



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**SBÜ İSTANBUL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİNDE TAKİPLİ
503 HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) İLE ENFEKTE
HASTADA FIRSATÇI ENFEKSİYON-KANSER PREVALANSI, İLİŞKİLİ
RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE ORANLARI**

Dr. Dilara Akman

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

SBÜ İSTANBUL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİNDE TAKİPLİ
503 HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) İLE ENFEKTE
HASTADA FIRSATÇI ENFEKSİYON-KANSER PREVALANSI, İLİŞKİLİ
RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE ORANLARI

Dr. Dilara Akman

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Batirel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Mesleğimde ideallerime doğru adım adım ilerlediğim bu yolda, uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında büyük emeği geçen, eğitici her faliyette destek veren ve teşvik eden, tecrübe ve bilgisiyle bizlere her zaman yol göstererek zamanını bizlere harcamaktan hiçbir zaman sakınmayan ve her türlü sıkıntımızda manevi olarak desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Batırel'e,

Asistanlığımın uzun bir kısmında tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım emekli olan sayın hocam Uzm.Dr. Raşit Serdar Özer'e,

Tez hastalarımı titizlikle takip ederek bu tezi ortaya çıkarmamda emekleri olan ve bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sayın Prof. Dr. Öznur Ak, Doç. Dr. Pınar Öngörü, Uzm. Dr. Bülent Kaya ve Prof. Dr. Serap Genç'er'e,

Bilgilerine her başvurduğumda severek yol gösteren, ne kadar çok ararsam arayayım her seferinde hoşgörüyle ve samimi cevap vermekten hiçbir zaman vazgeçmeyen ve aynı zamanda ablalıklarını esirgeyemen sayın Uzm. Dr. Nur Benzonana, Uzm. Dr. Suzan Şahin, Uzm. Dr. Gülfem Akengin Öcal ve Uzm. Dr. İsmihan Nezihe Kuzu'ya,

Laboratuvar eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve becerisini esirgmeden paylaşımcılığının yanında sevecenliğiyle de her zaman destek veren sayın Uzm. Dr. Serap Demir Tekol, bilgilerinden faydalandığım diğer uzmanlarım Uzm. Dr. Özlem Hamanç'a, Uzm. Dr. Yeşim Öztürk Bakar, Uzm. Dr. Aydan Doğan, Uzm. Dr. Kübra Alay Kara, Uzm.Dr. Nuray Dereli, Uzm. Dr. Begüm Saran Gülcen'e ve tüm labarotuvuar çalışanlarına,

Kısa da olsa beraber çalışma imkanı bulduğum sayın Uzm. Dr. Hanife Neşe Yıldırım ve Uzm. Dr. Elif Sargun'a,

Asistanlığımın zor geçen ilk yıllarında tecrübelerini benimle paylaşan, desteklerini her zaman gösteren kıdemlilerim Uzm. Dr. Özge Çaydaşı, Uzm. Dr. Pınar Kıran, Uzm. Dr. Yasemin Nadir, Uzm. Dr. Şeymanur Sağlam, Uzm. Dr. Mustafa Yılmaz, Uzm. Dr. Ece Ertürk Kocabaş, Uzm. Dr. Ümit Gemici ve Uzm. Dr. Betül Yıldırım'a,

Asistanlık sürecimin çoğunu beraber geçirdiğim, mükemmel ve uyumlu çalışma arkadaşlığının yanında birlikte gülüp birlikte ağladığımız, dost elini sırtımda her zaman hissettiren, bendeki yeri ayrı olan Dr. Gözde Öztürk Altunyurt'a,

Huzur ve uyum içinde beraber çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Elif Özge Damar Mıdık, Dr. Ezgi Körlü, Dr. Nurullah Eser, Dr. Çağla Aydın, Dr. Büşra Meral Çetinkaya, Dr. Berna Özdemir, Dr. Şükran Balcı, Dr. Aslıhan Kul, Dr. Şule Arabacı, Dr. Elifsu Demir, Dr. Beyzanur Gazioğlu ve Dr. Türkan Seynan Erten'e,

Benim için sadece çalışma arkadaşı değil aynı zamanda dost olan, bana sabreden, doğrumda da yanlışımda da her zaman yanımda olan klinik sekreterimiz Tuğba Demirhan ve Plastik Cerrahi klinik sekreteri Şule Kul'a,

Her zaman saygı ve sevgi çerçevesi içerisinde özenli çalışan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili Enfeksiyon Kliniği hemşireleri ve personeline,

Haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim, beni yetiştiren ve sevgilerini her daim gösteren canım annem ve babama, bana her zaman kol kanat geren ablama, ağabeyliğiyle yanımda olan eniştem Cabir'e ve biricik yeğenim Çağan'a,

Teşekkür ve minnetlerimi borç bilirim.

Dr. Dilara Akman

İstanbul - 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HIV.....	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4. HIV MİKROBİYOLOJİSİ	5
2.4.1. HIV Yapısı	5
2.4.2. HIV Viral Replikasyon	7
2.4.3. İmmunopatogenez	8
2.5. BULAŞ YOLLARI	8
2.6. KLİNİK SEYİR.....	9
2.7. TARAMA, TANI VE TAKİP TESTLERİ.....	13
2.8. ANTİRETROVİRAL TEDAVİ	15
2.9. FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR	18
2.9.1. Tüberküloz	18
2.9.2. <i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi	20
2.9.3. Toksoplazmoz	21
2.9.4. Sitomegalovirüs	24
2.9.5. Herpes Virüsler	25
2.9.6. Human Papilloma Virüs.....	26
2.9.7. Progresif Multifokal Lökoensefalopati	27
2.9.8. Kandidiyazis	27
2.9.9. Kriptokokoz	27
2.9.10. Aspergilloz.....	28

2.9.11. Histoplazmoz	29
2.9.12. Koksidiyomikoz	29
2.9.13. Kriptosporodiyoz, Mikrosporodiyoz, İzosporodiyoz.....	29
2.9.14. Bakteriyel Enfeksiyonlar	30
2.10. CİNSEL YOLLA BULAŞAN KOENFEKSİYONLAR.....	30
2.11. MALİGNİTELER	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. ÖRNEKLEM VE ÇALIŞMA TASARIMI	32
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI	32
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKÇA	67

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARB	: Aside rezistant basil
ART	: Antiretroviral tedavi
ATM	: AIDS-tanımlayıcı malignite
ATOM	: AIDS tanımlayıcı olmayan malignite
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BKI	: Beden kitle indeksi
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CMV	: Sitomegalovirüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DM	: Diyabetes mellitus
dsDNA	: Çift sarmallı deoksiribonükleik asit
EACS	: European AIDS Clinical Society
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
Env	: Envelope
FDA	: Food and Drug Administration
FE	: Fırsatçı enfeksiyon
Gag	: Group spesifik antigen
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HHV-8	: Human herpesvirus-8
HIV	: Human immunodeficiencyvirus
HL	: Hiperlipidemi
HPV	: Human papillomavirus
HSV	: Herpes simpleks virüs
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü BT
HT	: Hipertansiyon

IDSA	: Infectious Diseases Society of America
Ig	: İmmunglobulin
IGRA	: İnterferon gama salınım testleri
INSTI	: İntegraz inhibitörü
IRIS	: İmmun rekonstitusyon inflamatuvar sendrom
İPA	: İnvaziv pulmoner aspergilloz
İSK	: İnvaziv serviks karsinomu
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KS	: Kaposi Sarkomu
LTBE	: Latent tüberküloz enfeksiyonu
LIA	: Line immonoassay
MAC	: Mycobacterium avium complex
MSM	: Men Who Have Sex With Men
MR	: Manyetik rezonans
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testleri
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NRTI	: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
NNRTI	: Non-nükleozid reverstranskriptaz inhibitörleri
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PCP	: <i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi
PI	: Proteaz inhibitörü
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
Pol	: Polymerase
RT	: Revers transkriptaz
RNA	: Ribonükleik asit
SSS	: Santral sinir sistemi
TB	: Tüberküloz
TDT	: Tüberkülin deri testi
TMP-SMZ	: Trimetoprim-sülfametoksazol
UNAIDS	: Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı
WB	: Western Blot
VZV	: Varisella Zoster Virüs

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye’de HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıl dağılımı...	5
Tablo 2. Temas şekline göre HIV bulaş riski	9
Tablo 3. CDC ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrelemesi	11
Tablo 4. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri.....	12
Tablo 5. Mevcut antiretroviral tedavi grupları ve ilaç seçenekleri	15
Tablo 6. Daha önce ART kullanmamış erişkin HIV pozitif kişilerde başlangıç kombinasyon tedavi önerileri	16
Tablo 7. Daha önce ART kullanmamış erişkin HIV pozitif bireyler için alternatif rejimler	17
Tablo 8. <i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi tedavisi.....	21
Tablo 9. <i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi için kemoprofilaksiste kullanılacak ilaçlar..	21
Tablo 10. Serebraltoksoplazmoz tedavi	23
Tablo 11. Sitomegalovirüs tedavisi	25
Tablo 12. Hastaların sosyodemografik verileri	34
Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	36
Tablo 14. Hastaların ilk başvurudaki rutin laboratuvar değerleri	37
Tablo 15. Hastaların tanı anındaki HIV ile ilişkili tetkikleri ve tanı anında-takibinde saptanan evreleri.....	39
Tablo 16. Koenfeksiyon ve fırsatçı enfeksiyonların dağılımı	41
Tablo 17. Fırsatçı enfeksiyona ilişkin dağılımlar	43
Tablo 18. Fırsatçı enfeksiyonu olanlarla olmayanların karşılaştırılması	44
Tablo 19. Farklı fırsatçı enfeksiyonlara ilişkin dağılımlar-1	48
Tablo 20. Farklı fırsatçı enfeksiyonlara ilişkin dağılımlar-2	49
Tablo 21. Malignitelereilişkin dağılımlar	50
Tablo 22. AIDS tanımlayıcı malignitesi olanlara ilişkin karşılaştırmalar.....	52
Tablo 23. Hastanede yatış ve mortaliteye ilişkin dağılımlar	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HIV sınıflandırılması.....	3
Şekil 2. HIV olgun virüs yapısı	6
Şekil 3. HIV-1 yaşam döngüsüne genel bakış	7
Şekil 4. HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar belirteçlerinin görünüm sırası	14
Şekil 5. Toksoplazma ensefaliti MR görüntüsü	22



ÖZET

Amaç: Türkiye’de HIV (Human immunodeficiency virüs) enfeksiyonuyla ilgili damgalanma sorunu yüzünden hastalar geç dönemde ciddi fırsatçı enfeksiyon (FE) ve maligniteler ile hastaneye başvurmaktadır. HIV/AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastaları için fırsatçı enfeksiyonların ve malignitelerin epidemiyolojisinin anlaşılması bunların önlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada HIV/AIDS hastalarında görülen fırsatçı enfeksiyonların ve malignitelerin bölgemizdeki prevalansını, risk faktörleri ve mortalite ile olan ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Retrospektif gözlemsel kohort çalışma olarak dizayn edilen çalışmada; 1 Ocak 2010 - 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde ayaktan ve/veya yatarak takip edilen 503 HIV enfekte hastaya ait veriler geriye doğru taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametreleri kayıt altına alınarak gelişen koenfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler ve klinik seyir belirlenmiştir.

Bulgular: HIV/AIDS tanısı ile takip edilen hastalarımızın 116(%23,1)’sında FE tespit edildi. En sık saptanan FE’ler sırasıyla kandidiyazis, *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) ve zona zosterdi. FE gelişenlerde 50 yaş üstü olmak, düşük beden kitle indeksi (BKI), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) veya kronik böbrek hastalığı (KBH) eşlik etmesi, ateş, öksürük, dispne ve kilo kaybı şikayetleriyle başvurmak, HIV ribonükleik asit (RNA)’ın 100.000 IU/ml üzerinde olması, CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³’ün altında olması, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) evre III , kategori B ve C grubunda yer almaları, antiretroviral tedavi (ART) uyumsuzluğu anlamlı risk faktörleri olarak saptandı. Malignite tespit edilen 27 (%5,4) hastanın 17’sinde AIDS-tanımlayıcı malignite (ATM) mevcuttu. En sık ATM’ler; Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), en sık AIDS-tanımlayıcı olmayan maligniteler (ATOM); anal kanser ve akciğer kanseri olarak belirlendi. Malignite

gelişenlerde 50 yaş üstü olmak, CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altında olması, CDC evre 3 ve kategori C grubunda yer almak anlamlı risk faktörleri olarak saptandı. Tüm hastalar içinde %21 sifiliz, %9 Human Papilloma Virüs (HPV), %4 Hepatit B virüsü (HBV), %0,3 Hepatit C virüsü (HCV) ile koenfeksiyon tespit edildi. Uzun dönem takip ettiğimiz hastalarda mortalite oranı %4,8, ölüm nedeni %61'inde FE, %38'inde maligniteler (en sık lenfoma) idi.

Sonuç: HIV enfekte hastalarda ART çağı ile birlikte mortalite ve morbidite azalmasına rağmen, ülkemizde hala FE ve maligniteler HIV/AIDS hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden olmaya devam etmektedir. Ülkemizde hala toplumsal önyargı, damgalanma korkusu ve hastalık hakkında bilgisizlik nedeniyle HIV enfekte hastalar ileri evrede hastaneye başvurmaktadır. Bu konuda toplumda öncelikle HIV bulaşının önlenmesi-korunma, HIV enfekte bireylerde ise erken tanı ve tedavi için HIV enfeksiyonu farkındalığını artırmak adına ulusal bilgilendirme etkinliklerine ve eğitimlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), fırsatçı enfeksiyon, malignite

ABSTRACT

Objective: Due to the stigma problem related to HIV (Human immunodeficiency virus) infection in Turkey, patients are admitted to the hospital with severe opportunistic infections (OI) and malignancies in the late period. Understanding the epidemiology of OI and malignancies for HIV/AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) patients is important for their prevention. In this study, we aimed to determine the prevalence of opportunistic infections and malignancies seen in HIV/AIDS patients in our region, and their relationship with risk factors and mortality.

Materials and Methods: In this retrospective observational study; the data of HIV-infected patients who were followed up in the University of Health Sciences Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinic as an outpatient and/or inpatient between 1 January 2010 and 31 August 2021 were included by retrospective scanning. The sociodemographic, clinical and laboratory parameters of the patients, co-infections, OI, malignancies and clinical course were recorded.

Results: OI were detected in 116 (23.1%) of our patients followed-up with the diagnosis of HIV/AIDS. The most frequently detected OI were candidiasis, *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), and zona zoster, respectively. Being over 50 years old, low body mass index (BMI), accompanying chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or chronic kidney disease (CKD, fever, cough, dyspnea and weight loss, HIV ribonucleic acid (RNA) over 100,000 copies/mL, the CD4⁺ T lymphocyte count below 200 cells/mm³, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) stage III, category B and C groups, non-compliance to anti-retroviral therapy (ART) were identified as significant risk factors in patients who developed OI. AIDS-defining malignancy (ADM) was present in 17 of 27 (5.4%) patients with malignancy. The most frequent ADM was Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), the most common non-AIDS-defining malignancies (NADM) were anal cancer and lung cancer. Being over 50 years old, having CD4⁺ T lymphocyte count

below 200 cells/mm³, being in CDC stage III and category C groups were found to be significant risk factors in those with malignancy. Among all patients, co-infection with syphilis was detected in 21%, Human Papilloma virus (HPV) in 9%, Hepatitis B virus (HBV) in 4%, Hepatitis C virus (HCV) in 0.3%. The overall mortality rate was 4.8%, the cause of death was OI in 61%, and malignancies (most commonly lymphoma) in 38% of the patients we followed up for a long time.

Conclusion: Despite the decrease in mortality and morbidity in HIV-infected patients with the age of ART, opportunistic infections and malignancies still continue to be the main causes of morbidity and mortality in HIV/AIDS patients in our country. HIV-infected patients still apply to the hospital in advanced stages due to ignorance about the disease, social prejudice and fear of stigma in our country. In this regard, there is a need for national information activities and trainings in the society in order to raise awareness of HIV infection primarily for the prevention of HIV transmission, early diagnosis and treatment of HIV-infected patients.

Key words: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), opportunistic infection, malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Birleşmiş Milletler Human Immunodeficiency Virus (HIV) / Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Ortak Programı [UNAIDS] verilerine göre, 2020 yılında 37,7 milyon insan HIV ile yaşamaktadır. Bunlardan 1,5 milyonu yeni HIV ile enfekte olup, 680000 insan HIV ile ilişkili hastalık nedeniyle kaybedilmiştir [1]. Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı'nın yayınladığı verilere göre; Türkiye'de ilk doğrulanmış vaka 1985'de bildirilmiş olup, 1985'den 15 Kasım 2021'e kadar toplam 29284 HIV pozitif kişi ve 2052 AIDS vakası mevcuttur. 2011 yılında HIV pozitif kişi sayısı 676 iken, 2018 yılında bu sayı beş katından daha fazla artış göstererek 3678 olmuş ve bunların 30'u ölümle sonuçlanmıştır [2]. Verilerden anlaşılabacağı üzere ülkemizde yıllar geçtikçe hastalık insidansında ciddi bir artış ve bir epidemi söz konusudur.

HIV enfeksiyonu, hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyon (FE) ve malignitelere yol açan immunosupresyona neden olur. Anti-retroviral tedavi (ART) mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmasına rağmen, hala FE ve maligniteler HIV/AIDS hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden olmaya devam etmektedir [3-4]. Bu FE ve maligniteler, HIV ile enfekte kişilerin yaşam kalitesini düşürür, AIDS'e ilerlemeyi hızlandırır, ART'ye yanıtı azaltır ve uzun süreli hastanede yatış, tetkik ve tedavilerle yüksek tıbbi maliyetlere neden olur. Bu nedenle, HIV enfeksiyonlarını etkin bir şekilde yönetmeye çalışan sağlık sistemleri için hala önemli bir zorluk teşkil etmektedir.

Erken dönemde ART'ye başlamanın önemi çeşitli çalışmalarla da kanıtlanmıştır. AIDS'e bağlı ölümler dünyada azaltılmaktayken, aksine Türkiye'de artmaktadır [5]. Bunun nedenlerinden biri de Türkiye'de HIV enfeksiyonu ile ilgili damgalanma sorunu yüzünden hastalar geç dönemde ciddi FE ve maligniteler ile hastaneye başvurmaktadır [6-7]. HIV/AIDS hastaları için fırsatçı enfeksiyonların ve malignitelerin epidemiyolojisinin anlaşılması bunların önlenmesi açısından önemlidir.

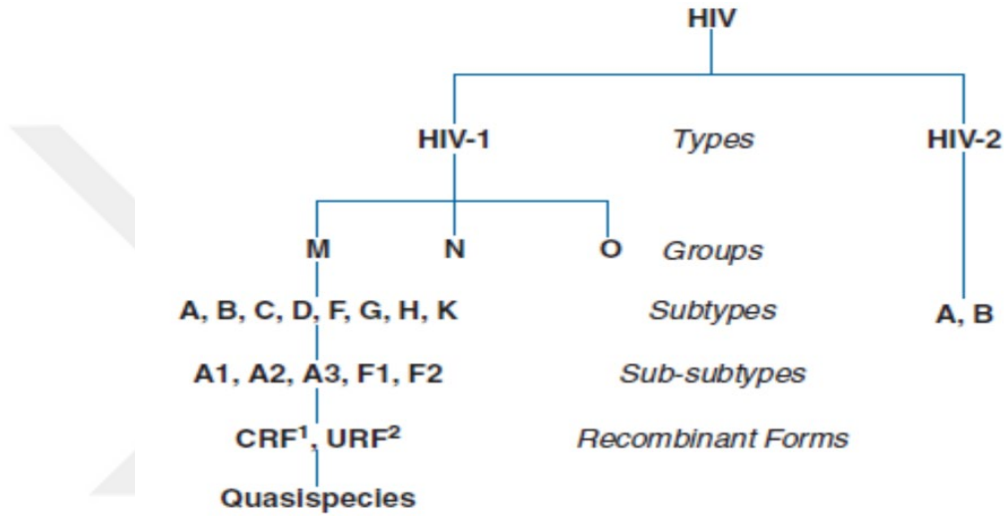
Bu alışmada HIV/AIDS hastalarında görülen fırsat enfeksiyonların ve malignitelerin bölgemizdeki prevalansını, gelişmesine neden olan risk faktörlerini ve mortalite ile olan ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV

HIV, *Lentivirinae* alt ailesinden zarflı bir Retrovirüstür [8]. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi vardır. HIV-1 ve HIV-2, temel gen düzenlemeleri, bulaşma yolları, hücre içi replikasyon yolları ve klinik sonuçları dahil olmak üzere birçok benzerliği paylaşır ve her ikisi de AIDS ile sonuçlanır [9].



Şekil 1. HIV sınıflandırılması [10]

HIV-1'in M, N, O ve P olmak üzere 4 farklı soyu vardır. M tipi pandemi yapan tipidir ve 9 alt tipi (A, B, C, D, F, G, H, J ve K) vardır [11].

2.2.TARİHÇE

HIV'in, maymun immün yetmezlik virüsünden (SIV) 1930'lu yıllardan sonra zaman içinde evrimleşerek geliştiği düşünülmektedir. Bu virüs sonra hızla Afrika'ya yayılmış ve ardından yaygın uluslararası seyahat nedeniyle tüm dünyada artmıştır [12].

AIDS, ilk olarak 1981 yılında Amerika'da 41 genç homoseksüel erkeğin 31'inde *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP), 26'sında Kaposi Sarkomu bildirilmesiyle Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin dikkatini çekmiş o dönemde 'eşcinsel vebası' şeklinde anılmıştır [13]. Sadece homoseksüellerde

görüldüğü düşünölen hastalığın sonrasinda kan transfüzyonu yapılan hemofili hastalarında, damar içi ilaç kullananlarda, heteroseksüellerde de görölebildiğı anlaşılmıştır. 1982’de Avrupa’da da görölmesi üzerine CDC tarafından hastalığa AIDS ismi verilmiştir. 1983’de Paris Pasteur Enstitüsü’nde virüs enfekte lenf bezinden ilk olarak izole edilmiş ve lenfadenopati bağlantılı virüs (“Lymphadenopathy-associated virus”-LAV) adı verilmiştir. 1984 yılında Uluslararası Kanseri Enstitüsü’nde izole edilmesiyle insan T-hücre lenfotropik virüs-3 (HTLV-3) adı verilmişse de, bilim adamları bu virüsün yeni bir retrovirüs olduğı kanısına vararak Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi tarafından HIV adı verilmiştir [14]. 1985’de antikor tayini için enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) yöntemi, Food and Drug Administration (FDA) tarafından lisans almıştır. 1987 yılında tedavide kullanılan ilk ilaç olarak Zidovudin ruhsatlandırılmıştır. Sonraki yıllarda yeni anti-retroviral ilaçların geliştirilmesiyle 1996’da gündeme gelen kombinasyon tedavisi “Highly Active anti-Retroviral Therapy” (HAART) kullanılmaya başlanmıştır.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), UNAIDS 2020 verilerine göre 2020’de 1,5 milyon yeni HIV bulaşı olmuştur, 37,7 milyon HIV ile enfekte insan yaşamaktadır ve 680000 insan AIDS’e bağılı hastalıklarından hayatını kaybetmiştir. HIV ile yaşayanların %53’ünü kadın ve kız çocukları oluşturmaktadır. Salgının başlangıcından itibaren 79,3 milyon insan HIV ile enfekte olmuş ve 36,3 milyon insan ise AIDS’e bağılı hastalıklardan ölmüştür [1]. Küresel AIDS, Tüberküloz ve Sıtmayla Mücadele Fonu’nun verilerine göre; COVID-19 pandemisi nedeniyle HIV testi için ilk başvuruların %41, teşhis ve tedavi için başvuruların %37 azalmasıyla birlikte, 2020 verilerinin gerçek verileri yansıtmadığı düşünölmektedir. Tüm dünyaya bakıldığında vakaların çoğı sahra altı Afrika’da UNAIDS 2020 verilerine göre yeni HIV enfeksiyonların %39’u Sahra altı Afrika’dır [1].

Türkiye’de ilk vaka 1985 yılında tespit edilmiş olup ölkemizde HIV enfeksiyonu bildirimi zorunlu bir hastalıktır. Ölkemizde 1985 yılından 31 Ocak 2021 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 26.447 HIV pozitif hasta ve 1974 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların %81,05’i erkek, %18,95’i

kadın olup %15,6'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur. Bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, vakaların %47,2'sinin cinsel yolla bulaşmakta olduğu, cinsel yolla bildirilen bu vakaların %68,8'inin bulaşma yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca, vakaların %1,1'inin bulaşma yolu damar içi madde kullanımı olup, %51,3'ünün bulaş yolu bilinmemektedir. 01 Ocak- 31 Aralık 2020 tarihlerinde ise 2076 HIV pozitif hasta ve 46 AIDS vakası olmak üzere toplam 2122 vaka doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirilmiştir. Bildirimi yapılan vakaların %84,63'ü erkek, %15,36'sı ise kadındır. Vakaların %14,13'ü yabancı uyrukludur. 2020 yılında bildirimi yapılan vakalardan 25-29 yaş grubu, diğer yaş gruplarına göre daha fazla sayıda bildirilmiştir. Yıllar itibarıyla hastalık trendinde artış izlenmektedir. 2014 yılında HIV pozitif hasta sayısı 1917 iken, 2020 yılında HIV pozitif hasta sayısı 2076 olmuştur [2].

Tablo 1. Türkiye’de HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıl dağılımı [2]

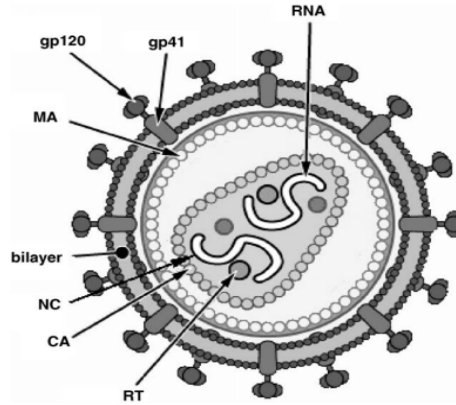
YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2016	2580	107	2687	14
2017	3145	126	3271	32
2018	3823	130	3953	31
2019	3927	131	4058	39
2020	2076	46	2122	24

* 31 Ocak 2021 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar

2.4. HIV MİKROBİYOLOJİSİ

2.4.1. HIV Yapısı

HIV 100-200 nm boyutunda ikozahedral morfolojide, pozitif polariteli zarflı bir RNA virüsüdür. Virus zarf, nükleokapsid ve genomdan oluşur.



Şekil 2. HIV olgun virüs yapısı; gp120 ve gp41 antijenlerinden oluşan lipid zarf, çekirdeği oluşturan başlıca matriks proteinler (MA), kapsidi oluşturan kapsid proteinler (CA), genomu çevreleyen nükleokapsid (NC), çekirdek içinde virüs nükleik asiti (RNA) ve viral enzimler [revers transkriptaz (RT)] [15]

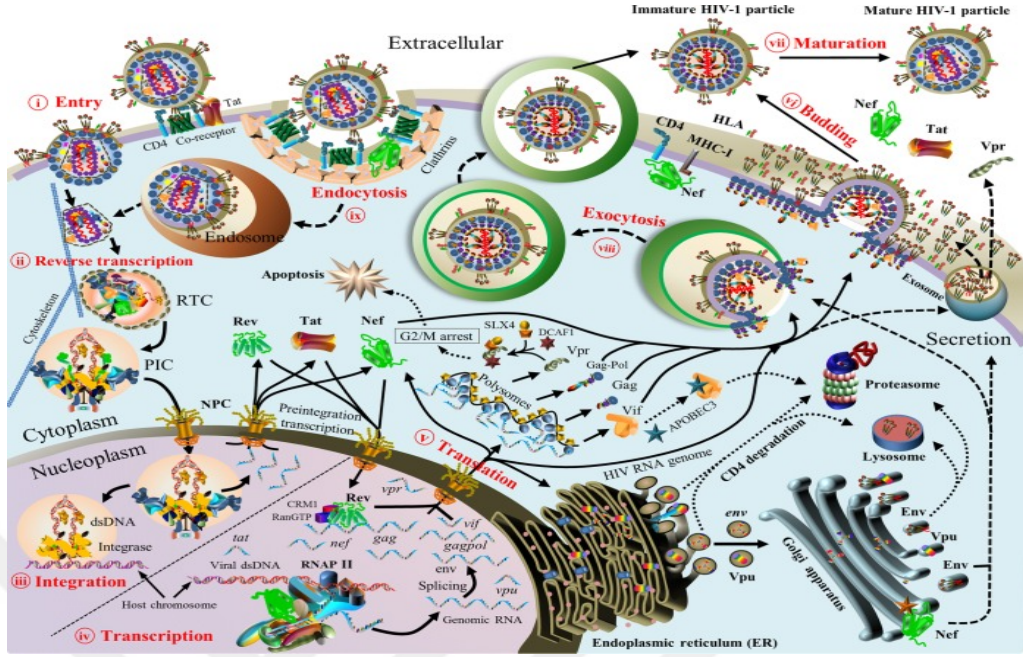
Zarf: En dıştaki viral yapı hücresel kaynaklı çift katmanlı lipid zarftır. 72 glikoprotein yüzey projeksiyonu vardır, her projeksiyonda virusun hedef hücreye tutunmasını sağlayan gp120 antijeni bulunur. Gp120 antijenini zarfa bağlayan gp41 antijeni bulunur.

Matriks Proteini: Matris proteini p17, retrovirüsün yaşam döngüsünün çoğu aşamasında kritik olarak yer alan yapısal bir proteindir.[16]

Nükleokapsid: Genomu çevreleyen ikozahedral protein bir kılıftır. Kapsidin yapıtaş esnek bağlantılı iki bölümlü p24 proteinidir. Altılı (hekzamer) ya da beşli (pentamer) halkalar şeklinde biraraya gelirler.

Genom: Tek iplikli pozitif polariteli iki adet birbirine benzeyen RNA vardır. HIV yaşam döngüsü boyunca önemli roller oynayan 16 viral proteini kodlar. Üç major gene sahiptir; gag (grup antijeni), pol (polimeraz) ve env (envelope). **Gag** tarafından kor nükleokapsit proteini 55, p40, p24, p17 ve p7, **pol** tarafından enzim proteinleri p66 ve p51 (revers transkriptaz), p11 (proteaz) ve p32 (integraz), **env** tarafından gp41 ve gp120 zarf glikoproteinleri kodlanır. Kalan genler, düzenleyici proteinleri (Tat ve Rev) ve yardımcı proteinleri (Vif, Vpu/Vpx, Vpr ve Nef) kodlar. Vpu, yalnızca HIV-1'de bulunurken, Vpx, HIV-2 tarafından taşınır [17].

2.4.2. HIV Viral Replikasyon



Şekil 3. HIV-1 yaşam döngüsüne genel bakış [16]

i: viral giriş (viral füzyon): Virüs gp120 proteinin, konakçı CD4 ve koreseptörlerine (CCR5 ve CXCR4) bağlanarak zarf zarının ve hücre zarının kaynaşması [18]. **ii:** ters transkripsiyon: HIV revers transkriptaz enzimi ile hücre içine giren tek sarmallı viral RNA'dan çift sarmallı deoksiribo nükleik asit (dsDNA) sentezler [19]. **iii:** viral entegrasyon: Kopya dsDNA çekirdek içine girer ve viral integras enzimi ile hücre deoksiribo nükleik asidine (DNA) kovalent bağlarla entegre olur [20]. **iv:** transkripsiyon: Tat proteini ile entegre olan viral dsDNA'dan viral mRNA sentezlenir ve rev proteini ile de mRNA'lar çekirdekten stoplazmaya taşınır. **v:** translasyon: Stoplazmaya geçen mRNA'lardan viral proteinlerin sentezlenmesi **vi:** viral birleşme ve tomurcuklanma: RNA ve viral proteinlerin biraraya gelmesiyle oluşan HIV virionları hücre zarından tomurcuklanarak çıkarken lipid zarfını alır [21]. **vii:** maturasyon: HIV proteaz, gag ve pol öncülerini yapısal proteinlere (matriks, kapsid, nükleokapsid ve p6) ve viral enzimlere (proteaz, revers transkriptaz (RT) ve integras) ayırır, böylece olgunlaşmamış virionları yeni enfeksiyonlar için olgun viriyonlara çevirir. **viii:** ekzositoz: olgunlaşmış virionlar alternatif tomurcuklanma yolu olarak ekzositoz ile salınır. **ix:** virüs endositozu: Olgunlaşmış virionlar endositoz ile konakçı hücreye girerler.

2.4.3. İmmunopatogenez

HIV enfeksiyonu orofarengeal, servikal, vajinal ve gastrointestinal mukozal yüzeylerle temas sonucu oluşur. Mukozadaki diffüz lamina propriada bulunan dentritik hücreler içinde sınırlı replike olsa da asıl hedef olan CCR5 reseptörü ekspre eden bellek CD4+ T lenfosit hücrelerini enfekte eder ve enfeksiyondan 21 gün sonra bu hücrelerin hızla tükenmesine neden olur. Bellek CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybının %60-80'i, erken enfeksiyon döneminde olmaktadır. Erken enfeksiyon döneminde dolaşan CD4+ T lenfosit sayısı azalır ve lenfopeni gelişir. İki-dört hafta sonra CD8+ T lenfosit sayısı artar. HIV-1'e spesifik antikor yanıtı da 2-3 hafta içinde başlayabilir ancak 6 aya kadar uzayabilir. Antikorlar glikoproteinlere, kor ve regulator proteinlere karşı oluşur. Nötralizan antikorlar birkaç ay içinde gelişse de viral replikasyonu baskılayamaz.

Hızla replike olan virus, HIV enfeksiyonun primer bölgesi olan lenf nodlarına yayılır. Virüs lenf nodlarının germinal merkezlerindeki foliküler dentritik hücreler üzerinde tutunur ve viremi azalır. Akut dönemden kronik döneme geçişle hastalar asemptomatik hale gelir, ancak CD4+ T lenfosit sayıları düşmeye devam eder. Bunun sonucunda daha hızlı çoğalan ve daha patojenik HIV suşları ortaya çıkar ve sitotoksik T hücre yanıtı kaybolur ve immün sistem virusla olan savaşını kaybeder, tedavi başlanmadığı takdirde çeşitli fırsatçı enfeksiyon ve maligniteler ile karakterize AIDS tablosu ortaya çıkar [22].

2.5. BULAŞ YOLLARI

HIV bulaşı cinsel temasla, kan ve kan ürünleri ile temasla ve gebelik sırasında anneden-bebeğe vertikal yolla bulaşabilir. Tüm dünyada en sık bulaş cinsel temaslardır. Gelişmiş ülkelerde homoseksüel temas, gelişmemiş ülkelerde heteroseksüel temas ön plandadır. Bulaş riskinin başlıca öngörüsü viral yük olup HIV RNA 1500 kopya/ml den düşük olanlarda bulaş riski oldukça düşüktür [23]. Temas yollarına göre de bulaş riski değişmekte olup Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Temas şekline göre HIV bulaş riski [24]

Temas şekli	Risk/10000 temas (HIV + kaynak)
Kan nakli	9000
Damar içi ilaç kullanıcısında enjektör paylaşımı	67
Anal birleşme, reseptif	50
Perkütan iğne batması	30
Penil-vajinal birleşme, reseptif	10
Anal birleşme, insertif	6,5
Oral birleşme, reseptif	1
Oral birleşme, insertif	0,5

Anneden bebeğe HIV geçişi %90 olguda perinatal dönemde, özellikle son trimesterde ve doğum sırasında olur. Kolostrum ve anne sütünde de HIV varlığı gösterilmiş olup emzirme ile de geçiş mümkündür. Tedavi edilmeyen anneden bebeğe bulaş olma riski %25'dir.

2.6. KLİNİK SEYİR

HIV enfeksiyonu doğal seyrinde, bulaş sonrası tedavisiz olgularda immun sistemi baskılayarak AIDS'a bağlı komplikasyonlar ile hayatın kaybedilmesiyle sonuçlanan kronik bir enfeksiyondur. Kronik süreçte hastalık çeşitli evrelerden geçmektedir. HIV enfeksiyonunun doğal seyri 7 evreye ayrılarak incelenir:

1. Virüsün bulaşması
2. Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV Enfeksiyonu)
3. Serokonversiyon (antikor oluşumu)
4. Aseptomatik dönem
5. Erken semptomatik dönem
6. Geç semptomatik dönem (AIDS)
7. İleri evre HIV enfeksiyonu

Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV enfeksiyonu): Virüsün edinilmesini takiben plazma viremisinde hızlı bir artış ve CD4+ T lenfosit hücrelerinde hızlı bir

azalma meydana gelir. Dört-beş hafta sonra viremi 1 milyon kopya/mL olarak tepe noktasına ulaşır. Semptom ve belirtiler vireminin hemen öncesinde ve zirvesinde ortaya çıkar ve kısa bir dönemdir. Ateş, döküntü, lenfadenopati, ağrılı oral ve genital ülserasyonlar, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, atralji, myalji gibi mononükleoz benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu dönem %80-90 semptomatik olabileceği gibi, asemptomatik de geçebilir. Bulaştırıcılığın en yüksek olduğu dönemdir [25-26].

Serokonversiyon: Virüsün vücuda girişini takiben, %95 vakada 6-12 hafta içerisinde HIV'e karşı antikorlar gelişir. Bu antikorların hastalığın ilerlemesini engelleyici etkileri yoktur, ancak hastalığın teşhisi açısından önem taşırlar. Bu döneme "serokonversiyon dönemi" denmektedir. Antikor gelişene kadar sürede, kanda virüs mevcuttur ve hasta bulaştırıcıdır.

Asemptomatik enfeksiyon: Bu dönemde virüs replikasyon seviyesi ve CD4+ T lenfosit sayısı stabil seyrederek. Çoğunda belirti olmamakla birlikte %40-50 hastada persistan jeneralize lenfadenopatiler (inguinal bölge dışındaki en az iki bölgede üç aydan uzun süre devam eden) görülmektedir. Bu dönem ortalama 10 yıl sürer. Bu evrede lenfatik dokularda virüs replike olmaya devam eder. Evrenin sonlarına doğru CD4+ T lenfosit sayısı düşmeye ve viral yük artmaya başlar. Henüz tedavi görmemiş ve tanıdan 24 hafta sonra bir CDC-B veya C olayı yaşamamış asemptomatik HIV ile enfekte hastaların yaşam beklentisi, enfekte olmayan bireylerinkine yakındır [27].

Erken semptomatik dönem: Kronik süreçten sonra ilk kez semptomların ortaya çıktığı, ancak ciddi immun baskılanmanın henüz başlamadığı dönemdir (CD4+ T lenfosit sayısı > 200 hücre/mm³). Halsizlik, baş ağrısı, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, nedeni bulunamayan ateş, bir aydan daha uzun süren ve tedavi edilemeyen ishal, deride pullanmalarla seyreden bir hastalık olan seboroik dermatit, yaygın ve sık Herpes Virüs enfeksiyonları, ağızda mantar enfeksiyonları en sık karşılaşılan belirti ve bulgulardır.

Geç semptomatik dönem (AIDS): Kronik HIV enfeksiyonu sonucunda immün baskılanmanın ilerlemesiyle fırsatçı enfeksiyon ve kanserlerin ortaya çıktığı dönemdir. Hastanın HIV pozitif olduğu biliniyorsa ve CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'den azsa veya AIDS'i tanımlayan bir hastalık varsa, bu AIDS tanısı için patognomonik olarak kabul edilir [28]. HIV pozitif hastaların çoğu tanının ilk on yılı içinde AIDS'e ilerlemektedir. Tedavi alan hastaların çoğu AIDS'in başlangıcından sonra >10 yıl hayatta kalırken, tedavi almayan hastaların çoğu AIDS'in başlamasından sonraki 2 yıl içinde ölür [29]. Bu aşamada hastada hematolojik bozukluklar; anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilmektedir. AIDS-tanımlayıcı hastalıklar CDC sınıflamasına göre Kategori C'de yer alan hastalıklardır (Tablo 4).

İleri evre HIV enfeksiyonu: CD4+ T lenfosit sayısının 50 hücre/mm³'ün altında olduğu klinik tablodur. Yaygın *Mycobacterium avium complex* (MAC) enfeksiyonu ve Sitomegalovirüs (CMV) hastalığı gibi fırsatçı enfeksiyonlar bu evrede daha sık görülür. Hasta ART almadığı takdirde yaşam beklentisi 12-18 aydır.

CDC CD4+ T hücre sayılarına göre evreleme ve klinik kategorilendirme yapmıştır (Tablo 3-4).

Tablo 3. CDC ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrelemesi [30]

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

Tablo 4. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri [31]

Kategori A	
Asemptomatik HIV enfeksiyonu Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu Persistan jeneralize lenfadenopati	
Kategori B	
Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya cinsinoma <i>in situ</i> » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefagal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti » HIV ile ilişkili ansefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoansefalopati » Tekrarlayan <i>Salmonella</i> sepsisi » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

Uzun dönem ilerleme göstermeyenler ve elit kontrol sağlayanlar: Tedavi almayan, yıllarca CD4+T lenfosit sayıları normal, plazma viral yük saptanabilir düzeyde asemptomatik olanlar, “uzun dönem ilerleme göstermeyenler” şeklinde tanımlanmaktadır. “Elit kontrol sağlayanlar” ise CD4+ T lenfosit sayısı normal olup viral yük de saptanabilir düzeyin altında olan klinik ilerleme göstermeyen gruptur. HIV elit kontrolörleri, kombinasyon antiretroviral tedavinin yokluğunda kendi

bağıışıklık sistemlerini kullanarak virüs replikasyonunu kontrol edebilen istisnai bireylerdir [32-33].

2.7. TARAMA, TANI VE TAKİP TESTLERİ

AIDS salgının başında en büyük sıkıntılardan biri, virüsü taşıyan hastaları tespit edecek bir testin olmamasıydı.1985 yılında HIV antikor testi kan ve kan ürünlerinden tespit için kullanılmıştır [34]. O günden bugüne HIV teşhisi için birçok test geliştirilmiştir.

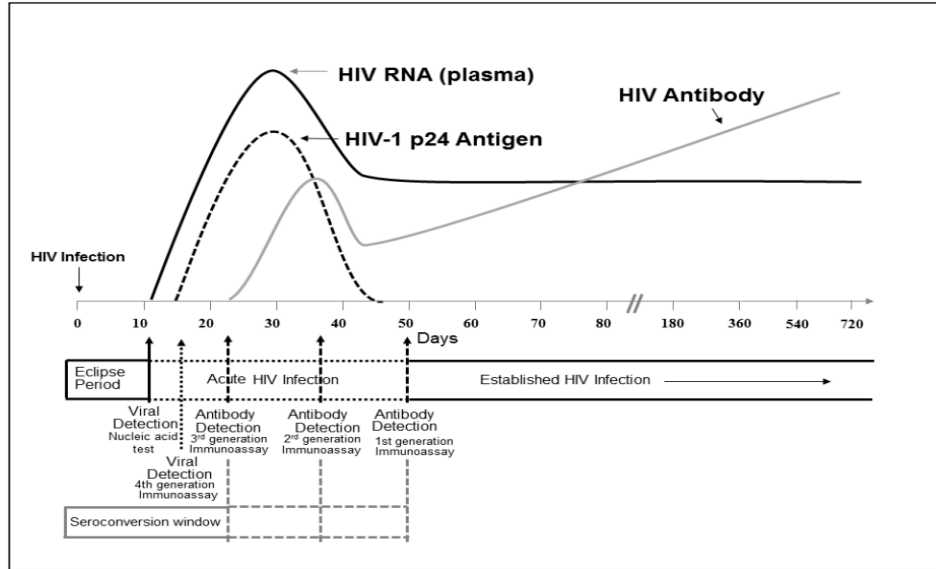
Birinci kuşak ELISA testleri: İlk geliştirilen tanı testi olup yalnızca HIV-1'e karşı olan immunglobulin (Ig) G antikorları saptamaya yönelik geliştirilmiştir. 6-12 hafta kadar uzun bir dönemde pozitifleşmektedir [35].

İkinci ve üçüncü kuşak ELISA testleri: İkinci nesil testler HIV-1 ve HIV-2 antikorları birlikte tespit eder, bunlara Ig M antikorları da eklenmesiyle üçüncü nesil testler elde edilmiştir. Böylelikle antikor negatif dönem 3 haftaya kadar indirilmiştir [35].

Dördüncü kuşak ELISA testleri: Bu testler IgM / IgG antikor tespiti yanında p24 antijen tespiti de yaparak antijen-antikor birlikte tespit etmek üzere geliştirilmiştir. Bu testlerle antikor negatif dönemi 2 haftaya kadar düşmüştür. Hatalı negatiflik oranı oldukça azalmıştır [35-36].

Doğrulama testleri: Tarama olarak yapılan ELISA testlerinde pozitiflik saptanan testler doğrulama testleri ile doğrulanmalıdır. Önceleri HIV'e özgü antikorları tespit eden Western Blot (WB) ve Line Immunoassay (LIA) yöntemleri kullanılırken, CDC 2014 yılında tanı algoritmasında bu testler yerine HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testlerini önermektedir. Bu amaçla ilk kullanılan 'Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test' olsa da CDC daha sonrasında üretilen 'Geenius HIV-1/2 Supplemental AssayTest' kitini önermektedir [37-38].

Moleküler testler (HIV RNA): Tanıdan ziyade tedavi takibinde, 18 aylıktan küçük bebeklerin HIV teşhisinde ve antikor yanıtı yetersiz olduğu düşünülen akut HIV enfeksiyonunda kullanılmaktadır [39]. Tedavi takibinde 3-6 ayda bir bakılmalıdır.



Şekil 4. HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar belirteçlerinin görünüm sırası [36]

CD4+ T lenfosit sayısı, yüzdesi ve CD4/CD8 oranı: HIV enfeksiyonunun evresi ile en yakından ilişkili olan belirteç, CD4+ veya T yardımcı lenfosit hücre sayısıdır. Mutlak CD4+ T lenfosit sayısı, CD4+ T lenfosit yüzdesi ve CD4/CD8 oranı AIDS'in gelişimini tahmin etme yetenekleri benzerdir. Bu açıdan, üçü de HIV enfeksiyonu olan bireylerin izlenmesi için faydalı belirteçlerdir. Bununla birlikte, CD4+ T lenfosit yüzdesi biraz daha büyük prognostik öneme sahiptir ve tekrarlanan ölçümlerde biraz daha az değişkenlik gösterir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonu için antiviral veya immünoterapi adayı olan bireylerin sınıflandırılmasında ve hastaların izlenmesinde kullanım için CD4+ T lenfosit yüzdesi, mutlak CD4+ T lenfosit sayısına tercih edilebilir [40-41]. Tedavi başlangıcında ve 3-6 ayda bir takip edilmelidir.

Diğer testler: Bunlar dışında tanıda kullanılan aglutinasyon, immunofiltrasyon ve immunokromatografik test temeline dayanan hızlı tanı testleri, evde uygulanan, kişinin kendi uyguladığı testler, kan dışı örneklerde uygulanan

testler de mevcuttur. Yüksek risk taşıyan ve negatif çıkan test sonuçlarının 4. kuşak ELISA testleri ile tekrarlanması gerekmektedir. Genotipik ilaç direnci testleri tanı aldıktan hemen sonra ya da tedavi başlamadan önce yapılması gerekmektedir.

2.8. ANTİ-RETROVİRAL TEDAVİ (ART)

2020 yılına kadar AIDS salgınına sona erdirmeye hedefiyle UNAIDS, 2014 yılında 90-90-90 hedefini başlattı: Hastaların %90'ının HIV durumunu bilmesi, HIV enfeksiyonu teşhisi konan tüm insanların %90'ının anti-retroviral tedavi görmesi ve tedaviye erişen kişilerin %90'ında viral yükün baskılanmasıdır. Bu hedef 2020'de gerçekleşmeyince 2030 için 95-95-95 hedeflendi [42-43]. Dünya Sağlık Örgütü, 2015'in sonlarında geleneksel CD4+ T lenfosit sayısı tabanlı ART uygunluk şartlarını kaldırmıştır. CD4+ T lenfosit düzeyi veya klinik evresi ne olursa olsun, artık HIV ile yaşayan tüm insanlara kombine şekilde anti-retroviral tedavinin hemen teşhis konulur konulmaz başlanması önerilmektedir [44]. HIV pozitif kişilerin kombine ART'ye başladıktan sonraki yaşam beklentilerinin zamanla arttığını gösterilmiştir [45].

Tablo 5. Mevcut anti-retroviral tedavi grupları ve ilaç seçenekleri [46]

NRTI	NNRTI	PI	INSTI	Fİ	CCR5 Ant.
Zidovudin (ZDV)	Efavirenz (EFV)	Atazanavir (ATV)	Dolutegravir (DTG)	Enfuvirtide	Maraviroc
Embtiricitabin (FTC)	Rilpivirine (RPV)	Fosamprevir (FPV9)	Raltegravir (RAL)		
Tenofavir (TDF)	Nevirapin (NPV)	Darunavir (DRV)	Eltgravir (EVG)		
Abacavir (ABC)	Etravirin (ETR)	Lopinavir (LPV)			
Lamivudin (3TC)		Sakinavir (SQV)			
Stavudin (d4T)					
Zalcitabin (ddC)					

NRTI: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, **NNRTI:** Nükleozid dışı revers transkriptaz inhibitörleri, **PI:** Proteaz inhibitörleri, **INSTI:** İntegraz inhibitörleri, **Fİ:** Füzyon inhibitörleri, **CCR5 Ant:** CCR5 Antagonistleri (Proteaz inhibitörleri kobistat (COBI) ve ritonavir (RTV) gibi güçlendiricilerle kombine kullanılmaktadır)

Mevcut ART, HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltabilir, hayatta kalma süresini uzatabilir ve HIV bulaşmasını önleyebilir. Kalıcı virolojik baskılama için tercihen iki veya daha fazla sınıftan üç aktif ilaç içeren kombinasyon anti-retroviral tedavi gereklidir [47]. Başlangıç kombinasyon ART için iki nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) ile bir non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) veya bir proteaz inhibitörü (PI) veya bir integras inhibitörü (INSTI) veya bir CCR5 antagonisti önerilmektedir [48]. “European AIDS Clinical Society” (EACS)’nin rehberine göre naif HIV pozitif kişilere başlangıç ve alternatif kombine tedavi seçenekleri Tablo 6 ve 7’de verilmiştir.

Tablo 6. Daha önce ART kullanmamış erişkin HIV pozitif kişilerde başlangıç kombinasyon tedavi önerileri [48]

Tedavi rejimi	Doz	Uyan	Gıda gereksinimi
2 NRTI + INSTI			
ABC/3TC/DTG ^(I, II, X)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı bir zamanda (en az 2 saat sonra veya 6 saat önce) alınmalıdır. Rifampisin ile birlikte DTG 50 mg bid.	Yok
TAF/FTC ^(III) veya TDF/FTC ^(III) + DTG ^(X)	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd veya TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg içeren antiasitler BIC alımından 2 saat sonra alınmalıdır (aç karına), ancak Ca, Mg, Fe veya multivitaminler gıdayla birlikte aynı anda alınabilir.	Yok
TAF/FTC/BIC ^(X)	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 tablet qd	Al veya Mg içeren antiasitlerle birlikte alımı önerilmez. RAL 1200 mg qd’nin Ca içeren antiasitler veya Ca, Mg, Fe takviyeleriyle birlikte alımı önerilmez. Onun yerine RAL 400 mg bid kullanın. RAL ^(X) 400 veya 800 mg bid rifampisin ile birlikte.	Yok
TAF/FTC ^(III) veya TDF/FTC ^(III) + RAL ^(IV)	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd veya TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + RAL 600 mg, 2 tablet qd veya + RAL 400 mg, 1 tablet bid		
2 NRTIs + NNRTI			
TAF/FTC/RPV ^(III) veya TDF/FTC/RPV ^(III)	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tablet qd	Sadece CD4 sayısı > 200 hücre/µL ve HIV-VY <100,000 kopya/mL ise kullanılmalıdır. PPI kontrendike; H2 antagonistleri RPV’den 12 saat önce veya 4 saat sonra alınmalıdır.	Yemekle birlikte
2 NRTI + PI/r veya PI/c			
TAF/FTC ^(III) veya TDF/FTC ^(III) + DRV/c ^(V) veya + DRV/r ^(X)	TAF/FTC 10/200 mg, 1 tablet qd veya TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd veya + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd veya TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg, 1 tablet qd	Bilinen sülfonamid alerjisi olanları yakından izleyin.	Yemekle birlikte

ABC: Abakavir, **3TC:**Lamivudin, **DTG:**Dolutegravir, **TAF:**Tenofavir alafenamid, **FTC:**Emtricitabin, **TDF:**Tenofavir disproksil, **BIC:**Biktegravir, **RPV:**Ripivirin, **DRV/c:**Darunavir/kobistat, **DRV/r:**Darunavir/ritonavir, **RAL:**Raltegravir, **Al:**Alüminyum, **Ca:**Kalsiyum, **Mg:**Magnezyum, **Fe:**Demir, **PPI:**Proton pompa inhibitörü

Tablo 7. Daha önce ART kullanmamış erişkin HIV pozitif bireyler için alternatif rejimler [48]

Tedavi rejimi	Doz	Uyarı	Gıda gereksinimi
2 NRTI + INSTI			
ABC/3TC ^(i,ii) + RAL ^(iv)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + RAL 600 mg, 2 tablet qd veya + RAL 400 mg, 1 tablet bid	Al veya Mg içeren antiasitlerle birlikte alımı önerilmez. RAL 1200 mg qd'nin yüksek dozda Ca ile alımı önerilmez. RAL ^(vi) 400 veya 800 mg bid rifampisin ile birlikte.	Yok
TAF/FTC/EVG/c ^(iii,vi) veya TDF/FTC/EVG/c ^(iii,vi)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 tablet qd veya TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı bir zamanda (en az 2 saat sonra veya 6 saat önce) alınmalıdır.	Yemekle birlikte
2 NRTI + NNRTI			
ABC/3TC ^(i,ii) + EFV ^(vi)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + EFV 600 mg, 1 tablet qd	Sadece HIV-VY <100.000 kopya/mL ise.	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce
TDF/FTC/EFV ^(iii,vi)	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 tablet qd		
2 NRTI + PI/r veya PI/c			
ABC/3TC ^(i,ii) + ATV/c ^(viii,ix) veya + ATV/r ^(viii,ix)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + ATV/c 300/150 mg 1 tablet qd veya + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Sadece HIV-VY <100.000 kopya/mL ise.	Yemekle birlikte
ABC/3TC ^(i,ii) + DRV/c ^(vi) veya + DRV/r ^(vi)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd veya + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Bilinen sülfonamid alerjisi olanları yakından izleyin.	Yemekle birlikte
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ veya TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + ATV/c ^(viii,ix) veya + ATV/r ^(viii,ix)	TAF/FTC 10/200 mg 1 tablet qd veya TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + ATV/c 300/150 mg, 1 tablet qd veya + ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd		Yemekle birlikte
Diğer kombinasyonlar			
[DTG ^(x) + 3TC] ^(i,xii)	DTG 50 mg, 1 tablet qd + 3TC 300 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı bir zamanda (en az 2 saat sonra veya 6 saat önce) alınmalıdır. Sadece HIV-VY <500.000 kopya/mL ise	Yok
[RAL + DRV/c ^(vi) veya + DRV/r ^(vi)] ⁽ⁱⁱ⁾	AL 400 mg, 1 tablet bid + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd veya + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Sadece CD4 sayısı> 200 hücre/µL ve HIV-VY <100,000 kopya/mL ise kullanılmalıdır. Al veya Mg içeren antiasitlerle birlikte alımı önerilmez.	Yemekle birlikte

ABC:Abakavir, 3TC:Lamivudin, EVG:Eltagravir, RAL:Raltegravir, DTG:Doltegravir, TAF:Tenofovir alafenamid, FTC:Emtricitabin, TDF:Tenofovir disproksil, EFV:Efavirenz, ATV/c:Atazanavir/kobistat, ATV/r:Atazanavir/ritonavir, DRV/c:Darunavir/kobistat, DRV/r:Darunavir/ritonavir, RTV:Ritonavir, Al:Alüminyum, Ca:Kalsiyum, Mg:Magnezyum, HIV-VY:HIV viral yük

Hastaların tedavi takibinde HIV-1 RNA seviyeleri, CD4+ T lenfosit sayısı ve toksisite izlemi ilk 2-8 hafta, daha sonra 4-8 hafta arayla viral baskılanma oluncaya kadar yapılmalıdır. Sonrasında 3-4 ay arayla devam edilmelidir.

2.9. FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR

2.9.1 Tüberküloz (TB)

TB, HIV tedavisinde kaydedilen yeni gelişmelere rağmen HIV enfekte hastaların hala sık görülen bir fırsatçı enfeksiyonu olup ile koenfekte hastalarda önde gelen ölüm nedenidir [49-50]. HIV enfeksiyonunun, seronegatif bireylere göre TB gelişme riskini 20 kat artırdığı düşünülmektedir [51]. Ayrıca TB ile enfekte hastaların yaklaşık üçte ikisi HIV ile enfekte olduğu gösterilmiştir [52]. HIV ile enfekte kişilerde artan aktif TB insidansı, en az iki mekanizmaya bağlanabilir; biri latent TB'nin artan reaktivasyonu, diğeri de *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonuna karşı artan duyarlılıktır [53]. HIV enfeksiyonunda CD4+ T lenfosit kaybı aktif TB gelişme riskini arttırmaya önemli katkıda bulunsa da, TB duyarlılığı HIV enfeksiyonundan hemen sonra CD4+ T lenfosit sayılarının 500 hücre/mm³'nin altına düşmesinden çok önce artar [54]. Yani CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak, HIV enfeksiyonunun her evresinde TB görülebilir. Görülen pulmoner TB vakalarından çoğu CD4+ T lenfosit 200 hücre/mm³'ün üstünde görülürken, yaygın TB daha çok ileri aşamada görülmektedir. Ayrıca TB koenfeksiyonu HIV enfeksiyonunun AIDS'e ilerlemesini hızlandırmaktadır [55].

Tanı testleri: HIV koenfekte bireylerde TB tanısı, yayma negatif hastalık sıklığının yüksek olması ve ekstrapulmoner TB oranlarının yüksek olması nedeniyle zordur [55]. Hızlı ve doğru TB tanı araçlarının olmaması ve standart bir semptom ve bulguya dayalı tarama stratejisinin olmaması, HIV enfekte hastalar için aktif veya latent TB teşhisinde zorluk oluşturmaktadır [56].

Tanı amaçlı kullanılan yöntemler [57];

- Akciğer grafisi
- Akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) ve ekstrapulmoner tutulum açısından diğer görüntülemeler
- Aside dirençli basiller (ARB)

- TB kültürü ve ilaç duyarlılık testleri
- Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)
- İdrar lipoarabinomannan antijen testi
- Vücut sıvılarında adenozeaminaz (ADA) tayini
- Histopatolojik tanı

Tedavi: Tüberküloz tedavisi HIV ile enfekte olmayan hastalarda olduğu gibidir. Ancak özellikle Rifampisin ile ART ilaçlarının etkileşimi sözkonusudur. ART ile bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu olan “immun rekonstitüsyon inflamatuvar sendrom” (IRIS) gelişme olasılığı nedeniyle anti-TB tedavide bazı farklılıklar mevcuttur. TB tedavisi başladıktan sonra IRIS oluşumunu engellemek için ART başlama zamanı şu şekilde önerilmektedir [59];

-CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ ise TB tedavisi başladıktan sonra 2 hafta içinde ART tedavisi başlanabilir.

-CD4+T lenfosit sayısı >50 hücre/mm³ ise TB tedavisi başladıktan sonra 8-12 hafta sonra ART tedavisi başlanabilir.

Latent TBenfeksiyonu (LTBE): LTBE olan HIV enfekte hastalarda TB aktivasyon riski diğer popülasyondan 3-12 kat fazla olduğu için, CDC ve Infectious Diseases Society of America (IDSA) 1998'den beri yeni HIV enfeksiyonu tanısı konan tüm hastaların TB taramasından geçirilmesini önerilmektedir. Aktif veya latent TB enfeksiyonu olduğu belirlenenler tedavi edilmelidir [58]. Latent tüberküloz tanısı için tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testleri (IGRA) kullanılmaktadır. TDT ya da IGRA pozitifliği olan bütün hastalar akciğer görüntülemeleri normal olsa bile aktif tüberküloz açısından araştırılarak balgam tetkikleri istenmelidir. Başlangıçta yapılan testler negatif ve hastanın CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise, LTBE tanı testleri ART başladıktan sonra CD4+ T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olduktan sonra tekrarlanmalıdır. TDT >5 mm veya IGRA pozitif veya balgam ARB pozitif kişiyle temas öyküsü olan hastalara 9 ay süreyle 5 mg /kg/gün İzoniazid tedavisi verilmelidir [59].

2.9.2. Pneumocystis carinii pn6monisi (PCP)

PCP, immun sistemi baskılanmış hastalarda g6r6len, 6zellikle HIV enfekte hastalarda sıklıkla g6r6len bir fırsatçı enfeksiyondur. HIV epidemisiyle birlikte insidansında belirgin bir patlama olmuş, etkin ART ve profilaksiyle dramatik bir şekilde azalma g6r6lmüştür [60]. Hastalığın gelişmesinde en 6nemli risk fakt6r6 d6ř6k CD4+ T lenfosit sayısı olup <200 h6cre/mm³ olanlarda gelişmektedir [61].

Klinik: HIV ile enfekte olmayan hastalarda, ateş ve kuru 6ks6r6đ6n başlangıcından solunum yetmezliğinin gelişmesine kadar yaklaşık bir hafta s6rerken, HIV ile enfekte hastalarda PCP, 2 hafta ila 2 ay s6ren subakut başlangıçlı bir seyre sahiptir [62]. P6r6lan sekresyon beklenmez, ateş, 6ks6r6k, dispne, takipne ve taşikardi g6r6lebilir.

Tanı: 6oğunlukla klinik ř6phe ve radyolojik bulgularla 6n tanı olarak konulur. Radyografi normal de olabilmekle birlikte tipik olarak bilateral yaygın interstisyel infiltrasyon g6r6l6r. Y6ksek 66z6n6rl6kl6 BT'de (HRCT) tipik olarak bilateral d6zensiz dağınık yerleşimli buzlu cam opasiteleri g6r6l6r [63]. Klinik olarak PCP d6ř6n6len hastada akciğer dif6zyon kapasitesinin d6şmesi PCP i6in 6nemli bir 6zelliktir. Kesin tanı, bronkoalveoler lavaj (BAL), ind6klenmiş balgam veya dokularda PCR ile g6sterilmesiyle konulur [64].

Tedavi: Bu hastalarda 6oğunlukla balgam 6ıkışı olmadığından ve BAL i6in bronkoskopik invaziv girişim gerektirdiğinden tanıda gecikmeler yaşanabilir. HIV enfekte bireylerde klinik ř6phe ve radyolojik bulgularla genellikle ampirik tedavi başlanır. 6nerilen tedavi Tablo 8'de verilmiştir.

Profilaksi: CD4+ T lenfosit sayısı <200 h6cre/mm³ olanlara ART başlandıktan sonra en az 66 ay s6reyle >200 h6cre/mm³ sağlanıncaya kadar primer profilaksi uygulanır. PCP ge6irenlere sekonder profilaksi uygulanır. CD4 >200 h6cre/mm³ iken PCP ge6irildiyse 6m6r boyu profilaksi uygulanır. Kemoprofilakside kullanılacak ila6lar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8.*Pneumocystis carinii* pnömonisi tedavisi [65]

İlaçlar ve dozları	Süre
<i>Tercih edilen</i>	21 gün
Trimetoprim 15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
<i>Alternatif</i>	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
veya	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
veya	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
veya	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	

Tablo 9. *Pneumocystis carinii* pnömonisi için kemoprofilaksiste kullanılacak ilaçlar [65]

1. Seçenek	TMP-SMZ günde tek doz PO ya da çift doz PO
2. Seçenek	TMP-SMZ haftada üç kez tek tablet PO veya Dapson günde bir defa 100 mg PO veya 50 mg tb 2x1 PO veya Dapson günde 50 mg PO + haftada bir primetamin 50 mg PO + haftada bir lökoverin 25 mg PO veya Dapson haftada bir 200 mg PO + primetamin 75 mg PO + lökoverin 25 mg PO veya Aerolize pentamidin ayda bir 300 mg veya Atovakon günde 1500 mg PO
3. Seçenek	Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin (10 mg) günde bir PO

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, **PO:** peroral

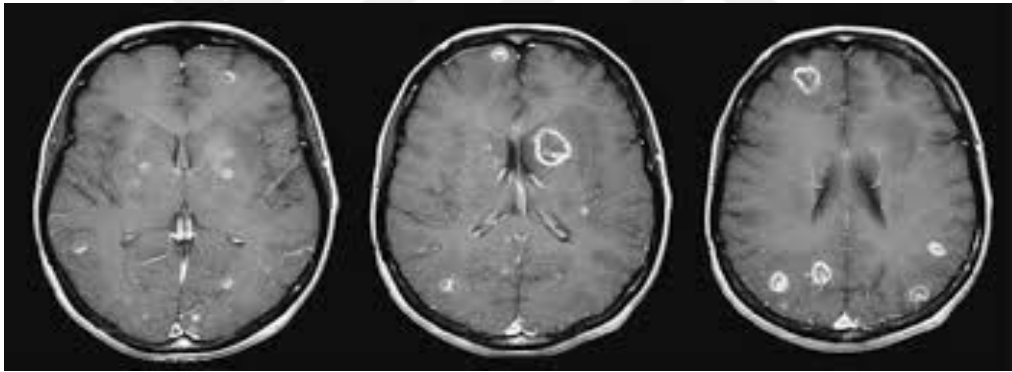
2.9.3. Toksoplazmoz

Toksoplazma ensefaliti, *Toxoplasma gondii* tarafından meydana gelen, HIV ile enfekte hastalarda beyin kitle lezyonlarının en sık nedenidir. Genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde ortaya çıkan, ART dönemiyle sıklığı azalan fırsatçı bir enfeksiyondur. Toksoplazma IgG seropozitif olan, periferik kan CD4+ T lenfosit konsantrasyonları 200 hücre/mm³'ün altında olan, ART almayan ve PCP'ni önlemek için trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) almayan kişiler, özellikle Toksoplazma ensefaliti riski altındadır [66].

Klinik: En sık ensefalit şeklinde olmak üzere koriyoretinit, pnömoni ve dissemine enfeksiyon şeklinde kendini gösterebilir. Toksoplazma ensefaliti ateş, baş ağrısı, konfüzyon ile subakut başlayan hemiparezi, fokal nörolojik defisitler,

konusma bozukları, duyu kaybı ve epileptik nöbetler görülebilen bir tablodur [67]. Toksoplazma koriyoretiniti de görme bozukluğu ile seyreden bir tablodur.

Tanı: Olası tanı klinik, radyolojik bulgular, moleküler çalışmalar, serolojik testler ve ayrıca tedaviye yanıt ile konulabilir. Serebral toksoplazmozlu hastaların %97'sinde toksoplazma IgG pozitifdir. Fokal nörolojik lezyonlar ile başvuran CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olan HIV pozitif hastalarda akla gelmeli ve kraniyal BT ya da manyetik rezonans (MR) çekilmelidir. MR daha duyarlı olup çoğunlukla multipl halkasal genişlemeli hipodens lezyonlar ve perilezyonel ödem şeklinde görülür. Bu durumda, 2 haftalık ampirik tedaviden sonra klinik ve radyolojik özelliklerde bir iyileşme olup olmadığını görmek için kontrol görüntüleme yapılarak tedavi yanıtından tanıya gidilir [68]. Eğer takibinde klinikte remisyon olmazsabayın biyopsisi yapılarak materyalde hemtoksilen-eozin boyası ile *Toxoplasma gondii* gösterilmeye çalışılır.



Şekil 5. Toksoplazma ensefaliti MR görüntüsü

Tedavi: Akut enfeksiyonun tedavi süresi 6 hafta olup klinik durumuna göre tedavi süresi belirlenir. Tedavi protokolü Tablo 10'da gösterilmiştir.

Profilaksi: Seronegatif hastaların az pişmiş veya çiğ et tüketiminden ve kedi dışkıyla temastan kaçınması gerekir. Primer profilaksi, seropozitif olup CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olanlara verilir. Tedavide ilk seçenek TMP-SMZ olup, 3 ay CD4+ T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olana kadar tedaviye devam edilir. Sekonder profilaksi, immun düzelme sağlanamayan serebral toksoplazmalı hastada ömür boyu baskılama tedavisi normal tedavi dozunun yarısı şeklinde uygulanır [69].

Tablo10. Serebral toksoplazmoz tedavi [65]

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	Pirimetamin	İlk gün 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin. » Sülfadiyazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	+ Sülfadiyazin	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	Pirimetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin. Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir
	+ Klindamisin	4 x 600-900 mg/gün PO/IV	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	veya Pirimetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	+ Atovakon	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
	veya Sülfadiazin	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	+ Atovakon	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	
	veya Pirimetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	+ Azitromisin	1 x 900-1200 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip et.
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	

PO: Peroral, **IV:** İntravenöz

2.9.4. Sitomegalovirüs (CMV)

CMV, ART dönemi öncesinde HIV ile enfekte hastalarda reaktivasyonla sık fırsatçı enfeksiyona neden olan bir DNA virüsü olup önemli morbidite ve mortalite

nedeniydi [70]. ART dönemiyle birlikte dissemine veya son organ tutulumu yapan CMV enfeksiyonu azalmıştır fakat CMV'nin HIV enfekte hastalarda immunaktivasyona ve inflamasyona katkıda bulunarak yaş ile artan komorbitelerin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [71-72]. Henüz ART almayan ya da tedavi başarısızlığı olanlarda sıklıkla görülen CMV enfeksiyonu için düşük CD4+ T lenfosit sayısı (<50 hücre/mm³) ve yüksek HIV RNA (>100000 kopya/mL) düzeyi ciddi risk faktörleridir [73].

Klinik: HIV enfekte hastalarda CMV son organ tutulumu olarak en sık retinit yapar. CMV retinitisi, HIV enfekte hastalarda görme kaybının en sık nedenidir [72]. Hastaların üçte ikisinde tutulum tek taraflı olup, tedavi almayan ya da tedavi başarısızlığı olanların çoğunda bilateral tutulum görülür. CMV retinitinde göz arka kamarasını tutan, atılmış pamuk görünümünde, sarı-beyaz retinal lezyonlar şeklinde spesifik oftalmolojik bulgular görülür [75]. Bunun dışında CMV son organ tutulumu olarak, kolit, özefajit, nörolojik tutulum olarak demans, ventrikuloensefalit, poliradikülomyelit ve çok nadir de olsa pnömoni yapabilir.

Tanı: CMV tanısında serolojik testler ve PCR tanı amaçlı kullanılmaz, kanda PCR sadece tarama amacıyla değerli olabilir [76]. CMV retinitisi oftalmoskopik muayene ile, kolit, özefajit, pnömoni dokuda histopatolojik olarak intranükleer inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ile, nörolojik tutulum da beyin omirilik sıvısı (BOS) ya da beyin dokusunda PCR ile virüsün gösterilmesi ile tanı konulur.

Tedavi: Tedavi protokolü Tablo 11'de gösterilmiştir.

ART tedavisi başlananlarda bağışıklığın düzelmesiyle birlikte immün iyileşme üveiti görülebilir [77]. Tedavide lokal ya da oral steroid kullanılır. Bunu önlemek için CMV tedavisi başladıktan sonra 2 haftayı geçirmemek kaydıyla ART geciktirilebilir.

Tablo 11. Sitomegalovirüs (CMV) tedavisi [78]

	Drug	Dose	Comments
Retinitis, immediate sight-threatening lesions	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3 weeks, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	Foscarnet used as alternative therapy if toxicity or resistance to ganciclovir . Some experts would add intravitreal injections of ganciclovir (2 mg) or foscarnet (2.4 mg) for 1-4 doses over 7-10 days in combination with systemic CMV treatment
Retinitis, small peripheral retinal lesions	valganciclovir	900 mg bid po (with food)	2-3 weeks, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	
Oesophagitis/Colitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3-6 weeks, until symptoms resolved, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	
	or valganciclovir	900 mg bid po (with food)	In milder disease if oral treatment tolerated
Encephalitis/Myelitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	Treat until symptoms resolved and CMV replication in CSF has cleared (negative PCR DNA-CMV in CSF) Treatment is individualised according to clinical symptoms and response to treatment. Some guidelines recommend ganciclovir combined with foscarnet
	foscarnet	90 mg/kg bid iv	
Secondary Prophylaxis / Maintenance therapy: Cytomegalovirus (CMV) Retinitis			
Stop: if CD4 count > 100 cells/μL and HIV-VL undetectable over 3 months			
Regimens listed are alternatives	valganciclovir	900 mg qd po (with food)	
	or ganciclovir	5 mg/kg qd (x 5 days/ week) iv	
	or foscarnet	90-120 mg/kg qd (x 5 days/ week) iv	

CSF: Serebrospinal sıvı, **PCR:** Polimeraz zincir reaksiyon, **HIV-VL:** Human immunodeficiency virus viral yük, **qd:** Günde bir kez, **bid:** Günde iki kez

2.9.5. Herpes Virüsler

Herpes Simpleks virüs (HSV), HSV-1 ve HSV-2 şeklinde iki tiptir. En sık HSV-1 enfeksiyonları görülmekte olup en sık tutulum şekli de orolabiyal herpestir. HIV enfekte hastalarda HSV-2'nin en sık tutulum şekli cinsel yolla bulaşan genital herpes olup, aynı zamanda HIV bulaşını da artıran bir kofaktör olarak kabul edilir [79]. Bunlar dışında keratit, ensefalit, hepatit, dolama tablolarına da neden olabilir. Tanısında HSV DNA incelemesi yapılmalıdır. Orolabiyal ve genital herpes tedavisinde 5-10 gün valasiklovir, famsiklovir, asiklovir, foscarnet seçenekleri mevcuttur.

Varisella Zoster Virüsü (VZV) suçiçeği ve zonaya neden olmakla birlikte HIV enfekte yetişkinlerde en sık reaktivasyonu zona zoster gelişir. ART dönemiyle azalmış olsa da yine de zona sıklığı HIV enfekte hastalarda normal bireylere 3 kat artar [80]. Düşük CD4+ T lenfosit sayısı (<200 hücre/mm³) ve yüksek

HIV RNA seviyeleri VZV gelişimi açısından önemli risk faktörleridir [81]. Suçiçeği, HIV enfekte hastalarda tipik döküntü haricinde pnömoniye neden olabilir. Zona zoster HIV enfekte bireylerin %20-30'u hayatları boyunca bir ya da daha fazla atak geçirmekle birlikte, postherpetik nevralji ve dissemine zoster gibi komplikasyonları görülebilmektedir. Tanı klinik ile konulur. Komplike suçiçeği ve dissemine zona zosterde tedavi intravenöz asiklovir olup, lokal tutulumlar için oral valasiklovir veya famsiklovir veya asiklovir tercih edilebilir.

Human Herpes Virüs-8 (HHV-8), Kaposi Sarkomu (KS), Castleman Hastalığı, Primer Efüzyon Lenfoması gibi çeşitli lenfoproliferatif bozukluklara neden olan bir virüstür. HHV-8 ile enfekte HIV pozitif hastalar, HHV-8 ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar için en yüksek riske sahip kişilerdir [82]. Tanısı histopatolojik olarak konulmaktadır. Yaptığı klinik tabloya göre tedavi değişmekle birlikte tedavinin başlıca bileşeni ART'dir.

2.9.6. Human Papilloma Virüs (HPV)

HPV, oral, genital, anal siğil ve servikal kanser başlıca olmak üzere anal, vulva, vajina, penis, oral kavite ve orofarinks kanserlerine yol açan cinsel yolla bulaşan bir virüstür. HIV enfeksiyonu, CD4+ T hücrelerinin hem sayısında hem de işlevinde bir düşüşe yol açtığından HPV ile yüksek oranda enfeksiyona yol açarak, bunların kendiliğinden yok olma şansını azaltır. HIV ile enfekte olan kadınlar, HPV enfeksiyonu ve kalıcılığı için daha büyük risk altındadır, bu da servikal hücrelerde anormallik ve invaziv serviks kanseri riskini artırır [83]. İkiyüzden fazla viral tipi vardır, yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 yüksek riskli olup HPV 16 ve HPV 18 servikal kanserlerin %70'inden sorumludur [84]. Tanıda inspeksiyonla yüksek oranda düşünülse de genellikle biyopsi alınarak sitolojik yöntemlerle kesin tanı konur ve genotiplemesi yapılır. HPV DNA da tanıda yardımcı olabilir [83]. HIV enfekte kadınlara tanı konulduğunda HPV açısından pap smear testi yapılmalıdır. Takibinde her yıl tekrarlanmalı, 3 kez normal gelmesi halinde 3 yılda bir tekrarlanmalıdır [65]. Ayrıca 9-26 yaşındaki tüm HIV enfekte hastalara HPV aşısı yapılması önerilmektedir.

2.9.7. Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

PML, Polyoma virüs ailesinden JC virüsünün şiddetli immunsupresif bireylerde neden olduğu merkezi sinir sisteminin demyelinizasyonu ile karakterize bir tablo olup HIV pandemisinden önce çok nadir görülürken HIV pandemisiyle birlikte artmış, ART alanlarda da görülmesine rağmen yine de daha az görülmektedir [86]. Tutulan beyin bölgesine göre fokal nörolojik defisitlere neden olmakla birlikte bilişsel ve davranışsal anormallikler, duyuusal ve motor eksiklikler, ataksi, afazi ve kortikal görsel değişiklikler görülebilirken klinikte kötüleşme haftalar içinde gerçekleşir [86]. Tanıda görüntüleme yöntemlerinden MR, BT'den daha hassas olup en sık parietooksipital veya frontal lobları tutmaktadır [87]. Kesin tanı BOS'da virüs DNA'sının saptanması veya beyinden alınan biyopside histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulur. Tanı konulduğu anda ART ba lanmalıdır, tedavide kullanılan etkin antiviral olmayıp asıl tedavi immunosupresyonu düzeltmektir.

2.9.8. Kandidiyazis

Kandida enfeksiyonları, HIV enfekte hastalarda en sık görülen mukokutanöz fırsatçı enfeksiyondur [88]. Orofaringeal,  zefageal ve vulvovajinal kandidiyazis olmak üzere üç klinik tabloya neden olur. Ayrıca trakea, bronş ve akciğer kandidiyazisi da görülmekte olup bunlar AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasındadır. *Candida albicans* en sık olmak üzere *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* sıklıkla saptanan etkenlerdir [89]. Tuttuğu bölgede beyaz plaklar şeklinde görülmekte olup özefageal tutulumda yutma güçlüğü belirlendir. Teşhis çoğunlukla klinik olarak konulmakla birlikte lezyonlardan alınan örneklerde etkenin doğrudan, kültürde izolasyonu ile ve histopatolojik olarak da gösterilebilir [90]. Tedavide flukanozol, itrakonazol kullanılmakta olup tedaviye dirençli klinik durumlarında antibiyogram duyarlılık testi yapılmalıdır.

2.9.9. Kriptokokoz

Cryptococcus neoformans, sıklıkla santral sinir sistemini tutan menenjit ve meningoensefalite neden olan ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde mortal seyrebilen fırsatçı bir mantar patojenidir. CD4+ T lenfosit sayısı<100

hücre/mm³ olması önemli bir risk faktörüdür [91]. Menenjit tablosu sinsi başlangıçlı olup en sık baş ağrısı olmak üzere ateş, kişilik değişikliği, konfüzyon, letarji, şuur kaybı ve görme kaybı yapabilir. İnhalasyon ile alınan *Cryptococcus neoformans* pulmoner tutulum da yaparak pnömoniye neden olabilmektedir. Yaklaşık %5 deri tutulumu da yaparak en sık papül ve ortası ülserle makülopapül olmak üzere her türlü cilt döküntüsü yapabilir. Tanıda klinik örneklerin çini mürekkebi ile boyanması yöntemi sıklıkla kullanılır. Siyah zeminde kapsülün boyanmaması tipiktir. Kesin tanı için kültür gerekir [92]. Son zamanlarda DSÖ, Amerika Birleşik Devletleri Başkanının AIDS Yardımı için Acil Durum Planı ve Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı, etkin ART almayan ve CD4+ T hücre sayısı μ L başına 100 hücreden az olan kişiler için kriptokokal antijenemi taraması önermiştir [93]. Tedavide, 2 hafta indüksiyon tedavisi (amfoterisinB deoksilat + flusitozin / lipozomal amfoterisin B + flusitozin / amfoterisin B lipit kompleks + flusitozin, 4-6 hafta konsolidasyon tedavisi (vorikonazol, posakonazol veya flukanozol), >1 yıl baskılama tedavisi (flukonazol, itrakonazol, amfoterisinB deoksilat) şeklindedir [59]. ART mevcudiyeti kriptokokoz sağkalımını artırmış olsada, sıklıkla paradoksal IRIS gelişmesi nedeniyle kriptokokoz sonrası mortalite hala yüksektir [92]. ART nin 4 hafta geciktirilmesi IRIS riskini azaltacaktır.

2.9.10. Aspergilloz

İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA), diğer immun yetmezliklere göre HIV enfekte hastalarda daha az sıklıkla ve geç dönemde görülmektedir [95]. Bunun nedeni bu enfeksiyonlarda gelişen immun yanıtta daha çok nötrofil ve makrofajların görev almasıdır. CD4+T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan olgularda görülebilir. İPA ve trakeobronşiyal aspergilloz olmak üzere iki tip tutulum yaparak en sık ateş ve öksürük semptomlarına neden olmaktadır [96]. Ayrıca PCP alanlarında aspergilloma gelişebilmektedir. Kesin tanı steril dokuda histopatolojik olarak doku invazyonunun gösterilmesi ile konulur. Bu da girişimsel işlem gerektirdiğinden ve bronkoskopik biyopsi tanı duyarlılığı düşük olduğundan dolayı tanıda klinik, görüntüleme yöntemleri, kültür ve galaktomannan antijeni sonuçlarıyla hep birlikte

değerlendirilmelidir [97]. HRCT’de çevresinde halo bulunan nodüler lezyonlar dışında konsolidasyon alanları ve kaviter lezyonlar da görülebilmektedir.

2.9.11. Histoplazmoz

Ülkemizde çok nadir olgular bildirilmiş olup Amerika, Asya, Afrika ve Avustralya’da sıklıkla görülen, *Histoplasma capsulatum*’un neden olduğu endemik bir mikozdur. CD4+ T lenfosit sayısı<150 hücre/mm³ olması önemli risk faktörü olup bu hastalarda dissemine enfeksiyona neden olurken, CD4+ T lenfosit sayısı>150 hücre/mm³ olanlarda izole akciğer enfeksiyonu yapabilmektedir [98].

2.9.12. Koksidiyomikoz

Orta ve Güney Amerika’da endemik olan, *Coccidioides immitis*’in neden olduğu endemik bir mikozdur. Genellikle asemptomatik ve hafif seyirli olup nadir olarak komplike hale gelerek akciğer, iskelet sistemi, santral sinir sistemi (SSS), cilt ve dissemine tutulum yapabilmektedir. Primer pulmoner koksidiyomikoz kendi kendini sınırladığından tedavi gerektirmezken, dissemine enfeksiyonda uzun süreli antifungal tedavi gerekir [99].

2.9.13. Kriptosporodiyoz, Mikrosporodiyoz, İzosporodiyoz

ART’ye rağmen diyare hala HIV enfeksiyonunun yaygın sorunudur ve düşük yaşam kalitesi ve sağkalımla ilişkilidir [100]. *Cryptosporidium*, *Microsporidia* ve *Isospora*’ya ait birkaç protozoon türü, HIV hastalarında ishale neden olan önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu en yaygın nedensel patojenler arasındadır [101]. Bu fırsatçı parazitler kontamine su, yiyeceklerin yutulması veya enfekte hayvanlar ve insanlarla doğrudan temas yoluyla fekal-oral yolla bulaşarak immun yetmezlik arttıkça (CD4+T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³) daha ciddi ve kronik ishalleri neden olabilmektedirler. Tanı gaita veya biyopsi örneklerinde özel boyama yöntemleriyle (modifiye asidorezistan) ookistlerin gösterilmesi ile konulmaktadır. Bunun dışında serolojik ve moleküler testler de kullanılabilmektedir. Tedavide temel nokta immun sistemi düzeltmek için ART başlanmasıdır [102]. *Cryptosporidium* için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olmayıp ART ile destek tedavisi verilir. *Microsporidia* enfeksiyonu için albendazol ve *Isospora* enfeksiyonu için TMP-SMZ kullanılır.

2.9.14. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Solunum sistemi enfeksiyonları: HIV enfekte hastalarda sinüzit, bronşit, otit ve pnömoni en sık gözlenen enfeksiyonlardır. HIV enfekte hastalarda toplum kökenli pnömoninin en sık nedeni *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus türleri* olup, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia türleri* gibi atipik etkenler de nadir olarak bildirilmiştir [102]. Toplum kökenli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* sıklığı HIV enfekte olmayan bireylere göre daha sık görülmektedir [102].

Gastrointestinalsistem enfeksiyonları: HIV ile enfekte bireylerde Gram negatif (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, enteroagregatif *E.coli*), bakterilerin neden olduğu gastrointestinal sistem enfeksiyonu oranları genel toplumdakine göre en az 10 kat daha yüksektir; ancak ART alan hastalarda bu oranlar düşmektedir. *Clostridium difficile*, *Mycobacterium avium complex*, Non-jejuni non-coli *Campylobacter spp.* ve enterohepatik *Helicobacter spp.* gastrointestinal enfeksiyonlara neden olabilir [104].

2.10. CİNSEL YOLLA BULAŞAN KOENFEKSİYONLAR

HIV pozitif hastalarda diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan sifiliz, HBV ve HCV görülme insidansı da artmıştır. Türkiye'de de geçerli olan uluslararası kılavuzlar, özellikle HIV ile enfekte bireylerin yılda en az bir kez ve hatta yüksek riskli bireylerde daha sık olarak cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar açısından taramadan geçirilmesini önermektedir [105].

HIV pozitif hastalar arasında sifiliz sıklığı artmıştır [104]. Daha da kötüsü, ülserasyonlarla ilişkili sifiliz, epitelyal ve mukozal bariyerlere zarar vererek HIV viryonlarının bulaşmasını kolaylaştırır. Bakteriyel patojenin proinflamatuvar bileşenlerinin, insan monositleri üzerindeki CCR5 (HIV ko-reseptörü) ekspresyonunu uyardığı ve böylece insan monositlerinin HIV enfeksiyonuna duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir [107].

Benzer kontaminasyon ve bulaşma yolları (kontamine tıbbi enjeksiyonlar, enfekte kan transfüzyonları, cinsel geçişler ve güvenilir maddelerle intravenöz ilaç kullanımı) nedeniyle, çoğu ülkede viral hepatitler de HIV ile birlikte

görülebilmektedir. HIV ile enfekte bireyler arasında, HBV ve/veya HCV koenfeksiyonu kronik enfeksiyon, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [108]. Bu yüzden ART planlanmadan önce mutlaka HBV ve HCV koenfeksiyonu açısından hastalar taranmalı, HIV pozitif hastalarda serolojik testler yanıltıcı olduğundan ve okült hepatit B görülme olasılığı fazla olduğundan şüphe halinde moleküler yöntemlere başvurulmalıdır.

2.11. MALİGNİTELER

HIV ile enfekte bireylerde kanserler, normal toplumdakine göre daha sık görülmektedir. 1980'lerin başında CDC, Kaposi Sarkomu (KS), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) ve invaziv serviks kanserini (İSK) “AIDS-tanımlayıcı kanserler” (ATM) olarak tanımlamıştır ve herhangi bir AIDS-tanımlayıcı malignitenin teşhisi, AIDS'e ilerlemeyi işaret etmektedir [109]. 1990'ların ortalarında antiretroviral tedavinin tanıtılmasından önce, HIV ile yaşayan insanlar arasında AIDS-tanımlayıcı malignitelerin insidansı, genel popülasyona göre önemli ölçüde yükselmişti. Bununla birlikte, ART'nin yaygın olarak kullanılmasından bu yana, HIV virüsünde gözlemlenen kanser türleri/bölgeleri değişmiş gibi görünmektedir. KS ve NHL insidansı çarpıcı biçimde düşerken, AIDS-tanımlamayıcı olmayan kanserlerin (ATOM) insidansı artmıştır [110]. En sık görülen ATOM'ler; Hodgkin Lenfoma, anal kanserler, akciğer kanserleri, hepatosellüler karsinomdur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÖRNEKLEM VE ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlandı. 1 Ocak 2010-31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde ayaktan ve yatarak takip edilen 503 HIV enfekte hastaya ait veriler geriye doğru taranarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesinde SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Onay tarihleri: 14.10.2020, karar numarası: 2020/514/187/6). Etik kurul onayları EK-1 ve EK-2'de sunuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Merkezimizde takibe alınan hastalar
- Hasta takip dosyasında ve hastane veri tabanında bilgileri olan hastalar
- Anti-HIV, HIV RNA (PCR) ve Western Blot doğrulama sonucu pozitif olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaş altı hastalar
- Gebeler

3.2.VERİLERİN TOPLANMASI

Hastalara ait verilere kliniğimizde kullanılan HIV/AIDS takip dosyaları, hemşire dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS, OCTOMED) ulaşıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş, medeni hal, meslek), beden kitle indeksleri, tanı tarihleri, HIV testi yaptırma nedenleri (hastalık araştırma, şüpheli cinsel ilişki, girişim-operasyon öncesi, kan-organ bağıışı, eşi/cinsel partnerinin HIV pozitif olması, periyodik muayene, evlilik, iş başvurusu, gebelik ve diğer nedenler), başvuru şikayetlerinin olup olmaması ve neler olduğu (ateş, öksürük, dispne, halsizlik, kilo kaybı, ishal, boğaz ağrısı, boyunda şişlik, döküntü, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme ve diğer nedenler), bulaş yolları (cinsel, kan yoluyla, bilinmeyen), cinsel yönelimleri (homoseksüel, heteroseksüel, biseksüel,

MSM), kan yoluyla bulaş şekilleri (damar içi ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, diş operasyonu, iğne batması), eşlik eden kronik hastalıkları, alkol-sigara-damar içi madde kullanım durumları, başvuru anında hemogram ve biyokimya tetkik sonuçları, HIV RNA düzeyi, CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayıları, CD4/CD8 T lenfosit oranları, CDC evresi ve klinik kategorileri, AIDS ve ileri evre HIV durumu, ART rejimleri, tedavi uyumu, tespit edilen koenfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler, FE ve malignitelerin gelişme süresi, FE ve malignitelerin geliştiği anda CD4+ ve CD+8 T lenfosit sayıları ile CD4/CD8 T lenfosit oranları, FE ve malignite gelişenlerin ART rejimi ve tedavi uyumu, hastaneye yatış durumları, mortaliteleri, mortalite nedenleri, ölenlerin HIV ve FE-malignite tanısı aldıktan sonraki yaşam süreleri kayıt altına alındı.

Çalışmamızda koenfeksiyonu olanlar, FE ve malignite gelişenler belirlendi. HBV, HCV, sifiliz, HPV “**koenfeksiyonlar**” olarak tanımlandı. Kandidiyazis, tüberküloz, PCP, kriptokokoz, aspergilloz, CMV, HSV-1 ve HSV-2, zona zoster, HHV-8, PML, bakteriyel pnömoni, toksoplazmoz, beyin absesi “**fırsatçı enfeksiyonlar**” olarak tanımlandı. Kaposi sarkomu, NHL, invazivserviks kanseri “**AIDS-tanımlayıcı malignite**”, akciğer kanseri, anal kanser, HodgkinLenfoma, menengiom, seminom, meme kanseri, troid papiller kanseri “**AIDS-tanımlayıcı olmayan malignite**” olarak tanımlandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 1 Ocak 2010-31 Ağustos 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde takipli %88,1'i (n=443) erkek, %11,3'ü (n=57) kadın, %0,6'sı (n=3) trans toplam 503 hasta dahil edildi.

Tablo 12. Hastaların sosyodemografik verileri

Yaş	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	37,25±12,02 35 (18-77)
Cinsiyet, n (%)	Erkek Kadın Trans	443 (88,1) 57 (11,3) 3 (0,6)
BKI (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i> <i>Medyan (Min-Maks)</i>	23,69±3,91 23,39 (15,8-39,2)
Medeni Durum, n (%)	Bekar Evli	293 (58,3) 210 (41,7)
Meslek, n (%)	Serbest meslek Emekli İşsiz Ev hanımı Öğrenci Sağlık çalışanı Şoför Güvenlik görevlisi Memur Seks işçisi Bilinmeyen Diğer	117 (23,3) 39 (7,8) 34 (6,8) 32 (6,4) 29 (5,8) 22 (4,4) 18 (3,6) 16 (3,2) 22 (4,4) 10 (2,0) 46 (9,1) 118 (23,5)
Eşlik Eden Kronik Hastalık, n (%)	Yok Var	338 (67,2) 165 (32,8)
•Hastalıklar, n (%) (n=165)	HL HT DM	40 (24,2) 34 (20,6) 24 (14,5)

	KBH	21 (12,7)
	KAH	15 (3,0)
	Depresyon	13 (7,9)
	KOAH	12 (7,3)
	Diğer	79 (47,9)
Sigara Kullanımı, n (%)	Yok	226 (47,8)
	Var	247 (52,2)
Alkol Kullanımı, n (%)	Yok	370 (78,2)
	Var	103 (21,8)
Madde Kullanımı, n (%)	Yok	447 (88,9)
	Var	26 (5,2)

•Birden fazla hastalık gözlenmiştir.

Ort±Ss: Ortalama ± Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

DM: Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **HL:** Hiperlipidemi, **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **BKI:** Beden kitle indeksi

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 18 ile 77 arasında değişmekte olup, ortalama $37,25 \pm 12,02$ yaş olarak saptandı. Medeni durumları %58,3'ü bekar (n=293), %41,7'si evli (n=210) idi. Hastalar arasındaki işsizlik oranı %13,2 (n=66), öğrenci olan %5,8 (n=29), emekli olan %7,8 (n=39) idi. Toplam 57 kadın hastanın 32'si ev hanımı idi. Çalışan oranı %64,2 (n=323) olup en sık meslek grupları serbest meslek, sağlık çalışanı, şoför, güvenlik görevlisi, memur ve seks işçisiydi. Hastaların %32,8'inin (n=165) kronik hastalığı mevcuttu. En sık eşlik eden kronik hastalıklar hiperlipidemi (HL) (n=40), hipertansiyon (HT) (n=34) ve diyabetes mellitus (DM) (n=24) idi. Olguların %52,2'sinde (n=247) sigara kullanımı, %21,8'inde (n=103) alkol kullanımı ve %5,2'sinde (n=26) madde kullanımı olduğu saptandı. Olguların BKI ölçümleri 15,8 ile 39,2 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama BKI $23,69 \pm 3,91$ kg/m² olarak hesaplandı. (Tablo 12)

Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		n (%)
Anti-HIV Testi	Hastalık araştırma	215 (42,7)
Yaptırma Nedeni	Şüpheli cinsel ilişki	93 (18,5)
	Girişim-operasyon öncesi	47 (9,2)
	Kan-organ bağıışı	37 (7,4)
	Eşi/cinsel partneri HIV	31 (6,2)
	Periyodik muayene	20 (4,0)
	Evlilik	20 (4,0)
	İş başvurusu	12 (2,4)
	Diğer	28 (5,5)
Başvuru Şikayeti	Yok	198(39,3)
	Var	305 (60,6)
•Şikayetler	Ateş	98 (30,1)
	Halsizlik	83 (25,2)
	Kilo kaybı	70 (21,3)
	Öksürük	53 (16,1)
	İshal	50 (15,2)
	Döküntü	39 (11,9)
	Boyunda şişlik	33 (10,0)
	Dispne	26 (7,9)
	Boğaz ağrısı	19 (5,8)
	Sık ÜS YE	18 (5,5)
	Diğer	170 (55,73)
Bulaş yolu	Cinsel	462 (91,8)
	Kan	6 (1,2)
	Bilinmeyen	35 (7,0)
Cinsel Eğilim	Heteroseksüel	313 (62,2)
	MSM	149 (29,6)
	Homoseksüel	122 (24,3)
	Biseksüel	27 (5,4)
Kanla Bulaş Yolu	Kan Transfüzyonu	2 (33,3)
	Diş Operasyonu	2 (33,3)
	İğne Batması	1 (16,7)
	Damar içi ilaç	1 (16,7)

•Birden fazla şikayet gözlenmiştir. ÜS YE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, MSM: Men Who Have Sex With Men

Çalışmamıza katılan olguların anti-HIV testi yaptırma nedenleri incelendiğinde; en sık hastalık nedeni araştırmak (%42,7 n=215) içintest yapılmıştı, bunu şüpheli cinsel ilişki (%18,5 n=93) ve girişim-operasyon öncesi (%9,2 n=47) testler izledi. Hastaların çoğunda [%60,6(n=305)] başvuru anında şikayetleri mevcuttu. Başvuruşikayeti olan hastalarda en sık şikayetler ateş (%29,8 n=98), halsizlik (%25,2 n=83) ve kilo kaybı (%21,3 n=70) idi. Hastaların neredeyse tamamına yakınına cinsel yol ile bulaştığı (%91,8 n=462) kan yoluyla bulaşın nadir olduğu gözlemlendi. Hastaların ifadelerine göre cinsel eğiliminin en sık heteroseksüel (%62,2 n=313) olduğu, yüksek riskli cinsel eğilim oranlarının %29,6'sı (n=149) MSM, %24,3'ü (n=122) homoseksüel ve %5,4'ü (n=27) biseksüel olmak üzere en sık MSM saptandı. Kan yoluyla bulaşan 6 hastanın (%1,2) 2'sinde kan transfüzyonu ve 2'sinde de diş operasyonu nedeniyle olduğu gözlemlendi. (Tablo:13)

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularına ulaşılabilen hasta sayısı ve laboratuvardeğerleri Tablo 14'de verildi. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları genellikle normal değer aralıklarındaydı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) değeri ortalama 104 mg/dL olup minimal yükseklik, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değeri ortalama 36 mg/dL olup minimal düşüklük izlendi.

Tablo 14. Hastaların ilk başvurudaki rutin laboratuvar değerleri

	n	Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)
WBC (10 ³ /IU)	502	6211,2±1979,66	6100 (1600-14800)
Hgb (g/dl)	501	13,74±1,97	14,2 (6-17,4)
PLT (10 ³ /IU)	502	217930,68±77481,28	215000(2000-551000)
Lenfosit (10 ³ /IU)	499	1967,93±949,53	1900 (200-8500)
Nötrofil (10 ³ /IU)	499	3508,2±1509,06	3300 (310-12900)
Glukoz (mg/dl)	499	96,67±26,53	93 (61-426)
BUN (mg/dl)	480	13,24±5,14	13 (3-69)
Üre (mg/dl)	496	28,8±11,61	27 (11-147)
Kreatinin (mg/dl)	502	0,82±0,65	0,8 (0,3-14)
GFR (ml/min/1,73 m ²)	373	114,76±18,94	118 (12-169)
Sodyum (mmol/L)	500	138,36±6,75	139 (5,1-146)
Potasyum (mmol/L)	500	4,3±0,35	4,3 (2,9-5,5)

Kalsiyum (mg/dl)	495	9,46±0,64	9,5 (4,4-11,4)
Fosfor (mg/dl)	488	3,26±0,66	3,2 (1,3-8,6)
Total Kolesterol (mg/dL)	496	169,84±42,84	166 (65-337)
HDL (mg/dL)	496	37,56±13,03	36 (10-181)
LDL (mg/dL)	491	106,96±37,3	104 (22-419)
Trigliserit (mg/dL)	496	142,14±103,59	118 (30-1584)
ALT (U/L)	502	42,36±96,8	24 (5-1726)
AST (U/L)	502	42,1±115,08	25 (8-2186)
GGT (U/L)	497	44,96±84,52	25 (7-1249)
ALP (U/L)	496	87,49±61,05	78 (12-934)
LDH (U/L)	499	231,95±117,46	207 (116-1319)
Total Bilirubin (mg/dl)	498	0,75±1,4	0,6 (0,2-25)
Direkt Bilirubin (mg/dl)	484	0,17±0,55	0,1 (0-11,6)
Albümin (g/dL)	498	4,33±1,73	4,4 (0,5-40)
D Vitamini (ug/L)	382	20,67±13,28	18,4 (3-168,5)
B12 Vitamini (ng/L)	404	226,5±136,6	188,5 (64-1175)
HgbA1C (%)	488	5,53±0,7	5,4 (3,5-10,9)
CRP (mg/L)	251	26,1±49,64	5,8 (0,2-339)
PCT (µg/l)	69	0,53±1,37	0,1 (0-7,8)
ESR (mm)	149	40,47±34,14	30 (0-144)

WBC: Lökosit sayısı, **Hgb:** Hemoglobulin, **PLT:** Platelet sayısı, **BUN:** Kan üre azotu, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **ALT:** Alanin transaminaz, **AST:** Aspartat transaminaz, **GGT:** Gama-glutamil transferaz, **ALP:** Alkalen fosfat, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **HgbA1C:** Glikozile hemoglobin A1C, **CRP:** C reaktif protein, **PCT:** Prokalsitonin, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

Çalışmaya katılan hastaların tanı aldığı HIV RNA düzeyleri ortalama 515761,16±2170664,36 kopya/mL olarak saptandı. Hastaların %57,6'sının (n=255) HIV RNA düzeyinin 100.000 kopya/mL'in altında olduğu gözlemlendi. Hastaların CD4+ T lenfosit ölçümleri ortalama 333,69±209,89 hücre/mm³ olarak saptandı. Olguların %10,4'ünün (n=47) CD4+ T lenfosit sayısı ölçümünün 0-49 hücre/mm³ arasında, %19,6'sının (n=89) 50-199 hücre/mm³ arasında, %24'ünün (n=109) 200-349 hücre/mm³ arasında, %25,1'inin (n=114) 350-499 hücre/mm³ arasında, %20,9'unun (n=95) 500 hücre/mm³ ve üzerinde olduğu gözlemlendi. CD4/CD8 oranı ortalama 0,41±0,29 olarak belirlendi. Hastaların çoğu CDC evre II (%43,5 n=219) ve

klirik kategori A (%65,4 n=329) idi. Tanı anında veya takibinde AIDS gelişen 157 hasta (%31,2), ileri evre HIV olan 47 hasta (%9,3) mevcuttu. Hastalara başlanan ART rejimi çoğunlukla NRTI + INSTI (%84,2 n=405) olup çoğunun tedaviye uyum (%80,3 n=399) gösterdiği tespit edildi. ART uyumsuzluğu, yan etkiler ve diğer çeşitli nedenlerle hastaların %23'ünde takibinde tedavi değişikliği yapıldı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların tanı anındaki HIV ile ilişkili tetkikleri ve tanı anında-takibinde saptanan evreleri

HIV RNA (kopya/mL)	<i>Ort±Ss</i>	515761,16±2.170.664,36
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	76170 (435-39.380.101)
n (%)	<100000	255 (57,6)
(n=443)	≥100000	188 (42,4)
CD4 (h/mm³)	<i>Ort±Ss</i>	333,69±209,89
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	334,5 (1-989)
n (%)	0-49	47 (10,4)
(n=443)	50-199	89 (19,6)
	200-349	109 (24,0)
	350-499	114 (25,1)
	≥500	95 (20,9)
CD4 (%) (n=454)	<i>Ort±Ss</i>	17,89±9,73
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	17 (0,42-76)
CD8 (h/mm³) (n=454)	<i>Ort±Ss</i>	923,69±623,60
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	793 (2-5900)
CD8 (%) (n=454)	<i>Ort±Ss</i>	49,16±12,81
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	48 (0,6-82)
CD4/CD8 (n=454)	<i>Ort±Ss</i>	0,41±0,29
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,34 (0,008-1,69)
CDC Evre, n (%)	Evre I	99 (19,7)
	Evre II	219 (43,5)
	Evre III	136 (27,0)
	Bilinmiyor	49 (9,7)
Klinik Kategori, n (%)	A	329 (65,4)

	B	91 (18,1)
	C	83 (16,5)
AIDS, n (%)	Yok	346 (68,8)
	Var	157 (31,2)
İleri Evre HIV, n (%)	Yok	456 (90,7)
	Var	47 (9,3)
Tedavi Seçimi n (%) (n=481)	NRTI + INSTI	405 (84,2)
	NRTI + PI	59 (12,3)
	NRTI + NNRTI	12 (2,5)
	Diğer	5 (1,0)
Tedaviye Uyum, n (%) (n=497)	Yok	98 (19,7)
	Var	399 (80,3)
İlaç Değişimi, n (%) (n=498)	Yok	357 (71,7)
	Var	141 (28,3)

NRTI: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, **NNRTI:** Nükleozid dışı revers transkriptaz inhibitörleri, **PI:** Proteaz inhibitörleri, **INSTI:** İntegraz inhibitörleri, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

Hastaların %30,8'inde (n=155) tanı ve takibinde gelişen en az bir tane koenfeksiyonu olduğu gözlemlendi. Koenfeksiyonu olan olguların 18'inde (%11,6) birden fazla koenfeksiyon tespit edildi. En sık eşlik eden koenfeksiyon sifiliz (%21,3 n=107) olup %13,5'inde (n=68) aktif, %7,8'inde (n=39) geçirilmiş sifiliz olduğu gözlemlendi. Bunu izleyen koenfeksiyonlar sıklık sırasıyla %29'unda (n=45) HPV, %13,5'inde (n=21) HBV ve %1,3'ünde (n=2) HCV idi (Tablo 16).

Hastaların %23,1'inde (n=116) tanı anında veya takibinde gelişen en az bir tane fırsatçı enfeksiyon (FE) geliştiği gözlemlendi. FE gözlenen olguların %37,1'inde (n=43) birden fazla FE tespit edildi. Hastaların tanı anında ve takibinde en sık saptanan fırsatçı enfeksiyon kandidiyazis (%8,0 n=40) olup, 40 hastanın 36'sında orofarengeal yerleşimliydi. Diğer sık tespit edilen FE sırasıyla PCP (%7,2 n=36), zona zoster (%5,5 n=28), CMV (%4,0 n=20), bakteriyel pnömoni (%3,2 n=16) ve TB (%2,8 n=14) idi. TB gelişen 14 hastanın çoğu ekstrapulmoner TB (n=9) olarak tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Koenfeksiyon ve fırsatçı enfeksiyonların dağılımı

		n (%)
Koenfeksiyon n=503	Yok	348 (69,2)
	Var	155 (30,8)
Koenfeksiyon sayısı n=155	1 Tane	137 (88,4)
	2 Tane	17 (11,0)
	3 Tane	1 (0,6)
Koenfeksiyonlar n=503	HPV	45 (8,9)
	HBV	21 (4,2)
	HCV	2 (0,4)
	Sifiliz	107 (21,3)
	Akut Sifiliz	68 (13,5)
	Geçirilmiş Sifiliz	39 (7,8)
Fırsatçı enfeksiyon n=503	Yok	387 (76,9)
	Var	116 (23,1)
Fırsatçı enfeksiyon sayısı n=116	1 Tane	73 (62,9)
	2 Tane	27 (23,3)
	3 Tane	12 (10,3)
	4 Tane	3 (2,6)
	5 Tane	1 (0,9)
Fırsatçı enfeksiyonlar n=503	Kandidiyazis	40 (8,0)
	Orofarengeal kandidiyaz	36
	Kandida vulvovajinit	1
	Kandida özefajit	3
	PCP	36 (7,2)
	Zona zoster	28 (5,5)
	CMV	20 (4,0)
	CMV Viremi	11
	CMV Retinit	3
	CMV Pnömoni	3
	CMV Menenjit	2
	CMV Hepatit	1
	Bakteriyel Pnömoni	16 (3,2)

	TB	14 (2,8)
	Akciğer TB	5
	Ekstrapulmoner TB	9
	HSV 1-2	7 (1,4)
	HHV-8	6 (1,2)
	Kriptokokoz	4 (0,8)
	Toksoplazmoz	3 (0,6)
	Aspergilloz	2 (0,4)
	PML	2 (0,4)
	Beyin Absesi	2 (0,4)

PCP: *Pneumocystis carinii* pnömonisi, **CMV:** Sitomegalovirüs, **TB:** Tüberküloz, **HSV:** Herpes simpleks virüs, **HHV-8:** Human herpes virüs, **PML:** Progresif multifokal lökoensefalopati, **HPV:** Human papilloma virüs, **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

FE gelişen hastaların %69,8'inde (n=81) FE, HIV tanısıyla aynı anda tespit edilmişti. Bu hastaların CD4+ T lenfosit ölçümleri ortalama $135,79 \pm 141,91$ hücre/mm³ ve HIV RNA ölçümleri ortalama $1521384,37 \pm 4798702,02$ kopya/mL saptandı (Tablo 17).

Hastaların %22,4'ünde (n=26) FE, HIV tanısı aldıktan sonra ART'ye uyum gösterenlerde gelişmişti. Bu hastaların CD4+ T lenfosit ölçümleri ortalama $435,79 \pm 240,23$ hücre/mm³ ve HIV RNA ölçümleri ortalama $44,26 \pm 94,86$ kopya/mL saptandı. ART'ye uyum gösterenlerde gelişen fırsatçı enfeksiyonlar ortalama $2,26 \pm 2,11$ yıl sürede gelişmiş olup çoğu (%50 n=13) tanı aldıktan sonra ilk 1 yıl içinde meydana gelmişti (Tablo 17).

Hastaların %14,7'sinde (n=17) FE, HIV tanısı aldıktan sonra ART'ye uyum göstermeyenlerde gelişmişti. Bu hastaların CD4+ T lenfosit ölçümleri ortalama $226,18 \pm 328,08$ hücre/mm³ ve HIV RNA ölçümleri ortalama $948589,47 \pm 2543730,1$ kopya/mL saptandı. ART'ye uyum gösterenlerde gelişen fırsatçı enfeksiyonlar ortalama $4,42 \pm 3,83$ yıl sürede gelişmiş olup çoğu (%47,1 n=8) tanı aldıktan sonraki 1-5. yıl arasında meydana gelmişti (Tablo 17).

ART uyum gösteren ve göstermeyen her iki grubun da çoğu NRTI+INSTI tedavisi altında fırsatçı enfeksiyonlar gelişmiştir. (Tablo 17)

Tablo 17. Fırsatçı enfeksiyona ilişkin dağılımlar

		Tanı Anında	Tanı Sonrası ART Uyumlu	Tanı Sonrası ART Uyumsuz
Gelişen FE	Yok n (%)	35 (30,2)	90 (77,6)	99 (85,3)
	Var n (%)	81 (69,8)	26 (22,4)	17 (14,7)
Tanı Sonrası FE Gelişme Süresi	<i>Ort±Ss</i>		2,26±2,11	4,42±3,83
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		1,7 (0,25-10)	3 (0,17-14)
	İlk 1 yıl n (%)		13 (50,0)	3 (17,6)
	1-5 yıl n (%)		10 (38,5)	8 (47,1)
	≥5 yıl n (%)		3 (11,5)	6 (35,3)
CD4 (h/mm³)	<i>Ort±Ss</i>	135,79±141,91	435,79± 240,23	226,18±328,08
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	76 (1-500)	463,5 (38-1010)	104 (10-1312)
HIV RNA (kopya/mL)	<i>Ort±Ss</i>	1521384,37±4798702,02	44,26±94,86	948589,47± 2543730,1
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	269634 (814-39380101)	0 (0-418)	80147 (0-10000000)
Tedavi	Yok n (%)		0 (0,0)	6 (35,3)
	NRTI + INSTI n (%)		21 (87,5)	7 (41,2)
	NRTI + PI n (%)		3 (12,5)	4 (23,5)

FE: Fırsatçı enfeksiyon, **NRTI:** Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, **PI:** Proteaz inhibitörleri, **INSTI:** İntegraz inhibitörleri, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

Fırsatçı enfeksiyon gözlenen hastalarda 50 yaş ve üzerinde olması oranı, eşlik eden KBH ve KOAH olması oranı, başvuru şikayetlerinin ateş, öksürük, dispne veya kilo kaybı olması oranı, HIV RNA 100000 kopya/mL'in üzerinde olması oranı, CDC evresinin III olması oranı, kategori B ve C olması oranı, hastane yatışı olması, ölüm görülme oranı anlamlı şekilde yüksek saptanırken, BKİ değeri, CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün üzerinde olması, ART uyum oranı anlamlı şekilde düşük saptandı. Fırsatçı enfeksiyon gelişen hastalarla gelişmeyenler arasında cinsiyet dağılımları, eşlik eden kronik hastalık görülme oranları, sigara, alkol ve madde

kullanım oranları, kullandıkları ART rejimleri arasından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Fırsatçı enfeksiyonu olanlarla olmayanların karşılaştırılması

		Fırsatçı Enfeksiyon		<i>p</i>
		Yok (n=387)	Var (n=116)	
Yaş, n (%)	≤19 yaş	9 (2,3)	1 (0,9)	^a 0,007**
	20-49 yaş	319 (82,4)	83 (71,6)	
	≥50 yaş	59 (15,2)	32 (27,6)	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	340 (87,9)	103 (88,8)	^b 0,781
	Kadın	45 (11,6)	12 (10,3)	
	Trans	2 (0,5)	1 (0,9)	
BKI (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	24,22±3,86	21,84±3,56	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	23,80	21,55	
		(15,8-39,2)	(15,8-34,3)	
Eşlik Eden Kronik Hastalık n (%)	Yok	262 (67,7)	76 (65,5)	^a 0,660
	Var	125 (32,3)	40 (34,5)	
	DM (n=165)	15 (12,0)	9 (22,5)	^a 0,101
	HT (n=165)	27 (21,6)	7 (17,5)	^a 0,577
	KBH (n=165)	12 (9,6)	9 (22,5)	^a 0,033*
	KAH (n=165)	12 (9,6)	3 (7,5)	^c 1,000
	KOAH (n=165)	5 (4,0)	7 (17,5)	^c 0,009**
	HL(n=165)	33 (26,4)	7 (17,5)	^a 0,253
	Depresyon (n=165)	11 (8,8)	2 (5,0)	^c 0,736
	Diğer (n=165)	59 (47,2)	20 (50,0)	^a 0,758
Sigara, n (%)	Yok	178 (48,5)	48 (45,3)	^a 0,559
	Var	189 (51,5)	58 (54,7)	
Alkol, n (%)	Yok	293 (79,8)	77 (72,6)	^a 0,114
	Var	74 (20,2)	29 (27,4)	
Madde kullanımı, n (%)	Yok	346 (94,3)	101 (95,3)	^a 0,689
	Var	21 (5,7)	5 (4,7)	
Başvuru Şikayeti n (%)	Yok	162 (41,9)	12 (10,3)	^a 0,001**
	Var	225 (58,1)	104 (89,7)	
	Ateş (n=329)	44 (19,6)	54 (51,9)	^a 0,001**

	Öksürük (n=329)	6 (2,7)	47 (45,2)	^a 0,001**
	Dispne (n=329)	1 (0,4)	25 (24,0)	^a 0,001**
	Halsizlik (n=329)	51 (22,7)	32 (30,8)	^a 0,116
	Kilo kaybı (n=329)	41 (18,2)	29 (27,9)	^a 0,046*
	İshal (n=329)	31 (13,8)	19 (18,3)	^a 0,291
	Boğazağrısı (n=329)	17 (7,6)	2 (1,9)	^a 0,042*
	Boyunda şişlik (n=329)	28 (12,4)	5 (4,8)	^a 0,032*
	Döküntü (n=329)	27 (12,0)	12 (11,5)	^a 1,000
	Sık Üsye (n=329)	16 (7,1)	2 (1,9)	^a 0,054
	Diğer (n=329)	114 (50,7)	44 (42,3)	^a 0,158
HIV RNA (kopya/mL)n(%)	<100.000	225 (65,4)	30 (30,3)	^a 0,001**
	>100.000	119 (34,6)	69 (69,7)	
CD4 (h/mm³) n (%)	≤200	68 (19,6)	71 (66,4)	^a 0,001**
	>200	279 (80,4)	36 (33,6)	
CDC Evre n (%)	Evre I	92 (23,8)	7 (6,0)	^a 0,001**
	Evre II	190 (49,1)	29 (25,0)	
	Evre III	65 (16,8)	71 (61,2)	
	Bilinmiyor	40 (10,3)	9 (7,8)	
Klinik Kategori n (%)	A	327 (84,5)	2 (1,7)	^a 0,001**
	B	51 (13,2)	40 (34,5)	
	C	9 (2,3)	74 (63,8)	
Tedavi Seçimi n (%) (n=481)	NRTI + INSTI	317 (85,0)	88 (81,5)	^b 0,326
	NRTI + PI	41 (11,0)	18 (16,7)	
	NRTI + NNRTI	10 (2,7)	2 (1,9)	
	Diğer Kombinasyonlar	5 (1,3)	0 (0,0)	
Uyum, n (%) (n=497)	Yok	67 (17,4)	31 (27,7)	^a 0,016*
	Var	318 (82,6)	81 (72,3)	
Hastanede yatış, n (%)	Yok	363 (93,8)	49 (42,2)	^a 0,001**
	Var	24 (6,2)	67 (57,8)	
Mortalite n (%)	Yok	379 (97,9)	100 (86,2)	^a 0,001**
	Var	8 (2,1)	16 (13,8)	

^aPearson Chi-Square Test, ^bFisher Freeman Halton Test, ^cFisher's Exact Test, ^dStudent-t Test, * $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ **BKI:** Beden kitle indeksi, **DM:** Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **HL:** Hiperlipidemi, **ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu, **NRTI:** Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, **NNRTI:** Nükleozid dışı revers

transkriptaz inhibitörleri, **PI**: Proteaz inhibitörleri, **INSTI**: İntegraz inhibitörleri, **Ort±Ss**: Ortalama ± Standart sapma, **Min**: Minimum, **Maks**: Maksimum

TB (n=14) fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların %85,7'sinin (n=12) 20-49 yaş arasında, %85,7'sinin (n=12) erkek, %53,9'unun (n=7) CD4+ T lenfosit düzeyi 200 hücre/mm³'ün altında, %36,4'ünün (n=4) HIV RNA düzeyinin 100000 kopya/mL ve üzerinde olduğu gözlemlendi. Hastaların, %64,3'ünde (n=9) hastane yatışı gözlenmiş olup hastane yatış süreleri ortalama 36,11±39,90 gün olarak saptandı. TB fırsatçı enfeksiyonu olan olguların %14,3'ünde (n=2) mortalite gözlemlendi. 3 hasta HIV tanısı aldıktan ART uyumu göstermesine rağmen TB gelişmiş olup 1'i ilk bir yıl içinde, diğerleri 1 yıldan sonra gerçekleşmişti (Tablo 19).

PCP(n=36) fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların %66,7'sinin (n=24) 20-49 yaş arasında, %83,3'ünün (n=30) erkek olduğu gözlemlendi. Hastaların çoğunun, CD4+ T lenfosit düzeyi 0-49 hücre/mm³ (%65,6 n=21) arasında olup %25'inin (n=8) 50-199 hücre/mm³ arasında olduğu ve HIV RNA düzeyi 100000 kopya/mL ve üzerinde olduğu (%79,3 n=23) belirlendi. PCP gelişen hastaların %86,1'inde (n=31) hastane yatışı gözlenmiş olup yatış süreleri ortalama 26,16±20,08 gün olarak saptandı. PCP gelişen hastaların %22,2'sinde (n=8) mortalite gözlemlendi. Altı hasta HIV tanısı aldıktan ART uyumu göstermesine rağmen PCP gelişmiş olup yarısı ilk bir yıl içinde oluşmuştu (Tablo 19).

Kandidiyazis (n=40) fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların %72,5'inin (n=29) 20-49 yaş arasında, %85,7'sinin (n=12) erkek olduğu gözlemlendi. Hastaların %78,4'ünde (n=29) CD4+ T lenfosit düzeyinin 200 hücre/mm³'ün altında ve %75'inde (n=27) HIV RNA düzeyi 100000 kopya/mL ve üzerinde saptandı. Hastaların %65'inde (n=26) hastane yatışı gözlenmiş olup ortalama 29,19±32,24 gün olarak belirlendi. Kandidiyazis gelişen hastaların %22,5'inde (n=9) mortalite gözlemlendi. Beş hasta HIV tanısı aldıktan ART uyumu göstermesine rağmen kandidiyazis gelişmiş olup tamamı ilk beş yıl içinde oluşmuştu, ART uyumu gösteren hastalarda 5 yıl sonrasında kandidiyaz hiç görülmedi (Tablo 19).

CMV (n=20) fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların %70'inin (n=14) 20-49 yaş arasında, %80'inin (n=16) erkek olduğu gözlemlendi. Hastaların çoğunun, CD4+ T lenfosit düzeyi 0-49 hücre/mm³ (%72,2 n=13) arasında ve HIV RNA düzeyi 100000 kopya/mL ve üzerinde olduğu (%76,5 n=13) belirlendi. Hastaların %90'ında (n=18)

hastane yatışı gözlenirken yatış süreleri ortalama $31,83 \pm 23,19$ gün olarak saptandı. CMV fırsatçı enfeksiyonu olan olguların %25'inde (n=5) mortalite gözlemlendi. HIV tanısı aldıktan sonra CMV tespit edilen hastaların çoğu ART uyumsuz (n=3) olup, ART uyumu göstermesine rağmen CMV gelişenlerde (n=2) de tamamının ilk 1 yılda geliştiği gözlemlendi (Tablo 19).

HZV (n=28) fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların %75'inin (n=21) 20-49 yaş arasında, %89,3'ünün (n=25) erkek olduğu gözlemlendi. Hastalarının %48'inin CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm^3 'ün altındaydı. Yaklaşık CD4+ T lenfosit sayıları ve HIV RNA düzeyleri homojen dağılım göstermişti ve zona zosterin bu değerlerden bağımsız her evrede görülebileceği saptandı. Hastaların %60,7'si (n=17) ayaktan takip edildi. Diğer fırsatçı enfeksiyonlara oranla yatış oranı düşük (%39,3'ünde n=11) ve yatış süresi düşük ($9,09 \pm 7,46$) saptandı. Mortalite sadece 1 hastada (%3,6) görüldü. HIV tanısı sonrasında ART başlanan 17 hastada zona zoster gelişmiş olup, bunun 12'si ART uyumu gösteren hastada gelişmişti. Zona zoster gelişiminin tedavi uyumu ile ilişkisi olmadığı belirlendi (Tablo 19).

Bakteriyel pnömoni (n=16) fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların %56,3'ünün (n=9) 20-49 yaş arasında, %87,4'ünün (n=14) erkek olduğu gözlemlendi. Hastaların %73,4'ünün (n=11) CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm^3 'ün altında ve %75'inin (n=9) HIV RNA düzeyi 100000 kopya/mL ve üzerinde olduğu belirlendi. Hastane yatış oranı yarı yarıya olup ortalama yatış süresi $13,13 \pm 19,14$ gündü. Bakteriyel pnömoni gelişen hastaların %18,8'inde (n=3) mortalite saptandı. Sadece 4 hasta HIV tanısı aldıktan sonra ART uyumu göstermesine rağmen bakteriyel pnömoni geliştirmişti. Tamamının ilk beş yıl içinde geliştiği görüldü (Tablo 19).

HSV 1-2, kriptokokoz, aspergilloz, HHV-8, PML, toksoplazmoz ve beyin absesi enfeksiyonlarına göre olan dağılımlar Tablo 19'da verildi.

Bütün fırsatçı enfeksiyonlar incelendiğinde hastaneye yatış oranı en yüksek (%100) kriptokokoz, PML, aspergilloz, toksoplazmoz ve beyin absesi olarak saptandı. En uzun hastane yatış süresi aspergilloza ait olup (ortalama $96,50 \pm 33,23$ gün) bunu TB (ortalama $36,11 \pm 39,90$ gün) izledi. Mortalite oranı en yüksek olan fırsatçı enfeksiyonlar kriptokokoz (%75 n=3), aspergilloz (%50 n=1) ve beyin absesi (%50 n=1) olup, en düşük oranlar PML (%0 n=0) ve zona zoster (%3,6 n=1) fırsatçı enfeksiyonlarında saptandı (Tablo 19-20).

Tablo 19. Farklı fırsatçı enfeksiyonlara ilişkin dağılımlar-1

		TB (n=14)	PCP (n=36)	Kandida (n=40)	CMV (n=20)	VZV (n=28)	Pnömoni (n=16)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)	n (%)
Yaş	≤19 yaş	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (3,6)	0 (0,0)
	20-49 yaş	12 (85,7)	24 (66,7)	29 (72,5)	14 (70,0)	21 (75,0)	9 (56,3)
	≥50 yaş	2 (14,3)	12 (33,3)	11 (27,5)	5 (25,0)	6 (21,4)	7 (43,8)
Cinsiyet	Erkek	12 (85,7)	30 (83,3)	35 (87,5)	16 (80,0)	25 (89,3)	14 (87,4)
	Kadın	2 (14,3)	6 (16,7)	5 (12,5)	4 (20,0)	3 (10,7)	1 (6,3)
	Trans	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)
CD4 (h/mm ³)	0-49	4 (30,8)	21 (65,6)	20 (54,1)	13 (72,2)	3 (12,0)	4 (26,7)
	50-199	3 (23,1)	8 (25,0)	9 (24,3)	4 (22,2)	9 (36,0)	7 (46,7)
	200-349	4 (30,8)	1 (3,1)	4 (10,8)	0 (0,0)	7 (28,0)	1 (6,7)
	350-499	2 (15,4)	0 (0,0)	3 (8,1)	1 (5,6)	5 (20,0)	2 (13,3)
	≥500	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (6,7)
HIV RNA (kopya/mL)	<100000	7 (63,6)	6 (20,7)	9 (25,0)	4 (23,5)	11 (45,8)	3 (25,0)
	≥100000	4 (36,4)	23 (79,3)	27 (75,0)	13 (76,5)	13 (54,2)	9 (75,0)
Hastane	Yok	5 (35,7)	5 (13,9)	14 (35,0)	2 (10,0)	17 (60,7)	8 (50,0)
Yatışı	Var	9 (64,3)	31 (86,1)	26 (65,0)	18 (90,0)	11 (39,3)	8 (50,0)
Hastane	<i>Ort±Ss</i>	36,11±39,90	26,16±20,08	29,19±32,24	31,83±23,19	9,09±7,46	13,13±19,14
Yatış	<i>Medyan</i>	20 (5-110)	20 (5-120)	18 (3-120)	23 (10-95)	7 (2-21)	7 (2-60)
Süresi (gün)	<i>(Min-Maks)</i>						
Mortalite	Yok	12 (85,7)	28 (77,8)	31 (77,5)	15 (75,0)	27 (96,4)	13 (81,3)
	Var	2 (14,3)	8 (22,2)	9 (22,5)	5 (25,0)	1 (3,6)	3 (18,8)
Uyumlu	≤1 yıl	1 (33,3)	3 (50,0)	1 (20,0)	2 (100,0)	4 (33,3)	3 (75,0)
	2-4 yıl	1 (33,3)	3 (50,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	6 (50,0)	1 (25,0)
	≥5 yıl	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)
Uyumsuz	≤1 yıl	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	2-4 yıl	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (33,3)	1 (33,3)	3 (60,0)	0 (0,0)
	≥5 yıl	1 (100,0)	2 (40,0)	2 (33,3)	1 (33,3)	2 (40,0)	1 (100,0)

PCP: *Pneumocystis carinii* pnömonisi, CMV: Sitomegalovirüs, TB: Tüberküloz, VZV: Varisella zoster virüs, Ort±Ss: Ortalama ± Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 20. Farklı fırsatçı enfeksiyonlara ilişkin dağılımlar-2

		Kriptokokoz (n=4)	Aspergilloz (n=2)	HSV1-2 (n=7)	HHV-8 (n=6)	PML (n=2)	Toksoplazmoz (n=3)	Beyin Absesi (n=2)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yaş	≤19 yaş	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	20-49 yaş	3 (75,0)	2 (100,0)	5 (71,4)	4 (66,7)	1 (50,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
	≥50 yaş	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (33,3)	1 (50,0)	2 (66,7)	2 (100,0)
Cinsiyet	Erkek	4 (100,0)	1 (50,0)	7 (100,0)	6 (100,0)	2 (100)	3 (100,0)	2 (100)
	Kadın	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Trans	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CD4(h/mm³)	0-49	3 (75,0)	2 (100,0)	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (50,0)	3 (100,0)	1 (50,0)
	50-199	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
	200-349	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	350-499	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	≥500	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HIVRNA (kopya/mL)	<100000	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	≥100000	3 (75,0)	1 (100,0)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (100)	3 (100,0)	2 (100)
Hastane	Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Yatışı	Var	4 (100,0)	2 (100,0)	2 (28,6)	4 (66,7)	2 (100)	3 (100,0)	2 (100)
Hastane	Ort±Ss	26,50±13,92	96,50±33,23	31,50±21,92	6,00±1,83	8,00±4,24	26,00±18,74	32,00±21,21
Yatış Süresi (gün)	Medyan (Min-Maks)	28,5 (10-39)	96,5(73-120)	31,5(16-47)	6,0(4-8)	8,0(5-11)	20,0(11-47)	32,0(17-47)
Mortalite	Yok	1 (25,0)	1 (50,0)	6 (85,7)	4 (66,7)	2 (100)	2 (66,7)	1 (50,0)
	Var	3 (75,0)	1 (50,0)	1 (14,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (50,0)
Uyumlu	≤1 yıl	-	0 (0,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	-	1 (100,0)	0 (0,0)
	2-4 yıl	-	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	-	0 (0,0)	1 (100,0)
	≥5 yıl	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)
Uyumsuz	≤1 yıl	1 (100,0)	-	0 (0,0)	-	-	1 (100,0)	-
	2-4 yıl	0 (0,0)	-	3 (100,0)	-	-	0 (0,0)	-
	≥5 yıl	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	-

HSV: Herpes simpleks virüs, **HHV-8:** Human herpes virüs, **PML:** Progresif multifokal lökoensefalopati,

Ort±Ss: Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

Hastaların %5,2'sinde (n=26) malignite gözlemlendi. AIDS-tanımlayıcı maligniteler incelendiğinde olguların %34,6'sında (n=9) NHL, %23,1'inde (n=6) KS ve %7,7'sinde (n=2) İSK olduğu belirlendi. AIDS-tanımlayıcı olmayan maligniteler incelendiğinde %7,4'ünde (n=2) anal kanser, %7,4'ünde (n=2) akciğer kanseri, %3,7'sinde (n=1) Hodgkin Lenfoma ve %18,5'inde (n=5) diğer maligniteler (menenjiom, seminom, meme kanseri, troid papiller kanseri) saptandı (Tablo 21).

Olguların %51,9'unun (n=14) HIV tanısı ile aynı anda malignite tanısı aldığı tespit edildi. Bu hasta grubunda CD4+ T lenfosit sayısı ortalama $218,62 \pm 189,00$ hücre/mm³ ve HIV RNA ölçümü ortalama $311858,46 \pm 179209,00$ kopya/mL saptandı. Malignitelerin %44'ü (n=12) ART altında ve uyumlu olan hastalarda izlendi. Bu hastalarda malignite gelişme süresi ortalama $2,10 \pm 1,27$ yıldır, %91,6'sı (n=11) ilk 5 yıl içinde gerçekleşti. Hastaların CD4+ T lenfosit sayısı ortalama $420,17 \pm 311,94$ hücre/mm³, HIV RNA ölçümü ortalama $43,40 \pm 66,25$ kopya/mL saptandı. ART uyumu göstermeyen bir hastada malignite gelişti (Tablo 21).

Tablo 21. Malignitelere ilişkin dağılımlar

Malignite, n (%)	Yok	476 (94,6)
	Var	27 (5,4)
ATM, n (%) (n=27)	Yok	10 (37,04)
	NHL	9 (33,33)
	Kaposi	6 (22,22)
	Servikal kanser	2 (7,41)
ATOM, n (%) (n=27)	Yok	17 (63,0)
	Anal kanser	2 (7,4)
	Akciğer kanseri	2 (7,4)
	Hodgkin Lenfoma	1 (3,7)
	Diğerleri	5 (18,5)
Tanı anında gelişen malignite n (%)	Yok	13 (48,1)
	Var	14 (51,9)
CD4 (h/mm³)	<i>Ort±Ss</i>	$218,62 \pm 189,00$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	122 (4-521)
HIV RNA (kopya/mL)	<i>Ort±Ss</i>	$311858,46 \pm 179209,00$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	486650,25 (1494-1849170)

Tanı sonrasında gelişen (ART uyumlu), n (%)	Yok	15 (55,6)
	Var	12 (44,4)
Malignite gelişme süresi (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	2,10±1,27
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0,58-5)
	İlk 1 yıl	4 (33,3)
	1-5 yıl	7 (58,3)
	≥5 yıl	1 (8,3)
CD4(h/mm ³)	<i>Ort±Ss</i>	420,17±311,94
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	391 (38-1010)
HIV RNA (kopya/mL)	<i>Ort±Ss</i>	43,40±66,25
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	19 (0-214)
Tedavi, n (%)	NRTI + INSTI	12 (100,0)
Tanı sonrasında gelişen (ART uyumsuz), n (%)	Yok	26 (96,3)
	Var	1 (3,7)
Malignite gelişme süresi (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	1
CD4 (h/mm ³)	<i>Ort±Ss</i>	316
HIV RNA (kopya/mL)	<i>Ort±Ss</i>	0
Tedavi, n (%)	NRTI + PI	1 (100,0)

ATM: AIDS-tanımlayıcı malignite, **ATOM:** AIDS-tanımlayıcı olmayan malignite, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

Tablo 22’de AIDS tanımlayıcı malignitesi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldı. ATM olanlarda 50 yaş ve üzerinde olması, başvuru şikayeti görülmesi, kategori C’de olma, hastaneye yatış ve ölüm oranı anlamlı düzeyde yüksek saptandı. CD4+ T lenfosit düzeyinin 200 hücre/mm³’ün üzerinde olması anlamlı düzeyde düşük saptandı. Ayrıca CDC evrelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. CDC evre düzeyi arttıkça ATM görülme oranı arttı. Cinsiyet dağılımları, BKİ ölçümleri, eşlik eden kronik hastalık oranları, sigara, alkol ve madde kullanım oranları, HIV RNA düzeyleri, kullandıkları ART rejimleri arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Tablo 22. AIDS-tanımlayıcı malignitesi olanlara ilişkin karşılaştırmalar

		AIDS Tanılı Malignite		
		Yok (n=486)	Var (n=17)	p
Yaş, n (%)	≤19 yaş	10 (2,1)	0 (0,0)	^b 0,003**
	20-49 yaş	394 (81,1)	8 (47,1)	
	≥50 yaş	82 (16,9)	9 (52,9)	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	429 (88,3)	14 (82,4)	^b 0,476
	Kadın	54 (11,1)	3 (17,6)	
	Trans	3 (0,6)	0 (0,0)	
BKI	<i>Ort±Ss</i>	23,73±3,91	22,55±3,88	^d 0,237
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	23,44 (15,8-39,2)	22,38 (16,3-32,3)	
Eşlik Eden Kronik Hastalık n (%)	Yok	328 (67,5)	10 (58,8)	^a 0,454
	Var	158 (32,5)	7 (41,2)	
	DM (n=165)	24 (15,2)	0 (0,0)	^c 0,595
	HT (n=165)	32 (20,3)	2 (28,6)	^c 0,634
	KBH (n=165)	20 (12,7)	1 (14,3)	^c 1,000
	KAH (n=165)	14 (8,9)	1 (14,3)	^c 0,494
	KOAH (n=165)	11 (7,0)	1 (14,3)	^c 0,417
	HL(n=165)	37 (23,4)	3 (42,9)	^c 0,362
	Depresyon (n=165)	13 (8,2)	0 (0,0)	^c 1,000
	Diğer (n=165)	75 (47,5)	4 (57,1)	^a 0,711
Sigara, n (%)	Yok	219 (47,9)	7 (43,8)	^a 0,743
	Var	238 (52,1)	9 (56,3)	
Alkol, n (%)	Yok	359 (78,6)	11 (68,8)	^c 0,358
	Var	98 (21,4)	5 (31,3)	
Madde kullanımı, n (%)	Yok	431 (94,3)	16 (100,0)	^c 1,000
	Var	26 (5,7)	0 (0,0)	
Başvuru şikayeti n (%)	Yok	172 (35,4)	2 (11,8)	^a 0,044*
	Var	314 (64,6)	15 (88,2)	
	Ateş (n=329)	90 (28,7)	8 (53,3)	^c 0,078
	Öksürük (n=329)	49 (15,6)	4 (26,7)	^c 0,276
	Dispne (n=329)	25 (8,0)	1 (6,7)	^c 1,000
	Halsizlik (n=329)	77 (24,5)	6 (40,0)	^c 0,221

	Kilo kaybı (n=329)	65 (20,7)	5 (33,3)	^c 0,328
	İshal (n=329)	48 (15,3)	2 (13,3)	^c 1,000
	Boğaz ağrısı (n=329)	19 (6,1)	0 (0,0)	^c 1,000
	Boyunda şişlik(n=329)	32 (10,2)	1 (6,7)	^c 1,000
	Döküntü (n=329)	37 (11,8)	2 (13,3)	^c 0,694
	Sık Üsye (n=329)	17 (5,4)	1 (6,7)	^c 0,578
	Diğer (n=329)	151 (48,1)	7 (46,7)	^a 0,914
HIV RNA	<100.000	250 (58,4)	5 (33,3)	^a 0,053
(kopya/mL)	>100.000	178 (41,6)	10 (66,7)	
CD4 (h/mm³)	≤200	128 (29,2)	11 (73,3)	^c 0,001**
	>200	311 (70,8)	4 (26,7)	
CDC Evre	Evre I	98 (20,2)	1 (5,9)	^b 0,005**
n (%)	Evre II	216 (44,4)	3 (17,6)	
	Evre III	125 (25,7)	11 (64,7)	
	Bilinmiyor	47 (9,7)	2 (11,8)	
Klinik	A	329 (67,7)	0 (0,0)	^b 0,001**
Kategori	B	91 (18,7)	0 (0,0)	
n (%)	C	66 (13,6)	17 (100,0)	
Tedavi Seçimi	NRTI + INSTI	392 (84,3)	13 (81,3)	^b 0,684
n (%)	NRTI + PI	56 (12,0)	3 (18,8)	
(n=481)	NRTI + NNRTI	12 (2,6)	0 (0,0)	
	Diğer kombinasyonlar	5 (1,1)	0 (0,0)	
Uyum, n (%)	Yok	95 (19,8)	3 (17,6)	^c 1,000
(n=497)	Var	385 (80,2)	14 (82,4)	
Hastanede	Yok	408 (84,0)	4 (23,5)	^c 0,001**
yatış, (gün), n	Var	78 (16,0)	13 (76,5)	
(%)				
Mortalite	Yok	470 (96,7)	9 (52,9)	^c 0,001**
n (%)	Var	16 (3,3)	8 (47,1)	

^aPearson Chi-Square Test ^bFisher Freeman Halton Test ^cFisher's Exact Test

^dStudent-t Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

BKI: Beden kitle indeksi, **DM:** Diyabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **HL:** Hiperlipidemi, **ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu, **NRTI:** Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, **NNRTI:** Nükleozid dışı revers transkriptaz inhibitörleri, **PI:** Proteaz inhibitörleri, **INSTI:** İntegraz inhibitörleri, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

Hastaların %18,1'inde (n=91) FE veya malignite nedeniyle hastanede yatış ve ortalama yatış süreleri $17,85 \pm 21,44$ gün olarak saptandı. Aynı şekilde hastanede yatışı olan olguların %18,7'sinde (n=17) yoğun bakım ünitesinde yatış ve yatış süreleri ortalama $12,53 \pm 13,55$ gün olduğu belirlendi (Tablo 23).

HIV tanısıyla takip edilen hastalar içinde mortalite oranı %4,8 (n=24) idi. Ölümünün %3,6'sı (n=18) fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler nedeniyle gerçekleşti. FE ve malignite olanlarda en sık ölüm nedeni lenfoma (%25 n=6) olup, bunu sırasıyla kriptokokoz (%12,5 n=3) ve TB (%8,3 n=2) izledi (Tablo 23).

Ölen hastaların HIV tanısı aldıktan sonraki yaşam süreleri 0,01 ile 12 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $1,80 \pm 2,88$ yıl olarak saptandı. Ölen hastaların %37,5'inin (n=9) HIV tanısı sonrası 0-3 ay arasında yaşadığı gözlemlendi. FE ve malignite tanısı aldıktan sonraki yaşam süreleri incelendiğinde; olguların %55,6'sının (n=10) 0-3 ay olduğu gözlemlendi (Tablo 23).

Tablo 23. Hastanede yatış ve mortaliteye ilişkin dağılımlar

Hastanede yatış	Yok	412 (81,9)
n (%)	Var	91 (18,1)
Hastanede yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	17,85±21,44
(gün) (n=91)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11 (1-120)
YBÜ yatış	Yok	74 (81,3)
n (%) (n=91)	Var	17 (18,7)
YBÜ yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	12,53±13,55
(gün) (n=17)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7 (1-37)
Mortalite	Yok	479 (95,2)
n (%)	Var	24 (4,8)
Ölüm Nedeni	Lenfoma	6 (25,0)
n (%)	Kriptokokoz	3 (12,5)
	TB	2 (8,3)
	Kaposi	2 (8,3)
	PCP	2 (8,3)
	Pnömoni	1 (4,2)
	Toksoplazmoz	1 (4,2)
	CMV	1 (4,2)
	Diğer	2 (8,3)
	Bilinmeyen	4 (16,7)
HIV tanısı aldıktan sonra yaşam süresi	<i>Ort±Ss</i>	1,80±2,88
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0,01-12)
	0-3 ay n (%)	9 (37,5)
	3 ay - 1 yıl n (%)	5 (20,8)
	1-5 yıl n (%)	6 (25,0)
	5-10 yıl n (%)	3 (12,5)
	>10 yıl n (%)	1 (4,2)
Ölüm nedeni FE ve ATM olan, n (%)	Fırsatçı enfeksiyon	11 (61,1)
	ATM	7 (38,9)
FE ve ATM tanısı aldıktan sonra yaşam süresi, n (%)	0-3 ay	10 (55,6)
	3 ay - 1 yıl	5 (27,8)
	1 - 3 yıl	3 (16,7)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, **PCP:** *Pneumocystis carinii* pnömonisi, **CMV:** Sitomegalovirüs, **TB:** Tüberküloz, **FE:** Fırsatçı enfeksiyon, **ATM:** AIDS tanımlayıcı malignite, **Ort±Ss:** Ortalama ± Standart sapma, **Min:** Minimum, **Maks:** Maksimum

5. TARTIŞMA

ART dönemiyle birlikte HIV pozitif hastaların yaşam süresi sağlıklı bireylerle neredeyse eşitlenmesine rağmen bu hastalarda meydana gelen fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler ülkemizde hala sık saptanmakta ve önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. HIV pozitif hastalarda fırsatçı enfeksiyonların en sık gözlemlendiği ve çoğu fırsatçı enfeksiyonun tanımlayıcı olduğu evre AIDS evresidir. Çalışmamıza katılan hastaların %31'i AIDS evresindedir. Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığının yayınladığı verilere göre; Türkiye’de ilk doğrulanmış vakanın bildirildiği 1985’den 15 Kasım 2021’e kadar toplam kayıtlı 29284 HIV pozitif kişi ve 2052 AIDS mevcut olup ülke genelinde AIDS oranı %7,1 şeklinde bildirilmiştir [2]. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda AIDS oranı Ankara bölgesinde Çerçi ve arkadaşları %45,9 [111], Kapadokya bölgesinde Alp ve arkadaşları %85 [113] saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki AIDS oranı Türkiye ortalamasının üstünde olup ülkemizin diğer bölgelerde yapılan bu çalışmalardan ise düşük saptandı. Bu çalışmaların gerçekleşme tarihleri sırasıyla 2016 ve 2010 olup bölgemizdeki düşük oranının nedeni yıllar geçtikçe özellikle genç bireyler arasında HIV farkındalığının oluşması, daha erken dönemde test yaptırarak tanı almaları ve tedavi başlanması olabilir. Türkiye ortalamasının üstünde olması da bölgemizde HIV tanılı hastaların takip edildiği öncelikli merkezlerden biri olmamız olabilir.

FE, HIV pozitif hastalar için önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Kliniğimize başvuran HIV pozitif hastaların yaklaşık dörtte birinde (%23) inde en az bir tane FE saptanmıştır. Ülkemizde Ankara bölgesinden Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FE oranı %16 [112] olup bizim çalışmamızdan daha düşük, Kapadokya bölgesinden Alp ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada %46 [113] olup bizim oranımızdan daha fazla, Kore’de Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer düzeyde (%24) [114] saptanmıştır. Hastalarımızın %63’ünde bir FE, %23’ünde iki FE ve geri kalanında 3 ve daha fazla FE saptanmıştır. Çalışmamızda HIV pozitif hastalarda en sık fırsatçı enfeksiyon olarak kandidiyazis (%8) ve PCP (%7) gözlenmiştir. Bunlardan sonra sırasıyla en sık saptanan FE zona zoster (%6), CMV (%4) ve TKP (%3)’dir. Ülkemizde yapılan

diğer çalışmalardan yine İstanbul'da yapılan Karaosmanoğlu ve arkadaşları, çalışmamızla benzer şekilde en sık FE olarak kandidiyazis (%5) ve PCP (%4) saptamışlardır [115]. Ülkemizin bir başka bölgesi Kapadokya'da Alp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık kandidiyazis, PCP ve tüberküloz saptanmıştır [113]. Uluslararası çalışmalardan Kore'de ülke genelinde yapılan çok merkezli bir çalışmada Kim ve arkadaşları da takipli HIV enfekte hastalarında bizimle benzer oranda (%24) FE saptamışlardır. Bunlar arasında en sık kandidiyazis (%16), PCP (%11) ve tüberküloz (%11,0) gözlenmiştir [114]. Yine aynı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde devam eden sıklık sıralamasında zona zoster (%5) ve CMV (%4) saptanmıştır [114].

HIV pozitif hastalarda FE sıklıkla ilk tanı anında tespit edilmektedir. Hatta bu FE nedeniyle hastalar hastaneye başvurdıklarında HIV enfeksiyonu tespit edilmektedir. Bizim çalışmamızda da fırsatçı enfeksiyonların çoğu (%70, toplam hastaların %16'sı) HIV enfeksiyonu tanısı ile aynı anda tespit edilmiştir. Ülkemizde Alp ve arkadaşlarının çalışmasında fırsatçı enfeksiyon gelişen 25 hastanın 22'sinde (%88) ilk başvuruda HIV enfeksiyonu tanısı konulmuş olup [113] bizim verilerimize göre daha yüksek orandadır. Tayvan'da Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da takipli tüm hastalar içinde tanı anında fırsatçı enfeksiyon saptama oranı %18 olup bizim çalışmamızla benzer orandadır [116].

HIV pozitif hastalarda fırsatçı enfeksiyonların gelişmesinde düşük CD4+ T lenfosit sayısı en önemli risk faktörlerinden biridir. Çalışmamızda fırsatçı enfeksiyon gelişen hastalarda ortalama CD4+ T lenfosit sayıları tanı anında gelişenlerde 76 hücre/mm³ olup oldukça düşük, ART uyumlu hastalarda 463,5 hücre/mm³ olup normal, ART uyumsuz hastalarda 104 hücre/mm³ olup düşük saptanmıştır. Bu verilerden de görüldüğü üzere; fırsatçı enfeksiyonlar, daha az sıklıkla da olsa ART uyumlu ve normal CD4+ T lenfosit sayılarında da gelişebilmektedir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı Kore çalışmasında da ilk başvuruda fırsatçı enfeksiyon bulunanlarda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı 75 hücre/mm³ olup [114] çalışmamızla oldukça benzerdir. Ayrıca çalışmamızda fırsatçı enfeksiyon gelişen tüm hastaların %64'ünde CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında, %25'inde 200-500 hücre/mm³ arası, %7 sinde 500 hücre/mm³'ün üzerinde olup fırsatçı enfeksiyon gelişenlerin daha düşük CD4+ T lenfosit sayısına sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Pang ve arkadaşlarının Çin’de yaptıkları çalışmada fırsatçı enfeksiyon gelişen 954 hastadan %62’sinin CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³’ün altında olup [118] çalışmamızla benzer bulunmuştur. Güney Etiyopya’da Solomon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya katılan hastaların %88’ünde fırsatçı enfeksiyon gelişmiş, bunlarında %93’ünde CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³’ün altında tespit edilmiştir [119]. Afrika’da yapılan bu çalışmada fırsatçı enfeksiyon oranının bizim verilerimize göre yüksek olmasının nedeni bu seride 200 hücre/mm³’ün altı CD4+ T lenfosit sayısı olan hasta sayısının fazlalığından olabilir, düşük CD4+ T lenfosit sayısının düşük sosyoekonomik düzey, geç başvuru ve tedaviye erişim zorluğu ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.

HIV pozitif hastalarda ART fırsatçı enfeksiyon gelişimini azaltmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır. ART başlanması kadar ART uyumu da hem fırsatçı enfeksiyon hem de malignite gelişmesini önleme açısından oldukça önem arz etmektedir. Çalışmamızda ART alan 43 hastada (%9) sonradan fırsatçı enfeksiyon geliştiğini gözlemledik. Bunların 26’sı ART uyumlu, 17’si de ART uyumsuz hastalardı. ART uyumlu hastalarda, ART uyumsuz hastalardan daha fazla fırsatçı enfeksiyon saptamamızın nedeni, ART uyumlu hastalarda gördüğümüz enfeksiyonların %50 sinin ilk 1 yıl içinde erken dönemde, yani henüz immunrestorasyonun tam olarak sağlanmadığı dönemde görülmesinden olabilir. ART uyumlu olup fırsatçı enfeksiyon gelişen hastaların tedavi rejimleri %88’i NRTI + INSTI, %13’ü ‘i NRTI + PI olup NRTI + INSTI rejiminin yüksek olmasının hastaların çoğuna (%84,2) bu rejimi başlanamamızından dolayı olabileceğini düşündük. Buchacz ve arkadaşlarının Amerika ve Kanada bölgesinde yapılan kohortları derledikleri 27500 hastanın dahil edildiği çalışmada ART alan %7 hastada FE gelişmiş olup, bizim verilerimizle benzer olduğu görüldü [120].

HIV pozitif hastalarda fırsatçı enfeksiyon gelişmesinde rol oynayan çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Çalışmamızda fırsatçı enfeksiyon gelişenlerde 50 yaş üstü olmak, düşük BKI, kronik hastalıklardan KOAH veya KBH eşlik etmesi, ateş, öksürük, dispne veya kilo kaybı şikayetleriyle başvurmak, HIV RNA’nın 100000 kopya/mL üzerinde olması, CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³’ün altında olması, CDC evre III, Kategori B ve C grubunda yer almak, ART uyumu gösterilmemesini anlamlı risk faktörleri olarak saptadık. Kim ve arkadaşlarının

Kore’de yaptığı çok merkezli çalışmada ileri yaş ve düşük CD4+ T lenfosit sayısını çalışmamızla benzer olarak anlamlı bulunmuş, çalışmamızla farklı olarak BKI ve viral yük anlamlı bulunmamıştır [117]. Dereje ve arkadaşlarının Etiyopya’da yaptıkları çalışmada sadece DSÖ klinik evresi anlamlı bulunmuş, düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve ileri yaş olması anlamlı bulunmamıştır [121]. Amerika’da Buchacz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve yüksek viral yük, Çin’de Pang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük CD4+ T lenfosit sayısı [120], Etiyopya’da Solomon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve ART uyumu [119], Kamerun’da Kouanfack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 50 yaş üstü olmak ve düşük CD4+ T lenfosit sayısı (<200 hücre/mm³) [122] çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bulunmuştur. Bütün çalışmalara bakacak olursak, düşük CD4+ T lenfosit sayısının fırsatçı enfeksiyon gelişimi ile ilişkisi net olarak görülmektedir.

Kandidiyazis HIV/AIDS hastalarında en sık ve en erken görülen fırsatçı enfeksiyonlardan biri olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların %8’inde kandidiyazis görülmüştür. Kandidiyazis, en sık (%35) görülen FE olarak gözlenmiştir. Kandidiyazis HIV enfeksiyonun her evresinde görülebilmekle birlikte CD4+ T lenfosit sayısı düştükçe görülme ihtimali artmaktadır. Bizim çalışmamızda da kandidiyazis saptanan hastaların %78’inin CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³’ün idi. Ülkemizden İstanbul ve bölgesinde Şenoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında %6 [123], Kenya’da Chepkondol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %8 [124], Brezilya’da Amorim ve arkadaşlarının çalışmasında %6 [125], Etiyopya’da Solomon ve arkadaşlarının raporunda %16 [119], Kore’de Kim ve arkadaşlarının çalışmasında %16 [117] bulunarak değişen oranlar saptanmıştır. Bunun nedeni bölgelerin sosyoekonomik düzeyi ve ağız hijyenleri ile alakalı olabilir.

PCP insidansı ART nedeniyle azalmakla birlikte hala HIV pozitif bireylerde FE’ların en sık nedenleri arasında olmaya devam etmektedir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların %7’sinde PCP görülmüş olup, FE’ların %31’ini oluşturmaktadır. Bu hastaların %91’inin CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ dür. Ülkemizdeki diğer çalışmalarda PCP insidansı Trabzon’da Ertunç ve arkadaşları %3 [126], Kapodokya Bölgesinde Alp ve arkadaşları %14 [113], Ankara’da Özdemir ve arkadaşları %6 [112], İstanbul’da Karaosmanoğlu ve arkadaşları %4 [115] bulunmuştur. Uluslararası

Çalışmalardan Kore’de Kim ve arkadaşları %11 [117], Etiyopya’da Dereje ve arkadaşları %7 [121] ve Solomon ve arkadaşları %4 [119], Kolombiya’da Barreneche ve arkadaşları %6 [127] saptamış, bazıları çalışmamızla benzer, bazıları daha yüksek, bazıları da daha düşük olup bölgesel değişen oranlar gözlemlenmiştir. Çalışmamızda PCP saptanan hastaların %65’inin CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olup, Kore’de Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %67 [117] saptanmış ve çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür. CD4+ T lenfosit sayısı düştükçe PCP görülme riski artmaktadır.

Zona zoster (VZV) enfeksiyonu HIV pozitif hastalarda sağlıklı bireylere göre 15 kat daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda VZV enfeksiyon oranı %6 olup, tüm FE’ların %24’n oluşturmaktadır. VZV enfeksiyonu gelişenlerin %48’inin CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olup CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız her evrede görülmüştür. lkemizde yapılan diğer çalışmalarda VZV enfeksiyonu oranını Trabzon’da Ertunç ve arkadaşları %3 [126], Ankara’da zdemir ve arkadaşları %3 [112], İstanbul’da Karaosmanoğlu ve arkadaşları %1 [115] olarak bizim verilerimizden daha düşük oranda saptamışlardır. Uluslararası çalışmalarda ise bu oran; Kore’de Kim ve arkadaşlarını %4 [117], Etiyopya’da Dereje ve arkadaşları %2 [121], Uganda’da Rubaihayo ve arkadaşları %6 [128], Etiyopya’da Solomon ve arkadaşları %9 [119], Brezilya’da Amorim ve arkadaşları %8 [125], Kenya’da Chepkondol ve arkadaşları %15 [124] bulunmuş olup bizim verilerimizle benzer çalışmalar mevcuttur. VZV enfeksiyonu, HIV pozitif bireylerde CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız her evrede görülebildiği için değişik oranlar saptanmış olabilir.

Tüberküloz, özellikle de ekstrapulmoner tüberküloz HIV pozitif hastalarda sıklıkla görülen bir FE olup çalışmamızda görülme sıklığı %3’tür. Tüm FE’ların %12’si TB olup çoğu ekstrapulmoner TB’dır. lkemizde yapılan diğer çalışmalarda bu oranı Kapodokya’da Alp ve arkadaşları %16 [113], Trabzon’da Ertunç ve arkadaşları %10 [126], Ankara’da zdemir ve arkadaşları %9 [112] saptamışlardır. Uluslararası yapılan çalışmalarda Kore’de Kim ve arkadaşları %11 [117], Uganda’da Rubaihaya ve arkadaşları %18 [128], Çin’de Pang ve arkadaşları %16 [120], Kenya’da Chepkondol ve arkadaşları %35 [124], Tayvan’da Lee ve arkadaşları %17 [129] olarak saptamışlardır. Bizim alışmamızda TB saptananların %54’ünün CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olup, bu oranı Kore’de Kim ve arkadaşları %74

[117], Çin’de Pang ve arkadaşları %65 [120] olarak saptamışlardır. Görüldüğü üzere ulusal ve uluslararası çalışmalarla karşılaştırdığımızda HIV pozitif hastalarda oldukça sık görülen fırsatçı enfeksiyon olan tüberkulozu bizim çalışmamızda 6.sırada olarak daha az sıklıkla saptadık. Bunun nedeninin bölgemizde hastanemize yakın Göğüs Hastalıkları Hastanesi tüberküloz merkezi olduğundan; bu hastaların daha çok orada tanı alması ve takip edilmesi veya başka merkezlere refere edilmesi olabilir.

HIV pozitif hastalarda malignite riski artmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların %5’inde malignite tespit ettik. Bunların %3’ü yani çoğu AIDS-tanımlayıcı malignite, geri kalanı da AIDS-tanımlayıcı olmayan maligniteler olup çoğu HIV enfeksiyonu tanısıyla aynı anda malignite tanısı almışlardır. ART altında gelişen malignitelerin çoğu (%91) da ilk 5 yıl içinde saptanmış olup, 5 yıl sonrasında sadece bir hastada malignite saptanmıştır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda HIV pozitif hastalarda kanser prevalansını İstanbul bölgesinde 5 merkezin katıldığı Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %2,6 [130], Trabzon’da Ertunç ve arkadaşları %9 [126], Kapodokya’da Alp ve arkadaşları %5 [113], Ankara’da Özdemir arkadaşları %6 [112] saptamıştır. Bu oran uluslararası çalışmalardan Çin’de Zhu ve arkadaşlarının tüm ülke çapında yaptıkları 399451 hastanın dahil edildiği çalışmada %1 [131], Avrupa ve Kuzey Amerika’da Trickey ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada %5 [132], Amerika’da Shiels ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5 [133], Sahra altı Afrika’da Horner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %15 [140], Asya’da Jiamsakul ve arkadaşları %1 [134], İspanya ‘da Garcia-Abellan ve arkadaşları %3 [135], Amerika’da Engels ve arkadaşları %1,5 [136] saptamışlardır. HIV pozitif bireylerde malignite prevalanslarının değişen oranlarda saptanmış olması düşük sosyoekonomik düzey, çalışmaların gerçekleştirildiği tarihler (erken ART dönemi) ile ilgili olabilir. Ayrıca zamanla artan kanser tanı yöntemlerindeki gelişmişlik de bu oranları etkilemiş olabilir. Bizim bölgemizde saptadığımız oran çoğu çalışmayla benzerlik göstermektedir.

HIV pozitif hastalarda sıklıkla saptanan AIDS-tanımlayıcı maligniteler NHL, Kaposi Sarkomu, invaziv serviks kanseri (ISK)dir. Bununla birlikte bu hastalarda AIDS tanımlayıcı olmayan diğer maligniteler de görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda HIV pozitif hastalarda saptığımız malignitelerin çoğu AIDS tanımlayıcı malignitler olup tüm hastalar içinde %3, malignite gelişenler arasında

%63 oranında saptadık. Diğer çalışmalarda bu oranlar (sırasıyla tüm hastalar içinde ve malignite gelişenler arasında); Trabzon'da Ertunç ve arkadaşları %4 - %50 [126], İstanbul'da Aydın ve arkadaşları %2 - %72 [130], Avrupa ve Kuzey Amerika'da Trickey ve arkadaşları %3 - %49 [132], Asya'da Jiamsakul ve arkadaşları %1 - %45 [134] şeklinde bulunmuştur. ART dönemiyle birlikte HIV pozitif hastalarda beklenen ATM'lerin azalması ATOM'lerin artışı bazı çalışmalarda görülmüş olup bizim çalıştığımızda bu durum geçerli olmamıştır. Bunun nedeni de çalışmamızdaki retrospektif verilerin tarih olarak uzun dönemi kapsamaması olabilir.

Çalışmamızda ATM'ler içinde en sık NHL (%53), 2. sıklıkta KS (%35) ve en az İSK (%12) saptanmıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda sıklık sırası İstanbul'da Aydın ve arkadaşları NHL (%66) - KS (%34) (İSK hiç saptanmamış) [130], Trabzon'da Ertunç ve arkadaşları NHL (%50) - KS (%33) - İSK (%17) [126] şeklinde saptanmıştır. Dünya genelinde yapılan çalışmalardan Brezilya'da Tanaka ve arkadaşları KS (%53) - NHL (%34) - İSK (%13) [137], Romanya'da Gheorghită ve arkadaşları KS (%48) -NHL (%36) - İSK (%16) [138], Amerika'da Rihana ve arkadaşları sıklık sırasıyla NHL - KS - İSK [139], Asya ve Kuzey Amerika'da Trickey ve arkadaşları KS (%52) – NHL (%41) – İSK (%6) [132] şeklinde saptamışlardır. Bütün çalışmalarda ATM'ler arasında en az sıklıkla saptanan İSK olup, en sık saptanan malignite bazı çalışmalarda KS bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi NHL'dır. Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda malignite sıklık sırası çalışmamızla benzer şekilde bulunmuştur.

HIV enfeksiyonu ATM dışında birçok malignite için de risk faktörüdür ve AIDS-tanımlayıcı olmayan bu kanserlerin HIV pozitif hastalarda görülme sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda HIV pozitif hastalarda görülen en sık ATOM; anal kanser (n=2) ve akciğer kanseri (n=2) idi. Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda en sık saptanan maligniteler olarak Trabzon'da Ertunç ve arkadaşları intrakraniyal kitleler ve akciğer kanseri [126], İstanbul'da Aydın ve arkadaşları kolon kanseri ve akciğer kanseri [130] saptamışlardır. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ise en sık kanserler olarak Romanya'da Gheorghită ve arkadaşları meme kanseri ve anorektal karsinomlar [138], Çin'de Zhu ve arkadaşları akciğer kanseri ve intrakraniyal kitleler [131], Amerika'da Rihana ve arkadaşları anal kanser ve Hodgkin lenfoma [129], Asya ve Kuzey Amerika'da Trickey ve arkadaşları anal kanser ve Hodgkin lenfoma

[132], Malavi’de Horner ve arkadaşları meme kanseri ve özefagus kanseri [140] olarak saptamışlardır. Çalışmamızda en sık saptığımız akciğer kanseri ve anal kanser diğer çalışmaların çoğunda da sık saptanan maligniteler arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda HIV pozitif hastalarda malignite oluşumu için ileri yaş (>50) ve düşük CD4+ T lenfosit sayısı (<200 hücre/mm³) anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda malignite gelişimi ile İstanbul’da Aydın ve arkadaşları da yaş ve düşük CD4+ T lenfosit sayısı [128], Amerika’da Engels ve arkadaşları düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile [134], Batı Afrika’da Tchounga ve arkadaşları geç başvuru, erkek cinsiyet, CD4+ T lenfosit sayısının 500 hücre/μl’den az olması, yüksek plazma viral yükü, hemogloblin oranının 8 g/dl’den az olması ve vücut kitle indeksinin 18 kg/m²’den az olması ile ilişkili bulmuşlardır [141]. Diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda ortak olarak malignite gelişimi ile düşük CD4+ T lenfosit sayısı ilişkili bulunmuştur.

HIV pozitif hastalarda cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyon hastalıklarının da insidansı artmıştır. Sifiliz, HBV, HCV ve HPV ile koenfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların %31’inde koenfeksiyon tespit ettik, bunların da %21’i sifiliz, %9’u HPV, %4’ü HBV, %0,4’ü HCV idi. Yapılan diğer çalışmalarda HIV pozitif hastalarda sifiliz oranını Türkiye’de İstanbul’da Köksal ve arkadaşları %19 [142], ülkenin 7 bölgesinde Sarıgül ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada %8 [143], Ankara’da Özdemir ve arkadaşları %3 [112], diğer ülkelerden Brezilya’da Amorim ve arkadaşları %4 [125], Brezilya’da Moreira ve arkadaşları %9 [144] bulmuşlardır. Genel itibariyle çalışmamızdaki sifiliz prevelansı diğer çalışmalardan yüksek olup aynı bölgede yapılan İstanbul çalışması ile benzer saptanmıştır. Çalışmamızda bu oran sifiliz antikoruna ile birlikte VDRL pozitifliği saptanan aktif enfeksiyonu olan hastaları (%13) ve sadece antikor pozitifliği olup VDRL negatif sifiliz geçirilme öyküsü olanları (%8) da dahil ettiğimizden yüksek çıkmış olabilir. Diğer çalışmalarda HBV ve HCV koenfeksiyon prevelansları Türkiye’de ülke genelinde Sayan ve arkadaşları %3 HBV, %0,5 HCV [145] ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda Brezilya’da Amorim ve arkadaşları %2 HBV %4 HCV [125], Tayvan’da Lee ve arkadaşları %9 HBV, %5 HCV [129], Nijerya’da Nnakenyi ve arkadaşları %8 HBV, %4 HCV [146], Brezilya’da Moreira ve arkadaşları %13 HCV , %0,5 HBV [144], Sahraaltı Afrika’da Barth ve arkadaşları

%15 HBV, %7 HCV [147], Amerika’da Buskin ve arkadaşları %11 HBV %18 HCV [148] saptamışlardır. Bizim verilerimiz Türkiye’de yapılan çalışma ile benzer olup diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda özellikle HCV koenfeksiyonu çok daha yüksektir. Bu durum ülkemizin HCV açısından düşük-orta endemik bölge olmasından, damar içi madde kullanımının çalışmamıza katılan hastalarda az sayıda görülmesinden (madde kullanımı %5) dolayı olabilir. HPV koenfeksiyon oranı Brezilya’da Moreira ve arkadaşları %10 [144], Güneydoğu ABD’de Ye ve arkadaşları %23 [150] saptamış olup bizim verilerimizden yüksektir. Bunun nedeni de hastaları taramadaki eksiklik, asemptomatik olan hastaların şikayetlerini dile getirmemeleri, meslektaşlarımızın bu hastalarda girişimsel işlem yapmaktan kaçınması olabilir.

FE ve maligniteler ART dönemine rağmen HIV/AIDS hastalarında mortalitenin en sık nedenidir. AIDS’e bağlı mortalite dünya çapında azalmaktayken ülkemizde Teker tarafından yapılan çalışmada arttığı gösterilmiştir [148]. Çalışmamızda takip ettiğimiz hastalarda mortalite oranını %4,8 saptadık. Bu oranı Ankara’da Çerçi ve arkadaşları %11 [111], Ankara’da Özdemir ve arkadaşları %31 [112], Kore’de Kim ve arkadaşları %2 [117], Tayvan’da Lee ve arkadaşları %4 [116], Kolombiya’da Barreneche ve arkadaşları %5 [151], Amerika’da Sezgin ve arkadaşları %4 [152] olarak saptanmıştır. HIV pozitif hastaların %3,5’inde (%2 FE, %1 ATM) ölüm fırsatçı enfeksiyon ve maligniteler nedeniyle gerçekleşmiştir. Bu oran Trabzon bölgesinde Ertunç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %11 [124], Kapodokya’da Alp ve arkadaşları tarafından %12 [113] saptanmıştır. En sık ölüm nedenleri olarak lenfoma, kriptokokkoz ve TB enfeksiyonu saptanmıştır. Çalışmamızda fırsatçı enfeksiyon gelişenlerin %9’unda, ATM gelişenlerin %41’inde ölüm gerçekleşmiştir. Etiyopya’da Solomon ve arkadaşları FE gelişenlerin %16’sında [119], Tayvan’da Lee ve arkadaşları %18’inde [116] ölüm saptamışlardır. İstanbul’da Aydın ve arkadaşları malignite gelişenlerin %31’inde ölüm saptamış olup, en sık nedeni bakteriyel menenjit, pulmoner TB ve pnömoni olarak belirlemişlerdir [130]. Saptadığımız mortalite oranı Türkiye’de yapılan diğer çalışmalara göre oldukça düşük bulunmuştur. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla daha benzer olup Amerika ve Kore çalışmasından daha yüksek mortalite oranı

saptamış bulunmaktayız. Bunun nedeni bu gelişmiş ülkelere göre hastalarımızın farkındalığının daha az bulunması ve geç başvurusu olabilir.



6. SONUÇ

HIV pozitif hastalarda Antiretroviral tedavi (ART) çağı ile birlikte mortalite ve morbidite azalmasına rağmen, ülkemizde hala fırsatçı enfeksiyon (FE) ve maligniteler HIV/AIDS hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden olmaya devam etmektedir. Ayrıca bu FE ve maligniteler hastanede uzun süreli servis ve YBÜ yatışlarına, yüksek maliyetlere neden olmaktadır. FE ve malignitelerin önlemenin yolu hastaların olabildiğinde erken tanı almasını sağlamak ve tanı aldıktan sonra en kısa zamanda ART başlanarak ilaçların düzenli kullanılmasının önemi hakkında bilgilendirerek tedaviye ve takibe uyumu artırmaktır. Ülkemizde hala toplumsal önyargı, damgalanma korkusu ve bilgisizlik nedeniyle HIV enfekte hastalar ileri evrede başvurmaktadır. Bu konuda toplumda öncelikle HIV bulaşının önlenmesi-korunma, HIV-enfekte bireylerde de erken tanı ve tedavi için HIV enfeksiyonu farkındalığını arttırmak adına ulusal bilgilendirme etkinliklerine ve eğitimlerine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. UNAIDS, UNAIDS DATA 2020. [https:// www.unaids.org /sites/default/files /media_ asset/2020_aids-data-book_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf) adresindemevcuttur (ErişimtarihiAralık 2020).
2. TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Başkanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, HIV/AIDS srveyans verileri 2021
3. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune DeficSyndr.* 2006 Sep;43(1):27-34. doi: 10.1097/01.qai.0000233310.90484.16. PMID: 16878047.
4. Mirani G, Williams PL, Chernoff M, Abzug MJ, Levin MJ, Seage GR 3rd, Oleske JM, Purswani MU, Hazra R, Traite S, Zimmer B, Van Dyke RB; IMPAACT P1074 Study Team. Changing Trends in Complications and Mortality Rates Among US Youth and Young Adults With HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2015 Dec 15;61(12):1850-61. doi: 10.1093/cid/civ687. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26270680; PMCID: PMC4657532.
5. UNAIDS, UNAIDS DATA (2019) Available at [https:// www.unaids.org /sites/ default/files/ media_ asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf)
6. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26192873; PMCID: PMC4569751.
7. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, Carey CL, Chen F, Dao S, Florence E, Sanz J, Emery S; INSIGHT START Study Group. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS.* 2017 Apr 24;31(7):953-963. doi: 10.1097/QAD.0000000000001417. PMID: 28121710; PMCID: PMC5373969.
8. Varmus H. Retroviruses. *Science.* 1988 Jun 10;240(4858):1427-35. doi: 10.1126/science.3287617. PMID: 3287617.
9. Redrawn with permission from Constantine NT, Saville RD, Dax EM. Retroviral Testing and Quality Assurance: Essentials for Laboratory Diagnosis. 2005, p 37.
10. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013 Jul;23(4):221-40. doi: 10.1002/rmv.1739. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23444290

11. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1):a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841. PMID: 22229120; PMCID: PMC3234451
12. Schmitt K, Curlin J, Remling-Mulder L, Moriarty R, Goff K, O'Connor S, Stenglein M, Marx P, Akkina R. Mimicking SIV chimpanzee viral evolution toward HIV-1 during cross-species transmission. *J Med Primatol.* 2020 Oct;49(5):284-287. doi: 10.1111/jmp.12485. Epub 2020 Aug 17. PMID: 33460210; PMCID: PMC8177655.
13. Greene WC. A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol.* 2007 Nov;37 Suppl 1:S94-102. doi: 10.1002/eji.200737441. Erratum in: *Eur J Immunol.* 2008 Jan;38(1):309. PMID: 17972351.
14. Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med.* 2003 Dec 11;349(24):2283-5. doi: 10.1056/NEJMp038194. PMID: 14668451.
15. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol.* 2005 Dec;34(4):233-44. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.004. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16198625.
16. Fiorentini S, Marini E, Caracciolo S, Caruso A. Functions of the HIV-1 matrix protein p17. *New Microbiol.* 2006 Jan;29(1):1-10. PMID: 16608119.
17. Li G, De Clercq E. HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016 Jun 29;80(3):679-731. doi: 10.1128/MMBR.00065-15. PMID: 27357278; PMCID: PMC4981665.
18. Melikyan GB. HIV entry: a game of hide-and-fuse? *Curr Opin Virol.* 2014 Feb;4:1-7. doi: 10.1016/j.coviro.2013.09.004. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24525288; PMCID: PMC4077273.
19. Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Oct 1;2(10):a006882. doi: 10.1101/cshperspect.a006882. PMID: 23028129; PMCID: PMC3475395.
20. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA integration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006890. doi: 10.1101/cshperspect.a006890. PMID: 22762018; PMCID: PMC3385939.
21. Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006924. doi: 10.1101/cshperspect.a006924. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Aug;2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a015420. PMID: 22762019; PMCID: PMC3385941.
22. Lackner AA, Lederman MM, Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Sep 1;2(9):a007005. doi: 10.1101/cshperspect.a007005. PMID: 22951442; PMCID: PMC3426821.
23. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Mar 30;342(13):921-9. doi: 10.1056/NEJM200003303421303. PMID: 10738050.

24. HIV /AIDS Tanı ve İzlem el kitabı, Bölüm IX, Temas öncesi ve temas sonrası profilaksi
25. Robb ML, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Nov;11(6):555-560. doi: 10.1097/COH.0000000000000316. PMID: 27716734; PMCID: PMC5642316.
26. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 1;45(4):445-8. doi: 10.1097/QAI.0b013e318074ef6e. PMID: 17514014.
27. van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1527-35. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833a3946. PMID: 20467289.
28. Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2020 Sep 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30725978.
29. Poorolajal J, Hooshmand E, Mahjub H, Esmailnasab N, Jenabi E. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health*. 2016 Oct;139:3-12. doi: 10.1016/j.puhe.2016.05.004. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27349729.
30. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMW RR*. 1992 18;41(RR-17):1-19
31. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS defining conditions. Bağlantı çintıklayın. (Erişim 31 Ağustos 2018)
32. Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, Rallón N. Elite controllers: A heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence*. 2020 Dec;11(1):889-897. doi: 10.1080/21505594.2020.1788887. PMID: 32698654; PMCID: PMC7549999.
33. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol*. 2019 Oct;38:31-36. doi: 10.1016/j.coviro.2019.05.010. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31252326.
34. Armut R. 1985. <http://www.nytimes.com/1985/03/03/us/aids-blood-test-to-be-available-in-2-to-6-weeks.html> Erişim tarihi: 26 Ocak 2016.
35. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Apr 4;23(4):249-53. doi: 10.1128/CVI.00053-16. PMID: 26936099; PMCID: PMC4820517.
36. Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, Ferrera C, Liska S, Myers R, Peel S, Swenson P, Gadelle S, Shriver MK. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol*. 2011 Dec;52 Suppl 1:S57-61. doi: 10.1016/j.jcv.2011.09.023. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21995929.

37. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. June 2014; Bağlantıçintıklayın. (Erişim 8 Ekim 2018).
38. Centers for Disease Control and Prevention. Technical update on HIV-1/2 differentiation assays. 2016; Bağlantıçintıklayın. (Erişim 16 Ekim 2018).
39. Agutu CA, Ngetsa CJ, Price MA, Rinke de Wit TF, Omosa-Manyonyi G, Sanders EJ, Graham SM. Systematic review of the performance and clinical utility of point of care HIV-1 RNA testing for diagnosis and care. PLoS One. 2019 Jun 27;14(6):e0218369. doi: 10.1371/journal.pone.0218369. PMID: 31246963; PMCID: PMC6597060.
40. Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. J Acquir Immune Defic Syndr (1988). 1989;2(2):114-24. PMID: 2495346.
41. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. J Infect Dis. 1992 Feb;165(2):352-63. doi: 10.1093/infdis/165.2.352. PMID: 1346152.
42. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2014. [Google Scholar]
43. Marsh K, Eaton JW, Mahy M, Sabin K, Autenrieth CS, Wanyeki I, Daher J, Ghys PD. Global, regional and country-level 90-90-90 estimates for 2018: assessing progress towards the 2020 target. AIDS. 2019 Dec 15;33 Suppl 3(Suppl 3):S213-S226. doi: 10.1097/ QAD .0000000000002355. PMID: 31490781; PMCID: PMC6919229.
44. García-Deltoro M. Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy after HIV Diagnosis. AIDS Rev. 2019;21(2):55-64. doi: 10.24875/AIDSRev.M19000027. PMID: 31332395.
45. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. HIV Med. 2017 Apr;18(4):256-266. doi: 10.1111/hiv.12421. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27578404.
46. Enfeksiyon ve Klinik Mikrobiyoloji, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar, Bölüm VIII Edinsell İmmün Yetmezlik Sendromu, Ayşe Wilke Topcu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay, 4. Baskı
47. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. Curr Opin Virol. 2016 Jun;18:50-6. doi: 10.1016/j.coviro.2016.03.004. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27023283.
48. ART of PLWH, EACS Guidelines version 9.1 october 2018 ,
49. World Health Organisation. *Global Tuberculosis Report*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2015.
50. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, Cresswell F, Miró JM, García-Basteiro AL. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. Arch Bronconeumol. 2020

- Jul;56(7):446-454. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2019.11.015. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932150.
51. DSÖ. 2013. *Küreseltüberkülozraporu* . DSÖ, Cenevre. [Google Akademik]
 52. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, Schecter GF, Daley CL, Schoolnik GK. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med*. 1994 Jun 16;330(24):1703-9. doi: 10.1056/NEJM199406163302402. PMID: 7910661.
 53. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Feb 26;5(7):a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871. PMID: 25722472; PMCID: PMC4484961.
 54. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 2005 Jan 15;191(2):150-8. doi: 10.1086/426827. Epub 2004 Dec 13. PMID: 15609223.
 55. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Mar;5(3):225-32. PMID: 11326821.
 56. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50 Suppl 3:S201-7. doi: 10.1086/651492. PMID: 20397949.
 57. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol*. 2017 Aug;86(2):76-82. doi: 10.1111/sji.12567. PMID: 28513865.
 58. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-20):1-58.
 59. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Bölüm 10, HIV enfeksiyonu ve tüberküloz birlikteliği
 60. Shibata S, Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir Investig*. 2019 May;57(3):213-219. doi: 10.1016/j.resinv.2019.01.009. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30824356.
 61. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1990 Jan 18;322(3):161-5. doi: 10.1056/NEJM199001183220304. PMID: 1967190.
 62. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other

- immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* 1984 May;100(5):663-71. doi: 10.7326/0003-4819-100-5-663. PMID: 6231873.
63. Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK, Siegelman SS. Pneumocystis carinii pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings. *Radiology.* 1990 Jun;175(3):711-4. doi: 10.1148/radiology.175.3.2343118. PMID: 2343118.
 64. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2011 Feb;5(1):41-59. doi: 10.1177/1753465810380102. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20736243; PMCID: PMC6886706.
 65. HIV /AIDS Tanı ve İzlem el kitabı, Bölüm VIII, Tüberküloz ve Hepatit dışı eşlik eden enfeksiyonlar ve yönetimi
 66. Marra CM. Central nervous system infection with Toxoplasma gondii. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:117-122. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00009-8. PMID: 29604970.
 67. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992 Aug;15(2):211-22. doi: 10.1093/clinids/15.2.211. PMID: 1520757.
 68. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop Parasitol.* 2016 Jul-Dec;6(2):129-135. doi: 10.4103/2229-5070.190817. PMID: 27722101; PMCID: PMC5048699.
 69. Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, de Silva NL, Fernando SD. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathog Glob Health.* 2017 Oct;111(7):333-342. doi: 10.1080/20477724.2017.1370528. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28948861; PMCID: PMC5694886.
 70. Gianella S, Massanella M, Wertheim JO, Smith DM. The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV. *J Infect Dis.* 2015 Sep 15;212(6):845-52. doi: 10.1093/infdis/jiv148. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748324; PMCID: PMC4548466.
 71. Steininger C, Puchhammer-Stöckl E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Clin Virol.* 2006 Sep;37(1):1-9. doi: 10.1016/j.jcv.2006.03.005. Epub 2006 May 3. PMID: 16675299.
 72. Freeman ML, Lederman MM, Gianella S. Partners in Crime: The Role of CMV in Immune Dysregulation and Clinical Outcome During HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Feb;13(1):10-9. doi: 10.1007/s11904-016-0297-9. PMID: 26810437; PMCID: PMC5079703.
 73. Jackson SE, Sedikides GX, Mason GM, Okecha G, Wills MR. Human Cytomegalovirus (HCMV)-Specific CD4⁺ T Cells Are Polyfunctional and Can Respond to HCMV-Infected Dendritic Cells *In Vitro*. *J Virol.* 2017 Feb 28;91(6):e02128-16. doi: 10.1128/JVI.02128-16. PMID: 28053099; PMCID: PMC5331818.
 74. Laovirojjanakul W, Thanathanee O. Opportunistic ocular infections in the setting of HIV. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Nov;29(6):558-565. doi: 10.1097/ICU.0000000000000531. PMID: 30169465.

75. Wons J, Kempen J, Garweg JG. HIV-induced Retinitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Nov 16;28(8):1259-1268. doi: 10.1080/09273948.2020.1808225. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966142.
76. Zhao M, Zhuo C, Li Q, Liu L. Cytomegalovirus (CMV) infection in HIV/AIDS patients and diagnostic values of CMV-DNA detection across different sample types. *Ann Palliat Med.* 2020 Sep;9(5):2710-2715. doi: 10.21037/apm-20-1352. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32819135.
77. de-la-Torre A. Virus-Induced Anterior Uveitis (VIAU) in Immunocompromised Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(5):807-817. doi: 10.1080/09273948.2018.1483519. PMID: 29969370.
78. Part VI opportunistic infections, EACS Guidelines version 10.1 october 2021
79. Mbopi-Keou FX, Robinson NJ, Mayaud P, Belec L, Brown DW. Herpes simplex virus type 2 and heterosexual spread of human immunodeficiency virus infection in developing countries: hypotheses and research priorities. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Mar;9(3):161-71. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00550.x. PMID: 12667248.
80. Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, de La Blanchardiere A, de Truchis P, Rabaud C, Rey D, Daneluzzi V, Ferret S, Lascaux AS, Hanslik T, Costagliola D, Launay O; French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4 Cohort). Incidence of herpes zoster in HIV-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 15;60(8):1269-77. doi: 10.1093/cid/ciu1161. Epub 2015 Jan 18. PMID: 25601456.
81. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Oct 1;40(2):169-74. doi: 10.1097/01.qai.0000178408.62675.b0. PMID: 16186734.
82. Calabrò ML, Sarid R. Human Herpesvirus 8 and Lymphoproliferative Disorders. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 Nov 1;10(1):e2018061. doi: 10.4084/MJHID.2018.061. PMID: 30416693; PMCID: PMC6223575.
83. Lima MD, Braz-Silva PH, Pereira SM, Riera C, Coelho AC, Gallottini M. Oral and cervical HPV infection in HIV-positive and HIV-negative women attending a sexual health clinic in São Paulo, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jul;126(1):33-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.01.017. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24792407.
84. Meloni A, Pilia R, Campagna M, Usai A, Masia G, Caredda V, Coppola RC. Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *J Public Health Res.* 2014 Mar 26;3(1):157. doi: 10.4081/jphr.2014.157. PMID: 25170506; PMCID: PMC4140382.
85. Badial RM, Dias MC, Stuari B, Melli PPDS, Quintana SM, Bonfim CMD, Cordeiro JA, Rabachini T, Calmon MF, Provazzi PJS, Rahal P. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection.

- Medicine (Baltimore). 2018 Apr;97(14):e9545. doi: 10.1097/MD.00000000000009545. PMID: 29620669; PMCID: PMC5902291.
86. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jan;17(1):37-51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219338; PMCID: PMC7678594.
 87. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*. 1993 Apr;187(1):233-40. doi: 10.1148/radiology.187.1.8451420. PMID: 8451420.
 88. Chopra S, Arora U. Skin and Mucocutaneous Manifestations: Useful Clinical Predictors of HIV/AIDS. *J Clin Diagn Res*. 2012 Dec;6(10):1695-8. doi: 10.7860/JCDR/2012/4615.2633. Epub 2012 Dec 15. PMID: 23373031; PMCID: PMC3552207.
 89. Ambe NF, Longdoh NA, Tebid P, Bobga TP, Nkfusai CN, Ngwa SB, Nsai FS, Cumber SN. The prevalence, risk factors and antifungal sensitivity pattern of oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Kumba District Hospital, South West Region, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2020 May 19;36:23. doi: 10.11604/pamj.2020.36.23.18202. PMID: 32774600; PMCID: PMC7392032.
 90. Meira HC, De Oliveira BM, Pereira IF, Naves MD, Mesquita RA, Santos VR. Oral candidiasis: A retrospective study of 276 Brazilian patients. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017 Sep-Dec;21(3):351-355. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_77_16. PMID: 29391707; PMCID: PMC5763855.
 91. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873-881. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30243-8. Epub 2017 May 5. PMID: 28483415; PMCID: PMC5818156.
 92. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan 2;57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18. PMID: 30257903; PMCID: PMC6322457.
 93. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE; National Institutes of Health; Centers for Disease Control and Prevention; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1308-11. doi: 10.1093/cid/ciu094. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24585567; PMCID: PMC3982842.
 94. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, Hayes M, Jaffar S, Harrison T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a

- prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jun 1;51(2):130-4. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181a56f2e. PMID: 19365271.
95. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Kleven RM, Jones JL, Sullivan PS. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1253-7. doi: 10.1086/317452. Epub 2000 Nov 6. PMID: 11073760.
 96. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Mar 7;324(10):654-62. doi: 10.1056/NEJM199103073241003. PMID: 1994248.
 97. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27365388; PMCID: PMC4967602.
 98. Myint T, Leedy N, Villacorta Cari E, Wheat LJ. HIV-Associated Histoplasmosis: Current Perspectives. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020 Mar 19;12:113-125. doi: 10.2147/HIV.S185631. PMID: 32256121; PMCID: PMC7090190.
 99. Ampel NM. Combating opportunistic infections: coccidioidomycosis. *Expert OpinPharmacother*. 2004 Feb;5(2):255-61. doi: 10.1517/14656566.5.2.255. PMID: 14996623.
 100. Logan C, Beadsworth MB, Beeching NJ. HIV and diarrhoea: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Oct;29(5):486-94. doi: 10.1097/QCO.0000000000000305. PMID: 27472290.
 101. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med*. 1996 Feb 15;124(4):429-41. doi: 10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00008. PMID: 8554253.
 102. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, Ellis DS, Müller A, Counihan HM, Hayes PJ, Gazzard BG. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Oct 1;25(2):124-9. doi: 10.1097/00042560-200010010-00006. PMID: 11103042.
 103. Adhanom G, Gebreegziabiher D, Weldu Y, GebreyesusWasihun A, Araya T, Legese H, Lopes BS, Saravanan M. Species, Risk Factors, and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Bacterial Isolates from HIV-Infected Patients Suspected to Have Pneumonia in Mekelle Zone, Tigray, Northern Ethiopia. *Biomed Res Int*. 2019 May 5;2019:8768439. doi: 10.1155/2019/8768439. PMID: 31192259; PMCID: PMC6525850.
 104. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(6):587-603. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04781.x. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21777262.

105. Mattson, Christine L., et al. "Increased sexually transmitted disease testing among sexually active persons receiving medical care for human immunodeficiency virus infection in the United States, 2009–2013." *Clinical Infectious Diseases* 64.5 (2017): 629-634.
106. Agmon-Levin N, Elbirt D, Asher I, Gradestein S, Werner B, Sthoeger Z. Syphilis and HIV co-infection in an Israeli HIV clinic: incidence and outcome. *Int J STD AIDS*. 2010 Apr;21(4):249-52. doi: 10.1258/ijsa.2009.009011. PMID: 20378895.
107. Sellati, Timothy J., et al. "Virülan Treponema pallidum, lipoprotein vesentetiklipopeptitler, insanmonositleriüzerinde CCR5'i indüklerveinsanimmünyetmezlikvirüsü tip 1 ileenfeksiyonakarşıduyarlılıklarınıarttırır." *BulaşıcıhastalıklarDergisi* 181.1 (2000): 283-293.
108. Tedaldi E, Peters L, Neuhaus J, Puoti M, Rockstroh J, Klein MB, Dore GJ, Mocroft A, Soriano V, Clotet B. Opportunistic disease and mortality in patients coinfectd with hepatitis B or C virus in the strategic management of antiretroviral therapy (SMART) study. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1468-1475. [Cited in This Article: 2]
109. Ward, M., et al. "1993, HIV enfeksiyonu için gözden geçirilmiş sınıflandırma sistemi ve ergenler ve yetişkinler arasında AIDS için genişletilmiş gözetim vaka tanımı." *MMWR tavsiyeleriveraporları* 41 (1992): 1-19
110. Borges AH, Dubrow R, Silverberg MJ. Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jan;9(1):34-40. doi: 10.1097/COH.0000000000000025. PMID: 24225382; PMCID: PMC3992916.
111. Çerçi P, İnkaya AÇ, Alp Ş, Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS'li 255 olgunundeğerlendirmesi: Hacettepekohortu, Ankara [Evaluation of 255 HIV/AIDS cases: Hacettepe cohort, Ankara, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2016 Jan;50(1):94-103. Turkish. doi: 10.5578/mb.10610. PMID: 27058333.
112. Ozdemir B, Yetkin MA, Bastug A, But A, Aslaner H, Akinci E, Bodur H. Evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory features and mortality of 144 HIV/AIDS cases in Turkey. *HIV Clin Trials*. 2018 Apr;19(2):69-74. doi: 10.1080/15284336.2018.1453990. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29566585.
113. Alp E, Bozkurt I, Doğanay M. KapadokyaBölgesindeTakipEdilen HIV/AIDS HastalarınınEpidemiyolojikveKlinikÖzellikleri: 18 YıllıkDeneyim [Epidemiological and clinical characteristics of HIV/AIDS patients followed-up in Cappadocia region: 18 years experience]. *Mikrobiyol Bul*. 2011 Jan;45(1):125-36. Turkish. PMID: 21341167.
114. Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, Park DW, Song JY, Kim SW, Choi JY, Kim JM, Han SH, Lee JS, Choi BY, Lee JS, Kim SS, Kee MK, Kang MW, Kim SI. Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter-nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013. *Korean J Intern Med*. 2016 Sep;31(5):953-60. doi: 10.3904/kjim.2014.322. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27117317; PMCID: PMC5016273.

115. Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Nazlican O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials*. 2011 Mar-Apr;12(2):104-8. doi: 10.1310/hct1202-104. PMID: 21498153.
116. Lee CY, Tseng YT, Lin WR, Chen YH, Tsai JJ, Wang WH, Lu PL, Tsai HC. AIDS-related opportunistic illnesses and early initiation of HIV care remain critical in the contemporary HAART era: a retrospective cohort study in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 28;18(1):352. doi: 10.1186/s12879-018-3251-1. PMID: 30055564; PMCID: PMC6064097.
117. Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, Park DW, Song JY, Kim SW, Choi JY, Kim JM, Han SH, Lee JS, Choi BY, Lee JS, Kim SS, Kee MK, Kang MW, Kim SI. Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter-nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013. *Korean J Intern Med*. 2016 Sep;31(5):953-60. doi: 10.3904/kjim.2014.322. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27117317; PMCID: PMC5016273.
118. Pang W, Shang P, Li Q, Xu J, Bi L, Zhong J, Pei X. Prevalence of Opportunistic Infections and Causes of Death among Hospitalized HIV-Infected Patients in Sichuan, China. *Tohoku J Exp Med*. 2018 Mar;244(3):231-242. doi: 10.1620/tjem.244.231. PMID: 29563388.
119. Solomon FB, Angore BN, Koyra HC, Tufa EG, Berheto TM, Admasu M. Spectrum of opportunistic infections and associated factors among people living with HIV/AIDS in the era of highly active anti-retroviral treatment in Dawro Zone hospital: a retrospective study. *BMC Res Notes*. 2018 Aug 20;11(1):604. doi: 10.1186/s13104-018-3707-9. PMID: 30126450; PMCID: PMC6102885.
120. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, Silverberg MJ, Goedert JJ, Sterling TR, Althoff KN, Martin JN, Burkholder G, Gandhi N, Samji H, Patel P, Rachlis A, Thorne JE, Napravnik S, Henry K, Mayor A, Gebo K, Gange SJ, Moore RD, Brooks JT; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis*. 2016 Sep 15;214(6):862-72. doi: 10.1093/infdis/jiw085. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27559122; PMCID: PMC4996145.
121. Dereje N, Moges K, Nigatu Y, Holland R. Prevalence And Predictors Of Opportunistic Infections Among HIV Positive Adults On Antiretroviral Therapy (On-ART) Versus Pre-ART In Addis Ababa, Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2019 Oct 4;11:229-237. doi: 10.2147/HIV.S218213. PMID: 31632155; PMCID: PMC6789429.
122. Kouanfack OSD, Kouanfack C, Billong SC, Cumber SN, Nkfusai CN, Bede F, Wepngong E, Hubert C, Nguetack-Tsague G, Singwe MN. Epidemiology of Opportunistic Infections in HIV Infected Patients on Treatment in Accredited HIV Treatment Centers in Cameroon. *Int J MCH AIDS*. 2019;8(2):163-172. doi: 10.21106/ijma.302. Epub 2019 Dec 18. PMID: 32257607; PMCID: PMC7099574.

123. 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 Nov;30(13):1284-1289. doi: 10.1177/0956462419866326. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31674885.
124. Chepkondol GK, Jolly PE, Yatich N, Mbowe O, Jaoko WG. Types and prevalence of HIV-related opportunistic infections/conditions among HIV-positive patients attending Kenyatta National Hospital in Nairobi, Kenya. *Afr Health Sci*. 2020 Jun;20(2):615-624. doi: 10.4314/ahs.v20i2.9. PMID: 33163022; PMCID: PMC7609085.
125. Amorim LT, Schlemper Junior BR. HIV/AIDS in small cities in Midwest Santa Catarina, south of Brazil: Clinical and epidemiological aspects, opportunistic infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Jun 6;52:e20180430. doi: 10.1590/0037-8682-0430-2018. PMID: 31188912.
126. Ertunc B, Kaya S, Koksai I. Clinico-Epidemiological Analysis of HIV/AIDS Patients. *Eurasian J Med*. 2016 Oct;48(3):157-161. doi: 10.5152/eurasianjmed.2016.15203. PMID: 28149137; PMCID: PMC5268594.
127. Álvarez Barreneche MF, Restrepo Castro CA, Hidrón Botero A, Villa Franco JP, Trompa Romero IM, Restrepo Carvajal L, Eusse García A, Ocampo Mesa A, Echeverri Toro LM, Porras Fernández de Castro GP, Ramírez Rivera JM, Agudelo Restrepo CA. Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia. *AIDS Res Ther*. 2017 Nov 13;14(1):60. doi: 10.1186/s12981-017-0186-3. PMID: 29132400; PMCID: PMC5683524.
128. Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-Lule J, Wamani H, Nakku-Joloba E, Makumbi F. Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Res Notes*. 2016 Dec 7;9(1):501. doi: 10.1186/s13104-016-2317-7. PMID: 27927247; PMCID: PMC5142427.
129. Lee CY, Wu PH, Lu PL, Tsai HC. Changing Spectrum of Opportunistic Illnesses among HIV-Infected Taiwanese Patients in Response to a 10-Year National Anti-TB Programme. *J Clin Med*. 2019 Feb 1;8(2):163. doi: 10.3390/jcm8020163. PMID: 30717133; PMCID: PMC6406803.
130. Aydın OA, Gunduz A, Sargin F, Mete B, Karaosmanoglu HK, Sevgi DY, Yemisen M, Durdu B, Dokmetas I, Tabak F; ACTHIV-IST (Action Against HIV in Istanbul) Study Group. Prevalence and mortality of cancer among people living with HIV and AIDS patients: a large cohort study in Turkey. *East Mediterr Health J*. 2020 Mar 24;26(3):276-282. doi: 10.26719/emhj.19.030. PMID: 32281636.
131. Zhu W, Mao Y, Tang H, McGoogan JM, Zhang ZF, Detels R, He N, Wu Z. Spectrum of malignancies among the population of adults living with HIV infection in China: A nationwide follow-up study, 2008-2011. *PLoS One*. 2019 Jul 25;14(7):e0219766. doi: 10.1371/journal.pone.0219766. PMID: 31344059; PMCID: PMC6657846.

132. Trickey A, May MT, Gill MJ, Grabar S, Vehreschild J, Wit FWNM, Bonnet F, Cavassini M, Abgrall S, Berenguer J, Wyen C, Reiss P, Grabmeier-Pfistershammer K, Guest JL, Shepherd L, Teira R, d'Arminio Monforte A, Del Amo J, Justice A, Costagliola D, Sterne JAC. Cause-specific mortality after diagnosis of cancer among HIV-positive patients: A collaborative analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3134-3146. doi: 10.1002/ijc.32895. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32003460; PMCID: PMC7187452.
133. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, Hall HI, Jacobson E, Engels EA. Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med*. 2018 Jun 19;168(12):866-873. doi: 10.7326/M17-2499. Epub 2018 May 8. PMID: 29801099; PMCID: PMC6329294.
134. Jiamsakul A, Polizzotto M, Wen-Wei Ku S, Tanuma J, Hui E, Chaiwarith R, Kiertiburanakul S, Avihingasanon A, Yuniastuti E, Kumarasamy N, Ly PS, Pujari S, Ditangco R, Do CD, Merati TP, Kantipong P, Zhang F, Van Nguyen K, Kamarulzaman A, Choi JY, Sim BLH, Ng OT, Ross J, Wong W. Brief Report: Malignancies in Adults Living With HIV in Asia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Mar 1;80(3):301-307. doi: 10.1097/QAI.0000000000001918. PMID: 30531303; PMCID: PMC6375805.
135. García-Abellán J, Del Río L, García JA, Padilla S, Vivancos MJ, Del Romero J, Asensi V, Hernando A, García-Fraile L, Masiá M, Gutiérrez F; la Cohorte de la Red Nacional de Sida (CoRIS). Risk of cancer in HIV-infected patients in Spain, 2004-2015. The CoRIS cohort study. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019 Oct;37(8):502-508. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2018.11.011. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30679001.
136. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, Grigg R, Hylton T, Pawlish KS, McNeel TS, Goedert JJ. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*. 2008 Jul 1;123(1):187-94. doi: 10.1002/ijc.23487. PMID: 18435450.
137. Tanaka LF, Latorre MDRD, Gutierrez EB, Heumann C, Herberinger KH, Froeschl G. Trends in the incidence of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers in people living with AIDS: a population-based study from São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS*. 2017 Oct;28(12):1190-1198. doi: 10.1177/0956462417692924. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28178892.
138. Gheorghită V, Conea IF, Radu AMC, Ștefan I, Mărdărescu M, Petrea S, Streinu-Cercel A. Epidemiological trends and therapeutic challenges of malignancies in adult HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in a tertiary hospital from Romania: An observational retrospective study. *J Infect Public Health*. 2019 Mar-Apr;12(2):182-189. doi: 10.1016/j.jiph.2018.09.011. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30344102.
139. Rihana N, Nanjappa S, Sullivan C, Velez AP, Tienchai N, Greene JN. Malignancy Trends in HIV-Infected Patients Over the Past 10 Years in a Single-Center Retrospective Observational Study in the United States. *Cancer Control*. 2018 Jan-Dec;25(1):1073274818797955. doi: 10.1177/1073274818797955. PMID: 30185062; PMCID: PMC6128080.

140. Horner MJ, Chasimpha S, Spoerri A, Edwards J, Bohlius J, Tweya H, Tembo P, Nkhambule F, Phiri EM, Miller WC, Malisita K, Phiri S, Dzamalala C, Olshan AF, Gopal S. High Cancer Burden Among Antiretroviral Therapy Users in Malawi: A Record Linkage Study of Observational Human Immunodeficiency Virus Cohorts and Cancer Registry Data. *Clin Infect Dis*. 2019 Aug 16;69(5):829-835. doi: 10.1093/cid/ciy960. PMID: 30452634; PMCID: PMC6773978.
141. Tchounga B, Ekouevi DK, Balestre E, Dabis F. Mortality and survival patterns of people living with HIV-2. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Sep;11(5):537-544. doi: 10.1097/COH.0000000000000299. PMID: 27254747; PMCID: PMC5055442.
142. Köksal MO, Beka H, Evlice O, Çiftçi S, Keskin F, Başaran S, Akgül B, Eraksoy H, Ağaçfıdan A. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. *Rev Argent Microbiol*. 2020 Oct-Dec;52(4):266-271. doi: 10.1016/j.ram.2020.01.002. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178940
143. Sarigül F, Sayan M, İnan D, Deveci A, Ceran N, Çelen MK, Çağatay A, Özdemir HÖ, Kuşcu F, Karagöz G, Heper Y, Karabay O, Dokuzoğuz B, Kaya S, Erben N, Karaoğlu İ, Ersöz GM, Günel Ö, Hatipoğlu Ç, Kutlu SS, Akbulut A, Saba R, Şener A, Büyüktuna SA. Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: a retrospective multicentre study. *Cent Eur J Public Health*. 2019 Sep;27(3):223-228. doi: 10.21101/cejph.a5467. PMID: 31580558.
144. Moreira M, Ramos A, Netto EM, Brites C. Characteristics of co-infections by HCV and HBV among Brazilian patients infected by HIV-1 and/or HTLV-1. *Braz J Infect Dis*. 2013 Nov-Dec;17(6):661-6. doi: 10.1016/j.bjid.2013.04.009. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24029434.
145. Sayan M, Özgüler M, SarigülYıldırım F, Yıldırım T, Gündüz A, Dokuzoğuz B, Çelen MK, İnan D, Heper Y, Ersöz G, Karaoğlu İ, Ceran N, Deveci A, Öztürk S, SayınKutlu S, ÖzkanÖzdemir H, Akbulut A, Yazıcı S, Şener A, Çağatay A, Ünal S. Molecular Identification of HIV-1 in the Presence of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Co-infections. *Balkan Med J*. 2020 Apr 10;37(3):125-130. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2019.5.89. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32106666; PMCID: PMC7161615.
146. Nnakenyi ID, Uchechukwu C, Nto-Ezimah U. Prevalence of hepatitis B and C virusco-infection in HIV positivepatientsattending a healthinstitution in southeastNigeria. *AfrHealthSci*. 2020 Jun;20(2):579-586. doi: 10.4314/ahs.v20i2.5. PMID: 33163019; PMCID: PMC7609124.
147. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, Hoepelman AI. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010 Dec;14(12):e1024-31. doi: 10.1016/j.ijid.2010.06.013. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20870439.
148. Buskin SE, Barash EA, Scott JD, Aboulafia DM, Wood RW. Hepatitis B and C infection and liver disease trends among human immunodeficiency virus-infected individuals. *World J*

- Gastroenterol. 2011 Apr 14;17(14):1807-16. doi: 10.3748/wjg.v17.i14.1807. PMID: 21528052; PMCID: PMC3080714.
149. Ye Y, Burkholder GA, Wiener HW, Griffin R, Aslibekyan S, Fry K, Khan A, Shrestha S. Comorbidities associated with HPV infection among people living with HIV-1 in the southeastern US: a retrospective clinical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020 Feb 14;20(1):144. doi: 10.1186/s12879-020-4822-5. PMID: 32059635; PMCID: PMC7023731.
 150. Teker AG. AIDS-related deaths in Turkey between 2009 and 2018. *Epidemiol Infect.* 2021 Jul 2;149:e191. doi: 10.1017/S0950268821001539. PMID: 34210379; PMCID: PMC8377769. (5)
 151. Álvarez Barreneche MF, Restrepo Castro CA, Hidrón Botero A, Villa Franco JP, Trompa Romero IM, Restrepo Carvajal L, Eusse García A, Ocampo Mesa A, Echeverri Toro LM, Porras Fernández de Castro GP, Ramírez Rivera JM, Agudelo Restrepo CA. Hospitalization causes and outcomes in HIV patients in the late antiretroviral era in Colombia. *AIDS Res Ther.* 2017 Nov 13;14(1):60. doi: 10.1186/s12981-017-0186-3. PMID: 29132400; PMCID: PMC5683524.
 152. Sezgin E, Van Natta ML, Thorne JE, Puhan MA, Jabs DA; Longitudinal Studies of the Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Secular trends in opportunistic infections, cancers and mortality in patients with AIDS during the era of modern combination antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2018 Jul;19(6):411-419. doi: 10.1111/hiv.12609. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29573311; PMCID: PMC7063834.