

HIV İnfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi

Dr. Yeşim ÇETİNKAYA
Prof. Dr. Serhat ÜNAL

"Human Immunodeficiency Virus (HIV)" infeksiyonunda antiretroviral tedavinin amaçları yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini arttırmak, HIV infeksiyonunun etkilerini azaltmak, kilo kaybını durdurmak ya da yavaşlatmaktır. Son 2 yıl içinde HIV infeksiyonunun biyolojisi ve patogenezi ile ilgili yeni bilgiler edinilmiş ve bu bilgiler ışığında yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Verilen tedavinin etkin olup olmadığını anlamak için takip edilmesi gereken bazı parametreler vardır (surrogate end points). Bunlardan en önemlileri virüs yükündeki azalma (viral RNA, proviral DNA, p24 antijeni) ve immün fonksiyonlardaki düzelmedir (CD4 sayısı, beta 2-mikroglobulin, neopterin, soluble interlökin-2 reseptörleri, vb). Virüs yükündeki artışın ve CD4 sayısındaki azalmanın HIV infeksiyonunun progresyonu ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Hem plazmada hem de periferik kandaki mononükleer hücrelerde viral infektivitenin kantitasyonu sayesinde HIV infeksiyonunun son derece dinamik bir seyir gösterdiği anlaşılmıştır. Primer HIV infeksiyonuna bağlı klinik belirtilerin ortaya çıkışından 1 hafta sonra plazmada ve periferik kandaki mononükleer hücrelerde virüs titresi 100-10000/ml'ye ulaşır ve hızla artmaya devam ederek ileri evre AIDS tablosundaki düzeye (hatta üzerine) ulaşır. Bir-iki ay içinde periferik kandaki infeksiyöz HIV partiküllerinin sayısı hızla azalır ve infeksiyonun klinik açıdan sessiz seyrettiği bir dönem başlar. Ancak bu dönem süresince de virüs replikasyonu devam eder.

HIV'in yaşam siklusunu 2 evreye ayırmak mümkündür. Erken dönemde tutunma, füzyon, revers transkripsiyon ve konakçı hücre genomuna integrasyon gerçekleşir (establishment phase). Geç dönemde ise proviral DNA'dan viral protein sentezlenmesi, virionların oluşumu ve tomurcuklanma yoluyla hücreden ayrılma meydana gelir. HIV infeksiyonunun tedavisinde ilk kullanılan ajanlar "reverse transcriptase (RT)" inhibitörleridir. RT, virüs RNA'sından DNA sentezleyerek konakçı genomuna integrasyonunda önemli rol oynar. Bu enzimin 2 tip inhibitörü vardır:

a. *Kompetitif inhibitörler (dideoksi nükleozid bileşikler),*

b. *Allosterik inhibitörler (nonnükleozid inhibitörler = NNRTI):* Bu grup HIV-1 için spesifiktir. HIV-2 RT ya da diğer RT enzimleri üzerinde etkili değildir.

RT inhibitörleri ile HIV enfeksiyonunun tedavisinde elde edilen başarımın sınırlı olması, uzun süreli kullanımda direnç gelişimi gibi nedenlerle virüsün yaşam siklusunun farklı evrelerinde etkili olabilecek tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda HIV'in normal replikasyonu için gerekli olan viral proteinaz antiretroviral tedavi için ikinci hedef olarak belirlenmiş ve HIV proteaz inhibitörleri geliştirilmiştir. RT inhibitörleri yeni hücrelerde latent enfeksiyon gelişimini engelleyebilir. Ancak kronik olarak enfekte olmuş hücrelerde virüs replikasyonunu süprese edemez. Proteaz inhibitörleri, HIV proviral DNA'nın konakçı genomuna integre olmasından önceki ve sonraki dönemde etkili olabilmeleri ve "permanent" enfeksiyon gelişmiş hücrelerden virüs salınımını azaltabilmeleri yönünden RT inhibitörlerinden daha üstündürler.

İntegraz, HIV'in proviral DNA'sının konakçı genetik materyaline integrasyonundan sorumlu olan enzimdir. Bu integrasyonu inhibe edebilecek ve sonuç olarak viral genlerin viral proteinlere translokasyonunu engelleyebilecek integraz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. *tat* geni tarafından kodlanan proteinin HIV replikasyonunun regülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu noktadan yola çıkarak *tat* antagonistlerine yönelik çalışmalarda başlatılmıştır. İmmünomodülatör tedaviler (interlökinler, interferonlar, tümör nekrozis faktör) virüs replikasyonunun son aşamaları olan "assembly" ve tomurcuklanmayı hedef almaktadır. HIV replikasyonunu zayıf bir şekilde inhibe ettiği gösterilen glikozilasyon inhibitörleri (viral proteinlerin "posttranslational processing"i üzerinde etkili) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

1. RT İNİHİTÖRLERİ

a. *Dideoksi nükleozid analogları (ddN, nükleozid RT inhibitörleri = NRTI)*

1986 yılında bir grup nükleozid bileşiğinin HIV'i in vitro olarak güçlü bir şekilde inhibe ettikleri saptanmıştır. Bu bileşikler 3'OH grubu içermedikleri için pürin ve pirimidin deoksi nükleotidlerinden farklıdır ve kinaz, nükleotidaz ya da diğer hücresel fosforlayıcı enzimlerle 5' trifosfat formlarına dönüşerek aktive olmaları gerekir. 5' trifosfat formları, endojen 2' deoksinükleosid 5' trifosfatla (NTP) RT'ye bağlanmak için yarışır ya da 3' 5' fosfodiester bağlarının oluşmasını engelleyecek alternatif bir substrat gibi hareket eder ve viral DNA zincirinin elongasyonunun erken dönemde sonlanmasına neden olur. Mevcut ddN analogları HIV-1 replikasyonunu yalnızca kısmen inhibe eder. Önemli toksik etkileri vardır. Ayrıca uzun süreli kullanımlarını takiben bu ilaçlara karşı direnç geliştiği hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir. ddN analoglarının farmakolojik profilleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. NRTİ'nin Farmakolojik Özellikleri

İlaç	Zidovudin (Retrovir)	Didanosin (Videx)	Zalsitabin (Hivid)	Stavudin (Zerit)	Lamivudin (Epivir)
Günlük doz	3x200 mg veya 2x300 mg veya 5x100 mg	Tablet > 60 kg: 2x200 mg < 60 kg: 2x125 mg	3x750 mg	> 60 kg: 2x40 mg < 60 kg: 2x30 mg	2x150 mg
Oral biyoyararlanım	%60	Tablet: %40 Toz: %30	%85	%86	%86
Serum yarı ömrü	1.1 saat	1.6 saat	1.2 saat	1.0 saat	3-6 saat
Hücre içi yarı ömrü	3 saat	12 saat	3 saat	3.5 saat	12 saat
Majör toksisite	Kemik iliği süpresyonu: Anemi ve/veya nötropeni Subjektif yakınmalar: Gastrointestinal, baş ağrısı, uykusuzluk, asteni.	Pankreatit, Periferik nöropati, Bulantı, Diare.	Periferik nöropati, Stomatit.	Periferik nöropati	Minimal toksisite

Zidovudin (Retrovir)

Zidovudin (3'-azido-3'-deoksitimidin) (ZDV), HIV üzerinde in vitro etkinliği gösterilen ve HIV enfeksiyonunun tedavisinde ilk kullanılan antiretroviral ajandır. Periferik kan mononükleer hücrelerindeki ve plazmadaki HIV miktarını azaltmasının yanı sıra, HIV enfeksiyonu taşıyan kişilerin çeşitli immün fonksiyonlarında düzelme sağlar.

Oral alımı takiben emilimi iyidir. Karaciğerde glukuronidasyona uğraması nedeniyle biyoyararlanımı %60 civarındadır. Hem glukuronidasyona hem de sitokrom P450 aktivitesiyle redüksiyona uğrayarak metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü 1 saattir. İntrasellüler aktif trifosfatın yarı ömrü ise 3-4 saattir. Günde 3 kez alınması önerilir. Hücresel kinazlar yoluyla fosforile edilir ve aktif hale geçer. Daha çok proliferasyon halindeki hücreleri etkiler. Bir ZDV metaboliti olan 3' deoksitimidin oluşumunda önemli kişisel farklılıklar gözlemlendiği ve bu metabolitin ZDV'nin hematopoietik toksisitesiyle ilişkili olduğunu gösteren veriler vardır. Beyin-omurilik sıvısına (BOS) geçişi en iyi olan RT inhibitörüdür (serum düzeyinin %60'ı).

ZDV'nin en önemli toksik etkileri nötropeni, anemi ve miyopatidir. Bunların çoğu doza bağlıdır. İleri evre HIV enfeksiyonlarında toksik etkiler daha sık görülür. ZDV'ye bağlı anemi kan transfüzyonu ya da rekombinan eritropoetin (EPO) verilmesiyle düzeltilebilir. ZDV kullanan hastalarda EPO'ya cevap endojen EPO düzeyleriy-

le yakından ilişkilidir. EPO düzeyi < 500 mU/ml olanlarda 100 U/kg EPO haftada 3 kez verilmelidir. Bu tedaviyle transfüzyon ihtiyacında %40 azalma olur. Aneminin demir ya da Vit B₁₂ eksikliğine, hemolize ya da gastrointestinal kanamaya bağlı olduğu durumlarda EPO önerilmez. İlaç dozunu azaltarak ya da ilaca ara vererek ZDV'ye bağlı nötropeni düzeltmek mümkündür. Kan hücrelerindeki mitokondriyal DNA'nın depleksiyonuna bağlı olarak ZDV kullananlarda miyopati gelişebilir.

CD4+T hücre sayısı $300/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olanlarda ZDV'ye bağlı anemi, nötropeni nadiren görülür ($< \%4-5$). Daha ileri HIV olgularında anemi ve nötropeni hastaların %8-20'sinde saptanır. Günde 3×100 mg dozuyla başlayıp yavaş yavaş 3×200 mg/gün ya da 5×100 mg/gün dozuna çıkarak bu etkiler azaltılabilir. ZDV tedavisine %10-20 arasında değişen oranlarda intolerans bildirilmiştir. ZDV hemodiyaliz veya periton diyalizi yoluyla vücuttan atılamaz. Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ($\text{CrCl} < 20$ ml/dk) günlük total dozun 300-400 mg'a indirilmesi önerilir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında ZDV dozunda nasıl bir ayarlama yapılması gerektiği konusunda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Ancak genellikle doz azaltılması önerilmektedir.

Hem in vitro hem in vivo çalışmalarda ZDV'ye direnç gelişimi gösterilmiştir. İn vitro olarak 12-14 ay ZDV kullanımı sonrasında ZDV'ye duyarlılıkta 50-100 kat azalma olduğu saptanmıştır. Bu azalma RT üzerindeki spesifik nokta mutasyonları nedeniyle olur (41, 67, 70, 215, 219). Bunlardan en önemlisi 215. kodondaki mutasyondur. Diğer nükleozid analoglarıyla çapraz dirence düşük oranlarda rastlanır.

HIV enfeksiyonunda ZDV, didanosin, zalsitabin, interferon- α ve foskarnet ile sinerjistik ya da additif, ribavirin, gansiklovir ve stavudin ile antagonistik etki gösterir. İn vivo koşullarda stavudin ile ZDV'nin antagonistik olduğu gösterildiğinden bu iki ilacın birarada kullanılması önerilmez. Ayrıca kemik iliğini baskılayıcı etkisi olan diğer ilaçlarla (gansiklovir, TMP-SMX, dapson, pirimetamin, flusitozin, interferon, adriamisin, vinblastin, sulfadiazin, vinkristin, amfoterisin B, vb.)

Didanosin (ddI, Videx)

Didanosin asit labil bir bileşik olduğu için özel tabletler halinde verilmesi gerekir. Gıdalarla beraber alındığında biyoyararlanımı azaldığından aç karnına alınması önerilir. Tabletlerin büyüklüğü ve tadının kötülüğü tedaviye uyum problemi yaratmaktadır. Plazma yarı ömrü 1.6 saat, aktif metabolitin hücre içi yarı ömrü 12 saatin üzerindedir. Bu nedenle günde 2 kez kullanılır. Günlük doz 60 kg'ın üzerindeki için 2×200 mg, 60 kg'ın altındakiler için ise 2×125 mg'dır. Merkezi sinir sistemine geçişi iyi değildir (BOS konsantrasyonu serum konsantrasyonunun %20'si). Periferik nöropati (PNP) ve pankreatit en önemli toksik etkileridir. PNP %5-12 sıklıkta görülür ve tedavinin kesilmesiyle düzelir. İlaça devam edilmesi durumunda kalıcı olabilir. Serum amilaz düzeylerinin belirli aralıklarla takibi pankreatit riskini azaltabilir. Pankreatite neden olan diğer ilaçların kullanımı ve alkol alımı ddI'ya bağlı pankreatit gelişme riskini artırır.

Önerilen dozlarda ddI kullanan hastaların %1-9'unda pankreatit gelişir ve bunların %6'sında fatal seyreder. Serum amilaz düzeyi normalin 1.5-2 katına çıktığında ddI dozunun azaltılması ya da ilacın kesilmesi önerilir. Pankreatitle uyumlu klinik bulguları olan hastalarda laboratuvar sonuçları belli olana kadar ddI'nın kesilmesi gerekir. Baş ağrısı, uykusuzluk, gastrointestinal yakınmalar, ürik asit düzeyinde artış, hepatit ve konvülziyon ddI kullanımı sırasında gözlenebilen diğer yan etkilere aittir. Ketokonazol, itakonazol, dapson gibi emilimleri gastrik asidite ile yakından ilişkili olan ilaçlar ddI ile beraber kullanıldığında biyoyararlanımları azalır. Florokinolonlar ve tetrasiklinler de ddI ile beraber kullanıldıklarında biyoyararlanımları azalan ilaçlardır. Biyoyararlanımdaki azalmayı önlemek için bu ilaçların ddI'dan en az 2 saat önce alınması gerekir. ddI pankreatite (pentamidin, valproik asit, TMP-SMX, vb.) ve periferik nöropatiye (zalsitabin, stavudin, isoniazid, metronidazol, vinkristin) neden olan diğer ilaçlarla beraber kullanıldığında toksisite riski artar. ddI ve ZDV'nin toksik etkileri birbirinden farklı olduğu için bu 2 ilaç kombine de kullanılabilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde ilacın nasıl kullanılması gerektiği henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak doz azaltılması önerilir. Verilen ddI dozunun yaklaşık %20'si hemodiyaliz yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle hemodiyaliz günlerinde ddI dozunun diyalizden sonra verilmesi gerekir. Periton diyalizinde doz ayarlamasına gerek olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

ddI kullanımını takiben bu ilaca duyarlılıkta 4-5 kat azalma olduğunu bildiren yayınlar vardır. ddI'ya duyarlılığı azalan HIV izolatları aynı zamanda ZDV'ye de azalmış duyarlılık gösterir. Ancak in vitro ZDV direnci gösteren izolatlar ddI'ya duyarlıdır. ddI direnci RT üzerindeki 74. aminoasitin değişmesine bağlıdır.

Zalsitabin (ddC, Hivid)

Zalsitabinin oral biyoyararlanımı %80'in üzerindedir. Gıdalarla beraber alındığında emilimi azalır, biyoyararlanımında ve tepe plazma konsantrasyonunda %40 azalma olur. Plazma yarı ömrü 1.2 saat, aktif trifosfat metabolitinin hücre içi yarı ömrü ise 3 saattir. Merkezi sinir sistemine geçişi iyi değildir (BOS konsantrasyonu serum konsantrasyonunun %20'si). Böbreklerden elimine edilir. Alınan dozun %75'i idrarla değişmeden atılır. Klerens 40 ml/dk'nın altına inince doz ayarlaması yapılır. Günde 3 kez 0.75 mg dozunda verilir. En önemli yan etkisi, ağırlı PNP'dir. Erken dönemde saptanırsa geri dönebilir. İlaça devam edilirse kalıcı olabilir. Döküntü ve stomatit erken dönemde sık görülür. Pankreatit (fatal seyreder), özefajiyal ve penil ülserler, kardiyomiyopati, ototoksisite, ateş, halsizlik, karaciğer yetmezliği, miyalji, kaşıntı nadir görülen diğer toksik etkilere aittir. ddI gibi ddC'nin de belirgin hematolojik toksisitesi yoktur ve ZDV ile beraber kullanılabilir. Ayrıca periferik nöropati ve pankreatit yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında toksisite riski artar. Esas olarak böbrekler yoluyla atıldığı için nefrotoksik ajanlarla birlikte kullanıldığında ddC klerensinde azalma ve toksisite riskinde artış olabilir. Magnezyum ve alüminyum içeren antasidler ddC'nin biyoyararlanımını azaltır, probenesid ise artırır.

Stavudin (d4T, Zerit)

Stavudin, HIV RT'nin güçlü in vitro inhibitörü olan bir timidin analogudur. Oral biyoyararlanımı %80'in üzerindedir ve yemeklerle birlikte alındığında önemli bir değişiklik olmaz. Plazma yarı ömrü 1 saat, trifosfat formunun hücre içi yarı ömrü ise 3.5 saattir. 60 kg'ın üzerindekiilere 2x40 mg/gün, 60 kg'ın altındakilere 2x30 mg/gün dozunda verilir. Yaklaşık %40'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan böbrekler yoluyla atılır. BOS konsantrasyonu serum konsantrasyonunun %20-30'u kadardır. En önemli yan etkisi doza bağımlı, ağırlı PNP'dir. Hematolojik toksisite sık görülmez. Nadir görülen diğer yan etkileri hepatik transaminazlarda yükselme, pankreatit, baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır. Periferik nöropati yapan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında toksisite riski artar. Böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde, diyaliz hastalarında doz değişikliğine gerek olup olmadığı henüz bilinmemektedir. İn vivo koşullarda antagonistik etki göstermeleri nedeniyle ZDV ile birlikte kullanılmaması önerilir.

Lamivudin (3TC, Epivir)

Lamivudin sentetik bir nükleozid analogudur. Oral biyoyararlanımı %80 civarındadır. Yemeklerle beraber ya da aç karına verilebilir. Plazma yarı ömrü 3-6 saattir. Yarı ömrü en uzun olan nükleozid RT inhibitörüdür. Trifosfat formunun hücre içindeki yarı ömrü 10-13.5 saattir. 2x150 mg/gün dozunda kullanılması önerilir. BOS'a geçişi iyi değildir (%10). İlacın %80'i metabolize edilmeden idrar yoluyla atılır. En sık bildirilen yan etkiler karın ağrısı ve ishaldir (nadiren baş ağrısı, halsizlik, nötropeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artış, periferik nöropati, pankreatit). Pankreatit çocuklarda daha sık görülür (%15). Bilinen önemli bir ilaç etkileşimi yoktur. 3TC, ZDV'nin serum tepe düzeyini artırır. TMP-SMX ise 3TC'nin biyoyararlanımını artırır. Ancak her iki durumda da doz değişikliği yapılmasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekir. Diyaliz hastalarında ve karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği gerek gerekmediği henüz belirlenmemiştir.

b. Nonnükleozid RT inhibitörleri (NNRTİ)

NNRTİ ile HIV-1 RT arasındaki interaksyon sonucunda viral RT'nin inhibisyonuna neden olan bir konformasyon değişikliği meydana gelir. HIV-2 üzerinde etkili değildir. NNRT'nin RT enzimiyle etkileşim noktaları NRT'lerinininkinden farklıdır. NNRTİ RT'nin güçlü inhibitörleridir. Virüs replikasyonuna engel olarak p24 ve plazma RNA düzeylerinde belirgin azalmaya neden olurlar. ZDV'ye dirençli suşlar üzerinde de etkilidirler. Ancak bu gruptaki ilaçlara karşı çok hızlı direnç gelişimi önemli bir problemdir. Direnç gelişimini takiben p24 ve plazma RNA düzeyleri artar. NNRTİ'ler yüksek dozlarda güvenle kullanılabilir. Nevirapine ve delavirdine halen kullanımda olan NNRTİ'dir. NNRTİ'nin farmakolojik profilleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Nevirapin (Viramune)

Nevirapin (NVP), çok düşük konsantrasyonlarda bile HIV-1 RT'yi spesifik olarak inhibe edebilen bir NNRTİ'dir. Ayrıca HIV-RNaz üzerinde de inhibe edici etkisi var-

Tablo 2. NNRTİ'lerin Farmakolojik Profilleri

İlaç	Nevirapin (Viramune)	Delavirdin (Rescriptor)
Form	200 mg tablet	100 mg tablet
Günlük doz	İlk 14 gün 1x200 mg, daha sonra 2x200 mg	3x400 mg (suda eriterek)
Oral biyoyararlanım	> %90	%85
Serum yarı ömrü	25-30 saat	5.8 saat
İlaç etkileşimleri	<p>Sitokrom P450 induksiyonu yapar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nevirapin, rifampin, rifabutin, oral kontraseptifler ve proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması gerektiğinde yakın takip önerilir. 	<p>Sitokrom P450 enzimlerini inhibe eder.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beraber kullanımı kontrendike olan ilaçlar: Terfenadin, astemizol, alprazolam, sisaprid, rifampin, rifabutin, midazolam. • Delavirdin düzeyini azaltan ilaçlar: Fenitoin, rifabutin, rifampin, karbamazepin, fenobarbital. • Delavirdin; klaritromisin, dapson, rifabutin, ergot alkaloidleri, kinidin, warfarin, indinavir, saquinavir düzeylerini artırır. • Antasidler ve ddI ile birlikte kullanıldığında en az 1 saat arayla verilmelidir.
Majör toksisite	Döküntü	Döküntü

dır. Biyoyararlanımı %95'den fazladır ve yemeklerden bağımsızdır. Serum yarı ömrü 25-30 saattir. İlk 14 gün 1x200 mg/gün, daha sonraki günlerde ise 2x200 mg/gün dozunda alınması önerilir. Primer olarak oksidatif mekanizmalar aracılığıyla karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri aktif değildir. Verilen dozun %3'ünden azı böbrekler yoluyla atılır. En sık görülen yan etkileri döküntü, baş ağrısı ve depresyondur. Halsizlik, diare, bulantı, kusma, ateş, miyalji, artralji, γ -glutamil transferaz ve hepatik transaminaz düzeylerinde yükselme nevirapine kullanımı sırasında görülen diğer yan etkilerdir. Hepatit ve Stevens-Johnson sendromu nadiren bildirilmiştir. NVP, ZDV'nin biyoyararlanımını %20 oranında azaltır. Karaciğer enzimlerini indükler ve aynı sitokrom P450 sistemiyle metabolize edilen ilaçlarla (örneğin, fenitoin) etkileşim gösterebilir. Rifampin, rifabutin nevirapinin metabolizmasını hızlandırır ve bu nedenle birlik-

te kullanılmamaları önerilir. NVP tedavisinin ilk 4 haftası içinde klavulanik asit içeren ilaçların (amoksisilin-klavulonat veya tikarsilin-klavulonat) kullanılması döküntü insidansını artırır. NVP, indinavir, nelfinavir gibi proteaz inhibitörlerinin serum düzeylerini azaltır. Ancak bu etkinin klinik önemi bilinmemektedir. Karaciğer, böbrek yetmezliklerinde ve diyaliz hastalarında doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı henüz bilinmemektedir. NVP kullanımı sırasında transaminaz düzeyleri yükselen hastalarda testler normale dönene kadar tedaviye ara verilmesi ve daha sonra 1x200 mg/gün dozunda yeniden başlanması, enzimlerde yeniden yükselme olursa ilacın değiştirilmesi önerilir. NVP tek başına kullanıldığında hızlı bir direnç gelişimi gözlenir (RT üzerinde 103, 106, 108, 181, 188 ve/veya 190. kodonlarda mutasyon). Direnç gelişiminden sorumlu olan en önemli mutasyon 181. kodon üzerindedir. İn vitro olarak NVP ve ddN'ler arasında sinerji gösterilmiştir. NVP, ddI ve ZDV ile kombine edildiğinde HIV-1 replikasyonu kuvvetli bir şekilde inhibe edilir. Tek başına ya da ZDV ile birlikte kullanıldığında 8 hafta içinde NVP'ye duyarlılıkta 100 kattan fazla azalma olur. Bu nedenle kesinlikle 2 ddN analogu ve/veya proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılması gerekir. NVP ile diğer NNRTİ arasında çapraz direnç görülebilir (181. kodon mutasyonuna bağlı).

Delavirdin (Rescriptor)

Delavirdin (DLV), bisheteroarilpiperazin türevi olan kuvvetli bir NNRTİ'dir. Oral biyoyararlanımı %85'tir ve yemeklerle ilişkisi yoktur. Ancak mide asiditesinin azaldığı durumlarda delavirdine'in emilimi de önemli oranda azalır. Karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Serum yarı ömrü 6 saattir. 3x400 mg/gün dozunda kullanılır. En sık görülen yan etkileri döküntü, baş ağrısı, halsizlik ve gastrointestinal yakınmalardır. Döküntü genellikle makülopapüler tiptedir ve çoğunlukla tedavinin 1-2. haftalarında görülür. Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, uykusuzluk, miyalji, anemi, trombositopeni, nötropeni ve ürik asit düzeyinde yükselme daha nadir görülen yan etkileridir. Delavirdine bağlı Stevens-Johnson sendromu da bildirilmiştir. Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar (antasidler, H₂ reseptör blokerleri, omeprazole, lansoprazole, vb.) delavirdine'in emilimini önemli oranda azaltır. ddI ile eş zamanlı alınması halinde de delavirdine'in biyoyararlanımı azalır (ddI preparatındaki tampon madde nedeniyle). Sitokrom P450 3A enzimini inhibe ettiği için terfenadin astemizol, loratadin ve sisaprid ile birlikte kullanılması önerilmez. Rifampin, rifabutin, delavirdin düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olur ve bu nedenle birlikte kullanılmamaları gerekir. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, delavirdin metabolizmasını indükleyen diğer ilaçlardır. Ketokonazol, itraconazol ve eritromisin ise delavirdin metabolizmasını inhibe eder. Delavirdin, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Indinavir ve saquinavir düzeylerinde 5 kat artışa neden olur. Klaritromisin, flukonazol, ZDV ve TMP-SMX, delavirdinin farmakokinetiğinde önemli bir değişikliğe neden olmaz. HIV tedavisinde tek başına kullanıldığında 8 hafta içinde ilaca duyarlılıkta 50-500 kat azal-

ma olur. Dirençten sorumlu en önemli mutasyon 103. kodon üzerindedir (daha nadiren 181 ve 236). 103 ve 181. kodonlardaki mutasyonlar nedeniyle diğer NNRTİ ile çapraz direnç görülebilir.

2. PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

HIV'in bilinen 9 geni vardır ve kompleks bir genetik regülasyon sistemine sahiptir. Bu kompleks sistemde antiretroviral tedavi için potansiyel hedef oluşturabilecek çeşitli basamaklar mevcuttur. RT enziminden sonra HIV proteaz ikinci hedef olarak seçilmiştir. Proteaz enzimi inhibe edildiğinde virüs matürasyonu ("final protein assembly") gerçekleşemez ve nonenfeksiyöz viral partiküller oluşur. HIV çok sayıda poliprotein üretir. *gag* ve *gag-pol* genlerinin ürünleri bu poliproteinlere birer örnektir. Poliprotein yapısında yer alan çeşitli proteinlerin fonksiyonel hale gelebilmesi için viral proteaz tarafından spesifik noktalardan kesilmeleri gerekir. Bu işlem sonucunda *gag* geni ürününden çeşitli yapısal proteinler (p7, p9, p17, p24) ve *gag-pol* geni ürününden de RT, integras ve proteaz oluşur. HIV proteaz enzimi bu virüs için spesifik-tir. HIV, memeli hücresinde bulunan proteazları kullanamaz. Klinik kullanıma girmiş olan 4 proteaz inhibitörü vardır (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir). Bu ilaçların farmakolojik profilleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Saquinavir (Invirase)

Saquinavir (SQV), kullanımı FDA tarafından onaylanmış olan (Arahık 1995) ilk HIV proteaz inhibitörüdür. Enzimin 3 boyutlu yapısı esas alınarak bilgisayar aracılığıyla geliştirilmiş bir ilaçtır. İlk olarak HIV proteaz üzerindeki 8 kırılma noktasından 3'ünün Phe-Pro veya Tyr-Pro aminoasit dizilerinde yer aldığı dikkati çekmiştir. Memeli hücrelerinde prolinin amino ucundaki bağların nadiren endopeptidaz aracılığıyla kırılmaya maruz kaldığı bilinmektedir. Virüsün bu bölgesini hedef alarak geliştirilecek bir ilacın selektif viral inhibisyon yapacağı ve memeli hücresindeki diğer aspartik proteinaz grubuna dahil enzimlere zarar vermeyeceği düşünülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda geliştirilerek klinik kullanıma giren ilk proteaz inhibitörü olan SQV, in vitro koşullarda hem HIV-1 hem de HIV-2 proteazını güçlü bir şekilde inhibe eder. İn vitro koşullarda ZDV ve ddC ile sinerjistik olduğu gösterilmiştir. ZDV ile kombine kullanıldığında CD4 sayısında daha belirgin ve daha uzun süreli bir artış sağladığı gözlenmiştir. Terapötik indeksi oldukça geniştir. Hem tek başına hem de ZDV ile beraber kullanıldığında iyi tolere edilir. SQV'nin oral biyoyararlanımı düşüktür (%4) ve yemeklerle birlikte alınmasına bağlıdır. Günde 3 kez doyurucu bir öğünü takiben 2 saat içinde alınması gerekir. Günlük doz 32x600 mg'dır. Üzerinde çalışılan yeni formülasyonla biyoyararlanımın 4-5 kat artması beklenmektedir. SQV, karaciğerde sitokrom P450 sistemine ait enzimler (CYP3A4) tarafından metabolize edilir. Böbrekler yoluyla atılımı önemsizdir. Terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 12 saat, serumdaki yarı ömrü ise 1-2 saattir. En sık görülen yan etkiler ishal, karın ağrısı ve bulantıdır (nadiren karaciğer enzimlerinde yükselme, sarılık, konfüzyon, konvülsiyon, baş ağrısı, döküntü, anemi, parestezi). Rifabutin ve rifampin SQV'nin biyoyararlanımını önemli

Tablo 3. Proteaz İnhibitörlerinin Farmakolojik Profilleri

İlaç	İndinavir (Crixivan)	Ritonavir (Norvir)	Saquinavir (Invirase)	Nelfinavir (Viracept)
Form	Kapsül (200 mg, 400 mg)	Kapsül (100 mg), oral solüsyon (600 mg/7.5 ml)	Kapsül (200 mg)	Tablet (250 mg) Toz (50 mg/g)
Günlük doz	3x800 mg	2x600 mg	3x600 mg	3x750 mg
Oral biyoyararlanım	%30?	Belirlenmemiş	%4, değişken	%20-80
Serum yarı ömrü	1.5-2 saat	3-5 saat	1-2 saat	3.5-5 saat
Saklama koşulları	Oda sıcaklığı	Buzdolabı (tek bir doz 12 saat süreyle oda sıcaklığında saklanabilir)	Oda sıcaklığı	Oda sıcaklığı
Yan etkiler	Nefrolitiazis, gastrointestinal intolerans, bilirubin düzeylerinde artış, baş ağrısı, asteni, bulanık görme, baş dönmesi, döküntü, ağızda metalik tat hissi, trombositopeni	Gastrointestinal intolerans, bulantı, kusma, diare, parestezi (ağız çevresinde ve ekstremitelerde), asteni, tat almada bozukluk, trigliserid, kolesterol, transaminaz, CPK, ürik asit düzeylerinde yükselme	Gastrointestinal intolerans, bulantı, diare, baş ağrısı, transaminazlarda yükselme	Diare

oranda azaltır. CYP3A4 enzimini indükleyen diğer ilaçlarda (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, deksametazon gibi) SQV'nin biyoyararlanımını azaltır. SQV, CYP3A4 enzimini inhibe ettiği için terfenadine, astemizole ve cisapride ile birlikte kullanılması gerekir. Kalsiyum kanal blokerlerinin, kinidin, dapson, klindamisin ve triazolamın biyoyararlanımını artırabilir. Ketokonazol, ranitidin, ritonavir, SQV'nin biyoyararlanımını önemli oranda artırır. SQV'nin ZDV ve ddC ile önemli bir etkileşimi yoktur. Böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde, diyaliz hastalarındaki kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle karaciğer yetmezliğinde dikkatle kullanılması önerilir. Bir yıl süreyle SQV monoterapisi verilen hastaların %45'inde direnç geliştiği bildirilmiştir (16. haftadan itibaren başlar). Kombinasyon tedavisiyle direnç gelişimini geciktirmek mümkündür. SQV ile ritonavir ve indinavir arasında çapraz direnç nadirdir. Yapısal olarak SQV'ye benzeyen diğer bir proteaz inhibitörü olan nelfinavir ile arasında çapraz direnç daha sıktır. Tek bir mutasyon sonucunda (örneğin

Leu⁹⁰→met) SQV'ye duyarlılık 10 kat azalır. İki mutasyonun birarada olması durumunda (daha nadir) duyarlılıkta 100 kat azalma meydana gelir.

Ritonavir (Norvir)

Ritonavirin (RTV) insanlardaki biyoyararlanımı tam olarak belirlenmemiştir. (hayvanlarda %70-90). Ancak yemeklerle birlikte alındığında daha iyi olduğu bilinmektedir. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır ve primer olarak karaciğer yoluyla metabolize edilir. Plazma yarı ömrü 3-5 saattir. BOS'a geçişi iyi değildir. RTV'nin en sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, ishal, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ağızda kötü bir tat hissi, farenjit, ağız çevresinde ve ekstremitelerde parestezi, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselmedir. Kemik iliğini baskılayıcı etkisi yoktur. Karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edildiği ve diğer bazı sitokrom P450 izoformlarına (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) da afinitesi olduğu için birçok ilaçla etkileşim gösterir:

- *RTV düzeyini azaltan ilaçlar:* Fenobarbital, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin.

- *RTV ile birlikte kullanıldığında serum düzeyleri artan ve beraber kullanımları kontrendike olan ilaçlar:* Amiodaron, astemizol, bepridil, bupropion, sisaprid, klozapin, encainid, flecainid, meperidin, piroksikam, propafenon, propoksifen, kinidin, rifabutin, terfenadin, alprazolam, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem.

- *RTV ile birlikte kullanıldığında serum düzeyleri artan, ancak beraber kullanımları kontrendike olmayan ilaçlar:* Klaritromisin (böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda doz azaltılması gerekir), desirapin, saquinavir (RTVV'yi beraber kullanıldığında saquinavir dozu 2x400 mg/gün) ve yukarıda belirtilen sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen çeşitli narkotik analjezikler, antiaritmik ilaçlar, antidepresanlar, antiemetikler, antihipertansifler, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, kemoterapötik ajanlar, kortikosteroidler, hipoglisemik ve lipolitik ajanlar, nöroleptik ve stimülan ilaçlar, immünsüpresifler.

- *RTV ile birlikte kullanıldığında serum düzeyleri azalan ilaçlar:* Oral kontraseptifler (doz artırılması ya da başka bir doğum kontrol yöntemi kullanılması önerilir), theophylline.

- *Disulfiram benzeri reaksiyon:* RTVV preparatları alkol içerdiğinden disulfiram ya da metronidazol ile beraber kullanıldığında disulfiram benzeri reaksiyon görülebilir.

RTV'nin 100 mg'lık kapsül ve 80 mg/ml'lik oral solüsyon formları mevcuttur. Günde 2 kez 600 mg dozunda ve yemeklerle birlikte alınması önerilir. Oral solüsyon formu, alımını kolaylaştırmak için çikolatalı süt veya ensure ile karıştırılarak verilebilir. RTV kullanımında önemli bir sorun olan gastrointestinal yan etkileri minimuma

indirmek için ilaç dozunun 4 gün içinde yavaş yavaş artırılması önerilir (ilk gün 2x300 mg, 2. gün 2x400 mg, 3. gün 2x500 mg, 4. gün 2x600 mg). Böbrek yetmezliğinde meydana gelen farmakokinetik değişiklikler bilinmemektedir. Ancak esas olarak karaciğer yoluyla atıldığı için doz değişikliğine gerek olmadığı düşünülmektedir. Karaciğer yetmezliğinde dikkatle kullanılması önerilir. ddI, RTV'nin emilimini azaltır. Bu nedenle en az 2 saat arayla alınmaları önerilir. RTV ile nükleozid analogları arasında çapraz direnç yoktur.

Indinavir (Crixivan)

RTV gibi Indinavir (IDV)'in de insanlardaki biyoyararlanımı tam olarak belirlenmemiştir (%30?). Aç karnına (yemeklerden 1 saat önce) ya da yemeklerden sonra (tercihen yağsız sütle veya az yağlı yemeklerden sonra) alınabilir. Plazma proteinlerine %60 oranında bağlanır. Plazma yarı ömrü 1.5-2 saattir. Primer olarak karaciğerde sitokrom P450 enzimleri (özellikle CYP3A4) tarafından metabolize edilir. IDV'nin %5-12'si değişikliğe uğramadan böbrekler yoluyla atılır. IDV kullanımında en sık bildirilen yan etkiler asemptomatik indirekt hiperbilirubinemi ve nefrolitiazisdir. Nefrolitiazise böğür ağrısı ve hemattüri eşlik edebilir. Genellikle hidrasyonla ve/veya ilaca 1-3 gün ara verilmesini takiben düzelir. Hiperbilirubinemi ve nefrolitiazis, IDV'nin 2.4 g/gün dozunun üzerinde kullanıldığı durumlarda daha sık görülür. Bulantı, kusma, trombositopeni, baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, aftöz stomatit, uykusuzluk, döküntü, hepatik transaminazlarda yükselme IDV kullanımı sırasında görülen diğer yan etkilerdir. Ketoconazole, IDV'nin biyoyararlanımını %40 oranında artırır. Bu nedenle birlikte kullanılmaları gerektiğinde IDV dozu 3x600 mg/gün'e indirilir. IDV, rifabutin düzeyini önemli oranda artırır. Ancak doz değişikliğine gerek yoktur. Öte yandan rifampin, serum IDV düzeyinde belirgin bir azalmaya neden olur ve birlikte kullanılmaları önerilmez. Yeterli veri elde edilene kadar IDV'nin terfenadin, astemizol, sisaprid, triazolam ve diğer birçok sitokrom P450 substratı ile birlikte kullanılmaması önerilmektedir. IDV'nin günlük dozu 3x800 mg'dır (yemeklerden 1 saat önce ya da 2 saat sonra). 400 mg'lık kapsül formları mevcuttur. ddI, IDV'nin emilimini azaltır. Bu nedenle birlikte kullanıldıklarında en az 2 saat arayla alınmalıdırlar. Böbrek yetmezliğinde IDV farmakokinetiğinde ne gibi değişiklikler olduğu bilinmemekle birlikte esas olarak karaciğerden atıldığı için doz değişikliğine gerek olmadığı sanılmaktadır. Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda 3x600 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. IDV alan hastaların nefrolitiazis riskini azaltmak için günde en az 2-3 litre su içmeleri konusunda uyarılmaları gerekir.

Nelfinavir (Viracept)

Nelfinavir (NFV)'in oral biyoyararlanımı %20-70'dir ve yemeklerle birlikte alındığında daha iyidir (> %70). Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. İlacın %1-2'si böbrekler yoluyla değişikliğe uğramadan atılır. Geri kalan kısmı karaciğerde sitokrom P450 enzimleri (özellikle CYP3A) tarafından metabolize edilir. Serum yarı ömrü 3.5-5 saattir. NFV'nin en sık bildirilen yan etkisi diareidir. Genellikle kilo kaybı-

na yol açacak şiddette değildir ve antidiareik ilaçlarla kontrol altına alınabilir. Asteni, bulantı, kusma, depresyon, halsizlik, döküntü, transaminazlarda ve trigliserid düzeylerinde yükselme nadiren görülen diğer yan etkileridir. CYP3A enzimini inhibe ettiği için bu enzimin diğer bazı substratlarıyla (terfenadin, astemizol, sisaprid, midazolam, triazolam) birlikte kullanılması halinde toksisiteye neden olur. Rifampin, NFV metabolizmasını hızlandırır ve birlikte kullanılmamaları gerekir. Rifabutinle ya da ketokonazol, diğer azol grubu antifungaller ve makrolid antibiyotikler gibi diğer sitokrom P450 inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir ve doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak NFV, rifabutinin serum düzeylerini önemli oranda artırır. Bu nedenle birlikte kullanılmaları halinde rifabutin dozu yarıya indirilmelidir. Ethinylastradiol düzeyinde azalmaya neden olduğu için NFV kullanımı sırasında doğum kontrol yönteminin değiştirilmesi ya da daha yüksek dozda ethinylastradiol içeren bir preparatın kullanılması gerekir. NFV diğer proteaz inhibitörlerinin serum düzeylerini de artırır. NFV'nin günde 3 kez yemeklerle birlikte alınması önerilir (3x750 mg/gün). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek olmadığı sanılmaktadır. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltımına gidilmelidir.

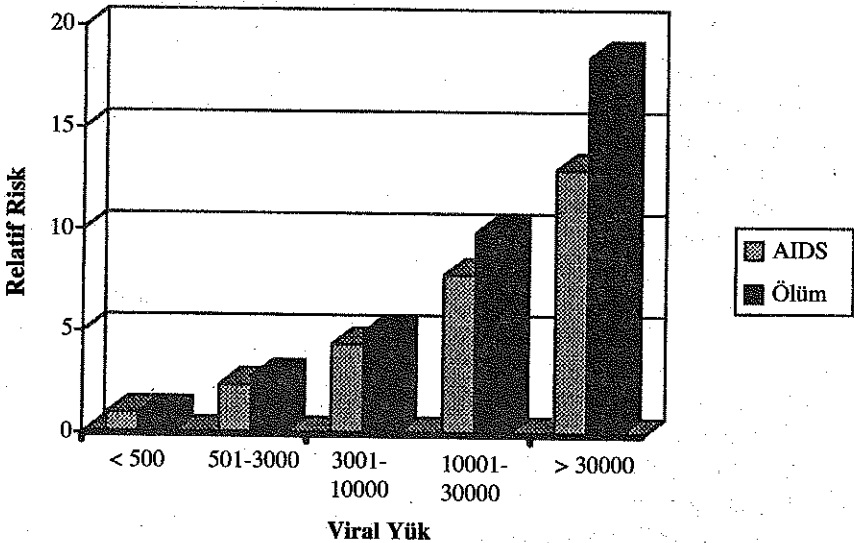
TEDAVİ PRENSİPLERİ

1994 yılı sonuna kadar biriken bilgiler HIV enfeksiyonunun kısa süreli, muhtemelen semptomatik bir viral replikasyon fazıyla başladığını, bunu yaklaşık 10 yıl kadar süren bir latent dönemin izlediğini ve bilinmeyen bir stimülusun etkisiyle latent HIV enfeksiyonunun aktif hale geçtiğini düşündürmekteydi. Ancak son 2 yıl içinde yapılan çalışmalar HIV enfeksiyonunun gerçek anlamda latent bir döneminin olmadığını ortaya çıkarmıştır. Tam tersine vücuda girişi takiben hızlı bir viral replikasyon başlar (10^9 virion/gün, $t_{1/2} = 2$ gün) ve buna yüksek bir CD4 hücre turnover'ı eşlik eder ($1-2 \times 10^9$ hücre/gün). Primer enfeksiyonu takiben her hastada virüs replikasyonu belirli bir hızla ulaşır ("set point") ve asemptomatik dönem boyunca sabit kalır. "Set point" kişiler arasında farklılık gösterir (10^2-10^6 HIV-RNA kopyası/ml plazma). Hastalık progresyonunun ve antiretroviral tedavinin etkinliğinin takibinde plazma viral RNA yükünün takibi, CD4 takibine oranla daha güvenilir bir yöntemdir. Ancak replikasyonun en önemli bölümünün lenfoid dokuda gerçekleştiği, immünolojik fonksiyonlardaki progresif kayıptan esas olarak bu replikasyonun sorumlu olduğu ve plazma viral RNA miktarının vücuttaki total virüs yükünün indirekt bir göstergesi olduğu unutulmamalıdır. Plazmadaki viral RNA yükü lenfoid dokudaki sabit virüs yüküyle orantılı olmasına rağmen bu sayıya bakarak vücuttaki total virüs miktarını hesaplamak mümkün değildir. Enfeksiyonun asemptomatik seyrettiği dönemdeki virüs replikasyon hızı (set point) ile hastalık progresyonu ve ölüme kadar geçen süre arasında yakın bir ilişki vardır. Plazma HIV-RNA düzeyi düşük, CD4 sayısı normale yakın olan olgularda enfeksiyon yavaş bir seyir gösterir. Virüs yükü fazla olanlarda ($> 50000-100000$ HIV-RNA kopyası/ml plazma) klinik progresyon riski yüksektir. Virüs yükü < 5000 HIV-RNA/ml plazma olan kişilerde progresyon riski (AIDS ve ölüm) en düşük, $> 30000-50000$

HIV-RNA/ml plazma olanlarda en yüksektir. Viral yük/hastalık progresyonu arasındaki ilişki Şekil 1'de sunulmuştur.

Kısa bir süre öncesine kadar antiretroviral tedavi planlanırken tedavi öncesindeki semptomların, CD4 sayısının ve daha önceye ait tedavi öyküsünün dikkate alınması önerilmekteydi. Son çalışmalar tedavi planı yaparken bunlara ek olarak plazma virüs yükünün de dikkate alınması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Klasik olarak ZDV monoterapisinin CD4 düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inen asemptomatik hastalarda, hafif ve ağır semptomatik hastalığı olan olgularda hastalık progresyonunu geciktirdiği, CD4 sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde iken ZDV başlanması klinik progresyon veya yaşam süresi üzerinde ek bir yarar sağlamadığı bilinmektedir.

İnfeksiyonun patogenezi ve doğal seyri ile ilgili olarak edinilen yeni bilgiler ışığında plazma virüs yükünü monitörize ederek asemptomatik dönemde daha kuvvetli kombine antiretroviral tedavinin kullanımı gündeme gelmiştir. Viral replikasyonu yeterince süprese edememesi ve direnç gelişimi gibi nedenlerle tedaviye tek ilaçla başlanması yaklaşımdan uzaklaşmıştır. Kombinasyon tedavisiyle erken dönemde plazmadaki virüs yükünü mevcut yöntemlerle saptanamayacak kadar düşük düzeylere indirmek, lenfoid dokulardaki replikasyon hızının azalmasını sağlamak mümkündür. HIV enfeksiyonunun en önemli özelliği replikasyonlar sırasında mutasyon oranının fazla olmasıdır. Bunun sonucunda oluşan yeni mutant virüsler immün sistem tarafından tanınmaz ve hastalık ilerlemesi yeniden hızlanır. Ayrıca bu mutant virüsler kullanılan antiretroviral ilaçlara karşı da dirençlidirler. Kombinasyon tedavisi ile erken



Şekil 1. Viral Yük/Hastalık İlerlemesi Arasındaki İlişki.

dönemde replikasyonu maksimum düzeyde süprese ederek dirençli suşların ortaya çıkışı geciktirilebilir.

Kombinasyon ve monoterapi rejimlerini karşılaştıran çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. ABD'de AIDS Clinical Trials Group (ACTG) tarafından daha önceden antiretroviral tedavi almamış ve CD4 sayıları 200-500/mm³ arasında olan hastalar üzerinde yapılan randomize çalışmada (ACTG175) kombinasyon rejimlerinin ZDV monoterapisinden üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada ddI monoterapisinin kombinasyon tedavileri (ZDV + ddI, ZDV + ddC) kadar etkili olduğu tespit edilmiş ise de ilk başlanacak antiretroviral tedavinin kombinasyon tedavisi şeklinde olması ve santral sinir sistemine iyi geçmesi nedeniyle ZDV içermesi gerektiği konusunda görüş birliği vardır. ZDV + 3TC kombinasyonunun bu ilaçların tek başına kullanımına oranla daha başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir. ZDV içermeyen başlangıç kombinasyon rejimlerinin etkinliği konusunda henüz yeterli veri yoktur. Nükleozid analogu kombinasyonlarına proteaz inhibitörlerinin eklenmesiyle plazma viral RNA yükünde daha belirgin azalma sağlandığı bildirilmiştir.

HIV infeksiyonunda antiretroviral tedaviye "irreversible" immünolojik hasar meydana gelmeden önce başlamak gerekir. Tedaviye başlama zamanı progresyon riskini değerlendirerek belirlenmelidir. Yapılan klinik çalışmalar CD4 sayısı 500/mm³'ün altına inen hastalarda antiretroviral tedaviye başlanmasını destekler sonuçlar vermiştir. Bazı uzmanlar CD4 sayısı 350-500/mm³ arasında stabil seyreden (18-36 süreye) ve plazma virüs yükü < 5000-10000 HIV-RNA/ml olan hastalarda tedaviyi geciktirmeyi tercih etmektedir. CD4 sayısı > 500/mm³ olan, ancak plazma virüs yükü > 30000-50000 HIV-RNA/ml olan veya CD4 sayısı hızla düşen hastalara (12-18 ayda > 300/mm³ azalma) tedavi başlanması önerilmektedir. Plazma HIV-RNA düzeyi 5000-10000/ml arasında seyredenlere de progresyon riskinin fazla olması nedeniyle tedavi önerilebileceği belirtilmektedir. CD4 sayısı 500/mm³'ün üzerinde olan hastalara antiretroviral tedavi başlanmasını destekler nitelikte klinik çalışma olmadığı için bu hastalarda karar verirken uzun dönemdeki toksik etkiler, tolerans, maliyet, direnç gelişimi gibi bir çok nokta gözönünde bulundurulmalıdır.

Semptomatik olan tüm HIV/AIDS olgularına (rekürren mukozal kandidiazis, oral hairy leukoplakia, kronik ya da başka bir nedenle açıklanamayan ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, vb.) antiretroviral tedavi başlanmalıdır (Tablo 4).

Proteaz inhibitörlerinin erken dönem HIV olgularında ve başlangıç antiretroviral tedavisinde kullanımıyla ilgili yeterli veri olmadığı için tedaviye nükleozid analog kombinasyonlarıyla başlanması önerilir. Klinik yararlılığı en fazla gösterilmiş olan kombinasyonlar ZDV + ddC ve ZDV + ddI'dır. ZDV + 3TC daha iyi tolere edilebilen ve benzer antiretroviral etkinliğe sahip bir rejimdir. 3TC kullanımına bağlı olarak gelişen M184V/L mutasyonu ZDV'ye direnç kazanmış olan virüsün yeniden duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Ancak aynı mutasyon daha sonraki dönemlerde ddI ve ddC'ye cevabı azaltıcı yönde de etki yapabilir.

Tablo 4. Antiretroviral Tedaviye Ne Zaman Başlanmalı?

Durum	Öneri
Semptomatik HIV olguları	<ul style="list-style-type: none"> • Tüm olgulara tedavi önerilir.
Asemtomatik, CD4 sayısı < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Tedavi önerilir [CD4 sayısı 350-500/mm³ arasında stabil seyreden (18-36 süreyle) ve plazma virüs yükü < 5000-10000 HIV-RNA/ml olanlarda geciktirilebilir].
Asemtomatik, CD4 sayısı > 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Viral yük > 30000-50000 HIV-RNA/ml plazma olanlarda tedavi önerilir. • CD4 sayısında hızlı düşüş olanlarda tedavi önerilir. • Viral yük > 5000-10000 HIV-RNA/ml plazma olanlarda tedavi düşünülebilir.

ACTG175 sonuçlarına göre ddI monoterapisi başlangıç için uygun bir seçenektir ve daha sonraki dönemlerde ddI'ya ZDV eklenmesine ya da ZDV + ddC veya ZDV + 3TC kombinasyonlarına geçilmesine olanak sağlar.

CD4 sayısı düşük olan ya da hızla düşen veya plazma HIV-RNA yükü fazla olan semptomatik hastalarda başlangıç rejimine 3. ilaç olarak proteaz inhibitörleri de dahil edilebilir. Proteaz inhibitörü seçilirken etkinlik, güvenilirlik, ilaç etkileşimleri, direnç paterni, tolerans, maliyet ve daha sonraki tedavi seçenekleri ile etkileşim gibi noktalara dikkat edilmelidir.

Hastalığın daha sonraki evrelerinde sıklıkla başlangıç antiretroviral tedavisinde değişiklik yapmak gerekir. Tedavi değişikliğinin 3 temel nedeni vardır:

1. Tedavi başarısızlığı: Dirençli suşların ortaya çıkışı ve virüs replikasyonunda artış immünolojik ve klinik progresyona neden olur. Plazma virüs yükünde tedavi öncesi döneme oranla 0.5 log artış, CD4 sayısında azalma ya da klinik kötüleşme tedavi başarısızlığının göstergeleridir. Tedavi değişikliğini takiben plazma HIV-RNA düzeyindeki değişiklik 3-4 hafta içinde kendini gösterir. CD4 sayısının ve plazma HIV-RNA düzeyinin periyodik olarak takip edilmesi gerekir (3-6 ayda bir). İmmünizasyon sonrası ilk bir ay içinde veya araya giren aktif hastalıklar sırasında plazma virüs yükünde geçici artışlar gözlenebilir. CD4 sayısı için tedavi değişikliği gerektiren net bir değer vermek mümkün değildir. Tedavi öncesindeki düzeye dönüş genel olarak ilaç etkisinin kaybolması lehine yorumlanır.

2. Toksisite, intolerans veya uyumsuzluk (nonadherence)

3. Kullanılmakta olan tedavi rejiminin suboptimal olması

Tedavi değişikliği yaparken hastanın daha önceden almış olduğu ilaçlar, mevcut tedavi seçenekleri, kullanılan diğer ilaçlar, maliyet ve altta yatan diğer durumlar (nö-

ropati, vb.) dikkate alınmalıdır. Tedavi başarısızlığı nedeniyle ilaç değişikliği yaparken daha kuvvetli, farklı etki mekanizmaları olan ve aralarında çapraz direnç olmayan ilaçlar seçilmelidir. Tablo 5'de tedavi değişikliği ile ilgili bazı örnekler verilmiştir.

ANTİRETROVİRAL İLAÇLARA DİRENÇ GELİŞİMİ

HIV enfeksiyonunun en önemli özelliklerinden biri replikasyonlar sırasında mutasyon oranının fazla olmasıdır. Bu mutasyonlar sonucunda antiretroviral ilaçlara dirençli suşlar ortaya çıkar. Uygulanmakta olan antiretroviral tedavinin etkisiyle dirençli suşlar seleksiyona uğrayarak çoğalır ve tedavi başarısızlığına neden olur. Kombinasyon tedavisiyle direnç gelişimini geciktirmek mümkün olabilir.

ZDV'ye yüksek derecede direnç gelişmesi için RT geninde 5 ayrı mutasyonun oluşması gerekir (41, 67, 70, 215, 219. kodonlar). ddI ve ddC'ye direnç için tek bir

Tablo 5. Tedavi Değişikliği Örnekleri

Başlangıç Rejimi*	Önerilen Rejim
ZDV	ZDV + ddI ± proteaz inhibitörü ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü ddI ± proteaz inhibitörü ddI + d4T ± proteaz inhibitörü
ddI	ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü ZDV + ddI ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü
ZDV + ddI	ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü
ZDV + ddI	d4t ± proteaz inhibitörü dd I ± proteaz inhibitörü
ZDV + ddC	ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü dd I ± proteaz inhibitörü
ZDV + 3TC	ddI ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü ddI ± d4T 3TC ± d4T

*Başlangıç rejiminde bir proteaz inhibitörü bulunanlarda yeni rejim en az 2 yeni ilaç (ddN analogu, NNRTİ analogu veya çapraz direnç olmayan bir proteaz inhibitörü) içermelidir.

mutasyon yeterlidir. ddI'ya direnç gelişimine neden olan Leu⁷⁴→val mutasyonu 215. kodondaki mutasyona bağlı ZDV direncini antagonize ederek bu ilaca duyarlılığı artırır (phenotypic reversal). ZDV'ye dirençli olan HIV suşları 3' azido grubu içeren diğer nükleozid analoglarına ve d4T'ye çapraz direnç gösterir. Kullanımda olan diğer antiretroviral ilaçlarla ZDV arasında çapraz direnç görülmemesi ve BOS'a geçişinin iyi olması nedeniyle ZDV'nin başlangıç kombinasyon tedavi rejimlerinde yer alması önerilmektedir. ZDV direnci ile artmış klinik progresyon ve ölüm riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İn vivo koşullarda 3TC'ye direnç gelişimi hızlıdır (genellikle Met¹⁸⁴→val). Bu mutasyon ddI ve ddC'ye çapraz dirence neden olurken 215 ve 41. kodonlardaki mutasyonlara bağlı ZDV direncini antagonize eder ve ZDV'ye duyarlılığı artırır/phenotypic reversal). NNRTI'lerde direnç gelişimi çok hızlıdır (günler içerisinde). Dirençten sorumlu mutasyonlar genellikle RT geninin 100-108 ve 181-190. kodonlarında oluşur. Aralarında çapraz direnç vardır. Tablo 6'da RT inhibitörlerine dirençten sorumlu mutasyonlar ve çapraz dirence ait örnekler verilmiştir.

HIV proteaz geninde oluşan çeşitli mutasyonlar sonucunda proteaz inhibitörlerine de direnç gelişmektedir. Indinavir ve ritonavire direnç gelişimi için bir dizi mutasyona ihtiyaç vardır. Val⁸²→Ala veya Phe anahtar mutasyon rolüne sahiptir. Ancak tek başına yeterli değildir. Tablo 7'de proteaz inhibitörlerine dirençten sorumlu mutasyonlar ve çapraz dirence ait örnekler verilmiştir.

PRİMER HIV İNFEKSİYONU

HIV ile ilk karşılaşmayı takip eden 4-7 haftalık hızlı viral replikasyon dönemi primer HIV enfeksiyonu olarak adlandırılır. Bu dönemde olguların %30-60'ında ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, farenjit, lenfadenopati ve bazen döküntüyle karakterize akut bir tablo görülür. Primer enfeksiyonu takiben serokonversiyon olur (30-50 gün içinde). Primer HIV enfeksiyonu yüksek plazma HIV-RNA yükü ile karakterizedir ve bu dönemde daha sonraki progresyon riskinin belirleyicisi olan "set point" belirlenir. Teorik olarak bu dönemde uygulanacak antiretroviral tedavi ile viral "set point"i aşağı çekmenin mümkün olabileceği düşünülmekte, ayrıca daha az sayıda HIV varyantının bulunması nedeniyle primer enfeksiyonun başarılı antiretroviral tedavi için uygun bir dönem olduğu tahmin edilmektedir. Antiretroviral tedavi verilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında primer enfeksiyon döneminde ya da serokonversiyonun hemen ardından ZDV monoterapisi (2x250 mg) verilen hastalarda progresyonun daha yavaş olduğu, CD4 sayılarının daha yüksek seyrettiği ve viral RNA yükündeki azalmanın daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Primer HIV enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Antiretroviral etkinliği arttırmak ve direnç gelişimini geciktirmek amacıyla mevcut olan en güçlü kombinasyon tedavisini tercih etmenin uygun olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle en az 2 ddN analogunun (ZDV + ddI, ddC veya 3TC) birarada verilmesi, mümkünse bu kombinasyona bir proteaz inhibitörünün veya NNRTI'nin de eklenmesi önerilir. İdeal tedavi süresi henüz belirlenmemiştir. Sıklıkla 6 aylık tedavi önerilmektedir.

Tablo 6. RT İnhibitörlerine Direnç (Monoterapi)

Antiretroviral ajan	RT genindeki mutasyon	Çapraz direnç	Artmış duyarlılık
ZDV	41 67 70 215* 219 Fenotipik**	d4T	
ddC	65 69* 184	ddI, 3TC 3TC, ddI	
ddI	65 74* 184	ddC, 3TC ddC 3TC, ddC	Zidovudin ^φ Zidovudin ^φ
3TC	184*	ddC, ddI	Zidovudin ^φ
d4T	50 (yalnızca in vitro) 75 Fenotipik**	ddC, ddI ZDV, ddI	?Zidovudin ^φ
Nevirapin	181, 98, 100, 103, 106, 108, 188, 190 ve diğerleri	Diğer NNRTİ'leri	Zidovudin ^φ

* İn vivo en sık görülen mutasyon

** Genotipik temeli henüz bilinmiyor

^φ 215. kodonda mutasyon olan durumlarda**Tablo 7. HIV Proteaz İnhibitörlerine Direnç**

Antiretroviral ajan	Proteaz genindeki mutasyon	Çapraz direnç
Saquinavir	90*, 48, 54**	Nelfinavir
Indinavir	10, 46, 63, 82*, 84, diğerleri	Multiple
Ritonavir	82*+54, 36, 71, diğerleri	Indinavir, ritonavir
Nelfinavir	46, 84**	Bildirilmemiş

* Anahtar mutasyon ya da in vivo en sık görülen mutasyon

** Yalnızca in vitro

BULAŞ SONRASI KORUNMA

Sağlık personeline HIV geçişini engellemenin en etkili yolu HIV ile infekte hastaların kanyla ya da kanla kontamine olmuş vücut sıvılarıyla temasın önlenmesidir. İlk kez 1987 yılında ABD'de "Centers for Disease Control (CDC)" tarafından HIV bulaşmasını önlemek amacıyla önerilen yöntemler "üniversal önlemler" adıyla bilinmekte olup günümüzde tüm dünyada sağlık personelinin kan yoluyla bulaşan tüm enfeksiyonlardan korunmasında yaygın olarak kabul görmektedir. Aşağıda açıklanan bu yöntemler HIV, HBV (hepatit B virüsü) ve kan yoluyla bulaşan diğer virüs enfeksiyonlarından korunmak için uygulanacak ortak önlemlerdir:

1. Öykü ve fizik inceleme ile HIV, HBV ve diğer kanla bulaşan patojenlerle infekte hastaları ayırt etme olanağı olmadığından tüm hastaların kan ve diğer vücut sıvıları potansiyel olarak infekte kabul edilerek gerekli önlemler alınmalıdır.

2. Aşağıdaki işlemler sırasında mutlaka eldiven giyilmeli, işlem bittikten veya hastayla temastan sonra eldiven değiştirilmeli ve eldivenler çıkartıldıktan hemen sonra eller yıkanmalıdır:

a. Her hastanın kan ya da diğer vücut sıvıları veya bunlarla kontamine yüzeylerle temas riski olduğunda,

b. Her hastanın mukoza veya sağlam olmayan derisiyle temas riski olduğunda,

c. Kan alma, damara girme veya benzeri intravasküler işlemler sırasında.

3. Eğer eller veya cilt yüzeyleri hastanın kan ya da diğer vücut sıvılarıyla kontamine olursa derhal su ve sabunla yıkanmalıdır.

4. İğne batmasını önlemek için "disposable" iğneler kullanıldıktan sonra plastik kılıfları tekrar takılmamalı, iğneler enjektörden çıkartılmamalı, eğilip bükülmemelidir. Kullanılmış iğne, enjektör, bistüri ucu ve diğer kesici aletler imha edilmek üzere delinmeye dirençli sağlam kutulara konulmalıdır. Bu kutular servis içinde kullanıma uygun ve kolay ulaşılabilir yerlerde bulundurulmalıdır.

5. Yapılan tıbbi bir işlem sırasında kan veya diğer vücut sıvılarının sıçrama olasılığı söz konusuysa (örneğin; kemik iliği aspirasyonu, lomber ponksiyon yapılması gibi) ağız, burun ve gözleri korumak amacıyla maske ve gözlük takılmalı, diğer vücut yüzeylerine bulaşmayı önlemek için önlük giyilmelidir.

6. Eksüdatif lezyonları olan sağlık personeli, bu lezyonlar iyileşinceye kadar hastalarla direkt temastan ve hastalarla ilişkili aletlere dokunmaktan kaçınmalıdır.

7. Acil koşullarda ağız ağıza resüsitasyon ihtimalini minimize indirmek amacıyla ağızlık, ambu, vb. ventilasyon aletleri resüsitasyon gerekebilecek yerlerde hazır bulundurulmalıdır.

8. Beden fonksiyonlarını kontrol edebilen HIV ve/veya HBV enfeksiyonlu hastaların rutin bakımı sırasında eldiven ve koruyucu önlük giyilmesine gerek yoktur.

9. Gebe sağlık personeline HIV ve/veya HBV bulaşma riski, gebe olmayanlardan daha fazla değildir. Ancak her iki virüsün de perinatal dönemde bebeğe geçme riski olduğundan, gebe personelin önerilen önlemlere özel bir dikkatle uyması sağlanmalıdır.

10. İnfeksiyöz diare, pulmoner tüberküloz tanısı veya şüphesi olması gibi özel izolasyon önlemleri gerektiren haller dışında HIV/HBV enfeksiyonlu hastaların ayrı özel odalarda bulundurulmalarına gerek yoktur. HIV ve diğer enfeksiyonları olan hastalar diğer bir immünsüpresif hastayla aynı odada tutulmamalıdır.

Perkütan yolla bir HIV/AIDS olgusunun kanıyla temas eden sağlık personeline zidovudin (ZDV) kullanımının HIV serokonversiyon riskinde %79 oranında azalma sağladığının bildirilmesiyle birlikte bulaş sonrası korunma (postexposure prophylaxis) üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. ZDV ile bulaş sonrası korunma uygulanmasına rağmen HIV-Ab (+)'liği gelişen olgularda bildirilmiştir.

HIV ile enfekte bir hastanın kanıyla perkütan yolla temas sonrasında serokonversiyon riski ortalama %0.3'tür. Temas edilen kan miktarının fazla olması ve/veya hastanın kanındaki HIV titresinin yüksek olması durumunda risk %0.3'ün üzerine çıktığı bildirilmiştir (yüksek riskli grup). Yüksek riskli gruba giren durumlar şunlardır:

- Derin yaralanmalar,
- Yaralanmaya neden olan aletin (iğne, vb.) üzerinde gözle görülebilir miktarda kan bulunması,
- HIV ile enfekte bir hastanın ven ya da arterinden çıkarılmış bir iğne ile yaralanma (örneğin flebotomi iğnesi),
- Kanıyla perkütan yolla temas edilen hastanın 60 gün içinde HIV/AIDS nedeniyle ölmesi (hastanın kanında virüs titresinin yüksek olması).

HIV ile enfekte bir hastanın kanıyla cilt ya da mukoza kontaminasyonunda serokonversiyon riskinin %0.1'in üzerine çıktığı durumlar şunlardır:

- Kontaminasyonun uzun sürmesi,
- Kontaminasyon alanının geniş olması,
- Kontaminasyon alanında cilt ya da mukoza bütünlüğünün bozulmuş olması,
- Hastanın kanında HIV titresinin yüksek olması.

Antiretroviral ilaçların enfekte olmayan kişilerde bulaş sonrası korunma amacıyla kullanıldığındaki etkinlikleri ve toksik etkileri konusunda henüz yeterli veri yoktur. HIV ile enfekte olan kişilerde ZDV + lamivudin (3TC) kombine tedavisinin antiretroviral etkinliğinin ZDV tedavisine oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu kombinasyon ZDV'ye dirençli olan birçok HIV suşu üzerinde de etkilidir ve toksisite belirgin bir artışa neden olmaz. ZDV + 3TC kombinasyonuna bir proteaz inhibitörü eklendiğinde antiretroviral aktivite daha da artmaktadır. Rutin olarak kullanılması

önerilen dozlarda indinavir, saquinavirden daha etkilidir. Ayrıca saquinavire oranla daha az ilaç etkileşimi vardır ve kısa dönemdeki yan etkileri daha azdır.

Antiretroviral ilaçların infekte olmayan kişiler üzerindeki potansiyel toksik etkileri tam olarak bilinmediği için sağlık personeline bulaş sonrası korunma yalnızca yukarıda belirtilen yüksek riskli durumlarda önerilmelidir. Orta derecede risk taşıyan durumlarda risk ve potansiyel yan etkiler birlikte değerlendirilerek öneride bulunulabilir. Riskin ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu durumlarda ise bulaş sonrası korunma önerilmez (Tablo 8).

Tablo 8. Sağlık Personelinde Bulaş Sonrası Korunma Endikasyonları ve Önerilen Rejimler

Temas şekli.	Kaynak materyal ^φ	Antiretroviral profilaksi	Önerilen antiretroviral ilaçlar ^ψ
Perkütan	Kan		
	Çok yüksek risk ^Σ	Önerilir	ZDV + 3TC + IDV
	Yüksek risk	Önerilir	ZDV + 3TC ± IDV
	Risk artışı yok (%0.3)	Önerilebilir	ZDV + 3TC
Mukoza	Kan	Önerilir	ZDV + 3TC ± IDV
	Gözle görülebilir kan içeren sıvılar, diğer enfeksiyöz sıvılar ^φ ve dokular	Önerilir	ZDV ± 3TC
	Diğer vücut sıvıları (idrar, vb.)	Önerilmez	
Cilt			
Artmış risk	Kan	Önerilir	ZDV + 3TC ± IDV
	Gözle görülebilir kan içeren sıvılar, diğer enfeksiyöz sıvılar ^φ ve dokular	Önerilir	ZDV ± 3TC
	Diğer vücut sıvıları (idrar, vb.)	Önerilmez	

^φ Konsantre HIV (araştırma laboratuvarlarında, vb.) ile her türlü temas, kanla perkütan çok yüksek risk grubundaki gibi tedavi edilir.

^φ Semen, vajinal sekresyonlar, serebrospinal, sinoviyal, plevral, peritoneal, perikardiyal sıvılar ve amniyon sıvısı

^ψ ZDV 3x200 mg/gün, 3TC 2x150 mg/gün, IDV 3x800 mg/gün

^Σ Çok yüksek risk; hastanın arter ya da veninden çıkan kanın bir iğnenin derin dokuya batması (özellikle hasta kanının dokuya ya da damara enjeksiyonu) ve hasta kanındaki virüs titresinin yüksek olması (hastanın akut retroviral sendrom ya da terminal AIDS evresinde olması). Yüksek risk; fazla miktarda kanla veya virüs titresi yüksek olan kanla temas. Risk artışı yok; yüksek risk grubuna giren özelliklerin bulunmaması (örneğin, asemptomatik HIV seropozitif bir hastanın solid sütür iğnesinin batması)

Tablo 9. Vertikal Bulaşın Önlenmesi İçin Önerilen Tedavi Rejimi (ACTG076)

- Gebeliğin 14-34. haftalarından başlayarak doğuma kadar geçen sürede 5x100 mg/gün ZDV PO,
- Doğum eylemi başladığında 1 saat içinde 2 mg/kg ZDV IV yükleme dozunu takiben 1 mg/kg/saat hızında devamlı IV infüzyon (doğum eylemi bitene kadar),
- Doğumdan sonraki ilk 8-12 saat içinde bebeğe 2 mg/kg dozunda oral ZDV (süspansiyon) başlanması ve ilk 6 hafta boyunca devam edilmesi.

Tablo 10. Türkiye'de Bulunan Antiretroviral İlaçlar

İlaç	Ticari şekli	Firma	Telefon No
Zidovudin	Retrovir, 100 mg kapsül, 250 mg kapsül	GlaxoWellcome	0212 275 34 74
Zalcitabin	Hivid, 375 mg tablet, 750 mg tablet	Roche	0212 270 00 00
Lamivudin	Epivir, 150 mg tablet, 10 mg/ml solüsyon	GlaxoWellcome	0212 275 34 74
Didanosin	Videx, 50 mg tablet	Bristol-Myers Squibb	0212 286 24 86
İndinavir	Crixivan, 400 mg kapsül	Merck Sharp Dohme	0212 213 58 00
Ritonavir	Norvir, 100 mg kapsül	Abbott	0216 425 09 70
Saquinavir	Invirase, 200 mg kapsül	Roche	0212 270 00 00

Bulaş sonrası korunmanın gündeme geldiği durumlarda sağlık personeli şu nokta- lar konusunda uyarılmalıdır:

- Bulaş sonrası korunma uygulamasının etkinliği ve toksisitesi konusunda henüz yeterli veri yoktur.

- ZDV dışında diğer antiretroviral ilaçların HIV ile infekte olmayan kişiler ya da gebeler üzerindeki toksik etkileri ile ilgili yeterli veri yoktur.

- Bulaş sonrası korunma önerilen kişi bu ilaçlardan herhangi birini ya da tümünü kullanmayı reddedebilir.

Bulaş sonrası korunma endikasyonu olan durumlarda uygulamaya hemen (tercihen

ilk 1-2 saat içinde) başlanması önerilmektedir. Hayvanlarda 24-36 saatten sonra başlayan bulaş sonrası korunmanın etkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak insanlar için henüz bu tür bir zaman dilimi belirlenmemiştir. Çok yüksek riskin sözkonusu olduğu durumlarda 1-2 haftalık bir gecikmeyle bile bulaş sonrası korunmaya başlanabilir. Bu gibi durumlarda enfeksiyonu önlemek mümkün olmasa da verilen antiretroviral ilaçlar akut HIV enfeksiyonunun erken tedavisi yönünden yararlı olabilir. Bulaş sonrası korunmaya ne kadar devam edilmesi gerektiği bilinmemektedir. Bulaş sonrası korunma amacıyla 4 hafta süreyle verilen ZDV'nin koruyucu etkisi olduğu bildirildiği için bulaş sonrası korunmanın da 4 hafta süreyle verilmesi (tolere edilebilirse) önerilmektedir. Bulaş sonrası korunma için önerilen ilaç rejimlerinde hastadaki HIV'in direnç paternine göre değişiklik yapılabilir.

Perkütan yolla, cilt ya da mukoza düzeyinde HIV ile enfekte kan veya sıvılarla teması olan sağlık personeline HIV konusunda danışmanlık hizmeti verilmeli ve en az 6 ay süreyle belirli aralıklarla 6 ve 12. hafta, 6. ay gibi) HIV-Ab testi yapılmalıdır. Bulaş sonrası korunma verilen hastalarda bazal kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalı ve belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

VERTİKAL BULAŞIN ÖNLENMESİ

HIV ile enfekte olan ve antiretroviral tedavi uygulanmayan kadınlardan doğacak bebeklerde vertikal bulaş riski %15-35'tir. Dört saatten uzun süreli membran rüptürü ve bebeğin anne kanıyla karşılaşmasını sağlayacak her türlü girişim riski arttırır. CD4 sayısı $> 200/\text{mm}^3$ olan ve daha önceden uzun süreli ZDV kullanma öyküsü olmayan kadınlarda ZDV tedavisinin anneden bebeğe HIV geçişini önlemede etkili olduğu bilinmektedir. Anneye antepartum ve intrapartum dönemde, bebeğe doğumu takiben ilk 6 hafta boyunca ZDV verilmesi vertikal bulaş riskini %24.8'den %7.8'e indirdiği belirlenmiştir (Tablo 9). Bu nedenle HIV ile enfekte olan tüm gebe kadınlara perinatal profilaksi ve bu annelerden doğan bebeklere tedavi önerilmektedir. ZDV dışında diğer antiretroviral ajanların bu endikasyondaki etkinlik, güvenilirlik ve muhtemel teratojenik etkileri konusunda yeterli veri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Akova M. Sağlık personeline kan yoluyla bulaşan enfeksiyon hastalıkları ve korunmak için alınacak önlemler. Akalın HE (ed). Hastane Enfeksiyonları, Güneş Kitabevi, 1993;224-34.
2. Anonymous. New drugs for HIV infection. The Medical Letter On Drugs and Therapeutics 1996;38:35-8.
3. Carpenter CJC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. JAMA 1996;276:146-54.
4. CDC. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, and other blood-borne pathogens in health care settings. MMWR 1988;37:377-82, 87-8.

5. Centers for Disease Control and Prevention: Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR* 1994;43:285.
6. Chamberland ME, Ward JW, Curran JW. Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin Raphael (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill and Livingstone, 1995;1174-1203.
7. Corey L. Therapy of HIV infection. In: Mandell GL, Dolin R, Bennet JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill and Livingstone, 1995;1267-80.
8. Dear ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of bacteremia in patients with primary human immunodeficiency type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324:961-4.
9. Fischl MA, Richman DD, Griceo MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double blind placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-9.
10. Graham NMH, Zeger SL, Park LP, et al. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;326:1037-41.
11. Hamilton JD, Hartigen PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;326:437-42.
12. Havlir VH, Richman DD. Viral dynamics of HIV: Implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 1996;124:984-94.
13. Jakson JB, Kwok SY, Sninsky JJ, et al. Human immunodeficiency virus type 1 detected in all seropositive symptomatic and asymptomatic individuals. *J Clin Microbiol* 1990;28:16-9.
14. Kinloch-de Loes S, Hirschell BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408-13.
15. Larder BA. Viral resistance and selection of antiretroviral combinations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;10(Suppl 1):28-32.
16. Moyle GJ. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drug combinations and sequences. *Drugs* 1996;52(2):168-79.
17. Philips AN. Reduction of HIV concentration during acute infection: independence from a specific immune response. *Science* 1996;271:497-9.
18. Tokars JJ, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med* 1993;118:913-18.
19. Update: Provisional Public Health Recommendations For Chemoprophylaxis After Occupational Exposure to HIV. *MMWR* 468, June 1996.
20. Vella S. Update on a proteinase inhibitor. *AIDS* 1994;8(Suppl 3):25-30.
21. Wei X, Ghosh SK, Taylor MA, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-21.