise Ukrayna'dan ülkemize çalışma amacıyla olan göçün kadın cinsiyet ağırlıklı olması ve toplumlar arasındaki ilişki ile açıklanabilir (114, 115) .

Vakalarımızın çoğunluğu (% 45.8) İç Anadolu Bölgesi'nde ikamet etse de toplamda 43 farklı şehirden hasta takip edildi. Türkiye genelinde ise bildirimlerin büyük bölümü İstanbul, Ankara, İzmir gibi büyük şehirlerden yapılmakla beraber toplam 81 ilden de bildirim yapılmıştır. Bu durum, hastalığın sadece büyük iller ve turistik bölgelerin sorunu değil, ülke çapında bir sorun olduğunu göstermektedir. Vakalarımızın yarıya yakınının İç Anadolu bölgesinden olması merkezimizin Ankara'da olması ile izah edilebilir.

Vakalarımızın eğitim düzeyine bakıldığında yarıdan fazlasının lise veya daha üst tahsilde olduğu gözlemlendi. Eğitimle beraber HIV/AIDS hastalığının görülme insidansının azaldığına dair bir sonuç bulunmadı. Hastalığın ilk tanımlandığı dönemde vakaların çoğunluğunu denizci, asker, kamyon şoförü ve seks işçileri oluşturmaktaydı (2) . Araştırmamızdaki vakalar farklı meslek gruplarına mensuptu. Vasıfsız işçiler yanında öğretim üyesi olan vakalarımız da oldu. Bu, hastalığın sadece belirli bir kesimin hastalığı olmadığını göstergesi olarak yorumlanabilir. Vakaların medeni durumlarına baktığımızda kadınların çok az bir kısmının bekar olduğu görüldü. Erkeklerde ise bekarlar ile evliler birbirine yakın sayıdaydı. Evli kadın

vakalarımızın büyük çoğunluğuna infeksiyonun kocasından bulaştığı saptandı. Bu durum Türk toplumunda erkeklerin, kadınlara oranla daha sık evlilik dışı cinsel temas yaşaması nedeniyle açıklanabilir (116) .

Gelişmekte olan ülkelerde heteroseksüel cinsel temasın esas bulaşma yolu olduğu bilinmektedir. Türkiye verilerinde de % 48.9 ile heteroseksüel cinsel temas ilk sıradadır (2) . Araştırmamızda heteroseksüel cinsel temas % 63.1 oran ile saptanan en sık olası bulaşma yolu olarak saptandı. Aradaki fark Türkiye verilerinde bulaş yolu bilinmeyen hasta oranının % 37.1 iken, araştırmamızda % 15.3 olması ile açıklanabilir. Vakalarımızda MSM/biseksüalite nedeniyle bulaşma oranı toplamda % 13.3 iken, erkek vakalar genelinde değerlendirildiğine bu oran % 17.6'ya çıkmaktadır. Merkezimizde 1986-1997 yılları arasında yapılan benzer bir araştırmada olası bulaşma yolları içerisinde MSM % 5.6 olarak belirtilmiştir (13) . Ülke genelindeki verilere bakıldığında MSM/biseksüalite % 8.9 oranında olası bulaşma yolu olarak görülmektedir (2) . Bu verilerde cinsiyet ayrımı yapılmadan tüm vakaları yansıtmaktadır. Merkezimizde takip edilen vakalardan olası bulaşma yolu MSM olanların oranının Türkiye verilerinin üzerinde olmasının nedeni olarak; tıpkı HIV/AIDS tanısı gibi, MSM olmanın da ülkemizde hastalara damgalayıcı bir nitelik kazandırması ve bu nedenle hastaların ilk görüşmede bu tür bilgileri belirtmemesi düşünülebilir. Olası bulaşma yolu MSM olan hastaları yıllara göre ayırdığımızda, 34 vakanın % 76.5'inin (n=26) 2006 ve sonrası yıllarda tanı aldığı gözlemlendi. Bu veriyi yıllar içerisinde MSM sıklığı artmaktadır lehine yorumlamadan önce toplumun HIV/AIDS hastalığı hakkında olan farkındalığının artması gibi, MSM hakkındaki farkındalığının da arttığını ve artık bireylerin cinsel tercihlerini daha rahat bir biçimde belirttiklerini akılda tutmak gerekir (117) .

HIV infeksiyonunda primer infeksiyondan sonra bazı vakalarda bir kaç yıl bazılarında ise 10 yıldan uzun sürebilen asemptomatik dönem ortaya çıkar. Bu dönem hastalarda HIV ilişkili klinik şikayetler veya fırsatçı infeksiyonlar gözlenmesi beklenmez. Klinik şikayetler genellikle AIDS aşamasına ilerlemiş vakalarda gözlenir. AIDS evresindeki hastalarda kilo kaybı, aşırı yorgunluk, ateş, kronik ishal ve fırsatçı infeksiyonlar sıklıkla gözlenir (36) . Kliniğimize başvuran olgulara anti-HIV tetkiki yapılmasını sağlayan nedenlere bakıldığında % 30.7 hastaya; kilo kaybı, ateş, ishal, pnömoni gibi klinik şikayetler nedeniyle test yapıldığı, % 20 hastaya ise

ameliyat öncesi bakılan rutin testler esnasında tanı konulduğu görüldü. Hastaların % 21.3'ü cinsel temas sonrası şüphe üzerine kendi isteğiyle yaptırdığı tahliller sonrası tetkik yaptırmıştı. Klinik şikayetler nedeniyle tanı alan hastaların % 77.3'ünün tanı anında AIDS evresinde olduğu gözlemlendi. Bu oran klinik şikayeti olmaksızın şüphe üzerine kendi isteğiyle tahlil yaptıran vakalarda % 28.1'di. Bu veri toplumda hastalık hakkındaki farkındalığın artmasının, vakaların daha erken evrede tanı almasına neden olacağı görüşünü destekleyebilir. Herhangi bir nedenden dolayı (HIV ilişkili klinik şikayet olmaksızın; ameliyat, genel sağlık muayenesi, diş çekimi, gebelik ve evlilik ve benzeri) hastaneye başvuru anında yapılan rutin tetkiklerde anti-HIV bakılması nedeniyle tanı alan vakaların, % 34.1'i 2006 yılı öncesinde, % 65.9'u 2006 yılı ve sonrasında. Bu veri, toplum geneli gibi sağlık çalışanlarının da hastalık hakkındaki farkındalığının arttığı ve günümüzde gelişen ve ulaşılabilirliği artan tanı yöntemleri ile artık HIV/AIDS enfeksiyonu tanısı koymanın daha imkanı hale geldiği bilgisini destekleyebilir (118-120) .

Vakalar başvuru anındaki CD4+ T-lenfosit sayılarına göre incelendiğinde, yarıya yakınının (% 40.1) CD4+ T-lenfosit düzeylerinin 200 hücre/mm³'in altında olduğu görüldü. Bu oran Alp ve arkadaşlarının (110) Kapadokya Bölgesinde 55 HIV/AIDS vakası ile yaptıkları benzer bir çalışmada % 43, Çelikbaş ve arkadaşlarının (111) Ankara'daki bir merkezde 97 vaka ile yaptıkları çalışmada ise % 50, Taşdelen-Fışgın ve arkadaşlarının (121) Bursa'da 17 hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada % 44 ve Karaosmanoğlu ve arkadaşlarının (113) İstanbul'da 136 hasta ile yaptıkları benzer bir çalışmada % 39 olarak verilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde sonucumuzun Türk literatürü ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Amerika'da 1996-2005 yılları arasında 220.646 HIV/AIDS vakası ile yapılan geniş çaplı bir çalışmada bu oran % 33.1 olarak belirtilmiştir (122) . Hastalığın ilk tanımlandığı ve toplumunun HIV/AIDS hastalığı hakkındaki farkındalığının Türk toplumundan daha yüksek olduğu bu ülkenin verileri ile araştırmamızın sonucunu kıyasladığımızda, hastalığı tanımada geride olmadığımızı söyleyebiliriz. HIV vakalarımızın ilk başvuru tarihlerini değerlendirdiğimizde, 2006'dan önceki yıllarda tanı alan hastaların, 2006 ve sonrası yıllarda tanı alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük CD4+ hücre sayıları olduğu gözlemlendi. Bu bulgu vakaların artık daha erken evrede tanındığı lehine yorumlanabilir. Bu önermeyi daha

detaylı irdelememiz için hastaların CDC 1993 klasifikasyon sistemine göre başvuru anındaki hastalık evrelerine bakılması doğru olacaktır. Merkemizde bugüne kadar takip edilen HIV infekte hastaların % 45.9'unun başvuru anında AIDS evresinde olduğu ve AIDS evresinde tanı alan vakaların % 60.2'sinin 2006'dan önceki yıllarda tanı aldığı görüldü. Ülke genelindeki 6188 HIV/AIDS vakasının % 16.5'inin tanı anında AIDS evresinde olduğu ve bu hastaların büyük çoğunluğunun (% 58.2) 2006'dan önceki yıllarda tanı aldığı (109) göz önüne alındığında, araştırmamızda sonucun tarihsel dağılım açısından ülke verileri ile uyumlu olduğu ancak AIDS evresindeki vaka sayısı açısından merkezimizde takip edilen vakaların ülke ortalamasının üstünde olduğu gözlemlendi. Merkez olarak ülke genelinde AIDS tanısı olan vakaların % 11'ini (113/1024) temsil etmekte olduğumuz görüldü. AIDS vaka sayımızın, tüm HIV infekte vakalara olan oranın yüksek olmasının nedeni olarak merkezimizin sıklıkla ileri evre vakaların yönlendirildiği üçüncü basamak bir sağlık merkezi olması gösterilebilir. Merkezimizde, 2006'dan önceki ve sonraki yıllarda tanı alan AIDS evresindeki hastaları, yine bu dönemlerde tanı alan tüm HIV infekte vakalara göre oranladığımızda; sırasıyla, bu oranın % 60.7 ve % 33.6 olduğu görüldü. İstatiksel olarak anlamlı olan bu sonuç, başvuru anındaki CD4+ T- lenfosit sonuçları gibi, HIV/AIDS vakalarının tarafımızca da artık daha erken evrede tanındığını veya tarafımıza daha erken evrede yönlendirildiğini destekleyebilir. Hastalara daha erken evrede tanı konabiliyor olmasının nedenleri arasında; toplum genelinin HIV/AIDS hastalığı hakkında olan farkındalığının artmış olması, hastaların artık HIV/AIDS enfeksiyonunu, tedavisi olmayan mortalitesi yüksek bir hastalık olarak görmemesi nedeniyle doktora daha sık başvurması, artan ve gelişen tanı, tetkik ve tedavi imkanları sayılabilir (8) .

Günümüzde HIV/ AIDS vakaları, hastalığın tanımlandığı ilk yıllara oranla, ülke çapında daha fazla sayıda merkezde takip edilebilmekte ve sosyal güvence sıkıntıları ile daha az sıklıkta karşılaşılmaktadır. Bu durum her ne kadar umut verici olsa da hastalığın damgalayıcı özellikte olması, takip ve tedavi sürecinin meşakkatli olması ve bazı hastaların tanıyı kabul etmekte zorluk yaşaması nedeniyle merkezimize başvuran her hasta düzenli bir şekilde takip edilememiş, bazı hastalar takibimizden çıkmıştır. Araştırmanın kapsadığı tarihler arasında merkezimize başvuran ve takibe aldığımız 255 hastanın % 34.5'inin (n=88) takip dışı kaldığı

gözlendi. Merkezimizde 1986-1997 yılları arasında yapılmış ve 53 HIV/ AIDS vakasının değerlendirildiği bir araştırmada (13) takip dışı kalan hasta oranı % 43.4 olarak verilmiştir. Takip dışı kalan vaka oranı geçmiş yıllara oranla bir miktar azalmış da olsa hâlen hastaların önemli bir kısmının yukarıda sayılan çeşitli nedenlerden dolayı takiplerine düzenli olarak gelmediği görülmektedir. Takip dışı kalan vakaların günümüzde bir başka merkezde takip edilip edilmediğine dair elimizde veri olmaması bu konuda kesin bir yorum yapılmasını engellemektedir. Vakalarımızın takip sürelerine bakıldığında 25 vakanın 120 aydan fazla, 2 hastanın ise 200 aydan fazla süreyle takibimizde olduğu görüldü. En uzun takip süresine sahip olan vaka 246 aydır takibimizde olan bir hastaydı. Takip süresi 120 ayın üstünde olan 25 vakanın 15'inin, 200 ayın üstünde olan 2 vakadan 1'inin ve 246 aydır takibimizde olan vakanın başvuru anında AIDS evresinde olduğu da önemli bir bulgudur. Bu veriler, hastalığa AIDS evresinde iken tanı konulsa dahi, hastalar takiplerine düzenli geldiği takdirde hastalığın uzun yıllar mortalite ile sonuçlanmadan yönetilebileceğini destekleyici niteliktedir. Amerika'da yapılan ve 220.646 HIV/AIDS vakasının analiz edildiği bir çalışmada HIV enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra beklenen ortalama yaşam süresinin 1996'da 10.5 yıldan, 2005'de 22.5 yıla çıktığı raporlanmıştır (122) . Aynı çalışmada bu süre CD4+ T- lenfosit düzeyi tanı anında 200 hücre/mm³'ün altında olanlar için 1996'da 5.5 yıl, 2005'de 19.4 yıl olarak verilmiştir. Araştırmamızda, en az 24 ay süreyle düzenli olarak takip ettiğimiz 156 vakanın takibimize alındıktan sonra 24. aydaki sağkalım yüzdesi % 93.6'dır (n=146). Toplam 255 vakadan, araştırmanın yapıldığı tarihte hâlen hayatta olduğu tespit edilenlerinin sayısı 173 (% 67.8) idi. Vakalardan 29'unun (% 11.4) eksitus ile sonuçlandığı tespit edildi. Kalan 53 vakanın (% 20.8) günümüzde hayatta olup olmadığı dair veri bulunamadı. Hâlen hayatta olduğunu bildiğimiz 173 hastanın ilk başvuru tarihinden itibaren araştırma tarihine kadar ortalama hayatta olma süresi ortanca 50 ay (min.1 -max. 256) (16, 25 persentil- 100, 75 persentil) olarak bulundu. Bu ortanca Çelikbaş ve arkadaşlarının (111) çalışmasında 36 ay olarak verilmiştir. Vakalarımızdan eksitus olduğunu bildiğimiz 29 vakayı irdelediğimizde 17'sinin takibimizde kaybedildiği, 12 vakanın ise takip dışı kaldıktan sonra bilinmeyen nedenlerden kaybedildiği gözlendi. Akalın ve arkadaşları (123) Bursa'da 21 vaka ile yaptıkları benzer bir çalışmada 4/21 eksitus (% 19), Taşdelen-

Fışgın ve arkadaşları çalışmasında 3/27 eksitus (% 11), Kaya S. ve arkadaşlarının (124) Trabzon'da 36 vaka ile yaptığı benzer bir çalışmada 3/36 eksitus (% 8.3), Alp ve arkadaşları (110) çalışmasında 16/58 eksitus (% 27.6), Çelikbaş ve arkadaşları çalışmasında (111) 35/97 eksitus (% 36) olduğunu belirtmiştir. Ülke genelindeki bu veriler ile sonucumuz (29/255, % 11.4) karşılaştırıldığında, vaka grubumuzun içindeki AIDS evresindeki vakaların oranının da yüksekliği göz önüne alınırsa, hastalığın yönetiminde başarılı olduğumuz söylenebilir. Takibimizde kaybedilen 17 vakanın 4'ünün ilk başvuru anında hospitalize edildiği ve taburcu olamadan eksitus olduğu görüldü. Bu dört hasta; 1991, 2002, 2004 ve 2005 yıllarında, sırasıyla PCP enfeksiyonu, septik şok, akciğer tüberkülozu ve pulmoner aspergilloz nedeniyle hospitalize edilmiş ve taburcu olamadan eksitus olmuştur. En son kaybettiğimiz vaka, Şubat 2013'de araç dışı trafik kazası nedeniyle vefat etmiştir. Bu hasta 85 aydır takibimizde olan, ART'ye virolojik ve klinik yanıtı olan bir hastaydı. Kaybedilen 17 hastanın HIV tanı tarihinden itibaren olan yaşam sürelerine baktığımızda ortalama değer 58 ay, ortanca değer 36 ay (min.1 -max. 205) (12, 25 persentil- 86, 75 persentil) olduğu görüldü. Bu süreyi Alp ve arkadaşları (110) kendi çalışmalarında ortalama 6 ay, Akalın ve arkadaşları (123) ise ortalama 30 ay olarak vermiştir. Kaybedilen 17 hastanın ilk başvuru anında CD4+ T- lenfosit verisine ulaşılabilen 14'ünden 8'inin CD4+ T- lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altında olduğu ve sadece birinde bu değerinin 500 hücre/mm³'ün üstünde olduğu görüldü. Bu veri bizim vaka grubumuzda da literatürdekine benzer bir şekilde, başvuru anındaki CD4+ T-lenfosit değerinin prognoz üzerinde etkili olduğu lehine yorumlanabilir.

Tüm dünya için önemli sağlık problemlerinden biri olan viral hepatitler, ülkelere ciddi ekonomik yükler yaratmaktadır. Hepatit A, viral hepatit enfeksiyonlarının en sık rastlanılan tipidir ve sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Buna karşın hijyen kurallarına uyulan ve hayat standartlarının yüksek olduğu gelişmiş ülkelerdeki insidansı oldukça azalmıştır. Ülkemizdeki HAV seroprevalansı, gelişmekte olan ülkelere benzerlik göstermektedir; çeşitli çalışmalarda 0-10 yaş arasında % 40'ın altında iken, 15 yaşından büyüklerde % 90 civarında olduğu bildirilmektedir (125, 126) . Vakalarımızdan anti-HAV Ig G serolojisi verilerine ulaşılanların % 82.3'ü pozitif idi. HIV/ AIDS vakalarının sıklıkla 20-40 yaş arasında olduğu göz önüne alınca sonucumuzun ülke geneli ile

uyumluluk içinde olduğu söylenebilir. Hepatit A'nın ülkemizde orta düzeyde endemik olması ve ileri yaşlarda daha komplike seyredildiği göz önüne alındığında erişkin HIV/AIDS hastalarının tanı anında hepatit A bağışıklık durumunun araştırılması ve duyarlı bulunan bireylerin aşılması önerilir. Günümüzde HIV/AIDS hastalarında HBV ve HCV koinfeksiyonu nedeniyle gelişen karaciğer hasarı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Bulaşma yollarının benzer olmasından dolayı HIV ile HBV veya HCV koinfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalar Batı Avrupa ve Amerika'da HIV/AIDS olgularının % 6-14'ünde kronik HBV enfeksiyonu, % 33'ünde ise kronik HCV enfeksiyonu olduğunu göstermiştir (127-129) . İstanbul'da 71 HIV enfekte hasta ile yapılan bir seroprevalans çalışmasında % 4 hastada HBsAg pozitifliği olduğu raporlanmıştır (127) . Araştırmamızda hepatit B hakkında serolojik verilerine ulaşılan 239 hastanın sadece 4'ünde (% 1.6) anti-HIV ile beraber HBsAg pozitif olarak saptandı. Bu oran HIV pozitif bireyler açısından hem ülke hem de dünya ortalamasının altındadır. Kader ve arkadaşlarının 16.362 sağlıklı kan donörü ile yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada HBsAg pozitifliği sağlıklı popülasyonda % 0.52 olarak saptanmıştır (130) . Bizim araştırmamızın sonucu ile yorumlandığında, HIV pozitif hastalarda sağlıklı bireylere göre daha sık HBsAg pozitifliği saptandığı söylenebilir. Araştırmamızda incelenen vakalarda anti-HBs seropozitifliği % 36.4 (87/239) olarak saptanmış ve bu oranın ülkemizdeki sağlıklı popülasyonda izlenen anti-HBs seroprevalansından farklı olmadığı görülmüştür (131) . Bu oran İstanbul'da yapılan çalışmada (127) % 11 gibi sonucumuza nazaran düşük bir oranda verilmiştir. Bizim merkezimizde 28 HIV/AIDS vakası ile 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise bu oran % 39.3 olarak belirtilmiştir (132) . Aradan 6 yıl geçmesine ve araştırmaya alınan vaka sayısının yaklaşık on kat artmasına rağmen sonucumuzun, 2007 yılındaki sonuç ile uyumlu çıkması tutarlılık lehine yorumlanabilir. Hastaların Hepatit B için aşılama özgeçmişleri verilerimizde yer almamaktadır ancak anti-HBs pozitif olan 87 vakanın % 48.2'sinde (n=42) anti-Hbc IgG'nin de pozitif saptanması, bu hastaların doğal bağışıklık, kalanların ise aşı ile bağışıklık kazandığı lehine yorumlanabilir. Okült HBV enfeksiyonlarında, hepatit serolojisine ait sonuçların değişiklik göstermesi nedeniyle HBV-DNA'nın saptanması en güvenilir tanı yöntemidir. Bununla birlikte anti-HBc antikorlarının pozitif olması, bazı durumlarda

infeksiyon varlığına ait tek serolojik belirteç olabildiği için tanıda yardımcı olabilmektedir (“sadece anti-HBc” sendromu). İzole anti-HBc IgG varlığı HIV/AIDS hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (133-135) . Vakalarımızdan % 5.4’ünün hepatit B belirteçlerinden sadece anti-HBc IgG’si pozitif idi. Bu oran Karaosmanoğlu ve arkadaşlarının İstanbul’da 209 HIV/AIDS hastası ile yaptıkları benzer bir çalışmada % 19.1 olarak belirtmiştir (136) . Araştırmamızda sadece anti-HBc belirteçi pozitif olan hastaların HBV DNA verilerinin olmaması yanlış pozitiflik veya occult Hepatit B infeksiyonu ayırımı yapmamızı engelleyen bir kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. Vakalardan hepatit C belirteçlerine bakılan 227 hastanın 7’sinde (% 3) HIV ve HCV koinfeksiyonu saptandı. Karaosmanoğlu ve arkadaşları çalışmalarında bu oranı % 6 olarak vermiştir (127) . Günümüzde damar içi madde kullanımı HCV infeksiyonunun bulaşı için bilinen en yaygın risk faktörüdür. Sağlıklı popülasyonda HCV’nin cinsel yolla bulaşı nadir olmasına rağmen, HIV infekte olgularda bu şekilde bulaşma daha yüksek oranda görülmektedir. Araştırmamızdaki yedi anti-HCV pozitif hastanın 3’ünün damar içi madde bağımlısı olması literatür ile uyumlu bir sonuç olarak yorumlanabilir. HIV infekte bireylerde, HBV ve HCV koinfeksiyonlarının kronikleşme ve siroza ilerleme ihtimali, HIV infekte olmayan bireylere oranla daha yüksektir. Aynı zamanda HBV ve HCV koinfeksiyonu, antiretroviral ilaçların toksisite riskini de artırmaktadır (1) . Hepatit B, hepatit C ve HIV infeksiyonlarının bulaşma yollarının ortak olması nedeniyle HIV/AIDS hastalarında, Hepatit B ve Hepatit C serolojilerinin araştırılması, hem koinfeksiyonun saptanması ve tedavisi hem de uygun vakalara hepatit B aşılmasının yapılması açısından önem taşımaktadır. Olası bulaşma yolu damar içi madde bağımlılığı olan HIV infekte hastalarda, tanı anında HCV koinfeksiyonu olmasa dahi takiplerinde infekte olabilecekleri unutulmamalıdır. Bu hastaların mümkünse zararlı alışkanlıklarından arındırılması, eğer mümkün olmuyorsa güvenli iğne kullanımı hakkında bilgilendirilmesi faydalı bir uygulama olabilir.

HIV/AIDS hastalığının tedavisi hastalığın ilk tanımlandığı yıldan günümüze kadar çok değişiklik göstermiştir. İlk antiretroviral ajan olan zidovudin, hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda tedavide sıklıkla tek başına kullanılıyordu. 1996 yılında tek ajan yerine kombinasyon kullanmanın tedavinin başarısını arttıracığına dair çalışma

sonuçları raporlandı. O günden itibaren başta PI grubu ilaçlar olmak üzere çok sayıda yeni antiretroviral ajan geliştirildi. Günümüze geldiğimizde konvansiyonel NRTI, NNRTI ve PI sınıflarına ek olarak, integras ve giriş inhibitörleri gibi yeni sınıf ilaçlar keşfedilmiştir. Bu yeni tedavi seçenekleri sayesinde artık HIV/AIDS hastalığı eskisine oranla, çok daha etkin bir biçimde tedavi edilmektedir (1) . Araştırmamız yaklaşık 25 yıllık bir süreye yayıldığı için vakalara verilen ART rejimlerine baktığımızda çok çeşitli tedavi seçenekleri ile karşılaşıldı. Bu nedenle vakaların kullandıkları tedavi rejimlerini senelere göre ayırmakta fayda olabilir. ART, vakaların % 86.7'sine (n=219) merkezimizde başlandı, kalan hastalar ise başvuru anında tedavi alıyordu. Türkiye'de henüz ZDV, AZT, ddC gibi ajanlar dışında antiretroviral ajan olmadığı 1996 yılı öncesi dönemde en sık tercih ettiğimiz rejim tek ajan ZDV idi. İlerleyen dönemlerden, 1997-2005 yılları arasında ise vakaların yarısından fazlası 3TC/AZT ve indinavir veya nevirapin (2 NRTI ve 1 PI veya 1 NNRTI) kombinasyonu ile tedavi edildiği görüldü. İki bin altı yılının başından günümüze kadar geçen dönemde ise başlangıç rejimi olarak en sık tercih edilen kombinasyonun TDF/FTC ve efavirenz (2 NRTI ve 1 NNRTI) olduğu görülürken kayda değer başka bir bulgu ise, 2006 sonrası başvuran hastaların yaklaşık yarısını ilaçsız izleme aldığımız idi. Bu veri günümüz gerçekleri ile değerlendirildiğinde uyumsuz olarak düşünülebilir ancak HIV/AIDS tedavi kılavuzlarının tedaviye başlama önerilerinin her yeni kılavuz ile değiştiği unutulmamalıdır. Çelikbaş ve arkadaşları ve Kaya ve arkadaşları da yayınladıkları raporlarda en sık bu rejimleri tercih ettiklerini belirtmiştir (112, 124) . Günümüzde EACS ve DHHS'nin güncel kılavuzlarında tedavi başlama eşiği yükselmiştir. Hâlen takibimizde olan 138 hastanın kullandıkları güncel ART rejimlerine baktığımızda ilaçsız takip edilen vakaların oranının % 22.1 olduğu görüldü. Bu veri geçtiğimiz yıllarda ilaçsız takip edilen vakaların neredeyse yarıya yakınına ART başlanıldığı lehine yorumlanabilir. Günümüzde en sık tercih edilen ART rejimi, 2 NRTI ve 1 NNRTI (TDF/FTC ve EFV) kombinasyonudur. İkinci sıklıkla 2 NRTI ve destekli (boosted) PI (TDF/FTC ve Lopinavir/r) kombinasyonu tercih edilmektedir. Bu iki kombinasyon ART alan vakalarımızın yarısına denk gelmekteydi. HIV/AIDS hastalığının tedavisi değişmeye ve yeni ajanlar kullanıma girmeye devam etmektedir. Günümüzde darunavir (PI), raltegravir (integraz inhibitörü, INI), dolutegravir (INI), etravirin (NNRTI),

enfuvirtide (giriş inhibitörü) gibi yeni antiretrovirallerden en az 1'ini tercih ettiğimiz vaka sayımız 25'e yaklaşmıştır. Bu verileri güncel kılavuzlar ve literatür bilgileri ile karşılaştırdığımızda, hem bugün hem geçmişte merkezimize başvuran vakaları, o dönemin güncel kılavuzları doğrultusunda, mümkün olan en doğru yaklaşım ile tedavi ettiğimiz söylenebilir. Tedavi seçeneği oluştururken ilaçların olası yan etkisi, maliyeti, günlük alınması gereken tablet sayısı, yemeklerle ve hastaların kullandıkları diğer ilaçlarla etkileşimi, sosyal güvence sıkıntıları gibi çok sayıda göz önünde bulundurulması gereken etkenler vardır (36) . Bu nedenle yeni bir ilaç kullanıma girdiğinde, virolojik ve klinik yanıtı olan uzun yıllardır aynı ART rejimini kullanan ve yan etki gözlenmemiş hastaların tedavi rejimlerini tercihen değiştirmedığımız gözlemlendi. Günümüzde takip ettiğimiz hastaların yaklaşık beşte birinin hâlen en eski sınıf ART ilaçları olan 3TC ve AZT'yi kullandığı gözlemlendi.

Sağlıklı popülasyona kıyasla HIV infekte bireyler deri hastalıkları ile daha sık karşılaşılır. Hastaların % 90'ı takipleri esnasında en az bir dermatolojik hadise yaşar. Araştırmamızda vakaların başvuru anındaki dermatolojik tanılarını incelendi. Vakaların % 37.1'inin (67/170) dermatoloji konsültasyon sonucunun normal sınırlarda muayene olarak raporlandığı gözlemlendi. Orofarengeal kandidiyazis tanısının dermatolojik tanılarının % 43.9'unu (47/103) oluşturduğu dikkat çekti. Merkezimize 1998-2005 yılları arasında 76 HIV/AIDS vakası ile yapılan bir başka araştırmada, vakaların dermatolojik tanılarını incelenmiş; orofarengeal kandidiyazisin % 36.8 (28/76), dermatofitozların % 34.2 (26/76) ve seboreik dermatitin % 31.6 (24/76) vakada tespit edildiği bildirilmiştir (137) . Bu çalışmanın farkı hastaların dermatolojik tanılarını sadece ilk başvuru anı ile kısıtlı tutmayıp, takip süresince gelişen bütün tanılarını kümülatif olarak vermiş olmasıdır. Bulgumuz, ART'nin etkin kullanımına ve hastaların daha erken dönemlerde daha yüksek CD4 sayıları ile tanı almasına rağmen orofarengeal kandidiyazis sıklığının azalmadığı lehine yorumlanabileceği gibi araştırmamızdaki vakalarda orofarengeal kandidiyazis dışı dermatofitoz ve seboreik dermatit gibi görülen dermatolojik hastalıkların azalması sonucunda yüzdenin göreceli olarak artmış olması ile açıklanabilir. Çin'de 2011 yılında 348 hasta ile yapılan bir çalışmada orofarengeal kandidiyazis sıklığı % 28.74 olarak verilmiştir (138) . Bu oranın bizim sonucumuzdan düşük olması iki şekilde açıklanabilir. Birincisi, yine bir fungal dermatoz olan ve vakalarımızda hiç tespit

edilmeyen *Penicillium marneffe* enfeksiyonunun Çin'deki çalışmada % 11.49 olarak saptanmış olmasıdır. Bu sayı ile orofarengeal kandidiyazis sayıları toplandığında sonuç araştırmamızdakine yaklaşmaktadır. İkincisi; Çin'deki araştırma 2010 yılının sonuçlarını yansıtırken, bizim araştırmamız 25 yıllık bir süreyi yansıttığı için zamanla orofarengeal kandidiyazis sıklığında bir azalma gelişmiş olabilir. Literatür bilgileri de, ART'nin yaygınlaşması ile zaman içerisinde HIV enfekte bireylerde gelişen fırsatçı deri enfeksiyonlarının azaldığı lehinedir (139-141) . Her ne kadar sıklık azalıyor olsa da deri bulgularının hastayı doktora götüren nedenlerin başında olduğu akılda tutulmalı ve HIV enfeksiyonundan şüphelenilen her hastaya gerekli testlerin yapılmasından kaçınılmamalıdır.

HIV seyirinde virüsün bağışıklık sistemi ve beyin dokusundaki doğrudan etkileri sonucunda psikiyatrik bozukluklar sık görülmektedir. Ayrıca HIV enfekte kişiler, suçluluk duyguları, toplum tarafından dışlanma, damgalanma korkusu ile de karşı karşıyadırlar. Sonuç olarak; HIV enfekte kişilerde psikiyatrik bozuklukların görülme oranı sağlıklı toplumda olduğundan daha yüksektir (142) . Araştırmamızda vakaların sadece üçte birinin psikiyatrik muayene sonucu normal sınırlarda iken kalan üçte iki hasta çeşitli psikiyatrik bozukluklar tanısı aldı. Psikiyatrik muayene yapılan vakaların % 37'sinde (40/108) majör veya minör depresif bozukluk saptandı. Bu sonuç literatürdeki sonuçlar ile uyumludur (143, 144) . HIV enfekte bireylerde depresyon varlığının tedaviye uyumu azalttığı bilinmektedir (1) . HIV tanısı konulduktan sonra hastaların psikiyatrik değerlendirmelerin yapılması ART'nin başarısını arttırabileceğinden tavsiye edilmektedir.

HIV enfeksiyonunda nörolojik komplikasyonlar sık görülmektedir. Beyin, meninksler, omurilik, periferik sinirler ve kaslar olmak üzere tüm nöral aksis yapıları etkilenebilmektedir. HIV hastalarının % 40-60'ında hastalıklarının seyri boyunca en az bir nörolojik bir bulgu ortaya çıkmakta, yaklaşık % 10-20 hastada ise nörolojik komplikasyonlar HIV enfeksiyonunun ilk bulgusu olmaktadır (145) . Araştırmamızdaki vakalardan nörolojik değerlendirme yapıların % 70.5'inin muayenesi normal sınırlardaydı. HIV ile ilişkilendirilen periferik nöropati ve myelopati kliniği % 7.6, HIV ilişkili demans ise % 6.1 vakada tanımlandı. Merkezimizde 1996 yılında yapılan araştırmada periferik nöropati % 11.76 oranında saptanırken, HIV ilişkili demans tanısı alan vaka olmamıştır (13) . Bu verileri

sonucumuz ile kıyasladığımızda ortaya çıkan tablo, ART kullanımının yaygınlaşması ile HIV ilişkili periferik nöropati sıklığında azalma olduğunu ve hastaların beklenen yaşam sürelerinin artması ile HIV ilişkili demans (HAD) sıklığında artış olduğunu belirten literatür bilgileri ile uyumludur (1, 36) . HAD'in sıklıkla CD4+ hücre sayısı düşük olan hastalarda gözleendiği ve ART ile kliniğinde düzelme olduğu bildirilmiştir (1,36) . HAD tanısı alan 8 vakanın 6'sında CD4+ T-lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'den düşük saptandı. AIDS vakalarında en sık tespit edilen nöropati simetrik distal periferik nöropatidir (1, 36) . Periferik nöropati saptanan 10 vakanın tamamı da bu şekildeydi. Teşhis sırasında bu hastaların üçü, AIDS ilişkili nöropatiyle karıştırılabilen toksik periferik nöropatiye yol açtığı bilinen zalcitabin veya didanozin kullanmaktaydı. Tedavi değişikliğiyle tablonun gerilemesi sonucunda AIDS ilişkili nöropatiden ayrımı yapılabildi. HIV/AIDS seyrinde gelişen nörokognitif bozukluklar hastaların hayat kalitesini etkilemektedir. Tanı alan bütün hastaların bazal nörolojik değerlendirmesinin yapılması ileride gelişebilecek nörokognitif komplikasyonların tanınması, tedavisi ve hastaların yaşam kalitesi açısından önem taşımaktadır.

HIV enfeksiyonunun kliniği asemptomatik taşıyıcılıktan, hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlara kadar değişen çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Hastalığın ileri evresi olan AIDS tablosunda, sağlıklı bireylerde nadir olarak saptanan fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler görülebilir (142) . Vakalarımızın merkezimize başvuru anındaki klinik bulgu ve şikayetleri değerlendirildiğinde, sırasıyla, en sık olarak % 10'dan fazla ağırlık kaybı, orofarengeal kandidiyazis, 1 aydan uzun süren 38.5°C'den yüksek ateş ve kronik ishal saptandı. Bu bulgular vakalarımızın başvuru anında HIV'a bağlı klinik şikayetlerinin yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. Bu klinik bulgular sıklıkla hastalığın ileri evrelerinde gözlenen HIV'a bağlı tükenme sendromu esnasında gözlemlenir de hastalığın başlangıç evresinde gelişebilen akut retroviral sendromda da benzer bulguların gözlenebileceğini akılda tutmak gereklidir (1, 36) . Alp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kilo kaybı, ateş ve kronik ishal başvuru anında sık saptanan bulgular olarak belirtilmiştir (110) . Akalın ve arkadaşları (123) ve Taşdelen-Fışgın (121) ve arkadaşları da çalışmalarında hastaların başvuru anındaki klinik bulguların sıklığını araştırmamızdakine benzer oranda gözlediklerini belirtmiştir. Karaosmanoğlu ve arkadaşlarının (113) 136 vaka ile 2006-2009 tarihleri

arasında yaptığı çalışmada kilo kaybı, ateş ve oral kandidiyazis başvuru anında en sık rastlanan klinik bulgular olarak raporlamıştır.

Vakaların 25 yıllık takibinde en sık karşılaşılan fırsatçı enfeksiyon mikobakteri enfeksiyonlarıydı ve bunun içinde de *m. tuberculosis*'e bağlı TB ilk sırayı almaktaydı. TB kliniği sıklıkla pulmoner TB şeklinde gözlemlendi. TB tanısı alan vakaların çok büyük çoğunluğunun CD4+ T- lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında idi. Takibinde TB saptanan vakaların 6'sının kaybedildiği saptandı. Sağlıklı popülasyonda TB sıklığının azaldığı lehine yayınlar olsa da HIV enfekte popülasyonda TB hâlen sık ve ciddi bir problem olarak bildirilmektedir. TB varlığı HIV enfeksiyonunun prognozunu kötüleştirdiği gibi, HIV enfeksiyonu da TB'nin tedavisini zorlaştırmaktadır. Tedavide antiretroviral ilaçlar ile sıklıkla etkileşen rifampisin yerine rifabutin kullanılması ve 4'lü anti-TB tedavinin özel bir durum olmadıkça en az 6 ay düzenli bir şekilde uygulanması önerilmektedir (1) . TB tedavisinde güncel problemlerden biri de ilaç direncidir. TB vakalarımızın birinde MDR-TB saptandı. Bu vaka 5'li anti-TB ile başarıyla tedavi edilmiştir ve hâlen hayattadır. TB, HIV enfekte vakaların en başta gelen mortalite nedenlerindedir ve HIV enfekte bireylerde görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. HIV tanısı alan her hasta en kısa sürede latent TB açısından taranmalı ve gerektiğinde profilaksi verilmelidir. PCP, toksoplazma enfeksiyonu ve CMV enfeksiyonları HIV/ AIDS hastalarında karşılaşılan diğer fırsatçı enfeksiyonlar arasında yer almaktadır ve araştırmamızda toplamda karşılaştığımız fırsatçı enfeksiyonların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. PCP, hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda HIV ilişkili mortalitenin en sık nedeni iken günümüzde etkin ART ve profilaksi uygulamaları ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmamızda PCP literatür bilgilerine uyumlu bir şekilde oranda (% 84.6) CD4+ T- lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan ve ART başlanmamış veya düzenli kullanmayan hastalarda saptandı. Takibimizdeki son PCP atağı Temmuz 2011'de, hem profilaksi hem de ART ilaçlarını düzenli olarak kullanmayan bir vakada gelişti. PCP tanısı alan bütün vakalarımız en az 21 gün süreyle TMP-SMX ile tedavi edildi. Görülme sıklığı azalıyor olsa da PCP, HIV/AIDS hastalarında gözlenen önemli bir fırsatçı enfeksiyondur ve şüphelendikten sonra hızlı ve etkin bir biçimde tedavi edilmelidir. CD4+ T- lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan bütün hastalara TMP-SMX profilaksisi uygulanmalıdır

(1) . Serebral toksoplazmozis'in görülme sıklığı ART kullanımından sonra belirgin olarak azalmasına rağmen günümüzde hâlen HIV/AIDS vakalarında önemli yeri olan fırsatçı nörolojik infeksiyonlar arasındadır. CD4+ T- lenfosit sayısı 100 hücre/mm³'ün altına düşünce görülme sıklığı artar. Takiplerinde intraserebral toksoplazmozis tanısı alan 11 vakanın 6'sının tanı anında CD4+ hücre sayısı bu sınırın altında idi, kalan hastalarda ise 100-200 hücre/mm³'ün arasında idi. Bu bulgu literatürdeki intraserebral kitle kliniği olan CD4+ hücre sayısı 100 hücre/mm³'ün altındaki hastalara empirik olarak toksoplazmozis tedavisi başlanması önerisini desteklemektedir. Vakalarımızı primetamin veya klindamisin ile başarıyla tedavi ettiğimiz ve hiçbir vakanın bu nedenle kaybedilmediği görüldü. İntraserebral toksoplazmozis saptanan son vaka 2008 yılına aittir. Hastalarda çeşitli nörolojik ve radyolojik bulgularla ortaya çıkan SSS toksoplazmozisi, görüntüleme yöntemlerinde fokal serebral kitle lezyonu saptanan HIV/AIDS hastalarında ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmesi gereken, uygun tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen ama tedavisi basit ve sonuçları olumlu olan bir paraziter hastalıktır (146) . HIV tanısı konulan her hastaya tanı anında toksoplazma serolojisi bakılmalıdır. HIV/ AIDS vakalarında gözlenebilen fırsatçı infeksiyonların önemli bir kısmını da başta retinit olmak üzere CMV reaktivasyonuna bağlı gelişen pnömoni, ensefalit, kolit ve adrenalit gibi klinik tablolar oluşturmaktadır. CMV retiniti sıklıkla CD4+ T- lenfosit sayısı 50 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda gözlenen ve % 30 oranında körlük ile sonuçlanan bir tablodur (1) . Körlük geliştiği takdirde geri dönüşü olmayan bir morbidite oluşmaktadır. Vakalarımızın 9'unda CMV retiniti tanısı konuldu ve bu vakaların 4'ünün CD4+ hücre sayısı 50 hücre/mm³'ün altındaydı. Hastaların tedavisinde valgansiklovir veya gansiklovir tercih edildi. CMV retiniti erken tanınmadığı takdirde ciddi bir morbiditeye yol açtığı için CD4+ T- lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan hastalar düzenli aralıklar ile fundoskopik olarak muayene edilmelidir. Primer profilaksi yapılması kabul görmüş bir uygulama değildir.

HIV/ AIDS ilk tanımlandığı yıllarda sıklıkla gençleri etkileyen bir hastalığı ancak ART tedavisi sonucunda elde edilen başarılar ile hastalar artık daha uzun süre yaşamaktadır ve hastalıkla beraber yaşlanmaktadır. Hastalık artık ölümcül bir hastalıktan ziyade kronik ve sistemik bir hastalık hüviyetine bürünmüştür. Artan yaşam süreleri ve HIV infekte hastaların yaşlanması ile beraber hastalarda HIV ile

yaşamaya, uzun süreli ART kullanımına ve yaşlanmaya bağlı metabolik problemler ortaya çıkması kaçınılmazdır (147, 148) . Araştırmamızda vakaların 98'inin takiplerinde dislipidemi geliştiği ve bu vakaların 35'inde anti hiperlipidemik ilaçlar ile müdahale gerektiği gözlemlendi. HIV infekte bireylerde dislipidemi gelişme sıklığı çeşitli yayınlarda normal populasyona oranla daha yüksek olarak belirtilmiştir. Bu durum hem hastalığın hem de başta PI sınıfı olmak üzere kullanılan antiretroviral ilaçların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (149-151) . HIV enfeksiyonu aynı zamanda mekanizması tam olarak aydınlatılmamış bir şekilde insülin direnci de yaratmaktadır. Ayrıca tedavide kullanılan ajanlardan özellikle indinavir ve PI'leri glukoz metabolizmasının regülasyonunda olumsuz etkilere sahiptir (152-154) . Araştırmamızda vakaların takibinde 9 yeni tanı Tip 2 DM hastası saptanmıştır. Brezilya'da yaş ortalaması 38 olan 1240 HIV infekte hasta ile yapılan bir çalışmada % 35.9 oranında dislipidemi sıklığı ve % 15.1 sıklığında IFG tanısı saptanmıştır (155) . Türkiye'de ise yapılmış büyük çalışmalarda ülke genelinde Tip 2 DM prevalansı % 13.5 ve dislipidemi prevalansı % 33 olarak saptanmıştır (156, 157) . Her iki hastalığın da yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır ve belirtilen çalışmalardaki vakaların yaş ortalaması araştırmamızdaki vakaların yaş ortalamasından daha yüksektir. Vakalarımızın yaş ortalaması daha düşük olduğundan verilerimiz, HIV infekte bireylerin sağlıklı erişkinlere göre metabolik problemler ile daha sık karşılaştığı bilgisini destekleyebilir. HIV enfeksiyonu metabolik problemlere yol açtığı için kardivasküler hastalıkların görülme riskini arttırmakta ve hastaların sağ kalımları üzerine olumsuz etki yapabilmektedir. HIV infekte hastaların özellikle de PI alan hastaların takibinde lipid profili, açlık kan glukozu gibi tetkiklerin düzenli aralıklarla rutin olarak yapılması bu tür riskleri erken tanımda ve tedavi etmek de fayda sağlayacaktır.

Vakalarımızın 7'sinde (% 64) AIDS ilişkili, toplamda ise 11'inin takibinde malignite gelişimi saptandı. AIDS ilişkili malignitelerin çok büyük çoğunluğunu NHL ve serviks kanseri oluşturdu. Yüksek dereceli B hücreli lenfoma 1985 yılından beri AIDS ilişkili bir durum olarak değerlendirilmektedir. HIV infekte bireylerde görülen NHL'lar sıklıkla agresif bir seyir izler ve prognozlarında hastanın tanı anındaki CD4+ T- lenfosit sayısı önemlidir. ART'nin etkinliğinin artması ve yaygınlaşması ile HIV infekte bireylerde saptanan NHL'ların prognozunda düzelme

ve insidansında azalma saptanmıştır. NHL insidansındaki azalma, KS ve fırsatçı enfeksiyonlardaki kadar dramatik olmadığından, tanı konulan NHL'lerin sayısı azalmasına rağmen tüm HIV ilişkili durumlar içindeki yüzdesi artmaktadır (1) . Fransa'da 78.000 HIV/ AIDS vakası ile yapılan kapsamlı bir çalışmada, NHL % 28 ile HIV ilişkili ölümlerin en sık nedeni olarak raporlanmıştır (158) . Kaya ve arkadaşları 36 HIV/AIDS vakasının 10 yıllık takip verilerini açıkladığı çalışmasında toplamda saptadıkları 4 malignitenin 2'sinin AIDS ilişkili lenfoma olduğunu belirtmiştir (124) . NHL'nin tedavisinin sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi olmasına rağmen sadece ART uygulaması ile de remisyona girebildiği belirten çalışmalar vardır (159, 160) . Vakalarımızın 4'ünün takibinde yüksek gradeli B hücreli NHL saptandı. NHL nedeniyle kaybedilen üç vakada, NHL tanısı esnasında CD4+ T-lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün üstünde iken hâlen hayatta olan tek vakada bu sayı, beklenmedik bir şekilde daha düşük (8 hücre/mm³) olarak saptandı. HIV infekte kadınlarda servikal displazi görülme sıklığı % 40'tır ve normalden daha agresif bir seyir izler (1, 36, 65) . Vakalarımızdan PAP smear raporlarına ulaşılanların % 41'inde (9/22) servikal displazi saptandı. Her ne kadar bu bulgu literatür ile uyumlu olsa da PAP smear sonucuna ulaşılan vaka sayımız yetersiz olduğundan istatistiksel olarak bu veri anlamlı değildir. Servikal kanser gelişimi ile CD4+ hücre sayısı arasında ilişkili olmadığı bilinmektedir. Servikal kanser saptanan iki vakanın kanser tanısı anında CD4+ T-lenfosit sayıları 300 ve 352 hücre/mm³ idi. Bu rakamların fırsatçı enfeksiyon ve malignite saptanan hastaların CD4+ hücre sayılarının yüksek olması CD4+ hücre sayısının serviks kanseri gelişimi ile alakalı olmaması nedeniyle olabilir. İki serviks kanseri vakasından biri kaybedildi. Brezilya'da 730 HIV/AIDS vakasını kesitsel olarak inceleyen bir çalışmada 14'ü AIDS ilişkili olmak üzere toplamda 30 kanser tanısı saptanmıştır. Bu kanserler içinde servik kanseri % 16.7, NHL % 11 oranında raporlanmıştır (161) . Bu oranların araştırmamızdakinden düşük olması vakalarımızda AIDS ilişkili olmayan kanserlerin daha az sıklıkta görülmüş olması ile açıklanabilir. Günümüzde HIV/ AIDS hastalarının mortalite nedenleri içinde malignitelerin payı artmaktadır. Hastaların takibinde kilo kaybı, ateş, gece terlemesi lenfadenopati gibi şikayetler olması önemsenmeli ve şüphe durumunda ileri tetkikler vakit kaybedilmeden yapılmalıdır.

Kadın hastalara tanı anında PAP smear testi yapılmalı ve belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

HIV enfekte bireylerin kemik mineral yoğunluğu enfekte olmayan bireylere oranla daha azdır ve kırık riskleri daha yüksektir (162, 163) . Kemik kırığı hikayesi olan HIV enfekte hastalarda mutlaka osteoporozdan şüphelenmelidir. HIV enfeksiyonunun bizzat kendisi gibi yol açtığı immobilizasyon benzeri komplikasyonlar ve tedavide kullanılan antiretroviral ajanlar da kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (1) . Merkezimizde 2005 yılında 27 HIV/AIDS ile yapılmış bir çalışmada (164) osteoporoz sıklığı % 33, osteopeni sıklığı ise % 51 olarak verilmiştir. Korkusuz ve arkadaşlarının (165) 96 HIV/AIDS vakası ile yaptığı bir çalışmada osteopeni artı osteoporoz sıklığı % 76 oranında raporlanmıştır. İran'da 80 vaka ile yapılan bir çalışmada ise ART alan hastalarda osteopeni % 61.1, osteoporoz % 25 oranında iken ilaçsız izlenen grupta, sırasıyla, % 68.2 ve % 9.1 bulunmuş ve aradaki fark anlamlı olarak raporlanmamıştır (166) . Araştırmamızda başvuru anında KMD ölçümü yapılan vakaların % 31.7'sinde osteoporoz ve % 28.3'ünde osteopeni saptandı. Erkek ve kadın cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Araştırmamızdaki sonucun bahsedilen diğer çalışmalardaki kadar yüksek saptanmamasının bir nedeni KMD ölçümlerinin tanı anında yapılmış olması olabilir. Yaşla ve hastalıkla yaşanan sürenin artması ile KMD ölçümlerinde azalma olması beklenen bir olaydır. HIV enfekte kişilerde uzayan yaşam süreleri ile birlikte, osteoporoz ve osteopeni ek bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Tanı ve tedavisi HIV ile enfekte olmayan bireylerdekinden çok farklı olmamakla beraber osteoporoz HIV enfekte hastalarda önemli bir komorbiditedir. HIV tanısı alan bütün hastalara tanı anında KMD ölçümü yapılmalı ve belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Ayrıca bütün hastalara düzenli egzersiz yapmaları ve diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önerilmelidir.

6. SONUÇLAR

- HIV/AIDS hastalığı, Türk toplumunda görülme sıklığı artmaya devam eden ve halk sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır.
- Türk toplumunun ve sağlık çalışanlarını HIV/AIDS hastalığı hakkındaki farkındalığı artma eğilimindedir ancak halen arzu edilen seviyelere gelmemiştir.
- Önümüzdeki yıllarda geçtiğimiz yıllara oranla daha fazla sayıda yeni vaka bildirilmesi olasıdır.
- HIV/AIDS enfeksiyonunda ortalama beklenen sağ kalım süresi artmaya başladığı için hastalık artık gençlerin hastalığı olarak nitelendirilmemelidir.
- HÜTF Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi olarak Türkiye'deki resmi verilere göre önemli sayıda AIDS vakası takip etmekteyiz.
- Takip ettiğimiz vakaların epidemiyolojik özellikleri Türkiye verileri ile uyumludur. Bu nedenle merkezimizde yapılan ve yapılacak çalışmalar ülke geneline uyarlanabilecek sonuçlar verebilir.
- Sağ kalım verilerimiz ve uyguladığımız tedavi seçenekleri gelişmiş ülkelerdekiler ile benzerdir.
- HIV/AIDS enfeksiyonu tanısı eskisine nazaran artık daha erken evrede konulmaktadır.
- Hastaların CD4+ T-lenfosit sayıları fırsatçı enfeksiyon ve NHL gibi malignitelerin gelişmesinde önemli bir belirleyicidir.
- HIV/AIDS hastalarında dermatolojik problemlerden orofarengeal kandidiyazis, nörolojik problemlerden HIV ilişkili demans, psikiyatrik problemlerden depresyon ve dahili problemlerden dislipidemi, osteopeni ve osteoporoz, fırsatçı enfeksiyonlardan TB, malignitelerden ise NHL sık görülmektedir.

7. ÖNERİLER

- HIV/AIDS infeksiyonunun vücuttaki tüm sistemleri etkileyen, kesin tedavisi olmayan ancak uygun ve etkin ART ile başarılı bir şekilde yönetilebilen kronik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır.
- HIV/AIDS hastalığı sınırlı bir kesimin hastalığı olarak düşünülmemeli, her yaştan ve sosyoekonomik sınıftan insanları etkilediği akılda tutulmalıdır.
- HIV/AIDS infeksiyonu tanısı şüphelenilen her bireyler tanı koydurucu testler süratle planlanmalıdır.
- Tanı doğrulandığı takdirde her hastaya başlangıç tetkikleri olarak; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, CD4+ hücre tayini, HIV-virüs yükü, ilaç dirençlilik testi, KMD, akciğer grafisi, açlık kan şekeri tayini, serum lipid profili, hepatit başta olmak üzere viral marker serolojisi tetkikleri ve PPD testi planlanmalıdır.
- Tanı konulan her hastaya psikiyatri, dermatoloji, nöroloji konsültasyonları ve kadın hastalara kadın doğum hastalıkları konsültasyonu planlanmalıdır.
- Hastaların takipleri ilk başlarda sık aralıklarla yapılmalıdır, sonra takipteki duruma göre kontrol aralıkları 6-12 aya çıkarılabilir.
- Tanı anında aşılama özgeçmişini mutlaka gözden geçirilmelidir. Gerekli görülen hastalara hepatit A, hepatit B, influenza, pnömokok aşılı planlanmalıdır.
- Hastaların tanı anındaki CD4+ hücre sayılarına göre fırsatçı infeksiyon profilaksisi başlanılmalıdır.
- Hastalara güvenli cinsel yaşam önerileri yapılmalıdır.
- HIV pozitif bireyler bu konuda uzmanlaşmış merkezlerce düzenli olarak takip edilmelidir.
- Hastaya uygun ART rejimi planlanmalıdır. Tedaviye başlanılmadan önce uyumu arttırıcı öneriler yapılmalı ve hasta motive edilmelidir.
- Günümüzde HIV/AIDS hastalığının mortalitesinin belirgin oranda azaldığı akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hoffmann, C. R. , J. K. (2012). HIV 2012/2013 [Elektronik Sürüm]. Medizin Fokus Verlag.
2. Tumer, A. (2012). AIDS nedir? Dünyada ve Türkiye'de HIV/AIDS 27. 05. 2013, 2013, Ağ Sitesi: http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDS_web2012.pdf
3. Siegal, F. P. , Lopez, C. , Hammer, G. S. , Brown, A. E. , Kornfeld, S. J. , Gold, J. ve diğerleri. (1981) Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*, 305 (24), 1439-1444.
4. Gottlieb, M. S. , Schroff, R. , Schanker, H. M. , Weisman, J. D. , Fan, P. T. , Wolf, R. A. ve diğerleri. (1981) Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 305 (24), 1425-1431.
5. Marx, J. L. (1982) New disease baffles medical community. *Science*, 217 (4560), 618-621.
6. Essex, M. , McLane, M. F. , Lee, T. H. , Falk, L. , Howe, C. W. , Mullins, J. I. ve diğerleri. (1983) Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. *Science*, 220 (4599), 859-862.
7. Barre-Sinoussi, F. , Chermann, J. C. , Rey, F. , Nugeyre, M. T. , Chamaret, S. , Gruest, J. ve diğerleri. (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220 (4599), 868-871.
8. Tumer, A. (2012). HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma 27. 05. 2013, 2013, Ağ Sitesi: http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_AT_2012.pdf
9. Henderson, D. K. , Fahey, B. J. , Willy, M. , Schmitt, J. M. , Carey, K. , Koziol, D. E. ve diğerleri. (1990) Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*, 113 (10), 740-746.
10. Mahiane, S. G. , Legeai, C. , Taljaard, D. , Latouche, A. , Puren, A. , Peillon, A. ve diğerleri. (2009) Transmission probabilities of HIV and herpes simplex virus type 2, effect of male circumcision and interaction: a longitudinal study in a township of South Africa. *AIDS*, 23 (3), 377-383.
11. Vernazza, P. , Hirschel, B. , Bernasconi, E. , Flepp, M. (2008) HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, 372 (9652), 1806-1807; author reply 1807.
12. Sturmer, M. , Doerr, H. W. , Berger, A. , Gute, P. (2008) Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther*, 13 (5), 729-732.

13. Sain Guven, G. (1998). 1986-1997 HIV/AIDS Olgularının İncelenmesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
14. Fanales-Belasio, E. , Raimondo, M. , Suligo, B. ,Butto, S. (2010) HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*, 46 (1), 5-14.
15. Alparsar, D. , Agaçfidan, A. , Lubke, N. , Verheyen, J. , Eraksoy, H. , Cagatay, A. ve diğerleri. (2013) Molecular epidemiology of HIV in a cohort of men having sex with men from Istanbul. *Med Microbiol Immunol*.
16. Alparsar, D. (2011). HIV-1 Pozitif Eşcinsellerde Virus Tiplendirmesi Ve Direnç Belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, T. C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
17. Moir, S. , Chun, T. W. ,Fauci, A. S. (2011) Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol*, 6, 223-248.
18. Miceli, M. C. ,Parnes, J. R. (1993) Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. *Adv Immunol*, 53, 59-122.
19. Ustaçelebi, Ş. (2011). İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) Yapı ve Özellikleri ve Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri 27. 05. 2013, 2013, Ağ Sitesi: <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/virus.shtml>
20. Haynes, B. F. , Pantaleo, G. ,Fauci, A. S. (1996) Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science*, 271 (5247), 324-328.
21. Lekkerkerker, A. N. , van Kooyk, Y. ,Geijtenbeek, T. B. (2006) Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr HIV Res*, 4 (2), 169-176.
22. Fiebig, E. W. , Wright, D. J. , Rawal, B. D. , Garrett, P. E. , Schumacher, R. T. , Peddada, L. ve diğerleri. (2003) Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, 17 (13), 1871-1879.
23. Kahn, J. O. ,Walker, B. D. (1998) Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 339 (1), 33-39.
24. Weber, B. (2006) Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Rev Mol Diagn*, 6 (3), 399-411.
25. Vanhems, P. , Lambert, J. , Cooper, D. A. , Perrin, L. , Carr, A. , Hirschel, B. ve diğerleri. (1998) Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis*, 26 (2), 323-329.
26. Keet, I. P. , Krijnen, P. , Koot, M. , Lange, J. M. , Miedema, F. , Goudsmit, J. ve diğerleri. (1993) Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. *AIDS*, 7 (1), 51-57.

27. Lichterfeld, M. , Kaufmann, D. E. , Yu, X. G. , Mui, S. K. , Addo, M. M. , Johnston, M. N. ve diğerleri. (2004) Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. *J Exp Med*, 200 (6), 701-712.
28. Rosenberg, Y. J. , Anderson, A. O. ,Pabst, R. (1998) HIV-induced decline in blood CD4/CD8 ratios: viral killing or altered lymphocyte trafficking? *Immunol Today*, 19 (1), 10-17.
29. Bangham, C. R. (2009) CTL quality and the control of human retroviral infections. *Eur J Immunol*, 39 (7), 1700-1712.
30. Baker, B. M. , Block, B. L. , Rothchild, A. C. ,Walker, B. D. (2009) Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin Biol Ther*, 9 (1), 55-69.
31. Ford, E. S. , Puroenen, C. E. ,Sereti, I. (2009) Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. *Curr Opin HIV AIDS*, 4 (3), 206-214.
32. Brenchley, J. M. ,Douek, D. C. (2008) HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol*, 1 (1), 23-30.
33. Brenchley, J. M. , Schacker, T. W. , Ruff, L. E. , Price, D. A. , Taylor, J. H. , Beilman, G. J. ve diğerleri. (2004) CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*, 200 (6), 749-759.
34. Yılmaz, G. (2001) Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy. *Journal of Clinical Virology*, 21 (3), 187-196.
35. Elbeik, T. , Alvord, W. G. , Trichavaroj, R. , de Souza, M. , Dewar, R. , Brown, A. ve diğerleri. (2002) Comparative analysis of HIV-1 viral load assays on subtype quantification: Bayer Versant HIV-1 RNA 3. 0 versus Roche Amplicor HIV-1 Monitor version 1. 5. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 29 (4), 330-339.
36. Tütüncü, E. (2012). HIV İnfeksiyonu ve Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu. S. Ünal, İlçin, G. , Biberoglu, K. , Süleymanlar, G. (Ed.). İç Hastalıkları (c. 2, s. 3048-3063). Ankara
37. Ogoina, D. , Obiako, R. O. ,Muktar, H. M. (2010) HIV Wasting Syndrome in a Nigerian Failing Antiretroviral Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med*, 2010, 192060.
38. Masur, H. ,Kaplan, J. E. (2009) New guidelines for the management of HIV-related opportunistic infections. *JAMA*, 301 (22), 2378-2380.
39. Aparicio, C. , Mourez, T. , Simoneau, G. , Magnier, J. D. , Galichon, B. , Plaisance, P. ve diğerleri. (2012) [Proposal of HIV, HBV and HCV targeted

screening: short period feasibility study in a free-access outpatient medical structure]. *Presse Med*, 41 (10), e517-523.

40. Elfstrand, L. ,Floren, C. H. (2010) Management of chronic diarrhea in HIV-infected patients: current treatment options, challenges and future directions. *HIV AIDS (Auckl)*, 2, 219-224.
41. Beatty, G. W. (2010) Diarrhea in patients infected with HIV presenting to the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*, 28 (2), 299-310, Table of Contents.
42. Curran, A. , Falco, V. , Crespo, M. , Martinez, X. , Ribera, E. , Villar del Saz, S. ve diğerleri. (2008) Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med*, 9 (8), 609-615.
43. Bodur, H. (2006). HIV İnfeksiyonunda Fırsatçı İnfeksiyonlar. S. Ünal (Ed.). Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS (c. 1, s. 107-130). Ankara
44. Tsigrelis, C. , Berbari, E. ,Temesgen, Z. (2006) Viral opportunistic infections in HIV-infected adults. *J Med Liban*, 54 (2), 91-96.
45. Ibebuike, K. , Mantanga, L. , Emereole, O. , Ndolo, P. , Kajee, A. , Gopal, R. ve diğerleri. (2012) Cerebellar toxoplasmosis in HIV/AIDS infant: case report and review of the literature. *Neurol Sci*, 33 (6), 1423-1428.
46. Nissapatorn, V. ,Sawangjaroen, N. (2011) Parasitic infections in HIV infected individuals: diagnostic & therapeutic challenges. *Indian J Med Res*, 134 (6), 878-897.
47. Nissapatorn, V. , Lee, C. , Quek, K. F. , Leong, C. L. , Mahmud, R. ,Abdullah, K. A. (2004) Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: a current situation. *Jpn J Infect Dis*, 57 (4), 160-165.
48. Bilgöl, M. ,Tabak, F. (2007) HIV ile enfekte hastada fırsatçı enfeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 3 (28), 54.
49. Mitchell, C. D. (2006) HIV-1 encephalopathy among perinatally infected children: Neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 12 (3), 216-222.
50. Miura, Y. ,Koyanagi, Y. (2005) HIV encephalopathy. *Rinsho Shinkeigaku*, 45 (11), 887-889.
51. Khambaty, M. M. ,Hsu, S. S. (2010) Dermatology of the patient with HIV. *Emerg Med Clin North Am*, 28 (2), 355-368, Table of Contents.
52. Wyatt, C. M. , Klotman, P. E. ,D'Agati, V. D. (2008) HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol*, 28 (6), 513-522.

53. Atta, M. G. , Lucas, G. M. ,Fine, D. M. (2008) HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 6 (3), 365-371.
54. Evans, R. H. ,Scadden, D. T. (2000) Haematological aspects of HIV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 13 (2), 215-230.
55. Patane, S. , Marte, F. , Sturiale, M. , Dattilo, G. ,Albanese, A. (2011) Myocarditis and cardiomyopathy HIV associated. *Int J Cardiol*, 146 (3), e56-57.
56. Barbaro, G. (2005) HIV-associated cardiomyopathy etiopathogenesis and clinical aspects. *Herz*, 30 (6), 486-492.
57. WHO. (2012). TB/HIV Facts (Rapor No). Online.
58. Sağlık Bakanlığı, T. C. (2011). Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara.
59. Sağlık Bakanlığı, T. C. (2011). *Türkiye’de Verem Savaşı 2011 Raporu*. Retrieved. from http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/content/files/yayinlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2011_raporu.pdf.
60. Aaron, L. , Saadoun, D. , Calatroni, I. , Launay, O. , Memain, N. , Vincent, V. ve diğerleri. (2004) Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*, 10 (5), 388-398.
61. Çiftçi, İ. H., Aslan, M. H. ; Aşık, G. (2011) Klinik Örneklerde *Mycobacterium Tuberculosis* Varlığının Gösterilmesinde Xpert MTB/RIF Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bült*, 45 (1), 43-47.
62. Helb, D. , Jones, M. , Story, E. , Boehme, C. , Wallace, E. , Ho, K. ve diğerleri. (2010) Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*, 48 (1), 229-237.
63. Fatkenheuer, G. , Salzberger, B. ,Diehl, V. (1998) Disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex (MAC) in HIV infection. *Med Klin (Munich)*, 93 (6), 360-364.
64. Berretta, M. , Cinelli, R. , Martellotta, F. , Spina, M. , Vaccher, E. ,Tirelli, U. (2003) Therapeutic approaches to AIDS-related malignancies. *Oncogene*, 22 (42), 6646-6659.
65. Türker, A. (2006). HIV/AIDS ve Kanser. S. Ünal (Ed.). *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS* (c. 1, s. 133-150). Ankara
66. Kiely, B. , O'Flaherty, J. , Surah, S. , Kieran, J. , O'Donnell, D. , Bergin, C. ve diğerleri. (2010) HIV-related malignancies pre- and post-highly active antiretroviral therapy: experiences in an inner city tertiary referral centre. *Int J STD AIDS*, 21 (5), 332-336.
67. Hill, A. (2013) Optimizing HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*, 8 (1), 34-40.

68. Grant, P. M. ,Zolopa, A. R. (2012) When to start ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infections: the time is now! *Curr HIV/AIDS Rep*, 9 (3), 251-258.
69. Sax, P. E. , Sloan, C. E. , Schackman, B. R. , Grant, P. M. , Rong, J. , Zolopa, A. R. ve diğeri. (2010) Early antiretroviral therapy for patients with acute aids-related opportunistic infections: a cost-effectiveness analysis of ACTG A5164. *HIV Clin Trials*, 11 (5), 248-259.
70. Sax, P. E. , Tierney, C. , Collier, A. C. , Fischl, M. A. , Mollan, K. , Peeples, L. ve diğeri. (2009) Abakavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 361 (23), 2230-2240.
71. Molina, J. M. , Cahn, P. , Grinsztejn, B. , Lazzarin, A. , Mills, A. , Saag, M. ve diğeri. (2011) Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*, 378 (9787), 238-246.
72. Cohen, C. J. , Andrade-Villanueva, J. , Clotet, B. , Fourie, J. , Johnson, M. A. , Ruxrungtham, K. ve diğeri. (2011) Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 378 (9787), 229-237.
73. Bhangoo, A. ,Desai, N. (2013) Endocrinopathies in HIV, AIDS and HAART. *Rev Endocr Metab Disord*.
74. Arribas, J. R. , Clumeck, N. , Nelson, M. , Hill, A. , van Delft, Y. ,Moecklinghoff, C. (2012) The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*, 13 (7), 398-405.
75. Rotty, J. ,Hoy, J. (2008) New therapeutic agents in the management of HIV: an overview of darunavir for clinicians. *Sex Health*, 5 (3), 235-241.
76. Okoli, C. , Siccardi, M. , Thomas-William, S. , Dufty, N. , Khonyongwa, K. , Ainsworth, J. ve diğeri. (2012) Once daily maraviroc 300 mg or 150 mg in combination with ritonavir-boosted darunavir 800/100 mg. *J Antimicrob Chemother*, 67 (3), 671-674.
77. Lennox, J. L. , DeJesus, E. , Lazzarin, A. , Pollard, R. B. , Madruga, J. V. , Berger, D. S. ve diğeri. (2009) Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 374 (9692), 796-806.
78. Shah, B. M. , Schafer, J. J. , Priano, J. ,Squires, K. E. (2013) Cobicistat: A New Boost for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy*.

79. Waters, L. J. ,Barber, T. J. (2013) Dolutegravir for treatment of HIV: SPRING forwards? *Lancet*, 381 (9868), 705-706.
80. Mikhail, N. , Iskander, E. ,Cope, D. (2009) Rhabdomyolysis in an HIV-infected patient on anti-retroviral therapy precipitated by high-dose pravastatin. *Curr Drug Saf*, 4 (2), 121-122.
81. Schmidt, G. A. , Hoehns, J. D. , Purcell, J. L. , Friedman, R. L. ,Elhawi, Y. (2007) Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med*, 20 (4), 411-416.
82. Llibre, J. M. , Romeu, J. , Lopez, E. ,Sirera, G. (2002) Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother*, 36 (4), 621-623.
83. Clarke, S. M. , Mulcahy, F. M. , Tjia, J. , Reynolds, H. E. , Gibbons, S. E. , Barry, M. G. ve diğerleri. (2001) Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis*, 33 (9), 1595-1597.
84. Hales, G. , Roth, N. ,Smith, D. (2000) Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther*, 5 (1), 19.
85. Zuger, A. (2006) Report from the XVI International AIDS Conference. ACTG 5142 compares class-sparing regimens in treatment-naive patients. *AIDS Clin Care*, 18 (11), 98.
86. Soriano, V. , Arasteh, K. , Migrone, H. , Lutz, T. , Opravil, M. , Andrade-Villanueva, J. ve diğerleri. (2011) Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther*, 16 (3), 339-348.
87. Daar, E. S. , Tierney, C. , Fischl, M. A. , Sax, P. E. , Mollan, K. , Budhathoki, C. ve diğerleri. (2011) Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*, 154 (7), 445-456.
88. Eron, J. J. , Jr. , Rockstroh, J. K. , Reynes, J. , Andrade-Villanueva, J. , Ramalho-Madruga, J. V. , Bekker, L. G. ve diğerleri. (2011) Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*, 11 (12), 907-915.
89. Post, F. A. , Moyle, G. J. , Stellbrink, H. J. , Domingo, P. , Podzamczer, D. , Fisher, M. ve diğerleri. (2010) Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abakavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55 (1), 49-57.
90. Podzamczer, D. , Andrade-Villanueva, J. , Clotet, B. , Taylor, S. , Rockstroh, J. K. , Reiss, P. ve diğerleri. (2011) Lipid profiles for nevirapine vs.

atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med*, 12 (6), 374-382.

91. Stellbrink, H. J. , Orkin, C. , Arribas, J. R. , Compston, J. , Gerstoft, J. , Van Wijngaerden, E. ve diğerleri. (2010) Comparison of changes in bone density and turnover with abakavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*, 51 (8), 963-972.
92. Cameron, D. W. , Heath-Chiozzi, M. , Danner, S. , Cohen, C. , Kravcik, S. , Maurath, C. ve diğerleri. (1998) Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 351 (9102), 543-549.
93. Ortiz, R. , Dejesus, E. , Khanlou, H. , Voronin, E. , van Lunzen, J. , Andrade-Villanueva, J. ve diğerleri. (2008) Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*, 22 (12), 1389-1397.
94. Molina, J. M. , Podsadcki, T. J. , Johnson, M. A. , Wilkin, A. , Domingo, P. , Myers, R. ve diğerleri. (2007) A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 23 (12), 1505-1514.
95. Smith, K. Y. , Patel, P. , Fine, D. , Bellos, N. , Sloan, L. , Lackey, P. ve diğerleri. (2009) Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abakavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 23 (12), 1547-1556.
96. Revicki, D. A. , Moyle, G. , Stellbrink, H. J. ,Barker, C. (1999) Quality of life outcomes of combination zalcitabine-zidovudine, saquinavir-zidovudine, and saquinavir-zalcitabine-zidovudine therapy for HIV-infected adults with CD4 cell counts between 50 and 350 per cubic millimeter. PISCES (SV14604) Study Group. *AIDS*, 13 (7), 851-858.
97. Walmsley, S. , Avihingsanon, A. , Slim, J. , Ward, D. J. , Ruxrungtham, K. , Brunetta, J. ve diğerleri. (2009) Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 50 (4), 367-374.
98. Steigbigel, R. T. , Cooper, D. A. , Teppler, H. , Eron, J. J. , Gatell, J. M. , Kumar, P. N. ve diğerleri. (2010) Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis*, 50 (4), 605-612.
99. Sax, P. E. , DeJesus, E. , Mills, A. , Zolopa, A. , Cohen, C. , Wohl, D. ve diğerleri. (2012) Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for

initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*, 379 (9835), 2439-2448.

100. Zolopa, A. , Sax, P. E. , DeJesus, E. , Mills, A. , Cohen, C. , Wohl, D. ve diğ erleri. (2013) A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 63 (1), 96-100.
101. Saracino, A. , Gianotti, N. , Marangi, M. , Cibelli, D. C. , Galli, A. , Punzi, G. ve diğ erleri. (2008) Antiretroviral genotypic resistance in plasma RNA and whole blood DNA in HIV-1 infected patients failing HAART. *J Med Virol*, 80 (10), 1695-1706.
102. Thigpen, M. C. , Rose, C. E. ,Paxton, L. A. (2013) Antiretroviral preexposure prophylaxis for HIV prevention. *N Engl J Med*, 368 (1), 82-83.
103. Celum, C. , Hallett, T. B. ,Baeten, J. M. (2013) HIV-1 prevention with ART and PrEP: mathematical modeling insights into resistance, effectiveness, and public health impact. *J Infect Dis*, 208 (2), 189-191.
104. Cardo, D. M. , Culver, D. H. , Ciesielski, C. A. , Srivastava, P. U. , Marcus, R. , Abiteboul, D. ve diğ erleri. (1997) A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*, 337 (21), 1485-1490.
105. Benn, P. ,Fisher, M. (2008) HIV and postexposure prophylaxis. *Clin Med*, 8 (3), 319-322.
106. Pilcher, C. D. , Joaki, G. , Hoffman, I. F. , Martinson, F. E. , Mapanje, C. , Stewart, P. W. ve diğ erleri. (2007) Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS*, 21 (13), 1723-1730.
107. Landovitz, R. J. ,Currier, J. S. (2009) Clinical practice. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *N Engl J Med*, 361 (18), 1768-1775.
108. Buehler, J. W. ,Berkelman, R. L. (1993) 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Clin Infect Dis.* , 17 (4), 802-810.
109. Sağlık Bakanlığı, T. C. (2011). *Türkiye’de Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Risk Faktörleri ile Mücadele Politikaları*. Retrieved. from.
110. Alp, E. , Bozkurt, İ. ,Doğ anay, M. (2011) Kapadokya Bölgesinde Takip Edilen HIV/AIDS Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri: 18 Yıllık Deneyim. *Mikrobiyol Bült*, 45 (1), 125-136.

111. Çelikbaş, A. , Ergönül, Ö. , Baykam, N. , Eren, Ş. , Esener, H. , Eroğlu, M. ve diğerleri. (2008) Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (JIAPAC)*, 7 (1), 42-45.
112. Çelikbaş, A. K. , Baykam, N. , Özman, S. , Eren, Ş. , Yaprakçı, S. , Erbay, A. ve diğerleri. (2011) HIV/AIDS Olgularında Antiretroviral Tedaviye Virolojik Ve İmmünolojik Yanıtın Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*, 25 (4), 215-219.
113. Kumbasar Karaosmanoglu, H. , Aydın, O. A. ,Nazlıcan, O. (2011) Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials*, 12 (2), 104-108.
114. Küntay, E. ,Çokar, M. (2007). Ticari Seks Medya Dosyası Cetad. İstanbul.
115. Yeşilyurt Gündüz, Z. (2011). Almanya'daki Türkiye Kökenli Göçmenlerin Sağlık Durumları:“Göç Hasta Eder” den “Göç Sağlığa İyi Gelir” e Geçiş İçin Öneriler. E. Z. Erol, Y. (Ed.). Onlar Bizim Hemşehrimiz Uluslararası Göç ve Hizmetlerin Kültürlerarası Açılımı (s. 85). Ankara: Siyasal Kitabevi
116. Toplu Demirtaş, E. ,Tezer, E. (2013) Aldatmaya Yönelik Niyet Ölçeği'nin Türkçe Uyarlaması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışmaları. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 4 (39), 37-45.
117. Polat, M. H. , Polat, Y. F. ,Çakmak, D. (1977) Cinsel Sapma Gösteren Bireylerde Dermatoglik Özellikler. *Düşünen Adam*, 10 (2), 48-50.
118. Ekuklu, G. ,Tokuç, B. (2009) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinin HIV/AIDS Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Tutumları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 29 (6), 1598.
119. Özdemir, L. , Ayvaz, A. ,Poyraz, Ö. (2003) Cumhuriyet Üniversitesi öğrencilerinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusundaki bilgi düzeyleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 25 (1), 10-14.
120. Özçelikay, G. ,Çok, F. (1997) Ankara'daki Eczane Eczacılarının HIV/AIDS Konusunda Bilgi Düzeyleri Ve Eğitim Gereksinimleri.
121. Taşdelen Fışgın, N. , Tanyel, E. , Sarıkaya Genç, H. ,Tülek, N. (2009) HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi. *Klinik Derg*, 22 (1), 18-20.
122. Harrison, K. M. , Song, R. ,Zhang, X. (2010) Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 53 (1), 124-130.
123. Akalin, H. , Heper, Y. , Yılmaz, E. , Kazak, E. , Oral, B. , Mistik, R. ve diğerleri. (2005) KISA bildiri: HIV/AIDS'li 21 olgunun retrospektif analizi. *Mikrobiyol Bul*, 39 (3), 339-343.

124. Kaya, S. , Yılmaz, G. , Erensoy, Ş. , Arslan, M. ,Köksal, İ. (2011) HIV/AIDS'li 36 Olgunun Retrospektif Analizi. *Klinik Dergisi*, 24 (1), 11-16.
125. Yiş, R. ,Değirmenci, S. (2013) Gaziantep Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumunda Bir Çocukta Ortaya Çıkan Akut Hepatit A Virüsü Enfeksiyonunu İzleyen Salgın Nedeniyle Viral Hepatit Serolojik Göstergelerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 33 (1), 110.
126. Çetinkol, Y. ,Yıldırım, A. A. (2011) Ünye Devlet Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı. *Medical Journal of Kocatepe*, 12, 18-22.
127. Kumbasar Karaosmanoğlu, H. , Altuntaş Aydın, Ö. , İnce, E. R. ,Nazlıcan, Ö. (2009) HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 14 (2), 53-56.
128. Kim, J. H. , Pseudos Jr, G. , Suh, J. ,Sharp, V. L. (2008) Co-infection of hepatitis B and hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients in New York City, United States. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14 (43), 6689.
129. Sulkowski, M. S. (2008) Viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of hepatology*, 48 (2), 353-367.
130. Kader, Ç. , Erbay, A. , Birengel, S. ,Gürbüz, M. (2010) Kan Donörlerinde Hepatit B Virüsü, Hepatit C Virüsü, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü İnfeksiyonu ve Sifilis Seroprevalansı. *Klinik Derg*, 23 (3), 95-99.
131. Değertekin, H. ,Güneş, G. (2008) Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health*, 122 (12), 1315-1317.
132. Altınbaş, A. , Ergünay, K. , Çalık Başaran, N. , Alp, A. , Turgut, D. , Hasçelik, G. ve diğerleri. (2011) HIV Pozitif Olgularda Okült Hepatit B Varlığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bült*, 45 (2), 353-358.
133. Raimondo, G. , Allain, J. P. , Brunetto, M. R. , Buendia, M. A. , Chen, D. S. , Colombo, M. ve diğerleri. (2008) Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 49 (4), 652-657.
134. Shire, N. J. , Rouster, S. D. , Stanford, S. D. , Blackard, J. T. , Martin, C. M. , Fichtenbaum, C. J. ve diğerleri. (2007) The prevalence and significance of occult hepatitis B virus in a prospective cohort of HIV-infected patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 44 (3), 309-314.
135. Piroth, L. , Binquet, C. , Vergne, M. , Minello, A. , Livry, C. , Bour, J. -B. ve diğerleri. (2002) The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *Journal of hepatology*, 36 (5), 681-686.

136. Kumbasar Karaosmanoglu, H. , Altuntaş Aydın, Ö. ,Nazlıcan, O. (2013) Isolated anti-HBc among HIV-infected patients in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials*, 14 (1), 17-20.
137. Boztepe, G. , Akoğlu, G. , Özkaya Şahin, G. , Sain Güven, G. , Ünal, S. ,Şahin, S. (2006) HIV/AIDS ve Deri: Hacettepe'nin 7 Yıllık Deneyimi. *TURKDERM*, 40 (2), 46-51.
138. Han, J. , Lun, W. , Meng, Z. , Huang, K. , Mao, Y. , Zhu, W. ve diğerleri. (2013) Mucocutaneous manifestations of HIV-infected patients in the era of HAART in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27 (3), 376-382.
139. Josephine, M. , Issac, E. , George, A. , Ngole, M. ,Albert, S. E. (2006) Patterns of skin manifestations and their relationships with CD4 counts among HIV/AIDS patients in Cameroon. *International journal of dermatology*, 45 (3), 280-284.
140. Zancanaro, P. C. Q. , McGirt, L. Y. , Mamelak, A. J. , Nguyen, R. H. -N. ,Martins, C. R. (2006) Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (4), 581-588.
141. Susa, J. S. ,Cockerell, C. J. (2011) Cutaneous manifestations on HIV/AIDS. *HIV/Aids in the Post-Haart Era: Manifestations, treatment and Epidemiology*, 147.
142. Balcıoğlu, İ. ,C. , A. (2007) HIV Enfeksiyonu ve AIDS'te Psikiyatrik Bozukluklar. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 3 (28), 41.
143. Bakım, B. , Özçelik, B. ,Karamustafalıoğlu, K. O. (2005) HIV ile Enfekte Hastalarda Gözlenen Psikiyatrik Bozukluklar. *Düşünen Adam*, 18 (3), 149-156.
144. Collins, S. (2012) İngiltere'deki beş klinikte izlenen HIV pozitif bireylerin üçte birinde depresyon var: depresyonun ilaca uyum ve viral baskılanma ile ilintisi—olguların% 40'ı tedavi almıyor. *HIV Tedavi Bülteni*, 26.
145. Altuntaş, A. ,Benbir, G. (2007) Neurological Involvement in HIV Infection. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Infection Diseases*, 3 (28), 31.
146. Shorbagi, A. , Ustaçelebi, Ş. , Karabudak, R. ,Ünal, S. (2006) HIV Pozitif Beş Olguda Serebral Toksoplazmozisin Renkli Kliniği: Pandora'nın Kutusundan Çıkanlar. *Mikrobiyol Bült*, 40, 85-92.
147. Busari, O. A. ,Busari, O. E. (2013) Cardiac diseases and metabolic syndrome in HIV infection. *Archives Medical Review Journal*, 22 (3), 377-392.

148. Jang, H. , Anderson, P. G. ,Mentes, J. C. (2011) Aging and living with HIV/AIDS. *Journal of gerontological nursing*, 37 (12), 4.
149. Bajaj, S. , Tyagi, S. K. ,Bhargava, A. (2013) Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus positive patients. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17 (1), 117.
150. Hester, E. K. (2012) HIV Medications An Update and Review of Metabolic Complications. *Nutrition in Clinical Practice*, 27 (1), 51-64.
151. Jones, R. , Sawleshwarkar, S. , Michailidis, C. , Jackson, A. , Mandalia, S. , Stebbing, J. ve diğerleri. (2005) Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV medicine*, 6 (6), 396-402.
152. Alencastro, P. R. , Wolff, F. H. , Oliveira, R. R. , Ikeda, M. L. R. , Barcellos, N. T. , Brandão, A. B. M. ve diğerleri. (2012) Metabolic syndrome and population attributable risk among HIV/AIDS patients: comparison between NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI definitions. *AIDS Res Ther*, 9, 29.
153. Kalra, S. ,Agrawal, N. (2013) Diabetes and HIV: Current Understanding and Future Perspectives. *Current diabetes reports*, 1-9.
154. Samaras, K. (2012) The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. *Current HIV/AIDS Reports*, 9 (3), 206-217.
155. Torres, T. S. , Cardoso, S. W. , Velasque, L. d. S. , Marins, L. M. S. , de Oliveira, M. S. , Veloso, V. G. ve diğerleri. (2013) Aging with HIV: an overview of an urban cohort in Rio de Janeiro (Brazil) across decades of life. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*.
156. Abacı, A. (2011) Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol*, 39 (4), 1-5.
157. Abacı, A. (2012) Management of cardiovascular risk factors for primary prevention: evaluation of Turkey results of the EURIKA study. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi: Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır*, 40 (2), 135.
158. Lewden, C. , May, T. , Rosenthal, E. , Burty, C. , Bonnet, F. , Costagliola, D. ve diğerleri. (2008) Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The" Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 48 (5), 590-598.
159. Baraboutis, I. G. , Marinos, L. , Lekakis, L. J. , Papastamopoulos, V. , Georgiou, O. , Tsalalou, E. P. ve diğerleri. (2009) Long-term complete regression of nodal marginal zone lymphoma transformed into diffuse large B-cell lymphoma with highly active antiretroviral therapy alone in human

- immunodeficiency virus infection. *The American journal of the medical sciences*, 338 (6), 517-521.
160. Amengual, J. E. , Zhang, X. , Ibrahim, S. ,Gardner, L. B. (2008) Regression of HIV-related diffuse large B-cell lymphoma in response to antiviral therapy alone. *Blood*, 112 (10), 4359-4360.
161. Neto, P. , da Silva, L. F. , Milanez, M. d. C. , Golub, J. E. ,Miranda, A. E. B. (2012) Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45 (6), 687-690.
162. Fessel, W. J. , Chau, Q. ,Leong, D. (2011) Association of osteonecrosis and osteoporosis in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 25 (15), 1877-1880.
163. Loiseau-Peres, S. , Delaunay, C. , Poupon, S. , Lespessailles, E. , Ballouche, N. , Arzac, P. ve diğerleri. (2002) Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study. *Joint Bone Spine*, 69 (5), 482-485.
164. Özçakar, L. , Sain Guven, G. , Ünal, S. ,Akıncı, A. (2005) Osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients: comparative analysis by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporosis international*, 16 (11), 1363-1367.
165. Korkusuz, R. , Altuntaş Aydın, Ö. , Kumbasar Karaosmanoğlu, H. , Erdoğan Döventaş, Y. , Karahasanoğlu, R. ,Nazlıcan, Ö. (2012) HIV/AIDS Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Sıklığı ve Kemik Mineral Dansitesi ile İlişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 18, 78-80.
166. Badie, B. M. (2011) Evaluation of bone mineral density in Iranian HIV/AIDS patients. *Acta Medica Iranica*, 49 (7).

EK:1**HASTA İZLEM FORMU**

İsim/Cinsiyet		Dosya no		HIV Dosya No.	
Doğum tarihi		Meslek/ Eğitim Düzeyi		Coğrafi Bölge /Uyruk	
Tanı Tarihi		HÜTF Başvuru Tarihi		Yaş / Medeni hal	
Riskli Davranış / Olası Bulaş Yolu					
Tanı Anı Başvuru Nedeni					
Tanı Anında HIV İlişkili Durumlar		Takipte HIV İlişkili Durumlar			
En son muayene tarihi		Takip Süresi (ay)			
Hepatit A Serolojisi		Hepatit B serolojisi ve aşılama durumu			
Hepatit C serolojisi ve Tedavisi					
ART Başlangıç Tarihi ve Rejimi					
CDC'ye Göre Hastalık Evresi		Tanı Anı CD4 ve HIV RNA düzeyi			
Psikiyatri Konsultasyonu		Nöroloji Konsultasyonu			
Dermatoloji Konsultasyonu		KMD			
Takipte TB ve Tedavi		Takipte PCP			
Takipte Gebelik		Cerrahi Müdahale			
Takipte Kanser		24 ay sağ kalım		Eksitus	