

Epidemiyolojisi

Doğal Seyri

Dr. Dilek Yıldız Sevgi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sunum Planı

- Tarihçe
- Dünyada epidemiyoloji
- Epideminin sonlamasında hedefler
- Türkiye'de epidemiyoloji
- HIV yaşam siklusu
- Patogenez
- Doğal seyir

Tarihçe

- 1981: Avrupa ve Amerika'da eş zamanlı sendromun tanımlanması
- 1983-85: HIV-1 tanımlanması, ELISA testlerin gelişimi, hastalığın Afrika'da tanımlanması
- 1985-1995: Dünyaya yayılan hastalığın öğrenilmesi
- 1995-2005: Davranış değişikliği ve aşıda başarısızlık
- 2005'den günümüze: Tedavideki gelişmeler ve başarılı önlemler

Dünyada HIV ile yaşayan kişi sayısı yaklaşık ne kadardır ?

a) 37 milyon

b) 27 milyon

c) 17 milyon

d) Hiçbiri

2016 yılı verilerine göre

HIV ile infekte kişi sayısı

36,7 milyon

30,8-42,9 milyon

2016 yılında

Yeni infekte olan kişi sayısı



1,8 milyon

HIV ilişkili ölüm



1 milyon

Dünyada



Toplam: **36.7 milyon** (30.8-42.9 milyon)

Yetişkin: 34.5 milyon (28.-40.2 milyon)

Kadın: 17.8 milyon (15.4-20.3 milyon)

Erkek: 16.7 milyon (14-19.5 milyon)

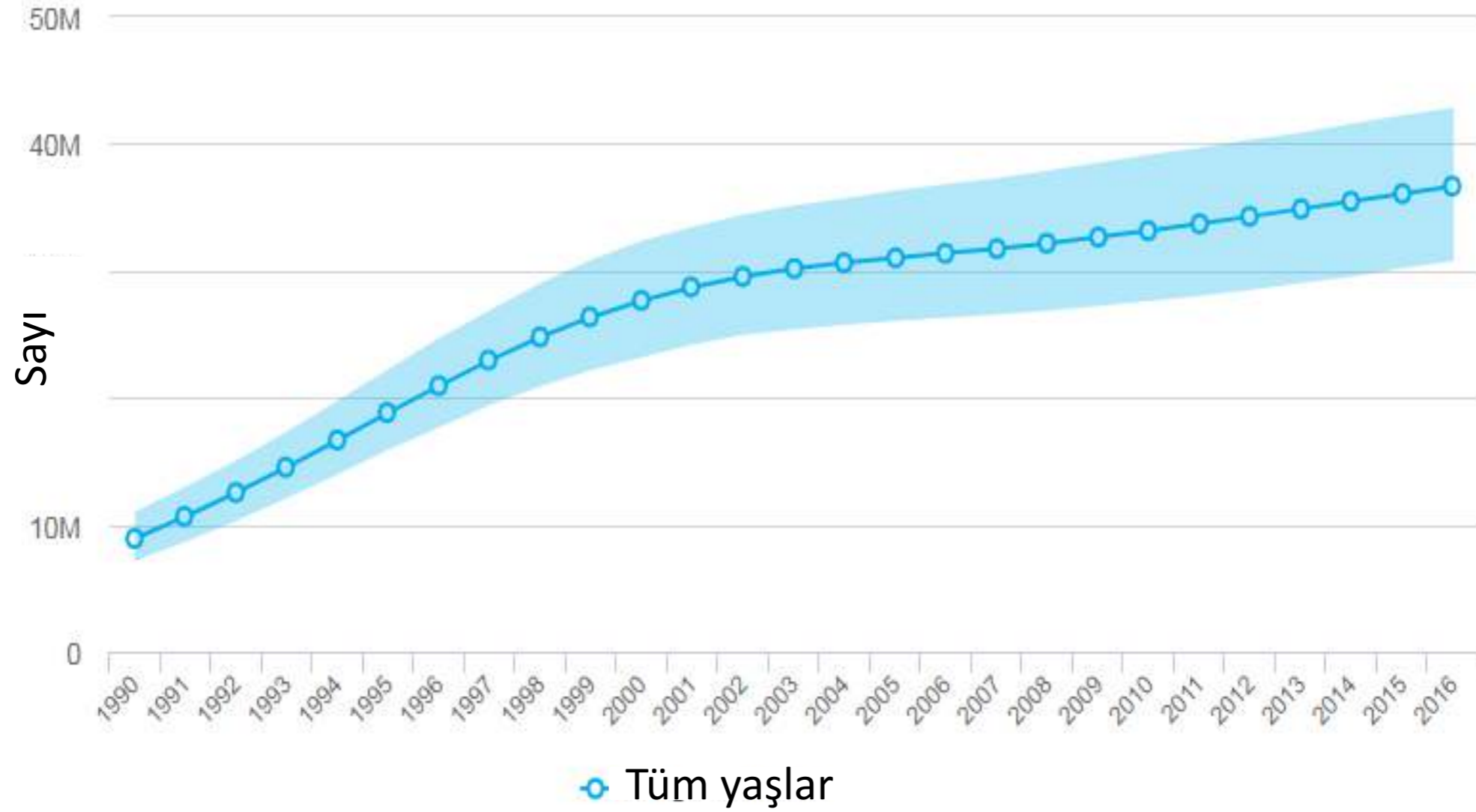
15 yaş altı çocuk: 2.1 milyon (1.7-2.6 milyon)

Epideminin başından itibaren

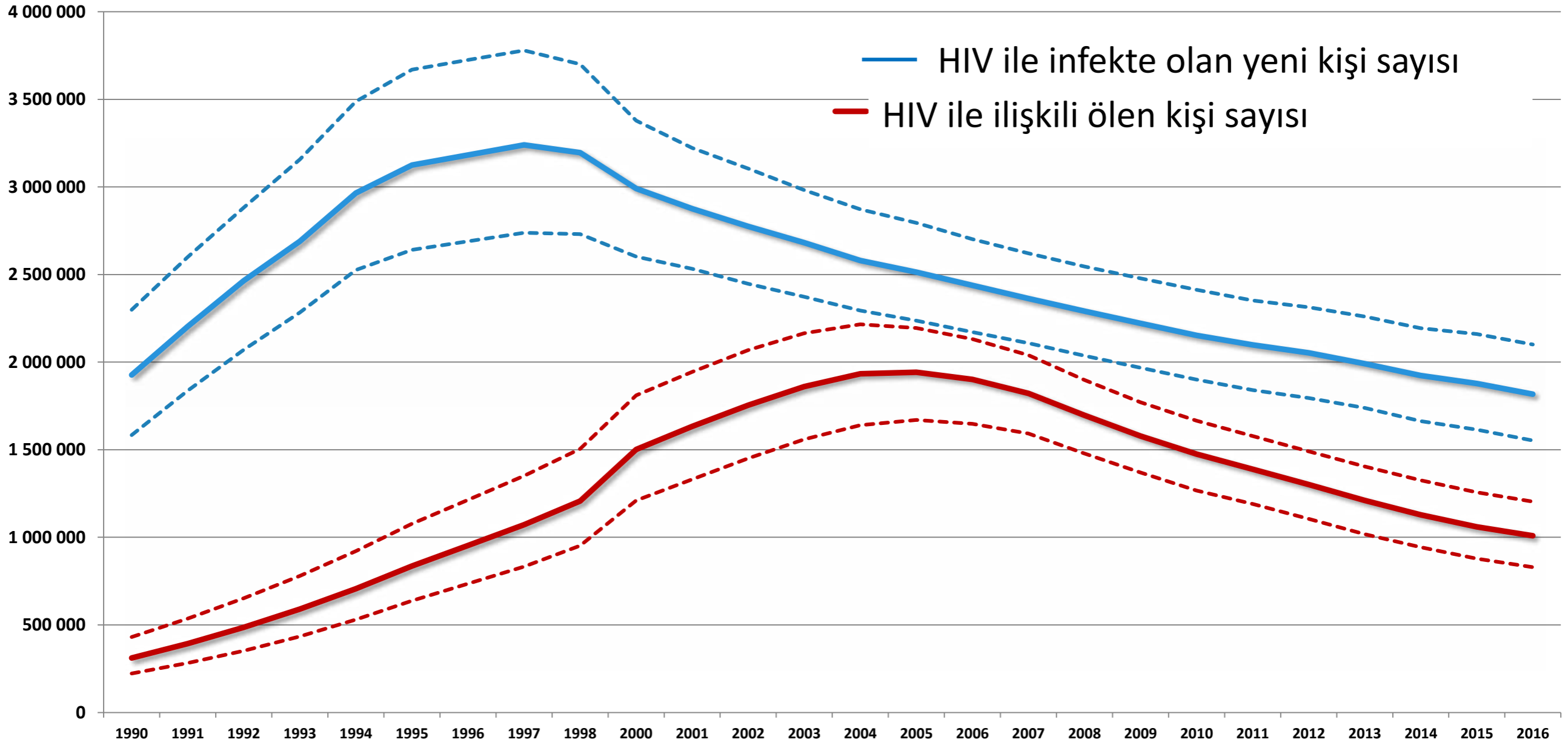
HIV ile infekte kişi: 76,1 milyon

HIV/AIDS ilişkili ölüm: 35 milyon

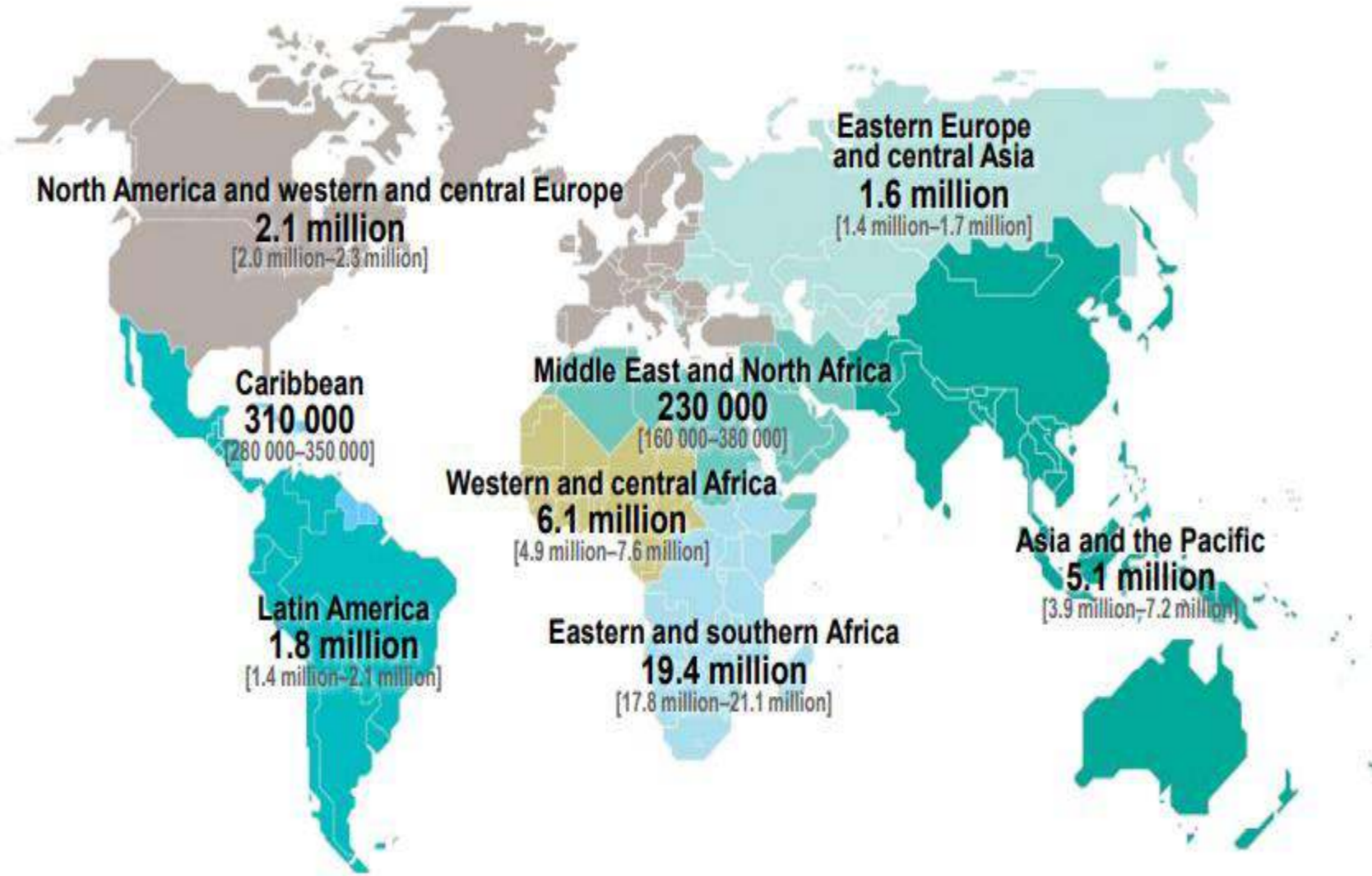
HIV ile infekte kişi sayısı



Yıllara göre HIV insidansı ve mortalite

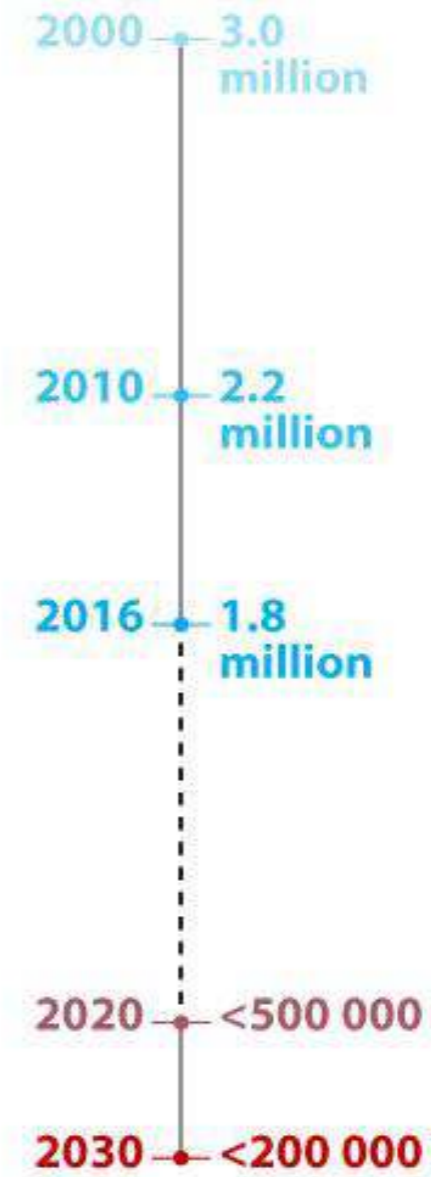
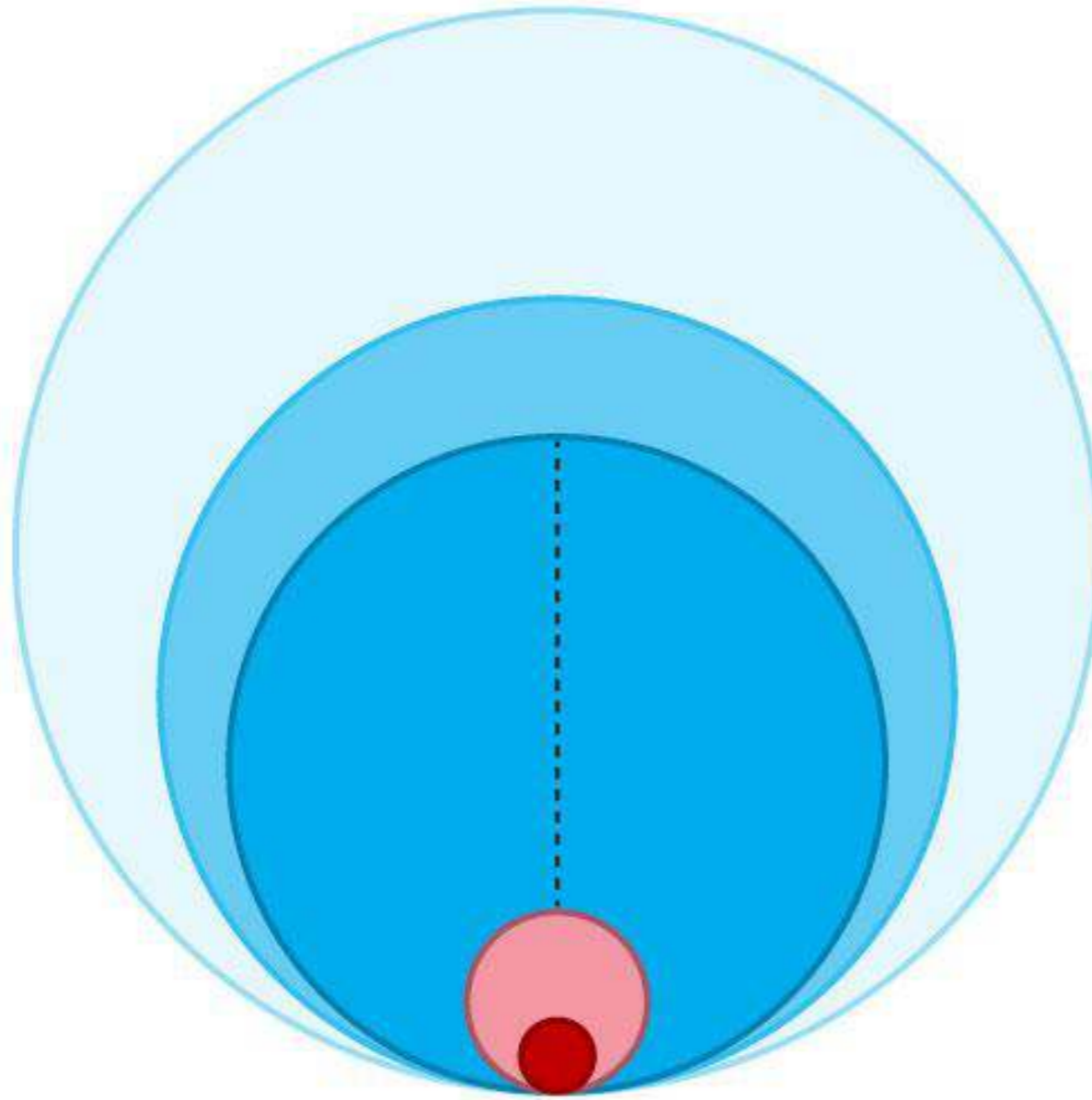


Bölgelere Göre Dağılım (2016)



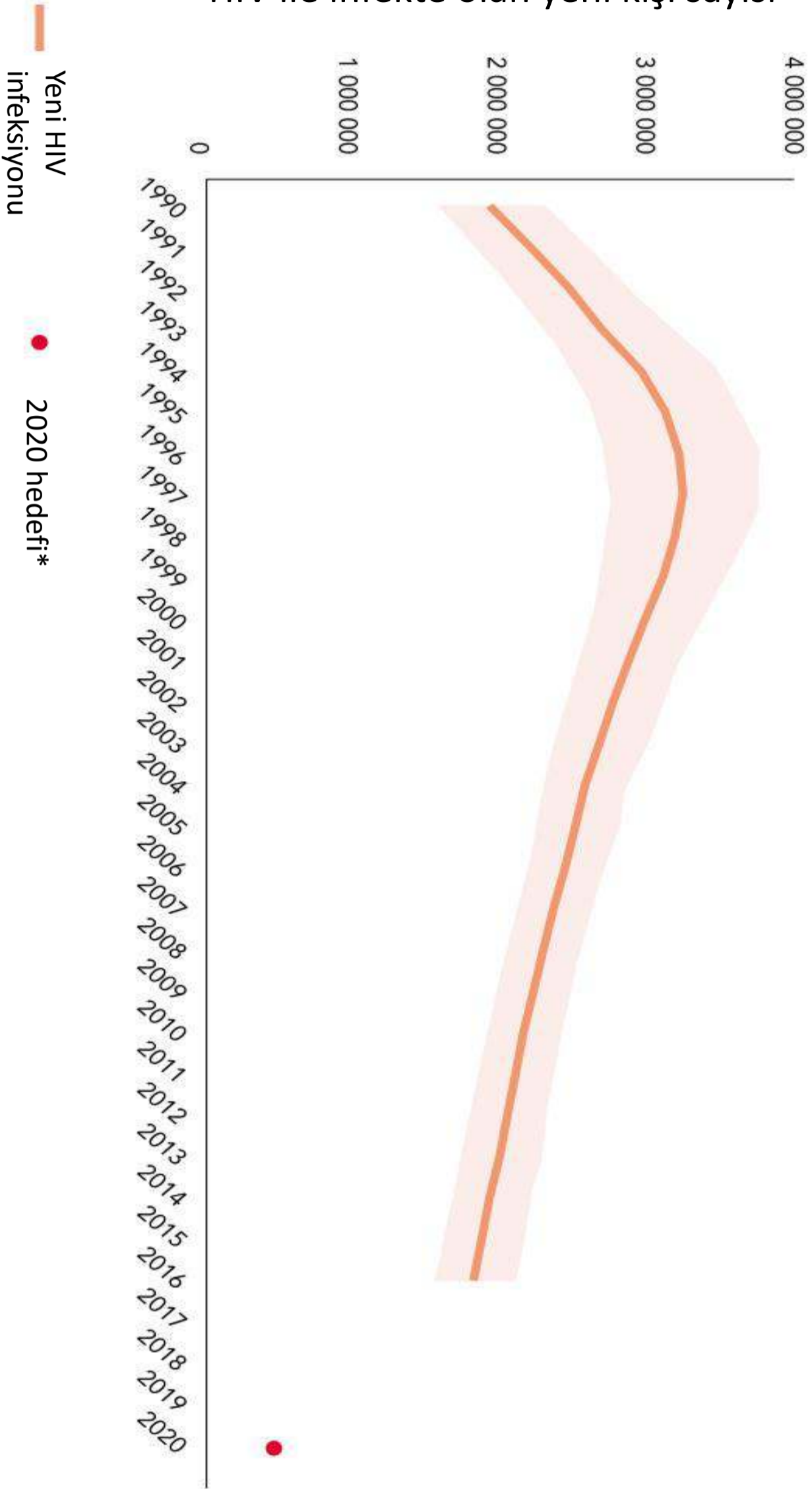
Total: 36.7 million [30.8 million–42.9 million]

HIV ile infekte olan yeni kişi sayısı

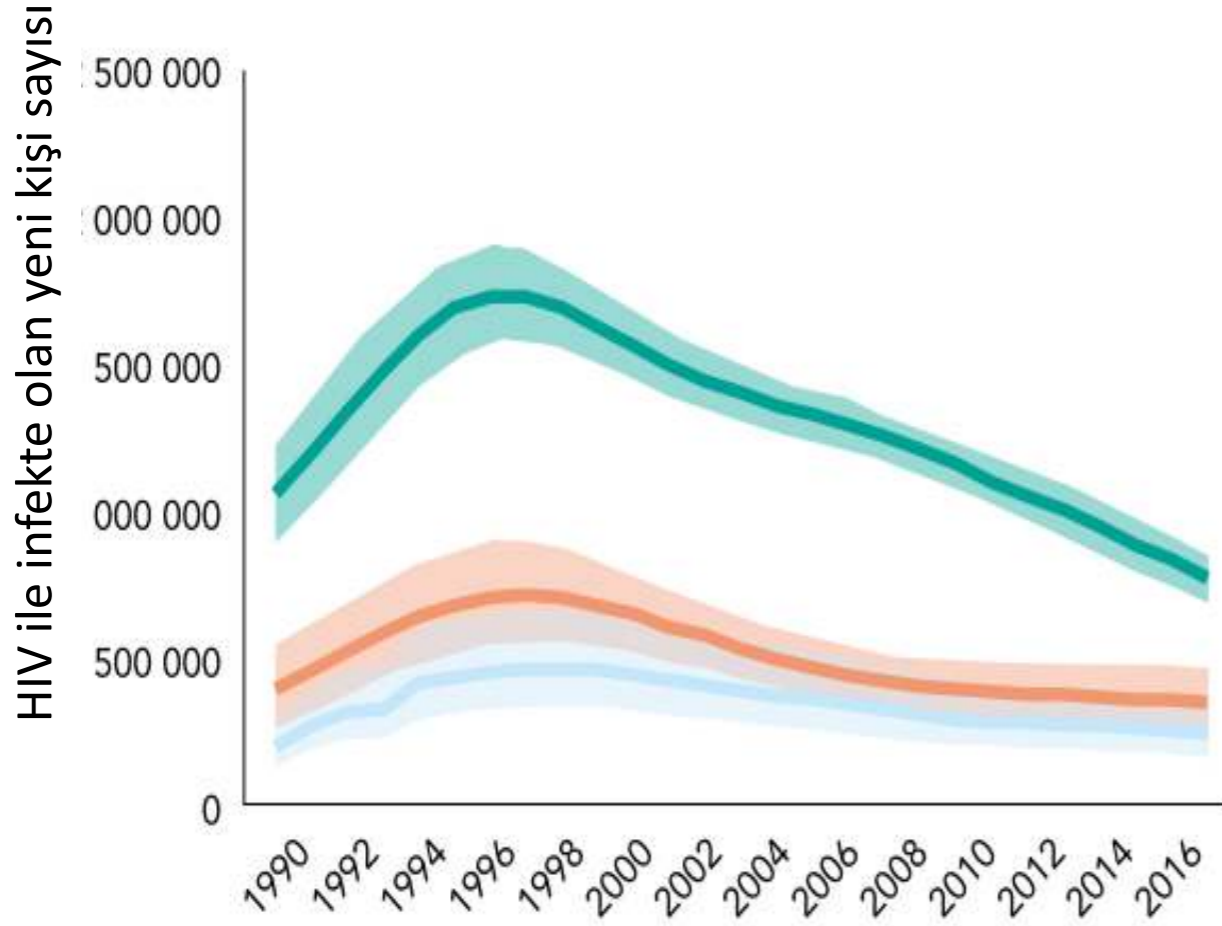


UNAIDS/WHO estimates

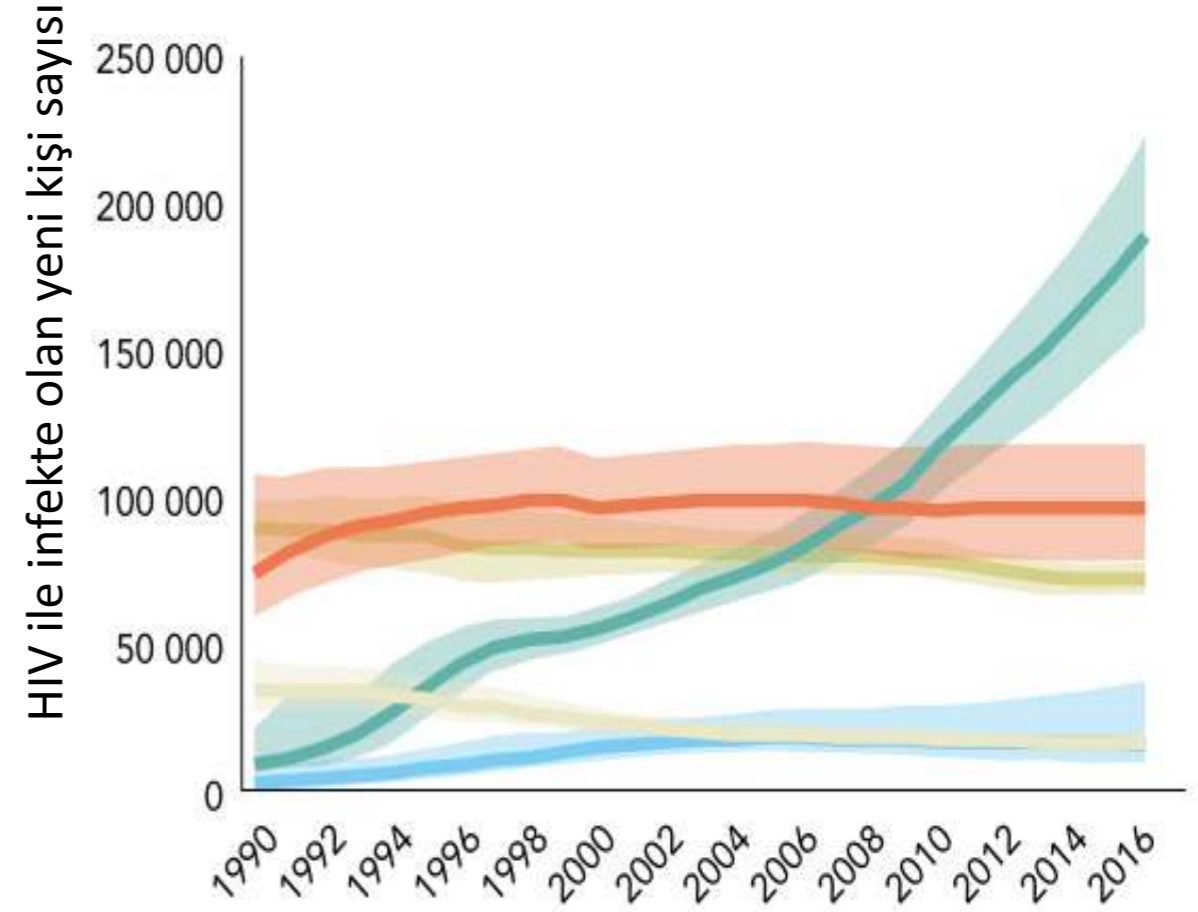
HIV ile infekte olan yeni kişi sayısı



Doğu Avrupa ve Orta Asya için alarm

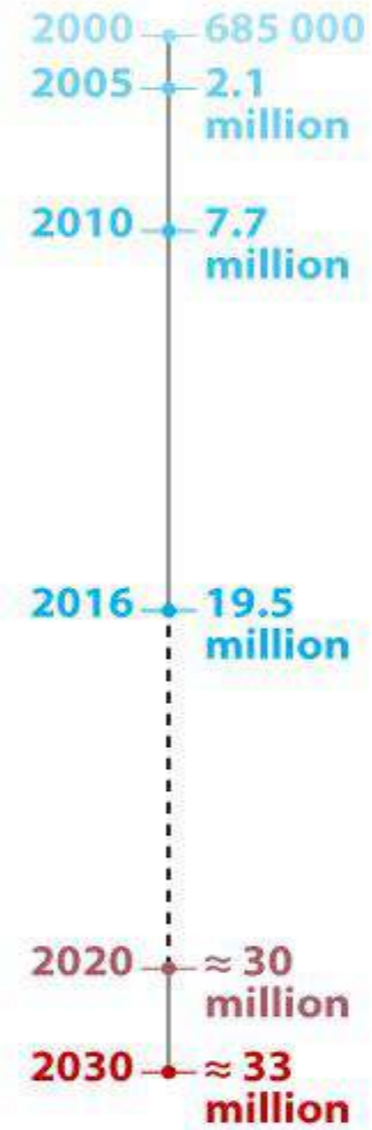
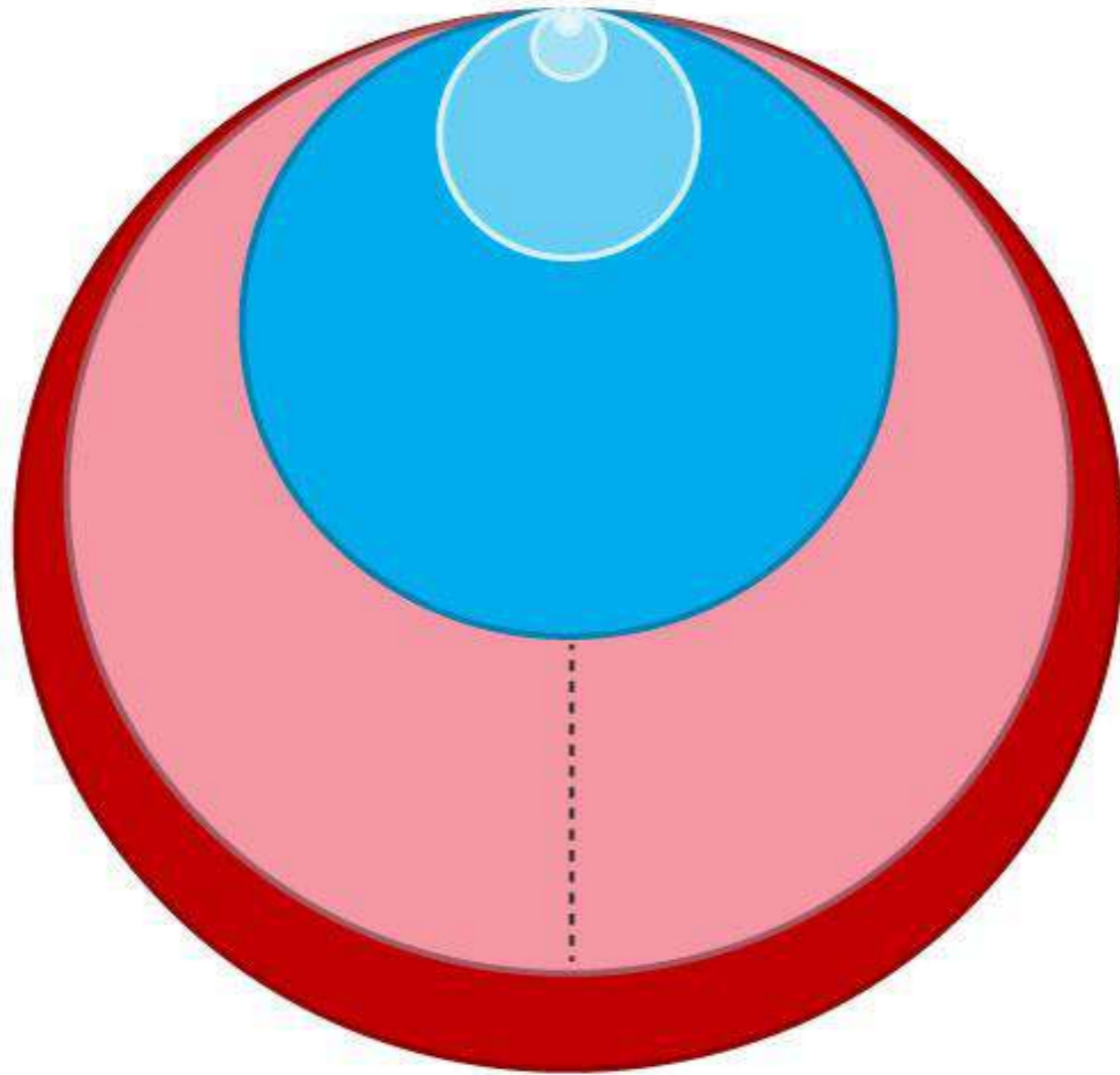


- Doğu ve Güney Afrika
- Batı ve Orta Afrika
- Asya ve Pasifik



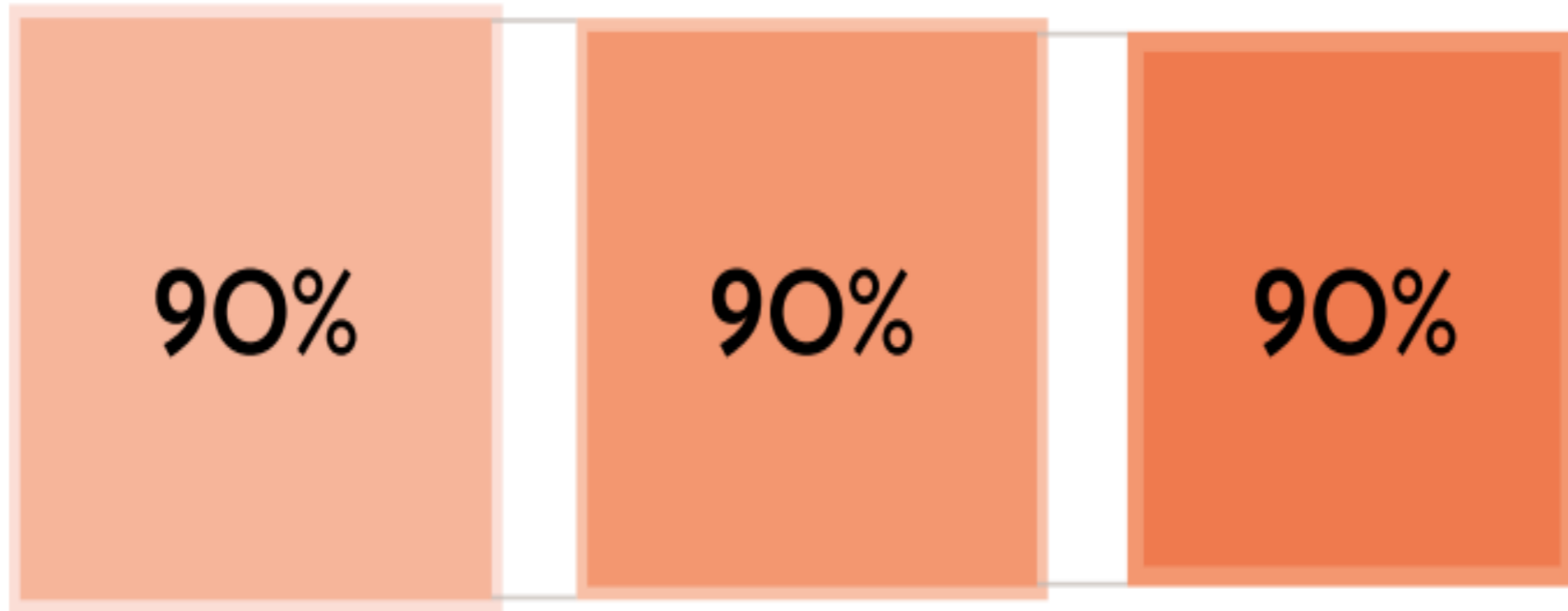
- Doğu Avrupa ve Orta Asya
- Batı ve Orta Avrupa
- Kuzey Amerika
- Karayip
- Latin Amerika
- Orta Doğu ve Kuzey Afrika

Antiretroviral Tedavi Alan Kişi Sayısı



UNAIDS/WHO estimates

90-90-90 Hedefi

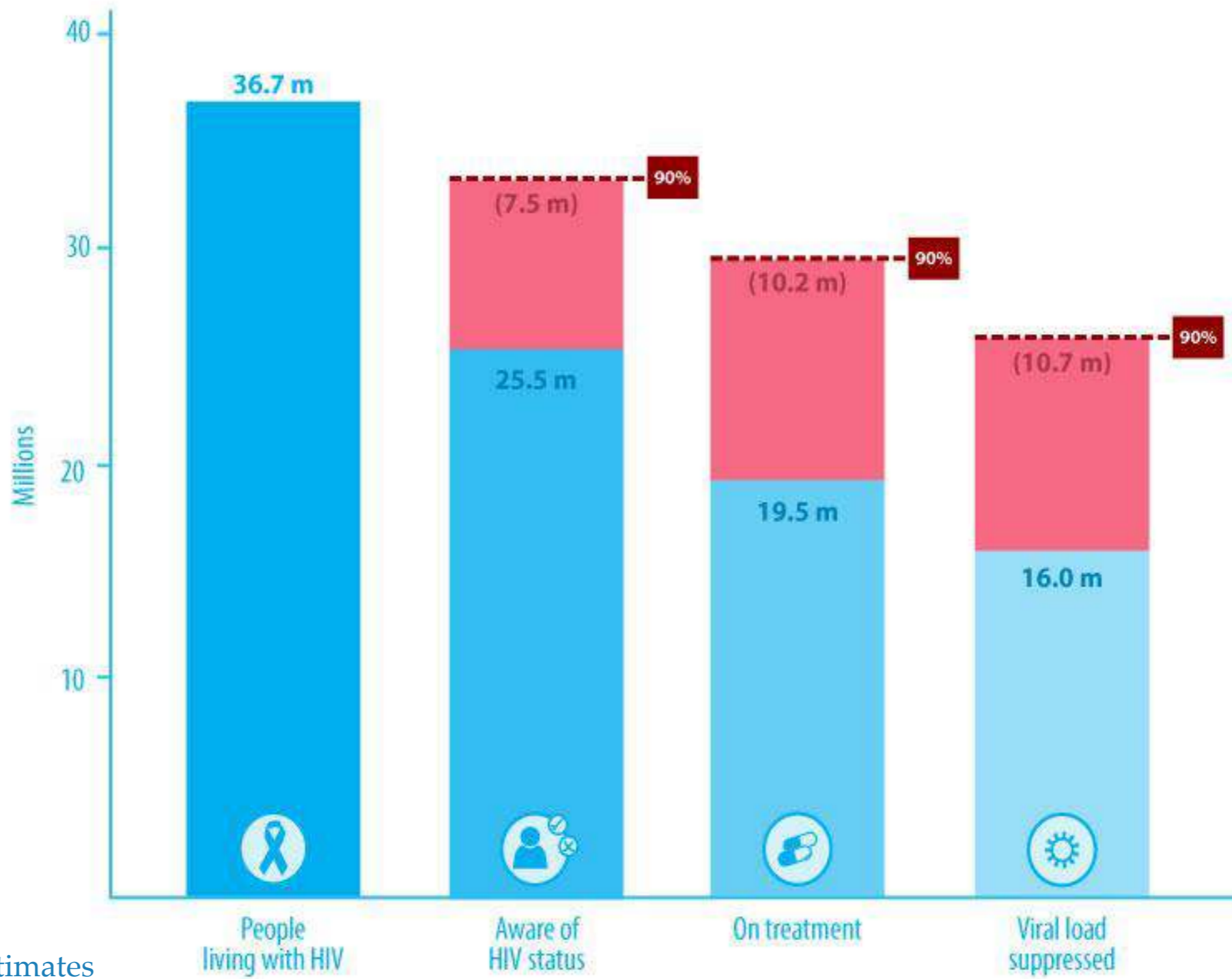


HIV statüsünün
farkında olma

Tedaviye erişim

Viral supresyon

90-90-90 Hedefi (2016)



UNAIDS/WHO estimates

İyi Haberler

- Haziran 2016: HIV ile yaşayan 19,5 milyon kişi ART alıyor. 2010'da 7.7 milyon, Haziran 2015'de 15,8 milyon kişi
- 2016: HIV ile yaşayan hamile kadınların % 76'sı HIV'i önlemek için ART erişmiş durumda
- Çocuklar arasındaki yeni HIV enfeksiyonları 2010'dan bu yana % 50 azaldı
- Erişkinler arasında 2010 yılından bu yana yeni HIV enfeksiyonunda azalma beklendiği kadar değil

HIV bakımı ve tedavisindeki son değişiklikler

- Test et ve tedavi başla:
Tedaviye başlama eğiği son on yılda değiğti
- UNAIDS 2020 hedefi 90-90-90
- UNAIDS 2030 hedefi 95-95-95
- PreP
- Önlemek için tedavi (TasP)
- Maruziyet sonrası profilaksi



Türkiye'de durum

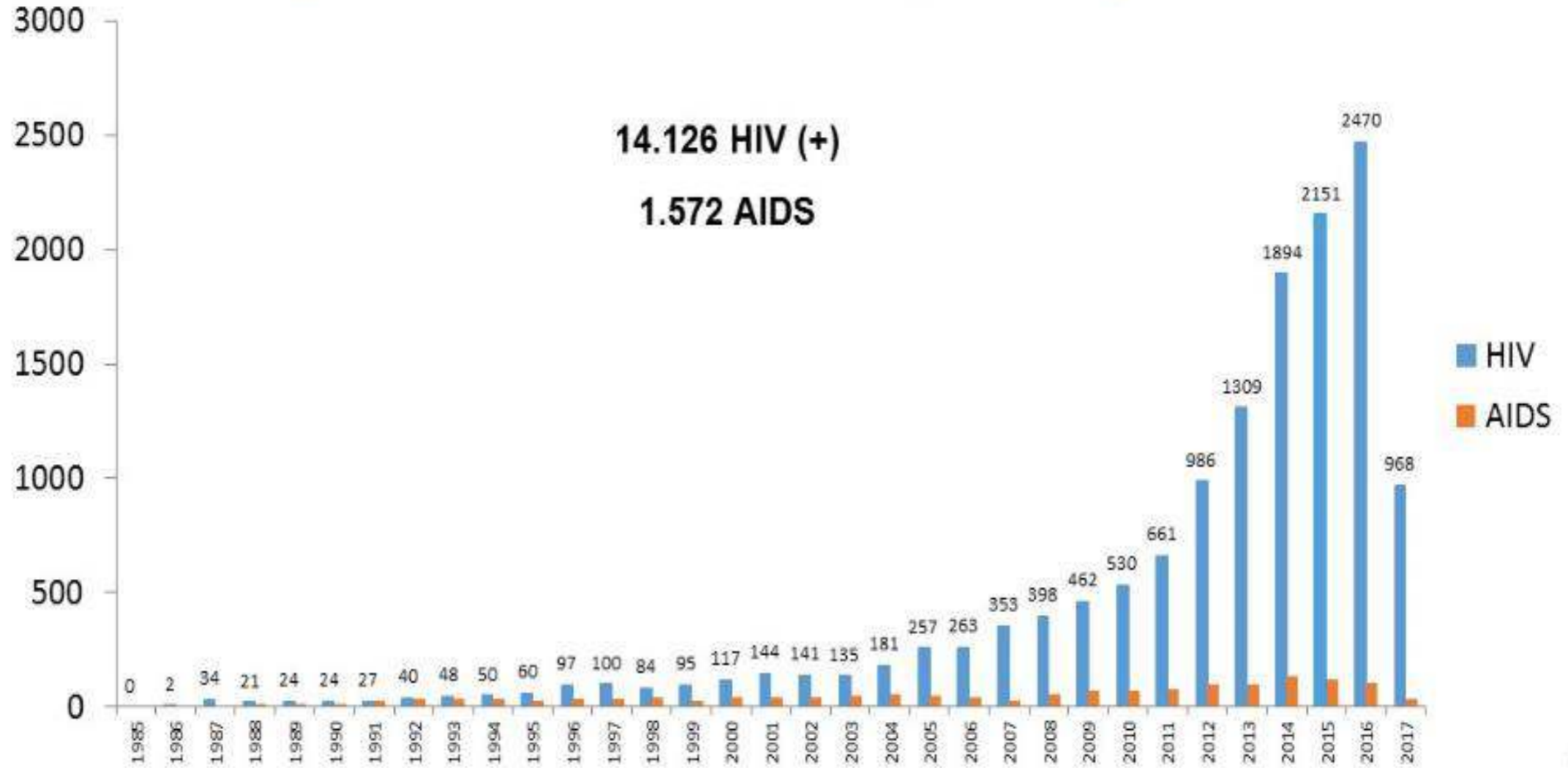




T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Yıllara Göre HIV/AIDS Vaka Dağılımı (1 Ekim 1985 – 30 Haziran 2017* / TÜRKİYE)

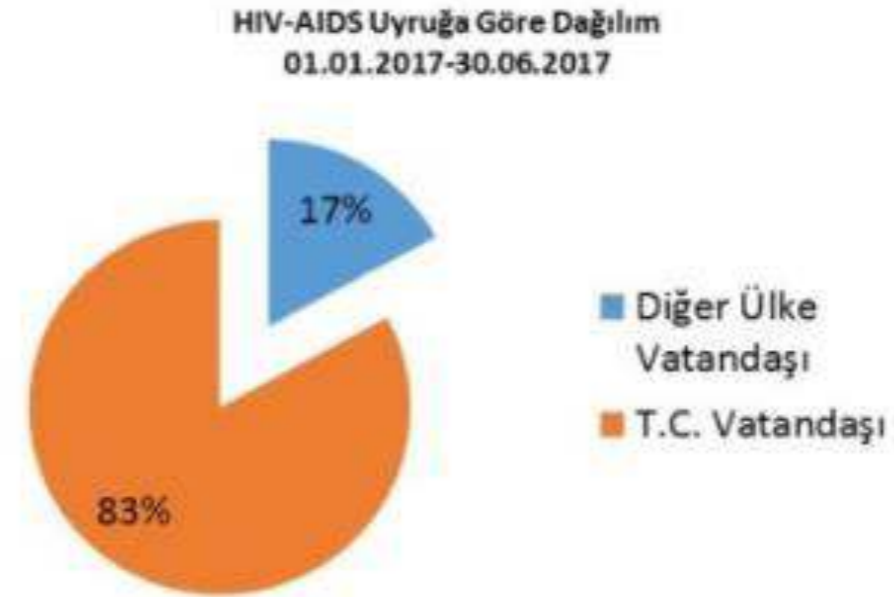
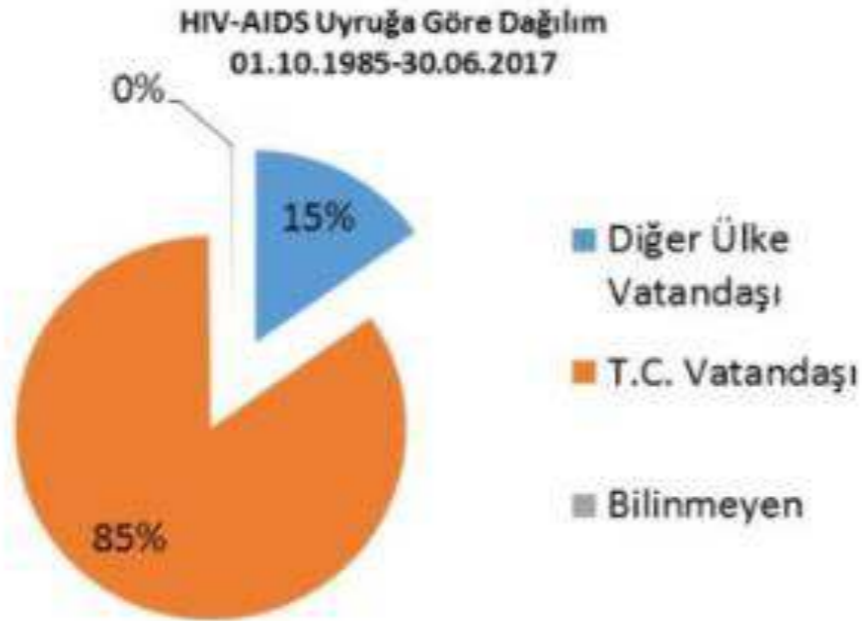


*30 Haziran 2017 itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakaları ifade etmektedir.

Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı

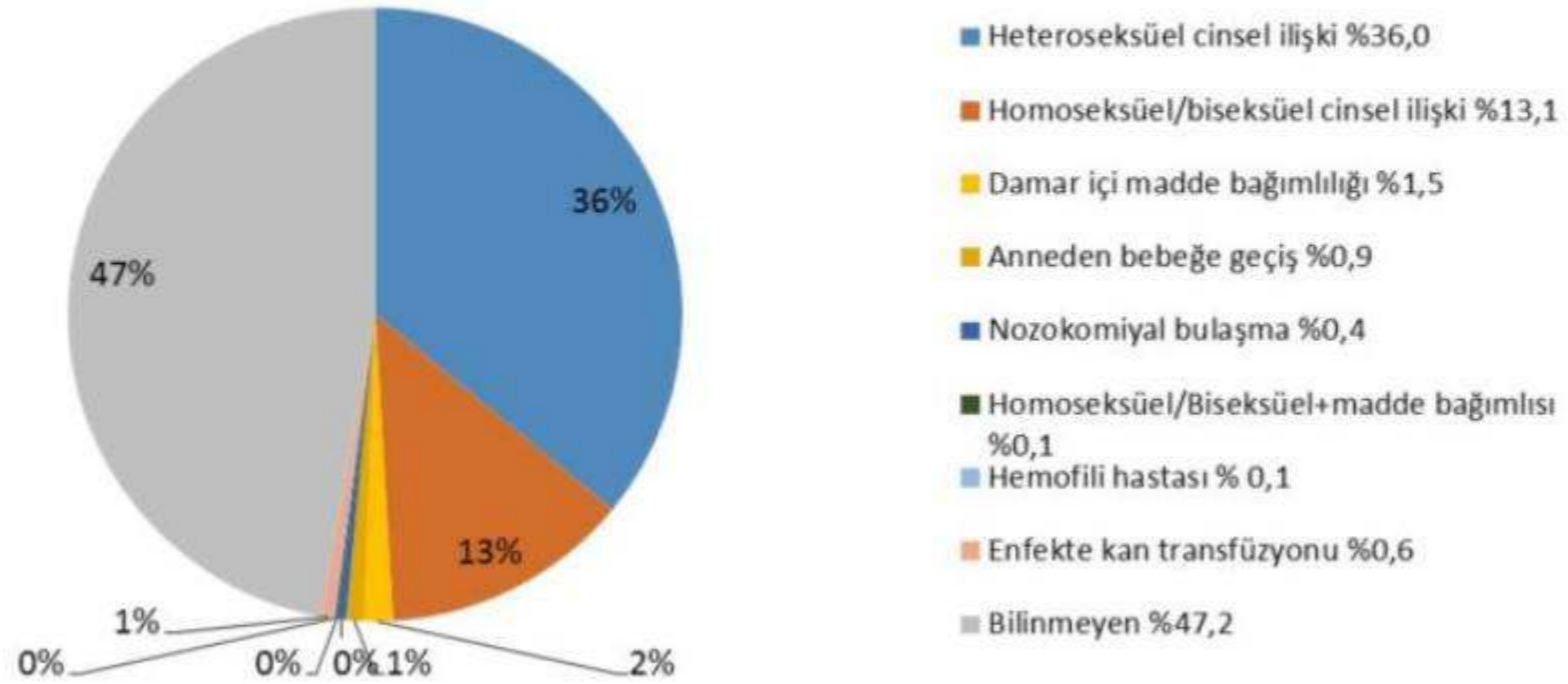


HIV-AIDS Vakalarının Uyuşma Göre Dağılımı





Olası Bulaş Yollarına Göre Vakaların Dağılımı 01.10.1985-30.06.2017, Türkiye



*: 25 Kasım 2016 itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakaları ifade etmektedir.



- Berktaş M, Ünal S.

Türkiye’de HIV infeksiyonu ile yaşayan yetişkin sayısının tahmin edilmesi:

23.192

- Sayan M, Hınçal E, Şanlıdağ T, Kaymakamzade B, Saad FT, Baba IA

Türkiye’de HIV/AIDS’in 1985-2016 yılları arasındaki dinamiği:

75.255

Epidemiological Profile of Naïve HIV-1/AIDS Largest Case Series from Turkey[§]

Mucahit Yemisen¹, Özlem Altuntaş Aydın², Alper Gündüz³, Nail Bahadır Ceylan⁵, Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu², Dilek Yıldız Resat Özaras¹ and Fehmi Tabak¹

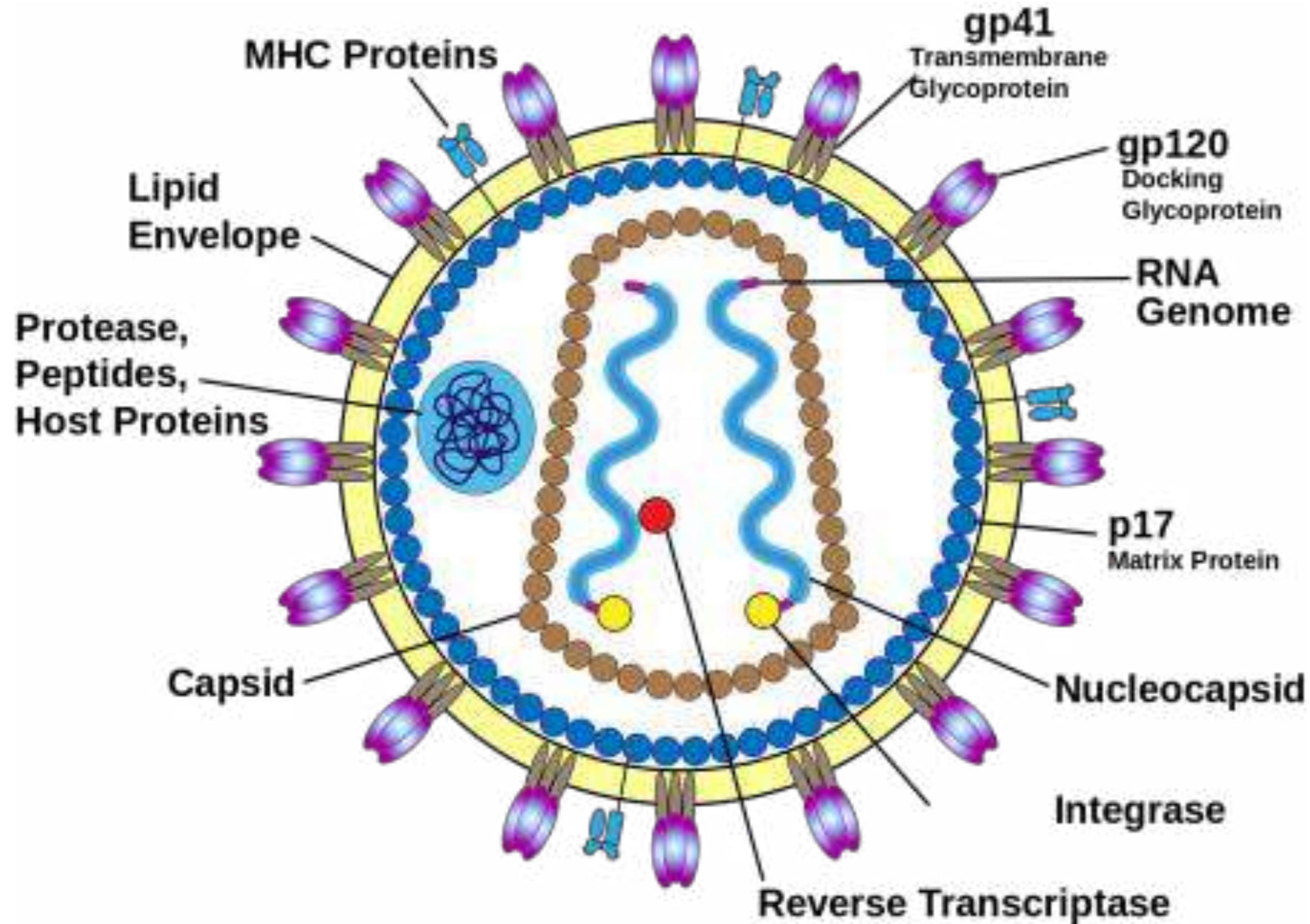
¹IU, Cerrahpasa Medical School, Department of Infectious Diseases and ²Haseki Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ³Sisli Etfal Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ⁴Medeniyet University, Goztepe Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ⁵Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Abstract: The aim of the study was to report the epidemiological profile of HIV-1 positive patients from, Istanbul, Turkey, which has one of the lowest HIV-1/AIDS prevalences in Europe. The patients were followed by ACTHIV-IST group which was established by the Infectious Diseases Departments of five teaching hospitals (three university hospitals and two public hospitals) in Istanbul, Turkey. The HIV-1 positive patients were added to the standard patient files in all of the centers; these files were then transferred to the ACTHIV-IST database in the Internet. A total of 829 naïv-untreated HIV-1 positive patients were chosen from the database. The number of male patients was 700 (84.4%) and the mean age of the patients was 37 years (range, 17-79). In our study group 348 (42%) of the patients were married and 318 (38.7%) of the patients were single. The probable route of transmission was heterosexual intercourse in 437 (52.7%) patients and homosexual intercourse in 256 (30.9%) patients. In 519 (62.6%) patients the diagnose was made due to a screening test and in 241 (29.1%) patients, the diagnose was made due to an HIV-related/non-related disease. The mean CD4+ T cell number in 788 of the patients was 357.8/mm³ (±271.1), and the median viral load in 698 of the patients was 100,000 copies/mL (20-9,790,000). In Turkey, the number of HIV-1 positive patients is still low and to diagnose with a screening test is the most common way of diagnostic route.

Keywords: Epidemiology, HIV/AIDS, screening test, Turkey.

829 HIV ile infekte kişi
Erkek: 700 (%84,4)
Evli: 348 (%42)
Heteroseksüel bulaş: 437 (%52,7)
Homoseksüel bulaş: 256 (%30,9)

HIV'in morfolojik yapısı



Virusun vücuda girişi

Üç şekilde:

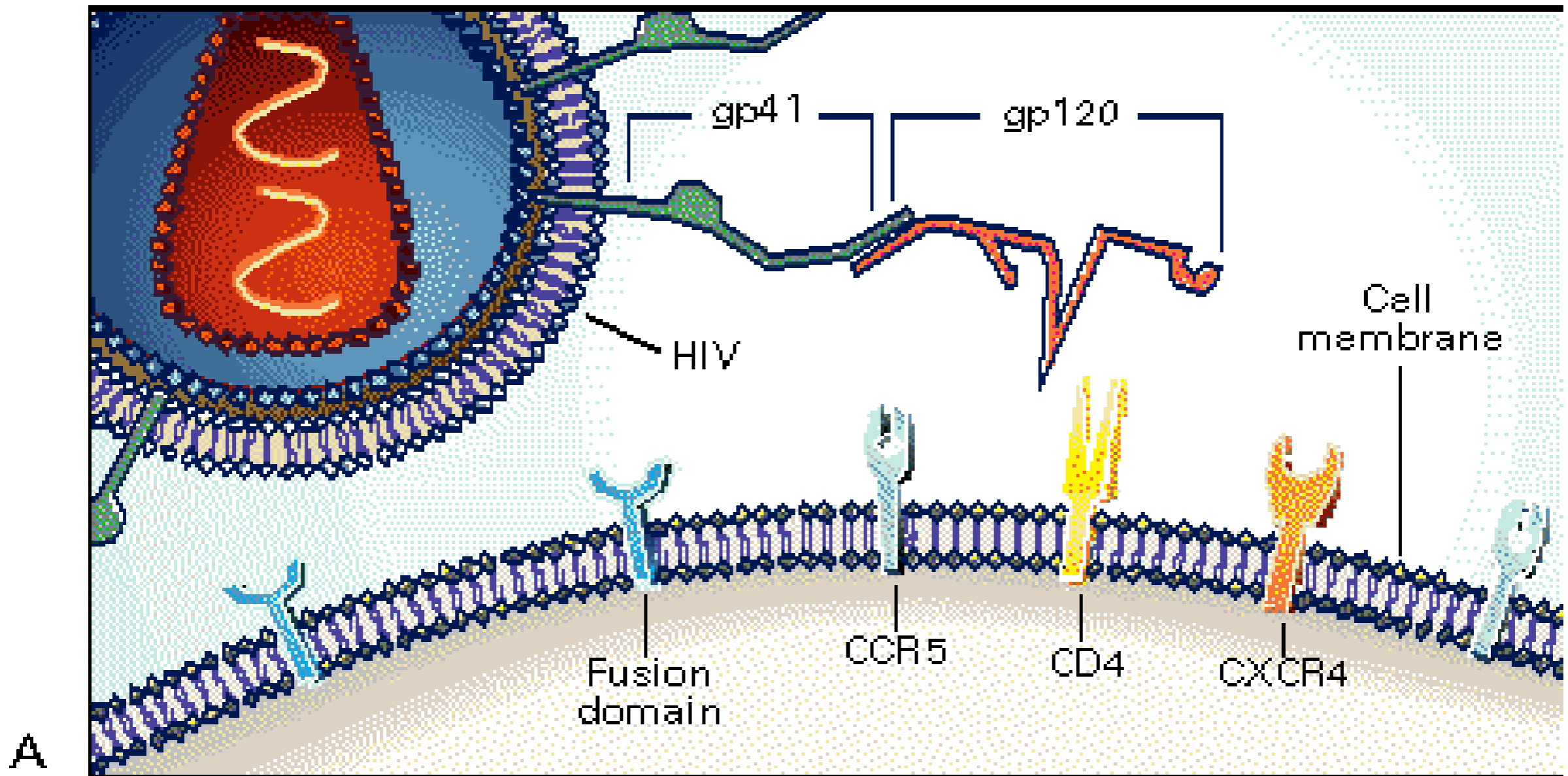
- Korunmasız Cinsel ilişki yoluyla
- Kan yoluyla
iv ilaç, infekte kan ve kan ürünleri
- Anneden bebeğe
İn utero, doğumda, emzirme



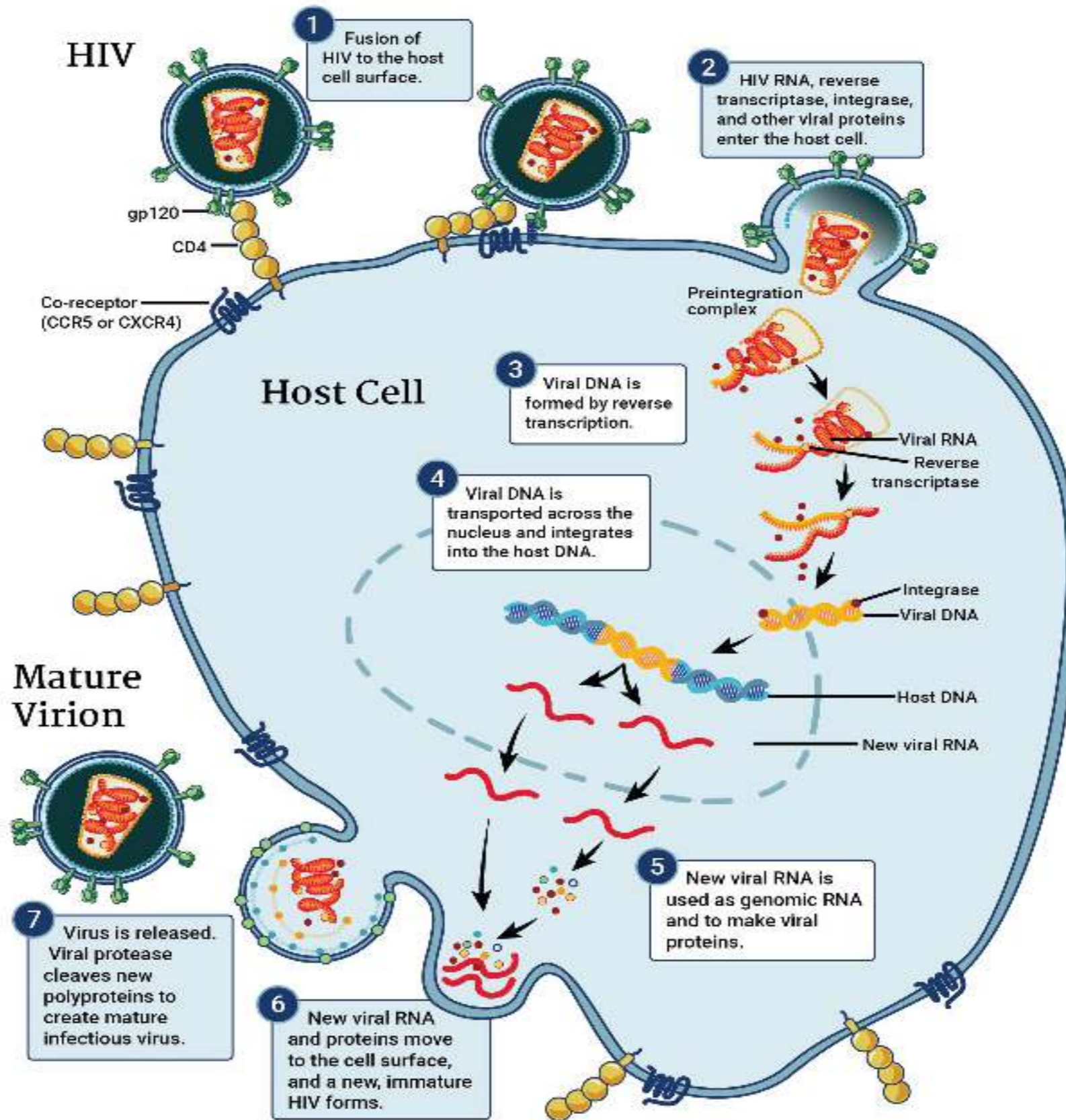
HIV'in hücre içine girişi hangi hücre yüzey yapısı ile meydana gelir?

- a) Sadece CD4 molekülü
- b) Sadece CD8 molekülü
- c) Kemokin reseptörleri (CXCR4 ya da CCR5)
- d) Hem CD4 molekülü hem de kemokin reseptörleri

HIV ve Hücre Reseptörleri



Levy JA, NEJM, 335(20); 1528-1530



HIV'in kazanılması

- HIV için yüzey reseptörü CD4 molekülüdür
- CD4 reseptörleri: En çok T lenfositleri
Makrofajlar, dendritik hücreler ve diğer antijen sunan hücrelerde
- HIV'in konağa girişinde viral zarf proteini olan gp 120, dendritik hücrelerdeki CD4 molekülüne bağlanır
- Dendritik hücreler anogenital mukoza, servikovajinal epitel, tonsiller ve adenoid dokuda bulunmaktadır
- Yeni kazanılmış HIV infeksiyonu T hücre tropik virustan daha çok makrofaj tropik virus ile olmaktadır

HIV'in giriş bölgesinden dissemine hale gelmesi ortalama kaç gün alır?

a) 5 gün

b) 11 gün

c) 21 gün

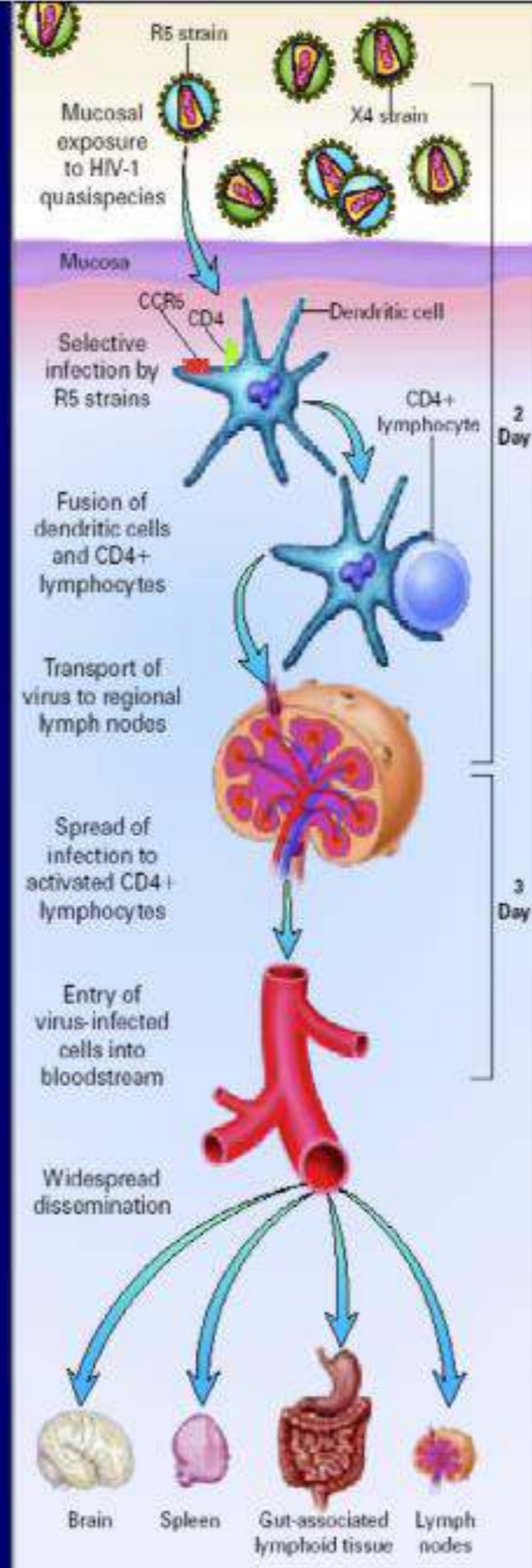
d) 60 gün

Day 0

Day 0-2

Day 4-11

Day 11 on



Exposure to HIV at mucosal surface (sex)

Virus collected by dendritic cells, carried to lymph node

HIV replicates in CD4 cells, released into blood

Virus spreads to other organs

Mukozaal Immunitite

- HIV infeksiyonu genellikle mukoz membran yoluyla geçtiği için mukozal immüntenin anlaşılması önemli
- Vücudumuzdaki en büyük immun organ bağırsak ilişkili lenfoid dokudur (BİLD)
- Yüksek miktardaki CD4 hücrelerinden dolayı BİLD HIV'in ana hedeflerinden biri
- Erken HIV infeksiyonu sırasındaki CD4 sayısındaki düşüş mikrobiyal ürünlerin (özellikle LPS) translokasyonuna yol açar. Bu da kronik HIV infeksiyonu için patognomonik olan immün aktivasyon ile sonuçlanır.
- İntestinal mukoza HIV için önemli bir rezervuar

Virus-Konak Dinamikleri

- Günde yaklaşık 10 milyar virion üretilir
- Her infekte hücre 10 yeni hücreyi infekte etmeye yeterli virus üretir
- Plazmada HIV virion ortalama ömrü ~6 saat
- HIV ile enfekte olmuş CD4 lenfosit ortalama ömrü ~ 1.6 gün

CD4 T Hücreleri

- HIV tarafından tercihli olarak infekte edildiğinden fonksiyonlarının HIV infeksiyonu için uygun olup olmadığı belirsiz
- IL-2 üretimi ve fonksiyonunda bozulma
- İmmun tükeniş
- Programlanmış hücre ölümü
- CD4 fonksiyon kaybı:inhibitör sinyal yolları CTLA-4, TIM-3, IL-10
- Sayılarında azalma

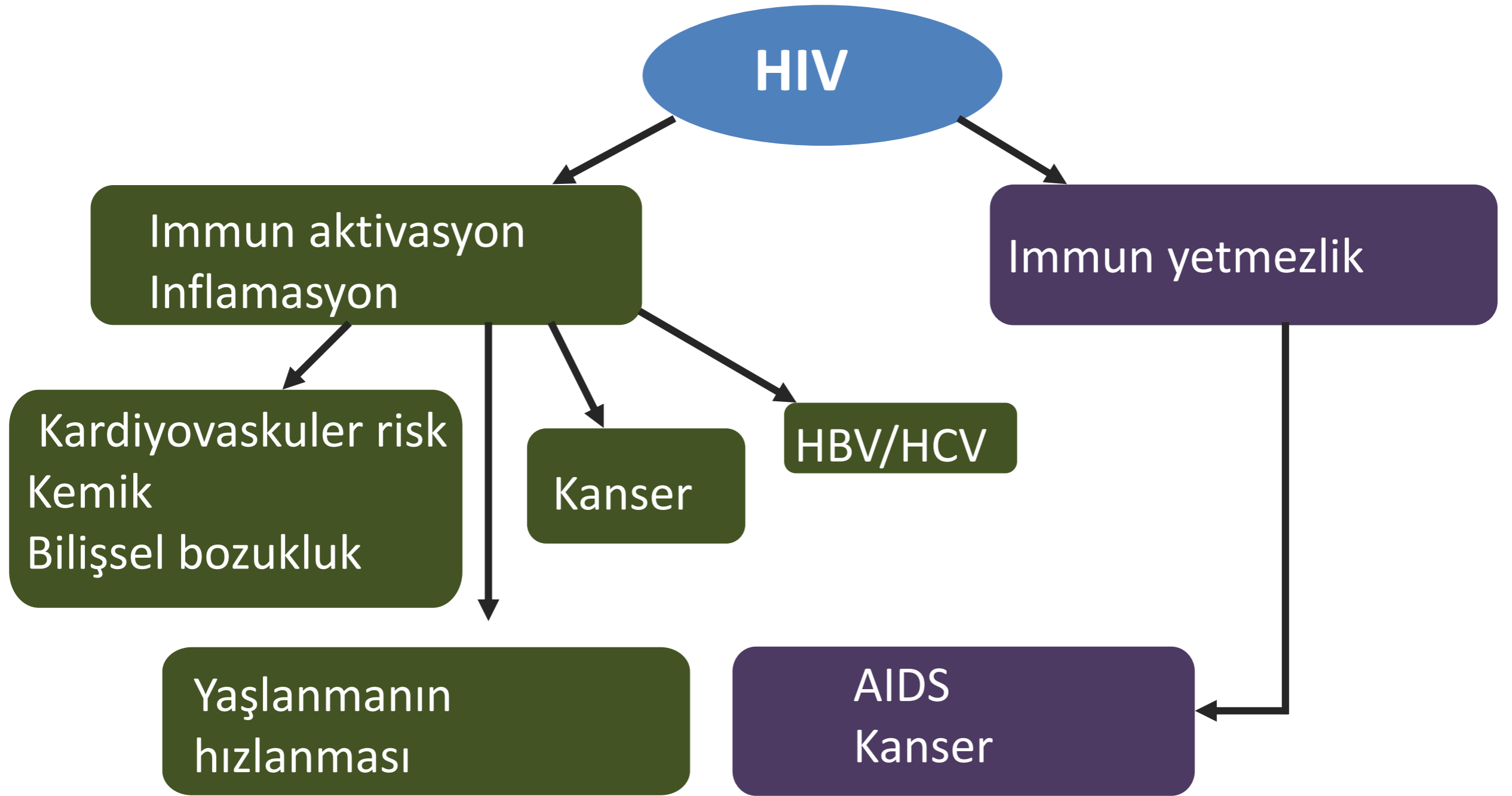
CD4 Hücre Sayısında Azalma Nasıl Meydana Gelir ?

- HIV-aracılı direkt sitopatik etki
- HIV-aracılı sinsisyum oluşması
- CD4 T-hücre rejenerasyonunda bozulma
- Total T-lenfosit sayısının dengesi (azalmış CD4, artmış CD8)
- HIV-spesifik immun yanıt
- Otoimmün mekanizma
- Proglamlanmış hücre ölümü (apopitozis)

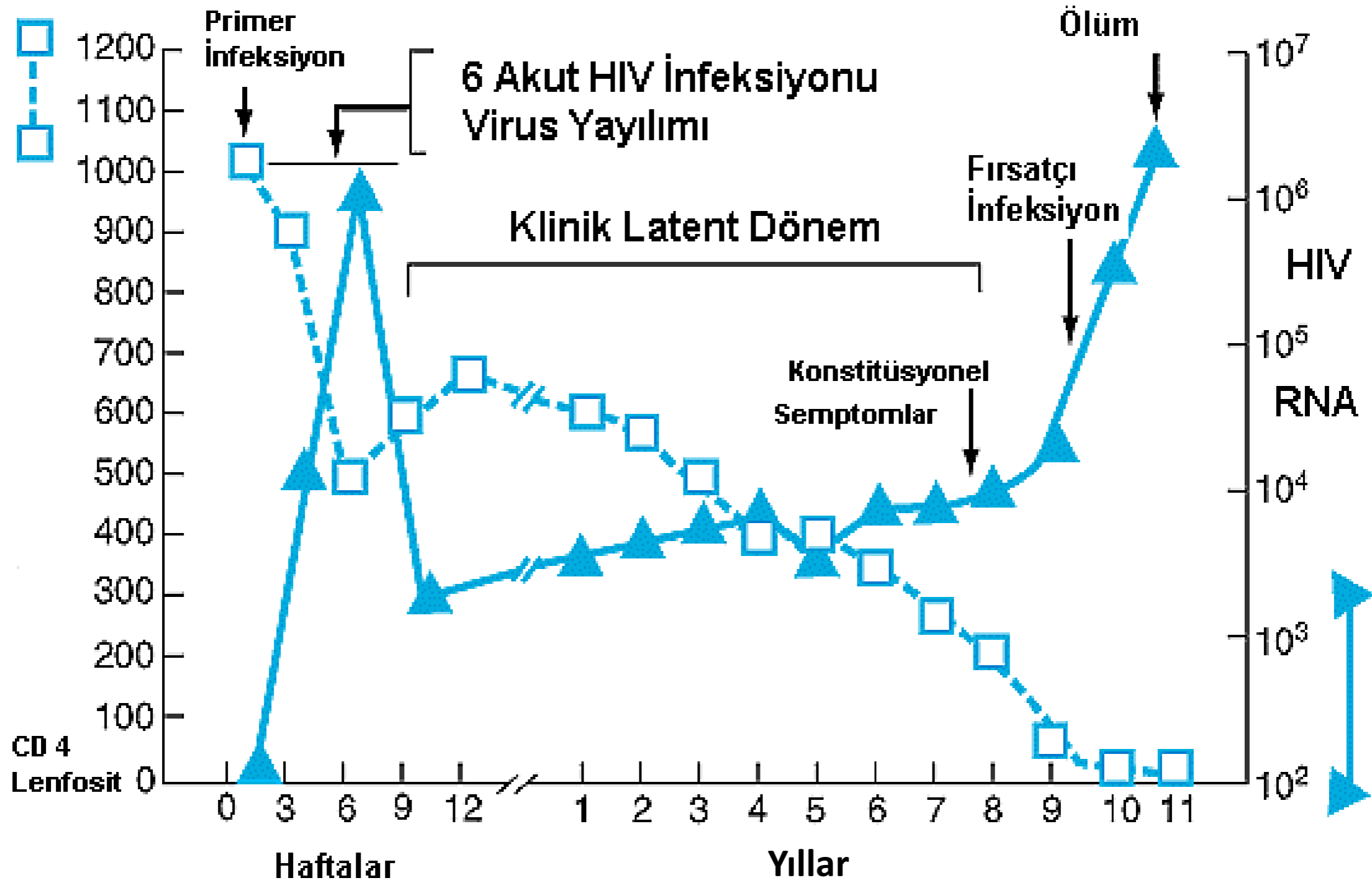
İmmun aktivasyon

- Normalde yabancı bir antijene karşı oluşturulur ve antijen ortadan kaybolunca sessiz durumuna geri döner
- Ancak HIV infeksiyonunda bu aktivasyon devam eder ve kronikleşir
- İmmun aktivasyon derecesi viral yükten bağımsız olarak hastalığın prognozu ile ilişkilidir
- İmmun aktivasyonun önemli bir nedeni barsaklardaki HIV infeksiyonunun patolojisine bağlıdır
- HIV'in kendisi de bir neden

HIV patogenezi



HIV İnfeksiyonu: Doğal Seyir



Primer (Erken) HIV infeksiyonu

- HIV infeksiyonunun erken döneminde büyük miktarda duyarlı CD4 hücre sayısı var, özgül bağışık yanıt yok
- Bu nedenle viral replikasyon çok hızlı
- HIV RNA düzeyi 10^7 kopya / ml'den daha yüksek
- %40-70 geçici semptomatik hastalık
- Akut mononükleoz benzeri sendromlar, vireminin varlığı ile bağlantılıdır.
- HIV' e özgül bağışık yanıtın gelişmesi virus spesifik CD8 sitotoksik T lenfositlerin ortaya çıkması ile
- Plazma RNA düzeyi 2-3 log düşer ve akut retroviral sendrom bulguları iyileşir.

- Antiretroviral tedavi (ART) yokluğunda infeksiyonun altıncı ayında bireysel bir ayar ile plazma RNA düzeyi sabit hale gelir
- Bu ayar noktasını konak faktörleri, virus faktörleri, farmakolojik müdahaleler belirler
- Sabitlenen plazma viremi düzeyi hastalığın ilerleme hızı ile ilişkilidir

Latent Dönem

- Bu aşamada kişi HIV taşıyıcısı durumuna geçer
- 7 ila 10 yıl sürer
- Kişi günde 1 ila 10 milyar arasında HIV üretir
- Sonuç olarak CD4 T-hücreleri yavaş yavaş azalmaya başlar

Elit kontroller (EC)

- Az sayıdaki HIV ile infekte kişide
- ART yokluğunda CD4 sayısı normal kalır, plazmadaki viremi düşük düzey ya da saptanamaz düzeyde

Kronik ve persistan infeksiyon

- HIV infeksiyonu insanlardaki viral infeksiyonlar arasında benzersiz
- Primer infeksiyonun ardından güçlü hücresel ve sıvısal bağışık yanıt gelişir
- Ancak virus bağışıklıktan kaçır
- Hatta çelişkili bir şekilde bağışık aktivasyondan güç alır ve hiç bir zaman vücuttan tam olarak temizlenemez
- ART almayan bir hastada klinik hastalık ortaya çıkmadan önce değişen derecelerde viral replikasyon devam eder
- Böylece kronik bir infeksiyon gelişir
- HIV ile enfekte hücre rezervuarları: Virüsün eradikasyonuna engel

Kronik ve persistan infeksiyon

Çeşitli mekanizmalar ile bağışıklık sisteminden kaçabilmesi

Yüksek hızda viral replikasyon düzeyi

Mutasyonlar ve rekombinasyonlar

Viral çeşitlilik

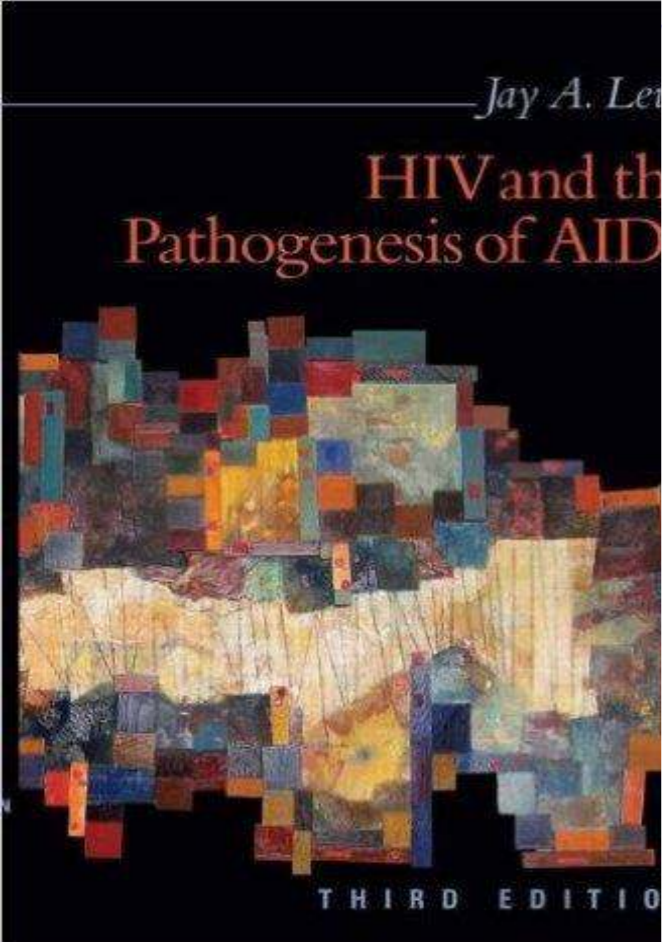
SSS gibi immünolojik açıdan ayrıcalıklı bölgelerde gizlenebilmesi

İleri Evre HIV Hastalığı

- ART almayan ya da HIV replikasyonunun kontrol altına alınamadığı hastalar
- CD4 hücre sayısı < 200 hücre μ/L
- Fırsatçı infeksiyonlara duyarlı
- CDC'nin AIDS tanımı
- ART ile sağkalım önemli oranda artar

Sonuç olarak

- HIV infeksiyonu dünyada azalma eğiliminde, ülkemizde ise yıllar içinde artmakta
- HIV immun sisteme zararı günler içinde ve süresiz
- HIV rezervuarları çok erken oluşur
- HIV kontrolsüz bir inflamasyon oluşturur
- HIV hastalığın erken evrelerinden itibaren zararlıdır
- İnflamasyon viral supresyonda bile devam eder
- Prognoz için en iyi yol erken , maksimum ve kalıcı viral kontrol sağlanması



SHARE

REPORTS

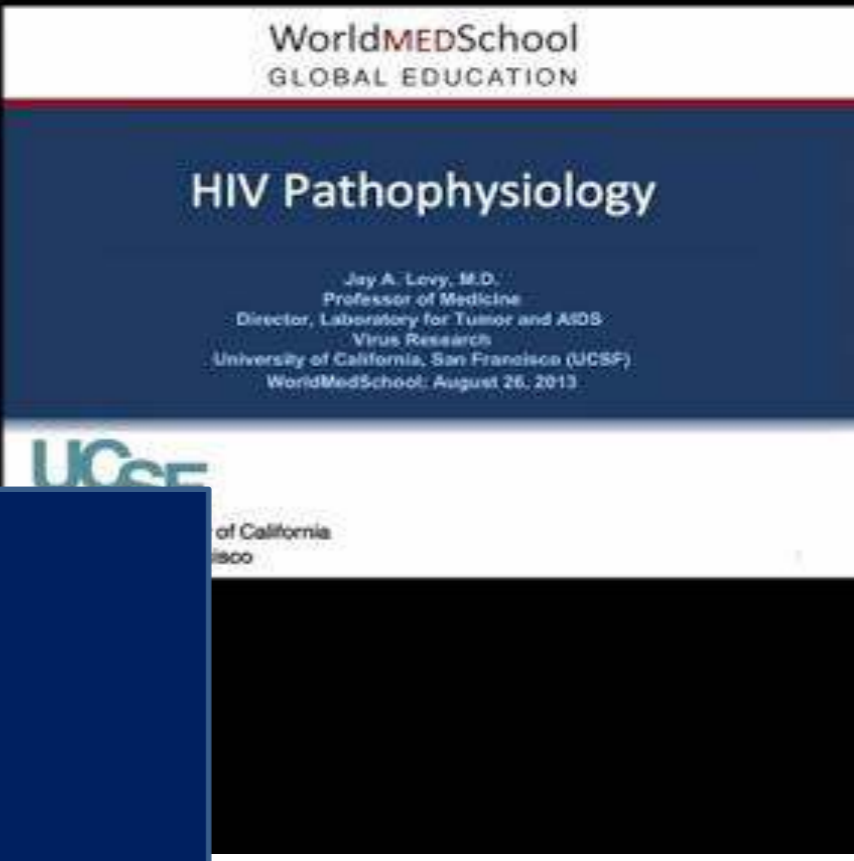
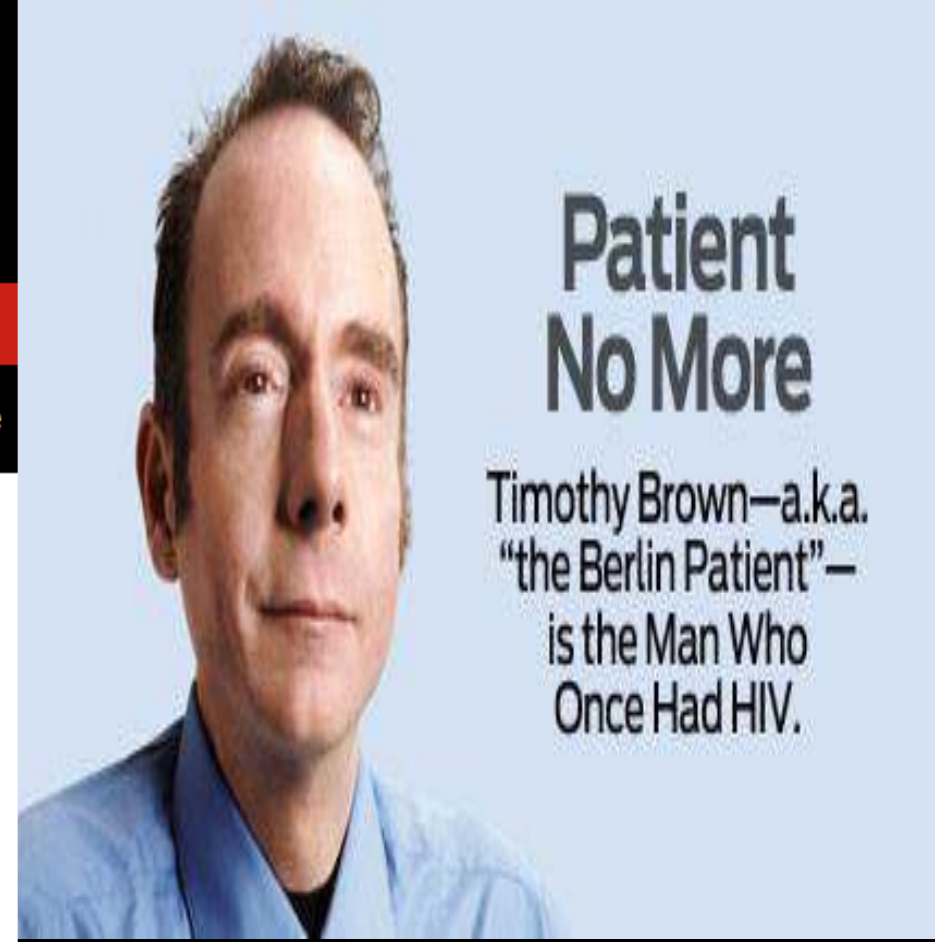


0

Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS

JA Levy, AD Hoffman, SM Kramer, JA Landis, JM Shimabukuro, LS Oshiro

Science 24 Aug 1984:
Vol. 225, Issue 4664, pp. 840-842
DOI: 10.1126/science.6206563



Teşekkür ederim

Adherence to Antiretroviral Therapy Results from the ACTHIV-IST

Dilek Yildiz Sevgi,¹ Alper Gunduz,¹ Ozlem Altuntas Aydin,² E
Hayat Kumbasar Karaosmanoglu,² Nuray Uzun,¹ Mucahit Yemisen,³

Abstract

Maintaining optimal adherence to antiretroviral therapy (ART) is essential for the control of HIV infection. The aim of this study is to explore ART adherence rates in a total of 263 HIV-infected patients followed up by the ACTHIV-IST (Adherence to ART in Turkey) Group affiliated with four tertiary hospitals. The study population included patients 18 years of age or older who were on ART for over 12 months. Adherence was assessed by the medication possession ratio (MPR) calculated for each patient using data (a list of all drugs dispensed within the previous year for that patient) obtained from pharmacy medication records. In addition, patients completed a self-report questionnaire addressing missed doses and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) adherence questionnaire. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Cerrahpasa Medical Faculty. Patient ages ranged from 19 to 71 years. Two hundred and thirty-one patients were male (88%). Two hundred and twenty-four patients (85%) had optimal adherence (MPR \geq 95%). During the course of ART, 236 patients (90%) reported no missed doses in the past 4 days of their treatment, whereas 206 patients (78%) reported no missed doses in the past month. Simply forgetting was the most common reason for nonadherence. MPR was associated with virologic rebound. Major factors affecting adherence were being female, taking antituberculosis drugs, having an opportunistic infection, being able to take all or most of the medication as directed, and being aware of the need to take medication exactly as instructed to prevent the development of drug resistance. Adherence to ART measured by MPR and self-report surveys is relatively high in Turkey when compared with other countries, which probably led to high ART success rates.

Keywords: ART adherence, HIV, Turkey

En az 1 yıldır tedavi alan 263 hasta
MPR, ACTG, Geri bildirim
Tedavi bağlılığı: %85
En sık neden unutmak
Olumsuz ilişki:
Kadın, fırsatçı infeksiyon, antitbc, ek
ilaç kullanımı
Olumlu ilişki:
İlacı kullanabileceğinden emin
olma, ilacı almadığında direnç
gelişebileceğinin farkında olma