

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**HIV ile infekte hastalarda R7V
antikorlarının ELISA yöntemi ile
saptanması**

YÖRÜK DİVANOĞLU

DANIŞMAN
PROF.DR.GÜLDEN YILMAZ

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ABD/
MİKROBİYOLOJİ

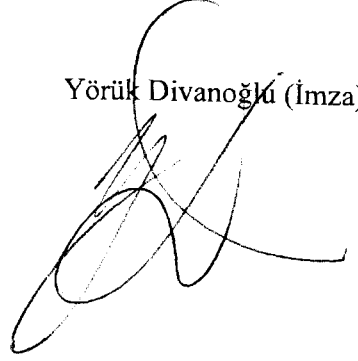
İSTANBUL-2006

İ.Ü. Kütüphane ve Dok. D. Eşk.	
Dem. No:	48230
Sıra. No:	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Yörük Divanoğlu (İmza)



İTHAF

Yaşamımda sevmekten hiç vazgeçmeyen, sevmekten hiç vaz geçmeyeceğim rahmetle andığım annem *Reyan Divanoğlu*, benden hiçbir şeyi esirgemeyen, olmak istediğim insan olan rahmetle andığım babam *Doğanay Divanoğlu* ve herşeyiyle sonsuz gurur duyduğum sevgili kardeşim *Efe Kardaş Divanoğlu*'na ...

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi, deneyim ve sabırlarından yararlandığım başta değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kemal Altaş ve değerli danışman hocam Prof. Dr. Gülден Yılmaz olmak üzere, Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Yaşar Bağdath, Prof. Dr. Müzeyyen Mamal Torun, Prof. Dr. Mustafa Samastı, Prof. Dr. Salih Türkoğlu, Prof. Dr. Bekir Kocazeybek, Prof. Dr. Ayşen Gargılı ve Doç. Dr. Gökhan Aygün'e sonsuz teşekkürü borç bilirim. İlk günden itibaren eğitimimde emeği geçen Uzm. Dr Kenan Midilli'ye sonsuz sabrı, bilgeliği, her konuda değerli rehberliği için sonsuz minnet duygularımı sunarım. Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma ve bana emeği geçen tüm uzmanlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım süresince beni hiç yalnız bırakmayan hiçbir yardımını esirgemeyen sevgili Msc. Gökhan Murat Sağlam' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN.....	III
İTHAF.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	44

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Sağlık Bakanlığı 2005 Aralık ayı verilerine göre Türkiye'de HIV/AIDS vakalarının yıllara göre dağılımı (35).

Tablo 2: Sağlık Bakanlığı 2005 Aralık ayı verilerine göre bulaşma yollarına ve cinsiyete göre HIV/AIDS vakalarının dağılımı (34)

Tablo 3. Nükleosid Revers Transkriptaz inhibitörleri (10)

Tablo 4. Nükleosid Olmayan Revers Transkriptaz inhibitörleri (10)

Tablo 5. Proteaz inhibitörleri (10)

Tablo 6: 180 HIV ile infekte hastada R7V antikorlar sonuçları

Tablo 7: Çalışmaya alınan 4 ayrı grubun alt 3 gruplarının kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırmalı olarak istatistiki anlam değerleri

Tablo 8: HIV ile infekte hastalarda CD4 sayıları ve viral yüklerine göre AIDS gelişme oranları (26,41)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Immatur HIV'in şematik yapısı

Şekil 2. Olgun HIV'in şematik yapısı

Şekil 3: R7V epitopunun şematik gösterimi (17)

ÖZET

Divanoğlu Yörük. HIV ile infekte hastalarda R7V antikorlarının ELISA yöntemi ile saptanması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2007.

HIV ile yapılan çalışmalar arttıkça HIV virusunun prognozunda bazı faktörlerin oldukça etkili olduğu kabul görmüştür. Bu faktörlerden biri; virusun yaşam döngüsü esnasında ortama bıraktığı 7 aminoasitten oluşan (RTPKIVQV), heptamer bir peptid ve beta-mikroglobülin derivesi olan ve R7V adını alan hücresel bir epitoptur. HIV virusu oldukça geniş bir genomik değişkenliğine sahip olmasına rağmen bütün HIV varyantları R7V epitopunu gelişme aşamasında salmaktadırlar. Bazı hastalar bu epitoplara karşı R7V antikorları üretirler. Bu hastalar üzerinde yapılmış olan çalışmalar bu hastaların non-progresif HIV hastaları olduklarını ortaya koymuştur.

Bu hastalardan izole edilen R7V antikorları, coğrafi olarak nerden izole edilmiş olursa olsun veya hangi genomik mutant olursa olsun, ister dirençli ister dirençsiz bütün HIV viruslarını nötralize etme özelliğine sahiptirler. Bu antikorlar koruyucudurlar. Buna dayanarak hastalığın seyrinin ilerleme hızının tahmini için HIV'li hastalarda R7V antikor varlığını saptayan testler kullanıma sunulmuştur. Bu testlerle yapılan çalışmalar sonucu ortaya 2 tip HIV hastası çıkmıştır. Bunlardan birinci grup R7V antikorları bulunmayan gruptur. Bu gruptaki hastalarda AIDS hastalığı normal ilerlemesini sürdürmüş yani CD4+ hücrelerinin sayılarında düzenli bir düşüş ve viral yükte bir artış görülmüştür. İkinci hasta grubunda ise R7V antikorları varlığı saptanmış olanlardır ki bunlara non-progressor denir. Bu hastalarda 10 yıldan uzun süredir HIV virusu bulunmuş ancak immün yetersizlik gözlemlenmemiş ve hastalığın asemptomatik kaldığı gözlemlenmiştir. Bu veriler ışığında R7V antikorları varlığının hastalığın non-progressionu ile doğrudan ilintili olduğu düşünülmektedir.

Bizde bu çalışmada, uzun süre tedavi almış ve viral yükleri 50'nin altına inmiş hastalar, tedavi almış ancak bir süre sonra direnç geliştirmiş hastalar, viral yükleri 100.000'in üzerinde bulunmuş naif hastalar ve en önemlisi tedavi almamış lakin viral yükleri uzun sürelerce düşük kalmış hasta gruplarında R7V antikorlarının taranmasını amaçladık.

Anahtar Kelimeler: R7V, HIV, Aşı, HIV progresyon, Hücresel antijen

ABSTRACT

Divanoğlu Yörük . Detection of R7V antibodies in HIV infected patients using ELISA. İstanbul University, Institute of Health Science, Microbiology and Clinical Microbiology Department. İstanbul. 2007.

According to the previous studies it has been suggested that some factors are quite influential on the prognosis of HIV.

One of these factors is a cellular antigen called R7V which is a peptid consisting 7 aminoacides (RTPKIVQV) and is a derivative of the beta-microglobulin. Despite of the substantial genomic variability, all the HIV variants produce this peptid. Some patients develop an anticore against R7V which is also called R7V antibodies, and the studies related to those patients indicate that these are the non-progressors HIV patients.

It has been demonstrated that anti-R7V antibodies obtained from HIV-positive patients have the potencial of neutralising all strains of HIV, independantly from geographical origin, genotype, phenotype even if resistant to anti-retroviral drugs. In this way these antibodies are concluded to be protective.

Based on these findings it has been developed and lanched to the market several kits determining the progression of the HIV infection according the presence of R7V antibodies. Epidemiological and clinikal data has clearly demonstrated that there is 2 sort of HIV patients. One for the patients not having the antibodies, whos viral loads has been increased and the amount of CD4+ cells has been decreased regularly. Second for the group who has developped antibodies, who has been carring the virus more than 10 years who are also called the non-progressors.

According to the present datas it will be quite reasonable to invastigate the relationship between the presence of R7V antibodies and the progression of HIV infection.

The aim of this study was to show whether there is a correlation between the presence of R7V antibodies with the viral load which is an accepted prognostic marker.

Key Words: R7V, HIV, Vaccine, HIV progression, Cellular antigen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde ender rastlanan *Pneumocystis jiroveci* (carinii) pnömonisi ve Kaposi sarkomu vakalarının normalden fazla tespit edilmesi ile yeni bir sendrom tanımlanmıştır. Bu enfeksiyonlar tedaviye iyi cevap vermemekte ve hastalık ölümle sonuçlanmaktaydı. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir sendrom olduğu konusunda birleşerek bu yeni tabloya "AIDS" (Acquired Immune Deficiency Syndrome yani edinilmiş bağışıklık yetersizlik sendromu) adını vermişlerdir.(1,30,32,33,39,42) 1983 yılında AIDS' e neden olan virüs iki ayrı grup tarafından bağımsız olarak saptanmış ve etkene farklı isimler verilmiştir.(Lenfadenopati ilişkili virus, İnsan T Lenfosit virusu (HTLV III).1986 yılında Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi AIDS etkeni olan bu retrovirusü HIV (Human Immunodeficiency virus yani insan bağışıklık eksikliği virüsü) olarak adlandırmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaygın olan tip HIV-I iken batı Afrika'da seropozitif asemptomatik bireylerden izole edilen yeni subtip HIV-II olarak adlandırılmıştır. HIV-I ve HIV-II oldukça benzer yapıda olmakla birlikte genetik düzeyde farklılıkları mevcuttur. HIV-I ve HIV-II suşlarının birçok biyolojik özelliklerinde farklı olduğu saptanmıştır. Örneğin HIV-II, HIV-I' e göre seksüel yolla 3 kez, vertikal yolla 10 kez daha az bulaşma olasılığına sahiptir. HIV-2 bağışıklık sistemini baskılayarak AIDS oluşturmaya rağmen infekte bireylerde rastlanan serbest virus miktarı HIV-1de saptanan miktardan oldukça azdır. Ancak her iki subtip arasında kor ve polimeraz proteinleri çapraz reaksiyon göstermektedir. (33)

HIV Yapı ve Özellikleri:

HIV, Retroviridae ailesinden lentivirus alt grubundandır. İnfeksiyöz virion yapısı iki adet birbirinin aynı olan tek iplikli RNA içerir; yani diploiddir. Retrovirüslerin genomu üç ana yapısal eleman içermektedir:

- "gag" (gruba özgü antijen) geni virion kapsid proteinlerinin öncüllerini,
- "pol (polimeraz) geni birçok virion enziminin öncülerini (proteaz, revers transkriptaz, RNaz H ve integras)
- "env " geni zarf glikoproteinlerinin öncülerini kodlar.

Transkripsiyon transaktivatörü (tat) ve viral ekspresyon regülatörü (rev) virion yapısına girmeyen küçük moleküler ağırlıklı proteinler olup, virus replikasyonunda önemli fonksiyonları vardır. Bunun dışında HIV replikasyonu için gerekli olmayan ve "aksesuar" olarak adlandırılan bazı genler mevcuttur. Vif, vpr, vpx, vpu, nef bunlardandır.(31,33,39,40,42).

Çok kısa olarak AIDS patogenezi CD4 hücre azalması, poliklonal B hücre aktivasyonu ve İmmunglobulin üretiminde artma, immünizasyona karşı hümmoral yanıtta azalma, T ve B hücrelerinin proliferatif yanıtında azalma, hüccresel sitotoksisitenin ortadan kalkması, spesifik sitokinlerin üretiminde değışiklikler olarak özetlenebilir.

Tanıda Enzim İmmun Assay (EIA) testleri en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir ve son yıllarda bu test HIV1/HIV2 için kombine olarak kullanılmaktadır, ayrıca antijen ve antikorlara eş zamanlı olarak saptayacak kitler kullanıma sunulmuştur. Bu test genel olarak uygun biçimde çalışıldığında en az %99,5 duyarlılık %99,8 den daha fazla da özgülüğe sahiptir. Ancak bizim toplumumuzda olduğu gibi hastalık prevalansı düşük olan toplumlarda yalancı pozitiflikler sorun oluşturmaktadır. Bunlar antinükleer antikorlar varlığı, antimitokondriyal antikorlar varlığı, serumun test öncesi ısıyla inaktivasyonu, tekrarlayan dondurup eritme uygulamaları, bazı IgG enjeksiyonları, influenza aşu uygulamaları, bazı maligniteler gibi durumlarda yalancı pozitifliklere yol açtığı bildirilmektedir. Ayrıca HIV (+) annelerden doğan bebeklerde yapılan testlerde varolan antikorların anneden geçen antikorlar olduğu ve ancak 15 ay sonra bebeğe ait antikorlar saptanabildiği bilinmektedir. Bu yüzden bu testler yeni doğanlarda antikor saptamasına dayalı olan testler kullanılamaz. Yeni doğanlarda ve enfeksiyonun erken dönemlerinde veya belirlenemeyen WB test sonuçları elde edildiğinde antijen ve antikora dayalı testler yerine nükleik asitlere dayalı (PCR) testler kullanılmalıdır. Bu yöntem ile HIV RNA'sı veya DNA'sı direkt olarak saptanır.

Bunlar dışında:

- İndirekt İmmunofluoresan Yöntemi
- Radyoimmun Presipitasyon
- Hızlı Latex Aglutinasyon Yöntemi
- Dot İmmun Bağlama ve Diğer Yöntemler

·HIV kültürü

·p24 yakalama yöntemi de kullanılabilmektedir. (31,33,39,40,42,43)

HIV ile ilgili deneyimler arttıkça izlenen vakaların bazıları hastalığa yatkınlık gösterir: viral yüklerinde kısa sürelerde büyük yükselmeler olduğu ve hastaların kaybedildiği gözlemlenirken diğer vaka grubu ise uzun seneler boyunca bu virüsü taşımış, viral yükte kayda değer bir yükselme olmamış ve hastalığın asemptomatik olarak seyir etmiş olduğu gözlemlenmiştir. Bu bilgiler ışığında HIV virusunun prognozunda bazı faktörlerin oldukça etkili olduğu kabul görmüştür. Bu faktörlerden biri; virusun yaşam döngüsü esnasında ortama bıraktığı 7 aminoasitten oluşan (RTPKIVQV), heptamer bir peptid ve beta-mikroglobülin derivesi olan ve R7V adını alan hücresel bir epitoptur. HIV virusu oldukça geniş bir genomik değişkenliğine sahip olmasına rağmen bütün HIV varyantları R7V epitopunu gelişme aşamasında salmaktadırlar. Bazı hastalar bu epitoplara karşı R7V antikorları üretirler. Bu hastalar üzerinde yapılmış olan çalışmalar bu hastaların non-progresif HIV hastaları olduklarını göstermiştir. Bu hastalardan izole edilen R7V antikorları, coğrafi olarak nerden izole edilmiş olursa olsun veya hangi genomik mutant olursa olsun, ister dirençli ister dirençsiz bütün HIV viruslarını nötralize etme özelliğine sahiptirler. Bu antikorlar koruyucudurlar: Buna dayanarak hastalığın seyrinin ilerleme hızının tahmini için HIV'li hastalarda R7V antikor varlığını saptayan tester kullanıma sunumuştur. Bu testlerle yapılan çalışmalar sonucu ortaya 2 tip HIV hastası çıkmıştır. Bunlardan birinci grup R7V antikorları bulunmayan gruptur. Bu gruptaki hastalarda AIDS hastalığı normal ilerlemesini sürdürmüş yani CD4+ hücrelerinin sayılarında düzenli bir düşüş ve viral yükte bir artış görülmüştür. İkinci hasta grubunda ise R7V antikorları varlığı saptanmış olanlardır ki bunlara non-progresör denir. Bu hastalarda 10 yıldan uzun süredir HIV virusu bunmuş ancak immün yetersizlik gözlemlenmemiş ve hastalığın asemptomatik kaldığı gözlemlenmiştir. Bu veriler ışığında R7V antikorları varlığının hastalığın non-progresyonu ile doğrudan ilintili olduğu düşünülmektedir. (17)

Bizde bu çalışmada uzun süre tedavi almış ve viral yükleri 50'nin altına inmiş hastalar, tedavi almış ancak bir süre sonra direnç geliştirmiş hastalar, viral yükleri 100.000'in üzerinde bulunmuş naif hastalar ve en önemlisi tedavi almamış lakin viral yükleri uzun sürelerce düşük kalmış hasta gruplarında R7V antikorlarının taranmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

AIDS, 1980'lerin başında yeni bir hastalık olarak fark edilmiş, önceden bağışıklık sistemleri sağlıklı erişkinlerin bir bağışıklık yetmezlik tablosuyla yaşamlarını kaybettikleri tanımlanmıştır. Bu gözleme dayanarak, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) tanımı yapılmıştır. (1,10,11,29,32,39,42). Bu yıllarda, önceden sağlıklı genç erişkin erkeklerde Pneumocystitis jiroveci (carini) pnömonisi ve Karposi sarkomu görülme sıklığında alışılmışın dışında bir artış belirlenmiştir. Bu enfeksiyonlar destek tedaviye iyi yanıt vermemekte ve hastalık ölümle sonuçlanmaktaydı. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir hastalık olduğu konusunda birleşmişler ve bu yeni hastalığa "AIDS" (Acquired Immune Deficiency Syndrome, Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu) adını vermişlerdir. İlk gözlemlerde hastalığın eşcinsel erkekler arasında yayıldığı sanılmakla birlikte, heteroseksüeller, kadın ve çocuklarda saptanmasıyla, AIDS' in seks ve yaş aramaksızın herkesi etkileyebilecek bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. İlk epidemiyolojik çalışmalarla bu bağışıklık yetmezlik sendromunun bulaşıcı bir mikroorganizmaya bağlı olduğu, etkenin başlıca bulaşma yolunun da kan, kan ürünlerinin transfüzyonu ve cinsel ilişki olduğu belirlenmiştir. (1,10,11,29,32,42)

AIDS etkeni olan virus, 1983 ve 1984 yıllarında farklı merkezlerde, Fransa'da Jean-Claude Chermann laboratuvarında Françoise Barree Sinoussi tarafından ve Pasteur Enstitüsü'nde Luc Montaigner başkanlığındaki ekip çalışmasıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsünde (NIH) Robert Gallo ve arkadaşları tarafından, California Üniversitesinde Jay Lavy ve arkadaşları tarafından saptandı. Gallo'nun ilk izolatının Pasteur Enstitüsü'nden gelen örnekten kontamine olduğu gösterildi, ama sonraki izolatların özgün olduğu belirlenmiştir.(39,42)

Pasteur Enstitüsü'ndeki araştırmacılar virusa lenfadenopatisi olan genç bir eşcinsel erkekte izole ettikleri için "lymphadenopathy associated virus; LAV) adını vermişlerdir. NIH araştırmacıları, T-lenfositlere tropizmi nedeniyle "insan T lenfotropik virusu " (human T lymphotropic virus; HTLV) ; daha önceden bilinen diğer iki HTLV' nin ardından geldiği için HTLV-III adını verdiler. Levy grubu ise "AIDS ile ilişkili retrovirus; ARV" adını vermişlerdir. Elektron mikroskopik çalışmalar bu virusların

retroviruslar içinde lentiviruslarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Uluslar Arası Taksonomi Komitesi Lentivirus olduğu belirlenen bu virüsü İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus; HIV) olarak adlandırmıştır. Daha ileri moleküler biyolojik çalışmalarla HIV' in tipleri, alt tipleri ve genotipleri belirlenmiştir (39,42).

HIV/AIDS ile ilgili çalışmalar, ilk yıllarda çok hızlı ilerlemiştir. Etken virusun tanımlanmasına paralel olarak HIV tarama testleri geliştirilmiştir; 1985 yılından itibaren tüm kan ve kan ürünlerinin HIV yönünden taranması zorunlu hale gelmiştir. Özgül antikorları tarayan bu testlerin özgüllüğü ve duyarlılığı iyileştirilerek daha ileri kuşakları geliştirilmiştir. Serokonversiyon öncesindeki pencere dönemini kısaltmak için antijen araması da eklenmiştir. Moleküler biyolojik tekniklerin de bu dönemde hızlı gelişmesinden yararlanılarak kan bankalarında nükleik asit testlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. İlk dönemdeki hızlı gelişmelere karşın, HIV/AIDS geçen yüzyılda tıbbın çaresiz kaldığı en önemli alan olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, HIV/AIDS ile nükleik asit testlerinin etkin kullanımı, insan ve hasta hakları gibi farklı konularda yeni açılımlar olmuştur (39).

EPİDEMIYOLOJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ - WHO) Aralık 2005 verilerine göre dünyada ortalama 40,3 (36,7 – 45,3) milyon HIV ile enfekte kişi yaşamakta olup, epideminin başından beri 30,9 milyon kişi hayatını bu hastalık nedeni ile kaybetmiştir. 2005 yılı içinde 5 milyon yeni vaka bildirilmiş olup, bu sayılara günde 14 000, dakikada 10 yeni vaka ilave olmaktadır. Tüm HIV enfekte vakaların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde, %89'u da Sahra-altı Afrika, Güney ve Güney-doğu Asya'da görülmektedir. Günümüzde HIV/AIDS hastalığı Sahra-altı Afrika'da birinci, dünyada ise 4. ölüm nedeni olarak bildirilmektedir (11). SSCB'nin parçalanması ile meydana gelen değişimlerle Doğu Avrupa ülkeleri ve Rusya'da HIV enfeksiyonunun süratle yayıldığı görülmektedir. Dünya nüfusunun 1/5'inin yaşadığı Çin'de, özellikle damar içi uyuşturucu madde kullananlar arasında HIV pozitiflik oranının kısa sürede yükselerek %70'lere ulaştığı saptanmıştır. HIV/AIDS hastalığı, tanımlandığı 1980'li yılların başlarında "korunmasız yapılan eşcinsel temas ile bulaşmaktadır" diye bilinirken,

1990'lı yıllarından beri en sık korunmasız yapılan heteroseksüel cinsel temas ile, ikinci sıklıkta damar içi madde kullananların ortak paylaştığı enjektör ile, üçüncü sıklıkta ise korunmasız yapılan eşcinsel temasla bulaşmaktadır (5,11). Eğer korunma ve tedavi gibi konularda gerekli adımlar atılmaz ise, 2005 yılı sonunda 40,3 milyon olan hasta sayısının 2010 yılında 110 milyona çıkacağı, HIV/AIDS hastalığından ölenlerin sayısının ise 2020 yılına kadar hastalığın en yaygın olduğu 45 ülkede 68 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. İlk vakaların görüldüğü Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 1994 yılından beri her yıl tanı konan yeni vaka sayıları bir önceki yıldan fazla değil iken, Hindistan, Afrika gibi ekonomik seviyeleri düşük ülkelerde vaka sayıları katlanarak artmaktadır. Bu farklılığın esas nedeninin eğitimden kaynaklandığı düşünülmektedir, çünkü gelişmiş ülkeler etkin eğitim programları ile hastalığı ve korunma yollarını halkına öğretebilmeyi başarmış gözükmemektedir. Eğitimde bir diğer önemli faktörde mali güçtür. Gelişmekte olan ülkeler kısıtlı bütçeleri ile giderek artan sayıdaki hastalarını tedavi için gerekli masrafı yapmakta zorlanırken, beraberinde eğitim programlarını yürütememektedirler. Bazı Asya ülkelerinin hükümetleri eğitime finansal kaynaklar ayırmışlar ve özellikle Malezya ve Tayland'da geniş kapsamlı HIV eğitim kampanyaları düzenlenmiştir. Şu ana kadar elde edilen ilk sonuçlara göre HIV/AIDS bu iki ülkede Filipinler ve Endonezya kadar hızlı yayılmamaktadır, ancak hastalığın pencere dönemi ve kişilerin davranış değişikliklerinin değerlendirilmesi net olarak yapılamadığından kesin sonuç elde edilememektedir. (11)

HIV/AIDS'İN BULAŞMA YOLLARI:

Cinsel yolla bulaşma: HIV enfeksiyonunun en önemli bulaşma yolu cinsel temasıdır. Korunmasız yapılan her türlü cinsel temasla (vajinal, oral, anal) bulaşabilmektedir. Bulaşma için HIV pozitif kişi ile yapılan tek bir cinsel temas bile yeterlidir, cinsel temas sayısı arttıkça bulaşma olasılığı artmaktadır. Yapılan araştırmalar, yaptıkları doku hasarı nedeniyle cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların varlığının HIV enfeksiyonunun bir kişiden diğerine geçişini 2 – 9 kez artırdığını göstermiştir. Cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların çoğu zaman doğru ve erken tedavi edilebildiği Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerindeki HIV enfeksiyonu görülme sıklığı Afrika ülkeleri ile kıyaslandığında bu ilişki daha net olarak görülebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yeterli tanı ve tedavi olanaklarının cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonlar

lehine kullanılması ile hem bu hastalıkların yayılması kontrol edilebilmekte, hem de HIV enfeksiyonunun geişı azaltılmaktadır.

Hastalığın tanımlandığı 1980'li yılların başlarında en sık rastlanan bulaşma yolunun korunmasız yapılan homoseksüel cinsel temas olduğu bildirilirken, bugün HIV'in %60-65 oranında korunmasız yapılan heteroseksüel cinsel temas ile bulaştığı bilinmektedir (9,11,29,30,32,40).

Kan ve kan ürünleri ile bulaşma: Kanda virüsün yoğun miktarda bulunması nedeni ile, virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleri ile hastalık bulaşabilmektedir. 1985 yılında HIV'e karşı yapılan antikor testlerinin bulunması ile dünyanın her yerinde kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce HIV yönünden test edilmesi zorunlu bir hale getirilmiştir. Ülkemizde 1987 yılından beri tüm kan ve kan ürünlerine antikor testi yapıldıktan sonra hastaya verilmektedir. Bu nedenle 1987 yılından beri kan ve kan ürünleri ile olan bulaşma azalmıştır. Ancak hastalığın 10–12 hafta süren pencere döneminin olması ve acil durumlarda test yapılmadan kan ve kan ürünlerinin kullanılabilmesi azda olsa (% 0.03) bu yolla geçiş olabileceğini göstermektedir. (11)

Anneden bebeğe bulaşma: HIV gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirme ile bebeğe geçebilmektedir. Bu olasılık % 20-30'dur. Ancak HIV pozitif anne gebeliği süresince antiretroviral ilaçlardan tek ilaçla tedavi alırsa bu oran %8-11, ikili kombine tedavi alırsa %2-6, üçlü kombine tedavi alırsa %1-2'lere kadar düşürülebilmektedir. HIV enfekte gebenin doğumu 38. haftada sezaryen ile yapılmalıdır. Bebeğin doğumdan sonra belli süre tedavi alması, hekim kontrolü altında olması gerekmektedir. Emzirme ile HIV bebeğe bulaşabileceğinden, anne bebeğini emzirmemelidir. HIV birçok vücut sıvısında bulunmasına rağmen sadece kan, kadın ve erkeğin cinsel salgıları ile bulaşabilmektedir. Dokunmak, el sıkışmak, sarılmak, aynı yerde oturmak, aynı saunayı, havuzu, banyoyu, tuvaleti paylaşmak, aynı tabağı, bardağı, çatalı, kaşığı kullanmak, aynı giysileri giymek, telefon kulaklığı, gözyaşı, ter, tükürük, sivrisinek, böcek, arı sokması ile HIV bulaşmamaktadır. (11)

TÜRKİYE'DE HIV/AIDS

Tüm dünyada HIV/AIDS vakalarının hızla arttığı gözlenirken Türkiye'nin bu salgının dışında kalması beklenmemektedir. Ülkemizde ilk defa 1985 yılında bir HIV pozitif hasta ve bir AIDS gelişmiş hasta bildirilmiş, daha sonra her yıl HIV/AIDS vakalarının sayılarında giderek artma gözlenmiştir. Ülkemizde Aralık 2005 T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2254 HIV/AIDS vakası vardır. Bunların 588'i AIDS basamağına ulaşmış, 1666 kişi ise HIV infektidir (Tablo 1). Ancak özellikle cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar konusunda kişilerin sağlık kurumlarına yeterli başvurularının olmaması, kayıt sistemlerinin yeterli çalışmaması, bu sayının gerçekleri yansıtmadığını düşündürmektedir. (35)

Türkiye'de en sık 20-49 yaş arası HIV/AIDS vakalarına rastlanmaktadır ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında %68.6 erkek, %31.4 kadın olduğu gözlenmektedir. Türkiye'deki bulaş yollarına göre HIV/AIDS vakaları incelendiğinde; %52,4 heteroseksüel cinsel temas, %8,1 eşcinsel temas, %5,1 damar içi madde bağımlıları, %1,9 transfüzyon alanlar, %1,8 anneden bebeğe geçiş, % 0,4 hemofili hastaları ve %29,8 ise bilinmeyenlerden oluştuğu görülmektedir. %29.8 gibi büyük bir oran eksik bildirimi göstermektedir ki bu da epideminin boyutunu öğrenmedeki güçlüğü gözler önüne sermektedir. (Tablo 2) (35)

Tablo 1: Sağlık Bakanlığı 2005 Aralık ayı verilerine göre Türkiye'de HIV/AIDS vakalarının yıllara göre dağılımı (35).

Yıllar	Vaka	HIV (+)	Toplam
1985	1	1	2
1986	2	3	5
1987	7	27	34
1988	9	26	35
1989	11	20	31
1990	14	19	33
1991	17	21	38
1992	28	36	64
1993	29	45	74
1994	34	52	86
1995	34	57	91
1996	37	82	119
1997	38	105	143
1998	29	80	109
1999	28	91	119
2000	46	112	158
2001	40	144	184
2002	48	142	190
2003	52	145	197
2004	47	163	210
2005	37	295	332
Toplam	588	1666	2254

Günümüzde uygulanan tedavi, erken başlandığı zaman daha etkili olmakta ancak ekonomik olarak büyük yük getirmektedir. Hastaların tedavi giderleri Sağlık Kurulu raporu ile belgelenmesi halinde, 657 sayılı yasaya bağlı memurların, SSK kapsamındaki işçilerin, yeşil kart sahiplerinin ve Bağ-Kur'luların karşılanmakta ise de, bu tip tedavi olanağı olmayan hastalar tedaviden yararlanamamaktadır. Özel sigorta şirketleri ise ödeme yapmamaktadır. Türkiye'de kısıtlı sayıdaki olgunun tedavisi konusunda yaşananlar, gelecek için alınacak önlemlere ışık tutmalıdır. (35)

Tablo 2: Sağlık Bakanlığı 2005 Aralık ayı verilerine göre bulaşma yollarına ve cinsiyete göre HIV/AIDS vakalarının dağılımı (34)

Bulaş yolu	Erkek	Kadın	Toplam
Homo/biseksüel cinsel temas	182	0	182
Damar içi madde bağımlıları	105	9	114
Homo/biseksüel cinsel temas+ damar içi madde bağımlıları	5	0	5
Hemofili hastalığı	10	0	10
Transfüzyon yapılanları	25	16	41
Heteroseksüel cinsel temas	661	519	1180
İnfekte anneden bebeğe	21	20	41
Nozokomial bulaşma	8	2	10
Bilinmeyenler	530	141	671
Toplam	1547	707	2254

KORUNMA

HIV/AIDS'de henüz tam kür elde edilebilecek tedavinin olmayışı ve aşı çalışmalarının da devam ediyor olması nedeni ile hastalığın yayılmasının kontrolünün zor olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yaşam kalitesini artırıp, yaşam süresini uzatan tedavilerin ve fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla olması, kullanım güçlükleri ve yüksek maliyetli olması erken dönemde HIV/AIDS' e özel bir önemin verilmesini ve hastalıkla ilgili eğitimlerin, bilgilendirmelerin hızla yapılmasını kaçınılmaz kılmaktadır. Korunma, virüsün cinsel yolla, kan yolu ile ve anneden bebeğe geçişi önleme esasına dayanmaktadır. (9,11,28,40)

Cinsel yolla bulaşa karşı korunma: En sık bulaşma cinsel temasla olduğu için bu yolla korunma büyük önem taşımaktadır. Cinsel aktiviteden tamamen kaçınarak veya partnerine sadık kalıp, tek eşli yaşayarak kesin olarak HIV enfeksiyonunun bulaşması önlenilmektedir. Cinsel temas sırasında prezervatif kullanılmasının koruyuculuğu, kondomun lateks olması, doğru ve devamlı kullanılması, yırtık veya delik olmaması kaydıyla ispatlanmıştır. Kadınlar için özel olarak hazırlanmış kondomlar da doğru ve

devamlı kullanımda etkili olmaktadır. HIV/AIDS'in cinsel yolla bulaşmasını engellemeye yönelik önlemler aslında cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonlara karşı korunmada da etkili olan yöntemlerdir. HIV/AIDS' e karşı korunmada önerilen lateks kondomlar aynı zamanda sifiliz, bel soğukluğu, genital siğil, hepatit B gibi hastalıklardan da korunmayı sağlamaktadır. Araştırmalar göstermektedir ki cinsel yolla bulaşan diğer infeksiyonların önleminin alınması HIV/AIDS'den korunma yönünden de önem teşkil etmektedir. (11)

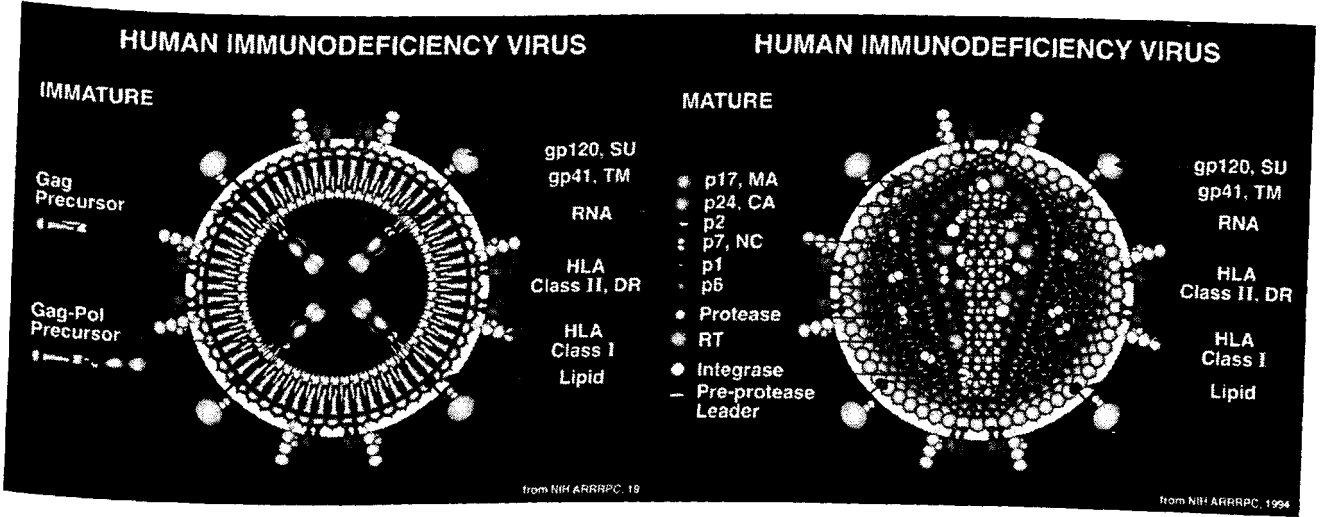
Kan ve kan ürünleri ile bulaşmaya karşı korunma: 1985 yılında antikor testlerinin bulunması ile kan ve kan ürünleri hastaya verilmeden önce HIV yönünden taranmaya başlamıştır. Bu bir yasal zorunluluk olup, 1987 yılından beri de ülkemizde kan ve kan ürünleri HIV yönünden test edilmektedir. Damar içi madde kullanımı alışkanlığının önlenmesi, tedavi edilmesi, ortak enjektör kullanımı risklerinin anlatılması bu grup hastalarda HIV bulaşma riskini azaltmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde devlet tarafından temiz enjektör dağıtım programları uygulanmakta ve önemli ölçüde başarı sağlandığı bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde enjektör paylaşımının azaldığı, steril iğne alınışında ve iğne temizleme işlemlerinde artma gözlemlendiği saptanmaktadır. (11)

Anneden bebeğe geçiş için korunma: Anneden bebeğe geçişte önemli olan HIV prevalansı yüksek olan bölgelerde doğurganlık yaşındaki ve HIV infeksiyon riski belirlenmiş olan kadınlara tüm bulaşma yollarını öğretebilmektir. Eğer kadın HIV pozitif ise doğum kontrol yöntemleri öğretilmeye çalışılmaktadır. Buna rağmen gebe kalan HIV pozitif kadınlara erken dönemde kürtaj yapılması pek çok ülke tarafından kabul edilmektedir. Eğer anne adayı bebeği doğurmakta ısrarlı ise gebeliğin belli ayında anneye, doğumdan sonra da bebeğe tedavi başlanmakta ve hasta yakın takibe alınmaktadır. Anne sütü ile virüsün geçişi gösterildiğinden annenin bebeği emzirmemesi önerilmektedir. (11)

Sağlık personelinin korunması: Sağlık personeli hastanın hikayesi ve fizik muayene ile infekte hastaları ayırt etme şansına sahip olmadıklarından tüm hastaların kan ve diğer vücut sıvılarını potansiyel infekte kabul ederek standart önlemlere uyarak çalışmalıdırlar. Hastalara uygulanan tüm girişimsel işlemler sırasında eldiven mutlaka kullanılmalı, işlem bittikten sonra eldiven değiştirilmeli ve

eldivenler çıkartıldıktan sonra eller hemen sabun ve su ile yıkanmalıdır. Eğer eller veya diğer cilt yüzeyleri hastanın kanı ya da diğer vücut sıvıları ile kontamine olursa derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. İğne batmasını engellemek için iğneler kullanıldıktan sonra plastik kılıfları tekrar takılmamalı, iğneler enjektörden çıkartılmamalı, eğilip bükülmemelidir. Yapılan bir işlem sırasında kan veya diğer vücut sıvılarının sıçrama olasılığı söz konusu ise ağız, burun ve gözleri korumak amacı ile maske ve gözlük takılmalı, diğer vücut yüzeylerine bulaşmayı önlemek için koruyucu önlük giyilmelidir. (11)

HIV Yapı ve Özellikleri:



Şekil 1. Immatur HIV'in şematik yapısı

Şekil 2. Olgun HIV'in şematik yapısı

(NIH ARRRPC' den 1994)

(NIH ARRRPC' den 1994)

Tipik bir Retrovirus olan HIV infeksiyöz virion yapısı pozitif polariteli iki adet birbirinin aynı olan tek iplikli RNA içerir; yani diploiddir. HIV proteinleri " proviral " DNA'dan kopyalanan m-RNA'lar tarafından kodlanır. HIV'in hücreleri infekte etmesinden sonra erken dönemde virion RNA'sı revers transkriptaz enzimi tarafından linear çift iplikli DNA haline çevrilir ve her iki ucunda "long terminal repeat"ler (LTRs) yer alır. Bu linear viral DNA hücre genomuna integre olarak "provirus " yapısını oluşturur. Genomik viral RNA ve m-RNA'lar proviral DNA'dan hücresel polimeraz II enzimi yardımı ile sentez edilir. Elektron mikroskopik incelemede HIV partikülleri dondurma

külahı şeklinde silindirik bir özyapı içerir ve bu görünümü ile diğer retroviruslardan ayrılır. Virion nükleokapsid yapısı 100 nm büyüklüğünde olup, ikozohedral bir yapı içerir. Nükleokapsid yapısı zarflarla çevrilidir. HIV partikülünün membranında 72 adet çıkıntı şeklinde zarf peplomerleri yer alır. Virionun en büyük moleküler ağırlığına sahip (gp 160) bu çıkıntıların her biri 9–10 nm uzunluğunda olup ovoid distal uçları 14–15 nm'dir. Zarf glikoproteini olarak bilinen gp 160 iki kısımdan oluşur. Bunlar yüzeyde serbest olarak bulunan gp 120 (surface = SU), yüzey ve membrana gömülü olarak bulunan gp 41 (transmembrane = TM) glikoproteinleridir. Gp 120 HIV'in hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunması ve birleşmesinde rol oynar. Bu reseptör T4 hücrelerinde bulunan CD4 reseptörüdür ki bu kademe virusun konak hücreyi infeksiyonundaki ilk kademedir. Transmembran proteini olan gp41 virusun hücre içerisine girişinde membranlar arası füzyon yapma özelliğine sahiptir. (Şekil1, Şekil 2, 33)

HIV zarf yapısının, hücre plazma membranında bulunan fosfolipidlerden farklı olduğu görülür. Viral zarfta bulunan kolesterol ve lipid içeriği hücre membranından 2–3 misli daha fazladır. HIV 'in konak hücreden tomurcuklanma ile olgunlaşması sırasında zarf yapısına B2 – mikroglobulin, insan lenfosit antijeninin alfa ve beta zincirleri eklenir. Zarfta bulunan bu hücre proteinlerinin virus replikasyonu ve patogeneizde ne derece rol oynadıkları tam olarak bilinmemektedir. (6)

Retrovirüslerin genomu üç ana yapısal gen içermektedir:

- "gag" (gruba özgü antijen) geni virion kapsid proteinlerinin öncüllerini,
- "pol (polimeraz) geni birçok virion enziminin öncülerini (proteaz, revers-transkriptaz, RNaz H ve integras)
- "env " geni zarf glikoproteinlerinin öncülerini kodlar.

Transkripsiyon transaktivatörü (tat) ve viral ekspresyon regülatörü (rev) virion yapısına girmeyen küçük moleküler ağırlıklı proteinler olup, virus replikasyonunda önemli fonksiyonları vardır. Bunun dışında HIV replikasyonu için gerekli olmayan ve "aksesuar" olarak adlandırılan bazı genler mevcuttur. Vif, vpr, vpx, vpu, nef bunlardandır. (1,22,32,33,39,42)

HIV' in gen ve proteinleri:

- **gag** p55 Virion kor proteinlerinden 4 yapısal proteini kodlar:

- 1- MA(p17) matrix,
- 2- CA(p24) kapsit,
- 3- NC(p9) nükleokapsit
- 4- P6'nın öncül poliproteini

- **pol** p160 3 ana virion enzimatik komponentleri olan:

- 1- PR(p10) proteaz
- 2- RT,RNaseH(p51/66) reverstranskriptaz
- 3- IN(p32) integras

- **env** gp160 Zarf glikoproteinin öncüllerini sentezler

- 1- SU(gp120) yüzey antijeni: CD4 reseptörüne bağlanma.
- 2- TM(gp41) : Transmembran

- **tat** p14 Transkripsiyon transaktivatörü, viral mRNA üretimini düzenler

- **rev** p19 Posttranskripsiyonel transaktivatörü

- **vif** p23 Viral infektivite faktörü, virionun toparlanmasını ve viral DNA sentezinde etkili

- **vpr** p15 Virion proteini, replikasyon hızını yönetir

- **nef** P27 T hücre aktivasyonunu etkiler, MHC sınıf 1 ve CD4 ekspresyonunu azaltır virion infektivitesini etkiler

- **vpu** p16 Virus salınımını etkiler

-- **vpx** p16 Virion proteini

- **Sadece HIV I'de vardır**

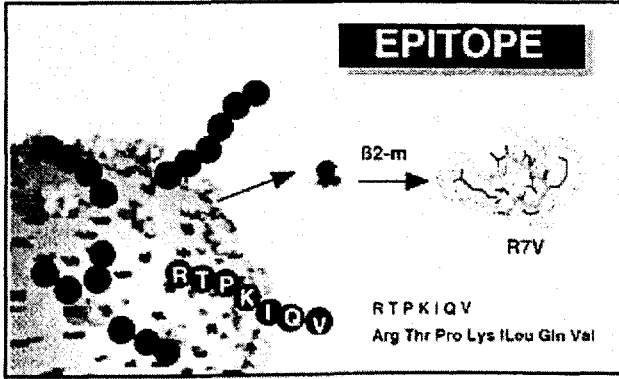
-- **Sadece HIV II'de vardır (22)**

Bunlar içinde gp120 CD4+ hücrelere afinitesi ile, p66 reverse transkriptaz aktivitesi ile p24 de kuvvetli antijenite göstermesi ve virusun çekirdeğini oluşturması ile

özelleşmiştir. Bunlar dışında da reglatuvar ve aksesuar başlıkları altında genler tanımlanmıştır. (22,39,42)

R7V:

HIV ayrıca gelişme aşamasında 7 aminoasitten oluşan (RTPKIVQV), heptamer bir peptid ve beta-mikroglobülin derivesi olan ve R7V adını alan hücresel bir epitopa sahiptir. (Şekil 3) HIV virüsü oldukça geniş bir genomik değişkenliğine sahip olmasına rağmen bütün HIV varyantları R7V epitopu gelişme aşamasında oluşmaktadır(17).



Şekil 3: R7V epitopunun şematik gösterimi(17)

I. HIV İNFEKSİYONUNUN KLİNİK SEYRİ

HIV enfeksiyonunun doğal seyri yedi evreye ayrılarak incelenmektedir.

1. Virüsün bulaşması
2. Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV enfeksiyonu)
3. Serokonversiyon (Antikor oluşması)
4. Asemptomatik Dönem
5. Erken Semptomatik Dönem
6. Geç Semptomatik Dönem (AIDS)
7. İleri Evre

1. Virüsün Bulaşması:

HIV/AIDS esas olarak üç önemli yolla bulaşır. (11,22,29,34,39,40)

- a. Cinsel yolla bulaşma
- b. Kan ve kan ürünleri ile bulaşma
- c. Anneden bebeğe bulaşma

2. Primer HIV enfeksiyonu: (Akut HIV enfeksiyonu)

HIV, vücuda alındıktan 1–6 hafta içerisinde ilk çoğalma döneminde akut enfeksiyona neden olur. Bu dönemde klinik bulgular, HIV enfeksiyonuna özgü değildir ve değişkendir. Semptomlar ve görülme sıklıkları şu şekilde belirtilmektedir: Ateş (%96), lenf bezlerinde büyüme (lenfadenopati) (%74), farenjit (%70), deri döküntüleri (%70), kas veya eklem ağrısı (%54), ishal (%32), baş ağrısı (%32), bulantı ve kusma (%27), karaciğer ve dalak büyümesi (%14), pamukçuk (%12). Bir kısım vakada menenjit, ensefalit gibi sinir sistemi bulgularına rastlanır. Bütün bu bulgular 2-4 hafta içerisinde tedavi gerektirmeden geçer. Akut enfeksiyon döneminden itibaren kişi bulaştıracıdır. (7,10,36)

3. Serokonversiyon:

Virüsün vücuda girişini takiben, vakaların %95'inde 6–12 hafta içerisinde HIV'e karşı antikorlar gelişir. Bu antikorların hastalığın ilerlemesini engelleyici etkileri yoktur, ancak hastalığın teşhisi açısından önem taşırlar. Bu döneme "serokonversiyon dönemi" denmektedir. Antikorlar gelişene kadar geçen sürede, kanda virüs mevcuttur ve hasta bulaştıracıdır. (10,36)

4. Asemptomatik Dönem:

Serokonversiyon döneminden sonra enfekte kişiler "Asemptomatik Dönem"e girerler. Bu dönemde kişilerde hiçbir belirti ve bulgu yoktur, ama bulaştıracıdırlar. Asemptomatik dönem 6,5–13 yıl (ortalama 8–10 yıl) sürer. Ancak vakaların %20-30'u ortalama 1,5–5 yıl içerisinde bir sonraki döneme geçebilmektedir. Bu süreyi etkileyen faktörler; virüsün alınma yolu, hastanın yaşı ve virüsün virülansıdır. Transfüzyon yolu ile alanlarda virüs yükü daha fazla olduğundan süre 6 yıl olmakta, virüsü cinsel temasla alan eşcinsel erkeklerde ise bu süre 10–12 yıla uzamaktadır. Fizik muayene bu dönemde genellikle normaldir. %40–50 vakada fizik muayenede yaygın lenfadenopati saptanabilir. Lenf bezi büyümeleri HIV enfeksiyonu dışında değişik hastalıklarda da görülebilmektedir. HIV enfeksiyonundan olduğunun belirlenebilmesi için lenf bezi büyümelerinin kasık dışında en az iki ayrı bölgede olması, büyüklüklerinin 0.5-2 cm çapında olması ve 3 aydan daha uzun bir süre büyük kalması gerekmektedir. Klinik yönden bu dönem latent bir dönemdir. Ancak

lenfatik dokularda virüs çoğalmaya devam etmekte ve CD4 hücre sayısı progresif olarak azalmaktadır. (8,10,36)

5. Erken Semptomatik Dönem:

Hastalarda ilk kez doktora başvurmalarına neden olan belirtilerin başladığı dönemdir. Halsizlik, baş ağrısı, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, nedeni bulunamayan ateş, bir aydan daha uzun süren ve tedavi edilemeyen ishal, deride pullanmalarla seyreden bir hastalık olan seboreik dermatit, yaygın ve sık herpes virüs enfeksiyonları, ağızda mantar enfeksiyonları en sık karşılaşılan belirti ve bulgulardır. CD4 hücre sayımı ile beraber kandaki virüs miktarını gösteren viral yük tayininin yapılması ve tedavinin bu parametrelere göre planlanması gerekir. (7,10,36)

6. Geç Semptomatik Dönem: (AIDS)

Bu dönemde bağışıklık eksikliği iyice belirgin bir hale gelir, fırsatçı enfeksiyon veya kanserler ortaya çıkabilir. Yaygın kullanımında HIV ile ilgili tüm hastalıklar genel olarak AIDS adı ile anılmakta ise de aslında virus vücuda alındıktan sonra geçirilen tüm dönemler HIV enfeksiyonu, bunun son basamağı da AIDS dönemidir. AIDS 'i belirleyen hastalıklar, bağışıklık sistemi sağlam kişilerde hastalık yapmayan ya da bazı özel durumlarda çok seyrek hastalık yapabilen, parazit, virus ve mantarların neden olduğu bazı enfeksiyon hastalıkları ile, Karposi sarkomu, beyin lenfoması gibi bazı özel tür kanser hastalıklarıdır. Özellikle bu dönemde fırsatçı enfeksiyonların tanısı, tedavisi ve profilaksisi (önleyici tedavisi) önem taşımaktadır. (5,10,27,36)

7. İleri Evre

Gözün retina tabakasının virüse bağlı enfeksiyonu olan sitomegalovirüs (CMV) retinitini görülebilir. Bu evreye gelmiş hastalarda, antiretroviral tedaviye rağmen ortalama 2 yıl içerisinde yeni bir AIDS göstergesi hastalığın ortaya çıkışı engellenememektedir (10,36). HIV ile enfeksiyon yıllar süren inkübasyon dönemini takiben çoğu HIV ile enfekte kişide AIDS ile sonuçlanır. Düşük oranda HIV ile enfekte kişide (%3-5) AIDS gelişmez. Bu hastalara 'non-progresörler-long term survivors-uzun süre yaşayanlar' denir. (10)

II. KLİNİK BULGULAR

1) Deri bulguları

Deri hastalıkları HIV enfeksiyonunun sık karşılaşılan komplikasyonlarındanıdır. AIDS tablosu geliştiğinde ise enfeksiyonlar kronik hal alır ve deride fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir.

A) Derinin enfeksiyon hastalıkları

a) Bakteriyel

b) Viral

c) Parazitik

B) Hipersensitivite reaksiyonları

a) İlaç reaksiyonu (ilaç kullanımı sonrası döküntü)

b) Fotosensitivite (güneşe karşı hassasiyet)

c) Papulosküamöz hastalıklar (sedef vb. hastalıklar)

2) Oral Kavite (Ağız içi) Bulguları

HIV enfeksiyonunun seyri sırasında oral kavitede pek çok lezyon ortaya çıkabilir. En sık karşılaşılan pamukçuk diye de bilinen mantar enfeksiyonudur. En sık etkeni Candida türü mantarlardır. Yutma güçlüğü ve tat alma duyusunda bozukluğa neden olur. (10,22)

3) Gastrointestinal sistem tutulumu

A) Özefagus (Yemek borusu) hastalıkları: AIDS hastalarındaki en sık yakınma yutma güçlüğüdür. Sıklıkla nedeni yemek borusunun mantar enfeksiyonudur. (özefajial kandidiasis) (10,22)

B) Mide, ince barsak bozuklukları: Bulantı, kusma ve karın ağrısı en sık karşılaşılan yakınmalardır. (10,22)

C) Enterokolit: Diare (ishal), AIDS hastalarının yarısından fazlasında, hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkmaktadır ve önemli ölüm nedenlerinden biridir. (10,22)

4) Solunum Sistemi Hastalıkları

HIV enfeksiyonunun seyri sırasında en sık karşılaşılan akciğer hastalığı, *Pneumocystis jirovecii* (carinii) adı verilen bir tür mantara bağlı olarak gelişen pnömonidir. *Pneumocystitis jirovecii* (carinii) Pnömonisi (PCP), ateş, gece terlemesi kilo kaybı, artan öksürük ve nefes darlığı yakınmalarının olduğu bir tablodur. Tedavisinde, trimetoprim-sulfametoksazol isimli antibiyotik kullanılır. Tedavi sonrasında da tekrarlamasını önlemek için aynı antibiyotik daha düşük dozlarda kullanılmalıdır. (5,10,13,22)

HIV ile enfekte hastalarda tüberküloz görülme sıklığı HIV ile enfekte olmayanlara göre daha fazladır. Tüberküloz tedavi süresi 6-12 aydır. Tüberküloz tedavisinde kullanılan bazı ilaçların, HIV enfeksiyonu tedavisi için kullanılan ilaçlarla etkileşimi vardır. Bu konuda dikkatli olunmalıdır. (21)

5) Kalp tutulumu

HIV enfeksiyonu seyri sırasında en sık tespit edilen kardiyovasküler problem kalp zarında sıvı toplanması(perikardiyal effüzyon)dır. (10,22)

6) Hematolojik (kan ve kemik iliği) hastalıklar

Anemi (kansızlık), AIDS hastalarındaki en sık kan hastalığıdır. Hastalığın kendine bağlı olarak görülebileceği gibi mide-barsak sisteminden kan kaybı nedeniyle de görülebilir. Virüsün ana hedefi olan CD4 + lenfositlerin sayısı giderek azalır. (10,22)

7) Sinir sistemi bulguları

HIV sinir sisteminde değişik klinik tablolara neden olabilen bir virustur.

A) Fırsatçı enfeksiyonlar

Toksoplazmoz: *Toxoplasma gondii* adında bir parazitin neden olduğu enfeksiyondur. Hastalarda, ateş, baş ağrısı, tıpkı felçte olduğu gibi kollarda, bacaklarda kuvvetsizlik yakınmaları olur. Tanı için beyin tomografisi kullanılır.

Kriptokokkoz : *Cryptococcus neoformans* adlı mantarın neden olduğu menenjit olan bu tablo AIDS' li hastalarda toksoplazmozis ve lenfomadan sonra üçüncü en sık santral sinir sistemi hastalığıdır.

Sitomegalovirus infeksiyonu: Sitomegalovirus (CMV) infeksiyonu AIDS'li hastalarda çok sıktır. Retinada infeksiyon yapıp körlüğe ve değişik nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. (10,22,32)

B) Fırsatçı kanserler

Beinde Lenfoma: AIDS hastalarının % 5'inde görülür. Hastanın giderek nörolojik fonksiyonlarını kaybetmesine neden olur.

C) AIDS-Demans Kompleksi (AIDS-Bunama Tablosu)

Düşünme, motor ve davranış bozuklukları ile giden bir tablodur. Genellikle HIV infeksiyonun geç evre komplikasyonlarından.

8) Kanserler

A) Kaposi Sarkomu (KS)

HIV ile infekte hastalardaki en sık kanserdir. Patogenezinde "Human Herpes Virus 8" (HHV8) olarak tanımlanan bir virusun rolü vardır. Mor, kırmızı renkli kanser dokusu yüzde, kol ve bacaklarda görülebilir (şekil 4). Tedavisinde kemoterapi ve radyoterapiden faydalanılır. (5,27)

B) Lenfoma

HIV ile ilişkili en sık ikinci kanser lenf hücrelerinden kaynaklanan bir tür kanser olan lenfomadır. Hastalar ateş, kilo kaybı ve büyümüş lenf bezlerinden yakınılır.

C) Anal kanser

HIV ile infekte hastalarda sıktır.

HIV infeksiyonunun progresyonu ile ilintili olduğu bilinen ya da düşünülen faktörler:

- *Human herpesvirus 8*, HIV 'in sadece akut infekte hücrelerde replikasyonunu arttırmakla kalmayıp aynı zamanda latent olarak infekte olan hücrelerde de virusun reaktivasyonunu tetiklediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu bir HHV-8 viral transaktivatörü olan ORF50'nin HIV'in LTR (long terminal repeat)'sinin transaktivasyonu ile ilintili olan tat proteini ile sinerjik etki göstermekte olduğu ileri sürülmüştür. (4)

- *HCV ile ilişkili karaciğer yetmezlikleri* HIV seropozitif hastalarda giderek artan sayılarda ölüme sebep olmaktadır. HIV seropozitif hastalarda HCV infeksiyonlarının seyri normale oranla çok daha hızlı ilerlemektedir ve şu anda bile elimizde HCV'nin HIV ile infeksiyonun progresyonunda önemli bir faktör olduğuna dair değerli kanıtlar vardır. (3,20,24)

- *Selenyum* vücutta nötrofillerin, makrofajların, NK hücrelerinin, T lenfositlerin, ve diğer bazı immün mekanizmaların efektif çalışabilmeleri için gereklidir. Dışarıdan selenyum alımının kanser riskini, oksidatif stresi ve imflamasyonu azaltmada önemli rol aldığı düşünülmektedir. Aynı zamanda selenyumun HIV'e karşı yanıtın oluşmasında etkili olduğu ve HIV progresyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir. (14)

- Normal veya zayıf kadınların sonradan kazanılmış bağışıklık yetmezlik sendromuna yakalanma riskleri obez kadınlara oranla daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun *yükselen vücut ağırlık indeksi BMI (body mass index)* ile orantılı olarak yükselen CD4 hücrelerinin sayısı ile ilintili olduğu düşünülmektedir. Yani yüksek BMI beraberinde düşük HIV progresyonu olasılığını getirmektedir. (23)

- Yapılan çalışmalarda, HIV seropozitif hastalarda *HLA-B5701* tiplerin çoğunda viral yük düşük kalırken *HLA-B5703* olanlarda viral yük daha çabuk artmış veya daha yüksek bulunmuştur. (2,25)

- HIV'in progresyonu ile ilintili olduğu düşünülen diğer faktör ise farklı *KIR haplotipleridir*. Örneğin yapılan çalışmalarda KIR haplotipi A/B olan HIV seropozitif hastaların çoğunda viral yük düşük kalırken, KIR haplotipi A olanların viral yük daha çabuk artmış veya daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın sonuçları arasında istatistiksel olarak bir anlam bulunamamış, buda KIR genotiplendirilmesinin düşük çözünürlükte yapılmış olmasına bağlanmıştır. (37,38)

- *R7V antikorları*: Bazı hastalar bu epitoplara karşı R7V antikorları üretirler. Bu kişiler üzerinde yapılmış olan çalışmalar bunların uzun yıllar AIDS bulguları gelişmeyen non-progresif HIV hastaları olduğunu göstermiştir.

Bu hastalardan izole edilen R7V antikorları, nerden izole edilmiş olursa olsun veya hangi genomik mutant olursa olsun, ister dirençli ister dirençsiz bütün HIV viruslarını nötralize etme özelliğine sahiptirler. Bu antikorlar koruyucudurlar. Dolayısıyla HIV'li hastalarda R7V antikorları varlığını saptayan testler kullanıma sunulmuştur. Bu

testlerle yapılan çalışmalar sonucu ortaya 2 tip HIV hastası çıkmıştır. Bunlardan birinci grup R7V antikorları bulunmayan gruptur. Bu gruptaki hastalarda AIDS hastalığı normal ilerlemesini sürdürmüş yarı CD4+ hücrelerinin sayılarında düzenli bir düşüş ve viral yükte bir artış görülmüştür. İkinci hasta grubunda ise R7V antikorları varlığı saptanmış olanlardır ki bunlara non-progressor denir. Bu hastalarda 10 yıldan uzun süredir HIV virusu bunmuş ancak immün yetersizlik gözlemlenmemiş ve hastalığın asemptomatik kaldığı gözlemlenmiştir. Bu veriler ışığında R7V antikorları varlığının AIDS'in klinik bulgularının gelişmemesi ile doğrudan ilintili olduğu düşünülmektedir. (6,15,16,17,18,19)

III. HIV İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ

HIV infeksiyonunda virüsü ortadan kaldıran bir tedavi henüz yoktur, ancak virüsün çoğalmasını kontrol eden ilaçlar vardır. Bu ilaçların genel adı "Antiretroviral ilaçlar", bu ilaçlarla yapılan tedavi de antiretroviral tedavidir. Tedavi ile HIV ile ilgili şikayetler başlayana kadar geçen srenin uzadığı, CD4+ hücre sayısının yükseldiği ve özellikle yoğun tedavi ile yaşam sresinin uzadığı tespit edilmiştir. Tedaviye başlamada yol gösterecek laboratuvar testleri ise CD4+ T hücre sayısı ve kanda ne kadar virüs bulunduğunu gösteren viral yük testidir. (8,10,18,22,39,41,42)

Antiretroviral tedavide gündeme gelen ilk ilaçlar, "Reverse Transcriptaz" (RT) inhibitörleridir. RT enzimi, virus RNA'sından DNA sentezlenmesinde rol oynayan enzimdir. Bu enzimin inhibitörleri iki grupta toplanmaktadır: Nükleosid RT inhibitörleri (NRTI) ve nükleosid olmayan RT inhibitörleri (NNRTI). Antiretroviral tedavide kullanılabilecek, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış NRTI ilaçlar kullanım dozları, ticari isimleri, farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri ile tablo 3'de, NNRTI ilaçlar tablo 4'te verilmiştir (Tablo 3 ve Tablo 4). İntegrasyondan sonra HIV DNA'sı, transkripsiyon ve translasyona uğrar. Virüsün kor proteini olan bazı proteinler, öncelikle bir poliprotein olarak sentezlenir, daha sonra da viral proteaz enzimi yardımıyla matür protein parçalarına ayrılır. Tedavi hedeflerinden ikincisi de bu enzim olmuştur. Proteaz inhibitörü ilaçlar poliprotein yapının parçalanmasına engel olarak, virüs partiküllerinin immatur kalmasını sağlamaktadır. FDA tarafından onaylanan proteaz inhibitörü ilaçlar, ticari isimleri, dozları, farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri tablo 5'tedir. (Tablo 5) (10,18,22,39,41,42)

HIV infeksiyonunda tedavi, artan bilgi birikimi ve ilaç sayısı nedeniyle gittikçe daha karmaşık bir hale gelmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların ciddi yan etkileri vardır, uygulanan şemalar kompleksdir ve en önemlisi tedavinin uygunsuz yapılması direnç gelişimine neden olmaktadır. Bütün bu nedenlerden ötürü hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında hasta eğitime önem verilmeli, hastalar tedavileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Antiretroviral tedaviye başlanacak hastalarda tedavi öncesi viral yük ve CD4 + hücre sayısı çalışılmalıdır. Hastalıkla ilgili yakınmaları olan hastalar tedavi edilmelidir. Hiçbir şikayeti olmayan hastalar, CD4 + hücre sayıları yüksek ise, tedavi başlanmadan, belli aralıklarla bu testi tekrarlayarak takip edilir.

HIV ile istenmeyen temasa maruz kalan sağlık personeli ve HIV ile infekte gebe kadınlar tedavi edilmelidir (10,18,22,39,41,42).

Tablo 3. Nükleosid Revers Transkriptaz inhibitörleri (10)

İlaç İsmi	Zidovudin (AZT, ZDV)	Didanosin (ddI)	Zalcitabin (ddC)	Stavudin (d4T)	Lamivudin (3TC)	Abacavir (ABC)
Ticari İsmi	Retrovir	Videx	HIVID	Zerit	Epivir	Ziagen
Form	100mg kapsül 300mg tablet 10mg/ml IV sol 10mg/ml oral sol	25, 50, 100, 150mg tablet 167, 250mg	0.375, 0.75 mg tablet	15, 20, 30, 40 mg kapsül 1mg/ml oral solüsyon	150mg tablet 10mg/ml oral sol	300 mg tablet 20mg/ml oral sol
Doz önerileri	200mg tid 300mg bid *3TC ile birlikte Combivir olarak1 bid	Tablet: > 60 kg: 200mg bid veya 400 mg/gün < 60 kg:125mg bid	0.75mg tid	> 60 kg: 40mg bid < 60 kg:30mg bid	150 mg bid <50 kg:2mg/kg bid veya Combivir olarak 1 bid	300mg bid
Gıda ilişkisi	Yemeklerden bağımsız olarak alınır	Yemeklerden 0.5 saat önce veya sonra	Yemeklerden bağımsız olarak alınır	Yemeklerden bağımsız olarak alınır	Yemeklerden bağımsız olarak alınır	Yemeklerden bağımsız olarak alınır
Oral biyoyararlanım	%60	%30-40 1.6 sa	%85 1.0 sa	%86 1.0sa	%86 3-6 sa	%83 1.5 sa
Serum yarılanma ömrü	1.1 saat					
Atılımı	AZT-glukorinide metabolize edilir Böbreklerden atılır	Böbreklerden atılır %50	Böbreklerden atılır %70	Böbreklerden atılır %50	Böbreklerden atılır	Alkol-dehidrogenaz ve glukonyl transferaz tarafından metabolize edilir
Yan etkileri	Kemik iliği supresyonu: Anemi ve/veya nötropeni GI intolerans Baş ağrısı Uykusuzluk	Pankreatit Periferal nöropati Bulantı Diare	Periferal nöropati Stomatit	Periferal nöropati	Minimal toksisite	Hipersensitivite reaksiyonu

Hepatik steatoz ve laktik asidoz, NRTI'lerinin nadir ama hayatı tehdit eden yan etkisidir

Tablo 4. Nükleosid Olmayan Revers Transkriptaz inhibitörleri (10)

ilaç ismi	Nevirapin	Delavirdin	Efavirenz
Ticari ismi	Viramune	Rescriptor	Sustiva
Form	200 mg tablet 50 mg/5ml oral süspansiyon	100 mg tablet	50,100,200 mg kapsül
Doz	200 mg po qd 14gün sonra 200 mg po bid	400 mg po tid 4 tane 100mg tableti 3 veya daha fazla su ile ddl ve antiasitler 1 sa arayla alınmalıdır	600mg po qHS
Gıda ilişkisi	Yemeklerden bağımsız olarak alınır	Yemeklerden bağımsız olarak alınır	Fazla yağlı gıdalardan sonra alınmalıdır
Oral biyoyararlanım	> %90	%85	yeterli veri yok
Serum yarılanma ömrü	25-30 sa	5.8 sa	40-55 sa
Atılımı	Sitokrom P450 tarafından metabolize edilir, %80 idrarla, %10 fecesle atılır Döküntü	Sitokrom P450 tarafından metabolize edilir, %51 idrarla, %44 fecesle atılır Döküntü	Sitokrom P450 tarafından metabolize edilir, %14-34 idrarla, %16-61 fecesle atılır Döküntü
Yan etkileri	Transaminazlarda yükselme Hepatit	Transaminazlarda yükselme Baş ağrısı	Transaminazlarda yükselme SSS semptomları** Maymunlarda teratojenik

*: çalışma sonuçlarına göre, döküntü yüzünden ilacın bırakılma yüzdesi nevirapin için % 7, delavirdin için % 4.3, efavirenz için %1.7'dir.

** : Uykusuzluk, garip rüyalar, konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu ve halüsinasyonlar gibi santral sinir sistemine ait yan etkiler hastaların % 52'sinde görülmektedir.

Tablo 5. Proteaz inhibitörleri (10)

BY: Biyoyararlanım TG: Trigliserid

İlaç İsmi	Saquinavir		indinavir	Ritonavir	Nelfinavir	Amprenavir	
	Hard-Gel	Soft-Gel					
							LOPINAVİR+
							Ritonavir
Ticari ismi	Invirase	Fortovase	Crixivan	Norvir	Viracept	Agenerase	Kaletra
Doz önerileri	400mg	bid1200mg tid	800mg tid	600mg bid	750mg tid	1200mg bid	400mg
	ritonavirle beraber						lopinavir+100 mg ritonavir bid
Oral	% 4		% 14-70	% 70-90	% 80	%89	%48-80
biyoyararlanım							
Gıda ilişkisi	BY ↑	BY ↑	BY ↓	BY ↑	BY ↑	fazla yağlı gıdalarla alınmamalı	BY ↑
Proteinlere bağlanma	%98		% 60	% 99	% 98		
Atılımı	Hepatobilier	Hepatobilier	Hepatobilier	Hepatobilier	Hepatobilier	Hepatobilier	Hepatobilier
Yarı ömür	1.5-2 saat	1-2 saat	1.5-2 saat	3-4 saat	3.5-5 saat	9 saat	5-6 saat
Yan etkileri	Diare	Diare	Böbrek taşı ilaç		Diare	Bulantı	Bulantı
	Baş ağrısı	Baş ağrısı	Bilirubin ↑	etkileşimi	AST, ALT	Diare	Diare
	AST, ALT ↑	AST, ALT ↑	AST, ALT ↑	Bulantı	↑	Döküntü	AST, ALT ↑
			↑	TG ↑		Baş ağrısı	

Hiperglisemi*

Yağ redistribüsyonu**

Lipid anormallikleri

Hemofili hastalarında artmış kanama epizodları

*: Proteaz inhibitörlerinin daha önceden diyabeti olan hastalarda kan şekeri regülasyonunun bozulmasına yol açtıkları ve diyabetin ilk defa ortaya çıkmasına neden oldukları bildirilmiştir.

**: Vücut yağ dağılımının değişmesi (karin çevresinde ve boyunda yağ birikimi, yüzde ve alt ekstremitelerde zayıflama) gittikçe artan oranlarda bildirilmektedir. Hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi tespit edilen hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Diyetin düzenlenmesi, lipid düşürücü ilaçların kullanılması veya ilaçların değiştirilmesi gibi yaklaşımlarda bulunabilir.

LABORATUVAR TANISI

1. Virus izolasyonu: Virusun periferik kan lenfositlerinden kültürü yapılabilir. Kullanılan en uygun yöntem; mitojenle stimüle edilmiş normal periferik kan mononükleer hücrelerinin hasta örneği ile birlikte kültürüdür. Virus üremesi yavaş olur (7–14 gün) ve viral RT aktivitesi ya da virusa özgül antijenlerin gösterilmesiyle saptanır. Bu yöntem zaman alıcı ve zahmetli olduğundan rutinde daha çok PCR yöntemi tercih edilir. (22,31,32,33,39,40,42,43)

2. Seroloji: HIV'le karşılaşma sonrası çoğu hastada 2 ay içinde serokonversiyon olur. HIV antikorlarının tespitinde ve tarama amacıyla en sık kullanılan yöntem ELISA'dır. ELISA ile pozitiflik saptandığında yöntem tekrar edilir, yine pozitifse bu kez western blot (WB) yöntemiyle konfirme edilmelidir. Daha ziyade bireysel olarak uygulama amaçlı kullanılan diğer serolojik testler aglütinasyon ve immunodot yöntemleridir. (22,31,32,33,39,40,42,43)

3. Moleküler yöntemler: Moleküler yöntemlerle periferik kan mononükleer hücrelerinden HIV–1 proviral DNA'sı ve plazmada HIV–1 RNA'sını saptanabilmekte ve HIV RNA ölçümü kantitatif olarak yapılabilir. (22,31,32,33,39,40,42,43)

Amplifikasyon yöntemleri ile HIV DNA'sının ve RNA'sının saptanmasının kullanıldığı durumlar: Serumda HIV-1 RNA' nın kantitatif olarak saptanması, bütün HIV-1 ile infekte kan donörlerinin saptanması (günümüzde pratik değil), HIV-1 infeksiyonunun doğrulanması (özellikle yanlış pozitif tarama ve/veya şüphe edilen testlerin doğrulanması), serokonversiyon öncesi infeksiyonun erken saptanması, maternal antikorlar varken yenidoğanda infeksiyonun tanımlanması ve doğrulanması, HIV-1 ile HIV-2 infeksiyonunun ayrılması, kantitatif PCR ile prognoz saptanması ve antiviral maddenin etkinliğinin saptanmasıdır. Kalitatif HIV-1 DNA PCR' ı yenidoğan ve bebeklerde en yaygın kullanılan tanı metodudur.

Plazma RNA ölçümü hastalığın evresi ve tedaviyi izlemek amacıyla viral yükü değerlendirmede en pratik yoldur. Viral yük kantitatif PCR, Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA), branched DNA (bDNA) ve real-time PCR yöntemleri ile ölçülür. Viral yükü tayin eden moleküler yöntemlerin duyarlılık sınırı 50 kopya/ml' nin altına indirilmiştir. Yeni geliştirilen kitlerle serolojik pencere dönemi 21 gün iken,

HIV-1 RNA 11-12. günde saptanabildiğinden serolojik pencere dönemi daha da kısalarak 21günden yaklaşık 11-12 güne inmiştir. (22,31,32,33,39,40,42,43)

Bunlar dışında:

- İndirekt İmmunofluoresan Yöntemi:** Bu WB yöntemine eşdeğer kabul edilebilir.
- Radyoimmün Çöktürme :**Bu da pek kullanılmayan bir yöntemdir.
- Hızlı Latex Aglütinasyon Yöntemi:** Birkaç dakikada sonuç vermesi ile çok yaygın kullanılmış ancak EIA yöntemleri artık bunun yerini almıştır.
- Dot İmmun Bağlama ve Diğer Yöntemler-HIV kültürü:** Çok pahalı olması ve zaman alması nedeniyle pratik değildir.
- p24 yakalama yöntemi:** Kullanıldığı yerlerde, hastalığın aktivitesi, prognozu tahmin ve tedaviye yanıtı izlemekte kullanılır. (22,31,32,33,39,40,42,43)

Biz de bu çalışmada R7V antikorlarının varlığının, HIV ile infekte hastalarda AIDS gelişimi ile ilişkili prognostik gösterge olarak kabul görmüş viral yük düzeyleri ile paralelliğinin ne derecede olduğunu araştırmayı hedefledik. Bu hedeften yola çıkarak da viral yüklerini bildiğimiz HIV ile infekte hastalarda ve HIV ile infekte olmayan kişilerde R7V antikorlarının ELISA yöntemi ile saptanmasını amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

- GEREÇ:

Çalışmamızda hastanemize evlilik, rutin kontrol, şüpheli ilişki sonrası veya doğrulama amaçlı gelen HIV antikor testi istekli hastalardan pozitif bulunan ve viral yükleri tayin edilmiş 180 hastanın -70°C ' ta saklanmış olan serumları kullanılmıştır. R7V antikorlarının saptanması IVAGEN®'in bir immünoenzimatik tekniğe dayalı olan Anti-R7V ELİSA antikor saptayıcı kiti ile gerçekleştirildi. Hastalar viral yüklerine göre >100.000 , $100.000-50.000$, $50.000-<50$ ve ≤ 50 olmak üzere 4 ayrı grupta, bunlar da kendi aralarında naif, tedavili, ve tedavi durumu bilinmeyen olarak 3 grupta toplandı.

Kontrol grubu olarak HIV antikor testi negatif 31 hastada da ELISA yöntemi ile R7V antikorları araştırıldı.

- YÖNTEM:

Ticari ELISA kiti prospektüsüne göre çalışıldı: Hastaların kan serumları test kitinin içinde bulunan seyreltici (DIL) ile x 51 kez sulandırıldı. Her bir hastadan alınan $2,5\mu\text{l}$ serum $125\mu\text{l}$ seyreltici tampon kullanılarak 51 kez seyreltildi. Toplam 96 kuyucuğun 3'ü kontrol olarak kullanıldı. Bunlar 'cut-off', negatif ve pozitif kontrollerdi ve her biri kitin içinde bulunuyordu. Bu kontroller kullanılmadan önce kitte hazır bulunan ve hastaların serumlarının seyreltilmesinde de kullanılan seyreltme tamponu ile kit prosedürüne uygun olarak seyreltildiler. Geri kalan kuyucuklara ise $100\text{'er } \mu\text{l}$ 51 kere seyreltilmiş hasta serumları konuldu. 30 dakika $+37^{\circ}\text{C}$ 'ta inkübasyonu takiben kitte hazır olarak bulunan ve deiyonize su ile daha önceden $1/5$ oranında seyreltilmiş yıkama tamponu kullanılarak Capitia Trinity Biotech Waher yıkama cihazı ile 4 kez yıkama yapıldı.

Bu adımı takiben kitte hazır bulunduğu belirtilen ve seyreltme tamponu ile $1/101$ kere seyreltilmiş $100\text{'er } \mu\text{l}$ enzimatik konjugat (conj) yıkanmış kuyucuklara konuldu ve $+37^{\circ}\text{C}$ 'ta 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Tekrardan, deiyonize su ile daha önceden $1/5$ oranında seyreltilmiş yıkama tamponu kullanılarak Capitia Trinity Biotech Waher ile 4 kez yıkama yapıldı.

Son adımda ise her kuyucuğa $100\text{'er } \mu\text{l}$ enzimatik kromojen TMP (3,3',5,5' tetrametilbenzidin) olarak bilinen substrat konuldu ve oda ısında ($+18 \text{ _ } +25^{\circ}\text{C}$)

karanlık bir ortamda 10 dakika inkübasyona bırakıldı. 10 dakika sonunda her kuyucuktaki renklenme 100'er µl stop solüsyonu ile sonlandırıldı.

Renklenen kuyucuklar Biotech Instruments Incorporated EL312 E ile 450 ve 650 nm dalga boylarında okuması yapıldı.

- HESAPLAMALAR:

Hesaplamalar test protokolünde yazdığı gibi protokole uygun olarak yapıldı:

- Boş kuyucuk için optik yoğunluk değeri: < 0.100
- Negatif kontrol için anlamlı değeri: < 0.200
- Pozitif kontrol için anlamlı değeri: > 0.600
- Kalibrasyon için anlamlı değeri:

$$OD_{CAL} < OD_{KONTROL+}$$

$$OD_{CAL} > 2,5 OD_{KONTROL-}$$

olarak kabul edildi ve hesaplamalar buna göre yapıldı.

ELISA yöntemi ile saptanan R7V antikor varlığının gruplarda bulunma sıklığının istatistik olarak anlam taşıyıp taşımadıkları ise güvenli aralığı 0.05 olan ki kare yöntemi kullanılarak araştırıldı.

4. BULGULAR

180 HIV ile infekte hastanın 60'ında(%33.3), 31 HIV ile infekte olmayan kişilerin ikisinde(%6.4) R7V antikorları pozitifliği ELISA yöntemi ile saptanmıştır. HIV ile infekte olan kişilerdeki R7V bulunma sıklığı infekte olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (ki kare testi , $p \leq 0.01$)

180 HIV ile infekte hastanın viral yük ve tedavi alıp almamalarına göre yapılan gruplarda R7V antikor bulguları tablo 6 da verilmiştir.

Çalışmaya aldığımız 4 ayrı grup viral yüklerine göre sırası ile >100.000, 100.000-50.000, 50.000-50 ve <50 idi. Her bir grubu kendi aralarında naif, tedavili ve çeşitli nedenlerden dolayı tedavi durumu bilinmeyenler olarak 3 ayrı grupta toplamıştır:

♣ Bu gruplardan ilki, ml' deki viral yükü >100.000 olan toplam 32 hastanın 16'sı (%50) R7V pozitif, kalan 16'sı (%50) ise negatifti. Bu 32 hastanın 26'sı daha önce hiç tedavi almamışlardı. Bu 26 hastanın 12'si (%46,15) pozitif, 14'ü (%53,85) negatif idi. Bu 32 hastanın içinden 5 tanesinin tedavi durumları çeşitli nedenlerden dolayı bilinmiyordu. Bu 5 hastanın 4'ü (%80) pozitif, 1'i (%20) negatif idi.

♣ Bu gruplardan ikincisi, ml' deki viral yükü >100.000 ile 50.000 olan toplam 11 hastanın 3'ü (%27,27) R7V pozitif, kalan 8'u (%72,73) ise negatifti. Bu 11 hastanın 8'i daha önce hiç tedavi almamışlardı. Bu 8 hastanın 2'si (%25) pozitif, 6'sı (%75) negatif idi. Bu grupta tedavi durumu bilinmeyen hasta yoktu.

♣ Bu gruplardan üçüncüsü, ml' deki viral yükü 50.000 ile 50 olan toplam 84 hastanın 32'si (%38,09) R7V pozitif, kalan 52'si (%61,91) ise negatifti. Bu 84 hastanın 35'i daha önce hiç tedavi almamışlardı. Bu 35 hastanın 15'i (%42,85) pozitif, 20'si (%57,15) negatif idi. Bu 84 hastanın içinden 10 tanesinin tedavi durumları çeşitli nedenlerden dolayı bilinmiyordu. Bu 10 hastanın 5'i (%50) pozitif, 5'i (%50) negatif idi.

♣ Bu gruplardan sonuncu ve dördüncüsü ise, ml' deki viral yükü < 50 olan toplam 53 hastanın 9'u (%16,98) R7V pozitif, kalan 44'ü (%83,02) ise negatifti. Bu grupta daha önce hiç tedavi almayan hasta yoktu. Bu 53 hastanın 9'u (%16,98) kalan 44'ü (%83,02) ise negatifti. Bu grupta tedavi durumları çeşitli nedenlerden dolayı bilinmeyen hasta yoktu.

⌚ Viral yükleri 100.000 kopya/ml üzerinde olup prognozun kötü olmasını beklediğimiz için tedavi endikasyonu olan naif hastalar dikkate alındığında 26 hastadan 12'sinde(%46.15) R7V antikorları saptandı. Viral yükleri 100.000'nin altında toplam 43 naif hastanın ise 17sinde(%39.53) R7V antikorları saptandı. Viral yükü 100.000kopya/ml olan gruptaki R7V antikor pozitifliği viral yükleri 100.000Kopya/ml altında bulunanlardaki orandan anlamlı derecede farklı değildi ($p \leq 1$)

İSTATİKSEL OLARAK;

Tablo 6'da her bir grup için saptadığımız değerler dikkate alındığında istatistik olarak anlam taşıyıp taşımadıkları güvenli aralığı 0.05 olan ki kare yöntemi kullanılarak yapıldı ve gruplar kendi aralarında istatistiki açıdan anlamsız bulundular, istatistik sonuçları aşağıdaki tabloda ayrıca bildirilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 6: 180 HIV ile infekte hastada R7V antikorlar sonuçları

Viral Yük (kopya/ml)	> 100.000					100.000 - 50.000					50.000 - <50					<50				
	Total hasta	(+)	%	(-)	%	Total hasta	(+)	%	(-)	%	Total hasta	(+)	%	(-)	%	Total hasta	(+)	%	(-)	%
Naif	26	12	46,15%	14	53,85%	8	2	25%	6	75%	35	15	42,85%	20	57,15%	0	0	0%	0	0%
Tedavili	1	0	0%	1	100%	3	1	33,33%	2	66,66%	39	12	30,76%	27	69,24%	53	9	16,98%	44	83,02%
Bilinmeyen	5	4	80%	1	20%	0	0	0%	0	0%	10	5	50%	5	50%	0	0	0%	0	0%
TOTAL	32	16	50%	16	50%	11	3	27,27%	8	72,73%	84	32	38,09%	52	61,91%	53	9	16,98%	44	83,02%

Tablo 7: Çalışmaya alınan 4 ayrı grubun alt 3 gruplarının kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırmalı olarak istatistiki anlam değerleri

	Naif	tedavili	bilinmeyen
<50 ve 50-50.000	-	p=0.108	-
<50 ve 50-100.000	-	p=0,446	-
<50 ve >100.000	-	p=0,836	-
50-50.000 ve 50-100.000	p=0,446	p=0,682	-
50-50.000 ve >100.000	p=0,798	p=0,700	p=0,580
50-100.000 ve >100.000	p=0,288	p=0,750	-

5. TARTIŞMA

HIV ile infeksiyon, çoğu HIV ile infekte kişide AIDS ile sonuçlanır. Düşük oranda HIV ile infekte kişide (%3-5) AIDS gelişmez. Bu hastalara 'nonprogresörler-long term survivors-uzun süre yaşayanlar' denir. Bu kişilerde 10-15 yıldan uzun sürelerde AIDS gelişmemektedir. Bu uzun süre yaşayanlar üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve gerek konağa ait faktörler gerekse virusa ait detaylar inceleme altına alınmıştır. AIDS'in gerek tedavisi gerekse önlenmesinde bu konunun aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Ancak halen günümüzde hastalığın seyri ile ilgili rutin olarak sadece iki parametre kullanılmaktadır:

- CD4 T lenfosit düzeyi
- plazmadaki virus RNA miktarı yani viral yük (15,26)

Bu nedenle HIV ile infeksiyon söz konusu olduğunda klinik viroloji laboratuvarına kesin tanının konulmasından sonra görevler düşmektedir. Bunlardan biri viral yükün tayinidir. Diğerleri antiretroviral direnç gelişme şüphesi varsa direnç tayini ve moleküler epidemiyolojik verilere katkı açısından genotip tayini. Viral yükün saptanması çeşitli açılardan gereklidir. Öncelikle infeksiyonun erken safhasında infeksiyonun seyri hakkında fikir verir. Viral yüke dayanarak hastalığın ilerleme riski olduğuna karar verilirse tedaviye başlama kararı belirlenir. Antiretroviral tedaviye başlanıp başlanılmamasına karar verme aşamasında iki önemli parametreden biri olarak kullanılır. Ayrıca viral yük tedaviye başladıktan sonra tedavinin etkinliği ve antiretroviral ilaçlara direnç gelişimi konusunda da fikir verir.

Yüksek HIV RNA düzeyleri ile düşük CD4 T hücre sayısı, CD4 T hücre sayılarında daha hızla düşüş ve daha hızlı hastalık gelişimi arasında korelasyon saptanmış ve bu nedenle viral yük tayini önemli bir prognostik değere sahip olarak hastaların tanısı konulduktan sonra rutin olarak kullanılır olmuştur. Serokonversiyonu takiben 6 ay içinde HIV RNA düzeyleri 100 000 kopya/ml üzerinde olan HIV ile infekte kişilerde, viral yükü daha düşük olanlara kıyasla beş yıl içinde AIDS on kat daha sık görülmektedir.

CD4 hücre sayımı, bağımsız olarak hastalığın progresyonunu belirleyen faktörlerden biridir ve HIV sebepli bağışıklık tahribatı ile ilgili tahmini bir değerler verir. Hastalığın

progresyon riskini belirlenebilmesi için yapılacak en iyi seçim viral yük ile CD4 hücre sayımının beraber ölçülmesidir. CD4 hücre sayısı 750/ml ve HIV-1 RNA kopya sayısı 1,500 kopya/ml (RT-PCR ile)'dan az yada bu sayıya eşit ise bu hastanın 6 sene içinde AIDS geliştirme olasılığı %1,7'dir. CD4 hücre sayımı 200/ml 'ye eşit yada daha az ise ve HIV-1 RNA kopya sayısı 60,000 kopya/ml (RT-PCR ile) 'den fazla ise bu hastanın 6 sene içinde AIDS geliştirme olasılığı %97,9'dur. HIV ile infekte hastalarda CD4 sayıları ve viral yüklerine göre AIDS gelişme oranları tablo da verilmiştir.

(Tablo 8) (26)

Tablo 8 .HIV ile infekte hastalarda CD4 sayıları ve viral yüklerine göre AIDS gelişme oranları (26)

Plazma viral yükleri (kopya/ml)		% AIDS			
		(AIDS komplikasyonları)			
bDNA	RT-PCR	3 yıl	6 yıl	9 yıl	
CD4 sayımı ≤ 200					
≤ 500	≤ 1,500	0	-	-	-
501-3,000	1,501-7,000	3	-	-	-
3,001-10,000	7,001-20,000	7	14,3	28,6	64,3
10,001-30,000	20,001-55,000	20	50,0	75,0	90,0
> 30,000	>55,000	70	85,5	97,9	100,0
CD4 sayımı 201-350					
≤ 500	≤ 1,500	3	-	-	-
501-3,000	1,501-7,000	27	0	20,0	32,2
3,001-10,000	7,001-20,000	44	6,9	44,4	66,2
10,001-30,000	20,001-55,000	53	36,4	72,2	84,5
> 30,000	>55,000	104	64,4	89,3	92,9
CD4 sayımı >350					
≤ 500	≤ 1,500	119	1,7	5,5	12,7
501-3,000	1,501-7,000	227	2,2	16,4	30,0
3,001-10,000	7,001-20,000	342	6,8	30,1	53,5
10,001-30,000	20,001-55,000	323	14,8	51,2	73,5
> 30,000	>55,000	262	39,6	71,8	85,0

Çalışmada kullanılan kit, üretici firma tarafından HIV ile infekte hastaların izlenmesinde önemli bir prognostik değere sahip olarak tanıtılmıştır. AIDS gelişimine direncin bir göstergesi olarak ileri sürülen anti-R7V antikorlarını saptayan kitin yapılan sınırlı çalışmada uzun süre yaşayan-non-progressor hastalarda bulunduğu ve hastaları AIDS gelişiminden koruduğu ileri sürülmüştür. HIV ile infekte hastaları izlemede rutin olarak kullanılmak üzere geliştirildiği belirtilmiştir. Bu çalışma firma tarafından ücretsiz temin edilen bu kiti derin dondurucuda saklanmış viral yükleri bilinen serumlarla ön çalışma olarak planlanmıştır.

HIV ile infekte hastaları izlerken rutin olarak kullanılan CD4 T hücre sayısı ve viral yük tayini, Türkiye'de de rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak bu çalışmada hastaların CD4 düzeylerine erişilememiştir. Fakat tek başına viral yük tayini de genelde CD4 sayıları ile yapılan çalışmalarda korelasyon gösterdiği için çalışılacak hastalar viral yüklerine göre gruplandırılmıştır. Hasta serumlarının viral yüklere göre gruplandırılması sırasında zaman içinde antiretroviral tedaviye başlama eşik düzeyinin de tecrübelerle artış göstermesi dikkate alınmıştır. Son 2005 Avrupa yönergesinde HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama sınırı olarak viral yükün > 100.000 kopya/ml olması gerektiği belirtilmektedir. (12) Buna göre viral yük açısından hastalar dört gruba ayrılmıştır. Viral yükü 100 000 Kopya/ml üzerinde olanlar, viral yükü 50 000-100 000 kopya/ml olanlar, viral yükü 50 000 ve 50 arasında olanlar ve 50nin altında olanlar. Ayrıca hastaları tedavili olanlar, naif olanlar ve tedavili olup olmadıkları konusunda fikir sahibi olmadıklarımız olarak da gruplandırılmıştır.

Çalışmanın amaçlarından biri HIV ile infekte olan ve olmayan kişilerde R7V antikorlarının görülme sıklığını karşılaştırmaktır. Bu çalışmada 180 HIV ile infekte hastaların 60'ında (%33.6) , 31 HIV ile infekte olmayan kişilerin ikisinde(%6.4) R7V antikorları pozitifliği ELISA yöntemi ile saptanmıştır. HIV ile infekte olan kişilerdeki R7V bulunma sıklığı infekte olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (ki kare testi , $p \leq 0.025$)

Galea ve arkadaşları HIV ile infekte 95 ve kontrol grubu olarak 69 kişiyi R7V antikorları açısından incelediklerinde, R7V antikor pozitifliği sıklığını HIV ile infekte kişilerde %53.7 oranı ile kontrol grubundaki %32 oranından anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. ($p \leq 0.01$)(15)

Yine Galea ve arkadaşları HIV ile infekte hastalarda R7V antikorlarını 396 kişiyi inceleyerek %51.5 oranında saptamışlardır. 270 kişiden oluşan HIV ile infekte olmayan kan donörlerinde ise bu oranı %21.9 olarak saptamışlar ve R7V antikor pozitifliğinin HIV ile infekte kişilerde bulunma sıklığının infekte olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. ($p \leq 0.01$) (15)

Her ne kadar bizim çalışmamızdaki kontrol grubu az sayıda da olsa literatüre uygun şekilde HIV ile infekte kişilerde normal popülasyona göre R7V antikorları yüksek oranda bulunmuştur.

Amaçlarımızdan diğeri hastalığın prognozunun objektif göstergelerinden biri kabul edilen viral yük düzeyi ile R7V varlığının ne kadar korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktı. HIV/AIDS Türkiye’de prevalansı düşük bir hastalık olduğu için bu konuda prospektif bir çalışmada CD4 T lenfosit düzeyi ve viral yükü beraber R7V antikor varlığının birlikte izleneceği bir çalışma çok uzun zaman gerektireceği için; böyle bir çalışma yapmaya değer mi sorusuna yanıt için bu geriye dönük ön çalışma planlanmıştır.

İlk viral yükü 100.000 kopya/ml ‘nin üzerinde olan grup aslında viral yük yüksekliği nedeni ile prognozu çok iyi görülmeyen ve bu nedenle de son kılavuzlara göre antiretroviral tedavi önerilen gruptu. Bu grupta beklenen R7V antikorlarının düşük oranda saptanmasıydı. Tedavi alıp almadıkları dikkate alınmadığında bu grupta R7V antikorları 32 hastadan 16sında saptandı(%50). Tedavinin bu antikor yanı üzerine etkisiz olmasını beklememize rağmen bu konuda da veri olmaması nedeni ile örnek sayımız azalacağı halde sadece naif hastalar dikkate alındığında 26 hastadan 12’sinde(%46.15) R7V antikorları saptandı. Galea ve arkadaşları progresör grupta R7V antikorlarını % 37.8 oranında saptamışlardı. Bizim viral yükü 100.000 kopya/ml üzerindeki grupta beklenenden yüksek düzeyde R7V antikorları saptanmıştır. (15)

Viral yükü 100.000 ile 50.000 arasında olan 8 naif hastadan ikisinde (%25) ve viral yükü 50.000 ile 50 arasındaki 35 naif hastadan 15inde (%42.85) , tedaviye başlama sınırı 100.000 kopya/ml’ ye çekildiği için iki grubu birlikte değerlendirecek olursak viral yükü 100.000 Kopya/ml altında olan 43 naif hastadan 17sinde (%39.53) R7V pozitifliği saptanmıştır. Galeo ve arkadaşları uzun süre asemptomatik kalan grupta bu oranı %72.7 olarak bildirmişlerdir. (15)

Viral yükleri 100.000 kopya/ml üzerinde olup prognozun kötü olmasını beklediğimiz için tedavi endikasyonu olan naif hastalar dikkate alındığında 26 hastadan 12'sinde(%46.15) R7V antikorları saptandı. Viral yükleri 100.000'nin altında toplam 43 naif hastanın ise 17sinde(%39.53) R7V antikorları saptandı. Viral yükü 100.000kopya/ml olan gruptaki R7V antikor pozitifliği viral yükleri 100.000Kopya/ml altında bulunanlardaki orandan anlamlı derecede farklı değildi ($p \leq 1$) . Oysa Galea ve arkadaşları prognozun iyi olmasını bekledikleri grupta R7V antikor oranını %72.7, AIDS gelişen olgularda ise %37.8 olarak bulmuşlardır. (15)

Bu retrospektif çalışma ile veriler ile R7V antikorlarının prognozu etkileyebilecek bir faktör olduğunu söylemek mümkün gözükmemektedir. İleride yapılacak olan çalışmalarda eğer sadece viral yük değil diğer prognostik faktörler de kullanılır ve karşılaştırılır ise elde edilecek sonucun R7V'nin prognostik bir belirleyici olması ile ilgili daha net ve kesin bilgilere ulaşılabileceği kanısındayız. Ancak şu anki kriterler göz önüne alındığında daha ileri tetkikler yapılmadığı sürece bu kitin prognozu belirlemede kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sonuçlarımıza göre HIV ile infekte hastaların serumlarında R7V antikorları HIV ile infekte olmayan kişilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır. Ancak literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmadaki gibi her ne kadar hastalar progresör ve non-progresör hastalar olarak gruplandırılmamasına rağmen, günümüzde en önemli objektif prognoztik faktörlerden bir olan viral yük yüksekliği ile bir korelasyon saptanmamıştır. Buna dayanarak literatürde CD4T lenfosit ve viral yüke alternatif olarak prognostik markır olarak rutin olarak kullanılması uygun görülmemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- (1999) *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*, HIV/AIDS Bilimsel Tip Yayınevi Cilt:2, Sayı :4
- 2- Ashok Nambiar, Sharon Adams, Jaime Oblitas, Susan Leitman, Rene Duquesnoy, David Stroncek, Francesco Marincola, Analysis Of Platelet Increments In Hla Alloimmunized Patients Verifies The Hla Matchmaker Algorithm Pittsburgh, PA, USA
- 3- Borgia G., Reynaud L., Gentile I., Piazza M. HIV and hepatitis C virus: facts and controversies Dept. Of Public Medicine and Social Security, Institute for Infectious Diseases- Ed 18, Federico II University of Naples, via Pansini 5, I-80131 Naples, Italy; e-mail borgia@unina.it
- 4- Caselli E., Galvan M., Cassai E., Caruso A., Sighinolfi L., Di L. Human Herpesvirus 8 Enhances Human Immunodeficiency Virus Replication In Acutely Infected Cells And Induces Reactivation In Latently Infected Cells Dario Department Of Experimental And Diagnostic Medicine, Section Of Microbiology, University Of Ferrara, Via Borsari 46, 44100 Ferrara, Italy
- 5- Centers for Disease Control and prevention. (1981) Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. *MMWR*. 30, 250-252
- 6- Chermann JC, Le Contel C., Galea P. Immunogenic composition comprising peptides from B-2 microglobulin. United States patent 2000, 6, 113, 902
- 7- Coldiron BM, Bergstresser PR (1989) Prevalance and clinical spectrum of skin disease in patients infected with HIV. *Arch Dermatol* 125:357-361.
- 8- Dalgleish AG, Beverly PCL, et al (1984) The CD4 antigen is an essential component of the receptor for HIV. *Nature* 312, 763-6.
- 9- Del Rio C, Curran JW. (2000) *Epidemiology and Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Human Immunodeficiency Virus Infection*. Mandel GL, Douglas RG, Bennet JJ, (ed.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. John Wiley and Sons, Inc. ; 1340-1369.
- 10- Doç.Dr.Gülay Sain Güven HIV İnfeksiyonun Klinik Özellikleri Ve Tedavisi Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Ünitesi

- 11- Dr. Aygen Tümer HIV/AIDS Epidemiyolojisi Ve Korunma Hacettepe Üniversitesi AIDS tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)
- 12- European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults 2005
- 13- Falloon J. (2000) *Pulmonary Manifestations of human immunodeficiency virus infection*. Mandel GL, Douglas RG, Bennet JI, (ed.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York John Wiley; 1415-1426.
- 14- Ferencík M., Ebringer L. (2003) Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system *Folia Microbiologica* 48 ,3, 417-426
- 15- Galea P., Le Contel C., Coutton C., Chermann JC. (1996) Identification of a biological marker of resistance to AIDS progression. *Cell Pharmacol. AIDS Sci.*, 3, 311-6
- 16- Galea P., Le Contel C., Coutton C., Chermann JC. (1999) A novel epitope R7V common to all HIV-1 isolates is recognised by neutralizing IgG found in HIV-infected patients and immunized rabbits. *Vaccines*; 1454-1461.
- 17- Galea P., Le Contel C., Coutton C., Chermann JC., (1999) Rationale for a vaccine using cellular-derived epitope presented by HIV isolates. *Vaccine*, 17, 1700-1705
- 18- Haslin C., Chermann JC. (2002) Anti R7V antibodies as therapeutics for HIV-infected patients in failure of HAART. *Current opinion in Biotechnology*, 13, 621-624
- 19- Haslin C., Chermann JC.(2002) Retrospective study of prospective anti-R7V antibodies in HIV-infected patients for a new vaccine concept. *J.Hum. Virol* 5, 70
- 20- Hepatitis C and HIV co-infection Leen, C L S Regional Infectious Diseases Unit, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, UK
- 21- Hopewell PC. Sande MA., Volberding PA (ed.) Tuberculosis in persons with human immunodeficiency virus infection. *The Medical Management of AIDS 5th ed.* Chap 22, 311-325.
- 22- <http://www.medinfo.hacettepe.edu.tr/ders/TR/D3/2/2719.doc>

- 23- Jones C.Y, Hogan J. W., Snyder B., Klein R. S., Rompalo A., Schuman P., Carpenter C.C. (2003) Overweight and human immunodeficiency virus (HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV epidemiology research study cohort *Clinical Infectious Diseases*: Volume 37, Supplement 2, Pages S69-S80
- 24- Klein M.B., Lalonde R.G., Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy Division of Infectious Diseases/Immunodeficiency, Department of Medicine, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; e-mail marina.klein@muhc.mcgill.ca
- 25- M.R. Uribe, S. Adams, W.L. Shupert, D. Stroncek, M. Connors, F. Marincola Association Between Hla-B57, Kır Genes And Hiv Progression HLA Laboratory, DTM, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- 26- Mellors JW, et al. (1997) Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection *Ann Intern Med* ;126946-126954.
- 27- Moore PS, Gao SJ, Dominquez G, et al. (1996) Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J Virol*, 70, 549-558.
- 28- O'Brien T, Shaffer N, Jaffe H. (1992) Acquisition and transmission of HIV-1. *The Medical Management of AIDS*. p 3-17.
- 29- Piot P, Merson MH. (2000) *Global perspectives on HIV infection and AIDS* (Mandel GL, Douglas RG, Bennet JI ed.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York John Wiley ; 1332-1340.
- 30- Robert F. Betts, Stanley W. Chapman, Robert L. Penn. *A practical approach to infectious diseases Fifth Edition* Lippincott Williams&Wlkins 2003
- 31- Serhat Ünal (ed.) 2000 Modern Tıp Seminerleri:10 AIDS 27-35
- 32- Serhat Ünal (ed.) Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS
- 33-Şemsettin Ustaçelebi İnsan İmmün Yetmezlik (HIV) Yapı Ve Özellikleri Ve Tanıda Kullanılan Laboratuvar Testleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
- 34- T.C. Sağlık Bakanlığı (2005, Aralık) Bulaşma yollarına ve cinsiyete göre HIV/AIDS vakalarının dağılımı

- 35- T.C. Sağlık Bakanlığı (2005, Aralık) Türkiye'de HIV/AIDS vakalarının yıllara göre dağılımı
- 36- Trubowitz P.R., Volberding P.A . (2000) *Malignancies in Human immunodeficiency virus infection*. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5th edition (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R ed) chapter112. pp:1439-1452.
- 37- Uribe M.R, Adams S., Pae E., Stroncek D., Marincola F. Kır Genotype Lacking Of Some Conserved Genes DTM-HLA Lab, NIH, Bethesda, MD, USA; Fenway Community Health Center
- 38- Uribe M.R., Adams S., Shupert L., Stroncek D., Connors M., Marincola F. Kır Gene Content And HIV Progression DTM HLA Lab., NIH, Bethesda, MD, USA; NIAID, NIH
- 39- Ustaçelebi S., Abacıoğlu H., Badur S. (2004) *Moleküler, klinik ve tanısal viroloji* Güneş Kitabevi Yayınları ANKARA
- 40- Vincent T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, and Steven A. Rosenberg (ed.) (1997) *AIDS: Biology, Diagnosis, Treatment and Prevention, fourth edition*, Lippicott-Raven Publishers
- 41- Volberding PA. Antiretroviral Therapy. *The Medical Management of AIDS 5th ed.* (Sande MA & Volberding PA ed) Chap 8. 113-123.
- 42- White D. O., Fenner F. J. (2000) *Medikal Viroloji* Nobel tıp kitabevi
- 43- Yılmaz G. (2001) Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy . *J Clin Virol*; 21(3):187-196

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Yörük	Soyadı	Divanoğlu
Doğ.Yeri	Ankara	Doğ.Tar.	12.Mart.1976
Uyruğu	T.C	TCKim No	44665981954
Email	esydivanoglu@yahoo.com	Tel	0 216 345 10 80

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	-	-
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2007
Lisans	İstanbul Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Biyoloji Böl.	2000
Lise	Özel Saint-Joseph Fransız Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Asistan	Cerrahpaşa Tıp Fak	3 Yıl
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Fransızca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	-	-
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	65	TOEFL/213

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	Çok iyi
Microsoft Exel	Çok iyi
Microsoft Powerpoint	Çok iyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri):**- Kayak**

1989 sensinin Şubat ayında küçüklerde kayakta dünya 3.'lüğü Sarajeova-Yugoslavya

- Müzik

18 senedir gerek amatör gerekse profesyonel olarak bas gitar çalmaktayım

- Dalma

20 senedir amatör olarak her yaz Gümüşlük'te dalmaktayım.

- Satranç