

# **Olgularla HIV/AIDS**

Dr. Hülya Özkan Özdemir

SBÜ. Bozyaka EAH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniđi

- SŞ, 48 yaş erkek
- İnşaat işçisi, işsiz, evli, ilkokul mezunu, heteroseksüel
- Şikayeti: Ateş, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti ile acil servise başvuru (2021 Nisan)
- Öyküsü: Son 2-3 gündür olan halsizlik ve kas ağrısına ateş, bulantı-kusma şikayeti eklenmesi üzerine hastaneye başvurmuş.
- Özgeçmişi: Sağ böbreğinde taş
- Soygeçmişi: Özellik yok
- Alışkanlıkları: 1 paket/ gün sigara (30 yıl)

## Fizik Muayene:

- Ateşi 38° C
- TA:110/85 mmHg, NA:88/dk
- Boğaz hiperemik, solunum sesleri doğal
- Sağ kosta-vertebral açı hassasiyeti (+)
- Batın derin palpasyonda yaygın hassasiyet, rebound ve defans (-)
- Diğer sistem muayeneleri doğal

- Ön tanı: COVID-19 enf? Renal kolik? Üriner enfeksiyon ?
- COVID-19 PCR : negatif
- Akciğer BT : doğal
- Batın USG: sağ böbrekte 8 mm renal kalkül


## Kan sayımı:

- Lökosit: 4380/mm<sup>3</sup>
- **Lenfosit: 1290/mm<sup>3</sup>**
- Hct: %45
- Hgb: 15 mg/dl
- Trombosit: 263.000/mm<sup>3</sup>

## Biyokimya:

- Glikoz 98 mg/dL
- Kreatinin 0.8 mg/dL, GFR %98
- **ALT 44 U/L (0-35)**
- AST 31 U/L (0-35)
- T. Bilirübin 0,8 mg/dL
- **CRP: 8 mg/L (0-5)**
- **D-DIMER: 560 ng/mL (200-500)**
  
- **TİT: eritrosit (+)**

- Üriner enfeksiyon ön tanısı ile (idrar kültürü alınarak)  
Amoksisilin/klavunat 1000 mg. 2x1 tb.  
Parasetamol tb. 3x1
- Hasta enfeksiyon ve üroloji polikliniğine başvurması önerilerek taburcu edilmiş.

- Üç gün sonra enfeksiyon poliklinik başvurusu
- Ateş (geceleri), kas ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısından şikayetçi
- İdrar kültüründe üreme yok
- Laboratuvar tekrarlandı, lenfosit  $1100/\text{mm}^3$  (1290  1100)
- Ek tetkikler istendi: Anti-HIV pozitif
- CD4/CD8 T lenfosit ve serolojik testler
- HIV RNA PCR istendi

- CD4+ T lenfosit (%15) 165/mm<sup>3</sup>
- CD8+ T lenfosit (%64 ) 704/mm<sup>3</sup>
  
- HBs Ag (-), Anti - HBc IgG (-), Anti-HBS (-)
- Anti-HCV (-)
- Anti HAV IgG (+)
- Anti-CMV IgG (+)
- Anti-Toxo IgG (+)
- Sifiliz (-)
- Brusella Ag (-)



- Anti- HIV pozitif, hastane başvurusunun beşinci günü
  - Semptomatik hasta
  - CD4 T lenfosit (%15) 165/mm<sup>3</sup>
- 
- Tedavi başlanmalı mı?
  - Doğrulama testi sonucu beklenmeli mi?

# Key Guidelines Now Emphasise the Need for Rapid ART Initiation



## Rapid initiation of ART is now universally recommended<sup>1-4</sup>



### Recommended<sup>1</sup>

Panel recommends, based on expert opinion, **immediate (or ASAP) initiation of ART after HIV diagnosis**

Same-day initiation is resource intensive and long-term benefits not yet proven in the US



### Recommended<sup>3</sup>

**ART should be initiated as soon as possible after diagnosis**, including immediately after diagnosis, unless the patient is not ready to commit to starting therapy



### Recommended<sup>2</sup>

**Immediate (i.e. same day) ART initiation should be considered** especially in the following situations:

- / In the setting of primary HIV infection\*
- / The patient wants to start ART immediately
- / In a setting where loss to follow-up is more likely if ART is not started the same day



### Recommended<sup>4</sup>

Rapid ART (within 7 days) should be offered following a confirmed HIV diagnosis and clinical assessment

**ART initiation should be offered on the same day to people based on willingness, unless there is a clinical reason to delay**

\*Primary HIV defined as: High-risk exposure within previous 6 weeks, and detectable virus in plasma (p24 antigen and/or HIV-RNA) and/or evolving anti-HIV antibody reactivity (negative or indeterminate to positive) with or without clinical symptoms

1. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV, December 2019; 2. EACS Guidelines Version 10.0, November 2019  
3. Saag MS, et al. JAMA 2018;320:379-396; 4. WHO Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of ART therapy. July 2017

## Tavsiye Edilen Başlangıç Antiretroviral Tedaviler

IAS-USA 2020 <sup>1</sup>	DHHS 2021 <sup>2</sup>	EACS 2021 <sup>3*</sup>
<b>BIC/FTC/TAF</b>	<b>BIC/FTC/TAF</b>	<b>BIC/FTC/TAF</b>
DTG + FTC/TAF veya FTC <sup>†</sup> /TDF	DTG/3TC/ABC	DTG + ABC/3TC veya DTG/ABC/3TC
<b>DTG/3TC</b>	DTG + FTC/TAF veya FTC <sup>†</sup> /TDF	DTG + TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC
<input type="checkbox"/> Hızlı başlangıç için tavsiye edilir <sup>‡</sup>	RAL + FTC/TAF veya FTC <sup>†</sup> /TDF	RAL + TAF/FTC veya TDF/FTC veya 3TC
	<b>DTG/3TC</b>	<b>DTG+3TC veya DTG/3TC</b>

### Kılavuzların DTG/3TC tavsiyelerinde bazı kısıtlamalar bulunmaktadır

- DTG/3TC (veya DTG+3TC) hem genotip test sonuçları gelmeden ART başlanması gereken durumlarda,<sup>1,2,3</sup> hem de aşağıdaki senaryolarda tavsiye edilmemektedir:
  - Hbs Ag pozitif <sup>1,2,3</sup>
  - Aktif bir fırsatçı enfeksiyonun tedavisi<sup>1</sup>
  - HIV RNA düzeyi >500,000 c/mL<sup>1,2,3</sup>
  - Başarısız PreP öyküsü olanlar<sup>3</sup>
- DTG/3TC kullanan hastaların tedaviye uyum ve virolojik yanıt açısından yakından izlenmesi gerekir<sup>1</sup>

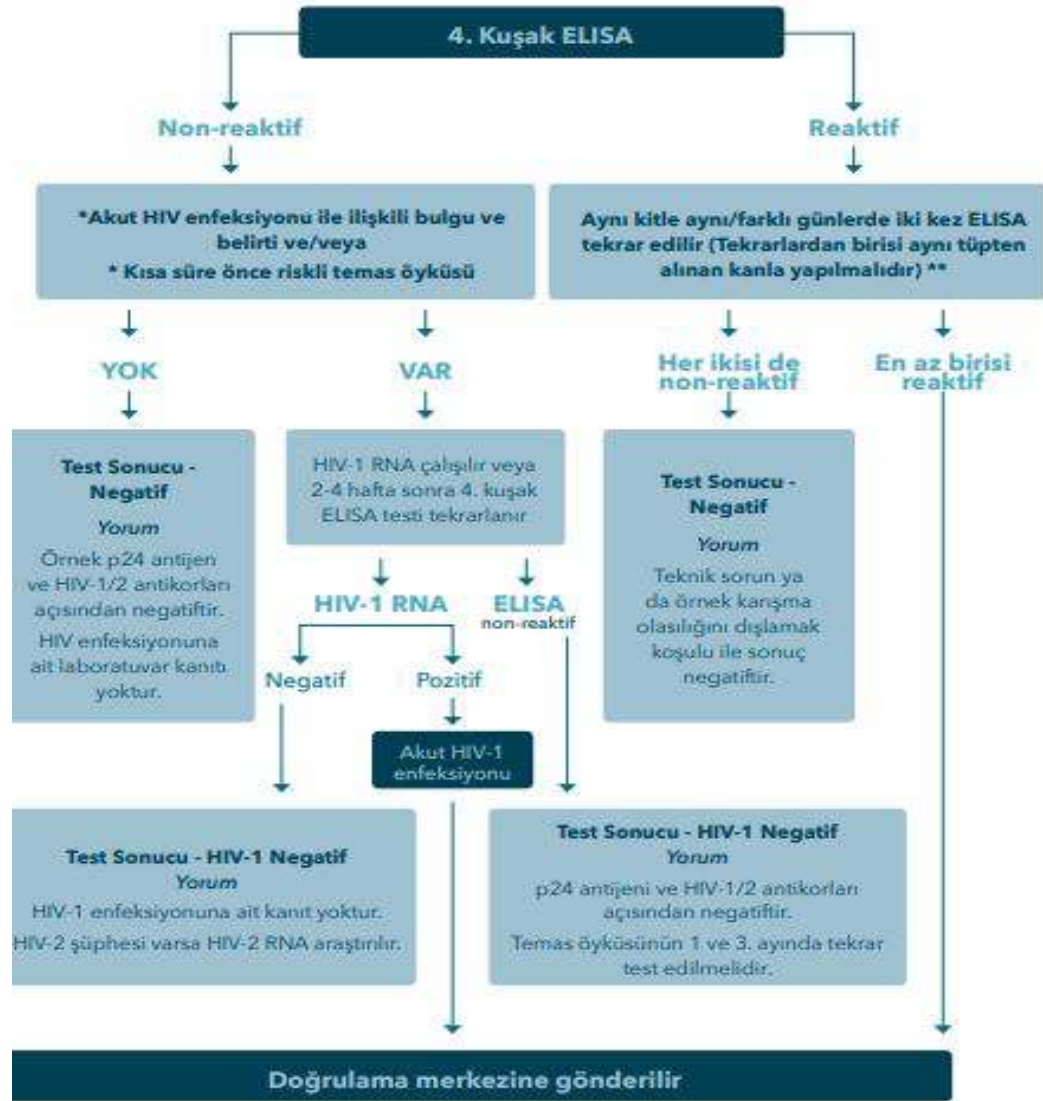
\* EACS: Primer HIV enfeksiyonunda, genotip testi sonuçları gelmeden tedavi başlanırken TDF veya TAF, FTC ya DRV/b, DTG veya BIC kullanılmalıdır.

† 3TC ve FTC birbirinin yerine kullanılabilir

‡ Hızlı başlangıçta kullanılacak diğer rejimlere, DHHS'ye göre (DRV/r veya DRV/c) artı (TAF veya TDF)a artı (3TC veya FTC), EACS'a göre PI/b ile TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC veya ABC/3TC kombinasyonu dahildir.

# Tedavi:

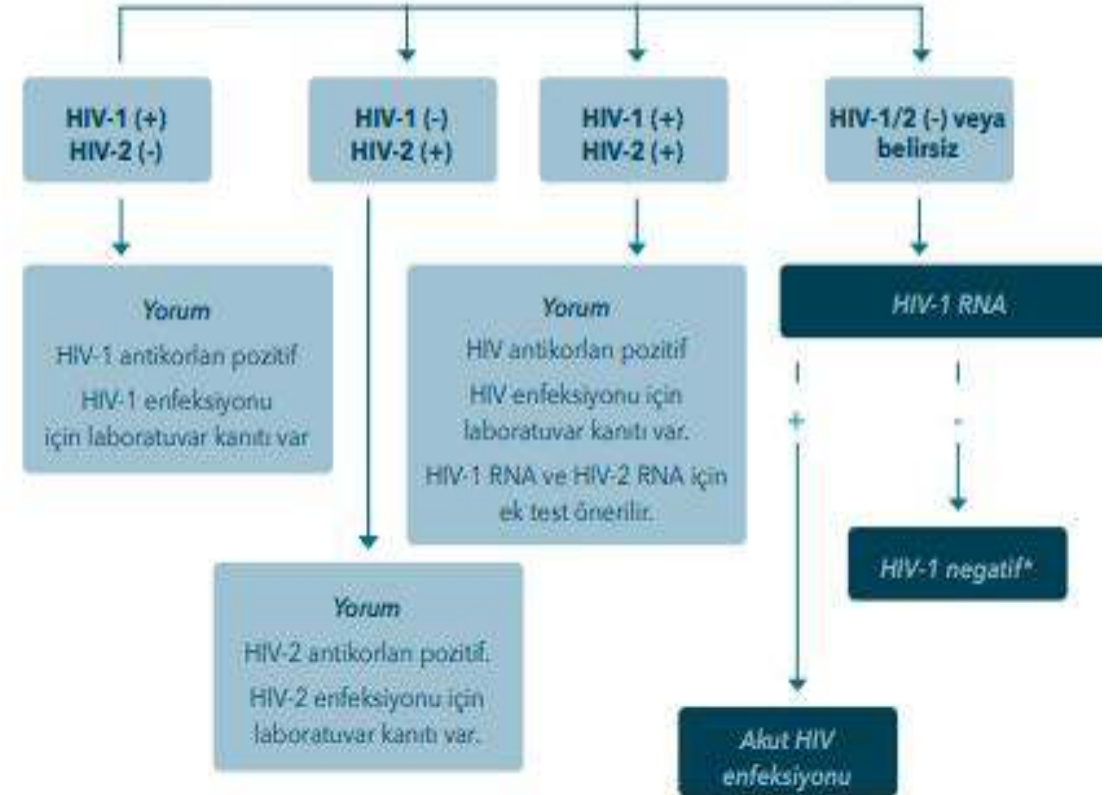
- TAF/FTC/BIC tb. 1x1
- SMZ/TPM fort tb. 1x1 reçete edildi
- Bir hafta sonra pol. çağırılan hastanın bildirilen **doğrulama testi negatif**
- Anti-HIV (+) tekrar kan örneği istendi
- HIV RNA PCR çalışılıyor (Halk sağlığı lab.)
- Kendi merkezimizde **HIV RNA >50.000.000 kop/mL**
- **Bu laboratuvar sonucu nasıl yorumlanmalı?**

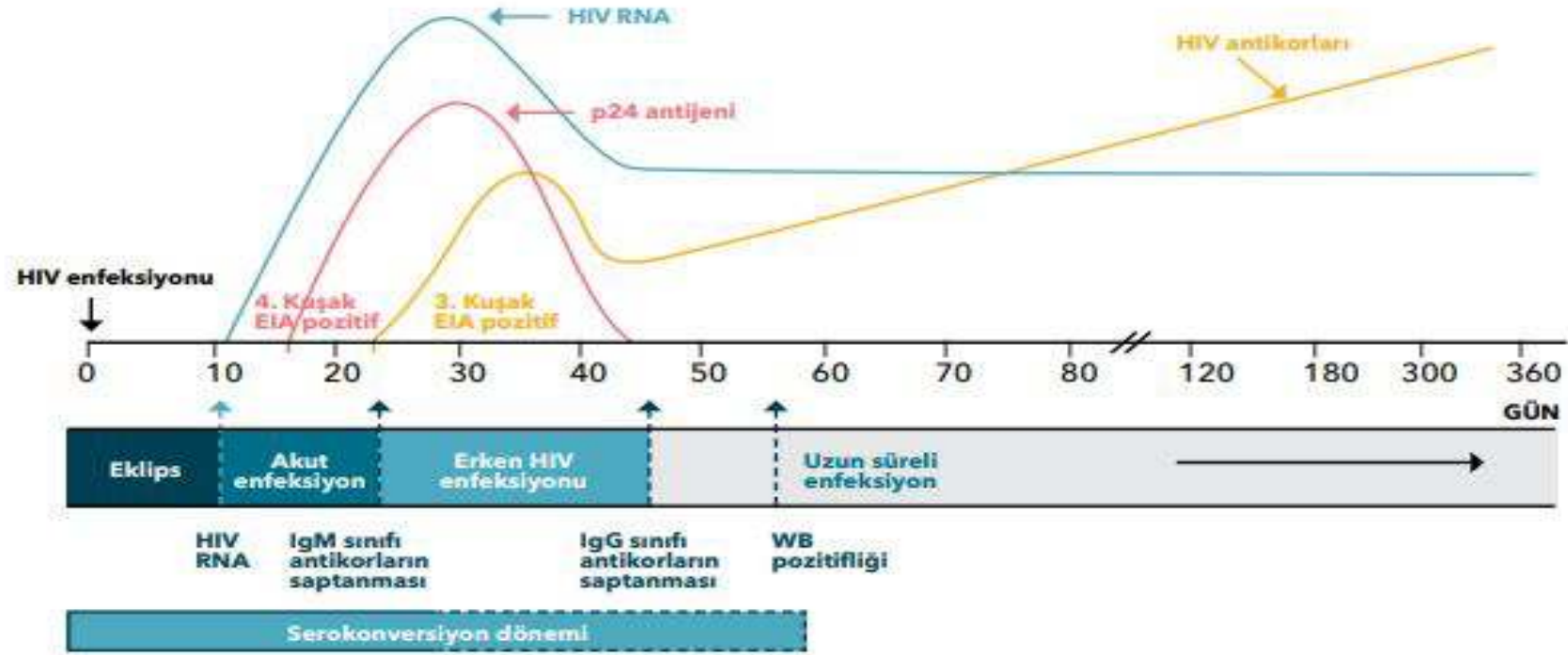


**Doğrulama aşaması**

**Tekrarlayan Reaktivite**

**HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama**



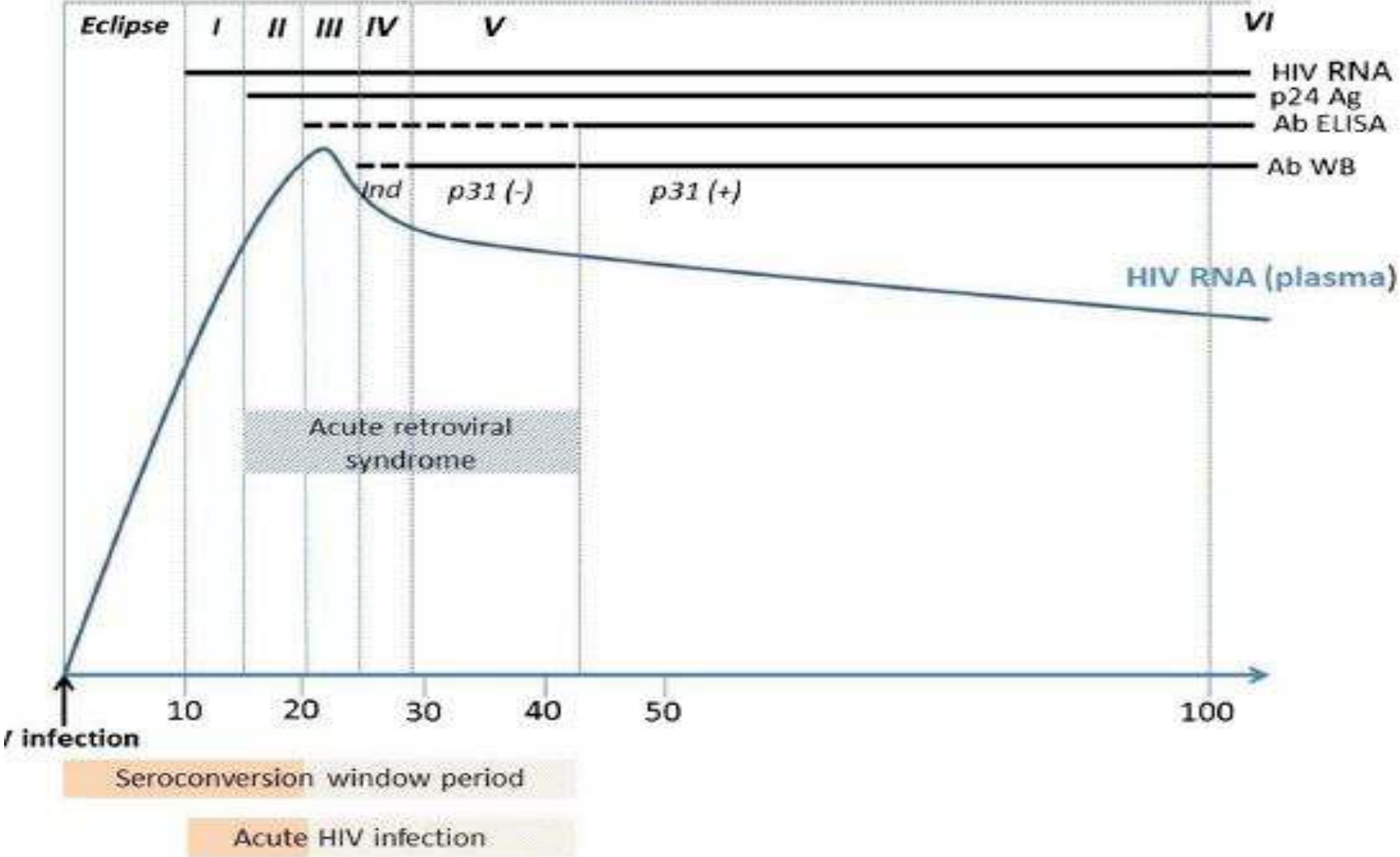


HIV/AIDS TANI İZLEME VE TEDAVİ EL KİTABI | BÖLÜM II

## Tanımlar:

- **Akut HIV Enfeksiyonu** : HIV edinilmesinden hemen sonra ortaya çıkan ve saptanabilir HIV RNA veya p24 antijeni varlığı, anti-HIV antikorlarının yokluğu ile karakterize edilen hastalığın erken evresi olarak tanımlanır.
- **Akut Retroviral Sendrom** : Akut HIV enfeksiyonu evresinde semptomların görüldüğü hastalık tablosu.
- **Tutulma (Eclipse) Aşaması**: HIV edinimini izleyen, hiçbir tanı testinin HIV'i saptayamayacağı kısa aralıktır. Bu aralık tipik olarak 10 ila 12 gündür ve nükleik asit testleri HIV'i tespit eden ilk testtir.
- **Serokonversiyon Pencere Periyodu** : Bu terim, spesifik olarak HIV edinimi ile anti-HIV antikorlarının ilk tespiti arasındaki periyoda verilen isimdir. Pencere periyodunun süresi, kullanılan antikor testinin duyarlılığına bağlıdır ve IgM/IgG'ye duyarlı HIV antikor testleri, HIV'i IgG'ye duyarlı HIV antikor testlerinden daha erken tespit eder.
- **Erken HIV Enfeksiyonunun Fiebig Aşamaları**: Erken HIV enfeksiyonunun çeşitli aşamalarını tanımlamak için kullanılan ve tanı testlerinin zamanlamasına ve sonuçlarına dayanan sınıflandırma sistemi.

# Akut HIV-1 enfeksiyonu





## Fiebig evrelemesi: primer HIV-1 enfeksiyonunda laboratuvar evrelemesi

Stage	Marker					Duration in days (95% CI) <sup>a</sup>	
	RNA	P24 Antigen	Antibody (EIA)		Western blot	Individual	Cumulative
			NS	S			
I	+	-	-	-	-	5.0 (3.1, 8.1)	5.0 (3.1, 8.1)
II	+	+	-	-	-	5.3 (3.7, 7.7)	10.3 (7.1, 13.5)
III	+	+	-	+	-	3.2 (2.1, 4.8)	13.5 (10.0, 17.0)
IV	+	+/-	-	+	I	5.6 (3.8, 8.1)	19.1 (15.3, 22.9)
V	+	+/-	+/-	+	+ <sup>b</sup>	69.5 (39.7, 121.7)	88.6 (47.4, 129.8)
VI	+	+/-	+	+	+	Open-ended	Open-ended

<sup>a</sup>Calculations are based on a parametric Markov model.

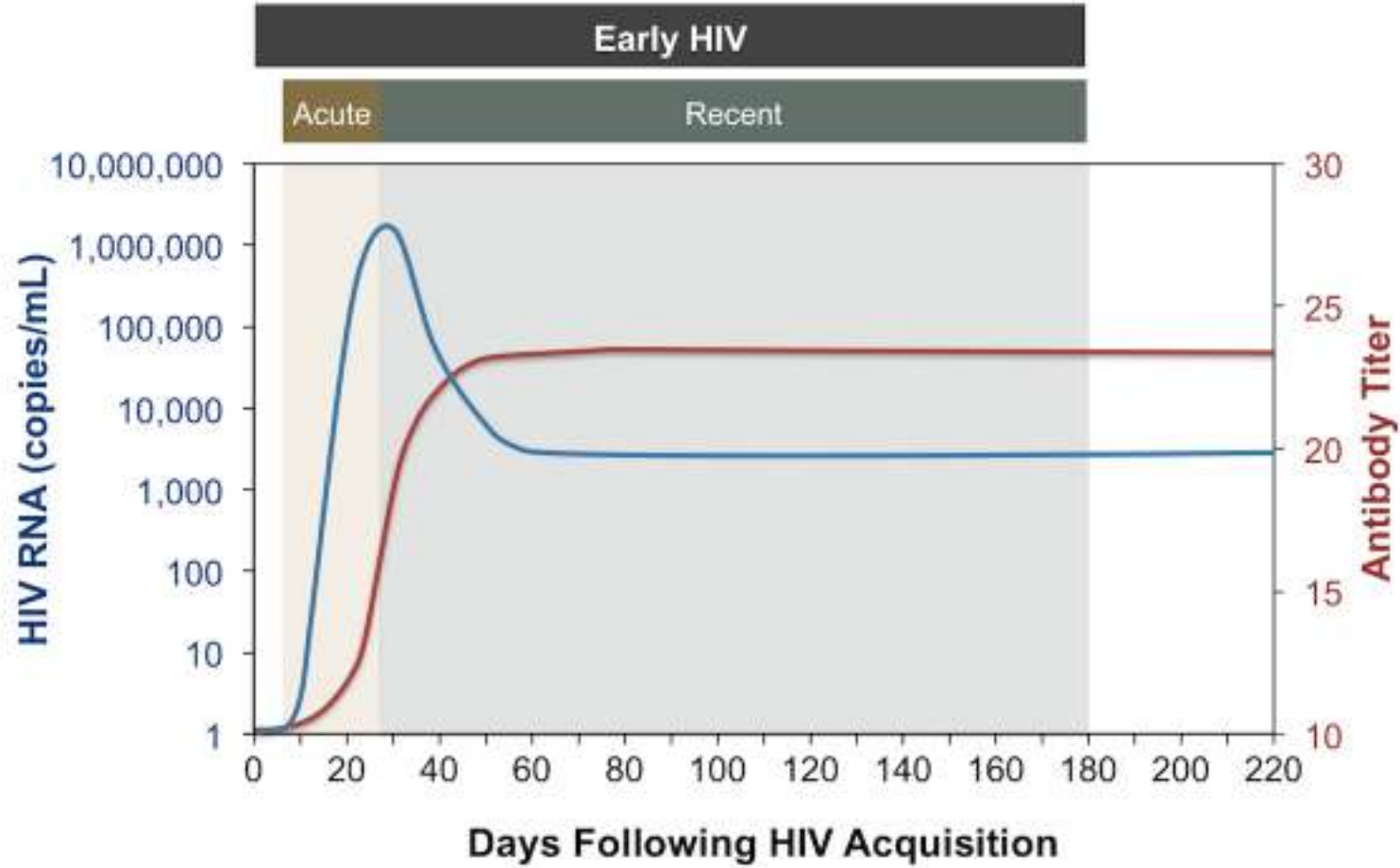
<sup>b</sup>Without p31 band.

CI, Confidence interval; I, indeterminate; NS, not sensitive, refers to second-generation not IgM-sensitive enzyme immunoassay (EIA); S, sensitive, refers to IgM-sensitive third-generation EIA.

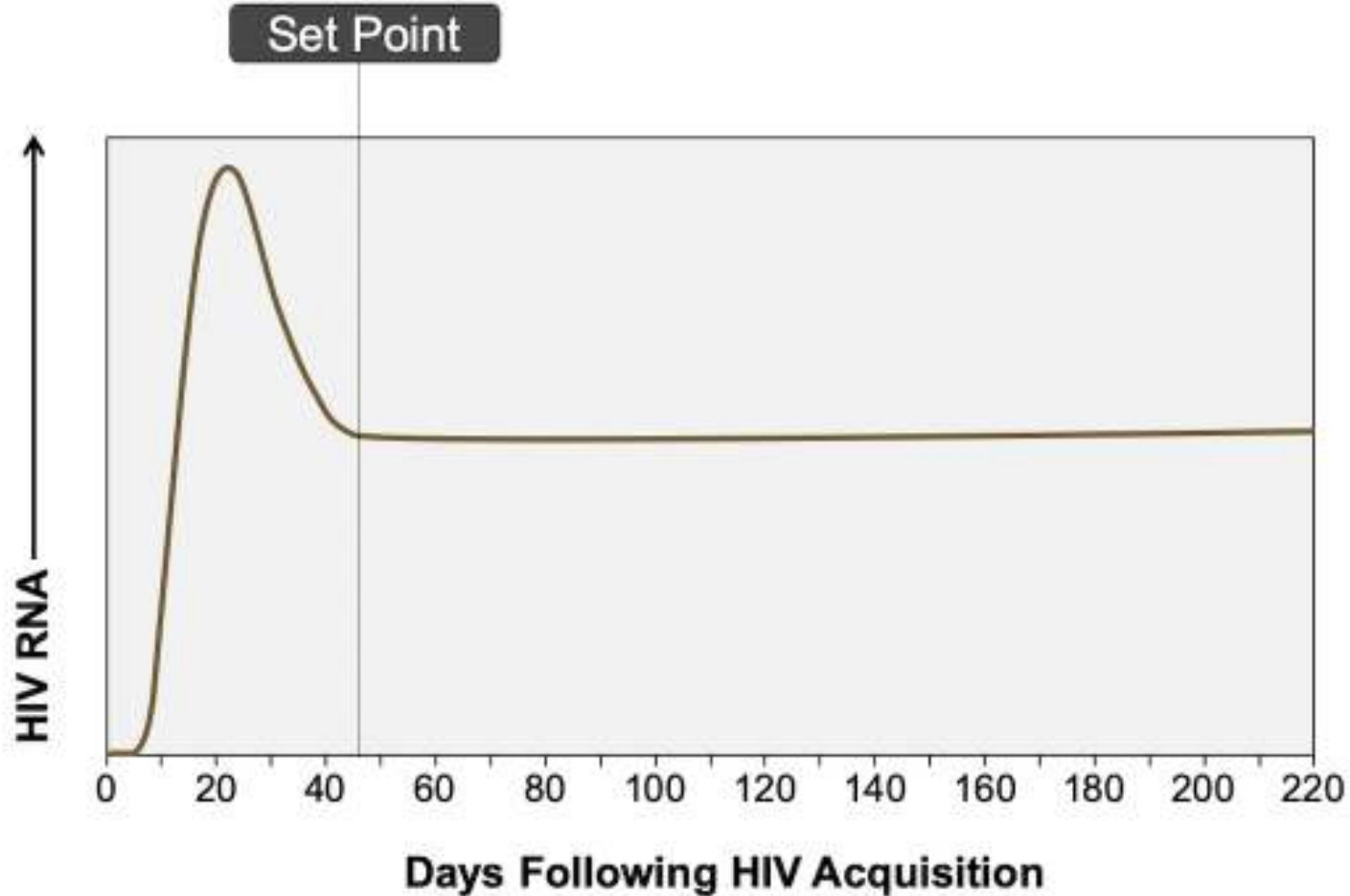
# Akut HIV-1 enfeksiyonu sınıflaması (Western Blot (WB) veya Immunoblot reaktivitesine göre)

- **Evre I:** Yalnızca HIV-RNA pozitif (ortalama süre 5 gün)  
HIV-VL seviyeleri medyan 2.000 kopya/mL'dir (IQR 300-20.000 kopya/mL),  
Düşük HIV-VL seviyeleri, risk nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.
- **Evre II:** HIV-RNA ve sadece p24 Ag pozitif (ortalama süre 5,3 gün)  
HIV-VL seviyeleri genellikle > 10.000 kopya/mL'dir
- **Evre III:** HIV-RNA, p24 Ag ve anti-HIV antikoru pozitif, belirli bir WB bandı yok (ortalama süre 3,2 gün)
- **Evre IV:** Evre III ve belirsiz WB (5,6 gün)
- **Evre V:** Evre III ve p31 reaktivitesi negatif WB (ortalama süre 69,5 gün)
- **Evre VI:** Evre III ve p31 reaktivitesi dahil olmak üzere tam WB

**Erken HIV Enfeksiyonu** : HIV ediniminden sonraki ilk 6 aylık süreyi ifade eder; bu terim, enfeksiyondan akut HIV'e kadar geçen süre, akut HIV enfeksiyonu ve yeni HIV enfeksiyonu olmak üzere üç aşamayı kapsar



**Set point (Sabitlelenme noktası):** Kararlı HIV RNA düzeyidir. Akut HIV enfeksiyonu ile ilişkili tepe HIV RNA düzeylerinden yaklaşık 1 ila 2 ay sonra ulaşır. HIV RNA seviyeleri kronik olarak HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde belirlenen sabitlelenme noktasının yakınında kalma eğilimindedir.



- Taranan 212.382 kişi (Anti-HIV, HIV RNA PCR, WB ile doğrulama)
- 430 Akut HIV enfeksiyonu
- Ortalama yaş 26, 416 (%97) erkek
- 430 kişiden 335'i (%78) akut retroviral sendrom (en az üç semptomu olan kişiler)
- İki kişi hariç tüm hastalara tedavi başlanmış (0-1 gün)

Fiebig evresi	Akut HIV enfeksiyonu (n)	Akut Retroviral send. n (%)
Evre 1	56	15 (%27)
Evre 2	108	80'(%74)
Evre 3	183	167 (%91)
Evre 4	52	48 ( %92)
Evre 5	31	25 ( %81)

## Clinical Infectious Diseases

*Clin Infect Dis*. 2018 May 15; 66(10): 1540–1549.

PMCID: PMC5930255

Published online 2017 Dec 7. doi: [10.1093/cid/cix1063](https://doi.org/10.1093/cid/cix1063)

PMID: [29228130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228130/)

- 60 (%14) kişi sigmoid biyopsi ve 105'ine (%24) lomber ponksiyon uygulanmış
- Ateş (93%), halsizlik (79%), boğaz ağrısı(67%), baş ağrısı (64%), kas ağrısı (%57) en sık semptomlar
- ARS'li hastalardan alınan kan, kolon biyopsisi ve BOS'da daha yüksek HIV RNA , daha düşük CD4 T lenfosit, daha düşük CD4/CD8 T lenfosit oranı tespit edilmiş (ileri Fiebig evreleri)
- TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6 ve D-dimer her iki grup da başlangıç değerleri benzer ancak 96 haftalık ART'den sonra, ARS grubunda TNF- $\alpha$  ve IL-6 yüksek tespit edilmiş.
- Sonuç: ARS, yüksek viral yük, CD4 düşüklüğü ve çoklu vücut kompartımanlarında immün aktivasyon ile ilişkilendirilmiş. ART'ye rağmen süren inflamasyon, hastalarda artmış morbiditeye katkıda bulunabilir.

## Primer HIV enfeksiyonunun sınıflanması

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

## Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı

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

- » Akut enfeksiyon,
- » Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması,
- » Nörolojik hastalık bulunması,
- »  $\geq 50$  yaş ve
- » CD4 T lenfositisi sayısının  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup> olması.
- » Acilen tedavi başlanması gereken durumlarda, direnç testinin sonuçlanması beklenmeyebilir. Bu durumda, rejimin direnç bariyerini yükseltmek amacıyla PI/r veya PI/c tercih edilmesi önerilmektedir. HIV RNA düzeyini hızlı baskılamak için rejime INSTI de dâhil edilmelidir. İlk seçenek rejim olarak TDF veya TAF ile FTC ve farmakokinetik olarak güçlendirilmiş PI grubundan DRV kombinasyonu önerilir. Eğer INSTI içeren bir rejim başlanacaksa DTG ve TDF veya TAF ve FTC kombinasyonu tercih edilebilir. Direnç testi sonuçlandıktan ve virolojik baskılanma sağlandıktan sonra, eğer gerekiyorsa, rejimin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir.



SÜRÜM 1.0



EDİTÖRLER

DENİZ GÖKENGİN . BERTİCE KURTARAN . VOLKAN KÖRTEK .  
FENMİ TABAK . SERHAT ÖNAL

## Tedavi amaçları:

- Akut belirtilerin şiddetini azaltmak
- Viral supresyonu sağlamak ve bulaşıcılığı engellemek
- Viral rezervuarın boyutunu küçültmek
- Viral genetik evrimi azaltmak
- İmmün aktivasyonu ve enflamasyonu azaltmak
- İmmün fonksiyonu ve lenfoid dokunun bütünlüğünü, sinir sistemini ve bağırsağı korumak



- HIV RNA'nın plazmada tepe noktasına ulaşmasından sonraki 2 hafta içinde CD8 T hücreleri yayılır ve tepe seviyeye ulaşır, inflammatvar belirteçler de viral yük ile uyumlu şekilde yükselir.
- Viral rezervuarın büyüklüğü ve hücresele immün aktivasyon arasında güçlü bir korelasyon görülmüştür.
- Erken ART, özellikle Fiebig I (HIV IgM-) fazda başlanırsa, mukozal CD4 T hücreleri korunur ve immün aktivasyon ile ilişkili mikrobiyal ürünlerin salınımı (kana geçişi) muhtemelen önlenir.
- Akut dönemde ART başlamak, kronik dönemle kıyaslandığında; viral rezervuarlar kısıtlanmış ve yüksek sistemik immün aktivasyon önlenmiştir.
- Sonuç: HIV ile karşılaşmadan kısa süre sonra immün aktivasyon başlar ve akut enfeksiyon döneminde erken ART başlanması; inflammatuar yanıtı azaltır, CD4 T hücrelerini korur ve rezervuar yayılımını önler.

## Tedaviye başlarken:

- Akut enfeksiyon durumunda acilen tedaviye başlanması önerilir.
- PrEP veya PEP kullanımı varsa belirlenmeli ve başlangıç tedavi rejimi seçilirken dikkate alınmalıdır.
- Tüm olgularda tanıdan sonra mümkün olan en kısa zamanda bir direnç testi yapılması önerilir, sonucun beklenmesi önerilmez.
- Tüm HIV-pozitif bireylerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (örn., sifilis, gonore, klamidya), HBV ve HCV açısından taramalıdır.
- Üreme çağındaki bütün HIV pozitif kadınların gebelik testi yaptırması gerekir.

## Tedavi seçimi:

- Dirence karşı yüksek bariyerli (BIC veya DTG) bir INSTI veya PI/b içermelidir
- BIC veya DTG'yi seçmenin avantajı, daha hızlı viral sürpesyonun sağlanmasıdır
- TDF veya TAF, FTC ve DRV/b, DTG veya BIC ile kombinasyonları önerilir ve üçten fazla aktif ilaçlara ihtiyaç yoktur.
- PI/b'yi INSTI ile birleştirmenin faydası gösterilmemiştir.
- Ulusal epidemiyolojik veriler (ilaç direnci) tedavi seçim sürecinde gözardı edilmemelidir.

	Semp. 7. gün (Tedavi başlandı)	Tedavi 1. Hafta	Tedavi 2. Hafta	Tedavi 1. Ay	Tedavi 2. Ay	Tedavi 6.Ay
CD4+ T Hücre sayısı/mm <sup>3</sup>	165 (%15)		568 (%26)	724 (%29)		680 (%40)
CD4/CD8 %	15/64 (0,23)		26/59 (0,44)	29/52 (0,55)		40/30 (1)
HIV RNA kop/mL	>50.000.000	>16.700.000	5.000.000	31.200	1.010	78
Anti- HIV (ELISA)	+	+		+		
Doğrulama testi	-	belirsiz		+		

## Sonuç:

- HIV ile karşılaşmadan kısa süre sonra immün aktivasyon başlar.
- Akut enfeksiyon döneminde erken ART başlanması; inflammatuvar yanıtı azaltır, CD4 T hücrelerini korur ve rezervuar yayılımını önler.
- Akut enfeksiyon durumunda acilen tedaviye başlanması önerilir.

*Teşekkürler....*