

Retrovirüsler

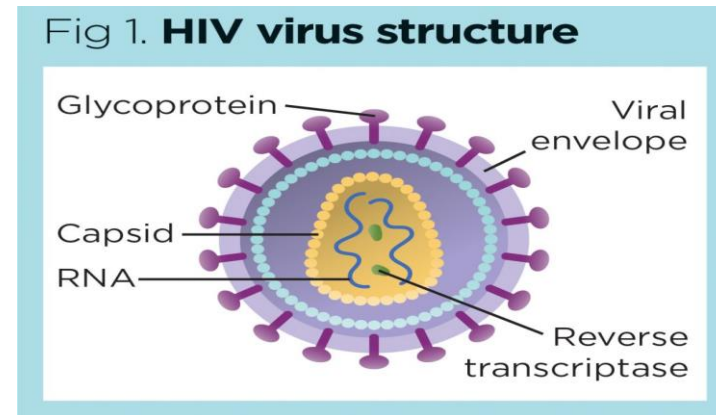
İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
(HIV)



Doç. Dr. Banu KAŞKATEPE

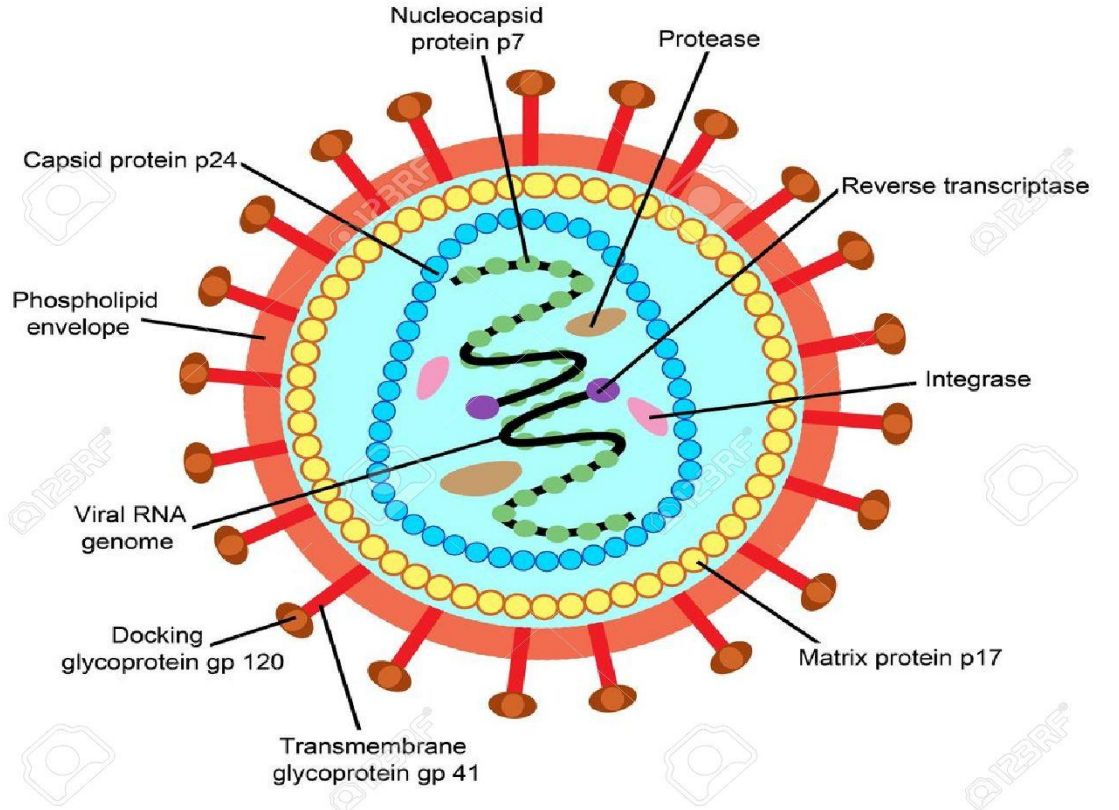
İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)

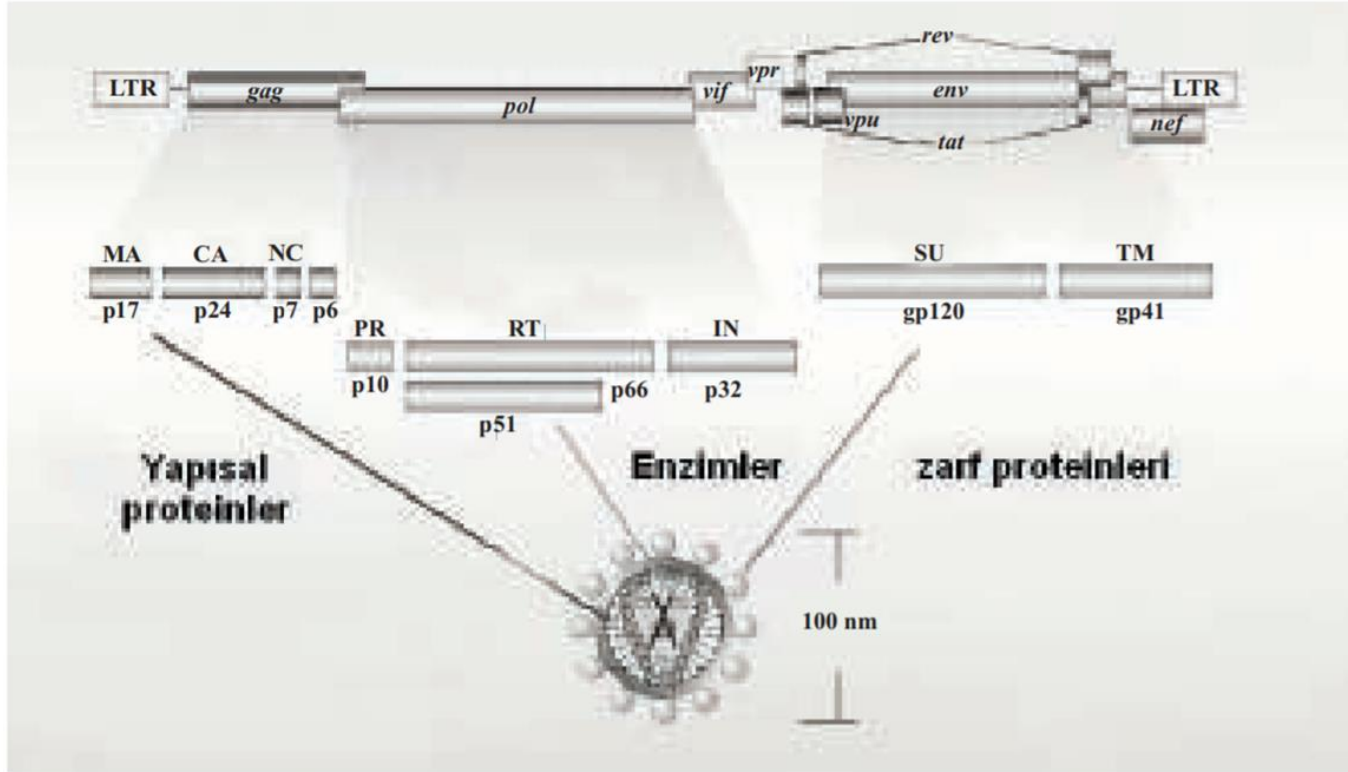
- Human immunodeficiency virus (HIV) Retroviridae ailesinin Orthoretrovirinae alt familyasının Lentivirus üyesidir. İnsanlarda kazanılmış immün yetmezlik sendromu (Acquired Immunodeficiency syndrome: AIDS) etkenidir.
- HIV; 100-110 nm çapında, kor bölgesi kısaltılmış koni şeklinde, pozitif polariteli iki RNA içeren, çift katlı zarflı ve zarfında 72 adet peplomer bulunan küresel görünümlü bir virüstür. Bu virüsün HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki subtipi, HIV-1'in 9 (A-I), HIV-2'nin (A-E) 5 alt tipi vardır. HIV-1 ve HIV-2 genomları farklıdır. HIV-1 ile HIV-2 arasında %40 genom benzerliği belirlenmiştir.



- Serbest bir HIV partikülünde, tek iplikli birbirine benzer iki adet RNA vardır. RNA, 9 kb uzunluğunda olup 9.749 nükleotid içerir. RNA genomunda 9 gen bölgesi (yapısal, regülatör ve aksesuar proteinleri kodlayan genler) bulunur ve 15 farklı proteini kodlar.

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS - HIV





Şekil 1. HIV-1'in genomik organizasyonu

Özbal Y. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2007;29(3):228-234

- Retrovirüsler, **birbirinin aynı iki pozitif iplikli RNA genomu içeren, zarflı virüslerdir.**
- Virion içinde RNA'ya bağımlı DNA polimeraz (ters transkriptaz), proteaz ve integras enzimleri bulunur.
- **Ters (reverse) transkriptaz enzimleri** aracılığı ile genetik materyallerini çift sarmallı DNA'ya çevirip, konakçı kromozomuna entegre etme özelliğine sahiptirler. Genom, konak kromozomuna rastgele entegre olur ve hücresel bir gen haline gelir.

Retrovirüslerin genleri;

1. Çatı proteinini kodlayan genler;

- **gag** (group specific antigen):kapsid proteinlerini kodlar. P24 HIV'in en önemli gruba özgün antijenidir. Enfeksiyonun önemli göstergesidir.
- **env** (envelope: zarf proteini)glikoprotein yapısında tipe özgün zarf antijenidir. gp 120 ve gp 41
 - gp120 hedef hücreye tutunmadan sorumlu
 - gp41 füzyon yolu ile hücreye girişten sorumludur.
- **Pol** (polimeraz)geni: RNA'ya bağımlı DNA polimerazı (ters transkriptaz) kodlar

2. Düzenleyici genler

- a) Replikasyon genleri (tat, rev)
- b) Aksesuar genleri (nef, vif, vpr, vpu)

Tat: transkripsiyonun etkinleştirilmesinden sorumlu

Nef: Enfekte hücrenin yüzeyindeki CD4 ve MHC1 sayısını azaltarak Tc etkinliğini azaltır.

Vif: Retroviral DNA'da hiper mutasyon yaptıran bir enzim olan Apolipoprotein B RNA editörü enzim (APOBEC36) 'i inhibe ederek viral enfektiviteyi arttırır.

- Hücreye girişteki ilk basamak **gp120** proteininin CD4 molekülüne bağlanmasıdır. Gp120'ye karşı sentezlenen antikolar virüsü nötralize eder fakat gp120'yi kodlayan gende sürekli mutasyon olduğu için koruyuculuk söz konusu değildir. **gp41** ise virüs zarfı ile hücre zarının birleşmesine (füzyon) aracılık eder.
- CD4 molekülü dışında HIV'in hücreye girişini sağlayan ko-reseptörler vardır. Bunlar monosit ve makrofajlarda bulunan CCR5 ve CD4'lerde bulunan CXCR4 kemokinlerdir. Koreseptör yoksa virüs hücre içine alınmaz.

- CCR5' deki mutasyonlar virüse karşı doğal bağışıklık sağlar.
- Alfa defensinler HIV'in CXCR4'e bağlanmasını önler.
- Apolipoprotein B RNA editör enzim ise mRNA ve retroviral DNA'yı aminsizleştirir. Böylece HIV DNA'sında hipermutasyon meydana gelir ve enfektivite azalır. Buna karşılık HIV vif proteini üreterek kendini hipermutasyondan korur.

- Virüs, CD4 yüzey antijeni taşıyan T hücrelerine ve miyeloid serisi hücrelere (örn. Monosit, makrofaj, akciğerin alveolar makrofajları, dendritik hücreler, beynin mikroglial hücreleri) saldırır. CD4 T hücreleri vücudun önemli savunma hücrelerindedir.
- CD4 proteini, virüs için primer reseptördür, zarf-konak hücre membranı füzyonu ile virüs hücre içine girer.
- Virüs hücre içine girdikten sonra ters transkriptaz* enzimi ile kendi genetik materyalinden cDNA sentezler.

- Çift iplikli cDNA, daha sonra nükleusa taşınır ve virüsün kodladığı **integraz** enzimin yardımıyla konak kromozomuna katılır ve konak hücre genomunun bir parçası gibi davranarak kopyalanır.
- Virüsün her proteini için ayrı ayrı mRNA yaptırabilme lüksü yoktur, konak ribozomlarında bu mRNA'dan uzun öncü poliproteinler sentezlenir ve **proteaz** enzimi ile kesilerek virüs proteinleri oluşturulur.

- Monosit ve makrofajlar da HIV ile kalıcı şekilde enfekte olurlar ve böylece ana rezervuar görevi görürler, HIV'in yayılmasında temel rol oynarlar (**Truva atı**). Virüsü gizleyerek taşırlar, farklı sistemleri enfekte edebilirler.
- HIV enfeksiyonunun seyri boyunca, **CD4 yüzey antijeni taşıyan T hücre sayısı giderek azalır**. Buna bağlı olarak da AIDS için karakteristik fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserler ortaya çıkar.
- CD4 T lenfosit sayılarındaki azalma, virüsün sitopatik etkisi, CD8 sitotoksik T hücrelerinin ve NK hücrelerinin enfekte hücrelere sitolitik etkisine bağlıdır.

HIV Epidemiyolojisi



- İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde ender rastlanan *Pnömocystitis carinii jiroveci* pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) vakalarının tespit edilmesi ile AIDS hastalığı tanımlanmıştır. Bu enfeksiyonlar tedaviye iyi cevap vermeyen ve ölümlerle sonuçlanan hastalıklardı. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir hastalık olduğu konusunda birleşerek bu yeni hastalığa **“AIDS” (Acquired Immune Deficiency Syndrome, Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu)** adını vermişlerdir.

- Enfeksiyon, 1970'li yılların sonundan itibaren Sahra –Altı Afrika'dan başlayarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Latin Amerika Ülkeleri, Karayipler, Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'ya yayılarak epidemi halini almıştır. 1980'li yılların sonundan itibaren Kuzey Afrika, Asya, Pasifik ülkeleri ve Doğu Avrupa ülkelerine de yayılarak pandemiye dönüşmüştür.

1980'li yıllar;

- **1985** yılında LAV (Lenfadenopati Bağlantılı Virüs) ve HTLV-3 (İnsan T-Hücreli Lenfotrofik Virüs Tip-3)'ün aynı virüs olduğu gösterilmiştir. Aynı yıl, kişilerin virüsü aldığı için antikor testi üretilmiş, geliştirilen ELISA yöntemi Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından lisans almıştır .
- **1986** yılında ABD hükümeti virüsün ismini HIV olarak açıklamıştır.
- **1987** yılında enfeksiyonun tedavisinde kullanılan Azidotimidin (AZT) veya Zidovudin ruhsat almıştır.
- **1988-89**: Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1 Aralık Dünya AIDS günü olarak kabul edilmiştir.

1990'lı yıllar;

- 1991'de "kırmızı kurdele" hastalığının sembolü olarak kabul edilmiştir.
- 1992'de FDA ilk "hızlı test"e lisans vermiştir. Üçüncü bir ilaç olan Dideoxistidine, Zalcitabin bulunmuştur.
- 1993 yılında zidovudine direnç geliştiği saptanmıştır.
- 1995 yılında Amerika'da 25-44 yaş arası kişilerde AIDS en önemli ölüm sebebi olmaya başlamış, bir milyonu aşkın AIDS'li hasta rapor edilmiştir.
- 1996 yılında dünyada AIDS hastalığından ölen kişi sayısı dokuz milyona ulaşmıştır. Birden fazla hücre sel hedefe yönelik ilaç, farklı mekanizmalarla etki eden en az 3 ilacın tedavide birlikte kullanımı ile Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) 1999'da kullanılmaya başlanmıştır. Yine aynı yıl DSÖ tarafından HIV/AIDS hastalığının dünyanın dördüncü büyük sağlık sorunu olduğu açıklanmıştır.

2000'li yıllar;

- **2001** yılında Birleşmiş Milletler, tüm dünya ülkelerini bir araya getiren bir özel oturum düzenleyerek dünya liderlerinin enfeksiyonun kontrolüne yönelik uzun vadeli hedefler belirlemesine vurgu yapmıştır.
- **2002** yılında tüm dünyada 15-59 yaş grubu ölümlerin birinci nedeni HIV/AIDS olmuştur. (pandemi süreci)
- **2003** yılında ise Dünya Sağlık Örgütü/Birleşmiş Milletler AIDS Birimi (UNAIDS) tarafından 2005 yılına kadar üç milyon kişiye ilaç tedavisi başlanmasını sağlamak için “beşe kadar üç” kampanyası başlatılmıştır. Füzyon inhibitörleri piyasaya sunulmuş, aynı yıl AIDS, tüberküloz ve sıtma mücadelesini güçlendirmek için “Küresel Fon” kurulmuştur.
- **2006** yılı itibarı ile tedavide tek tablet rejimi uygulanmaya başlanmıştır. **2009** yılında DSÖ/UNAIDS enfeksiyon pandemisinin azalmakta olduğunu bildirmiştir.

DSÖ verilerine göre 2019 yılı sonunda

- **38 milyon**

- Dünyada, HIV ile yaşayan 38 milyon insan bulunmaktadır.

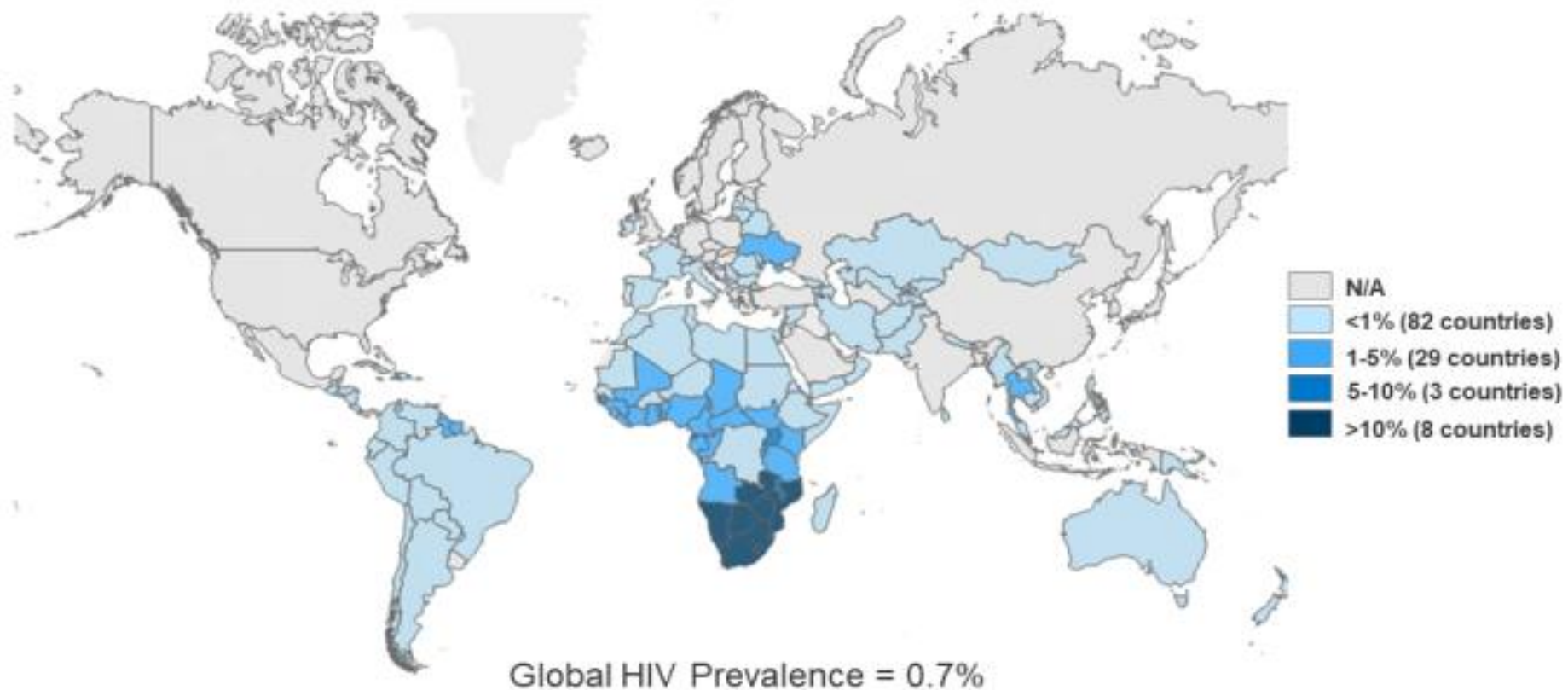
- **7.1 milyon**

- 7.1 milyon insan HIV ile enfekte olduğunu bilmyordu.

- HIV ile yaşayan kişilerin **%67'si** antiretroviral tedavi alabiliyor.

Figure 1

Adult HIV Prevalence, 2019

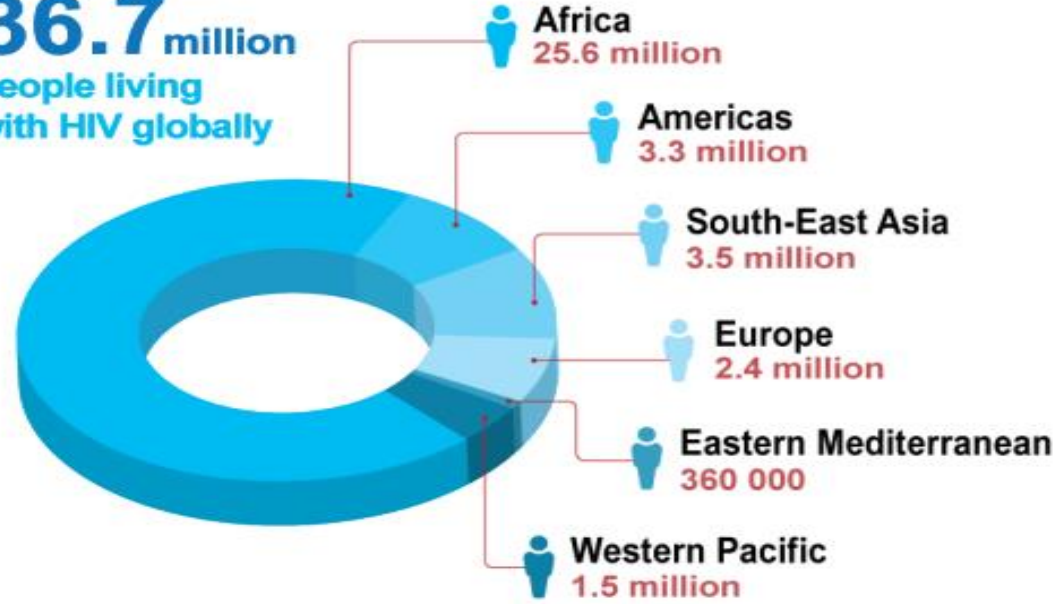


NOTES: Data are estimates. Prevalence includes adults ages 15-49.

SOURCE: KFF, based on UNAIDS, AIDSinfo, Accessed July 2020.

People living with HIV by WHO region (2016)

36.7 million
people living
with HIV globally



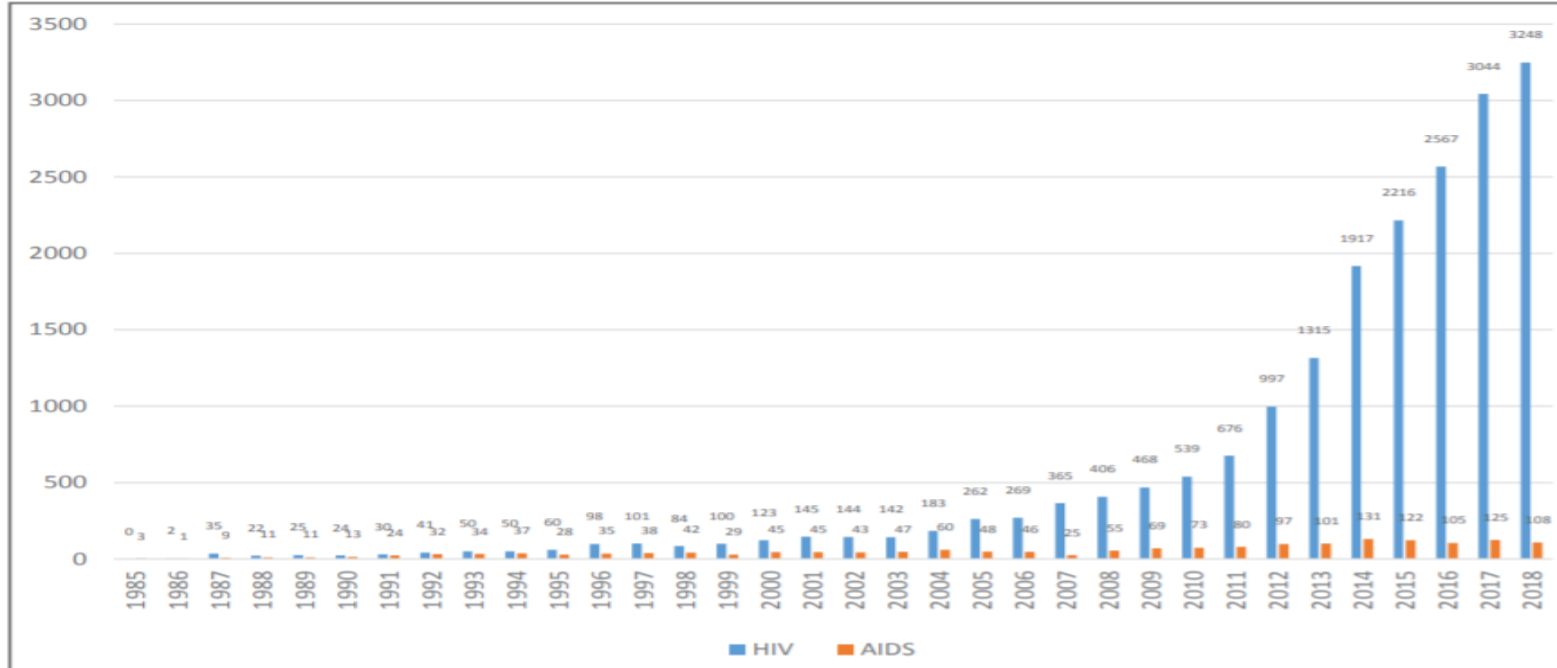
BÖLGELERE GÖRE HIV İLE YAŞAYAN İNSAN SAYISI

BÖLGELERE GÖRE HIV İLE YAŞAYAN İNSAN SAYISI

1.5 million
Western Pacific

ÜLKEMİZDE DURUM

- Ülkemizde 1985 yılından bu yana HIV/AIDS enfeksiyonu görülmektedir. 1985 yılında toplam 3 olan vaka sayısı, 31 Aralık 2018 itibarı ile toplam 21.520' dir.



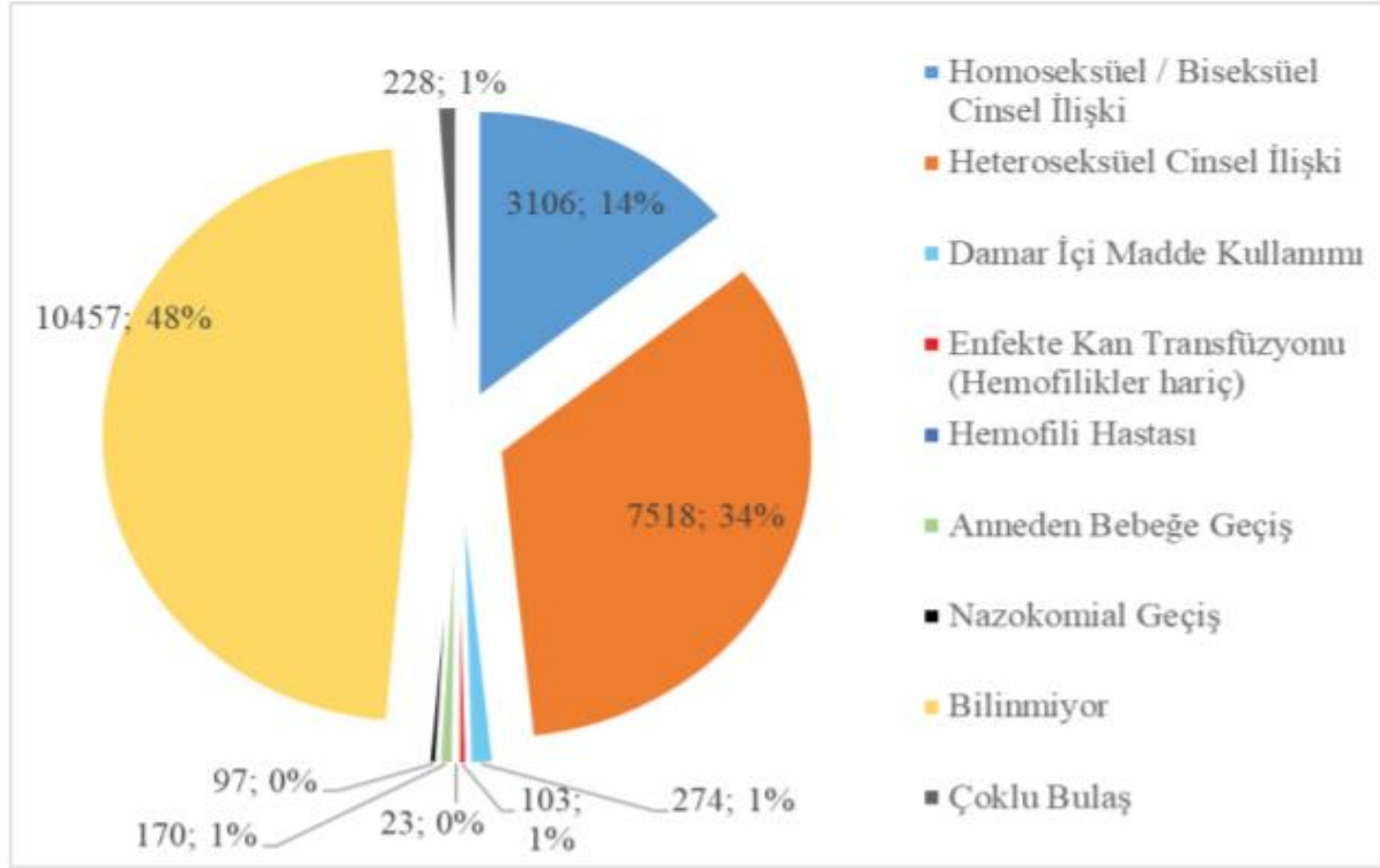
Grafik 1. Yıllara Göre HIV/AIDS Vaka Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2018)*

* 31 Ocak 2019 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakalar.

Tablo 1. HIV(+) Kişilerin Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 1985 –2018)*

| YAŞ GRUBU | ERKEK | KADIN | TOPLAM VAKA |
|-----------------|--------------|-------------|--------------|
| 0 | 57 | 28 | 85 |
| 1-4 | 34 | 29 | 63 |
| 5-9 | 16 | 9 | 25 |
| 10-14 | 16 | 10 | 26 |
| 15-19 | 345 | 113 | 458 |
| 20-24 | 2018 | 501 | 2519 |
| 25-29 | 2841 | 749 | 3590 |
| 30-34 | 2685 | 717 | 3402 |
| 35-39 | 2266 | 575 | 2841 |
| 40-44 | 1589 | 412 | 2001 |
| 45-49 | 1303 | 270 | 1573 |
| 50-54 | 996 | 216 | 1212 |
| 55-59 | 650 | 163 | 813 |
| 60-64 | 405 | 86 | 491 |
| 65 ve üstü | 387 | 93 | 480 |
| Yaşı Bilinmeyen | 114 | 55 | 169 |
| TOPLAM | 15722 | 4026 | 19748 |

* 31 Ocak 2019 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar.



Grafik 2. Olası Bulaş Yollarına Göre HIV Vakalarının Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2018)*

* 31 Ocak 2019 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakalar.



- Uluslararası hastalık ile mücadelede Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) kapsamında “sağlıklı yaşam ve her yaşta iyi olma hali sağlanarak AIDS epidemisinin 2030 yılına kadar halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması” küresel hedef olarak belirlenmiştir. Tüm dünyada sağlık sektörünün HIV enfeksiyonuna yönelik eylem planı için **2030 vizyonu**; “Yeni HIV enfeksiyonlarının sıfırlanması, HIV bağlantılı ölümlerin sıfırlanması, HIV’li bireylerin daha uzun ve sağlıklı yaşadığı bir dünya yaratarak HIV ile bağlantılı ayrımcılığa son verilmesi” dir.



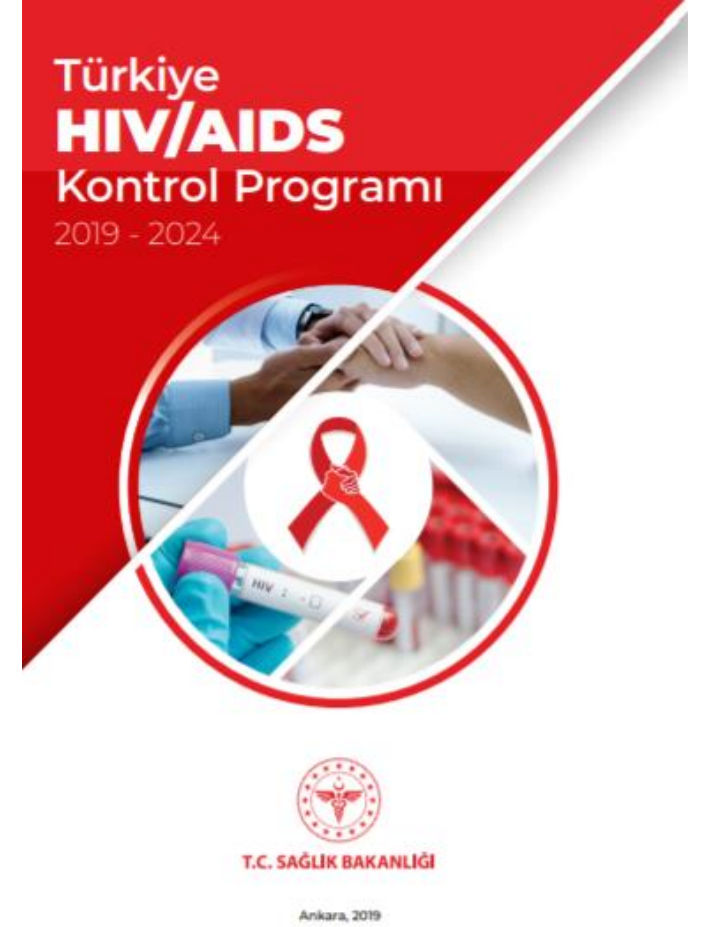
90-90-90 hedefi

- Söz konusu küresel hedefler doğrultusunda; tüm dünyada 2020 yılı itibarıyla dünya genelinde HIV taşıyan insanların en az %90'ının tanı almış ve HIV taşıyıcısı olduklarının farkında olmalarının sağlanması,
- HIV ile enfekte olduğu tespit edilen kişilerin %90'ının tedaviye erişiminin sağlanması
- Tedavi görenlerin %90'ında viral baskılama sağlanması gerekmektedir.



- AIDS ilişkili ölüm sayısının düşürülmesi (Tüm dünyada 2020 yılında 500.000, 2030 yılında 200.000'e düşürülmesi) hedeflenmektedir.
- Hastalığı önleme çalışmaları kapsamında ise yeni HIV ile enfekte vaka sayısının %75 azaltılması ve HIV ile enfekte yenidoğan sayısının sıfır olması hedeflenmektedir.
- Bu hedeflere ulaşmada her türlü ayrımcılığın engellenmesi, HIV ile yaşayan veya etkilenen kişilerin kendi toplumları içinde eşit koruma ve sağlık hizmetine erişim hakkına sahip olması temel yaklaşım olarak benimsenmektedir.

- Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) tarafından belirlenen küresel hedefler ile uyumlu, insan haklarını gözeterek HIV/AIDS yayılımı için risk oluşturan faktörlerle mücadele etmek, her bireyin tanı, tedavi, bakım ve desteğe eşit ulaşımını sağlayarak toplumun sağlığını korumak ve geliştirmek misyonu altında ülkemizdeki HIV/AIDS çalışmalarına yol haritası oluşturmak amacıyla “Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı, 2019 - 2024” hazırlanmıştır.



HIV Enfeksiyonunun Klinik Seyri

HIV enfeksiyonunun doğal seyri farklı evrelere ayrılarak incelenmektedir.



1. Virüsün bulaşması
2. Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV enfeksiyonu)
3. Serokonversiyon (Antikor oluşması)
4. Asemptomatik Dönem
5. Semptomatik Dönem
6. İmmun Yetmezlik gelişimi, Klinik AIDS

1. Virüsün Bulaşması-Cinsel Yol:

- HIV virüsü/AIDS hastalığının ana bulaş yolu **korunmasız cinsel ilişkidir.**
- Virus, HIV-pozitif erkeğin **sperminde**, kadının ise **vajina salgısında** bulunur ve cinsel ilişki sırasında vücuda girer.
- Korunmasız cinsel ilişkisi olan bireyler arasında bulaşabilir.
- HIV-pozitif bir kişiyle korunmasız olarak girilen **tek bir cinsel ilişki** bile bulaşma riski taşır.
- Korunmasız cinsel ilişki ve partner sayısı arttıkça bulaşma riski de artar.

1. Virüsün Bulaşması-Kan ve Kan Ürünleri Yoluyla:

- Virüsün **kanda yoğun miktarda bulunması** nedeni ile, virüsü taşıyan kişilerden alınan kan ve kan ürünlerinin başka bir kişide kullanılması ile hastalık bulaşabilir.
- Ancak ülkemizde 1987 yılından beri tüm kan bağışçıları HIV açısından taramaktadır. Bu nedenle kan ve kan ürünleriyle bulaşma oldukça nadirdir.
- Virüsü taşıyan bir bireyde kullanılmış ve sterilize edilmeden bir başka kişide yeniden kullanılan şırınga, iğne, cerrahi aletler, diş hekimliğinde kullanılan aletler, dövme, “piercing” ve akupunktur-manikür, pedikür (kanama olduğu durumlarda) gereçleri aracılığıyla bulaşma olabilir.



- Ortak kullanılan jilet, makas ve tırnak makası gibi kesici ve delici aletler de kişiden kişiye bulaşmaya aracılık edebilir.
- Damar içi madde bağımlılarınca kullanılan şırınga ve iğnelerin paylaşılması da bulaşmaya neden olmaktadır.

1. Virüsün Bulaşması-Anneden Bebeğe Bulaş:

- HIV-pozitif olan bir anne, virüsü bebeğine gebelik sürecinde, doğum veya emzirme (anne sütü) sırasında bulaştırabilir (%30 oranında).
- Bu oran doğumun sezaryen şeklinde olması ve HIV pozitif anneye antiretroviral ilaç ile tedavi başlanması ve doğumdan sonra bebeğe de aynı ilacın verilmesi ile %10'un altına düşer.

YOU **CAN'T** GET HIV FROM...

AVERT.org



KISSING



HUGGING



SHARING FOOD



INSECT BITES



TOILET SEATS



BATHING



SNEEZES AND COUGHS



SWEAT

2. Primer HIV Enfeksiyonu (Akut HIV Enfeksiyonu):

- HIV, vücuda alındıktan 1-6 hafta içerisinde ilk çoğalma döneminde akut enfeksiyona neden olur.
- Bu dönemde klinik bulgular, HIV enfeksiyonuna özgü değildir ve değişkendir.
- Semptomlar ve görülme sıklıkları şu şekilde belirtilmektedir:
- **Ateş (%96), lenf bezlerinde büyüme (lenfadenopati) (%74), farenjit (%70), deri döküntüleri (%70), kas veya eklem ağrısı (%54), ishal (%32), baş ağrısı (%32), bulantı ve kusma (%27), karaciğer ve dalak büyümesi (%14), pamukçuk (%12).** Bir kısım vakada **menenjit, ensefalit** gibi sinir sistemi bulgularına rastlanır. Bütün bu bulgular 2-3 hafta içerisinde tedavi gerektirmeden geçer.
- **Akut enfeksiyon döneminden itibaren kişi bulaştırıcıdır.**

- Akut dönemde ilk ortaya çıkan marker **p24** antijenidir. İlk iki hafta içinde çıkar birkaç ay sonra kaybolur. Dolayısıyla pencere döneminde olması tanı için anlamlıdır. Kanda antikor dışında p24 de bakılır.



3. Serokonversiyon:

- Primer enfeksiyon gelişiminden sonraki 2-6 ay içinde HIV'e karşı antikorlar (anti-HIV pozitifleşir) gelişir.
- Bu antikorların hastalığın ilerlemesini engelleyici etkileri yoktur, ancak hastalığın teşhisi açısından önem taşırlar.
- Bu döneme "**serokonversiyon dönemi**" denir.
- Antikorlar gelişene kadar geçen sürede, **kanda virüs mevcuttur ve hasta bulaştırıcıdır.**

4. Asemptomatik Dönem/Klinik Latent Dönem:

- Serokonversiyon döneminden sonra enfekte kişiler “**asemptomatik dönem**”e girerler.
- Bu dönemde asla bir viral latens yoktur. Fiziki muayene genellikle normaldir.
- Olguların %50-70’inde inatçı **yaygın lenfadenopati** dönemi başlar. Bu dönem boyunca **virüs lenf nodlarında replike olmaktadır.**
- Devam eden virüs replikasyonu nedeniyle **CD4 T lenfosit sayısında yavaş ama sürekli bir düşüş yaşanır.**
- Bu şekilde klinik açıdan 1-10 yıllık sessiz bir dönem geçirilir. Bu süre, virüsün alınma yolu, hastanın yaşı ve virüsün virulansına göre değişir.

5. Semptomatik Dönem:

- Dengenin gittikçe virüsün yararına bozulması sonucunda, CD4 T lenfosit sayısı 500 hücre/ mm³'ün altına düşer.
- Bazı hastalar uzunca bir dönem asemptomatik kalabilirler.
- Bazılarında ise çabuk yorulma, 36,8- 38 °C arasında uzun süre seyreden ateş, gece terlemesi gibi non-spesifik semptomlar, tekrarlı üst solunum yolu enfeksiyonları ve immun yetmezliğin ilerlemekte olduğunu gösteren kilo kaybı, aralıklı ishal dönemleri görülür.
- CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/ mm³'ün altına düşünce de oral kandidozlar ve öncekilerden daha ciddi seyirli bakteriyel enfeksiyonlar ortaya çıkar.

6. İmmun Yetmezlik Gelişimi, Klinik AIDS:



- Tedavisiz olgularda, semptomatik HIV enfeksiyonu döneminden 1-2 yıl sonra CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altına düşer.
- Böylece immün yetmezlik dönemine geçilmiş olur ve bu dönemde fırsatçı enfeksiyon veya kanserler/fırsatçı tümörler gelişir. Bu dönemde p24 tekrar kanda belirir. Anti-HIV antikorları düşer.
- **Lenfadenopati, kilo kaybı, *Pneumocystis jirovecii* kaynaklı pnömoni (majör AIDS bulgusu), oral kandidoz, JC virus, molluscum contagiosum, polyoma-papillomaviruslar, CMV, herpesler gibi fırsatçı enfeksiyonlar, HHV-8 ile ilişki Kaposi sarkomu ve AIDS ile ilişki demans ortaya çıkabilir.**
- Geç immün yetmezlik semptomları sonrası iki yıl içinde ölüm gerçekleşir.

Laboratuvar Tanısı

Antikor belirleme: Virüse spesifik antikor (anti-HIV) primer enfeksiyon döneminde veya çoğunlukla 2. aydan itibaren pozitifleşir. Bazı hastalarda 6 ay hatta 1-2 yıl süre ile negatif bulunabilir.

- *İlk adım tarama testleri:* Enzim immün testleri (ELISA), lateks aglütinasyon testleri ve hızlı oral testler ile antikor tayini
- *Doğrulama testleri:* Western blot, radioimmünopresipitasyon, immunofloresan testler





Antijen belirleme: Kanda HIV genomunun saptanması RT-PCR ile

- Real-Time PCR ve DNA prob analizi ile viral RNA ve cDNA kantitasyonu
- Enzim immün deneyleri ile viral antijen belirlenmesi

CD4 T lenfosit ve diğer lenfositleri sayımı vb. tetkikler

TEDAVİ



- HIV'e karşı antiretroviral ilaçlar ve aşuların geliştirilmesi için dünya çapında büyük bir çaba başlatılmıştır.
- Ancak hastalığın kesin tedavisi henüz yoktur.
- Virüsün reseptöre bağlanmasını engelleyen, zarf ile hücre membranı arasındaki füzyonu önleyen, integras enzimini inhibe eden, virüsün replikasyonunu engelleyen etki mekanizmasına sahip bazı anti-HIV ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır.

- Günümüzde anti-HIV tedavisi, çeşitli antiviral ilaçların karışımı (kokteyl) Şeklinde, **yüksek düzeyde etkili antiretroviral tedavi** (highly active antiretroviral treatment; HAART) olarak uygulanmaktadır.

**HAART THERAPY
(2+1 Strategy)**

- Günümüzde kullanılan ilaç grupları nükleozid/nükleotid analogu revers transkriptaz enzim inhibitörleri (NRTI), non-nükleozid/nükleotid analogu revers transkriptaz enzim inhibitörleri (NNRTI), PI, integras inhibitörleri (INSTI) ve giriş inhibitörleri (EI) olmak üzere 5 ana gruptur.
- Tedavi rejimi, omurga tedavisi olarak bilinen NRTI ilaç grubundan 2 ilaçla diğer grupların herhangi birisinden bir ilacın kombinasyonundan oluşur. Günümüzde 2 NRTI ilaç tek bir tablette birleştirilerek verilebilmektedir. Bu omurga tedavisinin yanına diğer ilaç gruplarından (NNRTI, PI veya INSTI) bir ilaç daha eklenir ve hasta en az üç farklı ilaç alır. Son yıllarda bu 3 ilacın tek tablette birleştirildiği tedavi rejimleri de geliştirilmiştir.

Kombine Tedavi;

- Viral replikasyonun baskılanması daha fazla
- Sinerjistik veya additif etki
- HIV yaşam siklusunun farklı noktalarına etki
- Virusun farklı hücre rezervuarlarına etki
 - Santral sinir sistemi, lenfoid doku
- Dirençli mutant seçiminin azalması

- Etki mekanizmaları farklı olan ilaçların birlikte kullanımı, direncin seçilme olasılığını azaltmaktadır. Çoklu ilaç tedavisi, virüsün kandaki düzeyini neredeyse sıfıra kadar indirebilmekte ve ilerlemiş AIDS'i olan birçok hastada morbidite ve mortaliteyi düşürebilmektedir.
- HAART tedavisi, hastaya göre kişiselleştirilerilebilir.
- Oldukça pahalı bir tedavidir, gün içinde birçok ilacın alınmasını gerektirebilir.

- Tedavinin başlama zamanı ile ilgili görüşler zaman için de değişse de erken dönemde tedaviye başlanmalı görüşü daha ön planda.



- Reverse Transkriptaz inhibitörleri: HIV RNA'sının ters transkripsiyonunu önler.
- Proteaz inhibitörleri: Kapsidin kırılmasını önler.
- Füzyon inhibitörü enfuvirtidin gp41'e bağlanarak HIV'in hedef hücreye füzyonla girişini önler.
- İlk seçenek 2 ters transkriptaz inhibitörü ve düşük doz ritonavir eklenmiş proteaz inhibitörü
 - (Zidovudin + lamivudin + indinavir + düşük doz ritonavir)

Nükleozid Analođu Ters Transkriptaz İnhibitörleri

- Azidotimidin (AZT) (Zidovudin/Retrovir)
- Dideoksisitidin (ddC) (Zalsitabin)
- Dideoksiinozin (ddI) (Didanozin)
- d4T (Stavudin)
- 3TC (Lamivudin)
- Tenofovir disoproksil fumarat (Viread)
- ABC (Abacavir)
- FTC (Emtrisitabin, Emtriva)

Nükleozid Olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri

- Nevirapin (Viramune)
- Delavirdin (Recriptor)
- Efavirenz (Sustiva)
- Etraviren (Intelence)
- Rilpivirin (Edurant)

Proteaz İnhibitörleri

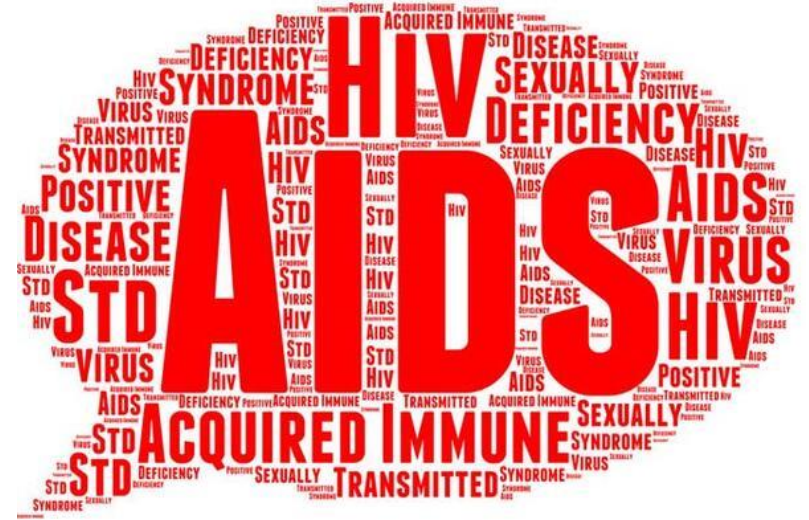
- Sakunavir (Fortovase)
- Tipranavir (Aptivus)
- Darunavir (Prezista)
- Ritonavir (Norvir)
- İndinavir (Crixivan)
- Lopinavir (Kaletra)
- Nelfinavir (Viracept)
- Fosamprenavir (Lexiva)
- Atazanavir (Reyataz)

Bağlanma ve Füzyon İnhibitörleri

- CCR5 inhibitörü (Maraviroc)
- T-20 (Enfuvirtid/Fuzeon)

İntegraz İnhibitörü

- Raltegravir (Isentress)



Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi (HAART) Örnekleri

- Efavirenz/Tenofovir/Emtrisitabin (EFV/TDF/FTC)
- Ritonavir ile desteklenmiş atazanavir + tenofovir/emtrisitabin (ATV/r + TDF/FTC)
- Ritonavir ile desteklenmiş darunavir + tenofovir/emtrisitabin (DRV/r + TDF/FTC)
- Raltegravir + tenofovir/emtrisitabin
- Abacavir/zidovudin/lamivudin (Trizivir)

Korunma

- Eğitim, jilet ve enjektör iğnesi gibi riskli eşyaların ortak kullanımının önlenmesi, donör kanların anti-HIV yönünden araştırılması, güvenli (korunmalı) cinsel ilişki, yüksek riskli materyal ile parenteral temastan kaçınılması gibi genel önlemler korunmada etkilidir.
- Mesleki parenteral temas (mukozal temas vb), perinatal bulaş, olası seksüel temas ya da ortak enjektör kullanımı gibi durumlarda anti-retroviral tedavi uygulanmalıdır.
- Aşı yoktur.



Virüsle savařmanın en etkili yolu;
ONDAN KORUNMAKTIR!

HIV



AIDS!

Bilgi,

ÖLDÜRÜR

YAŐATIR !

**ÖNYARGI HIV'DEN
DAHA BULAŐICI BİR VİRÜSTÜR**