T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YENİ TANI ALAN HIV POZİTİF HASTALARDA TEDAVİYE BAŞLAMA ZAMANINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ayşegül Akkol Çamurcu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

YENİ TANI ALAN HIV POZİTİF HASTALARDA TEDAVİYE BAŞLAMA ZAMANINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Ayşegül Akkol Çamurcu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seniha Şenbayrak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini samimiyetle bizlerle paylaşan sevgili hocam Prof. Dr. Serpil EROL'a,

Asistanlık dönemi boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Seniha Şenbayrak'a; bilgi ve tecrübelerini her koşulda bizimle paylaşan Prof. Dr. Nurgül Ceran'a ve Doç.Dr Asuman İnan'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Çalışma saatlerinde yardımları ve dostlukları ile yanımda olan başta Hem. Sabuha Akdemir, Zekeriya Hamarat ve Rukiye Doğan olmak üzere tüm hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize,

Asistanlık hayatımının en zor dönemlerinde dostlukları ve destekleriyle güçlendiğim değerli meslektaşlarım Dr. Merve Kaplan, Dr. Özlem Akın Çakıcı, Dr. Çağlar Çakıcı, Dr. Alev Yalın, Dr. Saliha Ayan ve Dr. Cansu Aşık'a

Büyük bir özveri ile beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve babama,

Eğitim hayatım süresince hep yanımda olan, en iyi arkadaşım, biricik kardeşim Elif Akkol'a

Sevgisi ve anlayışıyla bu zorlu süreci tamamlamamı sağlayan en büyük destekçim sevgili eşim Efe Çamurcu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşegül AKKOL ÇAMURCU

İstanbul-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
KISALTMALAR vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Hıv Enfeksiyonu Tarihçesi 3
2.2. Hıv Enfeksiyonu Epidemiyolojisi 4
2.3. Hıv'in Bulaş Yolları 8
2.3.1. Cinsel İlişki: 9
2.3.2. Kan Ve Kan Ürünleri : 9
2.3.3. Anne Sütü Ve Plasenta: 10
2.4. Hıv'in Genel Mikrobiyolojik Özellikleri 11
2.4.1. Genom Organizasyonu Ve Yaşam Döngüsü: 11
2.4.2. Virüsün Replikasyonu: 12
2.5. Hıv Enfeksiyonun İmmünopatogenezi, Doğal Seyri, Sınıflaması Ve Klinik Tablolar 13
2.5.1. Hıv Enfeksiyonu Doğal Seyri Ve İmmünopatogenezi: 13
2.5.2.Sınıflama: 15
2.5.3.Klinik Tablolar 17
2.6. Hıv Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan Testler 20
2.6.1.Serolojik Testler 21
2.6.2. Moleküler Testler 22
2.7. Tanı Sonrasında Yapılacak Tetkikler 23
2.8. Hıv Enfeksiyonunda Tedavi Yaklaşımları 23
2.8.1. Art Önerileri 24
2.8.2.Antiretroviral Tedaviye Başlama Zamanı 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 31

3.1. Çalışma Popülasyonu Ve Dizaynı 31
3.2. Tanımlar 31
3.3. Veri Toplama 32
3.4. İstatistiksel Analiz 33
4. BULGULAR 34
4.1. Demografik Özellikler 34
4.2. Hıv Tarama Testi Yaptırma Nedenleri 36
4.3. Olguların Hıv İle İlişkili Özellikleri 37
4.4. Art Başlama Zamanını Etkileyen Faktörler 39
4.5. Tedavi Başlama Zamanına Göre Olgularımızın Demografik, Epidemiyolojik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 42
4.6. Takipte Kalma Durumu Ve Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi 44
5.TARTIŞMA 47
6. KAYNAKLAR 63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: UNAIDS 2021 Raporu Dünyada HIV/AIDS Olgularının Dağılımı 5
Tablo 2: Türkiye HIV/AIDS Toplam Vaka Ve Ölüm Sayılarının Son 5 Yıl İçinde Dağılımı (2017-2021) 7
Tablo 3: Türkiye 2021 Yılı HIV/AIDS Vakalarının Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı 8
Tablo 4: 2021 Yılında Tanı Alan Ülkemizdeki HIV/AIDS Vakalarının Bulaş Yollarına Göre Dağılımı 10
Tablo 5: CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonu Klinik Kategorileri (1993) .. 16
Tablo 6: Erişkinler İçin HIV Enfeksiyonu Sınıflaması (CDC,2014) 17
Tablo 7: Geçmişten Günümüze ART Seçenekleri 25
Tablo 8: EACS 2021, Naif Hastada Başlangıç Antiretroviral Tedavi Önerileri 26
Tablo 9: Türkiye 2019 HIV/AIDS Rehberi Tedavi Başlama Zamanı Önerileri 28
Tablo 10: DSÖ ve EASC 2021 Rehberleri ART Başlama Zamanı Önerileri 30
Tablo 11 : Olgularımızın Sosyodemografik Özellikleri 35
Tablo 12 : Olgularımızda Olası Bulaş Yolları 36
Tablo 13: HIV Testi Yapılma Sebepleri 36
Tablo 14: Olgularımızın HIV Enfeksiyonu İle İlişkili Özellikleri 38
Tablo 15: ART'nin Gecikmesi ve Başlanama ile İlişkili Faktörler 42
Tablo 16: ART Başlama Zamanına Göre Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri Karşılaştırılması 43
Tablo 17: ART'nin 6. Ayında Takipte Kalma ve Tedaviye Yanıt Oranları 45
Tablo 18: ART Başlama Zamanı>30 Gün Olmasının Hasta Özellikleri İle İlişkisi. 46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri..... 15
Şekil 2: HIV Enfeksiyonu Tanı Testleri Ve Pozitifleşme Süresi..... 22
Şekil 3: HIV Enfeksiyonu Tanı Algositması 23
Şekil 4: Olguların Cinsiyet Ve Yaş Dağılımı 34
Şekil 5: Olguların ART Başlama Zamanının Haftalara Göre Dağılımı 39
Şekil 6: ART'ye Başlama Zamanını Etkileyen Faktörlerin Gruplara Göre Dağılımı 41

KISALTMALAR

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

ART : Antiretroviral Tedavi

BHIVA : British HIV Association

CDC : Centers for Disease Control and Prevenion

CMV : Cytomegalovirüs

COVID-19: : Coronavirus Disease 2019

DHHS : Department of Health and Human Services

DNA : Deoksiribonükleik Asid

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EACS : European AIDS Clinical Society

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ESE : Erkeklerle Seks Yapan Erkekler

FDA : Food and Drug Adminsstration

GSS : Genel Sağlık Sigortası

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV : Human Immunodeficiency virüs

NNRTI : Nükleozit/Nükleotit Revers Transkriptaz İnhibitörleri

NRTI : Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü

PCP : Pneumocystis Carinii Pnömonisi

PI : Proteaz İnhibitörü

PCR : Polymerase Chain Reaction

RNA : Ribonükleik Asid

RT : Revers Transkriptaz

SSS : Santral Sinir Sistemi

TB : Tüberküloz

TDT : Tüberkülin Deri Desti

UNAIDS : The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VZV : Varisella Zoster Virüs

WB : Western Blot

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı yeni tanı alan HIV pozitif hastalarda antiretroviral tedavi (ART) başlama zamanını etkileyen faktörleri belirlemek ve ART başlama zamanının demografik ve klinik özellikler ile olan ilişkisini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1 Aralık 2019 ve 1 Mart 2021 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu tanısı alan, yatarak veya ayaktan takip edilen, ART planlanan,18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile ilgili bilgiler hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. ART başlama zamanı >30 gün olanlar 1. Grup ve ≤30 gün olanlar 2. Grup olacak şekilde iki grup belirlendi. Verilerin analizinde, IBM SPSS Statistics 18 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Doksanbir olgumuzun 83'ü (%91.2) erkek 8'i (%8.8) kadındı. Yaşları 18-71 arasında değişmekte olup; ortama yaş 35.8±11.5 idi ve 25-34 yaş grubundakiler (%32) çoğunluğu oluşturmaktadır. Olguların 38'inde (%41.8) olası bulaş yolu homoseksüel cinsel ilişki iken 30'unda (%33) bulaş yolu belirlenememiştir. HIV testi yapılma nedenlerini incelediğimizde; %39.5'inde tarama amaçlı, %35,2'sinde endikasyon doğrultusunda ve %25.3'ünde ise hastanın kendi isteği üzerine testin istenmesiydi. Tanı sırasında CD4+ T lenfosit sayısı ortalama 426±301/µl'dir ve %43.9'unda 350/µl'nin altındadır. Tanı konulan ve tedavi için takibe alınan 91 olgunun 86'sına (%94.5) ART başlanmıştır. ART başlama zamanı minimum 0 gün, maksimum 146 gün; ortalama 30 gün ve medyan süresi 24 gündür. ART başlama zamanını etkileyen faktörleri değerlendirdiğimizde; tüm olguların %95.3'ünde tanı anında istenen test sonuçlarının beklenmesi, %26.7'sinde fırsatçı enfeksiyonların araştırılması, %22.1'inde geç başvuru ve/veya uyumsuzluk, %12'sinde sifiliz tedavisinin önceliklendirilmesi, %5.8'inde fırsatçı enfeksiyon tedavisi, %5.8'inde Genel Sağlık Sigorta (GSS) işlemlerinin tamamlanması ve

%5.8'inde COVID-19 pandemisinin getirdiği kısıtlamalar olduğu belirlenmiştir. ART başlama zamanı >30 gün olan 1. Grup'ta ve ≤30 gün olan 2. Grup'ta bu faktörlerin görülme sıklıkları karşılaştırıldığında ise; hastanın geç başvurması ve/veya uyumsuz olması, fırsatçı enfeksiyonların araştırılması, GSS işlemlerini tamamlamasının beklenmesi ve sifiliz tedavisinin tamamlanmasının beklenmesi ve 1. Grup'ta daha yüksek oranda görülmektedir ($p<0.000$, $p=0.22$, $p=0.029$ ve $p=0.044$). Ayrıca iki grup demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırıldığında öksürük ve cilt döküntüsü şikayeti olanların oranı 1. Grup'ta daha fazla oranda görülmektedir ($p=0.019$). Çok değişkenli regresyon analizine göre ise ART başlama zamanının 30 gün üzerinde olmasının risk faktörleri; hastanın tanı sırasında GSS'nın olmaması, yatarak takip edilmesi, yaşın 34'ün altında ve HIV RNA'nın 10.000 kopya/ml altında olmasıdır.

Sonuç: Çalışmanın sonunda saptadığımız tedaviyi geciktiren faktörlerin hasta takibi sırasında dikkate alınması ve bu konudaki sorunların giderilmesi için yapılacak düzenlemeler sayesinde HIV tedavisine vaktinde başlanması mümkün olacaktır. Ayrıca poliklinik kontrollerine geç başvuran veya uyumsuz olduğu farkedilen olgulara daha fazla zaman ayrılması, mümkünse kısa sürede ART başlanması ve fırsatçı enfeksiyon araştırılması sırasında istenen işlemlerin süresinin kısaltılabilmesi için rutin uygulamaların gözden geçirilmesi gerektiğinin kanaatindeyiz.

Anahtar Kelime: ART başlama zamanı, HIV testi, tanı, gecikme faktörleri

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to determine the factors affecting the onset time of ART in newly diagnosed HIV-positive patients and to determine the relationship between the onset of ART and the demographic and clinical characteristics of the cases.

Method: Patients aged 18 years and over who were diagnosed with HIV infection between 1 December 2019 and 1 March 2021, followed up in an inpatient or outpatient setting and planned for ART at the Istanbul Haydarpasa Numune Traıning And Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Hamidiye Faculty of Medicine, University of Health Sciences was included to our study. Information about the demographic, clinical and laboratory characteristics of the cases was obtained from the hospital information system and patient files. Two groups were determined as Group 1 with ART onset time >30 days and Group 2 with ≤30 days. In the analysis of the data, IBM SPSS Statistics 18 (IBM SPSS, Turkey) program was used.

Results: Eighty-three (91.2%) of our cases were male and eight (8.8%) were female. Their ages ranged from 18 to 71; the mean age was 35.8±11.5 years and the 25-34 age group (%32) was the majority. While the possible transmission route was homosexual contact in 38 (41.8%) of the patients, the transmission route could not be determined in 30 (33%) patients. When we examine the reasons for HIV testing; general population screening was performed in 39.5%, due to medical indication in 35.2%, and because of the patient's own request in 25.3%. The mean CD4+ T lymphocyte count at the time of diagnosis was 426±301/µl; it is below 350/µl in 43.9%. ART was started in 86 (94.5%) of 91 patients who were followed up in our clinic for treatment.ART onset time was 0 days minimum, maximum 146 days; the average is 30 days and the median duration is 24 days. When we evaluate the factors affecting the onset of ART; Waiting for the desired test results at the time of diagnosis in 95.3% of all cases, investigating opportunistic infections in 26.7%, late admission and/or non-compliance in 22.1%, prioritizing syphilis treatment in 12%, opportunistic infection

treatment in 5.8%, completion of General Health Insurance (GSS) procedures in 5.8%, and restrictions imposed by the COVID-19 pandemic in 5.8% has been determined. When the incidence of these factors was compared in Group 1 with an ART onset time >30 days and in Group 2 with ≤30 days; patients late presentation and/or non-compliance, investigation of opportunistic infections, prioritization of syphilis treatment and waiting for cases to complete GSS procedures are seen at a higher rate in Group 1 ($p<0.000$, $p=0.22$, $p=0.029$ and $p=0.044$). In addition, when the two groups were compared according to their demographic, clinical and laboratory characteristics, the rate of those with cough and skin rash was higher in Group 1 and it was statistically significant. According to the multivariate regression analysis, the risk factors for ART onset time over 30 days are; the patients lack of general health insurance at the time of diagnosis, inpatient follow-up, age under 34, and HIV RNA below 10.000 kopya/ml.

Conclusion: At a result, it will be possible to start HIV treatment earlier, thanks to the consideration of the factors that delay the treatment during patient follow-up and the arrangements to be made to eliminate the problems in this regard. In addition, we believe that routine practices should be reviewed in order to allocate more time to patients who present late to the outpatient clinic controls or who are found to be non-compliant, to initiate ART as soon as possible, and to shorten the duration of the procedures requested during the investigation of opportunistic infections.

Key Words: ART onset time, HIV testing, diagnosis, delay factors

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1981 yılında tanımlanan Human Immunodeficiency Virüs (HIV) enfeksiyonu önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen dünyada her yıl milyonlarca insan enfekte olmaktadır. Hastalığın ilerleyen döneminde Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) tablosunun gelişmesiyle milyonlarca ölüme yol açmıştır. Günümüzde geliştirilen tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleriyle yönetilebilir kronik bir hastalık haline gelmiştir.

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı'nın (UNAIDS, The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) 2021 raporuna göre 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 37.7 milyon HIV ile yaşayan birey vardı ve bunların %73'ü tedaviye erişebilmiştir[1]. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) verilerine göre 1985 yılından itibaren doğrulma testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 29.284 HIV pozitif kişi ve 2052 AIDS olgusu mevcuttur[2]. HSGM verilerinde tedaviye erişim oranı belirtilmemiştir ancak ülkemizde yapılan 28 merkezin katıldığı bir çalışmada 2011-2016 yılları arasında HIV ile enfekte bireylerin %79'unun tedaviye eriştiği bildirilmiştir[3]. Son 10 yıl içinde Afrika'da yeni vaka sayılarında görülen azalmalara rağmen, Türkiye'ninde yer aldığı düşük prevelanslı Doğu ve Orta Avrupa ülkerlerinde insidans artışı devam etmektedir. Doğu ve Orta Avrupa bölgesinde olguların yarısından fazlası geç dönemde tanı almakta ve tedavilerine klavuz önerilerinin aksine geç başlanmakta; bu nedenle de virolojik baskılanma oranları düşük, toplum içi bulaş oranları yüksek saptanmaktadır[4].

2016 yılından itibaren tüm HIV/AIDS tedavi rehberleri HIV ile enfekte bireylerin tamamına; CD4+ T lenfosit sayısına bakılmaksızın mümkün olan en kısa ART başlanmasını önermektedir[5,6,7]. HIV enfeksiyonunu önleme politikalarının uygulanması, erken teşhis ve tedavini erken başlatılmasıyla hastalık bulaşının önemli ölçüde azaltabileceği öngörülmektedir[8]. ART'ye erken başlanmasının fırsatçı enfeksiyon sıklığını azaltacağı ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili ve ilişkisiz komplikasyonları önleyerek morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlayacağı gösterilmiştir[9]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle HIV tanısı konulduktan sonra ne kadar süre içinde ART başlanması gerektiği konusu gündeme gelmiştir. ART başlanmadan önce, HIV ile enfekte bireylerin birkaç hafta veya ay sürebilen çoklu

klinik başvuruları sonrası tedaviye temkinli yaklaşarak başlanılmasıyla; özellikle ileri evredeki olgularda yüksek mortalite ve takip kaybının olduğu gözlenmiştir[10].

Ülkemizde ART'ye başlama zamanını etkileyen faktörler ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Yeni tanı alan HIV pozitif bireylerin; öyküsü, fizik muayenesi, laboratuvar ve klinik özellikleri, koenfeksiyonları, eşlik eden fırsatçı enfeksiyonları ve diğer hastalıklarının değerlendirilmesi yapıldıktan sonra ART başlanabilmektedir. Çalışmamızın amacı yeni tanı HIV pozitif bireylerde ART başlama zamanını etkileyen faktörleri saptamak ve ART başlama zamanının demografik ve klinik özelliklerle olan ilişkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONU TARİHÇESİ

HIV; Retroviridae ailesinin Lentivirüs cinsinde sınıflandırılan tek sarmallı RNA içeren zarflı bir retrovirüsüdür ve AIDS'in etkenidir. HIV enfeksiyonu; virüsün kişinin bağışıklık sistemini baskılaması sonucu ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonların ve yaygın lenfadenomegalinin görüldüğü kronik bir hastalık olarak tanımlanmıştır[11].

İlk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) New York, Los Angeles ve San Francisco şehirlerinde önceden sağlıklı olduğu bilinen genç homoseksüel erkeklerde *Pneumocystis carinii (P.jirovecii)* pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu vakalarında artış ile tanımlanmıştır. Sağlıklı bireylerde immün yetmezliğin göstergesi olan bu klinik tablolar ilk zamanlarda bu kişilerin yaşam biçimiyle ilişkilendirilmiş fakat daha sonra hemofili hastaları, heteroseksüel damar içi ilaç kullananlar, kan transfüzyonu yapılan kişiler ve bu kişilerin cinsel eşlerinde de benzer tabloların görülmesiyle bu düşünceden vazgeçilmiştir[12,13].

1983 yılında virüs AIDS ile ilişkili klinik tablosu olan kişilerin kan örneklerinden Barré-Sinoussi ve ekibi izole edilmiştir[14]. HIV enfeksiyonu tanısında öncelikle virüse karşı antikorları tespit eden enzimle bağlantılı immün deney yöntemine dayanan test geliştirilmiş; 1985 yılında Food and Drug Adminsstration (FDA) tarafından onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır. 1987'de zidovudin ilk antiretroviral ilaç olarak klinik kullanıma girmiştir. 1995 yılında ilk proteaz inhibitörü sakinavir ve ilk non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan nevirapinin kullanıma girmesi ile HIV tedavisinde yeni bir çağ olarak görülen karma antiretroviral tedavi dönemi başlamıştır[15]. Nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) sınıfından iki ilaç ile proteaz inhibitörü temsilcisi indinavirin kombine tedavi olarak kullanıma girmesi ile AIDS olgularının hastaneye yatış ve ölüm oranlarında %60-80 azalma olduğu görülmüştür[16,17]. İlerleyen zaman içerisinde ise giderek daha etkin olan, daha az yan etkiye sahip ve genetik bariyeri daha yüksek antiretroviral ilaçlar geliştirilmiştir[18]. Güncel tedavi yaklaşımları ile HIV enfeksiyonu kontrol edilebilen kronik bir hastalık haline gelmiştir.

2.2. HIV ENFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

Antiretroviral tedavilerdeki gelişmeler ve erken tedavi seçenekleri sayesinde HIV enfeksiyonu tanısı alan bireyler, AIDS aşamasına geçmeden daha sağlıklı ve uzun yıllar yaşam şansına sahip olmuştur. Fakat tedavilerdeki bu önemli gelişmelere rağmen HIV enfeksiyonu hala dünya çapında önemini sürdüren bir halk sağlığı sorunudur. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS, The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) 2020 raporuna göre dünya genelinde[1]:

- HIV enfeksiyonunun ortaya çıkışından itibaren 79.3 milyon insanın HIV ile enfekte olduğu ve 36.3 milyon kişinin AIDS ile ilişkili hastalık sebebiyle öldüğü raporlanmıştır.
- 2020 yılında 37.7 milyon insan HIV ile enfekte olmuştur; 6 milyonun erişkin, 1.7 milyonun (0-14 yaş) çocuk olduğu ve HIV ile yaşayanların %53'ünü kadın ve kız çocuklarının oluşturduğu bildirilmiştir.
- 2020 yılında 1.5 milyon kişi yeni HIV tanısı almıştır.
- 2020 yılında HIV ile yaşayan tüm bireylerin %84'ünün HIV durumunu bildiği, %73'ünün tedaviye erişebildiği ve %66'sında viral süpresyon sağlandığı raporlanmıştır.
- Dünyada her gün 4000 kişi HIV tanısı almakta olup; bu olguların %60'ı Sahra altı Afrika'da görülmektedir ve yeni tanı alan olguların %90'ını 15 yaş ve üzeri yetişkinler , %10'unu ise 15 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır.
- 2020 yılında 680.000 kişi AIDS'e bağlı hastalıklardan ölmüştür.
- 2010 yılında 7.8 milyon HIV ile yaşayan birey antiretroviral tedaviye ulaşabilmişken, 2020 yılı Aralık ayı sonunda ise 27.5 milyon kişinin antiretroviral tedaviye ulaştığı rapor edilmiştir.
- HIV tedavisinin küresel olarak yaygınlaşması ile son yirmi yılda yaklaşık 16.6 milyon kişide AIDS'e bağlı ölüm önlenmiştir. 2010 yılından bu yana AIDS'e bağlı ölümlerde %47 oranında azalma sağlanmıştır.

Kovid enfeksiyonu 2019 (Coronavirus disease 2019,COVID-19) pandemisi sırasında virüsün yayılımını önlemek için uygulanan kısıtlamalar, acil nedenler dışında hastane başvurularının azaltılması ve hastalığın belirsizliğine ilişkin korkular sebebiyle; birçok ülkede yapılan HIV testi sayısında ve tedaviye erişimde belirgin bir azalma görülmüştür. Küresel AIDS, Tüberküloz (TB) ve Sıtmayla Mücadele Fonunun

32 Afrika ve Asya ülkesindeki 502 sağlık kurumundan elde ettiği verilere göre, COVID-19'un ilk çıktığı dönem ile 2019'un aynı dönemi kıyaslandığında; yapılan HIV testinde %41, tanı ve tedavi için başvurularda ise %37'lik azalma olduğu bildirilmiştir[19]. HIV enfeksiyonunun bölgelere göre dağılımı Tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo 1: UNAIDS 2021 Raporuna Göre Dünyada HIV/AIDS Olgularının Dağılımı[1]

BÖLGE	HIV ile enfekte olgu sayısı	Yeni Tanı HIV Enfeksiyonu	AIDS ile ilişkili ölüm	Tedaviye erişen olgu sayısı
Doğu ve Güney Afrika	20.6 milyon	600.000	310.000	16.0 milyon
Asya ve Pasifik	5.8 milyon	240.000	130.000	3.7 milyon
Batı ve Orta Afrika	4.7 milyon	200.000	150.000	3.5 milyon
Latin Amerika	2.1 milyon	100.000	31.000	1.4 milyon
Karayipler	330.000	13.000	6000	220.000
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	230.000	16.000	7900	96.000
Doğu Avrupa ve Orta Asya	1.6 milyon	140.000	35.000	870.000
Batı ve Orta Avrupa ve Kuzey Amerika	2.2 milyon	67.000	13.000	1.9 milyon
Küresel Toplam	37.7 milyon	1.5 milyon	680.000	27.7 milyon

2010-2020 yılları arasında Doğu ve Güney Afrika'daki yeni tanı HIV olgularında %43 oranında düşüş olmuştur ve bu sayede küresel olgularda da %31'lik azalma görülmüştür. Fakat Doğu ve Güney Afrika'da yeni tanı HIV olgu sayısındaki bu azalmaya rağmen Doğu Avrupa ve Orta Asya'da %43, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da %7 oranında artış görülmüştür[1].

AIDS epidemisini sonlandırmayı amaçlayan UNAIDS'in 2020 yılında ulaşmayı amaçladığı "90-90-90" olarak adlandırılan hedefleri; HIV ile yaşayan bireylerin %90'ı HIV durumunu bilmesi, HIV-pozitiflik durumunu bilenlerin %90' tedaviye erişmesi ve tedavi başlananların %90'ında viral baskılanmanın sağlanması idi. 2020 yılı sonunda ise bu küresel hedeflere ulaşılamasa da HIV ile yaşayan kişilerin %84'ü HIV durumunu biliyordu, HIV pozitiflik durumunu bilenlerin %87'si antiretroviral tedaviye erişebiliyordu ve tedavi görenlerin %90'ında viral baskılanma

sağlanmıştı.[1] 2010 yılından bu yana AIDS'e başlı ölümlerde %47 oranında düşüş başarısı elde edilmişti. UNAIDS uluslararası hastalık ile mücadele kapsamında 2030 yılına kadar AIDS epidemisinin halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılmasını yeni küresel hedef olarak belirlemiştir. UNAIDS 2020 yılı Dünya AIDS günü raporunda ise HIV ile yaşayan bireylerin %95'inin HIV durumunun farkında olmasını, HIV durumunu bilenlerin %95'inin tedaviye ulaşmasını ve tedavi altındaki olguların %95'inde viral baskılanmanın sağlanmasını amaçlayan 2025 hedeflerini açıklamış[20]; 2021 yılı Dünya AIDS günü raporunda ise; AIDS'i sona erdirmek, COVID-19'u durdurmak ve gelecekteki salgınlara hazırlanmak için tüm dünyada sağlık hizmetlerine erişimde eşitliğin sağlanması gerektiği vurgulanmıştır. Gerekli önlemler alınmaz ise pandemi kaynaklı yıkımın devem edeceğini ve önümüzdeki 10 yıl içinde dünyada 7.7 milyon AIDS'e bağlı ölüm olabileceği uyarısında bulunmuştur[21].

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (The European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) 2020 raporuna göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Orta Avrupa bölgesinde en yüksek sayıda yeni HIV ile enfekte bireylerin bildirimi yapılan iki ülke Türkiye ve Polonya olmuşken, bildirilen olgular bu bölgedeki tüm yeni tanıların %63'ünü oluşturmaktadır [22].

Türkiye'de HIV enfeksiyonu bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır ve ilk vaka bildirimi 1985 yılında yapılmıştır. Bireyin ayrımcılığa uğramaması ve kimliğinin gizli tutulması amacıyla bildirimler HIV pozitif kişilerin kimlik bilgileri kodlanarak yapılmaktadır. 1986 yılında kan ve kan ürünleri HIV yönünden taranmaya başlanmış, 1987 yılında ise kan/organ/doku donörlerinde, kayıtlı seks işçilerinde ve büyük ameliyatlar öncesinde serolojik testler uygulanmaya başlanmıştır[23]

Türkiye HSGM verilerine göre 1985 yılından 15 Kasım 2021 tarihine kadar doğrulma testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 29.284 HIV pozitif kişi ve 2052 AIDS olgusu mevcuttur. Vakaların %81.2'si erkek, %18.8'i kadın olup %16'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur. 1 Ocak 2021-15 Kasım 2021 tarihlerinde ise 2021 HIV pozitif kişi ve 53 AIDS olgusu olmak üzere toplam 2074 vakanın doğrulama testi pozitifliği ile bildirimi yapılmıştır. Bu vakaların %84.1'i erkek, %15.9'u ise kadındır. Yıllar içinde hastalık trendinde artış olduğu görülmektedir. 2014 yılında HIV pozitif

kişi sayısı 1917 saptanmış olup, yıllar içerinde artış göstererek 2019 yılında 4140'a yükselmiştir. Fakat 2020 ve 2021 yılında yeni tanı alan olgu sayısında bir önceki yıllara göre azalma görülmüştür. Bu azalmanın COVID-19 pandemisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Türkiye HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıl içindeki dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur[2].

Tablo 2: Türkiye HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıl içindeki dağılımı (2017-2021)[2]

YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2017	3146	126	3272	32
2018	3825	130	3955	31
2019	4015	134	4149	39
2020	2797	68	2865	37
2021	2021	53	2074	25
*15 Kasım 2021 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar				

2021 yılında 25-29 yaş grubundaki vaka bildirimi, diğer yaş grularına göre daha fazla sayıda yapılmıştır. 01 Ocak 2021-15 Kasım 2021 tarihleri arasında Türkiye HIV/AIDS olgularının yaş grubu dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Türkiye 2021 Yılı HIV/AIDS Vakalarının Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı[2]

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	0	6	6
1-4	1	1	2
5-9	0	0	0
10-14	2	0	2
15-19	43	9	52
20-24	261	31	292
25-29	330	49	379
30-34	271	63	334
35-39	214	47	261
40-44	174	35	209
45-49	132	35	167
50-54	111	21	132
55-59	70	16	86
60-64	42	4	46
65 üstü	45	8	53
Bilinmeyen	0	0	0
TOPLAM	1696	325	2021
*15 Kasım 2021 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar			

Ülkemizdeki HIV epidemisinde bir diğer önemli nokta, yeni tanı alan olgularda genç yaş grubu sayılarındaki artıştır. Bu durum hem HSGM verilerinde hem de gerçek yaşam verilerinde görülmektedir. Türkiye'de gerçek yaşam verileri ile yapılan bir çalışmada yeni tanı alan bireyler arasında 35-44 yaş grubu oranın giderek azaldığı, buna karşılık 20-24 yaş grubunun arttığı görülmektedir ve en yüksek oranı 25-34 yaş grubu oluşturmaktadır[3].

2.3. HIV'İN BULAŞ YOLLARI

HIV cinsel yolla, kan veya kan ürünleri ile temas ve anneden bebeğe vertikal yolla olmak üzere başlıca üç yolla insandan insana bulaşır. Aile içindeki bireyler

arasında bulaş; cilt bütünlüğü bozulmuş yara ve ortak diş fırçası vb. eşyaların kullanımı gibi kolaylaştırıcı bir durum olmadığı sürece çok azdır. HIV havada, suda veya temas ettiği yüzeylerde uzun süre canlı kalamaz ve oldukça dayanıksızdır. Bulaşı ihtimalini artıran faktörlerin enfekte olan partnerde yüksek viremi veya ileri immün yetmezlik olması, akut enfeksiyon tablosu, anal ilişki, adet sırasında seks, erkek sünnetinin olmaması ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların eşlik etmesi olduğu gösterilmiştir[24,25].HIV-1 viral yük miktarının; uyumsuz çiftlerde bulaş riskini en çok artıran faktör olduğu ve ART ile viral yükün baskılanmasının uyumsuz çiftlerde HIV bulaşını %96 oranında azalttığı gösterilmiştir[26]. Temas şekline ve temasın niteliğine bakıldığında bulaş riski en yüksek olan durum kan transfüzyonu olup; alıcı nitelikte anal cinsel ilişkide bulaş riski alıcı nicelikteki vajinal ilişkiye göre 5 kat daha fazladır[27].

2.3.1. Cinsel İlişki:

HIV; vajinal seks, anal seks veya oral seks sırasında bulaşabilmektedir. Dünya üzerindeki HIV enfeksiyonu bulaşı ağırlıklı olarak cinsel yolla olmaktadır ve vakaların %80'inden fazlası da heteroseksüel cinsel temasla bulaşmıştır. Bu hastaların %50'sini kadınlar oluşturmaktadır. Günümüzde ise dünyadaki en yaygın bulaş yolu homoseksüel cinsel ilişkidir. Korunmasız heteroseksüel ilişki, Sahra altı Afrika, Karayipler ve Asya'da yer alan bazı ülkelerde HIV enfeksiyonu vakalarının çoğunluğundan sorumlu iken; dünyanın geri kalan kısmında homoseksüel ilişki ile bulaş daha fazla oranda görülmektedir[11(p1589)].

2.3.2. Kan ve Kan Ürünleri :

Virüsü taşıyan kişilerden alınan kan ve kan ürünlerinin başka bir kişide kullanılması, HIV ile kontamine iğne veya tıbbi aletlerle yaralanma sonrası ve damar içi madde bağımlılarının ortak kontamine enjektör kullanımı ile olmaktadır. Geçmişte birçok hasta kontrolsüz uygulanan kan transfüzyonu sonrasında enfekte olmuştur. Virüse karşı oluşan antikorların 1985 yılında tespit edilmeye başlanmasıyla, transfüzyon öncesi kan ve kan ürünlerinde yapılan HIV taraması ile bu yolla bulaş önemli ölçüde azaltılmıştır.

2.3.3. Anne Sütü ve Plasenta:

HIV pozitif bir anneden bebeğe plesanta(vertikal geçiş) aracılığı ile, doğum sırasında ya da emzirme ile bulaşır ve bulaşma oranı %20-30'dur. Günümüzde doğumdan önce HIV testi yapılması, enfekte anneye gebelik boyunca ve doğum sırasında, bebeğe ise doğum sonrasında antiretroviral tedavi verilmesi, istenilen viral baskılanma sağlanmayan gebelerde sezeryan doğum yönteminin uygulanması ve emzirmenin önlenmesi gibi yöntemlerle bulaşma oranı Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde %1 ve altına düşürülmüştür[28].

ECDC 2021 raporuna göre; hetoroseksüel bulaş %57.6, erkekler arasında seks ile bulaş %9.4, damar içi ilaç kullananlarda bulaş %22.4, anneden bebeğe bulaş %0.4 ve bilinmeyen bulaş oranı %10.0 olarak bildirilmiştir[22]. Ülkemizde 1 Ocak 2021-1 Kasım 2021 resmi verilerine göre bulaş yolları dağılımı ; heteroseksüel bulaş %24.98, homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki ile bulaş %13.31, damar içi madde kullanımı ile %0.53, anneden bebeğe geçiş %0.29, çoklu bulaş %1.16 ve bilinmeyen bulaş oranı %62.05'dir[2]. Ayrıca ECDC raporunda bilinmeyen bulaş yolu bildirimi Polonya (%73) ve Türkiye'den (%59) en yüksek oranda yapılmıştır[22]. 1 Ocak- 15 Kasım 2020 tarihleri arasında ülkemizde HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur[2].

Tablo 4: 2021 Yılında tanı alan ülkemizdeki HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı[2]

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
Homoseksüel/Biseksüel Cinsel İlişki	276	13,31
Heteroseksüel Cinsel İlişki	518	24,98
Damar içi Madde Kullanımı	11	0,53
Enfekte Kan Transfüzyonu	0	0
Anneden Bebeğe Geçiş	6	0,29
Nazokomial Geçiş	0	0
Çoklu Bulaş	24	1,16
Bilinmeyen	1287	62,05
Toplam	2074	100
*15 Kasım 2021 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif olup bildirimi yapılan vakalar		

Türkiye'de 2011-2016 yılları arasında tanı alan, 2953 hastanın dahil edildiği ve 28 merkezin katıldığı çok merkezli bir çalışmada; en sık bulaş yolu %53 heteroseksüel cinsel ilişki olarak bildirilmiştir ve çalışma süresi boyunca erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) ile bulaş oranının %16'dan %30.6'ya yükseldiği saptanmıştır[3].

2000'li yılların başından itibaren elde edilen kanıtların sonucu olarak; viral süpresyonun sağlandığı HIV ile enfekte bireylerin; virüsü cinsel yolla başkalarına bulaştırmadığı kabul edilmektedir. Cinsel yolla HIV bulaşına ilişkin yapılan randomize klinik çalışmalarda ve gözlemsel kohortlarda; viral süpresyonun sağlandığı HIV pozitif bireyden, HIV negatif partnerine HIV'in cinsel yolla bulaşının olmadığı gösterilmiştir[29,30]. Bu çalışmalar sonucunda DSÖ, UNAIDS ve Centers for Diasease Control and Prevention (CDC) gibi pek çok sağlık otoritesi tarafından Undetectable=Untransmittable (Belirlenemeyen=Bulaştırmayan) sloganı kullanılarak etkin tedavi ile HIV bulaşının olmayacağı ile bilgilendirmeleri yapılmaktadır.

2.4. HIV'İN GENEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

HIV, Retroviridae ailesinin Lentivirüs cinsinde sınıflandırılır. Bulaş sonrası persistan bir viral replikasyon sayesinde uzun bir inkübasyon dönemi görülür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki türü vardır. HIV-1 Orta Afrika'daki bir şempanze türündeki (Pan troglodytes troglodytes) SIV'den insana adapte olmuştur. Mutasyon ve rekombinasyona eğilimi sayesinde oldukça değişken genetik yapıya sahiptir ve bu sebeple daha vürülan olup AIDS pandemisinden sorumludur. HIV-2'nin Afrika'daki bir maymun tipinde (Sootymangabeys- Cercocebusatys) görülen SIVsm ile filogenetik yakınlığı vardır. HIV-1 e göre; virülansı daha düşük, bulaşması daha zor ve kliniği daha yavaş seyretmektedir. Sınırlı bir coğrafi yayılım göstererek büyük ölçüde Batı Afrika'da görülmektedir.

2.4.1. Genom Organizasyonu ve Yaşam Döngüsü:

HIV zarflı, pozitif polariteli ve 100-150 nm çapında sferik şekilli yapısı ile bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. 9.7 kb uzunluğunda iki tabakalı lipitten oluşan; gp41 ve gp120 glikoproteinlerini içeren bir zarfla çevrili nükleokapsite sahiptir. Viral proteinleri kodlayan yapısal gag-pol-env genlerinden oluşan genom yapısıyla diğer

retrovirüslerle ortak yapısal özellik gösterir. Gag-pol-env gen bölgeleri sırasıyla yapısal proteinleri viral enzimleri ve zarf glikoproteinlerini kodlar. Bu genlerinin yanı sıra altı tane düzenleyici gene ve replikasyon için gerekli olmayan birçok aksesuar gene sahiptir. Tek iplikli iki eş RNA'ya sahip kapsidin içerisinde aynı zamanda iki tane HIV revers transkriptaz enzimi bulunur. Bu enzim aracılığı ile RNA genomunu çift iplikli deoksiribonükleik asite (DNA) çevirip konakçı kromozomuna integre eder. Viral yüzeyindeki kompleks protein çıkıntıları sayesinde konak yüzeyine bağlanır. Her bir virüs partikülü ortalama 72 çıkıntıya sahiptir. Bu çıkıntıların her biri başlık ve gövde olmak üzere iki kısımdan oluşur. Başlık üç yüzey glikoproteininden (gp120), gövde ise üç transmembran glikoproteininden (gp41) oluşur ve birbirlerine non-kovalan bağlarla birleşmiş halde bulunurlar[31].

HIV-1 ile HIV-2'nin genomik yapısı benzerdir. HIV-1'in ayırt edici olarak vpu geni, HIV-2'nin ise vpx geni taşıdığı gösterilmiştir. HIV-1, mutasyon ve rekombinasyon eğilim sebebiyle genetik özellikleri oldukça değişkendir.

2.4.2. Virüsün Replikasyonu:

HIV'in yaşam siklüsü erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılır. Erken dönem virüsün hücreye tutunmasından kromozomuna entegre olmasına kadar geçen evreleri kapsarken, geç dönemde ise entegrasyon sonrası proviral kalıptan viral RNA'nın oluşumu ve olgunlaşan virionların salınımı gerçekleşir[31].

Virüsün gp120 proteininin T lenfositlerin yüzeyinde CD4 reseptörlerine tutunmasıyla replikasyon siklüsü başlar. Bu bağlanma gp120 üzerinde yapısal değişikliğe neden olarak virüsün CXCR4 ve CCR5 koreseptörleriyle olan etkileşimini sağlar. Bu koreseptörler fizyolojik öneme sahiptir ve virüsün en sık kullandığı yardımcı reseptörlerdir. CXCR4 koreseptörünü T lenfositlerde üreyen ve sinsityum oluşturan T-tropik HIV izolatları kullanırken, CCR5'i ise makrofaj ve monositlerde kolaylıkla üreyen ve sinsityum oluşturmayan M-tropik izolatlar kullanır. Bazı reseptörler ise dual-tropik her iki reseptöre de bağlanabilmektedir. HIV ve retrovirüsler hücre içine girerken; diğer zarflı virüsler gibi endositoz yerine, viral membranları konak hücre membranı ile füzyon oluşturarak hücre içine girerler. Gp120'nin koreseptörleri etkileşimi sonrasında gp41 de hedef hücrenin plazma memranına tutunarak virüsün zarfı ile füzyon oluşturduktan sonra, viral nükleoprotein

kompleksi sitozolün içine girer. Virüsün çekirdeği girdiği bu hedef sitoplazmanın içinde kapsidinden ayrılır ve viral RNA serbest kalır. Viriyonun RNA genomu, revers transkripsiyon işlemi ile çift iplikli linear DNA şeklini alır. Lineer DNA provirüsü oluşturmak için integraz enzimi aracılığı ile konak hücre genomuna integre olur. Daha sonra integre proviral DNA'dan viral RNA transkripsiyonu sentezi ile replikasyonun geç fazı başlar ve hücreden viriyonların salınımı ile son bulur[31].

Viral RNA'dan DNA sentezi yapılırken, revers transkriptaz (RT) enziminin hata yapmasıyla viral RNA'nın birebir kopyası oluşturulamaz. RT enzimi her 2000 baz çiftinde bir hata oranına sahiptir. Bu genetik değişiklik yeni suşlar oluşumına sebep olur ve virüsün patojenitesindeki değişiklikle bağışık yanıttan kaçmasını sağlar[32].

2.5. HIV ENFEKSİYONUN İMMÜNOPATOGENEZİ, DOĞAL SEYRİ, SINIFLAMASI VE KLİNİK TABLOLAR

2.5.1. HIV Enfeksiyonu Doğal Seyri ve İmmünopatogenezi:

HIV enfeksiyonu ile bağışıklık sistemindeki hücreler enfekte olur ve hastalık kronik bir seyir gösterir. Patogenezi ve hastalığın ilerleyişi virüsün özelliklerine ve konağın oluşturduğu immün yanıta göre değişiklik göstermektedir. Enfekte olan kişilerde hücresel ve hümoral bağışıklık yanıt oluşur fakat hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın ilerleyişi durdurulamamaktadır. Virüsün primer hedefi; CD4 reseptörü bulunan T lenfositler, makrofajlar ve glial hücrelerdir. T lenfositlerin sayısındaki azalma ile gelişen immunsüpresyon sonucu hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler görülebilir.

Virüsün vücuda girdiği bölgede bulaş sonrasında dentritik hücreler ve CD4+ T lenfositler enfekte olmaktadır. Virüs enfekte olan bu hücreler aracığı ile bölgesel lenf nodlarına ve kan dolaşımına taşınır[33]. Enfekte bireyin CD4+ ve CD8+ T lenfositleri direk olarak enfekte hücreleri öldürerek ve dolaylı olarak antiviral kemokinler ile replikasyonu durdurmaya çalışır fakat hücresel ve humoral immün yanıt ile hastalığın ilerleyişi tam olarak durdurulamamaktadır[34]. Enfekte hücrelerin çoğu lizise uğrar, lizise uğramayan hücrelerle latent enfeksiyon gelişir. Virüs ile bulaştan ortalama 10-12 gün sonra viremi başlar ve plazmada amplifikasyon yöntemleri ile saptanabilir.[35] Vireminin başlaması hastalık seyrinde önemli bir noktadır çünkü kişi artık

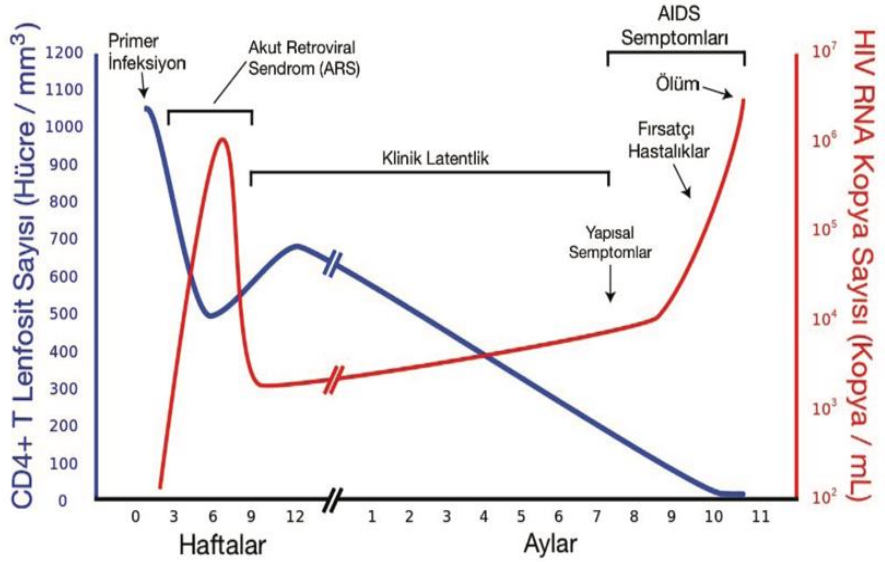
bulaştırıcıdır. Serokonversiyon döneminde HIV RNA düzeyi $1x10^8$ kopya/ml'ye kadar hızlıca yükselebilirken; virüse karşı gelişen antikorlar sayesinde maksimum düzeyinin %1'i ve altına düşebilmektedir. İlerleyen haftalarda bu düzey belirli bir noktada sabitlenir ve viral ayar noktası (viral set point) olarak adlandırılır. Bu sabitlenme düzeyi, hastalığın ilerleme hızını belirler; yüksek olması CD4+ T lenfosit sayısında hızlı bir düşüşe sebep olur. HIV RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin altında olan bireylerin çoğunda virüs ile enfeksiyondan neredeyse 12 yıl sonra bile AIDS gelişmezken, viral yük 100 000 kopya/ml'nin üzerindeki bireylerin %80'inden fazlasında iki yıl gibi kısa bir süre AIDS gelişebilmektedir[36(p7)].

Enfekte kişiler arasında farklılık gösterebilen plazma HIV RNA düzeyi; konağın immün cevabı, virüsün replikasyon gücü ve enfekte edilebilecek hedef hücre sayısı gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülse de bu düzeyi belirleyen etkenler ve faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. Sabitlenme sonrası plazma HIV-1 RNA düzeyindeki olan hızlı artış ise ilerlemiş immün yetmezliğin ve AIDS'e gidişin habercisidir.[37] Bulaşın birinci yılından sonra CD4+ T lenfosit sayısında yıllık ortalama 30-90 hücre/µl'lik azalma görülür[38].

HIV RNA düzeyinin bireye bulaş sonrasında hızlı yükselişi ile serokonversiyon arasında 3-4 haftalık bir süre vardır; hastalığın pencere dönemi olarak adlandırılan bu dönemde standart tanı yöntemleri ile enfeksiyon saptanamamaktadır. Günümüzde geliştirilen tanı yöntemleri sayesinde pencere döneminin ikinci haftası itibari ile serolojik testlerle enfeksiyon tespit edilebilmektedir.

Virüs bulaşını takiben kişide günler-haftalar içinde akut/primer HIV enfeksiyonu gelişir ve bu evrede plazma HIV RNA düzeyi yükselirken CD4 T+ lenfosit sayısında hızlı bir düşüş görülür. İmmun sistemin oluşturduğu yanıt ile CD4 T+ lenfosit sayılarında artış meydana gelmesine rağmen eski seviyesine ulaşamaz. CD4 T+ lenfosit sayısındaki bu azalmanın yanısıra diğer immün sistem hücrelerinin ve CD4 T+ lenfositlerin fonksiyonlarında azalma görülür[39]. Akut/primer enfeksiyon sonrasında kişi "persistan enfeksiyon" dönemine girer. Antikor aracılı hücresel sitotoksisite mekanizması ile aktive olan doğal öldürücü hücreler ve CD8+ lenfositler HIV ile enfekte hücreleri nötralize eder ve bu dönemde persistan jeneralize lenfadenopati görülebilir. Tüm savunma mekanizmalarına rağmen virüsün çoğalmaya devam ederek oluşturduğu kronik sistemik bir enflamasyon sonucu hastalık fırsatçı

enfeksiyonların ve malignitelerin sık görüldüğü AIDS evresine ilerler. Tedavi almayan kişilerde hastalığın doğal seyri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: HIV enfeksiyonu doğal seyri[40]

Günümüzde etkin ART ile hastalığın doğal seyri ve enfekte bireylerin yaşam süresi değişerek ölümcül bir klinik tablo olmaktan çıkmış, yaşam beklentisi ise neredeyse genel popülasyondaki bireylerle benzer hale gelmiştir.

2.5.2.Sınıflama:

CDC tarafından 1993 yılında CD4+ T lenfosit sayısı ve klinik bulguların kullanarak hazırlandığı sınıflama hastalığın prognozunun değerlendirmesinde kolaylık sağlamıştır(Tablo 5)[41]. Bu sınıflama 2008 ve 2014 yılında yeniden düzenlenerek daha sade bir hal almıştır.(Tablo 6)[42].

Tablo 5: CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonu Klinik Kategorileri (1993)[41]

Kategori A: Asemptomatik HIV Enfeksiyonu ▪ Akut retroviral sendrom ▪ Persistan jeneralize lenfadenomegali
Kategori B: Semptomatik HIV Enfeksiyonu ▪ Basiller anjiomatoz ▪ Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse ve komplikasyonları ▪ Birden fazla dermatomu etkileyen veya aynı dermatomda tekrar eden herpes zoster ▪ İdiopatik trombositopenik purpura ▪ Bir aydan uzun süren konstitüsyonel semptomlar(ateş, ishal..) ▪ Listeriyoz ▪ Oral hairy lökoplaki ▪ Orofarengeal kandidoz ▪ Kronik(>1ay) ya da tedavisi zor vulvovaginal kandidoz ▪ Servikal displazi ya da karsinoma in stu ▪ Periferik nöropati
Kategori C: AIDS Tanımlayacı Durumlar ▪ Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz ▪ Özefageal kandidoz ▪ Karaciğer, dalak ve lenf nodu dışında gelişen Cytomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları ▪ Görme kaybı ile seyreden CMV retiniti ▪ HIV ile ilişkili ensefalopati ▪ *Herpes simplex* enfeksiyonları: kronik ülser(>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit ▪ Dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis ▪ Kronik(>1ay) intestinal izosporiyozis ▪ Kaposi sarkomu ▪ Dissemine veya ekstrapulmoner koksidiyomikozis ▪ Ekstrapulmoner kriptokokkoz ▪ Kronik, intestinal, >1 ay süren kriptosporidiyoz ▪ Burkitt lenfoma ▪ İmmünoblastik lenfoma ▪ Primer santral sinir sistemi lenfoması ▪ Yaygın veya akciğer dışı *Mycobacterium avium complex* veya *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu ▪ Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon ▪ *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ▪ Tekrarlayan bakteriyel pnömoni(>2/yıl) ▪ Progresif multifokal lökoansefalopati ▪ Tekrarlayan *Salmonella* sepsisi ▪ Tüberküloz ▪ Tükenmişlik sendromu ▪ İnvaziv serviks karsinomu

Tablo 6. Erişkinler için HIV Enfeksiyonu Sınıflaması (CDC,2014)[42]

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık*	CD4 T lenfosit sayısı-oranı
0*	-	-
1	Yok	≥500 hücre/µL veya ≥%29
2	Yok	200-499 hücre/µL veya %14-28
3(AIDS)^	Var	<200 hücre/µL veya <%14
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

*****Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar. Bireyin son 180 gün içinde yapılan HIV testinin negatif/belirsiz ve tekrarlanan HIV testi sonucunun pozitif olmasını temsil eder.

^AIDS tanımlayıcı durumlar Tablo 5'te gösterilmişti

2.5.3.Klinik tablolar

Tedavi almayan HIV ile enfekte bireylerde, hastalığın birbirini izleyen, primer HIV enfeksiyonu ve kronik HIV enfeksiyonu olarak iki dönemi görülmektedir.

2.5.3.1. Primer HIV enfeksiyonu:

HIV'in bulaşından sonraki günler içinde, yüksek düzeyde virüs replikasyon ve beraberinde CD4+ T lenfosit hücre sayısında hızlı azalma ile ilişkili geçici bir semptomatik hastalık ortaya çıkar. Bu dönem akut retroviral sendrom, erken HIV enfeksiyonu veya primer HIV enfeksiyonu olarak adlandırılır ve yüksek viral replikasyon sebebiyle hastalar oldukça bulaştırıcıdır. Enfekte olmuş bireylerin %50-%75'inde ilk belirti mononükleoz benzeri klinik semptomlardır; fakat bazı bireylerde nonspesifik ve değişken semptomlar görülebilir. Semptomları şiddetli olan ve uzun süren olguların, asemptomatik olgulara göre AIDS evresine gidişinin daha hızlı olduğu bildirilmektedir[43].

Ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve lenfadenopati gibi konstitüsyonel; bulantı, kusma, diyare, transaminaz artışı gibi gastrointestinal; başağrısı, aseptik menenjit, transvers miyelit, ensefalit, periferik nöropati, Guillain-Barré benzeri sendrom gibi nörolojik; farenjit, ağrılı mukozal ülserler ve döküntü gibi mukokütanöz semptom ve bulgular primer HIV enfeksiyonunda sık görülür. Bulguların nonspesifik olması sebebi ile bu dönemde tanı koymak zordur. Tanı testlerinin daha duyarlı hale gelmesiyle HIV-pozitif bireylere erken enfeksiyon dönemindeyken tanı konulmaya başlanmıştır.

2.5.3.2. Kronik Latentlik Periyodu:

HIV bulaşı sonrası altı ay içerisinde viral yük CD8+ T lenfosit hücreleri sayesinde sabit düzeye ulaşırken, CD4+ T lenfositlerin daha da azalması engellemiş olur[45]. Akut HIV enfeksiyonunu takiben görülen viral sabitlenme ve serokonversiyondan sonra latent periyot başlar. Ulaşılan denge noktası, enfeksiyonun prognozunda önemli ön gördürücü bir faktördür. HIV RNA düzeyi, enfeksiyonun erken evre prognozunda; CD4+ T lenfosit düzeyi, geç dönem prognozununda rol oynar [46]. Viral yük, akut döneme göre daha düşük düzeydedir. Hastalık ilerledikçe lenf nodu zarar görür ve dolaşıma daha cfazla sayıda virüs karıştığından HIV RNA düzeyi giderek artar. CD4+ T lenfosit düzeyi destrüksiyon ve periferik dolaşımdan lenfatik dokuya geçiş nedeniyle azalmaya başlar. Bir yıldan sonra, yılda 30-90 hücre / mm^3 azalma görülür. CD4+ T lenfosit sayısının azalma hızı, ön planda viral yük ile ilişkilidir[47]. Klinik latent periyotta, primer HIV enfeksiyonu semptomları ve klinik belirtileri düzeldikten sonra virolojik ve immünolojik olayların olduğu asemptomatik evre başlar. Bu dönemdeki hastalarda genellikle herhangi bir semptom görülmezken, fizik muayenelerinde yaygın lenfadenomegali bulgusu dikkat çeker. Persistan yaygın lenfadenomegali; inguinal bölge dışındaki iki veya daha fazla bölgede, en az 3-6 ay süren ve başka bir nedenle açıklanamayan büyümüş lenf nodları olarak tanımlanır. Fizik muayenede bu lenf nodları sıklıkla anterior ve posterior servikal, submandibuler, oksipital ve aksiller zincirde saptanır. 0.5-2 cm çapında, simetrik, hareketli, ağrısız ve lastik kıvamındaki bu lenf nodlarının görüldüğü hastaların ileri immünsüpresyon durumu ya da başka semptomları yoksa ileri incelemelerinin yapılmasına gerek yoktur[11].

HIV RNA düzeyinin stabil olduğu bu dönemde CD4+ T lenfosit sayısında ilerleyici azalma görülür. HIV bulaşından ortalama 8-10 yıl sonra ise AIDS tablosu ortaya çıkar.

2.5.3.3. Erken Dönem Semptomatik HIV Enfeksiyonu:

Hastalar genellikle CD4+ T lenfosit sayısı 200/µl'nin altına düşünceye kadar klinik olarak iyilik halini sürdürürken, bazı hastalarda erken dönemde HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilen semptom ve bulgular gelişebilir. Erken dönem semptomatik HIV enfeksiyonu, CDC sınıflamasında kategori B olarak tanımlanmaktadır (Tablo 5). Bu dönemde görülen hastalıklar AIDS tanımlayıcı değildir fakat HIV pozitif bireylerde daha sık ve şiddetli formda görülürler. Bu dönemde orofarengiyal kandidoz, vulvovajinal kandidoz (tekrarlayan ve tedaviye dirençli), oral tüylü lökoplaki, seboreik dermatit, periferal nöropati, zona (en az iki atak veya birden fazla dermatomu tutan), basiller anjiyomatozis, servikal displazi (orta-şiddetli) veya servikal karsinoma in situ, konstitüsyonel semptomlar (bir aydan uzun süren ≥ 38,5^{O}C ateş veya diyare vb.), idiyopatik trombositopenik purpura, pelvik inflamatuar hastalık ve listeriyozis görülebilir. Ayrıca HIV enfeksiyonuna bağlı enfeksiyöz olmayan nöropsikiyatrik, kardiyovasküler, hematolojik, onkolojik ve endokrinolojik komplikasyonların yakınma ve bulguları da görülebilmektedir[11].

2.5.3.4.AIDS Dönemi ve Fırsatçı Enfeksiyonlar:

AIDS dönemi ilerleyen zaman içinde CD4+ T lenfosit sayısının<200/µl olması(veya CD4+ T hücre yüzdesi < %14) veya CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak tablo 5'de belirtilen en az bir AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyon veya kanser gibi klinik durumların saptanmasıyla tanımlanır. Hücresel immünitenin baskılanması nedeniyle ağır immünsupresyonun olduğu dönemdir. ART almayan HIV ile enfekte bireylerde, CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mm^{3}'ün altına düştükten sonra, AIDS tanımlayıcı hastalıkların ortalama 12 – 18 ay'da geliştiği gösterilmiştir[47].

Fırsatçı enfeksiyonların gelişiminndeki en önemli faktör CD4+ T lenfosit sayısının belirlediği hücresel immünite olsa da; potensiyel fırsatçı patojenle temas, bu patojenlerin toplumda görülme sıklığı, virülansı ve uygulanan spesifik kemoprofilaksiler de gelişebilecek klinik tablolar üzerinde etkilidir. Fırsatçı enfeksiyonlar ART'nin kullanıma girmesinden önce önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıyken, tedavinin yaygınlaşması ile sıklığında önemli ölçüde azalma görülmüştür. PCP; antiretroviral tedavinin kullanıma girmediği ve kemoprofilaksinin uygulanmadığı dönemde AIDS hastalarıda en

sık karşılaşılan fırsatçı enfeksiyondur. TB; HIV enfeksiyonun her döneminde görülse de düşük CD4+ T lenfosit sayılarının görüldüğü ileri evrelerde sıklığı artmıştır ve hastalar arasında önde gelen ölüm sebepleri arasındadır. HAART çağı öncesinde yapılan bir çalışmada; AIDS'i tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyonun eşlik ettiği 12 982 hastanın %35.9'unda PCP, %12.4'sinde özefageal kandidiyazis, %11.6'sında Kaposi sarkomu, %7.8'inde HIV tükenmişlik sendromu ve %6.4'ünde dissemine TB dışı mikobakteri enfeksiyonu saptanmıştır[48]. TB, HIV ile enfekte hastalar arasında en önemli ölüm sebeplerinden biridir. DSÖ 2019 verilerine göre HIV ile ilişkili ölümlerin %30'u TB'a bağlı görülmüştür[5]. Türkiye'de 2018 yılında resmi kayıtlara geçen 11.786 TB olgusunun 70'inin (%0.6) HIV ile enfekte olduğu tespit edilmiştir[49]. Dünyada HIV enfekte bireylerin en az üçte biri latent TB enfeksiyonu taşımaktadır. ART almayan latent TB olgularının %3-16'sında reaktivasyon görülmekteyken; ART alan bireylerde TB gelişme insidansı belirgin olarak azalmaktadır[6].

2.5.3.5.İleri evre HIV Enfeksiyonu:

CD4+ T lenfosit sayısı 50/µl'nin altına düştüğünde ileri HIV enfeksiyonu dönemi başlar. Yaygın M. avium enfeksiyonu ve CMV hastalığı gibi fırsatçı enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülmektedir. İleri evre HIV enfeksiyonunda ART almayan hastaların ortalama yaşam süresi 12 – 18 ay arasındadır.

2.6. HIV ENFEKSİYONUNUN TANISINDA KULLANILAN TESTLER

HIV enfeksiyonu tanısının erken ve hızlı konulması, tedaviye erişimi sağlar ve bu sayede kişiler arası bulaşın önüne geçilebilir[30]. DSÖ enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde herkesin, düşük endemisite bölgelerinde ise yüksek riskli popülasyonun HIV açısından taranmasını önermektedir[5]. HIV enfeksiyonu taraması ve tanısında; iki aşamalı yaklaşım ile öncelikle bir tarama testinin yapılmasıyla sonucu reaktif bulunan örneklerin doğrulama testine alınması önerilmektedir. Tarama testleri ile antijen veya antikor reaktif örneklerin değerlendirilmesi; doğrulama testleri ise tarama testleri ile reaktif bulunan serumların kesin olarak HIV antikoru taşıyıp taşımadığının tespitini sağlamaktadır. Bu nedenle tarama testleri ile belirlenen pozitif sonuçların "reaktif",

doğrulama testi ile belirlenen pozitif sonuçların ise "pozitif" olarak tanımlanması önerilmektedir. HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama testi sonucunun pozitif olması halinde kanıtlanılmış olur[50].

2.6.1.Serolojik Testler

Serolojik yöntemler HIV antikorlarının tayininde kullanılır ve iki grupta toplanılır; bunlar ilk aşama testleri veya tarama testleri ve destekleyici testler olan doğrulama testleridir. Tarama testlerinin duyarlılığının, doğrulama testlerinin ise özgüllüğünün yüksek olması beklenir.

2.6.1.1. Enzim İmmunosay:

Gününmüzde tarama amaçlı başlangıç test olarak kullanılır. Hem HIV-1 hem de HIV-2'ye karşı oluşan antikorlar bu yöntemle saptanabilmektedir. HIV-1 ve HIV-2 antikorları ile birlikte HIV-1 p24 antijenini saptayabilen ve "combo" olarak adlandırılan dördüncü kuşak Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testlerinin kullanımı önerilmektedir. Dördüncü kuşak ELISA testlerinin duyarlılığı diğer testlere göre daha yüksektir ve enfekte bireyleri yaklaşık 14. günde saptar.

2.6.1.2. Hızlı Testler:

Ulaşılması güç popülasyonlarda veya acil durumlarda tarama amacıyla kullanılmak üzere immünokonsantrasyon veya immünokromatografi prensiplerine dayalı hızlı test kitleri geliştirilmiştir. Bu testlerin seçimi sırasında farklı düzeyde duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları unutulmamalıdır.

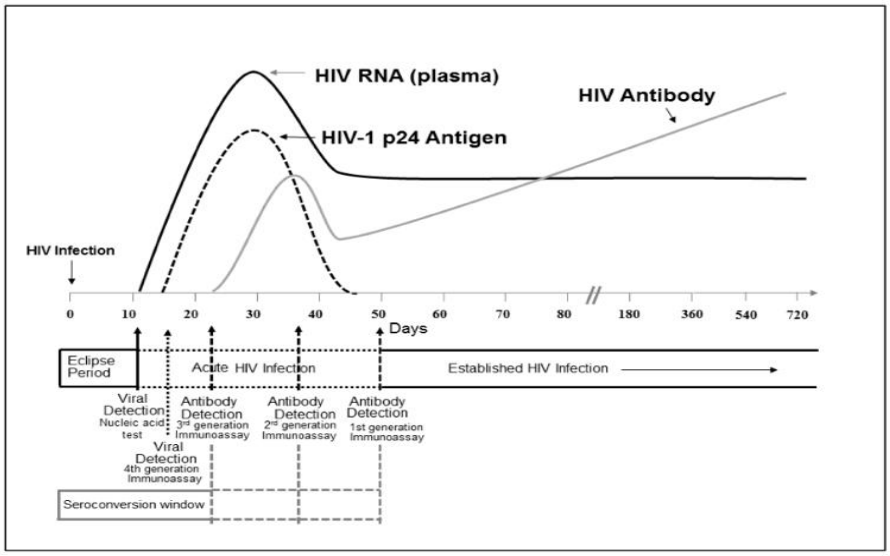
2.6.1.3.Western blot (WB):

HIV'e karşı oluşan antikorları ayrı ayrı tespit edebilen WB, doğrulama testleri arasında en sık kullanılan yöntemdir. Viral poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrılan proteinler (p24, gp41, gp120, gp160), blotting yöntemiyle nitroselüloz bantlara aktarılır. Bu stripler hasta serumu ile karşılaştırılır ve hastada bulunan antikorların bu proteinleri tanıyıp tanımadığı belirlenir.

2.6.2. Moleküler Testler

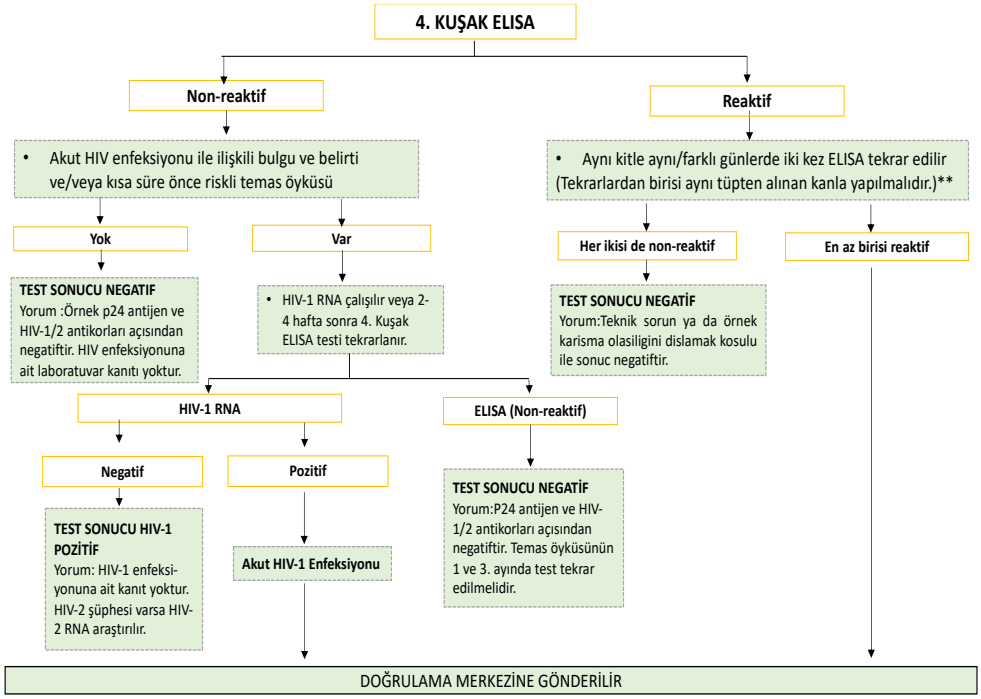
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), HIV RNA tespitinde en sık kullanılan yöntemdir. PCR enzim tabanlı bir süreçtir ve in vitro olarak DNA'nın kısa parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Moleküler yöntemler; maternal antikorları nedeniyle tanıda antikor testlerinin kullanılamadığı 18 aydan küçük bebeklerde HIV enfeksiyonu tanısında, antikor yanıtının yetersiz olduğu akut HIV enfeksiyonunun tanısında ve tanımlanmış HIV enfeksiyonunda da prognozun ve tedavinin takibinde kullanılırlar. Tanıda birçok farklı moleküler yöntem kullanılmaktadır ve bu testlerle çok düşük miktarlardaki (yaklaşık 50 kopya/mL) nükleik asitler bile saptanabilmektedir.

Yeni önerilere göre; moleküler testler reaktif tarama testinin doğrulanmasında WB yerine kullanılabilir. Virüs yükü 1000 kopya/ml üzerindeyse, PCR testi pozitif kabul edilir; viral yük bu değerin altındaysa WB analizinin yapılması gerekmektedir.[36] Buna karşın HIV PCR, bir tarama testi olarak önerilmez ve hatalı negatif sonuçlar ihtimal dahilinde olduğu için serolojik testlerin yerini alamamaktadır[51]. Şekil 2'de HIV enfeksiyonu dönemlerine göre kullanılabilecek tanı testleri sunulmuştur.



Şekil 2: HIV enfeksiyonu tanı testleri ve pozitifleşme süreleri[52]

Virüs bulaşını takiben 12. günden itibaren HIV RNA, 14-16. Günden itibaren p24 antijeni serumda saptanabilmekteyken, antikorlar ise en erken 21. günde tespit edilebilir. Ülkemiz HIV/AIDS tanı tedavi rehberi doğrultusunda oluşturulan ve günlük



pratiğimizde kullanılan HIV enfeksiyonu tanı algoritması Şekil 3'te sunulmuştur[50].

Şekil 3: HIV Enfeksiyonu Tanı Algoritması[50]

2.7.TANI SONRASINDA YAPILACAK TETKİKLER

Yeni tanı HIV pozitif bireyin ayrıntılı anamnezi ve fizik muayenesi sonrası ilk değerlendirilmede yapılması gereken testler; HIV RNA düzeyi, CD4+ T lenfositi ve CD8 T lenfositi sayısı ve yüzdesi,HIV direnç testleri, HLA- B*5701 allel varlığı,viral ko-resöptör analizi, tam kan sayımı, kreatinin, AST, ALT ve açlık kan glukoz düzeyleri, hemoglobinA1c, lipit profili, tam idrar tahlili, Na, K, Cl, 25 (OH) D vitamini, doğurganlık çağında ise gebelik testi, akciğer filmi, tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testi, sifiliz, Varisella Zoster Virüs (VZV), CMV, kızamık, kızamıkçık, toksoplazma, hepatit A, B ve C serolojisidir.

2.8. HIV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

HIV enfeksiyonu 1996 yılından itibaren geliştirilen etkili kombinasyon tedavileri sayesinde yönetilebilen kronik bir hastalık haline gelmiştir. Günümüzde kullanılan antiretroviral ilaçların ulaşılabilir, tolere edilebilir ve çok ilaca dirençli virüslere etkili olmasıyla HIV pozitif hastaların tedavisinde ve takibinde büyük kolaylık sağlanmıştır. ART'nin temel hedefleri; HIV ile ilişkili morbitideyi azaltmak, HIV RNA düzeyini saptanamayacak seviyeye indirerek uzun süre baskılamak,

immünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve HIV bulaşını önlemektir. Tedavideki olumlu gelişmelere karşın gelişmemiş ülkelerde yeni tanı alan HIV ile enfekte bireylerdeki morbidite ve mortalitenin sebebi, çoğunlukla sosyoekonomik engeller olmaktadır. Hastanın takip ve tedaviye uyum sorunu da bu durumu olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir[53].

Tedavi rejimi hasta özellikleri ve direnç testi sonuçlarına göre seçilir. Naiv hastalarda ART ile viral yük 12-24 haftada saptanamayacak düzeye düşer. ART ile yeterli viral süpresyon sağlandığı zaman CD4+ T lenfosit sayısında her yıl ortalama 100-150 hücre/μL artış görülmektedir. Bu artış ilk üç ay en belirgin şekilde olur ve birkaç yılın sonunda belirli bir pik değerine ulaşır[54].

2.8.1. ART önerileri

1987 yılında ilk antiretroviral ilaç olan zidovudin HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmıştır. Kullanıldığı dönemde ilaç miktarının az olması sebebiyle, FDA sadece PCP ve ciddi immün süpresyon bulguları olan AIDS aşamasında ve semptomatik AIDS ile ilişkili kompleks kliniğinin olduğu vakalarda kullanılması önerilmiştir[55]. Ancak uzun dönem kullanımı sonrasında klinik seyir üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir. Zidovudin'den sonra Nükleozit ve Nükleotit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI) kullanıma sunulmuştur. Tedavide iki farklı NRTI birlikte kullanımının monoterapiye kıyasla hastalık seyrinde belirgin bir iyileşme sağladığı gösterilse de uzun dönemde klinik başarısızlıkla sonuçlandığı anlaşılmıştır. İlk proteaz inhibitörü olan sakinavirin 1995 yılında FDA tarafından onaylanmasıyla ART yaklaşımında devrim niteliğinde değişim başlamıştır. İki adet NRTI ile birlikte PI kullanımının tek başına PI veya ikili NRTI'a kıyasla HIV RNA'yı daha uzun süre baskıladığı ve AIDS ilişkili mortalite orenlarında dramatik bir azalmanın olduğu gösterilmiştir. 1996 yılında ilk NNRTI olan nevirapin, 1997'de delavirdin, 1998'de de efavirenz onaylanmıştır. ACTG 241 çalışmasında da üçlü kombinasyon kullanımının ikili kombinasyona göre daha üstün olduğu gösterilmiş; üçlü kombinasyonların kullanıldığı tedavi yaklaşımı karma antiretroviral tedavi kavramını geliştirerek günümüze dek kullanımda kalmasını sağlamıştır. Oral tabletlerin kullanımı sonrasında yakın zamanda aylık uygulanan enjektabl Cabotegravir-rilpivirine rejimi de uygun hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Geçmişten günümüze kullanılan antiretroviral

ilaçlar Tablo 7'da verilmiştir.

Tablo 7: Geçmişten günümüze ART seçenekleri[56]

<table>
<tr><th>Nükleozid/Nükleotid revers transkriptasz inhibitorleri</th><th>Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitorleri</th><th>Proteaz inhibitörleri</th></tr>
<tr><td rowspan="8">Abacavir
Didanosine
Emtricitabine
Lamivudine
Stavudine
Tenofovir alafenamide
Tenofovir disoproxil fumarate
Zidovudine</td><td>Doravirine
Efavirenz
Etravirine
Nevirapine
Rilpivirine</td><td rowspan="8">Atazanavir
Atazanavir-cobicistat
Darunavir
Darunavir-cobicistat
Fosamprenavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Tipranavir</td></tr>
<tr><td>İntegraz İnhibitörleri</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dolutegravir
Elvitegravir
Raltegravir
Cabotegravir (oral formulation)</td></tr>
<tr><td>CCR5 antagonisti</td></tr>
<tr><td>Maraviroc</td></tr>
<tr><td>Füzyon inhibitörü
Enfuvirtide</td><td>Bağlanma inhibitörü
Fostemsavir</td><td>Post-bağlanma inhibitör
Ibalizumab</td></tr>
<tr><td colspan="3">Oral kombinasyonlar</td></tr>
<tr><td colspan="3">Abacavir-lamivudine
Abacavir-lamivudine-zidovudine
Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide
Darunavir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide
Dolutegravir-abacavir-lamivudine
Dolutegravir-lamivudine
Dolutegravir-rilpivirine
Doravirine-lamivudine-tenofovir disoproxil fumarate
Efavirenz-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate
Rilpivirine-emtricitabine-tenofovir alafenamide
Rilpivirine-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate
Tenofovir alafenamide-emtricitabine
Tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine
Zidovudine-lamivudine</td></tr>
<tr><td colspan="3">Enjektabl Kombinasyon</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cabotegravir -rilpivirine (CAB/RPV; extended-release injectable formulation)</td></tr>
</table>

HIV ile enfekte erişkinlerde ART kullanımı ile ilgili ilk kılavuz 1998 yılında CDC tarafından yayınlanmış ve semptomatik hastalarda CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız; asemptomatik hastalarda ise CD4+ T lenfosit sayısı 500 hücre/µ'nin altındaysa veya HIV RNA>20000 kopya/ml ise ART başlanması önerisinde bulunulmuştur[6]. Geçmişten günümüze tedaviye başlama endikasyonları, yapılan çalışmalardan edilen bulgular doğrultusunda birçok kez değişikliğe uğramıştır. 2015 yılına kadar; semptomatik ve özel hasta grupları dışındaki asemptomatik hastalarda tedaviye başlama zamanı, ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Departmanı (Department of Health and Human Services, DHSS) ve Avrupa Klinik AIDS Derneği (European AIDS Clinical Society,EACS) gibi uluslararası rehberler önerileri doğrultusunda CD4+ T lenfosit sayısına göre belirlenmekteydi. Ardışık olarak yayınlanan START ve TEMPRONA çalışmalarında; HIV ile ilişkili ve ilişkisiz ciddi hastalıklar ve mortalitenin tedaviye erken başlanan gruplarda geç başlanan gruplara kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır[9,57]. Bu sonuçlar doğrultusunda başta DHHS olmak üzere EACS, DSÖ ve İngiliz HIV Derneği (British HIV Association,BHIVA) dahil tüm kurumlar CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak tüm HIV pozitif bireylere ART başlanması gerektiğini yüksek kanıt düzeyi önerisiyle rehberlerine eklemiştir[5,6,7,58]. Ülkemizde ise ilk HIV/AIDS tanı ve tedavi rehberi 2013 yılında yayınlanmış ve CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanmasını önermiştir[59]. EACS 2021 yılı naif hastada başlangıç ART önerileri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: EACS 2021, naiv hastada başlangıç ART önerileri[7]

Önerilen Rejim	
2 NRTI + INSTI	
ABC/3TC/DTG TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + RAL	HLA-B*57:01 ve HBsAg negatif
1 NRTI + INSTI	

3TC + DTG veya 3TC/DTG	HBsAg negatif, HIV RNA<500,000 kopya/mL
Alternatif Rejimler	
2 NRTI + NNRTI	
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + DOR veya TDF/3TC/DOR TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + RPV veya TAF/FTC/RPV veya TDF/FTC/RPV	CD4>200 hücre/µL, HIV RNA<100,000 kopya/mL
2 NRTI + PI/r veya PI/c	
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + DRV/c veya DRV/r veya TAF/FTC/DRV/c	
Diğer Kombinasyonlar	
2 NRTI + INSTI	
ABC/3TC + RAL TDF/FTC/EVG/c veya TAF/FTC/EVG/c	HBsAg negatif, HLA-B*57:01 negatif
2 NRTI + NNRTI	
ABC/3TC + EFV TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + EFV veya TDF/FTC/EFV	HLA-B*57:01, HBsAg negatif, HIV RNA<100,000 kopya/mL
2 NRTI + PI/b	
ABC/3TC + ATV/c veya ATV/r ABC/3TC + DRV/c veya DRV/r TAF/FTCveya TDF/FTCveya TDF/3TC+ATV/c/r	HLA-B*57:01-HBsAg negatif, HIV RNA<100,000 kopya/mL HLA-B*57:01, HBsAg negatif
1 INSTI + PI/b	
RAL 400 mg 2x1 + DRV/c veya DRV/r	HBsAg negatif, HIV RNA<100,000 kopya/mL, CD4>200 hücre/µL

3TC: Lamivudin, **ABC:** Abakavir, **ATV:** Atazanavir, **BIC:** Biktegravir, **DOR:** Doravirin, **DVR:** Darunavir, **DTG:** Dolutegravir, **EFV:** Efavirenz, **EVG:** Elvitegravir, **FTC:** Emtristabin, **RAL:** Raltegravir, **RPV:** Rilpivirin, **TAF:** Tenofovir Alafenamid, **TDF:** Tenofovir disoproksil Fumarat

2.8.2.Antiretroviral tedaviye başlama zamanı

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle HIV tanısı konulduktan sonra ne kadar süre içinde ART başlanması gerektiği konusu gündeme gelmiştir. HIV ile enfekte bireylerin birkaç hafta veya ay sürebilen çoklu klinik başvuruları sonrası tedaviye temkinli yaklaşarak başlanmasıyla; özellikle ileri HIV evresinde olan bireylerde önemli mortalite ve takip kaybının olduğu gözlendi. Yapılan birkaç randomize kontrollü çalışmanın sonuçları; aynı gün tedavi başlanma da dahil olmak üzere hızlı ART başlanmasıyla, özellikle tanı konulduktan sonra tedavi başlangıcına kadar olan süredeki takip kaybının azaldığı ve bu sayede de klinik sonuçların iyileştirilebildiği gösterilmiştir.[60,61].Bu bilgilere ilaveten randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalarda tedaviye başlandıktan sonraki 12 ay içinde takipte kalma ve virolojik baskılanma oranının hızlı ART başlananlarda daha yüksek olduğu, mortalitenin ise daha düşük olduğu gözlemlenmiştir [62,63].

2017 yılında DSÖ başvurudan sonraki ilk yedi gün içinde ART başlamayı hızlı tedavi olarak adlandırmış; tanıdan sonraki ilk yedi gün içinde klinik koşullar mümkünse veya hasta kendini hazır hissediyorsa tanı ile aynı günde ART başlanması önerilerinde bulunmuştur. İleri evre HIV enfeksiyonu olan hastalara; değerlendirme ve ART başlanması açısından öncelik verilmesi gerektiği de vurgulanmıştır. Ayrıca tedaviye başlamadan önce HIV ile enfekte bireylerin fırsatçı enfeksiyonlar açısından öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmesi; TB enfeksiyonu, kriptokok enfeksiyonu veya menenjit semptomları varlığında tedavinin bir süre ertelenmesi gerektiği bilgisine yer verilmiştir[64]. Türkiye Sağlık Bakanlığı, DHSS ve EACS ve kurumları da DSÖ'nün bu önerilerine benzer tavsiyelerini rehberlerine eklemiştir[50,65 ,66] . Tablo 9'da Türkiye Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS rehberlerin tedavi başlama zamanı önerileri özetlenmiştir.

Tablo 9: Türkiye HIV/AIDS 2019 rehberi ART Başlama Önerileri[50]:

1. HIV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız tüm bireylere ART başlanmalıdır.
2. HIV bulaşını önlemek amacıyla tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Not: ART başlanırken öncelikle tedavinin faydaları ve kişinin fikri değerlendirilir. Tedavi uyumunu artırmak için HIV pozitif bireylere tedavi nedenleri, seçenekleri ve sonuçları ile ilgili bilgi verilmelidir. Değerlendirme sonrası; ART bazı klinik veya

psikososyal faktörlerden dolayı ertelenebilir, fakat tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanılmalıdır.
3. CD4+ T lenfosit seviyesinden bağımsız olarak bazı durumlarda tedavi ertelenebilir: - Elit kontrol ediciler; tedavi almamasına rağmen viral yükün 50 kopya/ml altında olan ve CD4+ T lenfosit sayısı uzun süre >500 mm^3 seyreden hasta grubudur. Bu kişiler bir süre tedavisiz takip edilebilir. - Bazı fırsatçı enfeksiyonlarda İRİS gelişimini engellemek için tedavi kısa süre ertelenebilir.
4. Tedavinin ertelenmesi gereken fırsatçı enfeksiyonlar: - PCP tanısısı koyduktan sonra 15 gün içinde tedavi başlanmalıdır. - Kriptokok enfeksiyonu durumunda konsolidasyon tedavisi tamamlanana kadar ART (en az 2 hafta) ertelenmelidir. - Bartonella enfeksiyonları Santral Sinir Sistemi (SSS) lezyonu veya oftalmik tutulumunda; bartonelloz tedavisinden 2 ile 4 hafta sonra ART başlanmalıdır. - Tüberküloz tanısı konulması durumunda CD4 < 50 hücre/mm^3 ise ART'ye TB tedavisinin ilk iki haftasında ART başlanmalı. CD4 =>50 hücre/mm^3 ve ağır HIV enfeksiyonunu düşündüren bulgular yoksa TB tedavisinin ilk 8-12 haftasında tedavi başlanmalıdır. SSS tutulumu mevcutsa CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız ART 8 hafta ertelenmelidir.

2021 yılında güncellenen DSÖ rehberi; HIV pozitif bireylerde TB enfeksiyonu (TB menenjiti dışında) araştırılırken; CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanmasını ve TB tanısı doğrulanırsa tanı konulduktan sonraki 7 gün içinde yakın takiple ART başlanmasını önermektedir. Buna ilaveten sadece TB menenjiti ve kriptokok menenjiti olgularında ART'ye erken başlandığında, merkezi sinir sistemi immün yeniden yapılanma sendromu sonucu artmış mortalite riski sebebiyle; TB menenjitinde antitüberküloz ilaçlar başlandıktan 4 hafta sonra; kriptokok menenjitinde ise antifungal tedaviden 4-6 hafta sonra ART başlanmasını önermektedir[5].

Ekim 2021'de EACS rehberi de güncellenmiş olup; aynı gün ART başlamanın uygulabilir olduğuna dair kanıtların arttığını fakat hastanın ART'ye hemen başlamakla ilgili baskı hissetmemesi ve tercihlerini ifade edebilmesi için, tedavi öncesinde hazır olup olmadığının değerlendirilmesi ve WEMS (Waiting >3 sec, Echoing, Mirroring, Summarising) tekniği kullanılarak hastanın hazırlanması önerilir. Bu teknikte;

öncelikle ART başlayacak olan hekimin hastaya HIV ilaçları hakkında konuşmak istediğini belirtmesi, daha sonra hastanın bir süre düşünmesine izin vermesi ve kişinin tepkisine göre hazır olma durumunu değerlendirerek konuşmaya yön verilmesi belirtilmiştir. HIV pozitif kişilerin ART'ye hemen başlama isteğinin olması durumunda, meningoensefalit klinik belirtilerine ve semptomları olan primer HIV enfeksiyonu tanısında ve tedavi başlanmazsa bireyin takipte kalmama olasılığının yüksek olduğu durumlarda ART'nin tanı ile aynı gün başlanması önerilmektedir. TB menenjiti ve kriptokok menenjiti varlığında ise tedavinin bir süre ertelenmesi gerektiği belirtilmiştir[7]. Tablo 10'da DSÖ ve EACS rehberi ART başlama zamanı önerileri özetlenmiştir.

Tablo 10: DSÖ ve EACS 2021 rehberi ART başlama zamanı önerileri[5,7]

	DSÖ-ART başlama zamanı	**EACS-ART başlama zamanı**
Genel Öneri	HIV tanısından sonraki ilk 7 gün içinde; klinik koşulla mümkünse ve hasta kendini hazır hissediyotsa aynı gün ART başlanmalı	Öncelikle hastanın tedaviye hazır olup olmadığı değerlendirilmeli ve hastanın hazır olduğu gün tedaviye başlanmalı
Fırsatçı Enfeksiyonlar	TB menenjiti ve kriptokok menenjiti semptom ve bulguları yoksa tanıdan sonraki 7 gün içinde ART başlanmalıdır.	Fırsatçı enfeksiyon tedavisine başladıktan sonra 2 hafta içinde mümkün olan en kısa sürede ART başlanmalıdır.
Tüberküloz	Önce TB tedavisine başlanmalı, tedaviden sonraki ilk 2 hafta içinde mümkün olan en kısa sürede ART başlanmalı	CD4 sayısından bağımsız, TB tedavisi başlandıktan sonraki 2 hafta içinde ART başlanmalıdır.
-TB menejiti	ART, TB menenjit tedavisine başlandıktan sonra en az 4 hafta ertelenmeli ve 8 hafta içinde başlanmalıdır.	ART 4 hafta ertelenmelidir, ancak CD4<50 hücre/mm^3 ise ART'ye ilk 2 hafta içinde başlanabilir.

Kriptokok menejiti	Antifungal tedavinin başlangıcından itibaren 4-6 hafta ART ertelenmelidir.	Antifungal tedavi başladıktan sonra, ART'ye başlamayı en az 4 hafta erteleyin.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE DİZAYNI

Çalışmamız retrospektif kohort olarak ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışma kapsamına, 1 Aralık 2019 ve 1 Mart 2021 tarihleri arasında yeni HIV enfeksiyonu tanısı alan, ART planlanan ve hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatarak veya ayaktan takip edilen 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Daha önce ART kullanan HIV pozitif bireyler ve 18 yaş altı bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu kriterlere uyan 91 HIV pozitif hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmanın retrospektif veri kullanma izni, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulundan alınmıştır(14/08/2020-E.2/002).

3.2. TANIMLAR

Yeni tanı HIV pozitif hasta: Dördüncü kuşak ELISA HIV testi reaktif saptandıktan sonra; WB testinin pozitif ve/veya HIV RNA>1000 kopya/ml olmasıyla HIV enfeksiyonu doğrulanan ve daha önce ART başlanmamış olan hasta.

ART başlama zamanı: Hastanın kliniğimizde doğrulama (WB) ve/veya HIV RNA PCR testiyle değerlendirildiği ilk vizit tarihi ile antiretroviral ilaçların reçete edidiği tarih arasında geçen süre.

Geç başvuru: ART öncesinde takibe başlanan hastaların iki poliklinik başvurusu arasındaki sürenin 15 günü aşmış olması.

Uyumsuz hasta : HIV pozitif bireylerin ilk değerlendirilmesinde istenen testleri, eksik yaptıran veya yaptırmayan olgu.

Laboratuvar bulguların tanımlanması: Trombosit sayısı<150.000 K/uL olması, trombositopeni; lökosit sayısı <4000 K/uL olması lökopeni; lenfosit sayısı <1000 K/uL olması, lenfopeni olarak tanımlandı. Kadınlarda hemoglobin düzeyi <12 g/dl olması ve erkeklerde <13 g/dl olması anemi olarak değerlendirildi.

Virolojik baskılanma: ART'nin 6. ayında HIV RNA düzeyinin, kullanılan yöntemin saptama eşiğinin altında kalması, saptanmaması.

Virolojik yanıt: ART'nin 6. ayında HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin altında saptanması

Virolojik başarısızlık: ART'nin 6. ayında HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde olması.

CD4+ T lenfositi sayısında artış oranı formülü: (Tedavinin 6. ayındaki CD4+ T lenfositi sayısı) – (Tedavi öncesi CD4+ T lenfositi sayısı) **/** (Tedavi öncesi CD4+ T lenfositi sayısı)

3.3. VERİ TOPLAMA

Olguların demografik, laboratuvar ve klinik bilgilerine; hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden ulaşıldı. Kaydedilen parametreler:

- Hasta yaşı, cinsiyeti, uyruğu, medeni durumu, yaşadığı yer, olası bulaş yolu, eğitim durumu, madde kullanımı ve diğer hastalıkları
- Anti HIV ELISA testinin yapılma sebebi
- Tanıdan önce HIV testi yaptırma durumu
- HIV enfeksiyonunun doğrulanma tarihi
- ART başlangıç tarihi
- ART başlanma süresince poliklinik başvuru tarihleri ve sayısı
- HIV enfeksiyonu tanı anında belirti ve bulgular
- İlk poliklinik başvurusundaki lökosit sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin değeri, kreatinin, AST, ALT,C-reaktif protein, sedimantasyon, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein, LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein, HDL) ve trigliserid değerleri, 0. (başlangıç) ay ve 6. ay HIV

RNA düzeyi ve CD4+ T lenfositi sayısı,TDT durumu ve tüm testlerin sonuçlanma süresi

- Koenfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonları, HIV ile ilişkili ilişkisiz maligniteler

-Diğer klinik branşlardan istenen konsültasyonlar ve ek testler

- CDC 2014 yılı sınıflamasına göre klinik kategorisi
- Kullandığı profilaktik ilaçlar
- ART başlangıcından sonraki 6 ay süresince takip durumu

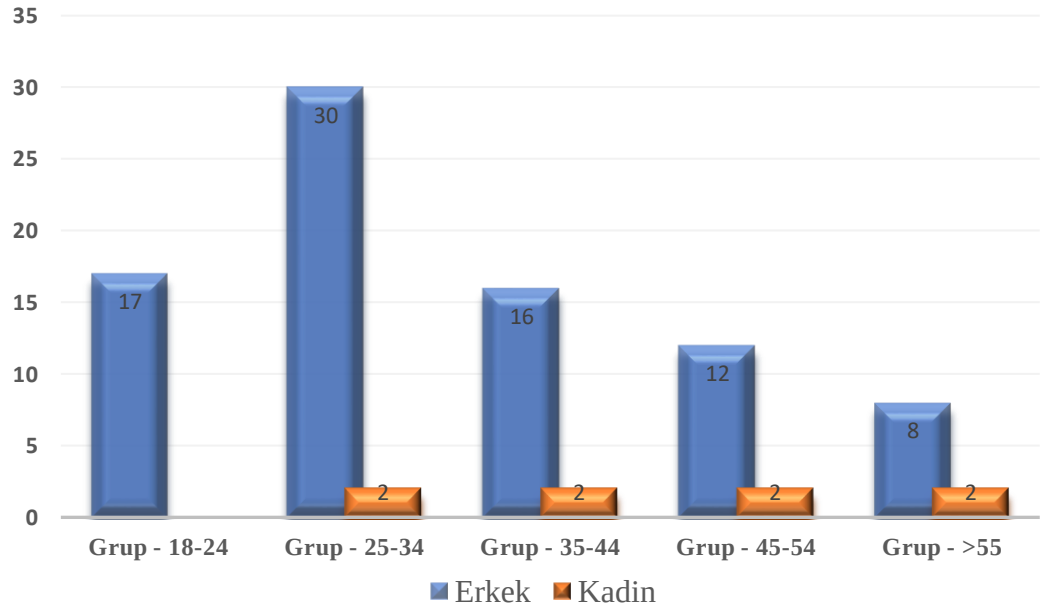
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait ortalama ve st.sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler halinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel araştırma, normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak araştırıldı. Bağımsız grupların karşılaştırmaları; normal dağılıma uyan değişkenler "Student T" testi ile uymayan değişkenler nonparametrik yöntem olan "Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırıldı. Bu değişkenler de "ROC Analizi" yapıldı ve "Youden İndeksi'ne" göre en uygun cut off değeri belirlendi. Kategorik bağımsız değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları "Chi-Square" test yöntemleri ve "Fisher's Exact Test" ile karşılaştırıldı, univariate ODDS oranı hesaplandı. $p<0,200$ olan değişkenler "Logistic Regression" analizine bağımsız değişkenler olarak dahil edildi ve "Backward Wald" yöntemi ile "Multivariate ODDS" oranları hesaplandı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı α:0,05 olarak belirlendi ve çift kuyruklu olarak test edildi $p< 0,05$ olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 91 olgunun 83'ü (%91.2) erkek, 8'i (%8.8) kadındı. Olgularımızın yaşları 18-71 arasında değişmekte olup; ortama yaş 35.8±11.5 idi. Yaş dağılımına baktığımızda; 18-24 yaş grubunda 17 (%18.9), 25-34 yaş grubunda 32 (%35.2), 55 yaş üzerinde olan 10 (%10.9) hasta vardı ve genç yaş grubundakiler çoğunluğu oluşturmaktaydı. Olguların cinsiyet ve yaş dağılımı Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4: Olguların Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Doksanbir olgunun 85'i (%93.4) Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı, 6'sı (%6.6) yabancı uyrukluydu. Olguların 24'ü (%26.4) evli, 61'i (%73.6) bekardı. 35'i (%38.5) hastanemiz sınırlarında olan Üsküdar ve Kadıköy ilçelerinde ikamet etmekteydi. Üniversite-yüksek lisans düzeyinde eğitim alan 48 (%52.7) olgu vardı. Kronik hastalıkların dağılımına bakıltığımızda tanı sırasında 7'si (%7.7) kardiyovasküler hastalığa, 6'sı (%6.6) psikiyatrik hastalığa sahipken 59 (%64.8) olgunun bilinen herhangi bir hastalığı yoktu. 4 (%4.4) olgunun madde kullanım öyküsü vardı, fakat hasta dosyalarında hangi maddeyi kullandığı belirtilmemişti. Olguların demografik özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Olgularımızın Sosyodemografik Özellikleri

Yaş		
Ort±SS	35.7 ±11.5	
	n	%
Cinsiyet		
Erkek	83	91.2
Kadın	8	8.8
Uyruk		
T.C	84	93.4
Yabancı	6	6.6
Medeni durum		
Evli	24	26.4
Bekar	61	67.0
Boşanmış+Dul	6	6.6
Yaşadığı bölge		
Kadıköy+Üsküdar	35	38.5
İstanbul'un diğer semtleri	52	57.1
İstanbul dışı şehirler	4	4.4
Eğitim Seviyesi		
İlköğretim	9	9.9
Lise	32	35.2
Üniversiye+Yüksek lisas	48	52.7
Bilinmeyen	2	2.2

Madde Kullanımı		
Var	4	4.4
Yok	85	93.5
Bilinmeyen	2	2.1
Diğer Hastalıkları		
Kardiyovasküler Hastalık	7	7.7
DM	4	4.4
Kronik Akciğer Hastalığı	3	3.3
Malignite	4	4.4
Psikiyatrik Hastalık	6	6.6

Olguların 61'inde (%67.0) korunmasız cinsel ilişki öyküsü saptanmış olup bunların 38'i (%41.7) homoseksüel, 23'ü (%25.3) heteroseksüel cinsel ilişkiydi. 30 (%33.0) olguda bulaş yolu belirlenememiştir. Olgularımızın bulaş yolları Tablo 12'te gösterilmiştir.

Tablo 12: Olgularımızında HIV Enfeksiyonu Bulaş Yolları

	n	**%**
Korunmasız cinsel ilişki	61	67.0
Heteroseksüel cinsel ilişki	23	25.3
Homoseksüel cinsel ilişki	38	41.7
Damar içi ilaç kullanımı	-	-
Enfekte kan transfüzyonu	-	-
Anneden bebeğe geçiş	-	-
Bilinmiyor	30	33.0

4.2. HIV TESTİ YAPTIRMA NEDENLERİ

Doksanbir olgununun %48.3'ü HIV enfeksiyonu tanısından önce hayatının herhangi bir döneminde HIV tarama testi yaptırmamışken, %28.7'si bir ya da iki kez ve %23.0'ı her yıl düzenli olarak HIV testi yaptırmıştı. Olguların %39.5'inde HIV testi tarama amacıyla, %35.2'sinde endikasyon doğrultusunda ve %25.3'inin kendi isteği üzerine yapılmıştı (Tablo 13).

Tablo 13: HIV Testi Yapılma Sebepleri

	n	%
Endikasyon doğrultusunda	32	35.2
Hastanın kendi isteği	23	25.3
Tarama amacıyla		
Girişimsel işlem öncesi	17	18.7
İş başvurusu	7	7.7
Kızılay'a kan bağışı öncesi	6	6.6
HIV pozitif bireyin partneri	5	5.5
Evlilik öncesi	1	1.1

4.3. OLGULARIN HIV İLE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİ

İlk başvuru sırasında olguların 47'sinde (%51.6) bazı belirti ve bulgular saptanmıştı. Bu şikayetler sıklıklarına göre; halsizlik (%34.1), ateş (%16.5), kilo kaybı (%11.0), lenf bezi büyümesi (%11.0), bulantı (%9.9), ciltte döküntü (% 9.9), öksürük-balgam (%8.8), boğaz ağrısı (%7.7), genital akıntı (%7.7), karın ağrısı (%6.6), nefes darlığı (%4.4), tekrarlayan ishal (%4.4) ve yutma güçlüğü (%1.1) idi. Laboratuvar paremetrelerini değerlendirdiğimizde; olguların 5'inde (%5.5) lökopeni, 5'inde (%5.5) lenfopeni, 12'sinde (%13.2) anemi, 3'ünde (%3.3) trombositopeni, 2'sinde (%2.2) kreatinin yüksekliği, 22'sinde (%24,2) AST ve ALT yüksekliği, 13'ünde (%14.3) LDH yüksekliği, 4'ünde (%4.4) CRP yüksekliği, 10'unda (%11.0)sedimantasyon yüksekliği, 12'sinde (%13.2) total kolesterol, LDL veya TG yüksekliği ve 41'inde (%45,1) HDL düşüklüğü saptandı.

Olguların tanı anında HIV RNA medyan değeri 103.370 kopya/ml idi ve 2852-7222287 kopya/ml arasında değişmekteydi. Olguların %49'unun HIV RNA düzeyi 100 000 kopya/ml'nin üzerindeydi. Tanı sırasında CD4+ T lenfositi sayısı ortalama 426±301/µl (minimum 24/µl-maksimum 1600/µl) saptanırken; %19.8'inde 200/µl'ün altında, %22.1'sinde 200-350/µl arasında, %56.1'inde ise 350/µl'nin üzerindedir.

Olgularımızın %31.9'u sifiliz ile, %5.5'i ise HBV ile koenfektedir. Üç olguda tanı sırasında HIV ile ilişkili malignite saptanmıştır; bu malignitelerin ikisi kaposi sarkomu ve biri de nazofarinks kanseridir. Olgularımızın %7.7'sinde eşlik eden fırsatçı

enfeksiyonlar vardı; üç olgu akciğer TB, bir olgu PCP+özofagial kandidoz, bir olgu PCP, bir olgu özofagial kandidoz ve bir olgu zona enfeksiyonudur.

HIV enfeksiyonunun CDC 2014 yılı evrelemesine göre başvuru sırasında; 32'si (%35.2) evre 1, 41'i (%45.1)evre 2, 18'i (%18.7) evre 3'te idi. Olguların 8'i (%8.8) trimetoprin/sulfametoksazol profilaksisi alırken, 16'si (%17.6) PPD testi 5 mm ve üzerinde olduğu için izoniazid profilaksisi almıştır. Olguların HIV ile ilişkili özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 14'de verilmiştir.

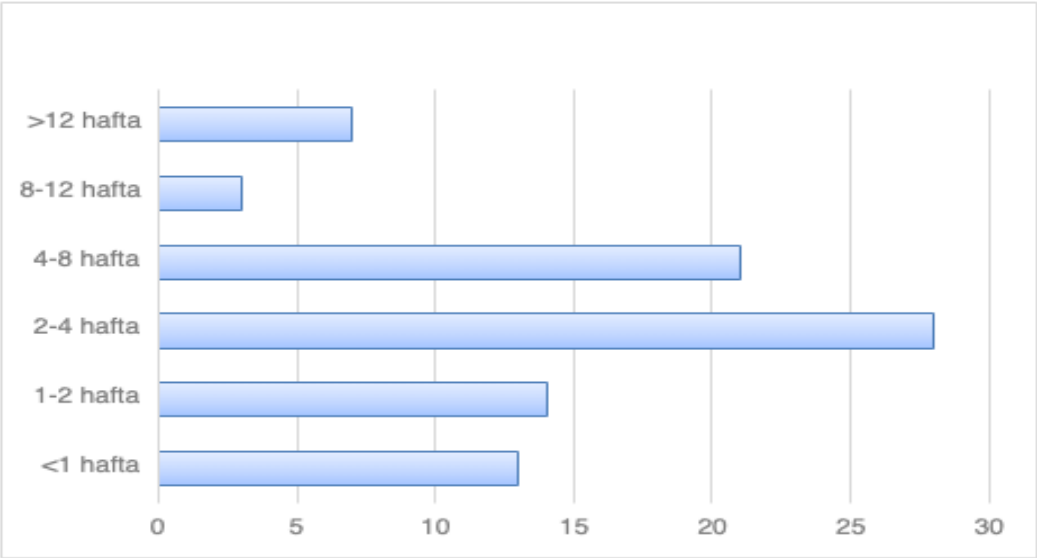
Tablo 14: Olgularımızın HIV enfeksiyonu ile ilişkili özellikleri

	n	**%**
CD4+ T lenfosit sayısı (/uL)		
<50	7	7.7
50-199	11	12.1
200-349	22	24.2
350-499	18	19.8
≥500	33	36.3
HIV RNA (kopya/ml)		
<10000	11	12.1
10001 - 100000	31	34.0
100001 - 500000	30	32.9
>500000	19	20.8
Fırsatçı Enfeksiyonlar		
Akciğer Tüberkülozu	3	3.3
Özofagial Kandidoz	2	2.2
PCP	2	2.2
Zona Enfeksiyonu	1	1.1
HIV ile İlişkili Malignite		

Kaposi Sarkomu	2	2.2
Nazofariks Kanseri	1	1.1
Koenfeksiyon		
HBV	5	5.5
Sifiliz	29	31.9
Evreleme		
Evre 0	-	-
Evre1	32	35.2
Evre 2	41	45.1
Evre 3	18	19.7
Bilinmiyor	-	-

4.4. ART BAŞLAMA ZAMANINI VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kliniğimizde tedavi için takibe başlanan 91 olgunun 86'sında (%94.5) ART başlanmış olup; 12'si (%13.2) yatarak takip edilmiştir. Olgularımızın ART başlama zamanı 0 ile146 gün arasında değişmektedir; ortalama süre 30±24 gün ve medyan süre 24 gündü, ortalama 3±2 poliklinik başvurusunda ART başlanmıştır. ART başlama zamanının haftalara göre dağılımına baktığımızda; ilk 2 hafta 27'sinde (%31.4), 2-4 hafta 28'ine (%32.6), 4-8 hafta 21'ine (%24.4), 8-12 hafta 3'üne (%3.5) ve 12 hafta üzerinde ise 7'sine (%8.1) tedavi başlanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5: Olgularımızın ART başlama zamanının haftalara göre dağılımı

Çalışmamızda ART başlama zamanı >30 gün olan olgular 1. Grup ve ≤30 gün olanlar ise 2. Grup olacak şekilde iki grup belirlendi. İki grup arasında tedaviye başlama zamanını etkileyen faktörler karşlaştırıldı. Bu faktörleri tek tek ele aldığımızda; tüm olgularımızın 82'sinde (%95.3) laboratuar testleri ve TB deri testi sonuçlandıktan sonra tedaviye başlanmıştır. 1. Grup'taki olguların tamamında; 2. Grup'taki olguların %82'sinde ilk tanı sırasında istenen tetkiklerin sonuçları beklenmiştir; iki grup aranda bu oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.293). Tedavi öncesinde tetkik sonuçları beklenen hastaların 14'ünün (%16.3) başvurdukları dönemde CD4+ T lenfosit sayısı testi hastanemizde çalışılmadığı için başka bir merkezden istendi.

Antiretroviral tedavi öncesinde olguların 23'ünde (%26.7); semptomları ve klinik özellikleri sebebiyle fırsatçı enfeksiyon araştırılması yapılmıştır. Olgularımızın 13'ünde (%15.1) akciğer TB, 8'inde(%9.3) TB lenfadenit, 2'sinde SSS enfeksiyonu, 1'inde ise fırsatçı göz enfeksiyonu araştırılmıştır. 1. Grup'ta fırsatçı enfeksiyon araştırması yapılan hasta oranı %43.3 iken 2. Grup'ta %17.9'du; iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.018).

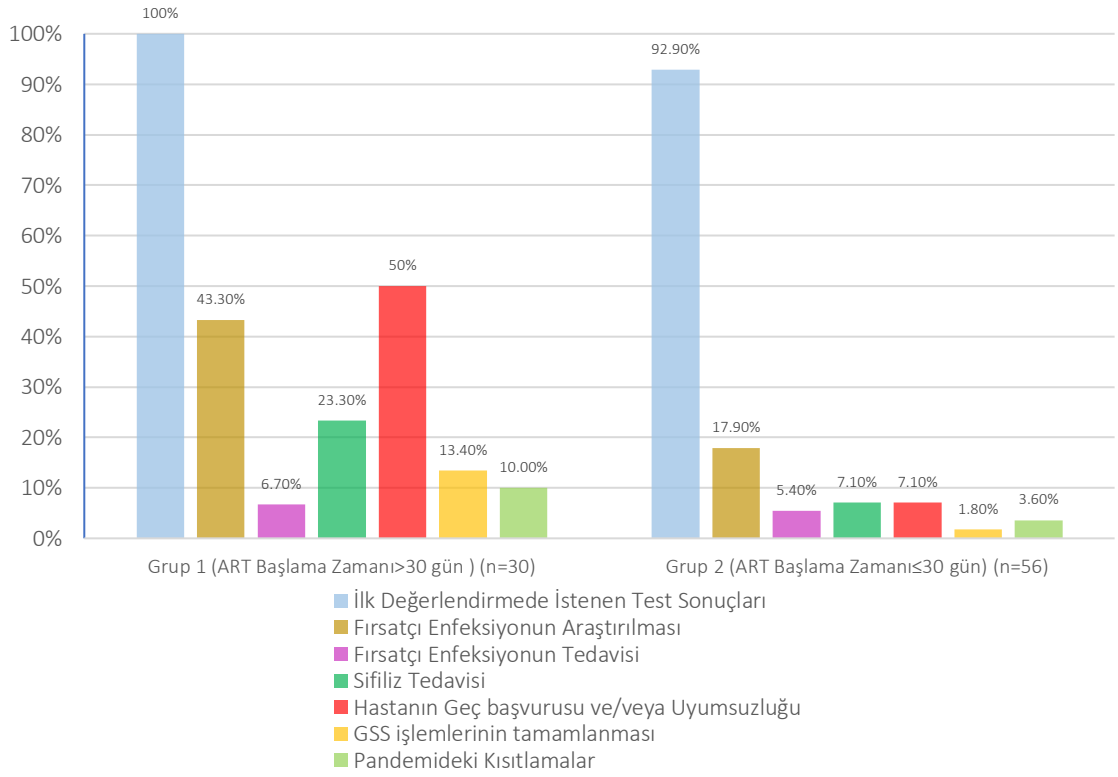
Olguların 19'u (%22.1) tedavi öncesi istenilen tetkik sonuçları ile önerilen kontrol poliklinik gününe zamanında başvurmadı; bu durum 1. Grup'ta %50 iken diğer grupta %22.1 oranında görülmekteydi; iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.000).

Tüm olgularımızın 5'inde (%5.8) fırsatçı enfeksiyonların tedavisi nedeniyle ART'nin başlanması ertelenmiştir. 1. Grup'ta fırsatçı enfeksiyon tedavisi yapılan iki olgu vardı; biri akciğer TB idi ve tedavi sırasında gelişen yan etkiler sebebi ile TB tedavisine bir süre ara verilmişti, diğeri ise yaygın zona enfeksiyonuydu. 2. Grup'ta ise fırsatçı enfeksiyon tedavisi yapılan üç olgu vardı; ikisi akciğer TB idi ve bu olguların birinde TB tedavisi sırasında gelişen yan etkiler sebebi ile tedaviye bir süre ara verilmişti, bir olguda ise PCP tedavisinin 2. haftasında ART başlanmıştı. İki grupta da ART öncesi fırsatçı enfeksiyon tedavisi beklenen olguların oranları benzerdir.

Olguların 11'inde (%12.8) sifiliz enfeksiyonu tedavisi tamamlandıktan sonra ART başlanmıştır. 1. Grup'taki hastaların %23.3'ünde sifiliz tedavisi sonrasında ART başlanmışken; 2. Grup'ta bu oran %7.1'idi; iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p=0.044).

Seksenaltı olgunun 5'inde (%5.8) başvuru sırasında GSS'nin olmaması, ART'nin ertelenmesine sebep olmuştur. İki grup bu faktör açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0.029)

Birinci Grup'taki tüm olgularımızın 3'ünün (%10.0), 2. Grup'taki olguların ise 2'sinde (%3.6) tedavi başlama zamanı COVID-19 pandemisi sokağa çıkma kısıtlamalarının olduğu döneme denk gelmiştir; iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,224). ART başlama zamanını etkileyen faktörlerin gruplara göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: ART'ye başlama zamanını etkileyen faktörlerin gruplara göre dağılımı

Yedi olgumuzda ART başlama zamanı 90 günün üzerindedir ve bu durumun en sık nedeni olguların polikliniğimize geç başvurmasıdır. Bazı olgularda ise birden

fazla faktörün rol oynadığı saptanmıştır. Üç olgunun ilk başvuru sırasında istenen tetkikleri tamamlayamaması, üç olguda fırsatçı enfeksiyon araştırılmasının yapılması ve iki olgunun GSS işlemlerini yaptırmasının zaman alması sebebi ile tedavilerine tanıdan sonra 90 gün içinde başlananmamıştır(Tablo 15).

Olgularımızın 5'ine (%5.5) ART başlanamadığı tespit edilmiştir. Bu olgulardan ikisi yabancı uyrukluydu ve GSS'si bulunmadığı için ilaçları temin edememiştir. ikisi olgunun tekrarlayan poliklinik başvuruları olmasına rağmen tanı sırasında istenen tetkikleri tamamlayamadığından ve bir olgunun ise takibe başlandıktan kısa bir süre sonra ölmesi sebebiyle tedavisine başlanamamıştır(Tablo 15).

Tablo 15: ART başlama zamanının >90 gün olmasının ve ART başlanamamasının nedenleri

	ART başlama zamanı>90 gün (n=7)	**ART başlana-mayanlar (n=5)**
Geç başvuru, n (%)	5 (%71.4)	2(%40.0)
İlk başvuru tetkiklerinin tamamlanamaması, n (%)	3 (%42.8)	2(%40.0)
Fırsatçı enfeksiyonun araştırılması, n (%)	3 (%42.8)	2(%40.0)
Hastanın takip sırasında ölmesi, n (%)	0 (%0)	1(%20.0)
Hastanın GSS işlemleri, n(%)	2(%28.5)	2(%40.0)

4.5. TEDAVİ BAŞLAMA ZAMANINA GÖRE OLGULARIMIZIN DEMOGRAFİK, EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Olgularımızın ART başlama zamanına göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında tanı sırasındaki yaş, cinsiyet, uyruk, eğitim durumu, madde kullanımı, bulaş yolu, HIV RNA düzeyi, CD4 + T lenfosit sayısı, koenfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonları, komorbiditeleri ve HIV enfeksiyonu evresi karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ART başlama zamanı

30 gün üzerinde olan olguların; tanı sırasında öksürük ve cilt döküntüsü yakınması oranı diğer gruba göre daha yüksekti; karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,019)(Tablo 16).

Tablo 16: ART başlama zamanına göre olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (>30 gün) n=30	**Grup 2 (≤30 gün) n=56**	**p değeri**
Yaş (yıl), ortalama ± SD	37.0±11.6	33.8 ± 1.1	0.212
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	27 (90)	52 (92.9)	0.691
Kadın	3 (10)	4 (7.1)	
Uyruk, n (%)			
T.C. vatandaşı	27 (90)	54 (96.4)	0.337
Yabancı uyruklu	3 (10)	2 (3.6)	
Medeni durum, n (%)			
Bekar	23 (76.7)	35 (62.5)	0.274
Evli	7 (23.3)	21 (37.5)	
Eğitim durumu, n (%)			
İlköğretim	5 (16.7)	12 (21.8)	0.787
Lise	7 (23.3)	14 (25.5)	
Üniversite	18 (60.0)	29 (52.7)	
Madde kullanımı, n (%)	1 (3.3)	2 (3.6)	1.000
Bulaş yolu, n (%)			
Heteroseksüel	7 (23.3)	15 (26.7)	0.850

Homoseksüel	13 (43.3.0)	25 (44.6)	
HIV RNA(kopya /ml) (Tanı anında), n (%)			
<10.000	7(23.3)	4 (7.1)	0.223
10.000-100.000	9(30.0)	22 (39.2)	
≥100.000	13(46.7)	36 (41.8)	
CD4+ T lenfosit sayısı,(/uL) (Tanı anında), Ortalama±SD	448,31±388,619	412,39±232,714	0.062
CD4+ T lenfosit sayısı, (/uL) (Tanı anında), n (%)			
<350	18(51.4)	23(41.1)	0.334
≥350	17 (48.6)	33(58.9)	
CYBH (Sifiliz), n (%)	12 (40.0)	16 (28.6)	0.534
Fırsatçı enfeksiyon, n (%)	2 (6.7)	5(8.9)	1.000
HIV ile ilişkili kanser, n (%)	0 (3.6)	2 (3.6)	-
Evreleme, n (%)			
Evre 1,2	26 (86.7)	45 (80.4)	0.662
Evre 3	4(13.3)	11(19.6)	
Takip durumu, n (%)			
Yatarak	6 (20.0)	5(8.9)	0.181
Ayaktan	24 (80.0)	51(91.1)	
Tanı anındaki şikayetler, n (%)			
Ateş	4 (13.3)	9 (16.1)	1.000
Halsizlik	8(26.7)	11 (35.7)	0.541
Boğaz ağrısı	1 (3.3)	6(10.7)	0.413
Kilo Kaybı	3 (10.0)	5 (8.9)	1.000
Öksürük, Balgam	6(16.7)	2 (3.6)	**0.019**
Nefes Darlığı	1 (3.3)	2 (3.6)	1.000
Lenf bezi büyümesi	4 (13.3)	4 (7.1)	0.442
Cilt lezyonları	6 (20.0)	2 (3.6)	**0.019**
Bulantı	4 (13.3)	5 (8.9)	0.713
Karın ağrısı	2(6.7)	2(3.6)	0.608
Kronik ishal	2(6.7)	1 (1.8)	0.240
Genital akıntı	3 (10.0)	3 (5.4)	0.416
Şikayeti yok	14(46.7)	29 (51.8)	0.821

4.6. TAKİPTE KALMA DURUMU VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antiretroviral tedavinin 6. ayında olgularımızın takipte kalma durumlarını incelediğimizde; 49 (%56.9) olgu önerilerimiz doğrultusunda düzenli olarak poliklinik kontrollerine başvurmuşken, 42(%48.8) olgu 1 veya 2 kere başvurmuş, 7 (%8.1) olgu ise hiç başvurmamıştı. ART sonrası takip için hiç başvurmayan olguların oranları 1. Grup'ta %16.6, 2. Grup'ta %3.4 idi. İki grup karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,033). ART'nin 6. ayında %75.7'sinde HIV RNA düzeyi 50 kopya/ml altında ,%87.8'sinde HIV RNA düzeyi 200 kopya/ml altında saptanmıştır. 1. Grup'ta virolojik baskılanma ve virolojik yanıt oranları daha yüksek saptanmıştır; iki grup kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,334). Tedavinin 6. ayında tüm olgularımızın CD4+ T lenfositi sayısı artış miktarı ortalama 208,0±200,7/µl ve artış oranı 1,5±3.0 kat olarak belirlenmiştir. İki grup arasında CD4+ T lenfositi artış miktarı ve artış oranı karşılaştırıldığında ise istatistikler olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17: Olguların 6. ayda takipte kalma ve tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Tüm Olgular n=86	**Grup 1 (>30 gün) n=30**	**Grup 2 (≤30 gün) n=56**	**p value**
ART sonra tak başvurmama, n (%)	7(%8.1)	5 (%16.6)	2 (%3.4)	**0,034**
Virolojik Baskılanma (HIV RNA< 50 kopya/ml), n (%)	56 (%75.7)	22 (%81.5)	34 (%72.3)	0,538
Virolojik Yanıt (HIV RNA< 200 kopya/ml), n (%)	65 (%87.9)	25 (%92.6)	40(%85.1)	0.342
CD4+ T lenfosit sayı artışı	208,0+200,7	196,4+288,5	214,3+136,4	0,812
CD4+ T lenfosit artış oranı	1,5+3.0	1,2+1,5	1,6+3,5	0,586

ART başlama zamanının 30 gün üzerinde olmasıyla ilgili bağımsız öngörücüleri araştırmak için iki değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Değişkenlerde ROC analizi yapılarak youden indeksine göre HIV RNA'nın 10.000 kopya/ml ve 34 yaş sınırı en uygun cut off değerler olarak belirlendi. Olguların tanı sırasında sosyal güvencesinin olmaması, yaşının 34'ün altında olması, yatarak takip edilmesi ve HIV RNA'nın 10.000 altında olması gibi iki değişkenli regresyon analizinde $p < 0,20$ olan tüm anlamlı faktörler, çok değişkenli bir lojistik regresyon modeline dahil edildi. Hastanın başvuru sırasında GSS'sinin olmaması (odds ratio[OR] = 12.75; %95 confidence interval[CI] = 1.235-131.58) ART başlama zamanının 30 günün üzerinde olma ihtimalini 12,7 kat artırırken; takibinin yatarak yapılması ([OR] = 4.453; %95 [CI] = 1.103-17.982) 4,4 kat, HIV RNA düzeyi<10.000 kopya/ml olması ([OR] = 3.655; %95 [CI] = 1.189-11.242) 3.6 kat ve yaş≤34 olması([OR] = 2.877; %95 [CI] = 1.077-7.685) ise 2,8 kat artırmaktadır (Tablo 21).

Tablo 18: ART başlama zamanı>30 gün olmasının hasta özellikleri ile ilişkisi

	Univariate Model						**Multivariate Model**				
	OR	**(95% CI)**			**P**		**OR**	**(95% CI)**			**p**
GSS'nin olmaması	7.097	0.759	-	66.33	0.049		12.75	1.235	-	131.58	0.033
Yatarak takibi	0.392	0.114	-	1.351	0.129		4.453	1.103	-	17.982	0.036
HIV RNA(<10.000) (kopya/ml)	2.394	0.873	-	6.564	0.085		3.655	1.189		11.242	0.024
Yaş(≤34)	2.212	2.394	-	5.297	0.073		2.877	1.077	-	7.685	0.035

Tanı konulduktan sonra tedavi başlanan ve başlanmayan tüm olguların 6 aylık takip süresinde 4'ü (%4.4) ölmüştür. Olgulardan biri yaygın kaposi sarkomu, biri SSS TB, biri COVID-19 enfeksiyonu sebebi ile ölmüşken; bir olgu ise ileri evre HIV enfeksiyonu dönemindeyken tanı konulduktan kısa süre sonra ölmüştür.

5. TARTIŞMA

HIV enfeksiyonu önlenebilir ve kontrol edilebilir kronik bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın seyrinde AIDS gelişmesiyle ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Günümüzde uluslararası HIV/AIDS tedavi rehberleri; mümkün olan en kısa sürede ART başlanması gerektiğini belirtmekte; hastaların tedaviye erişimi ve hızlı tedavi önündeki engelleri belirleyerek lokal düzenlemeler yapılmasını önermektedir. ART'nin erken başlatılması, HIV pozitif bireylerde morbiditeyi ve mortaliteyi azaltır; ayrıca replikasyonu baskılayarak da HIV'in bulaşma ihtimalinin azalmasını sağlar[9]. Buna karşın sağlık kurumlarındaki yapısal engeller, hasta ve sağlık personeli tutumları, hastanın eşlik eden fırsatçı ve diğer enfeksiyonları, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar ve uyum durumu tedavinin hızlı bir şekilde başlanmasını zorlaştırabilmektedir. Ayrıca ART için ödeme sağlayacak GSS'nin yapılması, HIV tedavisini sağlayan hekime randevu planlamak ve almak genellikle ek zaman ve uğraş gerektirir. Tedavi öncesinde istenen tetkik sonuçlarının çıkması da haftalar alabilmektedir. HIV enfeksiyonu tedavisini sağlayan hekime

yapılan ilk başvuruda tedavi ve takibin bu diğer yönleri ART'ye göre önceliklendirilebilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların %91.2 si erkekti ve erkek-kadın oranını 10.3 olarak saptanmıştır. ECDC'nin 2021 yılı sürveyans raporunda Türkiye'nin de içinde yer aldığı DSÖ Orta Avrupa bölgesinde erkek-kadın oranı 5.3 olarak saptanmıştır ve bu oran hem Batı hem de Doğu Avrupa'dan daha yüksektir. Erdinç ve arkadaşlarının 2011-2016 yılı arasındaki yeni tanı alan HIV ile enfekte bireylerle yaptığı epidemiyolojik çalışmada erkek kadın oranı 5:1 olarak bulunmuş ve yıllar içinde bu oranın giderek arttığı saptanmıştır[3]. İstanbul'da bir eğitim araştırma hastanesinde yapılan başka bir çalışmada ise erkek olguların oranı çalışmamız ile benzer olarak %88.7 bulunmuştur[67]. Çalışmamızda erkek oranı diğer çalışmalardan ve Orta Avrupa'dan yüksekdir. Ülkemizin sosyokültürel özellikleri nedeniyle kadınların genellikle tek eşli olması ve olgularımızın çoğunu eşcinsel erkeklerin oluşturması, erkek oranının yüksek olmasının nedeni olabilir.

Olgularımızın yaşı 18-71 arasında değişmekte olup ortalama yaş 35.8±11.5 idi. Erbay ve arkadaşlarının 2001-2008 yılları arasında tanı alan HIV pozitif bireylerle yaptığı çalışmada tanı anındaki yaş ortalaması 40, Şenoğlu ve arkadaşlarının 2015-2018 yılları arasında tanı alan olguları değerlendirildiği retrosipektif çalışmada ise ortalama yaş çalışmamıza benzer şekilde 36.8 olarak bulunmuştur[67,68]. Ülkemizde yapılan bu çalışmalarda yıllar ilerledikçe ortalama yaşın azaldığı dikkat çekmektedir. Olgularımızın yaş dağılımını incelediğimizde; 25-34 yaş grubu (%35,2) en sık oranda görülmekteyken, %18.9 oranı ile 18-24 yaş grubundakiler ikinci sıklıkta yer almaktadır. Ülkemiz resmi verilerinde 2021 yılında bildirimi yapılan vakalar, çalışmamıza benzer şekilde en yüksek oranda 25-34 yaş grubunda görülmektedir[2]. Erdinç ve arkadaşlarıın çalışmasında da, en yüksek oranı çalışmamızda olduğu gibi 25-34 yaş grubundaki hastalar oluşturmaktadır ve yıllar içerisinde 35-44 yaş grubu oranlarının giderek azaldığı, buna karşılık 20-24 yaş grubunun ise arttığı dikkat çekmektedir[3]. ECDC HIV/AIDS sürveyans raporuna göre 46 ülkenin içinde yer aldığı DSÖ Avrupa Bölgesi'nde 2020 yılında yeni tanı alan hastalar en yüksek oranda 30-39 yaş (%40) grubunda iken, 15-24 yaş grubu yeni tanı alanların %5'ini oluştumaktadır[22]. Ülkemiz resmi verilerinde ve çalışmamızda genç yaşta tanı oranının DSÖ Avrupa Bölgesi'ne göre daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Genç yaşta tanı

alan bireyler daha uzun süre HIV ile yaşayacağından oluşabilecek morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak için erken tanı ve tedavi ülkemiz için daha da önemli hale gelmiştir[9].

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerinde yabancı uyrukluklu HIV pozitif hasta oranı %17 olarak bildirilmiş; olgularımızda bu oran (%,6.6) daha düşüktür. Çalışmamızda bu oranın düşük olmasının nedeni halk sağlığı kurumu verileri test yapılan yabancı uyruklu hasta sayısını göstermekte iken; yabancı uyruklu hastaların birçoğunun GSS'si bulunmadığından tedavi için sağlık kurumlarına başvurmamaları ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Bekar olgularımızın oranı %73.6 iken; Ceylan ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranın %48; Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise %71.5 olduğu gösterilmiştir.[69,70]. Olgularımızın büyük çoğunluğunun genç yaş aralığında olması ve erkek erkeğe seks yapan birey oranının yüksek olması; bekar hasta oranımızın yüksekliği ile ilişkili olabilir.

Hastanemiz sınırlarında olan Üsküdar ve Kadıköy ilçelerinde ikamet eden hastaların oranı %38.5 idi ve İstanbul'un diğer semtlerinde ve İstanbul dışındaki şehirlerde ikamet eden hasta oranı çoğunluğu oluşturmaktadır. Hastanemizin kolay ulaşılabilirliği ve kliniğimizde HIV pozitif bireylerin takibinin uzun yıllardır yapılıyor olması sebebiyle diğer semtlerden ve şehirlerden gelen hasta sayısı oldukça fazladır.

Üniversite-yüksek lisans düzeyinde eğitim alan hasta oranınımız %48'di. Ülkemizde son yıllarda tanı alan olguların epidemiyolojisi ile ilgili çok merkezli bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan tek merkezli çalışmalarda bu oranlar %36.8, %54.4 olarak bildirilmiştir ve oldukça değişkenlik göstermektedir[67,69].

Tanı sırasında hastalarımızın %64.8'inin bilinen herhangi bir kronik hastalığı yokken; en sık kardiyovasküler hastalıkların (%7.7) ,ikinci sırada ise psikiyatrik hastalıklarının (%6.6) olduğu saptanmıştır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde hastaların %67'sinin kronik hastalığı olmadığı bildirilmiştir. 40 yaş üzerindeki HIV ile enfekte bireylerde kronik hastalık prevelansının araştırıldığı Türkiye kohortunda ise hastaların %53.6'sının herhangibir kronik hastalığının olmadığı belirtilmiştir[71]. Kronik hastalıkların ileri yaşlarda görülme sıklığı daha yüksektir ve olgularımızın çoğunun genç yaş aralığında olması sebebi ile kronik hastalığı olmayan olguların çoğunluğu oluşturduğunu

düşünmekteyiz.

Homoseksüel cinsel ilişki HIV enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Olgularımızın %41.7'sinde homoseksüel temas, %25.3 ünde heteroseksüel temas bulaştan sorumluyken; %33'ünde bulaş yolu belirlenememiştir. 2015-2018 yıllarında hastanemizde tanı alan olguların da yer aldığı çok merkezli bir çalışmada heteroseksüel cinsel ilişki ile bulaş oranı %52 iken, homoseksüel cinsel ilişki oranı ise %43 saptanmış[72], İstanbul'da Şenoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise homoseksüel cinsel ilişki ile bulaş oranı %51.8 olarak bildirilmiştir[67]. HSGM verilerinde; 2021 yılında bildirimi yapılan HIV pozitif bireylerde bulaş yolu oranları; %13.3'inde homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki, %24.9'unda heteroseksüel cinsel ilişki iken, %62.1'inde ise bulaş yolunun bilinmediği belirtilmiştir[2]. Çalışmamızda homoseksüel cinsel ilişki ile bulaş oranı dünyada ve Türkiye'deki çalışmalara benzer şekilde daha yüksek bulunmuşken; bulaş yolu bilinmeyen olgularımızın oranı da oldukça yüksek saptanmıştır. Bulaş yolu bilinmeyen olgu oranın yüksek olmasının; toplumsal baskı ve damgalanma sebebi ile hastaların kendilerini ifade etmelerindeki çekincelerden kaynaklandığını düşünmekteyiz ve olgularımızda homoseksüel cinsel ilişki ile bulaş oranının saptayabildiğimizden daha yüksek olduğu görüşündeyiz. Hastalanın kendini güvende hissettiği, daha fazla zamanın ayrılacağı birebir yapılacak görüşmeler ile gerçek bulaş oranı verilerine ulaşılabilmesi daha muhtemeldir.

EDCC'nin HIV sürveyans raporunda; DSÖ Avrupa Bölgesi'nde tanı almamış HIV ile yaşayan birey sayısının arttığı belirtilmiş ve 2019 yılında yeni tanı alan HIV ile enfekte olguların %53'ünün enfeksiyonun geç evresinde tanı aldığı gösterilmiştir. Bu verilerin, HIV enfeksiyonu tanısının erken konulabilmesi için bölgedeki test stratejilerinin yeterli olmadığının bir işareti olduğu belirtilmiştir[73]. Türkiye'de yapılan yıllık HIV testi sayısı oldukça yüksektir. 2011 yılında 5 milyon HIV testi yapılmışken, 2019 yılında 2 katına çıkarak 10 milyon (87,7/1000) olmuştur.Pandemi döneminde ise yapılan yıllık test sayısı 7 milyona düşmüştür[22]. 2019 yılına kadar test stratejisi genel toplum taraması ile sınırlı olup; kilit toplum niteliğindeki seks işçileri ve damar içi madde kullanıcıları için herhangi bir erişim veya tarama programı uygulanmamaktaydı. 2019 yılında ise UNAIDS tarafından belirlenen küresel hedefler doğrultusunda "Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı 2019-2024" hazırlanarak risk gruplarına erişim amaçlanmıştır[23]. Ülkemizde 2011-2016 yıllarında HIV testi yapılma

sebeplerinin irdelendiği bir çalışmada; en sık %35 oranında endikasyona yönelik ve ikinci sıklıkta ise %11 oranında tıbbı işlem öncesi test istemiydi. Bu çalışmada hastanın kendisinin test yaptırmak istemesi üçüncü sırada yer almaktaydı ve yıllar içerisinde % 10'dan %15'e yükselmişti[3]. Türkiye HIV kohortunda ise bu oranlar sırası ile %48.4, %9.8 ve %15.3 olup; çalışmamızda ise %35.2, %18,7 ve %25.3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastanın isteği ile test yapılma oranının diğer çalışmalardan yüksek olduğu görülmektedir. Olgularımızın neredeyse yarısı lisans düzeyinde eğitim seviyesine sahip olduklarından HIV farkındalıklarının yüksek olduğunu tahmin etmekteyiz. Bu sebeple de hastanın isteği ile test yapılma oranmız yukarıdaki çalışmalardan daha yüksek olduğu görüşündeyiz. Fakat bu çalışmalarda hastaların eğitim düzeyi ile ilgili veri bulunmaması sebebiylede net bir karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda taranma testleri ile HIV pozitifliği saptanan hastalar oldukça yüksek oranda olmasına rağmen erken evrede tanı alan hastaların oranı diğer çalışmalara ve ECDC Orta Avrupa verilerine benzer oranda saptanmıştır[3,22.] Kilit toplumlara yönelik geliştirilen tarama testi stratejilerinin uygulanması; hastaların daha erken tanı almasına olanak sağlayacak; ayrıca ülkemizde HIV pozitif durumu bilinmeyen hasta oranını azaltarak UNAIDS'in 2025 yılı için belirlediği tüm HIV ile enfekte bireylerin %95'inin HIV durumunu bilmesi hedefine ulaşmasına büyük katkı sağlayacaktır.

İlk başvuru sırasında hastalarımızın %51.6'sında bazı belirti ve bulgular saptanmış olup; şikayetler sıklık oranlarına göre, halsizlik, ateş, kilo kaybı ve lenf bezi büyümesiydi. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında, başvuru sırasında%44,8 'sinin bazı şikayetleri vardı; ateş, halsizlik ve iştahsızlık en sık izlenenler arasındaydı[74].

Olgularımızda tanı sırasında fırsatçı enfeksiyon görülme oranı %7,7 idi. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fırsatçı enfeksiyon oranı %16 iken, Kim ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %24 saptanmışt[74,75]. Fırsatçı enfeksiyon oranımız diğer çalışmalardan düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumun ileri evredeki olgu oranımızın yukarıdaki çalışmalardan düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Tanı sırasında malignite görülme oranımız %4,4 iken HIV ile ilişkili maligniteler %3,3 oranında görülmektedir; Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 2010-2014 yılları arasında tanı alan hastalarda çalışmamıza benzer olarak HIV ilişkili malignite oranı %3, tüm malignite oranı %5 olarak bulunmuştur[76]. Ertunç ve

arkadaşlarının çalışmasında ise tüm malignitelerin görülme oranı %9 olarak bildirilmiştir; fakat bu çalışmada HAART dönemi öncesindeki hastaların da dahil edilmesi sebebi ile malignite oranı daha yüksek saptanmıştır[77].

Son yılarda yapılan çalışmalarda genel toplumda sifiliz prevelansının arttığı gösterilmişken, CDC tarafından açıklanan verilerde 2014-2018 yılları arasında %81 oranında artarak 1993 yılından sonra görülen en yüksek vaka sayıları kaydedilmiştir. Avrupa verilerinde de özellikle ESE'ler arasında benzer artışların olduğu gösterilmiştir[78]. ESE arasında artan sifiliz insidansının; korunmasız seks (oral ve anal), birden fazla partnerle seks ve/veya özellikle metamfetamin başta olmak üzere uyuşturucuların etkisi altında seks gibi riskli cinsel davranış oranlarının artışından kaynaklandığı gösterilmiştir[79]. Olgularımızın %31.9'u sifiliz ile koenfekteyken; ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oranlar %7.1, %8 ve %21.5 olarak bildirilmiştir[3,80,81]. Çin'de ve Meksika'da yapılan çalışmalarda sifiliz ile koenfeksiyon oranları sırasıyla % 19.8 ve %25 idi. Kalichman ve ark. tarafından hazırlanan dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmaların yer aldığı derlemede ise sifiliz ortalama prevalansı %9,5 iken ; oranlar Avrupa'da %2-43 ve Kuzey Amerika'da %1-21 arasında değişmekteydi[82,83,.84]. İsviçre'de MSM bireylerden oluşan HIV pozitif bireylerde yapılan çalışmada sifiliz oranı %43 saptanmışken; anogenital klamidya enfeksiyonu gibi diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların oranının da bu olgularda yüksek olduğu gösterilmiştir[85]. CYBH'ların birlikteliği sık görülmektedir, fakat çalışmamızda diğer CYBH ile ilgili veri olmadığından karşılaştıma yapılamamıştır. ESE oranımızın tahminlerimize göre saptayabildiğimiz oranın çok üstünde olması ve sifiliz serolojik tarama testi olarak RPR ve TPHA'nın birlikte kullanılması sebebiyle sifiliz oranımızın diğer çalışmalardan yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımızın HIV RNA medyan değeri 103.370 kopya/ml saptanmışken; Kumbasar ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında bu oran çalışmamıza benzer şekilde 98.150 kopya/ml olarak belirlenmiş, İngiltere'de yapılan bir çalışmada 40822 kopya/ml ve Güney korede yapılan bir çalışmada 39668 kopya/ml olarak saptanmıştır[86,87,88]. Olgularımızın yüksek viral düzeyle başvurdukları görülmektedir.

Uzun yıllardır süregelen geç tanının bir sonucu olarak; özellikle DSÖ Orta ve Doğu Avrupa bölgesinde HIV ile enfekte bireylerin geç evrede ve ileri evrede tanı alma oranları oldukça yüksektir. Çalışmamızda tanı sırasında CD4+ T lenfositi sayısı

ortalama 426/µl olarak saptandı. Bu oran Özdemir ve ark.'nın çalışmasında 2009-2015 yılları arasında tanı alan hastalarda 265/µl, Şenoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise 2015-2018 yılları arasında 425/µl olarak saptanmıştır[74]. İngiltere'de 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise çalışmamıza benzer oranda (402/µl) bulunmuştur[87]. Çalışmamızda ve son yıllarda yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere ülkemizde geçmiş yıllara kıyasla hastalar daha yüksek CD4+ T lenfosit değerleri ile tanı almaktadır. ECDC 2020 yılı sürveyans raporunda Orta Avrupa bölgesinde geç evrede tanı (CD4+ T lenfosit <350) oranı %45.6, olarak belirlenmiştir[22]. Erdinç ve arkadaşlarının çalışmasında 2011-2016 yılları arasında geç evrede tanı oranın %46.4 olarak saptanmış, çalışmamızda ise hem Orta Avrupa verilerine hemde ülkemizdeki verilere benzer olarak %43.9 olarak saptanmıştır[3] ve geç evrede tanı oranları oldukça yüksek oranlarda seyretmektedir.

Çalışma süresi boyunca kliniğimizde tanı konulan ve tedavi için takibe başlanan hastaların %94.5'ine ART başlanmıştı. Türkiye'de sağlık sistemine dahil olan olgularda ART'ye başlanma oranlarına ilişkin 2011 ve 2012 yılları için yapılan HIV-TR kohortunda ART başlama oranı %76.6 bulunmuştur[89]. Mete ve arkadaşları tarafından İstanbul'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise hastaların %92'si tedaviye erişebilmiştir[90]. DSÖ Avrupa bölgesindeki 12 ülkeden elde edilen verilerle yapılan çalışmada ise; ART başlanma oranlarındaki hedefe en yakın olan ülkeler Romanya, Hırvatistan ve Bosna Hersek'dir (sırasıyla %90, %62 ve %62)[4,90]. Londra'da yapılan ertelenmiş ART sebeplerinin araştırıldığı başka bir retrospektif çalışmada ise ART başlanma oranı %87 olarak saptanmıştır[87]. Çalışmamızda kliniğimizin UNAIDS'in 90-90-90 hedeflerinin ikincisi olan HIV tanısı alanların %90'ına tedavi başlama hedefinin üzerine çıktığı gösterilmiştir.

Ülkemizde HIV/AIDS tanı ve tedavi rehberi en son 2019 yılında yayınlanmış ve HIV pozitif bireylere mümkün olan en kısa sürede tedavi başlanması önerisinde bulunulmuştur[50].Çalışmamızın yapıldığı dönemde DSÖ, DHSS ve EACS rehberleride benzer şekilde erken veya hızlı tedavi önerilerinde bulunmuştur[5,6,7.] Olgularımızın ART başlama zamanı ortalama 30 gün ve medyan süresi ise 24 gündür. İngiltere'de yapılan retrospektif bir çalışmada ART başlama zamanının medyan süresi çalışmamıza benzer olarak 29 gün olarak belirlenmiştir[87]. Fransa'da yapılan bir çalışmada ilk vizit ile antiretroviral ilaçların reçete edildiği tarih arasındaki medyan

süre 2010 yılında 42 gün iken; 2015'te bu sürenin 18 güne düştüğü gözlemlenmiştir. Süredeki azalmanın; Fransa'da 2013'ten beri CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız tüm HIV pozitif bireylere tedavi başlanmasını öneren ulusal kılavuzlardaki değişiklikleri yansıttığı görüşüne varılmıştır[91]. Çin'de 2004 ile 2016 yılları arasında yapılan gözlemsel kohortta ART başlama zamanı 2002 yılında ortalama 59,2 ay iken 2016 yılında ortalama 0,9 ay olarak saptanmıştır[87,92.] 2016-2017 yıllarında tanı alan hastalar ile yapılan prospektif bir çalışmada tedavi öncesi rutin takip programı uygulandığı zaman bu süre ortama 60 gün olarak belirlenmiştir[93]. ART başlama zamanının haftalara göre dağılımına baktığımızda ise hastalarımızın %31.4'üne ilk 2 hafta, %32.6'sına 2 ile 4 hafta arası, %24.4'üne 4 ile 8 hafta arasında, %3.5'ine 8. ile 12 hafta arasında ve %8.1'ine ise 12 hafta üzerinde sürede tedavisine başlanmıştır. Güney Kore'de Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2016 yılı içerisinde yeni tanı alan hastaların %12.5'ine ilk iki hafta içinde, %50'sine ise ilk 1 ay içinde tedavi başlanmıştı[88]. İngiltere'de 2018-2019 yıllarında tanı alan hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise ilk dört hafta içinde tedavi başlama oranı %48.2 olarak saptanırken; çalışmamızda bu oran %63.9 olarak belirlenmiştir[94]. Son yıllarda yayınlanan uluslararası rehberlerde hızlı tedavi ve hatta ilk vizitte tedavi başlanması önerileri sebebi ile çalışmamızdaki hekimlerin yeni rehber önerileri doğrultusunda tedaviye başlaması, ülkemizde poliklinik hizmetlerine erişiminin kolay olması, tedavi seçeneklerinde kısıtlama olmaması ve ilaç tedariğinin kolay olması gibi nedenlerden dolayı ART başlama zamanımızın yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların birçoğundan daha kısa olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ART başlama zamanı ile ilgili ülkemizde yapılmış bir çalışma olmadığından; çalışmamız bu veriler ile literatüre katkı sağlamaktadır.

HIV tedavisine başlama zamanını etkileyen faktörleri belirlemek, hem hasta kaynaklı hemde hastane ve sağlık personeli kaynaklı gecikmelerin ve problemlerin belirlenmesini sağlayarak olguların yönetiminde kolaylık sağlayacaktır. Tedaviye başlama zamanını etkileyen faktörleri incelediğimizde; olgularımızın 82'sinde (%95.3) HIV ile enfekte bireylerin ilk değerlendirilmesinde istenen laboratuvar testleri ve TDT sonuçları çıktıktan sonra ART başlanmıştır. Çalışmamızda ART başlama zamanı >30 gün olanlar 1. Grup ve ≤30 gün olanlar ise 2. Grup, olacak şekilde oluşturulan iki grup arasında; ilk değerlendirmede istenen test sonuçlarının beklenme

oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,293). 14 olgumuzun başvurduğu dönemde hastanemizde bazı laboratuvar testleri yapılamadığından, bu testleri dış merkezde yaptırmaları istenmiştir.Bu hastaların 12'sinin ART başlama zamanı 30 gün üzerinde olup, dış merkezden test istenmesi tedavilerinin ertelenmesine neden olmuştur. Ayrıca tüm hastalardan ilk değerlendirilmede rutin olarak istenen TDT hastanemiz dışındaki bir kurumda haftanın belirli günlerinde yapılmakta, bu sebeple hastaların bu testi yaptırması zaman almaktadır. TDT'nin hastane içinde ayrı bir birim oluşturularak hastalara yapılması ve bazı laboratuvar testlerinin çalışılamadığı dönemlerde ise mümkün olduğunca dış merkez sonuçları beklenmeden ART'nin başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Tüberküloz HIV ile enfekte bireylerde sık görülen fırsatçı enfeksiyonlardan biridir. Ayrıca TB ve diğer birçok fırsatçı enfeksiyonda ART sonrası IRIS gelişme riski mevcuttur. Özellikle tedavi sırasında hastalarda IRIS gelişme riski hekimlerin tedaviye temkinli yaklaşmasına sebep olmakta; bu sebeple fırsatçı enfeksiyon şüphesi olan bireylerde ek testler veya diğer branş hekimlerinden konsültasyon istenmektedir. Bu işlemlerin sonuçlanması ve hastanın polikliniğimize tekrar başvurması için yeniden randevu alması zaman almaktadır. Olgularımızın %26.7'sinde ART öncesinde fırsatçı enfeksiyon araştırması yapılmıştı. Fırsatçı enfeksiyon araştırması yapılırken bu hastalardan ek testler ve diğer branş hekimlerinden konsültasyonlar istenmiştir. 1. Grup'tadaki hastalarda daha yüksek oranda (%43.3) fırşatçı enfeksiyonların araştırılması yapılmışken, 2. Grup'ta bu oranda %17.9 idi. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Fransa'da yapılan bir kohort çalışmasında hekimlerin Sahra Altı Afrika ve Karayip Adaları'ndan Fransa'ya göç eden HIV pozitif bireylerde latent veya aktif TB'yi dışlama ihtiyacı duymasının, ART'nin daha erken başlanması önündeki engellerden biri olduğu sonucuna varılmıştır[94]. Fırsatçı enfeksiyonların araştırıldığı olgularda daha dikkatli ve hızlı davranılmasına, ayrıca istenilen tetkiklerin daha kısa sürede sonuçlanabilmesi için hastanemizin işleyişinde ve rutin uygulamalarında değişiklik yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki olguların tedavisinin başlandığı dönemde DHSS, EACS ve ülkemiz HIV/AIDS rehberleri HIV enfeksiyonuna eşlik eden bazı fırsatçı enfeksiyonların varlığında; fırsarçı enfeksiyon tedavisinin başlanmasından bir süre

sonra ART başlanmasını önermekteydi[6,7,50]. Olgularımızın üçünde akciğer TB tedavisi sebebiyle ART bir süre ertelenmiş ve bunların ikisinde TB tedavisi sırasında gelişen karaciğer enzim yüksekliği sebebi ile TB ilaçlarına ara verilmiştir. Bu durumun sonucunda ART öncesinde tamamlanması gereken TB tedavi süresi uzamıştır. İki olguda ise PCP tedavisinin 14. Gününde ART başlanmıştır. Toplam beş olgumuzun ülkemiz ve uluslararası rehber önerileri doğrultusunda fırsatçı enfeksiyon tedavisi nedeniyle ART'leri bir süre ertelenmişken, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Myammar'da yapılan bir çalışmada TB ile enfekte HIV pozitif bireylerin %13'üne TB tedavisinin ilk iki haftasında, % 68'ine ise 2-8 haftası arasında ART başlanabilmiştir. Klinisyenlerin IRIS ile ilgili endişeleri nedeniyle ART'ye erken başlama isteksizliği, kısıtlı sayıda sağlık personelinin olması, belirli günlerde ilaçların sağlanabilmesi ve danışmanlık mekanizmalarındaki zayıflıklar TB'nin eşlik ettiği HIV pozitif bireylerde ART önündeki engeller olarak belirlenmiştir[95].

Olgularımızın 11'inde (%12) ART öncesinde sifiliz tedavisinin tamamlanması beklenmiştir, 30 gün üzerinde tedavi başlanan hastalarda bu durum daha fazla oranda görülmekte ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durumun sebebi sifiliz tedavisinde kullanılan penisilin ilacının yan etki riskinin yüksek olması; penisilin ve ART'nin hastaya beraber reçete edilmesi ile gelişebilecek yan etkinin hangi ilaç ile olduğunun anlaşılmaması ve hasta yönetiminin zorlaşması olabilir. Uluslararası ve ülkemizdeki rehberlerde sifiliz tedavisi sebebiyle ART'nin ertelenmesi önerilmemektedir. Kliniğimizde de hekimlerin bu öneriler doğrultusunda hareket ederlerse ART'nin daha erken başlanabileceği düşüncesindeyiz.

HIV pozitif bireylerin ilk değerlendirilmesi sırasında istenen testlerin tamamlanması sürecinde hastaların birkaç kez poliklinik kontrolüne başvurması gerekmektedir. Ardışık iki poliklinik arasındaki başvuru süresinin 2 hafta üzerinde olması geç başvuru olarak kabul edilmiş, istenen testlerin eksik yaptırılması veya yaptırılmaması ise uyumsuzluk olarak değerlendirilmiştir. Olgularımızın %22'sinde geç başvuru ve/veya uyumsuzluk sebebi ile tedavinin ertelenediği saptanmıştır. Bu durum 1. Grup'taki hastaların %50'sinde görülmekte; iki grup kıyaslandığında ise istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Ülkemizde HIV enfeksiyonu hakkında toplumdaki olumsuz fikirler ve tutumlar sebebi ile HIV ile enfekte bireyler,

pozitif test sonuçları hakkında konuşmak istememeleri veya yakınları tarafından HIV pozitif olma durumlarının bilinmesinden çekinmeleri sebebiyle hastaneye geç başvurarak tedaviyi erteleyebilmektedirler[96]. Bu durum damgalanma ve ayrımcılık korkusu ile daha da pekişebilmektedir[97]. Ayrıca HIV ile enfekte bireylerin çalışma saatlerinin poliklinik saatleri ile çakışması ve hastane başvuruları için iş yerinden izin almalarının gerekmesi sebebiyle de başvuruları gecikebilmektedir. Yapılan birçok çalışmalarda; hastaların HIV tedavi merkezine gidecek zamanının olmaması, tedavi almasını gerekecek kadar kendini hasta hissetmemesi, ilaç yan etkilerinden korktuğu için ART almak istememesi, damgalanma ve dışlanma korkusu gibi pek çok sebeple hastaneye geç başvurdukları gösterilmiştir[53,98]. Ayrıca bazı bireylerin tanı sırasında istenen tetkikleri eksik yaptırması veya yaptırmaması gibi uyumsuzluklar sebebi ile ART başlanması zaman almaktadır. Bu durum hastanın kendini tedaviye hazır hissetmemesi, sosyokültürel seviyesinin düşük olması veya HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluğunun olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Anand ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde HIV ile enfekte bireylerde görülen nörokognitif bozukluklar; kişinin günlük işlerdeki performansını ve yaşam kalitesini azalttığı, ilaç uyumunun düşük olmasına sebep olduğu ve dolayısıyla virolojik baskılamayı etkilediği saptanmıştır. Ayrıca sağlık personellerinin nörokognitif bozukluğu olan bireylere daha dikkatli yaklaşımının tedaviyi ve takibi kolaylaştıracağı belirtilmiştir[99]. Hong Kong'da yapılan tek merkezli bir çalışmada ise olguların çoğunu genç yaş grubunda olmasına rağmen, %39'unda nörokognitif bozukluk saptanmışken hastaların takip ve tedavisinin bu sebeple zorlaştığı bildirilmiştir[100]. Geç başvuran ve/veya uyumsuz olan olgularla birebir görüşmeler yapılarak bu sebeplerin incelenmesini ve mental durumlarının belirlenmesi için de ek testler yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu olgularda ART'nin başlanamaması riskinin daha yüksek olduğu kanaatindeyiz. Uluslararası tedavi rehberleri yeni tanı alan bireye tedavi başlanmazsa takipte kalmama olasılığının yüksek olduğu durumlarda ART'nin tanı ile aynı gün veya en kısa sürede başlanmasını önermektedir. Bu sebeple bu olguların fark edildiği durumlarda daha dikkatli olunmasını ve mümkün olan en kısa sürede tedavilerine başlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bunlara ilaveten kliniğimizde HIV ile enfekte bireylerle birebir görüşmeler yapılarak veya anket çalışmaları ile geç başvuru sebeplerinin irdelendiği çalışmalara ve bunlara yönelik

düzenlemelerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların maliyetinin fazla olması ve ömür boyu kullanılması sebebi ile bu ilaçlar ülkemizde 2006 yılında sosyal güvenlik kapsamına alınmıştır, 2012 yılından itibaren ise GSS uygulamasına başlanmış ve bu sayede sağlık hizmetine ve tedaviye erişimin önündeki engeller azalmıştır[23]. Herhangi bir işyerinde sigortalı olarak çalışmayanlar dahi, gelir düzeylerine göre bir katkı payı ödeyerek GSS kapsamına dahil edilmekte ve sağlık hizmetlerinden eşit şekilde yararlanabilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan yabancı uyruklu hastalar oturum izni gibi resmi prosedürler sonrasında sigorta kapsamında tedavi alabilmektedir[101]. Ayrıca ülkemizde çok fazla sayıda resmi kayıtlarda olmayan yabancı uyruklu birey yaşamakta ve bu bireyler için herhangi bir sağlık uygulası tebliği bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki 5 hastanın GSS işlemlerinin zaman alması sebebi ile ART'leri ertelenmiştir. Bu hastaların 4'ü (%13.3) 1. Grup'ta yer almakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Ülkemizin de içinde bulunduğu The Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group'un COVID-19 pandemisi sırasında HIV enfekte bireylerin takibini sağlayan hekimlerle yaptığı çevrimiçi anket çalışmasında; 23 HIV merkezinin %30'unda rutin çalışma işleyişinin devam ettiği, geriye kalanlar ise HIV merkezi çalışanlarının COVID-19 hastalarına bakım vermesi sebebiyle, işleyişlerinde aksaklıklar olduğu belirtilmiştir[102]. Ayrıca pandemide vaka sayılarının pik yaptığı dönemlerde uygulanan karantinalar ve sokağa çıkma kısıtlamaları sebebi ile hastaların tedaviye erişiminde azalmalar olduğu gösterilmiştir[19]. COVID-19 pandemisi sırasında dünyanın birçok bölgesinde ART teminini kolaylaştırmak için yeni uygulamalara geçilmiştir. Örneğin Tayland'da, HIV ile yaşayan kişilerin ihtiyaçlarını karşılamak ve hastane ziyaretlerini azaltmak için antiretroviral ilaçlar 3-6 aylık dozlarda dağıtılmıştır[103]. DHSS ise pandemi sırasında HIV ile yaşayan kişilerin en az 30 günlük ideal olarak ise 90 günlük ART'nin ve diğer tüm ilaçlarının sağlanması, mümkünse kargo yoluyla teslim edilmesi önerisinde bulunmuştur[104]. Ülkemizde de pandemi döneminde benzer uygulamalar yapılmış olup; antiretroviral ilaç raporuna sahip bireylerin rapor süreleri uzatılmış ve reçeteye gerek olmadan ilaçlarını eczanelerden temin edebilmişlerdir. Fakat tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde yeni tanı alan ve ART başlanmamış hastaların karantina, sokağa çıkma kısıtlamaları, HIV tedavi ve

takibininin yapıldığı polikliniklerin kapanması sebebiyle ART'ye erişiminde aksaklıkların olduğu düşünmekteyiz. Küresel AIDS, TB ve Sıtmayla Mücadele Fonunun 32 Afrika ve Asya ülkesindeki 502 sağlık kurumundan elde edilen verilerine göre, COVID-19'un ilk çıktığı dönem ile 2019'un aynı dönemi kıyaslandığında; tanı ve tedavi için başvuruda %37'lik azalma olduğu bildirilmiştir[19]. Çalışmamızdaki 5 olguda ART'nin başlandığı zaman dilimi sokağa çıkma kısıtlamalarının ve polikliniğimizin kapalı olduğu kısa döneme denk gelmiş ve 3 olguda tedaviye 30 gün üzerinde başlanabilmiştir; fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Olgu sayımızın az olması sebebiyle iki grup arasında fark saptanmadığı kanaatindeyiz.

ART başlama zamanı>90 gün olan hastaların oranları İngiltere, İrlanda, Fransa ve Pakistan'da yapılan çalışmalarda sırasıyla %11.4, %12, %24.5 ve %28.5 olarak bulunmuşken çalışmamızda bu oran %8.1'dir ve diğer çalışmalardan düşük olduğu görülmektedir[53,87,91,105].ART başlama zamanı 90 günün üzerinde olan 7 olgumuzun; 5'inin polikliniğimize geç başvurması, 3'ünün tanı sırasında istenen testleri tamamlayamaması, 3'ünde fırsatçı enfeksiyonların araştırılması ve 2'sinde ART öncesinde GSS'yi yaptırmasının beklenmesi tedavilerinin ertelenmesine sebep olmuştur. ART başlama zamanının 90 günün üzerinde olmasının nedenleri yapılan çalışmalarda; hastanın kendisinin ART'ye başlamak istememesi, poliklinik randevusuna katılacak zamanının olmaması, ART öncesinde istenen testlerin geç sonuçlanması ve HIV ile enfekte bireylerin eşlik eden diğer hastalıkları veya kullandığı ilaçlar sebep olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların birinde hastanın HIV tedavi merkezine uzak bir yerde yaşıyor olması , okur yazar olmaması, yüksek CD4+ T lenfosit sayısı, düzenli gelirinin olmaması; diğer çalışmada ise tanı sırasında yüksek CD4+T lenfosit sayısı ve gastrointestinal/karaciğer hastalığına sahip olmak tedavinin 90 gün üzerinde başlanması ile ilişkilendirilmiştir[53,87]. Neduzhko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 35 ila 44 yaş arasında olmak, lise veya daha düşük seviyede eğitim almış olmak , HIV ile ilişkili hastalıklara sahip olmak ve işsizlik; ART'nin 90 gün üzerinde başlanması ile ilgili risk faktöleri olarak belirlenmişken; hastalara yapılan ankette kişinin kendini hasta hissetmemesi, ailesi veya arkadaşları tarafından HIV pozitif durumunun bilinmesinden korkması, parasının ART'ye yetmeyeceğini düşünmesi ve tedavi merkezine gidecek vaktinin olmaması hastaların geç başvuru sebepleri olarak saptanmıştır[98]. Çalışmamızda ART başlama zamanı 90 gün üzerinde

olan olguların tedavilerinin birden fazla faktör sebebi ile ertelendiği görülmektedir. Özellikle hastanın geç başvurması ve/veya uyumsuz olmasının dahil olduğu birkaç faktörün bir araya gelmesi ile hastaların polikliniğe tekrarlayan başvuruları olmasına rağmen ART başlama zamanı 90 günün üzerine çıkabilmektedir. Poliklinik takipleri sırasında bu hastaların tanısının üzerinden ne kadar zaman geçtiğinin hesaplanması, uzun süredir tanı almış olguların tedavisindeki gecikmelerin irdelenmesi ve bu durumun farkedildiği tarihte mümkünse ART başlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın yapıldığı zaman diliminde; 5 (%5.5) olguya ART başlanamadığı tespit edildi. Bu olgulardan 2'si yabancı uyrukluydu ve GSS'si bulunmadığı için ilaçları temin edememiştir. 2 olgunun tekrarlayan poliklinik başvuruları olmasına rağmen tanı sırasında istenen tetkikleri tamamlayamadığından ve 1 olgunun ise takibe başlandıktan kısa bir süre sonra ölmesi sebebiyle tedavisine başlanamamıştı. İngiltere'de 2018-2019 yılları arasında yeni tanı alan HIV ile enfekte bireylerle yapılan çalışmada ART başlanamayan hastaların oranı çalışmamıza benzer şekilde %6.2 olarak bulunmuşken, başka bir çalışmada ise bu oran %13 olarak bulunmuş ve ART başlanamamasının nedenleri; HIV ile enfekte bireyin maddi olanaklarının yetersiz olması, ülke dışına çıkması, mental sağlık problemleri ve tedaviyi almak istememesi olarak belirlenmiştir[87,106.]. Fransa'da resmi kayıtlarda olan veya olmayan tüm göçmenler ART'ye ücretsiz erişebildiği halde, göçmenlerin tedavisine göçmen olmayanlara kıyasla daha geç başlandığı saptanmıştır. Özellikle yeni gelen göçmenlerin temel ihtiyaçlarını karşılamasındaki zorluklar veya dil engellerinin tedaviye başlamadaki gecikmeleri kısmen açıklayabildiği belirtilmiştir[107].

Olgularımızın ART başlama zamanına göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. İki grup arasında tanı sırasındaki yaş, cinsiyet, uyruk, eğitim durumu, madde kullanımı, bulaş yolu, HIV RNA düzeyi, CD4 + T lenfosit sayısı, koenfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonları, komorbiditeleri, HIV enfeksiyonu evresi ve takip durumu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 1. Grup'ta öksürük ve cilt döküntüsü yakınması oranı diğer gruba göre daha yüksekti; iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlıydı. HIV ile enfekte bireylerde TB sıklığının artması sebebiyle ile öksürük şikayeti olan hastalarda TB araştırılması ART başlama zamanını uzatmıştır.

Olguların hem sosyodemografik hem de HIV ile ilişkili özellikleri ile

yaptığımız çok değişkenli regresyon analizine göre ART başlama zamanının 30 gün üzerinde olmasının risk faktörleri, tanı sırasında hastanın GSS'nın olmaması, yatarak takip edilmesi, yaşın 34'ün altında olması ve HIV RNA'nın 10.000 kolya/ml altında olması; tanı sırasında GSS'nin bulunmama olaraka belirlenmiştir.Hastanın tanı sırasında GSS'sini yaptırmasının zaman alması ART başlama zamanını artırmaktadır. Kliniğimizde ek semptomları olmayan HIV ile enfekte bireyler tedavi öncesinde genellikle ayaktan; fırsatçı enfeksiyonu veya koenfeksiyonu olan geç evrede tanı alanlar ise yatarak takip edilmektedir. Yatan hastaların geç evrede olması fırsatçı enfeksiyon riskini artırmakta bu sebeple fırsatçı enfeksiyon araştırılması ayrıntılı yapılmakta ve daha fazla zaman almaktadır. İrlanda'da yapılan bir çalışmada HIV pozitif bireylere sağlık merkezine başvurduktan sonra 1 ayın üzerinde tedavi başlanması; homoseksüel bulaş yolu, etnik köken, antenatal ve enfeksiyon hastaları kliniği dışındaki departmanlarda tanı almak ile ilişkilendirilmişken, damar içi madde kullanmak, tanı sırasında CD4+ T lenfosit sayısının yüksek olması, cezaevinde veya bağımlılık tedavi merkezinde tanı almak tedavinin 3 ay ve üzerinde başlanması ile ilişkiledirilmiştir[105]. ART'nin ertelenmesi ile hasta özelliklerinin ilişkisinin irdelendiği Avrupa meta-analizinde heteroseksüel temas veya intrevenöz uyuşturucu kullanımı yoluyla HIV bulaşının olması , tanısı sırasında herhangi bir şikayetinin olmaması, genç yaş, eğitim seviyesinin düşük olması ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniği dışında tanı alması ertelenmiş tedavi ile ilişkilendirilmiştir[108]. Kanada'da yapılan bir anket çalışmasında CD4+ T lenfosit sayısı≤500 hücre/μL olması tedaviye geç başlama olarak tanımlanmış; ileri yaş, tedaviye başlanma sebebinin tıbbi nedenler olması ve kişilerin kendilerini hasta hissettikleri zaman tedaviye başlanmış olunması geç başlama ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada ileri yaş, ART başlanma zamanının 1 yılın üstünde olması ile ilişkili bulunmuşken; hastanın tanı sırasında tedaviye başlama isteğinin olması ve geçmişte hapse girme öyküsünün olması ART başlama zamanının 1 yılın altında olması ile ilişkilendirilmiştir. Yine aynı çalışmada Kanada'da hapse girme öyküsü olan HIV pozitif bireylere uygulanan destek programı sayesinde tedavideki gecikmelerin önüne geçilerek ART başlanma zamanının kısaltıldığı saptanmıştır[109].

Antiretroviral tedavinin 6. ayında olgularımızın takipte kalma durumlarını incelediğimizde; 7 (%8.1) hasta takip için polikliniğimize hiç başvurmamıştır. Bu oran

1. Grup'ta %16.6 iken, 2. Grup'ta %3.4 olarak saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ART başlama zamanı <9 gün ve >90 gün olan iki grubun karşılaştırıldığı Fransa çalışmasında; ART'nin birinci yılında takibe gelmeyen hastaların oranı çalışmamızdan farklı olarak erken tedavi kolunda daha yüksek oranda saptanmıştır[91]. Yüz binden fazla bireyin dahil edildiği Çin kohortunda ise; ART başlama zamanı >30 gün olanlar ile ≤30 gün olanlar kıyaslanmış; erken tedavi başlanan kolda takibe gelmeyen hastaların oranı çalışmamıza benzer şekilde daha düşük saptanmıştır[110].

Çalışmamızda ART'nin 6. ayında %87.9'unda virolojik yanıt sağlanmışken, virolojik baskılanma oranımız %75.7'dir Erdinç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmasında virolojik yanıt oranı çalışmamıza benzer şekilde %91 olarak saptanmıştır[3]. Çalışmamız UNAIDS'in 90-90-90 hedeflerinin üçüncüsüne çok yaklaşmış fakat %90 değerinin altında kalmıştır. Tedavinin 6. ayında 1. Grup'ta virolojik baskılanma oranı daha yüksek saptanmış olup %81.6 iken, 2. Grup'ta %72.3'tür ve iki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. (p=0,334). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise tedavinin 6. ayında virolojik baskılanma oranları 9-27 gün içinde ART başlananlarda %69.8 iken; 29-90 gün başlananlarda %79.6 olarak hesaplanmıştır[91]. Amerika'da yapılan bir çalışmada tedavinin 24. haftasında viroloji baskılanma oranı tanı sonrası ilk 7 günde tedaviye başlananlarda (%90.9), 7 günden sonra başlananlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur[111]. Tedavinin 6. ayında olgularımızın CD4+ T lenfositi sayısı artış, miktarı ortalama 208,0/µl ve artış oranı 1,5 kat; iki grup karşılaştırıldığında ise istatistikler olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Stirrup ve ark. çalışmasında ise erken tedavi başlanan grupta CD4+ T lenfosit sayısı artışının daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir[112]. Çalışmamızdaki olgu sayısının düşük olması sebebiyle iki grup arasında fark saptanmamış olabilir.

Çalışmamızın yapıldığı zaman diliminde COVİD-19 pandemisinin çıkması, olgularımıza ART başlayan hekimlerinin farklı olması ve bunun sonucunda farklı takip ve tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkması ve verilerimizin retrospektik olarak elde edilmesi nedeniyle polklinik muayenesi sırasında belirlenen fakat hasta dosylarına eklenmemiş anenmnez bilgilerinin olabilmesi çalışmamızın kısıtlılıkları olarak belirlenmiştir .

Sonuç olarak olgularımızın ART başlanma zamanının 30 günün üzerinde olmasını etkileyen faktörler; olgularda fırsatçı enfeksiyon araştırılmasının uzun sürmesi, hastaların geç başvurması veya uyumsuz olması, sifiliz tedavisinin önceliklendirilmesi ve hastanın GSS işlemlerinin zaman alması olarak belirlenmiştir. Poliklinik kontrollerine geç başvuran veya uyumsuz olduğu farkedilen olgulara daha fazla zaman ayrılması ve hatta mümkün olan en kısa sürede ART başlanması gerektiği kanısıdayız. Fırsatçı enfeksiyon araştırılması sırasında istenen işlemlerin süresinin kısaltılabilmesi için hastane içi düzenlemelerin yapılması, mümkünse EACS ve DSÖ yeni rehber önerileri doğrultusunda fırsatçı enfeksiyon araştırılırken ART'nin başlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Çok değişkenli regresyon analizine göre belirlediğimiz ART başlama zamanının 30 gün üzerinde olması ile ilgili risk faktörlerine sahip bireylerde ART başlanması konusunda daha dikkatli yaklaşılması görüşündeyiz. Tespit ettiğimiz tedavi başlama zamanını etkileyen faktörler ve hasta özellikleri ile aynı zamanda tedavi önündeki engeller belirlenmektedir. Yapılacak düzenlemeler sayesinde gelecekte tanı alacak HIV pozitif olgularımızına daha erken ART başlanabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca çalışmamızda HIV pozitif hastalarda ART başlama zamanını etkileyen çok fazla sayıda faktörün ve parametrenin irdelenmiş olması ve ülkemizde bu konu ile ilgili çalışma bulunmaması nedeniyle çalışmamızın litaratüre katkısı önemlidir.

6. KAYNAKLAR

1. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS(UNAIDS). UNAIDS. Data 2021 (Avaible from: https://www.unaids.org/sites/ default /files/media_asset/ JC3032_AIDS_Data_book_ 2021_En.pdf. Accessed January 5, 2022.)
2. T.C Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatiksel Verileri 2021. HIV-AIDS İstatistik. Accessed January 29, 2022. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatislik. html
3. Erdinc FS, Dokuzoguz B, Unal S, et al. Temporal trends in the epidemiology of HIV in turkey. Current HIV research. 2020;18(4):258-266.
4. Gokengin D, Oprea C, Begovac J, et al. HIV care in Central and Eastern Europe: How close are we to the target? Int J Infect Dis. 2018;70:121-130.
5. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a publichealth approach, 2021 (Accessed January 31, 2022.) https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593

6. Department of Health and Human Services (DHSS).Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents,2019 Mayland: (Accessed January 31, 2022.) https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00054080.htm
7. European AIDS Clinical Society(EACS). European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.0. 2021, Brussels. (Accessed January 31, 2022) https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
8. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019;393(10189):2428-2438.
9. Lundgren JD, Babiker AG, et al; INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med. 2015;373(9):795-807.
10. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV Care between Testing and Treatment in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. PLoS Med. 2011;8(7):e1001056.
11. Piot P. Acquired immunodeficiency syndrome In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2020; 1583-118.
12. Ragni M, Spero J, Lewis J, Bontempo F. Acquired-immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. Lancet. 1983;321(8318):213-214.
13. Centers for Disease Control and Prevenion (CDC). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1982;31(26):353-361.
14. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome(AIDS). Science. 1983;220(4599):868-871.
15. James JS. Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved–reimbursement, information hotline numbers. AIDS treatment news. 1995;(237):1-2.
16. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997;337(11):725-733.
17. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the_era of combination antiretroviral therapy. Aids. 1999;13(14):1933-1942.
18. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. Current opinion in virology. 2016;18:50-56.
19. The Global Fund. The Impact Of COVID-19 on HIV, TB and Malarıa Servıces and Systems For Health . The Global Fund Result Report 2021, (Accessed January 29, 2022). https://www.theglobalfund.org/media/10776/covid-19_2020-disruption impact_report_ en.pdf

20. UNAIDS. UNAIDS World AIDS Day Report, 2020 (Accessed January 3, 2022.) https://aidstargets2025.unaids.org/assets/images/prevailing-against pandemics_en.pdf
21. UNAIDS. UNAIDS World AIDS Day Report, 2021 (Accessed January 29, 2022).https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021_WAD _report_en.pdf
22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). HIV/AIDS Surveillance Report 2021 (Accessed February 28, 2022.) https://www.ecdc.europa.eu/en/ publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2021-2020- data.
23. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı 2019-2024. 2019, Ankara https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-AIDS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Kontrol_Programi.pdf (Accessed February 28, 2022.)
24. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. J Infect Dis. 2004;189(10):1785-1792.
25. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med , 2000;342(13):921-929.
26. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 2011;365(6):493-505.
27. European Study Group. Risk factors for male to female transmission of HIV. *BMJ*. 989;298 (6671):411-415. doi:10.1136/bmj.298.6671.411
28. Centers for Disease Control and Prevenion. HIV and Pregnant Women, Infants, and Children. (Accessed January 6, 2022.) https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/index.html
29. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019;393(10189):2428-2438.
30. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet. 2018;5(8):e438-e447.
31. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5-14.
32. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. Stat Med. 2003;22(4):573-593.
33. Lekkerkerker AN, Kooyk Y, Geijtenbeek TB. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. Curr HIV Res. 2006;4(2):169-176.
34. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. Science. 1996;271(5247):324-328.
35. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV

infection. Aids. 2003;17(13):1871-1879.

36. Rockstroh JK. Section 1: The Basics, Part 1: Introduction. In: Hoffmann C, Rockstroh JK eds. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2021; https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2020/11/HIV2020-21-1.pdf
37. Köksal İ. HIV İnfeksiyonu Patogenezi. Flora. 1997;2:132-136.
38. Uzun N. HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Klinik Özellikleri. Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi. 2016; 9(1): 17-21.
39. Sax PE. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents- UpToDate. (Accessed February 28, 2022.) https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features- of-hiv-infection-in-adults)
40. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. Course of Infection with HIV and SIV. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997. (Accessed January 12, 2022) https://www.ncbi.nlm.nih.gov /books/NBK19374/
41. Centers for Disease Control and Prevenion (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992; 18; 41(RR-17): 1- 19.
42. Centers for Disease Control and Prevenion (CDC) .Terms, Definitions and Calculations Surveillance Overview Statistics Center. Published October 31, 2019. (Accessed January 3, 2022) https://www.cdc.gov/hiv/statistics/surveillance/terms.html
43. Keet IP, Krijnen P, Koot M, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. AIDS (London, England). 1993;7(1):51-57.
44. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med. 1998;339(1):33-39.
45. Quinn TC. Acute Primary HIV Infection. JAMA. 1997;278(1):58-62.
46. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, et al Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002;29(4):346-55.
47. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and Virologic Characteristics of Primary HIV Infection. Ann Intern Med. 1998;128(8):613-620.
48. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. MMWR CDC Surveill Summ. 1999;48(2):1-22.
49. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü . Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2. Baskı, Yayın No:1129. Ankara, Mayıs 2019
50. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tani ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Yayın No :1133. Ankara, Mayıs 2019
51. Haleyur Giri Setty MK, Hewlett IK. Point of Care Technologies for HIV. AIDS Res Treat. 2014;2014:e497046.
52. Centers for Disease Control and Prevenion. Laboratory testing for the diagnosis of HIV

infection (2014).: updated recommendations. (Accessed January 5, 2022.) https://stacks. cdc.gov / view/cdc/23447

53. Ali H, Zakar R, Junaid K, Khan A, Fischer F. Frequency and reasons for delayed treatment initiation after HIV diagnosis: cross-sectional study in Lahore, Pakistan. BMC.Pub.H. 2021;21(1):1000.

54 Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med. 2003;163(18):2187-2195.

55. Brook I. Approval of Zidovudine (AZT) for Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Challenge to the Medical and Pharmaceutical Communities. JAMA. 1987;258(11):1517.

56. Sax PE. Selecting antiretroviral regimens for treatment-naïve persons with HIV-1: General approach. UpToDate. (Accessed February 3,2022). https://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-treatment-naive-persons -with-hiv-1-general-approach

57. Pathela P, Jamison K, Braunstein SL, et al. Initiating antiretroviral treatment for newly diagnosed HIV patients in sexual health clinics greatly improves timeliness of viral suppression. AIDS. 2021;35(11):1805-1812.

58 British HIV Association (BHIVA). BIHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 update). (Accessed March 7, 2022). https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines

59. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, HIV/AIDS Tani Tedavi Rehberi. 1. Baskı Yayın No :919. Ankara-2013

60. Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in Africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. Lancet HIV. 2016;3(11):e539-e548.

61. Rosen S, Maskew M, Fox MP, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. PLoS Med. 2016;13(5):e1002015.

62. Rosen S, Maskew M, Larson BA, et al. Simplified clinical algorithm for identifying patients eligible for same-day HIV treatment initiation (SLATE): Results from an individually randomized trial in South Africa and Kenya. PLoS Med. 2019;16(9):e1002912.

63. Wilkinson L, Duvivier H, Patten G, et al. Outcomes from the implementation of a counselling model supporting rapid antiretroviral treatment initiation in a primary healthcare clinic in Khayelitsha, South Africa. South Afr J HIV Med. 2015;16(1):367.

64. World Health Organization (WHO). Optimizing Community Health Worker Programmes for HIV Services: A Guide for Health Policy and System Support. World Health Organization; 2017. Accessed January 31, 2022. https://apps.who.int/iris/handle/10665/350197

65 Department of Health and Human Services (DHSS). Guidelines for the Prevention and

Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents.2019 https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI. pdf

66. European AIDS Clinical Society European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 9.0. 2019. (Accessed January 31, 2022) https://www.eacsociety.org/media/final20191eacsguidelinesv11.0_oct2019.p df
67. Şenoğlu S, Yeşilbağ Z, Karaosmanoğlu HK, Aydın ÖA. Epidemiological differences and risk factors for hospitalization in people living with HIV in Istanbul, Turkey. Int J STD AIDS. 2019;30 (13):1284-1289.
68. Erbay A, Kayaaslan B, Akıncı E et al.HIV/AIDS Olgularının Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Flora, 2009;14(1):36- 42
69. Ceylan E, Koç A, İnkaya AÇ, et al. Determination of medication adherence and related factors among people living with HIV/AIDS in a Turkish university hospital. Turk J Med Sci. 2019; 49(1):198-205.
70. Özdemir HÖ, Tosun S, Özdemir D, et al. The determinants of employability of people living with HIV/AIDS in Turkey. Am J Ind Med. 2020;63(1):92-98.
71. Korten V, Yıldırmak T, Gökengin D, et al. Prevalence of Age-Associated Non-Infectious Comorbidities among HIV-Infected Patients in Turkey;(Abstract). EACS European Conferances Abstract Book(2018). PE11/19-2018.
72. Sayan M, Sargin F, Inan D, et al. HIV-1 Transmitted Drug Resistance Mutations in Newly Diagnosed Antiretroviral-Naive Patients in Turkey. AIDS Res Hum Retroviruses. 2016;32(1):26-31.
73. ECDC. ECDC and WHO call for improved HIV testing in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 (Accessed February 23, 2022.) https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-and-who-call-improved-hiv-testing-europe
74. Ozdemir B, Yetkin MA, Bastug A, et al. Evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory features and mortality of 144 HIV/AIDS cases in Turkey. HIV Clinical Trials. 2018;19(2):69-74.
75. Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, et al. Opportunistic diseases among HIV-infected patients:amulticenter- nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013. Korean J Intern Med. 2016;31(5):953-960.
76. Lee S, Lee SH, Lee JE, et al. Trends in Malignancies among Korean Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. J Korean Med Sci. 2017;32(9):1445-1450.
77. Ertunc B, Kaya S, Koksal I. Clinico-Epidemiological Analysis of HIV/AIDS Patients. Eurasian J Med. 2016;48(3):157-161.
78. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med. 2020;382(9):845-854.
79. Heffelfinger JD, Swint EB, Berman SM, Weinstock HS. Trends in Primary and Secondary Syphilis Among Men Who Have Sex with Men in the United States. Am J

Public Health. 2007;97(6):1076-1083.

80. Sargul F, Sayan M, İnan D, et al. Current status of HIV/AIDS-syphilis co- infections: a retrospective multicentre study. Cent Eur J Public Health. 2019;27(3).
81. Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. Seroprevalence and risk factors in HIV/AIDS patients coinfected with syphilis. Klimik Derg. 2019; 32(2):161–164
82. Mata-Marín JA, Sandoval-Sánchez JJ, Huerta-García G, et al. Prevalence of antibodies against Treponema pallidum among HIV-positive patients in a tertiary care hospital in Mexico. Int J STD AIDS. 2015;26(2):81-5
83. Hu Q hai, Xu J jie, Zou H chun, et al. Risk factors associated with prevalent and incident syphilis among an HIV-infected cohort in Northeast China. BMC Infect Dis. 2014;14(1):658.
84. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co- infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. Sex Transm Infect. 2011;87(3):183-190.
85. Dang T, Jaton-Ogay K, Flepp M, et al. High Prevalence of Anorectal Chlamydial Infection in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men in Switzerland. Clin Infect Dis. 2009; 49(10):1532-1535.
86. Karaosmanoğlu HK, Mete B, Gündüz A, et al. Late presentation among patients with human immunodeficiency virus infection in Turkey. Cent Eur J Public Health. 2019;27(3):229-234.
87. Lee MJ, Venturelli S, McKenna W, et al. Reasons for delayed antiretroviral therapy (ART) initiation in the era of early ART initiation guidelines: a retrospective service evaluation. Int J STD AIDS. 2019;30(4):415-418.
88. Kim YJ, Kim SW, Kwon KT, et al. Significance of increased rapid treatment from HIV diagnosis to the first antiretroviral therapy in the recent 20 years and its implications: The Korea HIV/AIDS cohort study. J Korean Med Sci. 2019;34(38).
89. Dokuzoguz B, Korten V, Gökengin D, et al. Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011–2012. J Int AIDS Soc. 2014;17(4S3):19595.
90. Mete B, Gunduz A, Bolukcu S, et al. HIV care in Istanbul, Turkey: How far is it from the UNAIDS 90–90–90 targets? Int J STD AIDS. 2019;30(13):1298-1303.
91. Cuzin L, Cotte L, Delpierre C, et al. Too fast to stay on track? Shorter time to first anti-retroviral regimen is not associated with better retention in care in the French Dat'AIDS cohort. PLoS One. 2019;14(9):e0222067.
92. Xu J, Sönnerborg A, Gao L, et al. Delayed Treatment for People Living with HIV in China, 2004–2016: An Analysis of An Observational Cohort. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(5):1809.
93. Yang T, Yang X, Li L, et al. HIV diagnosis period influences ART initiation: findings from a prospective cohort study in China. AIDS Res Ther. 2021;18(1):59.

94. Gatey C, Brun A, Hamet G, et al. Does region of origin influence the timing and outcome of first-line antiretroviral therapy in France? HIV Med. 2019;20(2):175-181.
95. Aung NHHL, Soe KT, Kumar AMV, et al. What Are the Barriers for Uptake of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Tuberculosis Patients? A Mixed-Methods Study from Ayeyawady Region, Myanmar. Trop Med Infect Dis. 2020;5(1):41.
96. Gokengin D. HIV Infection in Turkey: How Close Are We to the Target? Klimik Derg. 2018; 31(1):4-10
97. Koseoglu Ornek O, Tabak F, Mete B. Stigma in Hospital: an examination of beliefs and attitudes towards HIV/AIDS patients, Istanbul. AIDS care. 2020;32(8):1045-1051.
98. Neduzhko O, Postnov O, Perehinets I, et al. Factors Associated with Delayed Enrollment in HIV Medical Care among HIV-Positive Individuals in Odessa Region, Ukraine. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2017;16(2):168-173.
99. Anand P, Springer SA, Copenhaver MM, Altice FL. Neurocognitive Impairment and HIV Risk Factors: A Reciprocal Relationship. AIDS Behav. 2010;14(6):1213-1226.
100. Chan FCC, Chan P, Chan I, et al. Cognitive screening in treatment-naïve HIV- infected individuals in Hong Kong – a single center study. BMC Infect Dis. 2019;19:156.
101. TEİS. Yabancı Ülke Vatandaşlarının Kronik Hastalıklarına İlişkin Sağlık Hizmeti Bedellerinin Ödenmesi Hk. TEİS.2021Accessed March 5, 2022. https://www.teis.org.tr/post/yabancı-ülke-vatandaşlarının-kronik-hastalıklarına-i-lişkin-sağlık- hizmeti-bedellerinin-ödenmesi-hk
102. Kowalska JD, Skrzat-Klapaczyńska A, Bursa D, et al. HIV care in times of the COVID19 crisis—Where are we now in Central and Eastern Europe? Int J Infect Dis. 2020;96:311-314.
103. UNAIDS. Thai hospitals to provide three- to six-month supplies of antiretroviral therapy.(Accessed:February,22,2022).https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2020/march/20200325_thaila nd
104. DHSS. Guidance for COVID-19 and People with HIV. AccessedFebruary 22, 2022. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/guidance-covid-19-and-people-hiv/guidance-covid-19-and-people-hiv
105. Croxford S, Burns F, Copas A, Yin Z, Delpech V. Trends and predictors of linkage to HIV outpatient care following diagnosis in the era of expanded testing in England, Wales and Northern Ireland: Results of a national cohort study.HIVMed.2021;22(6):491-501.
106. Kaide E, Curtis H, Freedman A, et al. A national audit of the management pathways for new HIV diagnoses. Int J STD AIDS. 2021;32(8):710-717.
107. Monge S, Jarrin I, Pantazis N, et al. Timing of combined antiretroviral treatment initiation in male and female migrants living with HIV in Western Europe. AIDS. 2017;31:835-846.
108. Croxford S, Yin Z, Burns F, et al. Linkage to HIV care following diagnosis in the WHO European Region: A systematic review and meta-analysis, 2006-2017. PLOS ONE. 2018;13(2):e0192403.

109. Kesselring S, Osborne C, Bever A, et al. Factors associated with delayed and late ART initiation among people living with HIV in BC: results from the engage study. AIDS Care. 2019;31(7):885-892.
110. Zhao Y, Wu Z, McGoogan JM, et al. Nationwide Cohort Study of Antiretroviral Therapy Timing: Treatment Dropout and Virological Failure in China, 2011–2015. Clin Infect Dis. 2019;68(1):43-50
111. Coffey S, Halperin J, Rana AI, et al. Rapid Antiretroviral Therapy: Time for a new Standard of Care. Clin Infectious Dis. 2021;73(1):134-136.
112. Stirrup O, Copas A, Phillips A, et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. HIV Med. 2018;19(3):184-194.