

# HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri ve Seropozitif Olguların Takibi

Dr. Yeşim ÇETİNKAYA  
Prof. Dr. Serhat ÜNAL

“Human Immunodeficiency Virus (HIV)” infeksiyonu, ağır immünsüpresyona neden olan kronik bir infeksiyon hastalığı olarak tanımlanır. Ancak infeksiyonun seyri yönünden kişiler arasında önemli farklılıklar gözlenir. Serokonversiyonu takiben bazı olgularda 6-7 ay gibi kısa bir süre içinde immünsüpresyon belirtileri ortaya çıkarken diğerlerinde 10-15 yıl süreyle herhangi bir immünsüpresyon belirtisi görülmez. Bu farklılığın hem viral hem de konakçı faktörleriyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Klasik tablo, konakçının bulaş yollarından herhangi biri ile HIV infeksiyonunu alışı ile başlar. Erken dönemde akut semptomatik HIV infeksiyonu gelişebilir. Bunu takiben süresi değişken olan ve infeksiyonun klinik olarak latent seyrettiği dönem başlar. Erken semptomatik HIV infeksiyonu bulgularının ortaya çıkışı latent dönemin bittiğini gösterir. Hemen ardından da fırsatçı infeksiyonlar ve malignansilerle seyreden AIDS dönemi başlar.

İnfeksiyonun doğal seyri virüsün replikasyon hızıyla yakından ilişkilidir. Primer infeksiyon döneminde plazmadaki virüs yükü fazladır ve virüs popülasyonu oldukça homojendir. Lenfoid dokudaki virüs replikasyonu infeksiyonun tüm evrelerinde devam eder (latent dönem ve erken semptomatik dönem dahil). CD4 sayısındaki progresif azalma bunun bir göstergesidir. İnfeksiyonun ileri evrelerinde plazmadaki virüs yükü giderek artar. Ancak primer infeksiyondakinden farklı olarak virüs popülasyonu son derece heterojendir. Hızlı viral replikasyon ve bu replikasyon sırasında virüs için önemli genlerde (örneğin; revers transkriptaz) meydana gelen spontan mutasyonlar virüs popülasyonunun heterojen bir hale gelmesinden sorumludur. Yine aynı nedenlerden ötürü tek başına kullanılan antiretroviral ajanlara hızla direnç gelişir. Antiretroviral ajanların kombine kullanımıyla direnç gelişimini geciktirmek mümkündür.

HIV infeksiyonunun kategorileri CDC (Centers for Disease Control) tarafından CD4 sayıları, konstitüsyonel semptomlar, fırsatçı infeksiyonlar ve neoplaziler esas alınarak belirlenmiştir (Tablo 1). AIDS tanımı 1993 yılında yine CDC tarafından revize

edilmiş ve ağır immünsüpresyonu ( $CD4+T$  hücre sayısı  $< 200/mm^3$  ya da total lenfosit sayısının %14'ünden az), pulmoner tüberküloz, rekürren pnömoni (12 ayda  $\geq 2$  episode) ve invaziv serviks kanseri olgularını da içine alacak şekilde genişletilmiştir. 1995 yılında bu tanıma nocardiosis de dahil edilmiştir (Tablo 2).

#### A kategorisi

- Asemptomatik HIV infeksiyonu,
- Persistent generalized lymphadenopathy (PGL),
- Akut retroviral sendrom.

#### B kategorisi

- Bacillary angiomatozis,
- Oral ya da rekürren vulvovajinal kandidiazis,
- Konstitüsyonel semptomlar ( $38.5^\circ C$ 'a varan ateş, 1 aydan uzun süreli diare),
- Oral hairy leukoplakia,
- Herpes zoster,
- İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP),
- Listeriozis,
- Pelvik inflamatuvar hastalık (PID),
- Periferik nöropati.

**Tablo 1. Adolesan ve Erişkinler İçin AIDS Olgu Tanımı (CDC-1993)**

| CD4 hücre kategorisi         | Klinik kategoriler                      |  |                                      |
|------------------------------|---|--|--------------------------------------|
|                              | A<br>(Asemptomatik, akut HIV veya PGL)* | B<br>(Semptomatik, A ya da C olmayan durumlar) | C**<br>(AIDS göstergesi hastalıklar) |
| $> 500/mm^3$ ( $\geq \%29$ ) | A1                                      | B1   | C1                                   |
| $200-499/mm^3$ (%14-28)      | A2                                      | B2   | C2                                   |
| $< 200/mm^3$ ( $< \%14$ )    | A3                                      | B3   | C3                                   |

\* Persistent generalized lymphadenopathy

\*\* A3, B3 ve C1-3 kategorilerindeki tüm hastalar AIDS evresindedir (AIDS indicator condition= AIDS göstergesi hastalıklar ve/veya  $CD4 < 200/mm^3$ )

**Tablo 2.** Erişkinlerde AIDS Göstergesi Hastalıklar (AIDS Indicator Conditions-1995)

- Özefagus, bronş, trakea ya da akciğerlerde kandidiazis,
- İnvaziv serviks kanseri\*,
- Ekstrapulmoner koksidioidomikozis\*,
- Ekstrapulmoner kriptokokkozis,
- Kronik intestinal kriptosporidiozis (1 aydan uzun süreli diare ile birlikte),
- CMV hastalığı (karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışında),
- HIV enfeksiyonuna bağlı demans\* (hastanın işini veya diğer günlük aktivitelerini aksatacak kognitif fonksiyon bozukluğu ve/veya diğer fonksiyon bozuklukları),
- Kronik herpes simpleks ülserleri (1 aydan uzun süreli) ya da herpes simpleks bronşiti, pnömonisi veya özefajiti,
- Ekstrapulmoner histoplazmozis\*,
- Kronik intestinal izosporiazis (1 aydan uzun süreli diare ile birlikte)\*,
- 60 yaşından genç olgularda Kaposi sarkomu (veya 60 yaşın üzerinde)\*,
- Lenfoma; B hücre kökenli nonHodgkin lenfoma veya immünolojik fenotipi bilinmeyen küçük, çentiksiz hücreli lenfoma veya immünoblastik sarkoma,
- Yaygın *Mycobacterium avium complex* enfeksiyonu,
- *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu (pulmoner ya da ekstrapulmoner)\*,
- *Pneumocystis carinii* pnömonisi,
- Rekürren bakteriyel pnömoni (12 ayda 2 ya da daha fazla episod)\*,
- Progresif multifokal lökoensefalopati,
- Rekürren salmonella (nontifoidal) septisemisi\*,
- Ekstraintestinal strongiloidozis,
- Toksoplazmozis (internal organlarda),
- HIV enfeksiyonuna bağlı erime (wasting) sendromu: Hastanın istemi dışında bazal vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetmesi + kronik diare (1 aydan uzun süreyle günde 2 veya daha fazla kez yumuşak kıvamlı dışkılama) veya kronik halsizlikle birlikte 1 aydan uzun süren dökümante edilmiş ve nedeni açıklanamayan ateş,
- Erişkinlerde ve adolesanda CD4+T lenfosit sayısının 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olması ya da total lenfosit sayısının %14'ünden az olması,
- Multipl rekürren bakteriyel enfeksiyonlar (13 yaşın altındaki çocuklarda),
- Lenfoid interstisyel pnömoni ve/veya pulmoner lenfoid hiperplazi (13 yaşın altındaki çocuklarda).

\* Pozitif HIV serolojisi gerekli

**C kategorisi (AIDS Indicator Conditions, 1995; Tablo 2)**

HIV enfeksiyonunun doğal seyri 7 döneme ayrılarak incelenir:

1. HIV'in bulaşması,
2. Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV enfeksiyonu),
3. Serokonversiyon,
4. Asemptomatik dönem,
5. Erken semptomatik dönem (B semptomları),
6. Geç semptomatik dönem (AIDS) ( $CD4 = 50-200/mm^3$ )
7. İleri evre (advanced HIV infection) ( $CD4 < 50/mm^3$ )

**1. HIV'İN BULAŞMASI**

HIV enfeksiyonu cinsel temasla, kontamine kan veya kan ürünleriyle ya da perinatal yolla bulaşır. CDC'ye bildirilen olguların %4'ü herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı "undetermined" kategorisine girer. İnfeksiyonun progresyon hızını etkileyen parametrelerden biri de bulaş yoludur. İnfeksiyonu kan transfüzyonu yoluyla alanlarda virüs yükü daha fazla ve median inkübasyon süresi daha kısadır (6-7 yıl). Bu süre enfeksiyonu kan ürünlerinin transfüzyonu yoluyla (örneğin; hemofilikler) alanlarda ortalama 10 yıl, cinsel temasla alan homoseksüel erkeklerde ise 10-12 yıldır. HIV-2 enfeksiyonunun bulaş yolları HIV-1 ile aynıdır. Ancak HIV-2 enfeksiyonunun hem bulaş hızı, hem de doğal seyri HIV-1'e göre daha yavaştır.

**2. PRİMER HIV İNFEKSİYONU (AKUT HIV İNFEKSİYONU)**

Virüsün vücuda girişini takiben olguların %50-90'ında semptomatik primer HIV enfeksiyonu görülür. Klinik belirtiler genellikle ilk 2-4 hafta içinde ortaya çıkar. Bu dönem retrovirüsün vücutta hızla yayıldığı zaman dilimine karşılık gelir. Bazan inkübasyon süresi 6 haftaya kadar uzayabilir. Semptomlar 4 hafta veya daha uzun bir süre devam eder. Sitotoksik T lenfositlerin ve HIV spesifik antikorların ortaya çıkışını takiben viral yük azalır. Viral yükteki azalmayla birlikte akut HIV enfeksiyonuna ait semptomlarda gerilemeye başlar. Hastaların birçoğu akut dönemde grip benzeri bir tabloyla doktora başvururlar. Ancak yakınmalar nonspesifik olduğu için genellikle bu dönemde tanı konulamaz. Primer HIV enfeksiyonunun tanısını koyabilmek için hekimlerin son derece şüpheci davranmaları, ayrıntılı öykü almaları (potansiyel HIV bulaş yolları, risk faktörleri, vb.) gerekir. HIV enfeksiyonu için risk taşıyan hastalar akut febril bir tabloyla başvurduklarında akut HIV enfeksiyonu yönünden araştırılmaları önerilir.

**Tanı**

Akut HIV enfeksiyonunun klinik bulguları oldukça nonspesifik ve değişkendir. Bu dönemin tipik semptomları ve görülme sıklıkları şunlardır:

- Ateş (%96),
- Yaygın lenfadenopati (%74),

- Farenjit (%70),

- Döküntü (genellikle yüzde ve gövdede, daha nadiren avuç içlerinde ve ayak tabanlarında 5-10 mm çaplı eritematöz, makülopapüler lezyonlar; ağızda, özefagusta ve genital organlarda mukokutanöz ülserasyonlar) (%70),

- Miyalji veya artralji (%54),

- Diare (%32),

- Baş ağrısı (çoğunlukla retroorbital) (%32),

- Bulantı ve kusma (%27),

- Hepatosplenomegali (%14),

- Pamukçuk (%12).

Primer HIV enfeksiyonunda aseptik menenjit, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, fasyal paralizi, "cauda equina" sendromu, brakial nörin, radyal nörin, kognitif bozukluk, periferik nöropati, psikoz gibi HIV'in nörotropizmini gösteren nörolojik bozukluklar gelişebilir. Mononükleozis, sıklıkla akut HIV enfeksiyonuyla karıştırılan bir tablodur. Ancak akut HIV enfeksiyonu tipik olarak akut seyirlidir ve olguların yarısından çoğunda atipik lenfositöz veya eksüdatif farenjit görülmez. Nadiren akut HIV enfeksiyonu sırasında fırsatçı enfeksiyonların geliştiği bildirilmiştir (oral ve özefagial kandidiazis, serebral toksoplazmozis, *Pneumocystis carinii* pnömonisi = PCP). Hastadan ayrıntılı öykü alınması tanısallaşma yönünden büyük önem taşır (yeni bir partnerle korunmasız seks, ortak iğne kullanımı, sağlık personelinde kan içeren sıvılarla perkutan yaralanma yoluyla ya da mukoza yüzeyinde temas).

Akut HIV enfeksiyonunun ilk 2 haftası içindeki karakteristik laboratuvar bulgusu lenfopenidir. Bu dönemde hem CD4 hem de CD8 hücrelerinin sayısı azalır. Semptomların başlamasını takiben ortalama 9 gün içinde total lenfosit sayısı  $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına iner. Akut dönemde her hastadan tam kan sayımı ve lenfosit subtip analizi istenmemelidir. Primer HIV enfeksiyonu döneminde CD4+ sayısı  $200/\text{mm}^3$ 'ün altına inebilir. Enfeksiyonun 3-4. haftasından itibaren lenfositöz gelişir. En belirgin artış CD8 hücrelerinde olur. CD4 hücrelerindeki artış daha önemsizdir ( $200/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkar). CD4 sayısı enfeksiyon öncesindeki düzeye ulaşabilir. Ancak bu aşamadan itibaren CD4/CD8 oranı kalıcı olarak tersine döner ve aylar-yıllar içinde CD4 sayısı progresif olarak azalır. Hafif trombositopeni akut HIV enfeksiyonu sırasında görülebilen diğer laboratuvar bulgusudur. Genellikle klinik önem taşıyan boyutta bir kanamaya neden olmaz. Akut HIV enfeksiyonunda CPK (kreatin fosfokinaz) düzeylerinde artış görülür, hatta rabdomiyoliz gelişen olgularda bildirilmiştir.

HIV enfeksiyonundan şüphelenilen her hastada HIV spesifik antikorların varlığı araştırılmalıdır. Ancak akut enfeksiyonu izleyen ilk birkaç hafta içinde genellikle HIV enfeksiyonunu standart "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" ya da "Western Blot" testleri ile saptamak mümkün değildir. Serokonversiyonu göstermek için HIV

antikorlarını saptamaya yönelik testlerin 6. haftada, 3 ve 6. aylarda tekrarlanması gerekir.

Serokonversiyon öncesinde primer HIV enfeksiyonu tanısını koyabilmek için en yaygın olarak kullanılan ve en ucuz test serum p24 antijeninin saptanmasıdır. HIV ile karşılaşmayı takiben 24 saat gibi kısa bir süre içinde yüksek düzeyde p24 antijenemi gelişebildiği bildirilmiştir. Serokonversiyonun gerçekleştiği dönemde immün komplekslerin oluşumuyla birlikte p24 antijen düzeyi düşmeye başlar ve antikor titresi yükselir. Bu nedenle akut semptomatik HIV enfeksiyonunda olguların %20-40'ında p24 antijeni saptanamayabilir. Kollajen doku hastalığı olanlarda ve organ nakli yapılanlarda yalnızca pozitif sonuçlar elde edilebilir. Akut HIV enfeksiyonundan kuvvetle şüphelenilen bir kişide p24 antijeninin negatif bulunması halinde PCR (Polymerase Chain Reaction) ile kantitatif HIV-RNA bakılmalıdır. PCR (HIV-RNA, branched DNA için) yöntemi kullanılarak serokonversiyon öncesinde plazmada yüksek miktarda HIV genomu saptamak mümkündür. Bu testin duyarlılığı p24 antijenine oranla daha yüksektir. Kantitatif PCR esas olarak enfeksiyonun progresyonunun ve antiretroviral aktivitenin takibinde kullanılması önerilen bir testtir. HIV enfeksiyonunun tanısında kullanımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır.

HIV enfeksiyonundan şüphelenilen hastaların ilk vizitte diğer cinsel yolla ve parenteral yolla bulaşan hastalıklar yönünden de sorgulanması ve hepatit B, hepatit C, sifiliz için serolojik testlerin yapılması önerilmektedir. Öyküye veya fizik inceleme bulgularına göre gerekli görülen hastalarda gonore için kültür alınmalı, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar için de tarama yapılmalıdır. Ayrıca cinsel yolla bulaşan hastalığı olan kişilerin de HIV enfeksiyonu yönünden araştırılması gerekmektedir.

### **Ayırıcı Tanı**

Primer HIV enfeksiyonunun ayırıcı tanısında viral hepatit, toksoplazmozis, rubella, infeksiyöz mononükleoz (Epstein-Barr virüs veya sitomegalovirüs), dissemine gonokokal enfeksiyon, sekonder sifiliz, herpes simpleks enfeksiyonu, Lyme hastalığı, ilaç reaksiyonları ve kollajen doku hastalıkları düşünülmalıdır.

### **Primer HIV İnfeksiyonuna Yaklaşım**

En önemli nokta primer HIV enfeksiyonunun tanısının konabilmesidir. Tanı konmadan hastaya yardımcı olmak mümkün değildir. Primer HIV enfeksiyonuna yaklaşım, medikal tedavi ve danışmanlık hizmetleri şeklinde 2 başlık altında toplanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar akut HIV enfeksiyonunda medikal tedavinin faydalı olabileceği konusunu gündeme getirmiştir. Primer HIV enfeksiyonunun medikal tedavisine, "HIV İnfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi" başlıklı bölümde değinilmiştir. HIV enfeksiyonu tanısı alan birçok hastanın duygusal bir kriz dönemine (anksiyete, depresyon, uyum bozuklukları, intihara teşebbüs, kısa süreli reaktif psikoz) girdiği bilinmektedir. Olgular hem bu dönemde hem de enfeksiyonun daha sonraki evrelerinde danışmanlık hizmetlerine ihtiyaç duyarlar. Bu tür destek hizmetleri sayesinde tanının

yarattığı stresi kontrol altına almak ve kişisel destek sağlamak mümkün olabilir. Olgulara infeksiyonun doğal seyri, cinsel partnerlerin bilgilendirilmesi sorumluluğu, bulaş yolları, güvenli seks ve enjeksiyon prensipleri konularında bilgi verilmeli, ayrıca sosyal güvenceleri olup olmadığı araştırılmalıdır. Sosyal güvencesi olmayan kişilere bu konuda da destek olabilmek için girişimlerde bulunulmalıdır.

### 3. SEROKONVERSİYON

Anti-HIV antikorları olguların çoğunda (> %95) virüsün vücuda girişini takiben ilk 6-12 hafta içinde pozitifleşir. Bu döneme serokonversiyon dönemi denir. İnfeksiyonun ilk birkaç ayında CD4 sayısı ve viral yük değişkenlik gösterir. Genellikle 6. ayda viral yük "set point" olarak adlandırılan bir plato düzeyine ulaşır ve uzun yıllar boyunca minimal varyasyon göstererek bu düzeyde kalır. "Set point" prognozla yakından ilişkilidir.

### 4. ASEPTOMATİK DÖNEM

Bu dönem boyunca olgular genellikle asemptomatiktir ve fizik incelemeleri normaldir. Bazı olgularda fizik incelemede PGL (Persistent Generalized Lymphadenopathy = inguinal bölge dışında kalan 2 ya da daha fazla yerde LAP) ve seboreik dermatit gibi cilt bulguları saptanabilir. Bu dönemde HIV infeksiyonu klinik yönden latent bir görünüm sergiler. Ancak lenfatik dokularda virüs replikasyonu devam eder ve CD4 sayısı progresif olarak azalır.

Asemptomatik HIV infeksiyonunun süresi 2 yıl kadar kısa veya 15 yıldan daha uzun olabilir (ortalama 7-10 yıl). Bu süreyi etkileyen çok sayıda faktör vardır (bulaş yolu, hastanın yaşı, virüsün virulansı, vb.).

Asemptomatik dönemde CD4 sayısı genellikle  $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Antiretroviral tedavi verilmeyen hastalarda CD4 sayısının ortalama düşüş hızı  $40-80/\text{mm}^3/\text{yıl}$ 'dir. Kan sayımında ve transaminaz düzeylerinde hafif değişiklik olabilir. Plazmadaki virüsü PCR ile göstermek mümkündür.

Asemptomatik infeksiyon dönemindeki olguların 6 ayda bir kan sayımı, CD4 sayımı yapılarak ve HIV-RNA viral yükü (qPCR = kantitatif PCR) bakılarak değerlendirilmeleri gerekir. *Toxoplasma* IgG, sifiliz serolojisi (VDRL/RPR) ve tüberküloz deri testi (ppd) yılda bir tekrarlanmalıdır. Ayrıca bu dönemde hastaların antiretroviral tedavi konusunda bilgilendirilmeleri ve multivitamin preparatlarıyla nutrisyon desteği de önerilir.

### 5. ERKEN SEMPTOMATİK DÖNEM

Erken semptomatik dönemde ateş, açıklanamayan kilo kaybı, tekrarlayan diare, Halsizlik, baş ağrısı ve benzeri konstitüsyonel semptomlar sık görülür (asemptomatik de olabilir). Hastahğin tanımlandığı ilk yıllarda ARC (AIDS Related Complex) olarak adlandırılan bu tablo son yıllarda "B semptomları" olarak tanımlanmaktadır. Erken semptomatik dönemde seboreik dermatit, folikülit, rekürren vulvovajinal kandidiazis, oral kandidiazis, herpes zoster, tekrarlayan herpes simpleks infeksiyonu ve oral hairy

leukoplakia gibi cilt bulgularıyla sık karşılaşılır. Sinüzit, bronşit, pnömoni (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve benzeri toplumdan kazanılan mikroorganizmalar) gibi enfeksiyonlar sık gelişebilir. İdiyopatik trombositopenik purpura, Kaposi sarkomu, pulmoner tüberküloz ve servikal displazi de bu dönemde görülebilir. Erken semptomatik evredeki hastalarda da PGL saptanabilir. PGL hastalık progresyonu açısından prediktif değer taşımamaktadır.

Bu dönemde CD4 sayısı genellikle 200-500/mm<sup>3</sup>'tür. CD4 sayısının 3-6 ayda bir tekrarlanması önerilir. CD4 sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altına inince fırsatçı enfeksiyon ve malignansi riski artar. CD4 sayısı ile birlikte viral yük tayininin de yapılması ve tedavi yaklaşımının buna göre planlanması önerilir. Anemi, lökopeni, trombositopeni ve transaminaz düzeylerinde yükselme görülebilir.

Erken semptomatik enfeksiyon döneminde semptomatik olsun olmasın her hastaya antiretroviral tedavi başlanması önerilir. Antiretroviral tedavinin prensipleri "HIV İnfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi" başlıklı bölümde anlatılmıştır. Antiretroviral tedavi verilmeyen hastalarda 18-24 ay içinde AIDS'e progresyon riski %20-30'dur. Tedaviyle bu riskte %50 azalma sağlamak mümkündür.

### 6. GEÇ SEMPTOMATİK DÖNEM

CD4 sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altına inince AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon ya da malignansi (PCP, *Toxoplasma gondii* ensefaliti, dissemine *Mycobacterium avium complex* = MAC enfeksiyonu, özefajial kandidiazis, lenfoma, Kaposi sarkomu, vb.) görülme riski artar. Hastanın konstitüsyonel semptomları bu evrede de devam eder (genellikle progresyon gösterir). AIDS ile ilişkili "wasting" (erime), demans ve periferik nöropati geç semptomatik dönemin özelliklerindedir.

CD4 sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altındadır. Kullanılan ilaçlara, mevcut enfeksiyonlara ya da malignansilere bağlı olarak anemi, lökopeni, trombositopeni sık görülür. LDH (Laktat Dehidrogenaz), globulin düzeyleri genellikle yüksektir. Serum kreatinin düzeyinde artış ve beraberinde proteinüri görülmesi HIV ile ilişkili nefropatinin göstergeleridir.

Bu evrede fırsatçı enfeksiyonların profilaksisi, tanısı ve tedavisi özel önem taşır. Daha önceden tedavi almamış hastalarda antiretroviral tedaviye hemen başlanması, tedavi almakta olanlarda ise daha güçlü ajanlardan oluşan bir rejime geçilmesi önerilir.

Geç semptomatik evrede antiretroviral tedavi verilmeyen olguların %50-75'inde 18-24 ay içinde "AIDS indicator condition (AIDS göstergesi hastalık)" olarak tanımlanan tablolardan biri gelişir. Kilo kaybı, oral kandidiazis öyküsü, düşük hemoglobin düzeyleri AIDS'e progresyon açısından prediktif değer taşır. Antiretroviral tedavi ve fırsatçı enfeksiyonların tedavisi ile bu gruptaki hastaların yaşam süresinde uzama sağlanmıştır.

### 7. İLERİ EVRE (ADVANCED AIDS)

Bu dönemde CD4 sayısı 50/mm<sup>3</sup>'ün altındadır ve hastaların ileri derecede immün-



süprese olması nedeniyle dissemine MAC infeksiyonu, CMV retinitisi, dissemine histoplazmozis, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ve servikal displazi daha sık görülür. Nörolojik tutulum da bu dönemde daha belirgindir (AIDS-Demans Kompleksi, primer merkezi sinir sistemi lenfoması, PML, CMV infeksiyonu, vb.). Kalori almındaki azalma, katabolizmadaki hızlanma ve malabsorbsiyon nedeniyle hastaların çoğunda "wasting" sendromu gelişir.

Tedavi yaklaşımı geç semptomatik dönemdekinden farklı değildir. Her fırsatçı infeksiyonun tedavisinden sonra yaşam boyu spesifik süpresyon tedavisi gerekir.

Antiretroviral tedavideki yenilikler, fırsatçı infeksiyonlara daha erken dönemde tam konup tedavi verilebilmesi sayesinde ileri evre hastalığı olanların yaşama sürelerinde de uzama sağlanmıştır. Ancak tedaviye rağmen genellikle 2 yıl içinde yeni bir AIDS göstergesi hastalığın ortaya çıkışı engellenememektedir. Zidovudin kullanımı, hemoglobinin 12 g/dl'nin üzerinde olması, vücut ağırlığında 4.5 kg'dan az kayıp, AIDS göstergesi hastalık bulunmaması ve siyah ırk daha uzun "survival" ile ilişkili bulunmuştur.

### HIV İNFEKSİYONUNDA PROGRESYON HIZININ BELİRLEYİCİLERİ

HIV infeksiyonunun progresyon hızı kişiler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Virüsün vücuda girişinden AIDS gelişimine kadar geçen ortalama süre 10-12 yıl, tedavi verilmeyen olgularda CD4 sayısının azalma hızı ortalama 40-80/mm<sup>3</sup>/yıl'dır. İnfeksiyonun progresyon hızının tahmin edilmesinde yardımcı olabilecek bazı klinik özellikler ve laboratuvar testleri mevcuttur:

• **Bulaş yolu:** Virüsü transfüzyon yoluyla alanlarda AIDS'e progresyon diğer gruplara (hemofilikler, intravenöz ilaç bağımlıları, cinsel temas) oranla daha hızlıdır.

• **Yaş:** Bulaşın 35 yaşın altında gerçekleştiği olgularda progresyonun daha hızlı olduğu bildirilmiştir.

• **Klinik belirleyiciler:** Oral kandidiazis, oral hairy leukoplakia, herpes zoster, konstitüsyonel semptomlar ve kilo kaybı progresyon göstergeleridir. Ayrıca semptomatik primer HIV infeksiyonunun hızlı progresyon yönünden risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

• **Laboratuvar testleri:** Hastalık progresyonunun takibinde en yararlı olan testler HIV viral yük tayini ve CD4 sayımıdır. Plazmadaki HIV viral RNA yükü, infeksiyöz virüs titresi ile korelasyon gösterir. Viral yük akut infeksiyon ve geç dönemde en yüksek, asemptomatik dönemde ise orta düzeydedir. Viral yük tayini rölatif progresyon riskinin belirlenmesi yönünden önem taşır. Viral yük arttıkça progresyon hızı da artar. CD4 sayısı immün fonksiyonların bir göstergesidir. Zaman içinde CD4 sayısında ve oranında meydana gelen düşüş infeksiyonun progresyonu ve immün fonksiyonlardaki bozulma yönünden fikir verir. CD4 sayımının 6 ay (gerekli görülürse daha sık) arayla tekrarlanması önerilir.

## UZUN SÜRELİ YAŞAM (LONG TERM SURVIVAL)

HIV enfeksiyonu olguların %5-8'inde uzun süreli nonprogresif seyir gösterir. HIV enfeksiyonunda uzun süreli yaşam değişik şekillerde tanımlanabilir. Genel olarak kabul edilen tanım 10 yıldan uzun bir süredir dökümanite edilmiş HIV enfeksiyonu olmasına ve antiretroviral tedavi verilmemesine rağmen asemptomatik kalan ve CD4 sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan olguları içerir. Bu grup kendi içinde oldukça heterojendir. Olguların bir kısmında HIV enfeksiyonuna normal, fakat gecikmiş bir cevap söz konusudur. Diğer olgular ya genetik açıdan farklı özellikler taşıyan bir virüsle infekte olmuşlardır ya da immün yanıtları çok kuvvetlidir.

## SEROPOZİTİF OLGULARIN TAKİBİ

İlk görüşmede seropozitif olgunun HIV enfeksiyonuyla ilgili tüm soruları yanıtlanmalı, hastalıkla, bulaş yollarıyla, komplikasyonlarıyla, profilaksi ve tedavi yöntemleriyle ilgili bilgi verilmelidir. Ayrıca ayrıntılı medikal öykü alınmalı ve tam bir fizik inceleme yapılmalıdır. HIV seropozitif olguların ilk değerlendirmesinde yapılması gerekenler Tablo 3'de özetlenmiştir. İlk görüşmede devamlı izlemin önemi vurgulanmalı ve hasta daha sonraki vizitler için hazırlanmalıdır.

HIV seropozitif olguların takibinde yapılması gereken laboratuvar tetkikleri şunlardır:

**Tam kan sayımı:** HIV enfeksiyonunun seyri sırasında olguların %30-40'ında anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı seropozitif olguların izleminde özel önem taşıyan ve her 3-6 ayda bir tekrarlanması önerilen bir tetkiktir. Tam kan sayımının belirli aralıklarla tekrarlanması CD4 sayısının belirlenebilmesi için de gereklidir. Kemik iliğini süprese edici ilaç (zidovudin, gansiklovir, vb.) kullananlarda, kan parametrelerinden herhangi biri normalin altında olanlarda ya da normalin alt sınırına yakın seyredenlerde tam kan sayımı daha sık aralıklarla tekrarlanmalıdır.

**Serum biyokimyası:** Her olguda bazal biyokimya değerleri bilinmeli, bazal değerleri normal olan, asemptomatik seyreden ve hepatotoksik ya da nefrotoksik ilaç kullanmayanlarda bu testler yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Antiretroviral ilaç kullananlarda, nefrotoksik veya hepatotoksik ilaç kullananlarda serum biyokimyasının daha sık aralıklarla incelenmesi önerilir.

**CD4 sayımı:** CD4 sayısındaki düşüş HIV enfeksiyonunun progresyonu ile yakından ilişkilidir. CD4 sayısı belirli bir düzeyin altına indiğinde fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığı artar. Bu nedenle CD4 sayımı hem antiretroviral tedavinin hem de fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksinin ne zaman başlanması gerektiği konusunda yol göstericidir. Mutlak CD4 sayısı (beyaz küre sayısı x lenfosit yüzdesi x CD4 reseptörü taşıyan lenfosit yüzdesi) birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir (analitik varyasyon, mevsimsel ve diurnal değişiklikler, araya giren hastalıklar, vb.). CD4 sayısı saat 12:30'da en düşük, saat 08:30'da ise en yüksek değerine ulaşır. Bu diurnal değişiklik kortikosteroidlerin sirkadian ritmiyle ilişkili değildir. CMV, hepatit B, *Myc-*

**Tablo 3. HIV Seropozitif Olguların Bazal Değerlendirmesi**

1. Ayrıntılı medikal öykü alınmalı ve şu noktalara özel önem verilmelidir:
  - Konstitüsyonel semptomlar, ateş, kilo kaybı,
  - Mukokutanöz kandidiazis,
  - Pnömoni, gastrointestinal semptomlar,
  - ppd (tüberkülin deri testi) pozitifliği öyküsü, son ppd tarihi ve sonucu,
  - Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü,
  - Son servikal Pap smear tarihi ve sonucu.
2. Risk faktörlerinin belirlenmesi,
3. Tam fizik inceleme (genital ve rektal muayene, kadınlar için jinekolojik muayene dahil),
4. Bazal laboratuvar testleri,
  - Tam kan sayımı,
  - CD4 sayımı,
  - Viral yük tayini,
  - Kan biyokimyası,
  - *Toxoplasma gondii* IgG antikorü,
  - CMV antikorü,
  - Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için tarama testleri (VDRL veya RPR, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV),
  - Servikal Pap smear,
  - Tüberkülin deri testi,
  - Akciğer grafisi.
5. Daha sonraki görüşmelerin planlanması,
  - Fırsatçı infeksiyonların öneminin ve önenebilir olduklarının vurgulanması,
  - Fırsatçı infeksiyonların profilaksisi ve antiretroviral tedaviye başlanabilmesi için düzenli aralıklarla CD4 sayımının ve viral yükün tekrarlanması öneminin vurgulanması.

*bacterium tuberculosis* infeksiyonları, bazı bakteriyel infeksiyonlar, histoplazmozis, majör cerrahi girişimler CD4 sayısında azalmaya neden olur. Kortikosteroid kullanımı CD4 sayısında akut bir düşüğe neden olur (900/mm<sup>3</sup>'den 300/mm<sup>3</sup>'ün altına). Bu akut değişikliğin beyaz kürelerin periferik dolaşım, kemik iliği, dalak ve lenf düğümleri arasında yeniden dağılımına (redistribution) bağlı olduğu düşünülmektedir. Kronik olarak devam edilen steroid tedavisi, CD4 sayımında daha minimal bir değişikliğe neden olur. Cinsiyet, yaş, risk kategorisi, gebelik, psikolojik ve fiziksel stres CD4 sayımı üzerinde minör etkiye sahip olan diğer faktörlerdir.

HIV enfeksiyonu tanısı kesinleşen her olgunun bazal CD4 sayısı bilinmeli ve  $600/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olanlarda 6 ayda bir,  $200-600/\text{mm}^3$  olanlarda 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Hastanın semptomlarına ya da klinik bulgulara göre gerekli görülen durumlarda tetkik daha sık aralıklarla da tekrarlanmalıdır. CD4 sayısı birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterdiği için, özellikle  $200/\text{mm}^3$ 'ün altındaki sonuçların hastanın kliniğiyle ve daha önceki sonuçlarla uyumlu değilse tekrarlanması önerilir.

İdiyopatik CD4 lenfositopenisi, HIV enfeksiyonu ya da başka bir medikal nedenle açıklanamayan düşük CD4 sayısı ile karakterize bir sendromdur. Bu tanının konulabilmesi için 3 kriterin birarada bulunması gerekir:

1.  $\text{CD4} < 300/\text{mm}^3$ ,
2. HIV enfeksiyonunun bulunmaması (laboratuvar testleri negatif),
3. Alternatif bir medikal açıklamanın bulunmaması.

**$\beta_2$ -mikroglobulin, neopterin, p24 antiijenemisi:** Bu belirleyiciler seropozitif olguların izleminde ek bir katkı sağlamazlar ve rutin olarak kullanılmaları önerilmez.

**Virolojik belirleyiciler:** Son yıllarda yapılan çalışmalar HIV seropozitif olguların takibinde plazmadaki virüs miktarının (viral yük) önemini ortaya koymuştur. Bu amaçla kantitatif testler geliştirilmiştir. Plazma viral RNA düzeyi ve bu düzeydeki değişiklikler, CD4 sayısı ile birlikte izlendiğinde hastaların daha sağlıklı bir şekilde değerlendirildiği tespit edilmiştir. Viral yük sonuçları değerlendirilirken her testin kendi içinde yaklaşık 0.2 log değişkenlik gösterebileceği ve bu testlerin biyolojik değişkenliğinin (yaklaşık 0.3 log)'de olabileceği unutulmamalıdır. Plazma HIV-RNA düzeyinde 0.5 log üzerinde meydana gelen değişiklikler (yaklaşık 3 kat) dikkate alınmalıdır. Ayrıca her zaman tek bir değerle yetinilmemeli, özellikle sonuç daha önceki viral yük değerleri ve hastanın kliniği ile uyumlu değilse aynı yöntemle tekrarlanmalıdır.

Viral yük arttıkça progresyon riskinin de arttığı bilinmektedir. Bu nedenle viral yük tayini HIV seropozitif olguların izleminde en fazla önem taşıyan tetkik haline gelmiştir. Bazı araştırmacılar plazma HIV-RNA düzeyi 10000 kopya/ml'nin üzerinde olan kişilere CD4 sayısından ve klinik bulgulardan bağımsız olarak antiretroviral tedavi başlanmasını önermektedir. Ayrıca viral yük tayini antiretroviral tedavinin etkinliğinin izlenmesine de olanak sağlar. Plazma virüs düzeyinin tespit edilebilen limitin altına inmesi antiretroviral tedaviden maksimum fayda sağlandığının göstergesidir. HIV seropozitifliği saptanan her olguda 1-2 hafta arayla 2 kez viral yük bakılarak bazal viral yük belirlenmeli ve daha sonra her 3-4 ayda bir CD4 sayımıyla birlikte viral yük tayini de tekrarlanmalıdır. Bazal viral yük hastanın klinik yönden stabil olduğu bir dönemde bakılmalıdır. HIV enfeksiyonunun ilk 6 ayı içinde bakılan plazma HIV-RNA düzeyleri olgunun progresyon riskini doğru bir şekilde yansıtmaz. İlk 6-9 aylık dönem geçtikten sonra plazma HIV-RNA düzeyi stabilleşir (set point) ve progresyon riski hakkında fikir verir. Ayrıca araya giren enfeksiyonlar ve immunizasyonlar plazma HIV-RNA düzeyinde geçici yükselmelere yol açabilir. Bu nedenle enfeksiyonlar ya da aşılama sonrasında ilk 4 hafta içinde bakılan viral yük değeri yanıltıcı olabilir.

Antiretroviral tedaviye başlanmasından (ya da tedavi değişikliğinden) 3-4 hafta sonra viral yüke tekrar bakılmalı ve tedavinin ne ölçüde başarılı olduğu değerlendirilmelidir. Viral yükte başlangıç değerine oranla 3 kat ( $> 0.5$  log) ve üzerinde azalma sağlanması antiviral tedaviye cevabın göstergesidir. Etkin bir tedavi ile genellikle 2 hafta içinde plazma HIV-RNA düzeyi başlangıçtaki %1'ine düşer. Ulaşılmaması amaçlanan ideal düzey, viral yükün mevcut testlerle tespit edilebilenin altına indirilmesidir. Bu düzeye genellikle 8 hafta içinde ulaşılır. Ancak başlangıçtaki viral yükü fazla olan hastalarda bu süre 16 haftaya kadar uzayabilir. Plazma HIV-RNA düzeyinde yeniden artış olması ise kullanılmakta olan ilaçların artık işe yaramadığının işaretidir. Bu durumda tedavi değişikliği yapılması gerekir.

**Akciğer grafisi:** HIV enfeksiyonunun seyri sırasında pulmoner komplikasyon riski yüksektir. Bu nedenle tüm seropozitif olguların bazal akciğer grafilerinin incelenmesi gerekir. Daha sonraki kontrollerde pulmoner semptomları olan hastalarda akciğer grafisinin tekrarlanması, yakınması olmayanlarda ise rutin olarak çektilmemesi önerilir.

**Tüberkülin deri testi:** *M. tuberculosis* ile infekte olmuş HIV seropozitif olgularda yıllık aktif tüberküloz (Tbc) gelişme riski %10'dur. Tüberküloz, tanının doğru konması ve risk faktörlerinin belirlenmesi halinde tedavi edilebilen ve önlenilebilen bir hastalıktır. Olguların mikroorganizmayla temas (geçirilmiş Tbc, ailede Tbc öyküsü, vb.) ve risk faktörleri yönünden ayrıntılı olarak sorgulanması gerekir. Tüm HIV seropozitif olgulara ilk vizitte tüberkülin deri testi uygulanmalıdır. Ayrıca respiratuvar semptomları veya tüberkülozu düşündüren semptomları olan ya da tüberkülin deri testi pozitif bulunan tüm olguların akciğer grafileri incelenmelidir. Aktif Tbc saptanmayan, ancak tüberkülin deri testi pozitif (bu hasta grubunda 5 mm) bulunan tüm seropozitif olgulara 1 yıl süreyle INH profilaksisi önerilir (300 mg/gün + 50 mg/gün piridoksin). Profilaktik tedavinin en önemli komplikasyonu hepatittir. Düzenli aralıklarla karaciğer enzimlerinin kontrol edilmesi gereklidir. Anergik hale gelene kadar tüberkülin deri testinin yılda bir kez tekrarlanması önerilmektedir.

**Sifiliz serolojisi:** HIV enfeksiyonu, sifilizin doğal seyrinde, laboratuvar tanısında ve tedaviye yanıtında değişikliklere neden olur. Risk grupları arasındaki benzerlik ve koinfeksiyon oranının yüksek olması nedeniyle HIV seropozitifliği saptanan her olgunun sifiliz yönünden de test edilmesi (VDRL veya RPR) ve cinsel yönden aktif olan olgularda testin yılda bir kez tekrarlanması önerilir. HIV seropozitif kişilerde sifilize yönelik tarama testlerinde yalancı pozitiflik (Biological False Positive = BFP) oranı yüksektir (%6). HIV enfeksiyonu, gebelik ve intravenöz ilaç bağımlılığının yalancı pozitifliğe neden olduğu bilinmektedir. Yalancı negatif sonuçlara daha nadiren rastlanmaktadır. Pozitif sonuç veren nontreponemal testlerin spesifik treponemal testlerden biriyle (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption = FTA-ABS veya Microhemagglutination Assay for *Treponema pallidum* = MHA-TP) doğrulanması gerekir. *Treponema* serolojisi pozitif bulunan tüm HIV seropozitif olgulara lomber ponksiyon yapılması önerilir. Çünkü bu hasta grubunda nörosifiliz insidansı daha yüksektir.

**Toksoplazma serolojisi:** Toksoplazmozis, HIV enfeksiyonunun seyri sırasında en sık karşılaşılan intrakraniyal lezyon nedenidir ve insidansı coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. Olgular genellikle reaktivasyon şeklindedir. Toksoplazma serolojisi (IgG) etkenle karşılaşmış kişilerin saptanmasına yardımcı olur. Toksoplazma IgG (+) bulunan olguların yaklaşık 1/3'ünde HIV enfeksiyonunun ileri evrelerinde intrakraniyal toksoplazmozis geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle toksoplazma serolojisi pozitif olan kişilere CD4 sayısı 100/mm<sup>3</sup>'ün altına indiğinde profilaksi önerilir.

Tüm HIV seropozitif olguların (özellikle toksoplazma serolojisi negatif olanların) toksoplazma enfeksiyonu için muhtemel risk faktörleri konusunda uyarılması gerekir. (çiğ ya da az pişmiş et yemekten kaçınmaları, evlerinde kedi besliyorlarsa hayvanın dışkısının bulunduğu kabın HIV negatif bir kişi tarafından değiştirilmesi ve bu işlem sonrasında ellerin iyice yıkanması, evde beslenen kedilerin mümkün olduğunca sokaktan uzak tutulması, sokak kedilerinin eve alınmaması ve bunlarla yakın temastan kaçınılması, vb.)

**Hepatit B ve hepatit C serolojisi:** HIV ile infekte olan kişilerde hepatit B ve hepatit C için seropozitiflik oranları yüksektir. Bu nedenle tüm HIV seropozitif olgular, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu yönünden araştırılmalıdır. HIV enfeksiyonunun seyri sırasında hepatit B enfeksiyonu geçirenlerde HBsAg taşıyıcılığı oranı daha yüksektir. Bu nedenle hepatit B virüsü ile karşılaşmamış olan HIV seropozitif olguların aşılanması önerilir.

**Aşılar:** HIV seropozitif kişilerde canlı aşılar kontrendikedir. Bunun tek istisnası çocuk hastalarda MMR (Measles-Mumps-Rubella) aşısıdır. İmmünsüpresyon arttıkça aşırı verilen yanıt azalır.

• **Pnömonokok aşısı:** Pnömonokok aşısının HIV ile infekte hasta popülasyonundaki etkinliği henüz kesin olarak gösterilmemiştir. Ancak bu hasta grubunda pnömonokokal enfeksiyon prevalansı yüksektir ve bu nedenle pnömonokok aşısı önerilir. İnfeksiyonun erken dönemlerinde (CD4 > 350/mm<sup>3</sup>) antikor yanıtı daha iyidir. Aşının 5 yılda bir tekrarlanması önerilir.

• **Hepatit B aşısı:** Akut hepatit B enfeksiyonu geçiren HIV seropozitif olgularda kronik HBsAg taşıyıcılığı riski yüksektir. Bu nedenle HBsAg ve anti-HBc IgG (-) olanların aşılanması önerilir (0, 1, 6. aylar)

• **İnfluenza aşısı:** HIV seropozitif popülasyonda influenza insidansı ve influenza'nın klinik seyri konusunda yeterli bilgi yoktur. Buna rağmen HIV seropozitif olgulara influenza aşısı yapılması önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar influenza aşısının HIV'in replikasyonunu hızlandırdığını ve aşılamaı takiben ilk 3 ay içinde viral yükte artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle aşı sonrası erken dönemde viral yük bakılmaması gerekir.

• **Diğer aşilar:** Difteri ve tetanoz aşiları için öneriler normal erişkin popülasyondan farklı değildir (10 yılda bir). HIV enfeksiyonunda *H. influenzae* pnömonisi riski yüksektir. Erişkinlerde aşının ne derece yararlı olduğu henüz kesinlik kazanmamış-

tır, ancak HIV seropozitif olgularda uygulanması gerektiği düşünülmektedir. Çocuklarda ise kesin aşı endikasyonu vardır.

**Servikal Pap smear:** HIV seropozitif kadınlarda serviksi tutan hastalıklar daha ağır seyreder ve prevalansları daha yüksektir. Özellikle tedavi edilmemiş servikal displazinin hızla daha ileri evre serviks kanserine progresyon gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle HIV seropozitif kadınların bazal jinekolojik muayenelerinin yapılması ve Pap smear alınması önerilmektedir. Hem jinekolojik muayene hem de Pap smear 6 ay arayla tekrarlanmalıdır. Pap smear sonucunda atipik hücreler, servikal intraepitelyal neoplazi veya karsinom saptanan olguların kolposkopik incelemenin yapılabileceği bir merkeze refere edilmesi gerekir.

### FIRSATÇI İNFEKSİYONLARIN PROFİLAKSİSİ

"Unites States Public Health Service" ve "Infectious Diseases Society of America" tarafından önerilen HIV infeksiyonunda fırsatçı infeksiyonlara karşı primer profilaksi prensipleri şunlardır:

1. *PCP profilaksisi:* CD4 sayısı  $200/\text{mm}^3$ 'ün altına inen veya 2 haftadan uzun sürelili açıklanamayan ateşi olan ya da daha önceden geçirilmiş oral kandidiazis öyküsü olan hastalara PCP profilaksisi önerilir. İlk seçenek trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'dir (1 double strength = DS tablet/gün veya, 1 normal tablet/gün veya haftada 3 gün 1 DS tablet). Hastaların bir kısmı ( $\leq 40\%$ ) cilt döküntüsü, ateş, gastrointestinal yakınmalar gibi nedenlerle ilacı tolere edemez. Ancak bu olguların yarısından çoğu dozun 7-14 gün içinde yavaş yavaş artırılması halinde ilacı tolere edebilir. Tolere edemeyen olgularda dapson  $100 \text{ mg/gün}$  (PO) tercih edilir. Standart sistemik profilaksiyi tolere edemeyen hastalar için diğer bir seçenek ayda bir kez inhalasyon yoluyla pentamidin aerosol ( $300 \text{ mg}$ ) verilmesidir. Ayda bir kez  $4 \text{ mg/kg}$  pentamidin (IV) ve atovakon ( $2 \times 750 \text{ mg/gün}$ ) daha az denenmiş profilaksi rejimleridir.

2. *Tüberküloz profilaksisi:* Tüberkülin deri testi pozitif olan ( $\geq 5 \text{ mm}$ ), daha önceden tedavi edilmemiş ppd pozitifliği ya da aktif tüberkülozlu bir hastayla yakın zamanda temas öyküsü bulunan tüm olgulara INH profilaksisi önerilir ( $300 \text{ mg/gün} + 50 \text{ mg/gün}$  piridoksin, 1 yıl süreyle).

3. *Antitoksoplazma profilaksisi:* Toksoplazma IgG (+) olan HIV seropozitif olgulara CD4 sayıları  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına inince toksoplazma profilaksisi önerilir. İlk seçenek TMP-SMX'dir (1 DS tablet/gün). TMP-SMX'i tolere edemeyen hastalara  $100 \text{ mg}$  dapson/gün (PO) + pirimetamin  $50 \text{ mg/hafta}$  (PO) + folinik asit  $25 \text{ mg/hafta}$  (PO) önerilir.

4. *MAC profilaksisi:* Daha önceden geçirilmiş AIDS göstergesi fırsatçı infeksiyon öyküsü bulunan ve CD4 sayısı  $50/\text{mm}^3$ 'ün altına inen hastalara MAC profilaksisi önerilir (haftada 2 kez  $500 \text{ mg}$  klaritromisin PO veya haftada bir kez  $1200 \text{ mg}$  azitromisin PO veya rifabutin  $300 \text{ mg/gün}$  PO).

5. Rekürren bakteriyel pnömoni, mukozal kandidiazis, herpes virüs ve endemik fungal infeksiyonlar, histoplazmozis, koksidioidomikozis için genellikle profilaksi önerilmez. Kriptokokal infeksiyonlar (flukonazol) ve CMV infeksiyonları (gansiklovir) için profilaksinin etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak direnç gelişimi, ilaç etkileşimleri ve maliyet gibi sorunlar nedeniyle bu infeksiyonlarda primer profilaksi rutin olarak önerilmez.

6. Etkin antiretroviral tedavi CD4 sayısında yükselme sağlayabilir. Ancak sayıda ki artışa rağmen CD4 hücrelerinin fonksiyonlarının düzelip düzelmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle CD4 sayısı artsa bile profilaktik tedavilere aynen devam edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1-19.
2. Chaisson RE, Volberding PA. Clinical Manifestations of HIV Infection. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;1217-46.
3. Horgan MM. Natural History. In: Powderly WG, ed. *Manual of HIV Therapeutics*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;14-9.
4. Jurriaans S, van Gemen B, Weverling GJ, et al. The natural history of HIV-1 infection: virus load and virus phenotype independent determinants of clinical course. *Virology* 1994;204:223-33.
5. Kaplan EJ, Masur H, Holmes KK, et al. *USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: An overview*. *CID* 1995;21(Suppl 1):13-31.
6. *Natural History and Classification*. In: Bartlett JG, ed. *Medical Management of HIV Infection*. 1997 ed. Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, Maryland, 1997;1-14.
7. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-31.
8. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen in viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996;334:1222-30.
9. Tebas P, Horgan MM, Powderly WG. Primary Care. In: Powderly WG, ed. *Manual of HIV Therapeutics*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;7-13.
10. *USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease specific recommendations*. *CID* 1995;21 (Suppl 1):32-43.
11. Wohl DA, van der Horst CM. Acute HIV Infection. In: Powderly WG, ed. *Manual of HIV Therapeutics*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;7-13.