



T.C

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HIV POZİTİF HASTALARDA IMMUN YENİDEN YAPILANMA
INFLAMATUAR SENDROM (IRIS) GELİŞMESİNDEKİ RİSK
FAKTÖRLERİ**

DR. DİLAN BAYGELDİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HIV POZİTİF HASTALARDA IMMUN YENİDEN YAPILANMA
INFLAMATUAR SENDROM (IRIS) GELİŞMESİNDEKİ RİSK
FAKTÖRLERİ

DR. DİLAN BAYGELDİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÇİĞDEM MERMUTLUOĞLU

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda büyük katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Kemal Çelen'e,

Uzmanlık eğitimimde olan katkılarından, nezaketi ve anlayışı için sayın danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Mermutluoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim yanımda olan bilgi ve birikimini paylaşarak bizlere iyi hekim olmayı öğreten sayın hocam Prof. Dr. Saim Dayan'a,

Bizlere okumamız gerektiğini hatırlatan ve engin bilgisi ile buna teşvik eden sayın hocam Prof. Dr. Recep Tekin'e,

Tez yazarken katkılarından dolayı Dr. Yakup Demir'e,

Birlikte uzun bir asistanlık süreci yaşadığımız ve tanıdığımıza memnun olduğum asistan arkadaşlarıma , klinik hemşire ve tüm personeline teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca anneme ve babama bugünlere gelmemdeki büyük katkılarından ve hep hissettiğim sonsuz sevgilerinden dolayı teşekkür eder daima yanımda olmalarını temenni ederim.

Hayatımıza harika çocukları Elif, Cemre ve Beren ile neşe katan ablam Yekta'ya her zaman yanımda olduğu ve çok iyi bir dost olduğu için teşekkür ederim.

DR. DİLAN BAYGELDİ

DİYARBAKIR-2023

ÖZET

Amaç:

Immun yeniden yapılanma enflamatuvar sendromu (IRIS), human immunodeficiency virüs (HIV) ile enfekte olup Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) gelişen bireylerde antiretroviral tedavinin (ART) başlanması ile özellikle ilk 6 ayda meydana gelen, immun sistemin yeniden aktive olması ile bireyde daha önce olan fakat klinik belirti vermeyen fırsatçı bir enfeksiyonun lokal veya sistemik enflamatuvar bulgularla ortaya çıkmasıdır. IRIS'in klinik prezentasyonları; Mycobacterium avium kompleksi lenfadeniti, Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu pnömöni ve santral sinir sistemi enfeksiyonun paradoksal alevlenmeleri, Cryptococcus neoformans menenjit ve sitomegalovirüs üveitinin paradoksal alevlenmesi gibi farklı kliniklerdir. Klinisyen, HIV ile enfekte hastalarda ART başlarken zaman zaman IRIS gelişmesinde çekinmekte ve öngörmekte zorlanmaktadır. Bu tez çalışmamızda; yaş, cinsiyet, ART başlangıcında ve ART'nin 1. ve 3. ayında CD4+ sayısı, ART başlangıcında ve ART'nin 1. ve 3. ayında viral yük miktarı, madde kullanım öyküsü, diyabetes mellitus varlığı ve Purified Protein Derivative of Tuberculin (PPD) sayısal değeri bakılarak hastalarda IRIS gelişiminde risk faktörleri değerlendirdik. Böylece ART başlarken hangi hastada riskin yüksek olacağının öngörülebilirliğinin güçlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod:

Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik ve Poliklinik'e 1 Ocak 2010-1 Ekim 2021 tarihleri arasında başvurmuş, HIV/AIDS açısından kesin tanı almış ve en az bir defa takibe gelmiş 18 yaş ve üzeri tüm hastalar dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen 204 hastanın verileri, hastane bilgi sistemi taranarak elde edilmiştir. Hastaların tanı anındaki; yaş, cinsiyet, başlangıç CD4+ sayısı, başlangıç viral yük, madde kullanım öyküsü, diyabetes mellitus varlığı, PPD sayısal değeri ve tedavinin 1. ve 3. ayındaki

HIV RNA ve CD4+ sayısı tekrar bakıldı ve 3 aylık süreçte IRIS gelişiminde bu faktörlerin ne kadar etkili olduğu belirlenmeye çalışıldı.

Bulgular:

IRIS kliniği gelişen ve gelişemeyen hasta gruplarında bakılan; yaş ($p=0,793$), cinsiyet ($p=0,419$), madde kullanım öyküsü ($p=0,838$), diyabetes mellitus varlığı ($p=0,326$), PPD sayısal değeri ($p=0,501$) ve 3. ay CD4 + değeri ($p=0,302$) IRIS gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Başlangıç aşamasındaki, 1. ayda ve 3. aydaki HIV RNA sayısı ($p=0,001$) ve yine başlangıç aşamasındaki ($p=0,009$) ve 1. ayda bakılan CD4+ sayısı ($p=0,018$) ile IRIS gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

Sonuç:

Klinisyenin, ART öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayında baktığı HIV RNA düzeyi ve ART öncesi ve 1. ayda baktığı CD4+ sayısı IRIS gelişimini öngörmeye önemli parametrelerdir, literatürde çeşitli IRIS enfeksiyonlarında risk faktörlerinin belirlenmesinde benzer çalışmaların az olması nedeni çalışmamız önem taşımaktadır

Anahtar Kelimeler: Immun yeniden yapılanma enflamatuar sendromu (IRIS), human immunodeficiency virüs (HIV), antiretroviral tedavi (ART), Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), tüberküloz.

ABSTRACT

Objectives:

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), which occurs especially in the first 6 months, with the initiation of antiretroviral therapy (ART) in individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV) and developing Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Clinical presentations of IRIS; Mycobacterium avium complex lymphadenitis, pneumonia caused by Mycobacterium tuberculosis and paradoxical exacerbations of central nervous system infection, Cryptococcus neoformans meningitis and paradoxical exacerbations of cytomegalovirus uveitis. Clinician, HIV-infected patients occasionally hesitate to develop IRIS when starting ART and has difficulty predicting. In this thesis; risk factors for the development of IRIS were evaluated by looking at age, gender, baseline CD4+ count, initial viral load, substance use history, presence of diabetes mellitus and Purified Protein Derivative of Tuberculin (PPD) numerical value. Thus, it was aimed to strengthen the predictability of which patient would be at high risk when starting ART.

Materials and Methods:

Our study included all patients aged 18 years and older who applied to Dicle University Medical Faculty Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic and Polyclinic between 1 January 2010 and 1 October 2021, were diagnosed with HIV/AIDS and were followed up at least once. The data of 204 patients included in the study were obtained by scanning the hospital information system. At the time of diagnosis of the patients; age, gender, baseline CD4+ count, baseline viral load, substance abuse history, diabetes mellitus, PPD numeric value and HIV RNA CD4+ counts in the 1st and 3rd months of the treatment were examined again and it was tried to determine how effective these factors were in the development of IRIS in the 3 months period.

Results:

The IRIS clinic was examined in the patient groups that developed and did not develop; age ($p=0,793$), gender ($p=0,419$), substance use history ($p=0,838$), presence of diabetes mellitus ($p=0,326$), PPD numerical value ($p=0,501$) and CD4+ value at 3 months ($p=0,302$) no statistical significance was found. HIV RNA count at baseline, 1st month and 3rd month ($p=0,001$) and CD4+ count at baseline ($p=0,009$) and 1st month ($p=0,018$) were found statistically significant in terms of IRIS development..

Conclusions:

The HIV RNA level that clinician looks at before ART, at the 1st and 3rd months of treatment and the CD4+ count before ART and at the 1st month are important parameters in predicting the development of IRIS, our study is important because there are few similar studies in the literature on the determination of risk factors in various IRIS infections.

Keywords: Immun reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), Human Immunodeficiency Virus (HIV), antiretroviral therapy (ART), Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), tuberculosis.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar:	vii
ŞEKİLLER:	viii
KISALTMALAR:	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV).....	2
2.1.1. Etken ve bulaş yolları.....	2
2.1.2. Epidemiyolojisi	3
2.1.3. HIV enfeksiyonu kiniği, tanısı, tedavisi ve AIDS	4
2.2. İmmun Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu (IRIS).....	7
2.2.1. Tanım.....	7
2.2.2. IRIS patogenezi.....	8
2.2.3. IRIS ilişkili enfeksiyonlar	9
2.2.4. IRIS gelişmesinde belirlenen risk faktörleri	28
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Çalışma Planı.....	37
3.2. Tanımlar	38
3.3. İstatistiksel inceleme	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKÇA.....	57
EKLER.....	65
EK.1. Etik Kurul Onayı.....	65
EK.2. İntihal Raporu	66

TABLÖLAR:

Tablo 1. DM tanı kriterleri ⁷³	32
Tablo 2. PPD sonuç değerlendirilmesi ⁷⁶	34
Tablo 3. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	41
Tablo 4. Olguların Tanı Anındaki Virolojik ve İmmünolojik Durumu	41
Tablo 5. Olguların 1. Aydaki Virolojik ve İmmünolojik Durumu	42
Tablo 6. Olguların 3. Aydaki Virolojik ve İmmünolojik Durumu	43
Tablo 7. Değişkenler ile IRIS Arasındaki İlişki.....	44
Tablo 8. HIV RNA Düzeyi ile IRIS Arasındaki İlişki	45

ŞEKİLLER:

Şekil 1. IRIS ile ilişkili en sık karşılaşılan enfeksiyonlar ¹⁹	10
Şekil 2. Cryptococcus menenjitisi tanılı bir hastada MRG görüntülenmesi;	16
Şekil 3. PML ilişkili kranial tutulum	18
Şekil 4. Toxoplasma gondii'nin yaşam döngüsü ⁵⁴	22
Şekil 5. TE-IRIS MR bulguları	23
Şekil 6. Bulaş yoluna bağlı olarak HIV'in yaş dağılımı	30
Şekil 7. Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile 1. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı arasında pozitif yönde tam bir ilişki görüldü($r=0.830$, $p=0.000$).	45
Şekil 8. Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile 3. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı arasında herhangi bir ilişki görülmeydi ($r=-0.078$, $p=0.266$).....	46
Şekil 9. Başlangıç viral yük miktarı ile 1. ayda bakılan viral yük arasındaki ilişki. ..	46
Şekil 10. Başlangıç viral yük miktarı ile 3. ayda bakılan viral yük arasındaki ilişki. ..	47

KISALTMALAR:

IRIS: Immun Reconstitution Inflammatory Syndrome

HIV: Human Immunodeficiency Virüs

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ART: Antiretroviral Therapy

PPD: Purified Protein Derivative of Tuberculin

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

UNAIDS: The Joint United Nation Programme on HIV/AIDS

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzyme Linked Immunsorbent Assay

WB: Western Blot

LIA: Line Immunassay

HAAR: Highly Aktive Antiretroviral Therapy

FDA: Food and Drug Administration

NRTI : Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

ABC: Abakavir

ddl: Didanozin

FTC: Emtrisitabin

3TC: Lamivudin

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

ZDV: Zidovudin

PI: Proteaz İnhibitörü

APM: Amprenavir

ATV: Atazanavir

RIT: Ritonavir

LPV/r: Lopinavir/Ritonavir

NNRTI: Nükleozit Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörleri

EFV: Efavirenz

NVP: Nevirapin

DTG: Dalutegravir

RAL: Raltegravir

BIC: Biktegravir

IL-6: interlökin-6

CXCL-8: CXC Motifli Kemokin Ligandı-8

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü- α

IFN- γ : İnterferon- γ

NK: Naturel Killer

PLWH: People Living with HIV

TB: Tüberkülozis Enfeksiyonu

MDR-TB: Multi Drug Rezistans TB

ARB: Aside Rezistans Boyama

MAC: Mycobacterium Avium Kompleks

PCP: Pneumocystis Pneumonia

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyon

LDH: Laktat Dehidrogenaz

CRP: C-Reaktif Protein

HRCT: High Resolotion Computed Tomography

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfamethoxazole

CM-IRIS: Cryptococcus İlişkili IRIS

BOS : Beyin Omirilik Sıvında

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

AmB: Amfoterisin B deoksikolat

5-FC: Flusitozin

FLU: Flukonazol

JCV: JC Virüsü

CMV: Sitomegalovirüs

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

TE: Toxoplazma Ensefaliti

KS : Kaposi Sarkomu,

HHV8: Human Herpes Virüs 8

KSHV: Kaposi Sarkom İlişkili Herpes Virüs

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

HBV: Hepatit B Virüsü

TAF: Tenofovir Alafanamid Fumarat

HZ: Herpez Zoster

VZV: Varicella-zoster virüsü

DM: Diabetes Mellitus

TÜ: Tüberkulin Ünitesi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

IRIS, literatürde ilk olarak ART alan AIDS hastalarında tanımlanmıştır ve ART sonrası, özellikle ileri immunsuprese hastalarda CD4+ T lenfosit sayısında artma ve virüs yükünde azalma olmasına rağmen, hastanın kliniğinde kötüleşme olması, farklı klinik prezentasyonlarda fırsatçı enfeksiyonların görülmesi olarak tanımlanmıştır. Tedavi ile immun sistemin iyileşmesine rağmen daha önce hastada olan fırsatçı bir enfeksiyon kötüleşebilir veya semptomatik olarak ilk kez ortaya çıkabilir.¹ Bu tez çalışmamızda hastanemizde takipli HIV ile enfekte olan hastalarda IRIS gelişimindeki risk faktörlerini inceledik.

IRIS sonucu ortaya çıkan klinik semptomlar farklılık göstermektedir; Mycobacterium avium kompleksi kaynaklı lenfadenit, Mycobacterium tuberculosis'in etken olduğu paradoksal tüberküloz reaksiyonları, progresif multifokal lökoensefalopatinin (PML) kötüleşmesi, Cryptococcus neoformans'ın neden olduğu menenjit ve pnömoni, Pneumocystis jirovecii pnömonisi nüksü, Sitomegalovirüs retinit, HSV ilişkili Kaposi sarkomu, viral hepatitler ve zona gibi enfeksiyöz nedenler ya da enfeksiyöz nedenli olmayan; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Graves Hastalığı, otoimmun tiroid hastalığı, sarkoidoz ve granümatöz hastalıklar, AIDS ilişkili lenfoma, Guillain-Barre sendromu ve interstisyel lenfoid pnömoni gibi klinik şekiller olabilir.² ART başlarken hastada bu enfeksiyonların tespiti için; C-reaktif protein, hemoglobin değeri, ART öncesi kilo kaybının olması, akciğer direk grafide mediastende lenfadenopati gibi parametreler bakılmış ayrıca düşük CD4+ lenfosit sayısı ve ART'nin erken başlanması paradoksal tüberküloz ile ilişkili IRIS olduğunun tespit edildiği çalışmalar bulunmaktadır.^{3,4}

Hastanemizdeki hekimlerde, HIV pozitifliği saptanan hastalarda ART başlanırken, IRIS gelişip gelişmeyeceği endişesi bulunmaktadır. Hangi hastada ART sonrası yakın takip gerekliliği olup olmayacağı, ART öncesi hangi parametrelere dikkat edilmesi gerektiği ve hekim/hastanın endişesinin azaltılması amacıyla tezimizde IRIS gelişiminde hangi faktörlerin etkili olduğunu belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

2.1.1. Etken ve bulaş yolları

Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV), Barre Sinoussi ve ekibi tarafından ilk kez 1983 yılında izole edilmiştir. Lentivirüs ailesinden olup sitopatik özelliği olan bir retrovirüstür. Retrovirüsler, zarflı virüsler olup tek sarmallı RNA taşırlar. Daha sonra yapılan çalışmalar HIV'in; Acquired Immunodeficiency Syndrome/Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu'nda etken olduğu saptanmıştır. Tüm dünyada yaygın olan HIV-1 ve Afrika'da daha çok görülen HIV-2 tipi olmak üzere, iki serotip HIV tanımlanmıştır. HIV-2'nin HIV-1'den daha az patojenik olmasından dolayı bu tipte enfekte olan bireylerde prognoz daha uzun olup, AIDS gerçekleşmesi daha geç olup anneden bebeğe bulaş HIV-1'e (%10-40) göre daha azdır (%2-7). Her iki virüsle ko-enfekte olmuş vakalar tespit edilmiş olup, prognozun daha kötü olduğu görülmüştür.

HIV replikasyonunda virüse ait protein yapılar ve enzimler büyük öneme sahiptir. Diğer etkenlerden farklı olan replikasyon döngüsü oldukça kompleksdir.

HIV ile enfekte kişide virüs en fazla kanda bulunmakta olup, genital salgılar, anne sütü, tükürük, balgam, gözyaşı ve beyin omirilik sıvısında da virüs bulunabilmektedir. Kan, genital salgılar ve anne sütü bulaştan en fazla etkili olandır. Pratikte diğer salgıların bulaşa neden olduğu düşünülmemektedir. Bulaş ile ilgili en etkili rapor Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 2017 yılında yayınlanmıştır. 'Undetectable Equals Untransmittable (Saptanamıyorsa Bulaşmaz)' adlı kampanyada, tedavi alan ve viral yükleri saptanabilir seviyenin altında olan hastalarda, kondomsuz cinsel ilişkiye girmelerinde bile virüsü partnerlerine bulaştırma olasılığının olmadığı belirtilmiştir.⁵

2.1.2. Epidemiyolojisi

HIV’de başlıca bulaş şekilleri; cinsel temas, kan ürünleri ile temas, anneden bebeğe olan bulaştır. Sifiliz ve gonore gibi cinsel yolla bulaşan bir hastalığın varlığı HIV’in bulaşma riskini on kat daha fazla artırır. HIV-1 ile enfekte kanla perkütan temas sonrası HIV-1 ile enfeksiyon oluşma riski %0,3 olarak tespit edilmiştir. Günümüzde uygulanan temas sonrası profilaksi ile bu oran %80 azaltıldı. HIV ile enfekte anneden bebeğe bulaş genellikle gelişmemiş ülkelerde görülmekte ve bu oran %15-30 oranında olup, anne sütü ile bebeğin beslenmesi ve bebeğe profilaksi uygulanmaması ile bu oran yükselmektedir. Gebelik boyunca veya doğumda uygulanan ART ile bu risk %2’nin altına inebilmektedir. Ülkemizde kan yolu ile bulaşı önlemek amacı ile donör kanları HIV açısından rutin taranmaktadır.

AIDS tanılı ilk olgular 1981’de, San Francisco’da yaşamakta olan eşcinsel erkeklerdir. Bundan sonraki olgular yüksek risk grubunda bulunan; intravenöz ilaç bağımlıları, hemofili hastaları, kan tranfüzyonu yapılan vakalar olmuştur. 1984 yılında, Karayipler, Kuzey Amerika, Orta Afrika ve Avrupa’da yayılmaya başlamıştır. Tanımlanmasının ilk 10 yılında 192 ülkede 1 milyondan fazla AIDS hastası bildirimi olmuştur. İlk 15 yıllık bir dönemde birçok ülkenin büyük şehirlerinde, ölüm nedenlerinin birinci sırasında yer almıştır.

Gelişmiş ülkelerde erkek eşcinseller arasında, gelişmekte olan ülkelerde ise hayat kadınları ve onları cinsel temaslılarında hızla yayılmıştır. Dünya’nın farklı ülkelerine hızla yayılmasında uluslararası seyahatler önemli bir faktördür. 1980 yıllarında HIV yayılımı yüksek riskli popülasyon içinde iken daha sonra genel popülasyon arasında da yayılmaya başlamıştır ve bu dramatik artış en fazla Güney Asya’da izlenmiş olup, Avusturalya, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde vakarda daha sabit olduğu bildirilmiştir.

The Joint United Nation Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ye göre 2015 yılı itibari ile dünyada 36,7 milyon kişi HIV ile enfektedir. AIDS nedeni ile ölüm sayısının 1,1 milyon olduğu tahmin edilmektedir. 2010 yılı itibari ile pediyatrik yeni HIV vakası %50 azalmış olup, genel popülasyonda %6 oranında azalmıştır. 2015 yılından bu yana ART alan hasta oranı %46’lara ulaşmıştır.

Daha çok batı Afrika’da görülen HIV-2’nin burada 1,2 milyon kişiyi enfekte ettiği düşünülmektedir. Brezilya, Portekiz, Hindistan ve Fransa’nın da batı Afrika ile olan sosyoekonomik bağları nedeni HIV-2 ile enfekte bireyler bulunmaktadır. Türkiye’de HIV-2 ile enfekte vakalar birkaç olgu ve bir olgu kümesi şeklindedir.

Günümüzde, heteroseksüel ilişki tüm dünyada HIV’in en sık bulaşma şeklidir. Heteroseksüel bulaşın %80’inden sorumlu olup, enfekte hastaların %50’sini kadınlar oluşturmaktadır. HIV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğu Sahra-altı Afrika’da olduğundan ve burda en sık heteroseksüel ilişki ile bulaş olduğundan dünya geneli istatistiklere bu şekilde yansımaktadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa ve Orta Asya bölgesinde eşcinsel erkekler arasında virusun yayılımı giderek arttığından erkek hastalar kadın hastalardan fazladır.⁶

HIV ile enfekte olgu Türkiye’de ilk kez 1985’de bildirilmiş , bu tarihten beri sürveyansı yapılmakta olup bildirimi zorunlu hastalıklardandır. Ülkemizde 1985’ten 2021’e kadar; 30293 HIV ile enfekte olgu, 2083 AIDS hastası bildirilmiştir. Vakaların %81,2’si erkek, %18,8’i kadın olarak tespit edilmiştir. 25-34 yaş grubu en sık enfeksiyonun saptandığı yaş grubudur. Bulaşın %45,6’sı cinsel yolla olup, cinsel yolla bulaşın %68,6’sının heteroseksüel ilişki olduğu bilinmektedir. İntravenöz madde kullanımına bağlı %0,97 vaka oranı olup, vakaların %53,08’nin bulaş yolu bilinmemektedir.

Ülkemizde 01 Ocak 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında; HIV ile enfekte 2922 olgu ve AIDS tanısı alan 80 olgu olmak üzere 3002 olgu tespit edilmiştir. Ülkemizde yıllara göre hastalık artmaktadır.⁷

2.1.3. HIV enfeksiyonu kiniği, tanısı, tedavisi ve AIDS

HIV virusunun bulaşmasından sonraki 1-6 haftalık kuluçka süresinden sonra %50-70 oranında akut enfeksiyon (primer HIV enfeksiyonu) dediğimiz klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Hasta akut enfeksiyon döneminde artık bulaştırıcı olup; ateş, lenf bezlerinde büyüme, farenjit, ciltte döküntü, yaygın kas-eklem ağrısı, ishal, baş ağrısı, bulantı-kusma, ağız içinde pamukçuk lezyonları görülebilir. Bu semptomlar tedavi gerektirmeden 2-4 hafta içinde geriler. Virusun vücuda alınmasından sonra %95

vakada 6-12 hafta içinde serokonversiyon gelişip Anti-HIV antikor oluşur. Akut enfeksiyon döneminden sonra genel olarak 8-10 yıl süren asemptomatik seyreden latent dönem başlar. Bu dönemde virus lenf bezlerinde çoğalmaya devam etmekte olup, hastaların %40-50'sinde lenfadenopati görülebilir. Latent dönemde CD4+ T lenfosit sayısı $>500/\text{mm}^3$ olup, PCR ile virus saptanabilir. Ateş, baş ağrısı, kilo kaybı ve ishal gibi şikayetlerle erken semptomatik dönem başlar. Bu dönemde ;

- Seboreik dermatit,
- Ataklar ile olan vulvajinal ve oral kandidiyazis,
- Herpes enfeksiyonları,
- Sinüzit, bronşit ve pnömoni,
- İdiyopatik trombositopenik purpura,
- Kaposi sarkomu,
- Tüberküloz pnömonisi klinikleri görülebilir.

Erken dönem hastalıklarının devam ettiği CD4+ T lenfosit sayısının $<200/\text{mm}^3$ olduğu, fırsatçı enfeksiyon veya malignitelerin görüldüğü dönem geç semptomatik evre veya AIDS olarak tanımlanır. CD4+ T lenfosit sayısının $<50/\text{mm}^3$ olduğu evre ileri evre olarak tanımlanmaktadır.⁸

Güncel olarak HIV tanısı için dördüncü kuşak Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ile pozitif saptanan sonuçların HIV-1 ve HIV-2 antikor ayırt edici hızlı testlerle doğrulanması, negatif veya indeterminant olarak sonuçlanan doğrulama testlerinde akut HIV enfeksiyonunun atlanmaması için HIV-RNA bakılması önerilir. Western blot (WB) ve Line immunassay(LIA) testlerinin sonuçlanması uzun süre aldığından dolayı DSÖ tarafından önerilmemektedir.⁹

HIV enfeksiyonunda kullanılan tüm tedavilere antiretroviral tedavi (ART) denir.¹⁰ 1996 yılında, üç veya daha fazla ilacın kombinasyonu olan yüksek aktif antiretroviral tedavi (HAART) tanımı yapıldı.¹¹ Dünyada U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan ve ülkemizde de bazılarının kullanıldığı, HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar;

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI):

- **Abakavir (ABC, Ziagen):** HLA-B5701 pozitif hastalarda kullanımı kontrendikedir.
- **Didanozin (ddl, Videx):**
- **Emtrisitabin (FTC, Emtriva):**
- **Lamivudin (3TC, Epivir/Mivux):** Yan etki beklenmemekte olup, çocuklarda ve gebelerde kullanılabilir.
- **Tenofovir (TDF, Viread):**
- **Zidovudin (ZDV, Retrovir):** Şurup formu da bulunmaktadır.
- **Zidovudin/ Lamivudin (Combivir):** Gebelerde kullanılabilir.
- **Tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin (Truvada/Hivent/Truvent/Sidatria):** Kronik böbrek yetmezliği ve osteoporoz riski açısından dikkat edilmelidir.

Proteaz inhibitörleri (PI):

- **Amprenavir (APV, Ageneraz):**
- **Atazanavir (ATV, Reyataz):**
- **Ritonavir (RIT, Norvir):** Yemeklerle alınması önerilir.
- **Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, Kaletra):** Şurup formunun yemek esnasında alınması önerilir.

Nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI):

- **Efavirenz (EFV, Stocrin):** Aç karnına alınmakta olup, renal doz ayarı yoktur.
- **Nevirapin (NVP, Viramune):** Renal doz ayarı yoktur.

İntegraz inhibitörleri:

- **Dolutegravir (DTG, Tivicay):** Nöral tüp defekti riski nedeni ile gebelik riski olan kişilerde kullanılmamalıdır.
- **Raltegravir (RAL, Isentress):** Aç karına alınmalıdır. Gebeler kullanabilir.
- **Biktegravir (BIC)**

Diğer ilaçlar:

- **Etravirin (Intelence):** Renal doz ayarı yoktur.
- **Rilpivirin (Edurant):** Proton pompa inhibitörü ile alınması kontrendikedir.
- **Maraviroc (Selzentry):** CCR5 tropizmine sahip hastalarda nadiren kullanılmakta.
- **Dolutegravir/Abakavir/Lamivudin (Triumeq):** Tek tablet şeklindedir.
- **Tenofovir disoproksil fumarat/Emtrisitabin/Elvitegravir/kobisistat (Stribild):** Tek tablet şeklindedir.
- **Tenofovir alafenamid/Emtrisitabin/Elvitegravir/kobisistat (Genvoya):** Tek tablet şeklindedir.
- **Tenofovir alafenamid/Emtrisitabin/Biktegravir (Biktarvy):** Tek tablet şeklindedir.^{11,12}

2.2. İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu (IRIS)

2.2.1. Tanım

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendrom (IRIS) ya da immün restitüsyon hastalığı ilk defa antiretroviral tedavi alan AIDS hastalarında tanımlanmış olup, tedavi sonrası viral yükte azalma, CD4+ T lenfosit sayısında artma olmasına rağmen hastanın kliniğinde kötüleşme olup, farklı klinik tabloda fırsatçı enfeksiyonların görülmesi olarak tanımlanmıştır.¹³ Günümüzde daha güncel olarak;

AIDS olan ya da olmayan HIV pozitif hasta yeni başlanan ART sonrası, ara verilip tekrar ART'nin başlatılmasında veya daha etkili bir ART rejimine geçildikten sonra ilk 6 ayda görülebilen sıklıkla da ilk 8 haftada görülen fırsatçı bir enfeksiyona ya da otoimmün hastalığa yönelik klinik bulguların ortaya çıkmasıdır. IRIS genel olarak düşük CD4+ T lenfosit ve yüksel viral yüke sahip hastalarda ortaya çıksa da, düşük CD4+ T lenfosit olmadan da gelişebilir.^{2,14,15}

Paradoksal IRIS: ART başlamadan önce teşhis edilmiş bir fırsatçı enfeksiyonun ART sonrası kötüleşmesidir.

Unmasking IRIS: Daha önce tespit edilmemiş bir enfeksiyonun ART başladıktan sonra ortaya çıkmasıdır.¹⁴

2.2.2. IRIS patogenezi

IRIS gelişmesindeki temel faktörler; CD4+ T lenfositin düşük olması, ART başlamadan önce teşhis edilen ya da edilmeyen bir fırsatçı enfeksiyonun bulunması ve ART öncesi fırsatçı enfeksiyon için yeterli sürede tedavi uygulanmamasıdır. Günümüzde HIV ile enfekte olan hastaların erken tanı ve tedavisine rağmen 55 ülkede yapılan bir çalışmada; 2015 yılında ART başlanan hastaların %37'sinde CD4+ T lenfosit sayısının 200 mikro/litreden az olan ileri HIV enfeksiyonuna sahip hastalar olduğu tespit edilmiştir. Düşük CD4+ T lenfosit sayısına sahip bireylerde ART sonrası 6 ay ve 1 yıl içinde morbiditenin ve mortalitenin belirgin bir şekilde arttığı görülmüştür, bu durumun başlıca nedenleri; IRIS, fırsatçı enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar ve çoklu ilaç kullanımına bağlı gelişen fırsatçı enfeksiyonlar olarak görülmüş.¹⁵

Yapılan çalışmalarda hasta popülasyonuna, çalışma grubuna ve hastalığın tanınmasına bağlı olarak belirlenen IRIS insidansı %3 ile %50 arasında değişebilmektedir. ART başladıktan sonra; azalmış apoptoz ve periferik lenfoid dokulardan lenfositin yeniden kana salımına bağlı olarak bellek CD4+ T lenfositlerde hızlı bir artış olur. Bununla birlikte CD8+ T lenfositlerin sayısında da artış vardır. Bu durum hücre ve antikör aracılı bağışıklıkta bir düzelmeye yol açar ve patojene özgü abartılı hücresel bağışıklığın oluşmasına, düzenleyici T lenfositin inflamasyonu

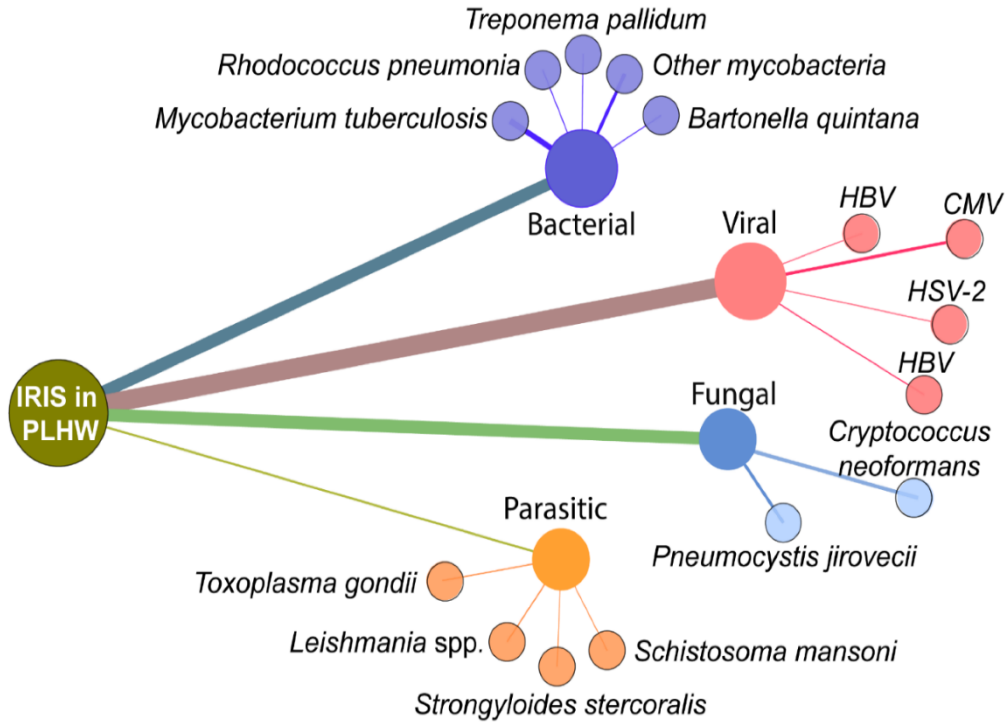
düzenleme ve baskılama mekanizmasının bozulmasına ve doğal ve kazanılmış bağışıklığın ayrılmasına neden olur.¹⁶

Pulmoner IRIS immünopatojisinde; T hücreleri, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler gibi bağışıklık sisteminin çeşitli elemanları rol oynar. Son çalışmalar IRIS patolojisinde bellek T lenfosit hücrelerinin önemini göstermektedir. Bellek T lenfosit sayısı, apoptoz proteini-1, Ki67, high levels of human leukocyte antijeni D ile ilişkili ve efektör bellek hücrelerin belirteçlerini eksprese eden hücrelerin IRIS gelişmeyen hastalarda değil IRIS gelişen hastalarda geliştiği gözlemlendi. Abartılı inflamatuvar yanıtta diğer önemli bir faktör proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerdir, IRIS gelişimi sırasında hastalarda serum interlökin-6 (IL-6), CXC motifli kemokin ligandı-8 (CXCL-8), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) seviyesinde artış saptanmıştır. Son çalışmalar doğal bağışıklık elemanı olan; makrofajlar, monositler, naturel killer (NK) hücreleri ve kompleman sistemi gibi bağışıklık faktörlerinin fırsatçı enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷

2.2.3. IRIS ilişkisi enfeksiyonlar

IRIS, etyolojisinde bulunan patojenlerin çeşitli olması nedeni farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir ve paradoksal IRIS ve unmasking IRIS olarak iki farklı patern olarak kabul görmüştür. Paradoksal formunda; daha önce tanısı olan ve tedavi edilip kontrol altına alınan fırsatçı bir enfeksiyonun ART sonrası semptomatik olarak kötüleşip, akut enfeksiyon oluşmasıdır. Unmasking IRIS ise ART sonrası farkedilen ve klinik oluşturan enfeksiyonlarla ilişkilidir.

IRIS semptomları genel olarak ART'den birkaç gün ile 6 ay sonrası dönem içinde görülebilmekte, klinik etyolojideki etkene bağlı olarak değişmekle birlikte; akut başlangıç, ateş, taşikardi ve lenfadenit gibi semptom ve bulgular IRIS'in çeşitli prezentasyonlarında ortak olan semptom ve bulgulardır.¹⁸



Şekil 1. IRIS ile ilişkili en sık karşılaşılan enfeksiyonlar¹⁹

Tüberküloz ve IRIS:

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu (TB) dünyada en ölümcül bulaşıcı hastalık olmaya devam etmekte. TB-HIV koenfeksiyonu; HIV'in immünsuprese etkisinden dolayı TB'nin ilerlemesine, TB'nin de HIV'in replikasyonunu artırdığından, HIV ile enfekte hastada TB saptanması büyük önem taşımaktadır. HIV ile enfekte bireyde TB gelişme riski 19 kat daha fazladır ve AIDS tanılı her üç hastadan biri TB nedeni ile ölmektedir. ART ile TB riski %58-80 oranında azaltılmıştır. Bunun yanında ART sonra HIV-TB koenfeksiyonu olan hastalarda IRIS önemli bir komplikasyondur.²⁰

TB, HIV enfeksiyonun her evresinde görülebilmekte olup özellikle ileri evre HIV hastalarında atipik klinik ve radyolojik bulgu gösterebilir ve HIV enfeksiyonunun evresi ilerledikçe diseminat-TB gelişme ihtimali artmaktadır. Ayrıca HIV olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, HIV hastalarında primer ve reaktivasyon TB riski artmıştır. HIV enfekte hastada; *Mycobacterium tuberculosis* ile temas sonrası basilin alveollara ulaşır burda makrofajlar tarafından inaktive edilmektedir.

Fakat bu hastalarda makrofaj bakterisidal etki bozulduğundan ve T hücre sayı ve fonksiyonu bozuk olması nedeni ile T hücreden salınan ve makrofaj aktivasyonunu sağlayan IFN- γ salınımı azalmıştır. HIV'in çok ilaca dirençli TB (MDR-TB) için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca TB/HIV koenfeksiyonu diğer fırsatçı enfeksiyonların da görülme sıklığının artırmaktadır.

IRIS ilişkili TB, ART başlanması sonrasında bağışıklık sisteminin düzelmesi ile TB ye ait kliniğin ortaya çıkması (unmasking IRIS) veya TB klinik ve radyolojisinin kötüleşmesidir (paradoksal IRIS). TB-IRIS kendiliğinden sınırlanan bir tablo ile veya ciddi morbidite-mortaliteyle sonuçlanabilir. TB-IRIS için risk faktörü; düşük CD4+ T lenfosit sayısı, yüksek HIV RNA düzeyi, ART ile viral yükte hızlı düşüş olması, yüksek basil miktarı, TB tedavisi ile ART başlanması arasındaki sürenin kısa olması ve HLA-B gen dizimine sahip olmaktır.²¹

Yapılan çalışmalarda klinik heterojenitesi nedeni ile farklılık olmasına karşın, genel olarak ART alan hastalarda TB-IRIS insidansı %15,7 olup, mortalite %3,2 olarak saptanmıştır. TB-IRIS'de en sık semptom ve bulgular; ateş, nefes darlığı ve lenfadenopati olup, başlıca lenfadenopati (%68) ve akciğer tutulumu (%16) ile kendini gösterir. Yeni gelişen parankimal lezyon, önceden var olan veya ilerleyen plevral effüzyon, lenfadenopati ile TB-IRIS ortaya çıkabilir.

Paradoksal nörolojik TB-IRIS, mortalitesi yüksek (%12-%15) olup diğer TB-IRIS formlarına göre ART sonrası (5-10 ay) daha geç semptom ve bulgu verir. Menenjit, serebral tüberküloz veya intrakranial abseler nedeni ile kafa içi basınç artışı ile kendini gösterir.

TB-IRIS tanısı genel olarak klinik bulguların ve laboratuvarın bir arada değerlendirilmesi ile koyulur.²² Güney Afrika gibi yüksek HIV insidansının olduğu ve yeterli mali kaynakların olmadığı yerlerde Aside Rezistan Boyama (ARB) ve tüberküloz kültürü, günümüzdeki moleküler tanının gelişimine rağmen önemini korumaktadır. TB-HIV koenfeksiyonunun pulmoner tutulumunda ARB ve kültür negatifliği %24-%61 sıklıkla olabilir ve bu hasta grubunda TB bulaş riski bulunmaktadır.²³ Yapılan plasebo, kontrollü ve randomize bir çalışma IRIS'de kortikosteroid kullanımı TB-IRIS'de hızlı iyileşme ve hastaneye yatışta azalma sağladığını göstermiştir. Tek randomize kontrollü bir diğer çalışmada; Rifampisin

indükleyici etkisi göz önünde bulundurularak yüksek doz steroidin verildiği bir tedavi şemasında, Prednizon 2 hafta 1,5 mg/kg/gün ardından 2 hafta 0,75 mg/kg/gün olarak verilmiş ve semptomlarda hızlı azalma, yaşam kalitesinde artış, akciğer grafisinde düzelme ve C-reaktif proteinde azalma gözlenmiş fakat Prednizon alan ve almayan hastalar arasında mortalite anlamında bir farklılık gözlenmemiştir (nörolojik tutulumu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir). Özellikle paradoksal TB-IRIS kontrolünde interlekin-1 (IL-1)'in reseptör antagonisti Anakinra'nın etkili olduğu vaka düzeyinde raporlanıp desteklenmiştir. Aynı zamanda Bevacizumab, Adalimumab, İnfliximab gibi monoklonal antikor kullanımının IRIS hastalarında iyileşme sağladığını gösteren vaka sunumları bulunmaktadır.^{19,24} Ayrıca bazı hastalarda non- steroid antiinflamatuvar tedavi verilmiş olup semptomların hafiflediği gözlemlenmiştir.²⁵ ART, hayatı tehdit eden şiddetli enfeksiyon var ise kesilmelidir.²⁶ TB-IRIS ayırıcı tanısında; lenf nodu tutulumu ile seyreden Kaposi Sarkomu, lenfoma ve tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlardır.²⁴

Mycobacterium avium kompleks (MAC)-IRIS

MAC tüberküloz olmayan, M. avium ve M. intracellulare ve daha az bilinen patojenlerden oluşmaktadır. Daha çok enfekte su sistemlerine maruz kalmakla bulaşmaktadır. MAC aside dirençli, hücre içinde yaşayabilen basillerdir. HIV enfekte hastalarda özellikle CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olduğunda ortaya çıkma riski olan fırsatçı enfeksiyon etkenidir. ART ile MAC enfeksiyonun azaldığı gösterilmiştir. Lokalize MAC enfeksiyonu; mezenterik ve servikal lenfadenopati, deri ve yumuşak dokuda abse, pnömoni, perikardit ve santral sisnir sistemi enfeksiyonu olarak görülebilir. MAC-IRIS genellikle ART başladıktan ve CD4+ T lenfosit sayısı arttıktan 4-6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır ve kesin tanısı için; balgam, bronkoalveolar lavaj, kan ve lenfadenopatiden doku biyopsisi ile histopatolojik değerlendirme yapılmalı veya ARB ve kültür bakılmalıdır. MAC enfeksiyonunda, patolojik görünümde granülomlar görünmektedir.^{27,28}

Direnç ihtimali nedeni ile MAC enfeksiyonunda, TB'da olduğu gibi tek ilaçlı tedavi yapılmamaktadır. MAC basillerine en etkili antibiyotikler klaritromisin ve azitromisindir. Rifabutinin etkinliği rifampisinden fazladır. Etambutol, Rifampisin,

amikasin ve siprofloksisin de MAC basillerine karşı etkinliği vardır. Klaritromisine direnç gelişiminin ve relapsların engellenmesi için klaritromisin (2x500 mg/gün) ya da azitromisin (1200 mg/hafta), rifabutin (300-600 mg/gün) ya da rifampisin (600 mg/gün) ve etambutol (25 mg/kg 2 ay boyunca sonrasında 15 mg/kg idame) üçlü tedavi kombinasyonu önerilir. Tedaviye mikrobiyolojik ve klinik iyileşme görülünceye kadar devam edilmelidir. Akciğerde tek odak olduğunda, ilaç tedavisine yanıt verilmediğinde cerrahi tedavi açısından hasta değerlendirilebilir. MAC enfeksiyonundan korunmanın en iyi yolu, erken ART başlanmasıdır. CD4+ T lenfosit sayısı <100 U/l olan hastalarda klaritromisin (2x500 mg/gün) ya da azitromisin (1200 mg/hafta) kan kültür pozitifliğinde %60 azalma sağlar.²⁹

Daha önce MAC ile enfekte olan HIV ile enfekte hastada ART başladıktan sonra %31,4 oranında IRIS geliştiği bildirilmiş. MAC-IRIS enfeksiyonu ART alan HIV ile enfekte hastalarında %3,5 oranında görülmekte olup, %20 oranında mortal seyretmektedir.³⁰

Pneumocystis pneumonia (PCP)-IRIS

Pneumocystis, 1909-1910 yılları arasında tanımlanan, başlangıçta Trypanosoma cruzi'nin yaşam döngüsünün bir parçası olduğu düşünülmüş olup, daha sonra ribozomal RNA dizilimi baz alınarak mantar olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bir polimeraz zincir reaksiyon (PCR) çalışmasında, Ponce ve ark. sağlıklı erişkinlerin akciğerlerine otopsilerinde bakılmış ve %64,9'unda Pneumocystis jirovecii saptanmıştır. Bu nedenle P. jirovecii'nin sağlıklı ve immunsuprese hastalarda hafif bir klinik tablo ile enfeksiyon oluşturduğu, PCP'nin ise latent kalan bu enfeksiyonun alevlenmesi olduğu düşünülmektedir.³¹ Bulaş yolu ile ilgili bilgiler net olmamakla beraber, primer bulaş yolunun insandan insana hava yolu ile olduğu düşünülmekte. PCP'nin şiddeti etkenin patojenitesinden ziyade, konakçının etkene karşı oluşturduğu immun yanıtla ilişkilidir.

PCP'nin AIDS hastalarında görülme sıklığı ART kullanımı ile önemli ölçüde azalmıştır. Fakat günümüzde AIDS tanımlayıcı enfeksiyonlardan en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur.³² IRIS nedeni ile oluşan PCP'deki mortalite, AIDS'de fırsatçı

enfeksiyon olarak ortaya çıkan PCP'den 4-8 kat daha fazladır.³³ PCP, HIV ile enfekte olmayan hastalarda daha fazla asemptomatik seyretmekle birlikte semptomatik hale gelmesi durumunda daha akut başlangıçlı, daha kötü progrese ve mortal seyrettiğini gösteren kanıtlar mevcut. AIDS hastalarında PCP kliniği; subakut başlayan eforla oluşan nefes darlığı, non-prodükatif öksürük, ve subfebril de olabilen ateş olup, subakut seyretmesi bakteriyel pnömonilerden ayırt edilmesini sağlar. Aynı zamanda oral pamukçuk ve hızlı kilo kaybı PCP'de görülebilen diğer kliniklerdir. Yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi kötü prognoz kriteri olup, başka bir enfeksiyonun eşlik etmemesi durumunda C-reaktif protein (CRP) genellikle normaldir. Akciğer grafisinde yaygın bilateral infiltratlar olup, mümkünse tanı için yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografi (HRCT) tercih edilmelidir.³⁴ HRCT'de buzlu cam alanları ve kistik yapılar görülebilmektedir. LDH yükselmesi, PCP tanısı için en önemli faktörlerden biridir, serumda beta-D-glukagon yükselmesi, hipoksi nedeni ile arteriyel kan gazında alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti, diğer laboratuvar bulgularıdır. *P. jirovecii*'nin kültürü yapılamamakta olup, kesin tanı hastanın balgamy ya da bronkoalveolar lavaj sıvılarından PCR ve floresan antikor boyama ile bakılması ile konulur. PCP tedavisi 21 gün Trimetoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX)'dir ve tedaviye Prednizon eklenmesi önerilmektedir.³⁵ Alternatif tedavi Primakin+Klindamisin, Pentamidin veya TMP+Dapson, Atovakuon verilebilir. TMP-SMZ/Kaspafungin önerileri de bulunmaktadır.³⁶ Profilakside, CD4+ T lenfosit sayısı $<200 \text{ mm}^3$ olduğunda TMP-SMZ her gün bir tablet veya fort tablet haftada 3 gün birer tablet önerilir.³⁷

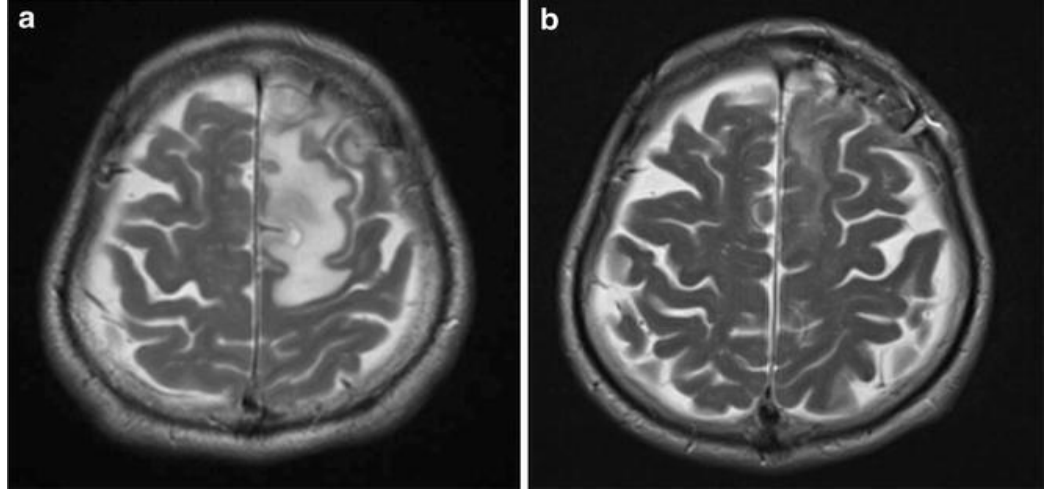
Cryptococcus enfeksiyonu-IRIS

Cryptococcus neoformans doğada yaygın olarak bulunabilen kapsüllü maya mantarı çeşididir. Güvercin başta olmak üzere kuş dışkıları ile kontamine olan toprak bulaş kaynağıdır. Etken burdan solunum yoluyla akciğere sonrasından kan yoluyla tüm organlara yayılabilir. Daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülüp, AIDS hastalarında en sık üçüncü sıklıkta görülen fırsatçı enfeksiyondur. En sık klinik prezentasyon menenjit-meningoensefalit şeklindedir.³⁸ IRIS'de *cryptococcus* enfeksiyonu en fazla tekrarlayan menenjit olarak görülmektedir, fakat kafa içi yer

kaplayan lezyon, lenfadenit, pnömoni ve göz tutulumu da görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar antifungal tedavi yapılmış ve ART yanıtı alınmış hastaların %8-45'inde cryptococcus ilişkili IRIS (CM-IRIS) geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalarda mortalite %8-30 arasında saptanmıştır.

Cryptococcus ilişkili IRIS'de, başlangıç semptomları değişken olmakla birlikte, başlangıç şikayetleri genel olarak ART sonrası ilk 12 ayda görülüp, tüm vakalar ilk 3 ayda ortaya çıkmaktadır.³⁹ . Cryptococcus neoformans sağlıklı bireylerde daha çok pnömöni ve latent enfeksiyona neden olurken, HIV ile enfekte hastada daha çok menenjit olarak görülmektedir ve fırsatçı enfeksiyon nedenli ölümlerin %15-20'sini oluşturmaktadır.⁴⁰ Diğer IRIS kaynaklı enfeksiyonlarda olduğu gibi Cryptococcus ilişkili IRIS'de de paradoksal ve unmasking (maskesinin düşürülmesi) IRIS olarak iki çeşit enfeksiyon çeşidi vardır. Unmasking CM-IRIS daha çok ART sonrası 2-6 hafta sonra ortaya çıkmakta olup; şiddetli baş ağrısı, bulantı-kusma, görme bozukluğu, ataksi, işitme bozukluğu ve afazi gibi kafa içi basıncının artışına bağlı semptomlar, kişilik ve davranış değişiklikleri gibi bulgular klinik olarak ortaya çıkabilmektedir. Paradoksal IRIS ise ART sonrası 1-6 ay sonrası görülmekte olup benzer klinik ile ortaya çıkmaktadır.⁴¹

CM'de hastaların %50-90'nında beyin omirilik sıvında (BOS) çini mürekkebi ile Cryptococcus görülmektedir. BOS kültürleri çoğunlukla pozitif olup, relaps durumlarında negatif olabilir. BOS'da Cryptococcus antijeni çoğunlukla pozitifdir ve tedavi yanıt takibinde kullanılabilir. Serumda Cryptococcus antijeni %95 oranında saptanır ama klinik izlemde önemi yoktur. Tanıda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)'den faydalanabilir fakat olguların yarısında görüntüleme normal olabilir.³⁸



Şekil 2. Cryptococcus menenjitli bir hastada MRG görüntülenmesi;

(a) Sol temporal ve sağ frontal alanlarda beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde yoğun sinyal artışı, beyin yüzeyi ve sulkuslar boyunca yoğun sinyal artışı izlendi (b) Steroid ve antifungal 3 haftalık tedavi sonrası genel iyileşme görüldü.³⁹

CM-IRIS tedavisi klasik olarak üç farmasötikten oluşur; Amfoterisin B deoksikolat (AmB), lipozomal AmB, Flusitozin (5-FC) ve Flukonazol (FLU) ve CM tedavisi; indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavi fazlarından oluşmaktadır.

İndüksiyon tedavisi: İlk iki haftaki tedavi olup, mantar yükünü azaltmayı hedefler, lipozomal AmB kombine tedavide önerilmekte olup, AmB'ye göre daha uzun yapılanma ömrüne ve daha az toksisiteye sahip olup, beyin dokularına daha iyi geçmektedir. İkinci ilaç 5-FC ya da FLU'dur.

Konsolidasyon tedavisi: En az iki ay süreyle yüksek doz Flukonazol tedavisi verilir. İndüksiyon tedavisinden 4-6 hafta sonra ART başlanabilir.

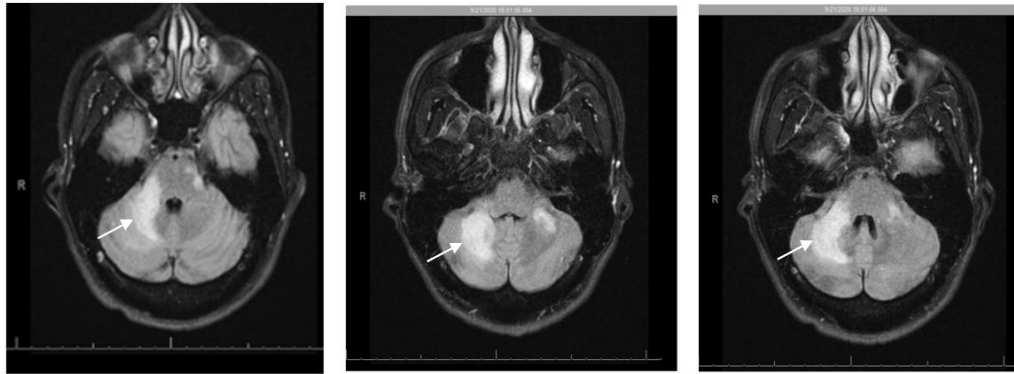
İdame tedavisi: Daha düşük doz ile Flukonazol tedavisi en az 1 yıl sürdürülür. 1 yılın sonunda CD4+ T lenfosit sayısı $>200 /\text{mm}^3$ ve HIV RNA negatif ise tedavi kesilir.^{37,41}

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)-IRIS

PML genellikle immunsuprese hastalarda görülebilen, sıklıkla mortal seyreden merkezi sinir sisteminin demiyelinizan hastalığıdır ve latent olan JC virüsün (JCV) immunsupresyon durumunda reaktif olması ile oluşan fırsatçı bir enfeksiyondur. JCV direk oligodendrosit kaybına yol açarak fokal olarak miyelin kaybına yol açarak lökoensefalopati oluşturur. Çocukluk veya erken erişkin döneminde oral ya da solunum yoluyla vücuda giren virus, tonsiller ve solunum yollarında yerleşip latent kalır. Toplumda %50-70 oranında latent JCV enfeksiyonu bulunmaktadır. Latent kaldığı organlar; lenforetiküler dokular, böbrek ve beyin olup reaktivasyon durumunda Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)'ye neden olur.

PML beyinde en çok oksipital ve frontal bölgede beyaz cevheri etkiler. İkinci sıklıkla tutulum yerleri serebral ve beyin sapı tutulumudur. Optik sinir ve medulla spinalis tutulumu görülmemektedir. PML hastalarının %85'i AIDS hastaları olup, AIDS hastalarında PML oranı %3-5'tir. PML hematolojik malignensi gibi diğ er birçok immunsupresyon durumunda oluşabilmektedir. Bazı romatolojik hastalıklar, rituksimab, natalizumab kullanımında PML gelişen olgular bulunmaktadır.⁴² Günümüzde kullanılan ART rejimleri ile birlikte diğ er fırsatçı enfeksiyonlarda azalma görülürken, PML aynı oranda görülmeye devam etmektedir.⁴³ Geçmişte literatür daha fazla HIV ilişkili PML  zerine yoğunlaşmışken günümüzde immünomodülatör ilaçların kullanımı ile ilişkili PML klinisyenlerde daha fazla endişe uyandırmaktadır. Klinik deneyimlerde IRIS ilişili PML prognozunun, natalizumab ilişkili PML prognozundan kötü olduğu izlenmiş olup, bu durum HIV nedeni ile immun sistemin bozulmasına bağlanmıştır.⁴⁴ IRIS dışı PML genel olarak sinsi başlangıçlı, ilerlemeli lokal nörolojik bulgularla klinik gösterip, beyinde demiyelinizan lezyonun olduğu lokalizasyona göre nörolojik bulgu verip, klinik semptom ve bulgular hastaya göre çeşitlilik göstermektedir. Tanı klinik ve görüntülemenin kombinasyonuna dayanır. MRG'da lezyonlar T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens (beyaz), T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens (koyu).

Serebral toksoplazmoz ve lenfomanın aksine, PML'de MRG'da kitle etkisi veya beyin yapılarının yer değiştirmesi görülmez. JCV DNA'sı normal beyin omirilik sıvısının (BOS)'da bulunmaz. Tanının doğrulanması için BOS'da JCV DNA'sına polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ile bakılmalıdır ve ART alan hastalarda PCR pozitifliği %60'ın altındadır. PCR negatifse fakat PML şüphesi yüksekse, diğer  n tanılar da ekarte edilmişse BOS'da PCR analizi tekrarlanabilir. Bazı olgularda diğer  ntanılar ekarte etmek için beyin biyopsisi gerekebilir. PML genel olarak, immunohistokimya, in situ nükleik asit hibridizasyonu veya elektron mikroskopuyla JCV ile reaksiyona giren oligodendrositler, astrositler ve lipit yüklü makrofajlar olmak üzere PML için karakteristik doku sitopatolojisi ile tanımlanabilir. Genel olarak toplumda yüksek anti-JCV seroprevalansı nedeni serolojik testler yararlı değildir.⁴⁵



şekil 3. PML ilişkili kranial tutulum

şekil 3. de beyin sapı ve alt serebellumda yüksek T2 yüksek FLAIR sinyali gösteren MRG görüntüsü, PML ilişkili demiyelizan süreci düşündürür.⁴⁶

PML-HIV hastalarının %18'ini PML-IRIS hastaları oluşturmaktadır. PML-IRIS'in yönetilmesi ve önlenmesi için belirlenmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. Bazı vakalar hafif seyirli olup, ART'nin sürdürülmesi ile düzelir.⁴³ Destekleyici randomize kontrollü çalışma olmamasına karşın PML tedavisinde kortikosteroid kullanılmaktadır. Yayınlanan bir vaka raporunda HIV ile enfekte olmayan bir PML-

IRIS hastasında CCR5 antagonisti Maravirokun olumlu sonuçları anlatılmıştır. Fakat etkinliğini araştıran bir klinik çalışma henüz bulunmamaktadır.¹⁸

Sitomegalovirüs (CMV)-IRIS

Herpesviridae ailesinde yer alan sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olup, gelişmekte olan ülkelerde bu etkenle erken çocukluk döneminde karşılaşmaktadır. Primer CMV enfeksiyonunu oluşturan bu klinikte, aktif viral replikasyonu olup genital salgılar, tükürük, süt ve idrarda virüs salınımı olmakta ve bazı hastalarda mononükleoz sendrom benzeri klinik oluşmaktadır. Enfeksiyon çoğu vakada asemptomatik seyretmekle birlikte, immunsuprese hastalarda ve konjenital enfeksiyonda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Başlıca bulaş yolları; enfekte bireyin vücut sıvılarıyla (genital salgı, tükürük vb.) temas, kan transfüzyonu ve organ transplantasyon yoluyla. Anneden bebeğe transplasental ve emzirme yoluyla da bulaş riski olup, çocuklarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (MSS) ve konjenital işitme kaybının önemli bir nedenidir.⁴⁷

İnkübasyon süresi 4-12 hafta olup, primer enfeksiyon sonrası hayat boyu latent kalıp reaktif olup virüs saçılımı yapabilmektedir. Ya da reenfeksiyon da olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde erişkin yaş grubunda seropozitiflik oranı %50-60 iken, gelişmekte olan ülkelerdeki bu oran %90-100'dür. Ülkemizde gebeler de dahil tüm yaş grubunda yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranı %85-95 olarak saptanmıştır.

HIV pozitif hastalarda CMV enfeksiyonu; yaygın veya lokal tutulum şeklinde ve genel olarak CD4+ <50 hücre/mm³ olduğunda ortaya çıkmaktadır. CMV, HIV pozitif hastalarda görme kaybı nedenleri arasında önemli etkenlerden biridir. ART ile CMV hastalığı %70-80 oranında azalmış olsa bile, düzelen CD4+ T lenfosit sayısı ile reaktivasyon riski olduğundan düzenli oftalmolojik muayenelerin yapılması önerilmektedir.⁴⁸

CMV-IRIS ilişkisi üveit, retinit, vitrit gibi göz bulguları ile daha çok belirlenmiştir. Yapılan bir çalışma CMV-retinit tanısı alan hastalarda %37,7'sinde ART'ye başladıktan sonra IRIS geliştiği bildirilmiştir.⁴⁹ HIV ile enfekte hastada

retinitten sonra en sıklıkla görülen CMV enfeksiyonu kolit (%7,3) ve özefajit (%2,7) olarak belirlenmiştir.⁵⁰

CMV-IRIS nedenli retinit en çok üveit olarak görülmektedir. Daha önce aktif retiniti olmayan hastalarda, ART başladıktan sonra CD4+ T lenfosit sayısı >100 hücre/mm³ olması ile gelişen retinit IRIS olarak değerlendirilmiş olup, vitreus boşlukta artmış inflamatuvar reaksiyon, klinik olarak geçici vitritten, görme keskinliğinde azalma, uçuşan cisimler, papillit, maküler ödem, epiretinal membran oluşumu gibi mebran değişikliklerinin olduğu kalıcı üveite kadar değişen bir klinik spektrum gözlenmiştir. Genellikle kanda ve vitreus sıvıda PCR ile etken saptanamaz. Belirlenen risk faktörleri; ART öncesi düşük CD4+ T lenfosit sayısı, geniş retinit lezyonları (daha fazla viral antijen bulundurduğundan), HLA-8-18 varlığı olarak belirlenmiştir. CMV-IRIS retinitinin şiddetini ve insidansını azaltmada bazı araştırmacılar, retinitin ART öncesi tamamen iyileştirilmesini ve ART'nin geciktirilmesini önermektedir.

CMV-IRIS retinitinin tanısında, ilaç ilişkili toksisite, sifiliz gibi ko-enfeksiyonlar ekarte edilmelidir, göz içi sıvılarında (aköz ve vitröz sıvılarda) PCR bakılabilmektedir. Tanıdaki temel dayanak dilete edilmiş gözbebeği ile fundoskopik muayenedir. Dünya Sağlık Örgütü CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olduğunda rutin oftalmoskopiye önermektedir. Üveit tedavisinde; hafif orta şiddetteki vakalarda lokal kortikosteroidler ile yanıt alınabilmektedir. Retinitin lokal tedavisinde gansiklovir ya da foskarnet intravitreal uygulanıp ek olarak oral valgansiklovir ya da intravenöz gansiklovir olacak şekilde sistemik tedavi eklenir.^{48,51}

CMV ilişkili kolitte; karın ağrısı, ishal, anoreksi, kilo kaybı, halsizlik gibi belirtiler olup, özellikle çekumda perforasyona neden olarak akut batın olarak ortaya çıkabilir. Özefajitte ise bulantı, epigastrik ve retrosternal ağrı, yutma güçlüğü görülebilir.⁴⁸

CMV-IRIS nedenli meningoventriküloensefalit nadiren görülmektedir. Klinik olarak; ventrikülit, serebral vaskülopati ve poliradikülonöropati olarak ortaya çıkabilir. Vaka düzeyinde tedavi yaklaşımında foskarnet ile veya foskarnet olmadan gansiklovir ve birkaç vakada kortikosteroid kullanımı olmuştur, foskarnet,

gansiklovir ve kortikosteroidin birlikte kullanıldığı vakada klinik daha dramatik şekilde düzelmiştir. Tanıda BOS’da CMV PCR bakılabilir.⁵²

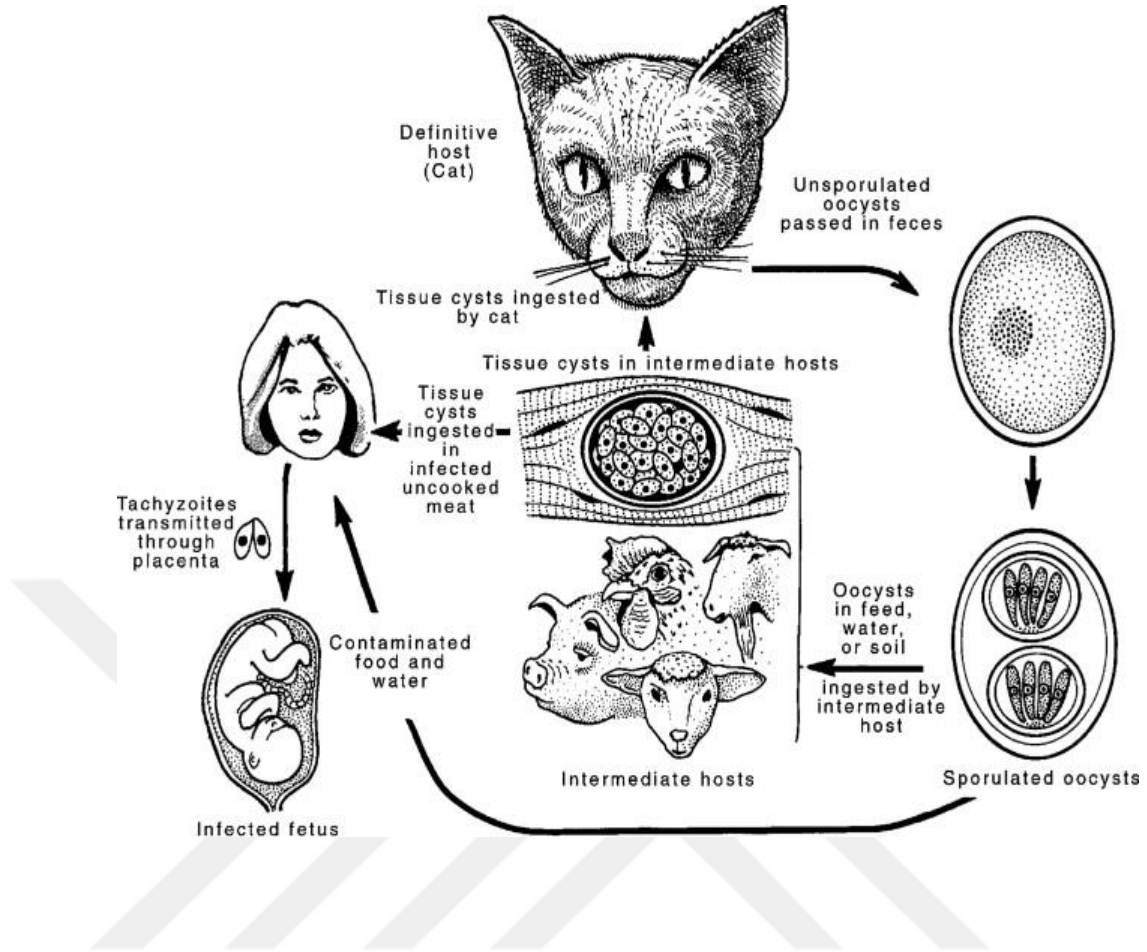
HIV ile enfekte hastalarda CMV açısından önerilen bir valgansiklovir primer profilaksi rejimi bulunmamaktadır. Bazı uzmanlar CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olduğunda, 3-4 ayda bir veya yıllık oftalmoskopik muayene önermektedir. Bu hasta grubunda seronegatif olan gruba kan ürünleri verileceği zaman, CMV antikor negatif ve lökosit azaltılmış kan ürünleri verilmesi önerilmektedir. Retinit kliniği gelişen hastalarda valgansiklovir sekonder profilaksi önerilemekte olup, CD4+ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olduğunda bu profilaksinin tekrarlanması önerilmektedir.⁴⁸

Toxoplazmoz-IRIS

Zorunlu hücre içi parazit olan Toxoplasma gondii’nin neden olduğu enfeksiyon hastalığına Toxoplazmoz denilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda seropozitiflik oranı %30-79 arasında bulunmuştur. Enfeksiyon immunkompetan hastalarda genellikle asemptomatik seyredip, immunsupresiflerde, yenidoğan ve fetüste mortal veya sekelle seyredebilir. Parazit yaşam döngüsünü tamamlamak için kullandığı tek canlı kedi olup bu hayvanlardaki yaşam evresine ‘seksüel siklus’ adı verilmekte ve kedinin bağırsaklarında gerçekleşmekte. Ookist olarak kediden dış ortama atılmakta. Diğer yaşam döngüsündeki ‘aseksüel evre’ ise insanların aralarında olduğu memelilerde gerçekleşir. Memelilerde ağızdan alınan ookistler gastrointestinal sistemde takizoit formuna dönüşüp kan yoluyla karaciğer dalak gibi birçok organa yayılıp bradizoit forma dönüşüp buralarda latent halde kalır.

İnsanlar dört farklı şekilde enfekte olabilir:

- Ookist ile kontamine olmuş topraktan fekal-oral yolla bulaş,
- Bradizoitlerin bulunduğu kontamine etlerin yiyilmesi
- Takizoitlerin anneden-bebeğe geçişi,
- Enfekte donörden kan/organ transplantasyonu.⁵³

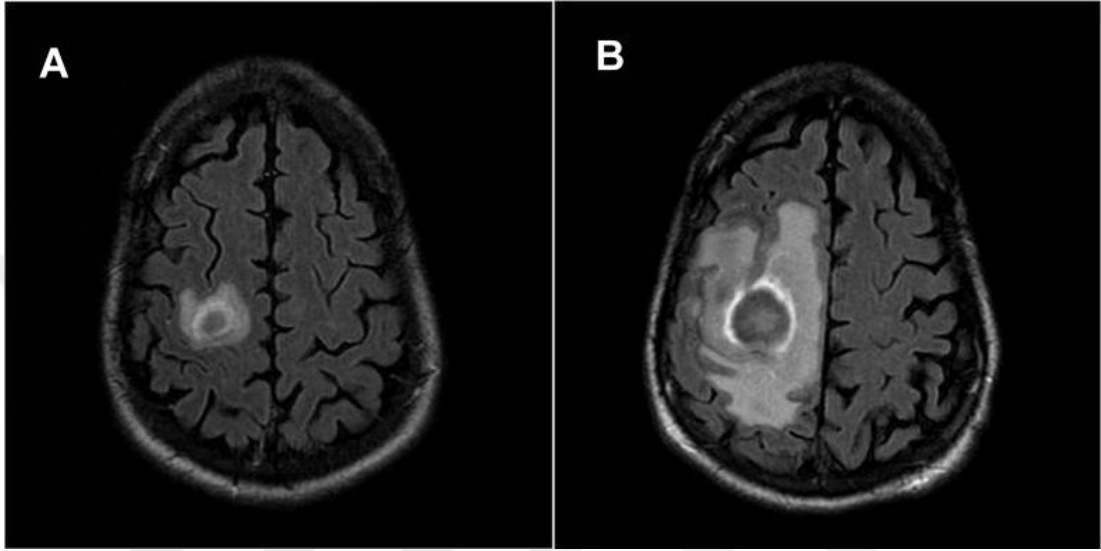


Şekil 4. *Toxoplasma gondii*'nin yaşam döngüsü⁵⁴

Serebral toxoplazmoz, HIV ile enfekte hastada merkezi sinir sisteminde kitle lezyonları oluşturan en yaygın fırsatçı enfeksiyondur. Genel olarak CD4⁺ T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olduğunda gelişir. Klinik genel olarak subakut başlamakta olup, baş ağrısı, konfüzyon ve fokal nörolojik bulgu ile belirti vermektedir.⁵⁵ MRG'da genellikle bir veya daha fazla beyin absesi olarak ya da diffüz ensefalit veya ventrikülit olarak görülmektedir, bazal ganglionlarda yuvarlak, izodens veya hiperdens lezyonlar şeklindedir. Risk faktörleri; anti-toxoplazma IgG seropozitif, CD4⁺ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olması, *Pneumocystis pnömonisi* için trimetoprim-sülfametoksazol profilaksi almamak.⁵⁶

Toxoplazma ensefaliti-IRIS (TE-IRIS) nadir olup, paradoks şeklinden çok, maskelenmemiş şekilde ortaya çıkmaktadır. Literatürde görülen TE-IRIS vakalarında genel olarak ART'den bir aydan fazla süre geçmiş olduktan sonra IRIS gelişmiş

olup, ART ya anti-toksoplazma tedavisi ile aynı anda başlandı ya da 21 gün ertelendi. Hastalarda genel olarak iki haftalık anti-toksoplazma tedavisi ile klinik düzelme görülmüş olup, düzelmeyen hastalarda beyin biyopsisi yapılmıştır sonuç IRIS ile uyumlu olunca steroid tedavisi eklenmiş olup, klinik yanıt elde edilmiştir.⁵⁷



Şekil 5. TE-IRIS MR bulguları

Şekil 5.de ART ve anti-toxoplazma tedavisi öncesinde beyin MRG’da sağ presentral girusun subkortikal beyaz cevherinde, etrafı ödemli 1 cm’lik kitle (A) 14 günlük ART ve anti-toxoplazma tedavisi sonrasında IRIS gelişmesi ile kitlede büyüme (B) gösterilmiştir.⁵⁷

Kaposi sarkomu (KS)-IRIS

Kaposi sarkomu (KS), Human Herpes Virüs 8 (HHV8)’in neden olduğu sitokin aracılı anjiyoproliferatif bir hastalıktır ve HHV8, Kaposi sarkom ilişkili herpes virüs (KSHV) olarak tanımlanan herpesviridae familyasında bulunan onkojenik bir virüstür ve apoptozun inhibisyonu, hücre proliferasyonun stimülasyonu, anjiyogenezise, enflamasyona ve immün kaçışa yol açarak onkojenik proteinleri kodlar. ART kullanımı ile birlikte KS’u görülmesinde azalma olmasına rağmen, ART alan hatta viral yükü baskılanan HIV ile enfekte hastada KS görülme riski

devam etmektedir. CM-IRIS ve TB-IRIS vaka tanımları için belirlenen konsensüs tanımları mevcut iken KS-IRIS için belli bir konsensüs bulunmamaktadır. Bu durum KS-IRIS insidansının, risk faktörlerinin ve etkin tedavi şeklinin belirlenmesini zorlaştırmıştır.

Fransızca ve ark. KS-IRIS'in tanımını; ART ile HIV-RNA sayısının en az 1 log₁₀'luk azalması ve aşağıdaki durumlardan en az ikisinin olması durumudur.

- ART sonrası CD4+ T lenfosit sayısında iki kat artış olması,
- KSHV ilişkili antikorlarda artış olması,
- ART'nin devamı ile kemoterapi verilmeden hastalığın düzelmeye başlaması.

Volkow ve ark. ise KS alevlenmesini; KS lezyonlarının boyutunda ve sayısında artış, lenfödem görünümünde artış ve akciğer röntgeninde galyum negatif akciğer opasitelerinde artış olması gibi kriterlerden ikisinin olması olarak tanımladı.

1998-2009 tarihlerinde yayınlanan kohort çalışmasının meta-analizinde ART alan HIV ile enfekte 13103 hastadan %13 oranında IRIS bildirilmiş olup, bunların %6,4'ü KS-IRIS idi. KS-IRIS vakaları genel olarak ART sonrası birkaç gün ile 6 ay süre içinde gelişmekte olup, en fazla risk ilk iki ay içindedir. Haddow ve ark. maskelenmemiş KS-IRIS'in paradoksal olandan daha geç ortaya çıktığını göstermiştir. KS klinik prezentasyonu ve lezyonların yerleşim yerine bağlı olarak, fonksiyonel ve estetik kayıp ya da mortal seyir gösterebilir. Klinik olarak hassas ödemli cilt lezyonları görülebilmekte olup, lezyonların gerilemesine rağmen ödem tablosu devam edebilmektedir. Dissemine formda, solunum ya da gastrointestinal sistem tutulumu olabilir; kemik, böbrek gibi diğer organlarda da tutulum görülebilir. Gastrointestinal tutulum çoğu zaman asemptomatik olmakla birlikte; kanama, perforasyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir. Pulmoner belirtiler olarak; torasentez gerektirebilecek effüzyonlar, öksürük, dispne, hemoptizi, parankimal nodüler lezyonlar ve lenfadenopati görülebilir. Endobronşların tutulumu mortal seyredebilen hava yolu tıkanıklıklarına yol açabilir.

KS-IRIS tanısı; deri biyopsisi veya alternatifi olarak endoskopik, plevral ve transbronşiyal alınan biyosilerin CD31, CD34, D2-40 ve ERG gibi belirteçler

kullanılarak immunohistokimyasal yöntemlerle patolojik olarak konulabilir. Kılavuzlarda HHV8 gen ve antikor tayininin tanıdaki önemini belirten bilgi bulunmamaktadır. BT, MRG, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tedavi yanıtı ve hastalığın evrelemesinde kullanılabilir.

TB-IRIS tedavisinde önerilen ART'nin en az dört hafta ertelenmesi görüşü KS-IRIS için önerilmemektedir. Visseral organ tutulumu, ağrılı ülsere lezyonlar, yaygın deri lezyonları, hızlı ilerleyen lezyon varlığı, lezyonların damgalanma etkisinden dolayı psikolojik etkilenme gibi durumlarda ART tedavsinin yanında sistemik kemoterapi gerekliliği olabilir. Kortikosteroid sadece çok özellikli vakalarda önerilmektedir.⁵⁸

Hepatit B virüsü (HBV)-IRIS

Bulaş yollarının ortak olması sebebi ile HIV/HBV koenfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. HIV ile enfekte hastaların üçte ikisi HBV açısından seropozitif olup, %10-15'inde kronik HBV enfeksiyonu bulunmaktadır. Ülkemizde ise HIV ile enfekte kişilerde HBV seropozitiflik oranı %40 olup, kronik HBV enfeksiyonu ise %4 oranındadır. Primer HBV enfeksiyonun immunkompetan hastada kronikleşme oranı %2-5 iken HIV ile enfekte bireylerde bu risk beş kat daha fazladır. HIV ile enfekte hastada HBV enfeksiyonunun tek göstergesi Anti-HBc pozitifliği olabilmektedir.

HIV ile enfeksiyon, HBV enfeksiyonunun prognozunu olumsuz etkilemektedir. Bu durum HBV'nin daha yüksek oranda replikasyonuna ve hastalığın daha hızlı ilerlemesine ve siroz riskinin 4,2 kat daha fazla olmasına neden olmakta. HIV/HBV koenfeksiyonun hücrel bağışıklık zayıf olduğundan HBV DNA düzeyi yüksektir, ALT seviyesi orta seviyede, enflamasyonun daha az olmasına karşın fibrozis ve siroz daha fazla görülmektedir. HIV ile enfekte kişilerde ciddi immunsupresyon olduğunda anti-HBs serokonversiyonu olan hastalarda reaktivasyon olabilmektedir. Bazı hastalarda ise ART sonrası IRIS nedeni ile reaktivasyon görülmektedir.

HBV'nin HIV'in seyri üzerinde bir etkisinin olduğu kanıtlanamamıştır fakat her iki enfeksiyonun kontrolü için kullanılan ART'nin etkisi ile hepatotoksisite riskinin artığı görülmüştür.

HIV ile enfekte hastalarda HBV enfeksiyonu açısından yapılması önerilenler:

- HIV tanı anında veya yıllık olarak hastanın HBV enfeksiyonu açısından taranması (HBsAg, anti-HBs, Anti-HBc IgG bakılmalı)
- HBsAg pozitif saptanması durumunda; HBV DNA, anti-delta, HBeAg, Anti-HBe, ALT, AST, bilirubin, albümin, globülin, tam kan sayımı, protrobin zamanı ve hepatobiliar ultrasonografi bakılmalıdır,
- İzole Anti-HBc IgG antikoru pozitif sonuçlandıığında okült (gizli) hepatit açısından HBV DNA istenmelidir.

HIV ile enfekte kişilerde HBV aşılama gerektiği durumda CD4+ T lenfosit sayısı dikkate alınmalıdır. CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olması durumunda ART sonrası aşılama yapılmalıdır.⁵⁹

ART sonrası HIV/HBV koenfeksiyonu olan hastaların %20-25'inde Hepatit B alevlenmesi görülmekte ve %1-5 oranında hepatit kliniği oluşmaktadır. IRIS nedenli HBV reaktivasyonu genel olarak ART sonrası 2-8. haftalarda klinik belirti göstermektedir. Semptom ve bulguları; B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), bulantı, yorgunluk, sağ üst kadranda hassasiyet ve ikterik görünüm olabilmektedir.⁶⁰

IRIS kaynaklı Hepatit B alevlenmesi için risk faktörleri; genç yaşta olma, ART başlarken HBV DNA ve ALT seviyesinin yüksek olması gibi parametrelerdir.⁶¹

Hepatotoksik ilaç kullanımı, fırsatçı enfeksiyon ve alkol kullanımı gibi durumlar ekarte edildikten sonra ALT yükselmesi genel olarak IRIS nedenli Hepatit B alevlenmesi ile ilişkilendirilir.⁶² Hepatit B alevlenmesinde serum ALT seviyesi normal üst değerin 5 katından fazla artmakta olup, bilirubin değerlerinde de artış görülmektedir. ⁶³ HBV ilişkili IRIS'de hepatik hasar; hem antijen spesifik olan T lenfositlerin hem de antijen spesifik olmayan mononükleer hücrelerin karaciğere

alınması ile ilişkilidir ve bu hasara CD8+ T lenfositlerin sitotoksik etkisi ve sitokin üretimi de etki eder. HBV nedenli IRIS gelişen hastaların %73'ünde IRIS kaynaklı serokonversiyon da geliştiği gösterilmiştir.⁶⁴ HBV/HIV koenfeksiyonun tedavisinde ve hepatit B alevlenmesini önlemede uygulanacak tedavi rejimleri; her iki etkene de yönelik olması için tenofovir içeren TDF veya tenofovir alafanamid fumarat (TAF)tercih edilebilir, iki etkene etkili diğer aniviraller emtrisitabin, entekavir ve lamivudindir. Telbivudin ve adefovir ise sadece HBV'ye karşı etkilidir. Direnç sorunu olmamakla birlikte, koenfeksiyonda tedavi yanıtının düşük olması nedeni ile interferon tercih edilmemektedir.⁵⁹ HBV ilişkili IRIS'de ART' nin devamı önerilen yaklaşımdır.⁶⁴

Herpes zoster (HZ)-IRIS

Nörotropik bir insan virüsü olan Varicella-zoster virüsü (VZV) primer enfeksiyon olarak; maküller lezyondan papül ve vezikül sonrasında kabuklanan kaşıntılı lezyonlara ilerleyen suçiçeğine neden olur. Lezyonlar viremi ile oluştuğundan dağınık yerleşimlidir. Primer enfeksiyon sonrasında VZV duyusal ve otonomik gangliyonlarda latent kalır, reaktivasyon ile duyusal ganglion,sinir ve derinin lokalize hastalığına herpes zoster (HZ, zona) denilmektedir.⁶⁵ HIV ile enfekte hastalarda HZ gelişme riski immunkompetan kişilere göre 12-17 kat daha fazladır, ayrıca IRIS ilişkili diğer enfeksiyonlar (PML hariç) ART öncesi daha fazla görülme sıklığına sahipken; HZ immunsupresif fırsatçı enfeksiyondan ziyade, ART sonrası IRIS kaynaklı daha fazla görülmekte. Çok değişkenle yapılan bir çalışmada HZ-IRIS açısından en fazla riskin; ART alan ve CD4+ T lenfosit sayısının 50-200 hücre/mm³ olan hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan geniş kohort çalışmalarında IRIS gelişen hastaların %9-40'ının dermatomal HZ vakaları olduğu gösterilmiştir. ART sonrası HZ-IRIS kliniğinin oluşma süresi çok değişkenlik gösterip birkaç haftadan 15 aya kadar uzayabilmektedir. Yüksek CD4+ T lenfosit sayısında bile HZ'de Ramsay Hunt sendromu ve dissemine zona gibi komplikasyonların gelişebilmesi, iyi virolojik yanıtı rağmen T lenfosit hücre disfonksiyonunu gösterir. Postherpetik nevralji gibi komplikasyonu ise HIV negatif vakalarda daha fazla görülmektedir.⁶⁶

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada HIV ile enfekte hastalarda oral asiklovir tedavisinin dermatomal zonada etkili olduğu, iyileşmeyi hızlandırıp, ağrının azalmasına katkı sağladığı gösterilmiştir. Aynı şekilde HZ-IRIS vakalarında da etkili olduğu gösterilmiştir. İki büyük randomize kontrollü çalışmada, kortikosteroidin asiklovir ile kombine edilmesinin iyileşme üzerinde olumlu etkisi olduğu ve ağrıyı azalttığını fakat postherpetik nevraljide etkili olmadığı gösterilmiştir. Postherpetik nevralji gibi komplikasyonlarda; opioidler, trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve lokal lidokainin etkili olabileceği ve denenebileceği gösterilmiştir.²

2.2.4. IRIS gelişmesinde belirlenen risk faktörleri

1996'da ART'nin kullanılmaya başlaması, fırsatçı enfeksiyonlarda ve mortalitede azalmaya, HIV ile enfekte bireylerde yaşam kalitesinde iyileşmeye neden olmuştur. Fakat bu olumlu sonuçlarla birlikte, immun sistemin iyileşmesi immun yeniden yapılanma enflamatuvar sendromu (IRIS) adı verilen klinik tabloya neden olabilmektedir. Yapılan birkaç çalışmanın sonucu, ART başlarken CD4+ T lenfosit sayısının düşük olmasının ART riskini artırdığı gösterilmiştir. IRIS için risk faktörleri en fazla tüberküloz hastalığında belirlenmiştir. Özellikle CD4+ T lenfosit sayısı düşük hastalarda antitüberküloz tedavisi sonrasında ne kadar erken sürede ART başlanırsa IRIS gelişme riskinin aynı korelasyonda arttığı görülmüştür. Risk faktörlerinin belirlenmesi, klinisyenin IRIS gelişmesini önceden tahmin edip hasta izlem planını belirlemesine, IRIS'i engellemek amacıyla önlemlerin alınmasını sağlar.

John Hopkins Hastanesinde 1996-2006 tarihlerinde 3000'den fazla ayaktan takipli HIV ile enfekte hastanın 49'unda IRIS gelişmiş olup bu hastalarda risk faktörlerine bakılmıştır; yaş, cinsiyet, Afrika ya da Amerika etnik kökeninde olma gibi demografik faktörlerin IRIS gelişiminde risk faktörü olmadığı, IRIS ilişkili enfeksiyon olarak; 15 vakada M. avium kompleksi (MAC), 5 vakada M. tuberculosis, 4 vakada diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, 9 vakada cryptococcus enfeksiyonu gösterilmiş olup ve VZV, EBV ilişkili lenfoma, PCP, CMV, HHV-8 ilişkili Kaposi sarkomu, JC virüs ilişkili PML tanı konulan diğer viral enfeksiyonlar ile ilgili kliniklerdi. ART başlarken CD4+ T lenfosit sayısının <100 hücre/mm³ olmasının bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. IRIS için belirlenen bir diğer faktör ART

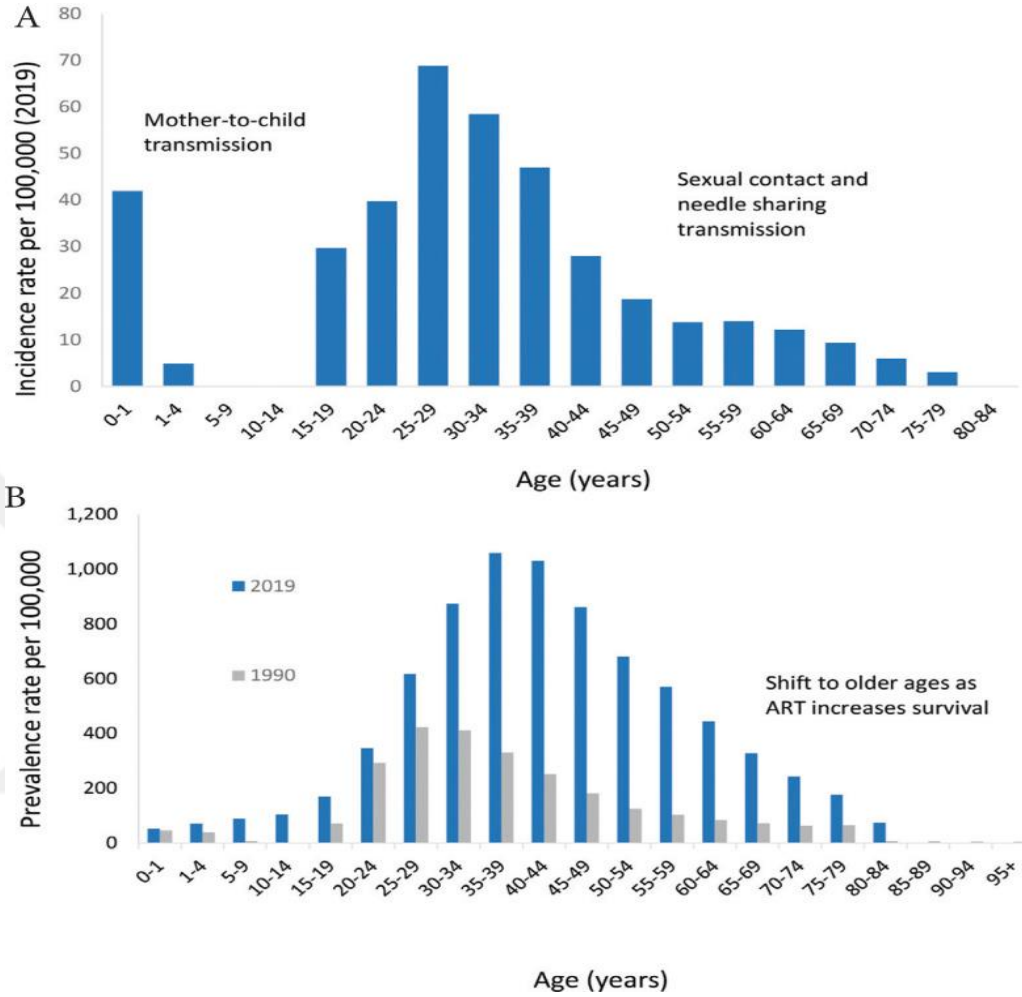
ile hızlı düşüş görülene HIV RNA düzeyidir. Artan CD4+ T lenfosit sayısı IRIS için risk faktörü olarak görülmemiştir. Bu çalışmada yayınlanan raporda en güçlü rejim olan proteaz inhibitörü ve nükleozit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) kombinasyonun ART olarak seçilmesi IRIS için belirlenen bir risk faktörüdür.⁶⁷

Çalışmada bakılan risk faktörleri:

Yaş ve cinsiyet:

HIV insidans oranları, bulaşma yolu olan perinatal yolla bulaş ve cinsel/parenteral yolla bulaş ile ilişkili olarak bebeklik döneminde ve genç erişkinlik döneminde çift modlu pik olacak şekilde yaşa göre dağılım göstermektedir. Bebeklik döneminden sonra insidansın en yüksek olduğu yaş aralığı 20-39 yaş aralığıdır. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) verilerine göre 500'ü çocuk olmak üzere her gün 5000 yeni HIV ile enfekte vaka olmakta. Sahra altı Afrika'da özellikle 15-24 yaş arası genç kadınlar HIV açısından özellikle hassastır. ART kullanımının yaygınlaşması ile modal yaş 25-30'dan 35-40'a yükseldi (Şekil.4). Dünya'da HIV ile enfeksiyon kadınlar da daha yüksek iken erkeklerde ölüm oranı daha fazladır. Yeni vakalardaki insidans ise her iki cinsiyet için aynıdır. Bu dağılımlar Güney Afrika ve Zimbabve gibi ülkeler için geçerli olup; Brezilya, Batı Avrupa ve ABD'de dağılım, insidans ve mortalite oranları erkek cinsiyette daha fazladır.⁶⁸ John Hopkins ayakta tedavi kliniğinde yapılan çalışmada erkek cinsiyetin ve yaşın IRIS için risk faktörü olmadığı görüldü.⁶⁷ King's College Hastanesinde IRIS risk faktörlerini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada ise genç yaşta olmanın ileri yaşa göre IRIS için daha riskli bir durum olduğu ortaya çıkarılmış ve bu durum genç yaştaki bireylerde ART sonrası daha immun sistemin daha hızlı bir şekilde restorasyonu ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁹ Yapılan bir diğer çalışmada IRIS için kadın cinsiyette olmanın risk faktörü olduğu, ileri yaşın ise IRIS için koruyucu bir unsur olduğu görülmüştür.⁷⁰

Çalışmamızda IRIS gelişimi üzerinde yaş ve cinsiyetin risk faktörü olup olmadığı da irdelenecektir.



Şekil 6. Bulaş yoluna bağlı olarak HIV'in yaş dağılımı

Şekil 6. da HIV'in bulaş yolu ile ilişkili olarak yaşa bağlı dağılımı (A), ART kullanımı ile yaşam süresinin uzaması ve HIV'in daha yaşlı kesimde görülme sıklığının artması gösterilmektedir.⁶⁸

Madde kullanımı:

Madde kullanımı toplumda zaman geçtikçe artan bir problemdir. Enfeksiyon hastalıkları ön planda olmak üzere çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. HIV enfeksiyonu, viral hepatit ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi madde kullanımı olanlarda, madde kullanımı olmayanlara göre daha sıklıkla görülmektedir. Yeni HIV enfeksiyon tanısı alan hastaların %9-12'sinde madde kullanımı eş zamanlı bulunmaktadır.

Steril olmayan ortak enjeksiyon ve korunmasız cinsel ilişki enfeksiyon bulaşında etkili olan faktörlerdir. Damar yolu madde kullanımı sonucu HIV enfeksiyonu olan kişilerde; tüberküloz, hepatit B, hepatit C ve psikiyatrik hastalıkların, cinsel yolla HIV enfeksiyonu olan kişilerden daha fazla görüldüğü ortaya çıkarılmıştır.⁷¹

IRIS gelişmesinde intravenöz ilaç kullanımının risk faktörü olmadığı John Hopkins Hastanesinde yapılan çalışmayla desteklenmiştir.⁶⁷

Diabetes mellitus (DM)

Diyabet, relatif ya da mutlak olarak insülinin eksik olması ya da perifer dokularda var olan insülinin etkisinde azalma sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile etki eden ve birçok organı etkileyen sendromik kronik bir hastalıktır.⁷² Tablo.3 de DM ve glisemik bozukluklarında güncel tanı kriterleri bulunmaktadır.⁷³

	Aşkar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL				
+ Diyabet semptomları	-	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dL olarak ölçülür.
** 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dL ve IFG: 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir.
*** Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat tokluk plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Tablo 1. DM tanı kriterleri⁷³

HIV ile enfekte bireylerde; başarılı kombine ART ile tedavi edilme, daha etkili yönetim stratejileri, izlemdeki gelişmeler nedeni ile daha uzun ömür ve daha iyi prognoz elde edilmiştir. Sağkalımın artmasıyla birlikte hastalarda AIDS dışı mortalite ve morbiditelerde komorbiditeler önemli hale gelmiştir. Amerika’da yapılan ulusal bir anket sonucunda HIV ile enfekte hastalarda DM insidansının normal popülasyona göre %3,8 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle erken ART döneminde belirli proteaz inhibitörlerinin kullanımı DM ile daha çok ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki yeni PI ile daha az yaygın görülmüştür. Didanozin ve stavudin gibi eski NRTI’lerin mitokondriyal toksisite ile insülin direnci oluşturduğu görülmüş. DM, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkili olduğundan kardiyovasküler hastalık oluşma riskinin de arttığı görülmüştür.⁷⁴

HIV ile enfekte hastalarda artan enflamasyona sekonder özellikle tip 2 DM görülme sıklığında artış olduğu saptanmıştır.¹⁹ IRIS risk faktörü olarak DM’nin etkili olup olmadığına dair literatürde herhangi bir çalışmayla karşılaşılmamıştır. Tez çalışmamızda DM’nin IRIS gelişmesinde risk faktörü olup olmadığı irdelenecektir.

Purified protein derivative of tuberculin (PPD) testi

Tüberkülin deri testi (TDT), tüberküloz enfeksiyonunu gösteren deri testlerinin genel adıdır. Bu test, basilin belirli antijenik yapılarına karşı, tüberküloz ile enfekte olan kişilerde geç tip aşırı duyarlılık oluşması temeline dayanır. Bu test için en çok kullanılan antijenik yapı PPD'dir. PPD solüsyonları, tüberküloz basil kültürlerinden protein parçacıklarının seçilmesi ile elde edilmektedir. Elde edilen bu protein parçacıklarına tüberkülin adı verilmektedir. Seibert ve Gleen tarafında 1939'da ilk PPD üretilmiştir.

PPD'nin standart 5 tüberkülin ünitesi (TÜ) tanımı; 0,1 mg/ 0,1 ml dozundaki PPD'nin gecikmiş deri testi aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. Ticari solüsyonlara Tween 80 eklenerek cam ve plastiklere yapışması önlenir, bu nedenle solüsyon kaptan kaba aktarılmamalı, enjektöre çekildikten sonra kısa süre içinde uygulanmalıdır. Solüsyon ısı ve ışığa duyarlı olup, karanlıkta bekletilmelidir. TDT, aktif ve latent tüberküloz enfeksiyonu hakkında bilgi verip, tüberküloz hastalığı hakkında radyolojik ve klinik varsa destekleyici bulgu olarak bilgi verebilir. TDT, PPD solüsyonuyla birlikte sol kolun 2/3 üst, iç kısmına ve kıl, ven içermeyen bölgeye yapılmalıdır. PPD solüsyonunun 5 TÜ'sine denk gelen 0,1 ml'si insülin enjektörüyle intradermal yapılmalıdır ve buna Montaux yöntemi denilmektedir. İntradermal yapılan uygulamalarda enjeksiyon esnasında 6-10 mm'lik kabarcık oluşmaktadır. Bu kabarcığın oluşmaması durumunda hemen ikinci bir test birkaç cm uzak bir yere hemen yapılmalıdır. Daha önce basil ile karşılaşan kişilerde oluşan bellek T hücreleri PPD enjeksiyonu ile birlikte ortama gelip lenfokin salınımı yaparlar. Sonuç olarak vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimi, diğer enflamatuar hücrelerin birikimi ve endurasyon gerçekleşir. Reaksiyon 5-6 saatte başlayıp 48-72 saatte maksimum seviyeye ulaşır. İlk 24 saatte ortaya çıkan kızarıklık aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili olup, geç tip duyarlılık ile ayırımı yapılmalı ve kızarıklık değil endurasyon dikkate alınmalıdır. Endurasyon oluşmadı ise negatif yerine 'sıfır mm' olarak değerlendirilir. Endurasyonun mm olarak ölçülmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi *tablo.4'*de gösterilmiştir.⁷⁵

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif
6-14 mm	Negatif (BCG'ye ya da TDM'lere bağı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif
6-9 mm	Negatif (TDM'lere bağı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif

****PPD immunsuprese hastada 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**

Tablo 2. PPD sonuç değ erlendirilmesi⁷⁶

BCG aş ılaması ve nontüberküloz atipik mikobakteriler yanlış pozitif PPD sonucuna neden olurken, immunsupresif durumlar ve bazı ilaçlar da yanlış negatif sonuca neden olabilmektedir. Primer enfeksiyon geçiren erişkinlerim 2 yıl içinde %5-7'sinde aktif tüberküloz gelişmektedir. Bu nedenle latent enfeksiyonların tanısı önem taşımakta olup, PPD bu anlamda değ erli bir tetkiktir. A. Ursavaş ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada PPD ile oluş an endurasyon ç apı mortalite ile ilişkilendirilmiş olup, endurasyon ç apı 10 mm'den az olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüş olup, klinik ve radyolojik bulgular endurasyon ç apı ile ilişkilendirilmemiştir.⁷⁷

HIV ile enfekte bireyler tüberküloz açısından ya latent enfeksiyonun aktivasyonu ile ya da primer enfeksiyonun progresyonu nedeni ile aktif tüberküloz açısından risk altındadır. İran 'da yapılan çalışmada 262 HIV/AIDS hastasında PPD referans alınarak hastaların %24'üne aktif tüberküloz tanısı konulmuştur.⁷⁸ HIV ile enfekte hastalarda PPD endurasyonu ≥ 5 mm olduğ unda hasta tüberküloz açısından irdelenmelidir, dikkatli klinik değ erlendirme yapılmalı ve akciğer grafisi istenmelidir. PPD 5mm $\geq$ olan hastalarda; aktif enfeksiyon ekarte edilmeli ve daha önce latent ve aktif enfeksiyon tedavisi almamış olması durumunda, hastanın yaş na

bakılmaksızın latent tüberküloz profilaksisi verilmelidir. Bu nedenle kullanılabilecek tedaviler; haftada 2 gün olacak şekilde 9 ay boyunca izoniazid, rifampisin/rifabutin her gün 4 ay boyunca ve 2 ay pirazinamid tedavileri verilebilir.

HIV ile enfekte hastalarda CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması yanlış negatif sonuçlara neden olabilir, özellikle tüberküloz açısından endemik bölgede yaşayan bu hastalarda PPD yıllık olarak tekrarlanmalıdır. Başlangıçta CD4+ T lenfosit sayısı <200 olan hastalarda PPD sonucu negatif ise ART sonrası CD4+ T lenfosit sayısı yükselince PPD tekrarlanmalıdır.⁷⁹

Literatürde PPD sonucu ile IRIS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Tez çalışmamızda PPD sonucu ile IRIS arasında ilişki olup olmadığı irdelenecektir.

HIV RNA ve CD4+ T lenfosit sayısı

AIDS, ilk kez Centers for Disease Control (CDC) tarafından 1981’de Kaposi sarkomu ve PCP tanısı alan CD4+ T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda tanımlanmıştır. Virüs 1983’te izole edilmiştir. 1984 yılında CD4 molekülü, HIV reseptörü olarak tanımlanırken, 1985 yılında ilk tanı testleri ortaya konulmuş ve ELISA ile tüm kan ve kan ürünlerinin taranması zorunlu hale getirilmiştir. 1995 yılında HIV RNA’nın moleküler yöntemlerle kantitatif tayini mümkün hale gelmiştir.

HIV tanısı antikor testlerine dayanmaktadır. Fakat bazen virüs tayinini ortaya koymak, çoğu zamanda tedavi planının yapmak için CD4+ T lenfosit sayısı ile birlikte kantitatif HIV RNA sayısı bakılır. Tedavi kararını ve prognozu esas belirleyen faktör CD4+ T lenfosit sayısı olsa da, baskılayıcı tedavi olan ‘Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)’ ile virüs yükü 50-400 kopya/ml olarak seyreden, düşük viremi olarak adlandırılan olgularda, ilaca direçli suşların

olabileceği veya enfekte latent hücrelerden virüs replikasyonunun devam ettiğini göstermesi nedeni ile viral yük tayininin önemi ortaya çıkmıştır.⁸⁰

HIV ile enfekte bireylerin ilk başvuruları grip benzeri semptomlardan, yoğun bakım yatışı gerektiren ciddi kliniklere kadar değişen tablolar gibi farklı spektrumda olabilmektedir. Bu geniş klinik yelpaze CD4 T lenfosit sayısı ilişkilendirilmiştir. HIV enfeksiyonu başta CD4 T lenfosit sayısını etkilemekte ve humoral ve hücresel bağışıklık kalitatif ve kantitatif olarak bozulmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda CD4+ T lenfosit sayısı ile fırsatçı enfeksiyon riski ilişkilendirilmiştir, fakat aynı CD4+ T lenfosit sayısına sahip olan farklı olgularda farklı fırsatçı enfeksiyonların görülmesi, fırsatçı enfeksiyon gelişmesinde CD4+ T lenfosit sayısı dışında farklı risk faktörlerinde etkili olduğunu düşündürmüştür. Yardımcı A. ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada düşük CD4+ T lenfosit sayısına sahip hastalarda, HIV RNA'nın yüksek olduğu hastalarda fırsatçı enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸¹

ART sonrası, viral baskılanma sağlanması ve ilaç toksisitesi olmamasına karşın hastaların bazıları paradoksal kötüleşme yaşayabilirler. Başarılı ART'ye rağmen immün sistemin yeniden aktive olması ile ortaya çıkan bu tabloya immün yeniden yapılandırma inflamatuvar sendromu (IRIS) adı verilmektedir. ART ile HIV ile enfekte hastaların yaşam sürelerinde anlamlı artma sağlanmış olmasına karşın, ART ile oluşan IRIS, HIV pandemisinin kontrolü için önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır. AIDS'i önlemek amacıyla uygulanması gereken ART'nin sonucu olan IRIS'in tedavisi ve önlenmesi önem taşımaktadır.

IRIS risk faktörlerinin incelenmesine yönelik yapılan çalışmalarda, ART başlarken yakın zamanda fırsatçı bir enfeksiyonun olması ile IRIS gelişmesi arasında güçlü bir bağlantı olup, tedavi başlangıcında düşük CD4+ T lenfosit düzeyi olması IRIS açısından en yüksek riski oluşturmaktadır. Bu nedenle de IRIS kontrolünde anahtar noktayı ART öncesi latent enfeksiyonun tespiti ve tedavisi oluşturmaktadır.⁸²

ART öncesi düşük CD4+ T lenfosit sayısı, yüksek viral yük olması ve ART sonrası CD4+ T lenfosit sayısının yükselip, viral baskılanma sağlanması IRIS için bir öngörü sağlayıp risk durumu oluşturmaktadır. Koşullu lojistik regresyon analizi ile

IRIS faktörlerinin belirlendiği bir çalışmada başlangıç viral yükün yüksek olmasının IRIS için risk faktörü olduğu diğer çalışmalar gibi desteklenmiştir.^{69,70}

Tez çalışmamızda ART başlarken ve ART'nin 1 ve 3. aylarında HIV RNA ve CD4+ T lenfosit sayıları incelenip bu parametrelerin IRIS için risk faktörü olup olmadığı irdelenecektir.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Planı

Tez çalışmamız; tek merkezli, retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamıza, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik ve Poliklinik'e 1 Ocak 2010-1 Ekim 2021 tarihleri arasında başvurmuş, HIV/AIDS açısından kesin tanı almış ve en az bir defa takibe gelmiş 18 yaş ve üzeri tüm hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 204 hasta dahil edilmiş olup, 7 hastada IRIS gelişmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- HIV/AIDS enfeksiyonunun serolojik yöntemlerle doğrulanmış olması,
- En az bir poliklinik veya klinik vizitine gelmiş olması,
- Hastane veri sisteminden bilgilerine ulaşılabilir olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altındaki olgular,
- HIV/AIDS enfeksiyonuna ait verileri eksik olanlar,
- Takipte olmayanlar.

Tez çalışmamıza yukarıdaki kriterlerin tamamını sağlayan, HIV enfeksiyonu açısından kesin pozitif tanısı olan 204 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bilgileri, hastane bilgi sistemi taranarak elde edilmiştir.

Hastaların tanı anındaki aşağıdaki bilgileri kaydedilmiştir:

- Yaş
- Cinsiyet
- Başlangıç CD4 + T lenfosit sayısı
- Başlangıç Viral Yük
- Madde Kullanım Öyküsü
- Diyabetes Mellitus Varlığı
- PPD Sayısal Değeri

Hastaların birinci ve üçüncü ayında HIV RNA ve CD4 + T lenfosit sayısı tekrar bakıldı. Üç aylık süreçte IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) gelişen hastalar kayıt altına alındı.

Tez çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14.04.2022 Tarihli 109 nolu kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Tanımlar

Immun yeniden yapılanma inflamatuvar sendrom (IRIS), human immunodeficiency virus enfeksiyonu nedeni ile antiretroviral tedavi (ART) verilen hastalarda istenmeyen ve zaman zaman hayatı tehdit eden aşırı immun reaksiyon sonucu oluşan bir klinik tablodur. Kliniğimizde takipli HIV ile enfekte hastalarda ART başlarken, hastada daha önce tanı ve tedavisi yapılmış bir enfeksiyonun ya da

tanı almamış latent bir enfeksiyonun ART sonrası CD4+ T lenfositlerin artması ile ortaya çıkması veya klinik kötüleşmesi klinik hekimelerini ART başlarken endişendirmektedir. IRIS gelişme riskini en aza indirmek için ART öncesi hastalar belirli enfeksiyonlar açısından taranmaktadır. ART öncesi kliniğimizde rutin olarak taranan enfeksiyonlar; akciğer grafisi ve PPD ile tüberküloz, sifiliz, HBV,HCV,HAV, CMV'dir. IRIS ilişkili olabilecek diğer enfeksiyonlar açısından geçmiş tıbbi öykü veya güncel anamnez ve fizik muayenede semptom ve bulgu varsa bu enfeksiyonlara yönelik ileri inceleme yapılmaktadır. IRIS kendi klinik deneyimlerimize göre hem tanı hem de tedavi yönetimi zor olan bir klinikdir. İmmüsuprese olmayan hastalarda bile tüberküloz gibi bir enfeksiyonun tanısı zor iken, immüsuprese hasta grubunu oluşturan bu hastalarımızda enflamatuvar sistemin zayıf olması latent ve aktif enfeksiyon tanısını daha fazla zorlaştırmaktadır. Tez çalışmamızda ART başlanan ve yakın takibe alınan hastaların bazı parametreleri incelenmiş olup, bunların IRIS gelişmesinde ne kadar etkili olduğu açıklanmaya çalışılmıştır. Böylece ART başlanan hastalarda IRIS'ı öngermeyi güçlendirmek amaçlanmıştır.

3.3. İstatistiksel inceleme

Tez çalışmamızın verilerinin analizi IBM SPSS 21.0 for windows programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%) istatistikleri, sayısal (nicel) ölçümler için ortalama ($\bar{x}$), medyan (ortanca değer), standart sapma (ss), minimum ve maksimum istatistikleri verilmiştir. Çalışmada değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla Ki-kare testi kullanılmıştır. Beklenen değeri 5'den küçük hücrelerin oranı %20 ve altında olduğunda Pearson Ki-kare testi yorumlanırken; %20'den fazla olduğunda test geçersiz kabul edilmiştir. Bu sorunun giderilmesi için frekans çok düşük olan gruplarda birleştirme yapılmıştır. Birleştirme yapılamadığı durumlarda Fisher's exact test (Fisher Kesin Olasılık Testi) kullanılmıştır. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanılmıştır. p değeri <0,05 olduğu durumda, istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik ve Poliklinik'e 1 Ocak 2010-1 Ekim 2021 tarihleri arasında başvurmuş, HIV/AIDS açısından hastanemizde yapılan Anti-HIV antikor testi sonucu pozitif gelen ve doğrulama testi sonucu da pozitif sonuçlanan, kesin tanı almış ve en az bir defa takibe gelmiş 18 yaş ve üzeri tüm hastalar dahil edilmiştir. HIV enfeksiyon tanısı almayan, 18 yaştan küçük olanlar ve takibimizden çıkan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda toplamda 204 hasta retrospektif olarak incelendi. Olguların yaş aralığı 19-54 arasında olup, ortalama yaş 29.6 ± 6.4 idi. 18-25 yaş arasındaki olgu sayısı 59 (%28.9), 26-35 yaş arasındaki olgu sayısı 111 (%54.4), 36-45 yaş arasındaki olgu sayısı 31 (%15.2) ve 46 yaş ve üzeri olgu sayısı 3 % (1.5). En fazla olgunun olduğu yaş aralığı 26-35 yaş aralığıdır.

Cinsiyet dağılımında ise olguların 189'u (%92.6) erkek, 15'i (%7.4) kadın cinsiyetti. Çalışmadaki hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunun erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Çalışmadaki olguların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 5.'de görülmektedir.

		Sayı	Yüzde (%)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	18-25arası	59	28.9				
	26-35arası	111	54.4				
	36-45 arası	31	15.2				
	46 ve üzeri	3	1.5				
	Toplam	204	100	19	54	29.68	6.4

Cinsiyet	Erkek	189	92.6				
	Kadın	15	7.4				
	Toplam	204	100				

Tablo 3. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Başlangıçta olguların 66'sı (%32.4)CD4 + sayısı 50 altında olup, CD4 + sayısı 500 ve üstünde hiçbir vaka mevcut değildi. En büyük çoğunluğu, 106 (%52)vaka ile CD4 + sayısı 50 ve üstü ileCD4 + sayısı 200 arasındaki vakaları oluşturmaktaydı.HIV RNA viral yük ortalama 29.400 IU/ml ve minimum 560 IU/ml olarak saptanmıştır. Olguların tanı anındaki virolojik ve immünolojik durumu ayrıntılı olarak Tablo 6.'da belirtilmiştir.

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Minimun	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
CD4 +(/uL)	<50	66	32.4				
	≥50 <200	106	52				
	200-500arası	32	15.7				
	≥500	0	0				
	Toplam	204	100	2	290	108	78.4
HIV RNA (IU/ml)		204		560	745.000	29.400	85.154

Tablo 4. Olguların Tanı Anındaki Virolojik ve İmmünolojik Durumu

Olguların birinci ayındaki CD4 + sayısı genel olarak yükselmekteyken; HIV RNA viral yük değerleri düşmüştür. CD4 + sayısı 200 ve üstü ile 500 arasındaki vaka sayısı; 65'e (%31.9), 50 ve üstü ile 200 arasındaki vaka sayısı; 116'ya (%56.9)

yükselmiştir. HIV RNA viral yük değeri ortalama 1.644 IU/ml'e inmiştir. HIV RNA viral yükü negatif olan vakalar birinci ay verilerinde saptanmıştır. Olguların birinci aydaki virolojik ve immünolojik durumu ayrıntılı olarak Tablo 3'te belirtilmiştir.

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
CD4 + (/uL)	<50	23	11.3				
	≥50 <200	116	56,9				
	200- 500arası	65	31.9				
	≥500	0	0				
	Toplam	204	100	33	377	145	95.06
HIV RNA (IU/ml)		204		0	67.000	1644	7409.6

Tablo 5. Olguların 1. Aydaki Virolojik ve İmmünolojik Durumu

Olguların üçüncü ayındaki CD4 + sayısı genel olarak yükselmeye devam etmekteyken; HIV RNA viral yük değerleri düşmeye devam etmiştir. CD4 + sayısı 200 ve üstü ile 500 arasındaki vaka sayısı 172'e (%84.3) yükselmiştir. CD4 + sayısı 50 altı hiçbir vaka tespit edilmemiştir. İlk defa CD4 + sayısı 500 ve üstü olan 18 (%8.8) vaka saptanmıştır. HIV RNA viral yük sayısı ortalama 4.3 IU/ml'e inmiştir. HIV RNA viral yükü negatif olan vakalar saptanmaya devam ederken, maksimum HIV RNA sayısı 433 IU/ml'e inmiştir. Olguların üçüncü aydaki virolojik ve immünolojik durumu ayrıntılı olarak Tablo 4'te belirtilmiştir.

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
CD4 + (/uL)	<50	0	0				
	≥50 <200	14	6,9				
	200-	172	84.3				
	500arası	18	8.8				
	≥500	204	100	69	632	350.5	108.4
	Toplam						
HIV RNA (IU/ml)		204		0	433	4.3	38.9

Tablo 6. Olguların 3. Aydaki Virolojik ve İmmünolojik Durumu

Olgular incelendiğinde, 7 (%3.4) vakada IRIS gelişmiştir. IRIS gelişen ile gelişmeyen vakalar iki ayrı grupta ayrıntılı olarak incelenmiştir. IRIS gelişen vakalarda, başlangıç CD4 + sayısı genel olarak düşük saptanmıştır ($p < 0,009$). Aynı zamanda birinci ay CD4 + sayısı, yine IRIS gelişen grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0,018$). Gruplar arasında, cinsiyet, diyabetes mellitus varlığı, madde kullanım öyküsü, PPD sayısal değeri ve 3. ay CD4 + değeri istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Değişkenler ile IRIS arasındaki ilişki ayrıntılı olarak Tablo 5’te belirtilmiştir.

Değişken		IRIS Gelişmeyen Sayı (n) ve Yüzdesi (%)	IRIS Gelişen Sayı (n) ve Yüzdesi (%)	P değeri
Yaş	18-25 arası	58 (98.3)	1 (1.7)	0,793
	26-35 arası	106 (95,5)	5 (4.5)	
	36-45 arası	30 (96.8)	1 (3.2)	
	46 ve üzeri	3 (100)	0 (0)	
Baseline CD4 +	<50	60 (90.9)	6 (9,1)	0,009
	>50 <200	105 (99.1)	1 (0,9)	

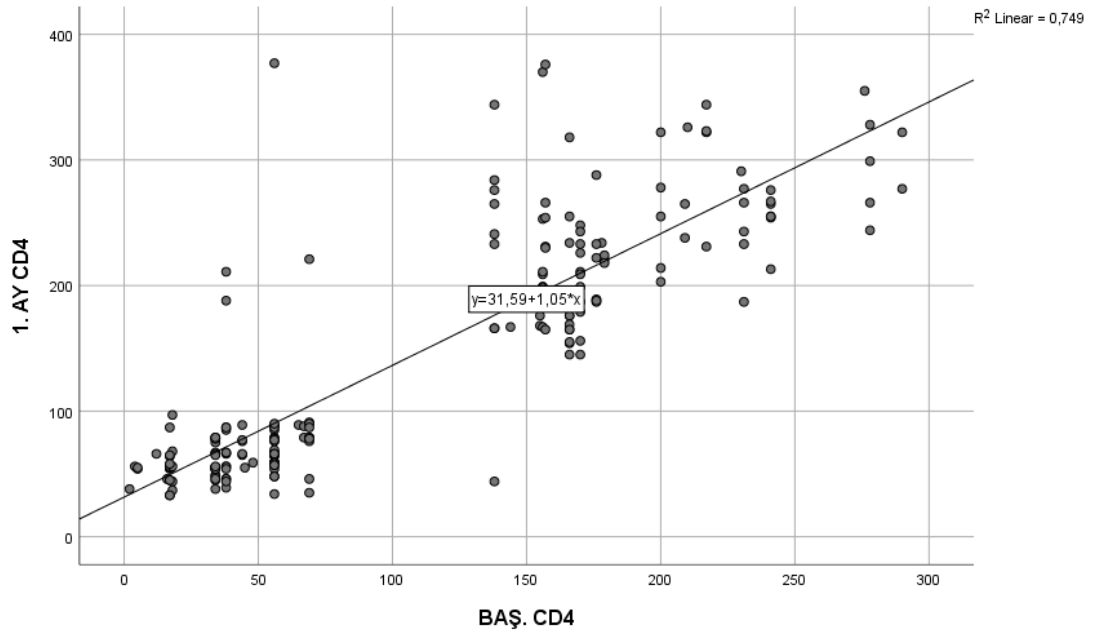
	200-500 arası	32 (100)	0 (0)	
	500 ve üstü	0 (0)	0 (0)	
Cinsiyet	Kadın	14 (93.3)	1 (6.7)	0,419
	Erkek	183 (96.8)	6 (3.2)	
Diyabetes Mellitus Varlığı	Yok	187 (96.9)	6 (3.1)	0,326
	Var	10 (90.9)	1 (9.1)	
Madde Kullanım Öyküsü	Yok	192 (96.5)	7 (3.5)	0,838
	Var	5 (100)	0 (0)	
PPD Değeri	5 altı	179 (96.8)	6 (3.2)	0,501
	5 ve üstü	18 (94.7)	1 (5.3)	
1. Ay CD4 +	<50	20 (87)	3 (13)	0,018
	>50 <200	112 (96,6)	4 (3,4)	
	200-499 arası	65 (100)	0 (0)	
	500 ve üstü	0 (0)	0 (0)	
3. Ay CD4 +	<50	0 (0)	0 (0)	0,302
	>50 <200	13 (92,9)	1 (7,1)	
	200-499 arası	167 (97,1)	5 (2,9)	
	500 ve üstü	17 (94,9)	1 (5,6)	
	Aşılı	12 (8.7)	13 (21.0)	

Tablo 7. Değişkenler ile IRIS Arasındaki İlişki

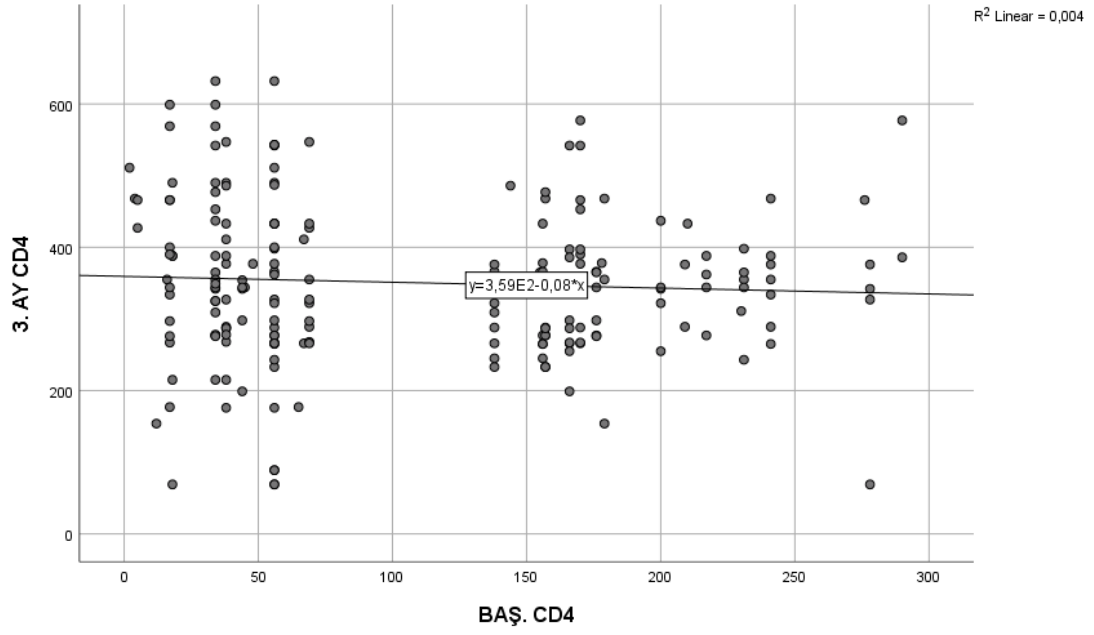
IRIS gelişmesi ile HIV RNA viral yük ilişkisi incelendiğinde, başlangıç HIV RNA viral yük değeri, IRIS gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). IRIS gelişen grupta başlangıç, birinci ay ve üçüncü ay HIV RNA ortalama değerleri sırasıyla; 412.514 IU/ml, 35.562 IU/ml, 183,7 IU/ml iken, IRIS gelişmeyen grupta sırasıyla; 15.787 IU/ml, 428 IU/ml ve 0,1 IU/ml olarak saptanmıştır. Başlangıç, birinci ay ve üçüncü ay HIV RNA viral yük değerleri, IRIS gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HIV RNA Düzeyi ile IRIS arasındaki ilişki ayrıntılı olarak *Tablo 6*'da belirtilmiştir.

Değişken		IRIS Gelişmeyen	IRIS Gelişen	P değeri
Baseline HIVRNA	Ortalama	15.787	412.514	0,001
	Standart Sapma	17.354	241.187	
	Minimum	560	124.600	
	Maksimum	90.400	745.000	
1. Ay HIV RNA	Ortalama	438	35.562	0,001
	Standart Sapma	1070	20.744	
	Minimum	0	5644	
	Maksimum	7457	67.000	
3. Ay HIV RNA	Ortalama	0.1	124	0,001
	Standart Sapma	1,3	183,7	
	Minimum	0	0	
	Maksimum	19	433	

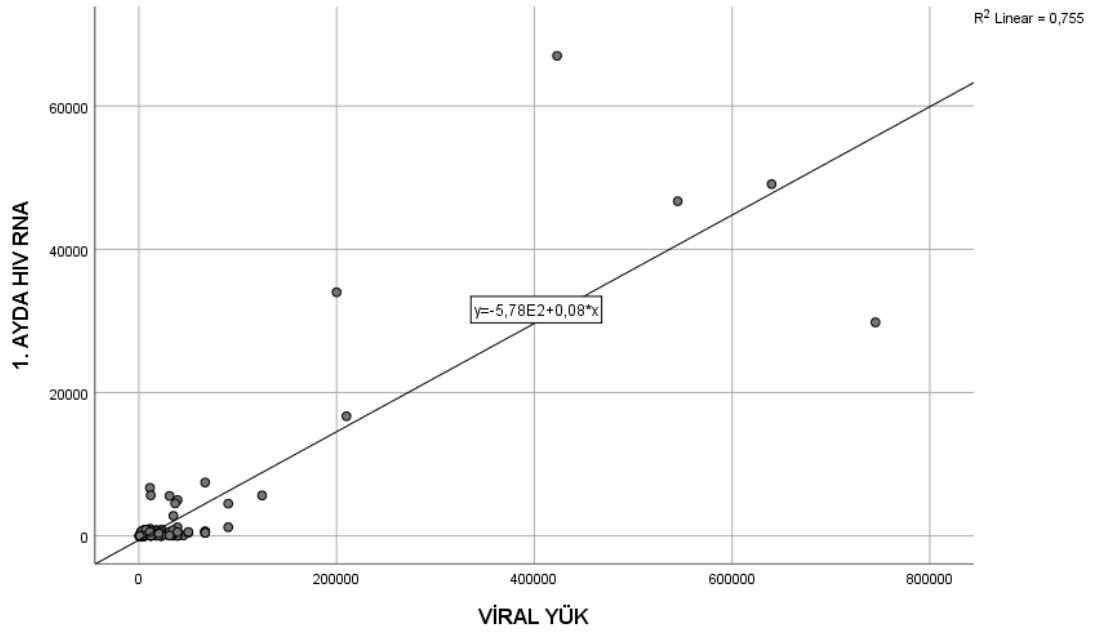
Tablo 8. HIV RNA Düzeyi ile IRIS Arasındaki İlişki



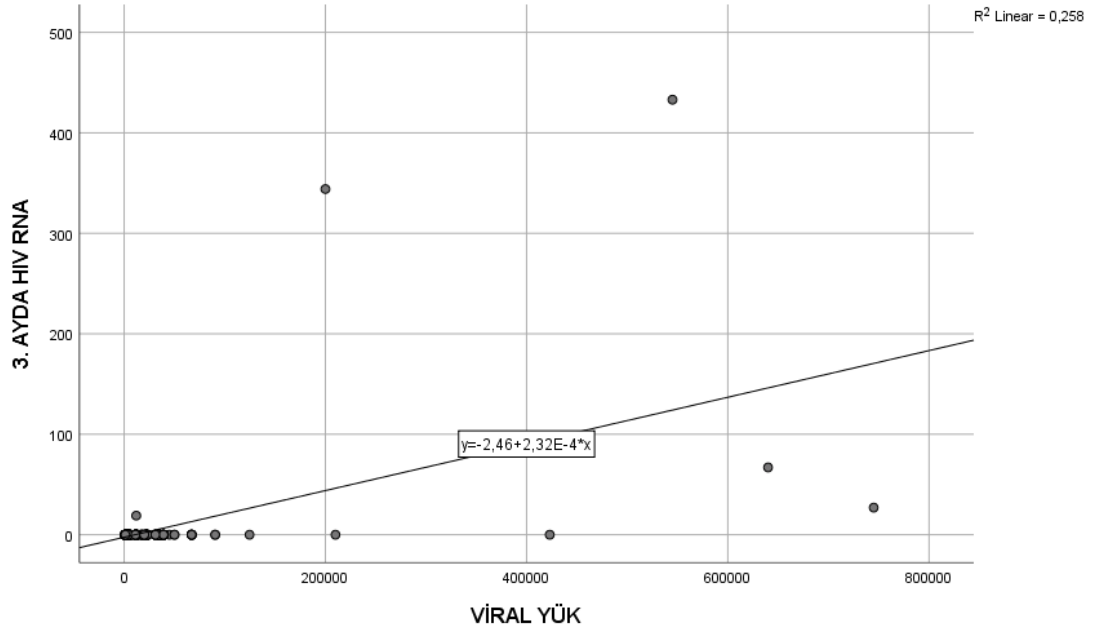
Şekil 7. Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile 1. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı arasında pozitif yönde tam bir ilişki görüldü ($r=0.830$, $p=0.000$).



Şekil 8. Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile 3. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı arasında herhangi bir ilişki görülmedi ($r = -0.078$, $p = 0.266$).



Şekil 9. Başlangıç viral yük miktarı ile 1. ayda bakılan viral yük arasındaki ilişki.



Şekil 10. Başlangıç viral yük miktarı ile 3. ayda bakılan viral yük arasındaki ilişki.

Şekil 9. ve Şekil 10.da görüldüğü gibi başlangıç viral yük miktarı 1. ayda ve 3. ayda bakılan viral yük arasında pozitif yönde tam bir ilişki görüldü.

5. TARTIŞMA

Yüksek aktif antiretroviral tedavinin (HAART) kullanıma girmesi ile birlikte HIV ile enfekte hastaların yaşam şekilleri önemli derecede düzelmiştir. ART ile hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonlar azalırken, immün sistemin restore olması ile hastada latent ya da subklinik olarak devam eden enfeksiyona aşırı immün yanıtın oluşması IRIS olarak tanımlanır. IRIS, daha önce tedavi edilen bir enfeksiyonun klinik kötüleşmesi, bilinmeyen bir enfeksiyonun ilk kez klinik olarak görülmesi veya Graves hastalığı gibi otoimmün bir hastalık olarak çeşitli klinik prezentasyonlarda olabilmektedir. IRIS ile ilgili önerilerden biri, genellikle ART sonrası ilk birkaç ayda görülme riskinin olduğu, fakat ART sonrası riskin 1-2 yıl devam ettiği yönündedir.⁸³

IRIS tanısı için belli bir konsensüs olmadığından ve tanısı zor olduğundan yapılan çalışmalarda insidans oranı farklı oranlarda olup %8-32 arasında değişmektedir.⁸⁴ bizim çalışmamızda ART başlayan hastalarda IRIS gelişme oranı %3,4 olarak hesaplanmıştır. Bu değer diğer çalışmalardaki oranlara göre daha düşük sayısal orandır.

Kliniğimizde çocuk yaş takibi yapılmadığından 18 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Türkiye’de 1.1.2018-1.11.2018 tarihlerinde yapılan epidemiyolojik değerlendirmede, 20 293 kişi HIV enfeksiyonu tanısı almış olup, %80 erkek, %19 kadın ve %1’ini 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Yaş dağılımında olguların en çok 25-34 yaş aralığında olduğu görülmüştür.⁸⁵ Doğaner ve ark. larının Eskişehir’de yapmış oldukları çalışmada, HIV ile enfekte olan 137 olgunun %84,7’si erkek, %15,3’ü kadın cinsiyet olarak bulunmuş olup, hastaların %74’ü 20-49 yaş aralığını, %3’ü 0-19 yaş aralığını, %23’ünün 50 üstü yaş olduğu gösterilmiştir.⁸⁶ Nijerya’da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise 2014 yılında toplam 220 000 yeni HIV vakası tanımlanmıştır. Kadınlarda ve 15 yaş üstü yetişkinler vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır.⁸⁷ Dünya genelinde HIV enfeksiyonun cinsiyete bağlı görülme sıklığı ülkeye göre değişmektedir.⁶ Tez çalışmamızda olguların 189’u (%92.6) erkek, 15’i (%7.4) kadın cinsiyetti. Olguların yaş aralığı 19-54 arasında olup, ortalama yaş 29.6 ± 6.4 idi ve HIV ile enfekte vakaların yoğunlukta olduğu yaş aralığı %54.4 oranıyla 26-35 yaş aralığıdır.

Literatüre göre HIV ile enfekte vakalarda; çalışmamızda erkek olgu sayısı daha yüksek bulunmuştur, yoğunluğun olduğu yaş aralığı ise literatür ile benzerdir. Yapılan çalışmalarda HIV bulaş yollarına bağlı olarak da HIV epidemiyolojisinin değiştiği gözlenmiştir.⁶⁸ Tez çalışmamızda HIV enfeksiyonun bulaşma yolluna yönelik analiz yapılmamıştır.

IRIS için yaş ve cinsiyetin risk faktörü olup olmadığı hususunda ise; Govender R. ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada erkek cinsiyetin ve yaşın IRIS için herhangi bir risk faktörü olmadığı görülmüş. Ratnam I. ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada ise genç yaşta olan olgularda IRIS riskinin arttığı gözlenmiştir.⁶⁹ Tez çalışmamızda IRIS gelişen olgular (%3,4) ile IRIS gelişmeyen olgular (%96,6) arasında yaş ($p=0,793$) ve cinsiyetin ($p=0,419$) IRIS gelişmesinde risk faktörü olmadığı görülmüş.

Madde kullanımı, korunmasız cinsel ilişki ve tedavi uyumsuzluğu gibi problemlerin görülme ihtimalini artırdığından HIV ile enfekte hastalarda tanıdan tedaviye kadar birçok durumu negatif yönden etkileyebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin 4 şehrinde 5 yıl süreyle yapılan çok merkezli kohort çalışmasında; 3413 HIV ile enfekte olgu incelenmiştir. Hastaların %24'ünün esrar, %9'unun amfetamin, %9'unun kokain, %2'sinin afyon, %3,8'inin damar içi uyuşturucu kullandığı, %10,3'ünün birden fazla uyuşturucu madde kullandığı belirlenmiş. Bu çalışmada esrar dışındaki tüm madde kullanımları ART uyumsuzluğu ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁸ 2003 yılında, 14 HIV Araştırma Ağı sitesinden yararlanan 951 HIV ile enfekte hastada yapılan anket sonucunda hastaların %37'sinin madde kullanım öyküsü olduğu belirlenmiştir.⁸⁹ Çalışmamıza dahil edilen 204 olgunun 5'inin (%2,5) madde kullanım öyküsü bulunmaktadır. Bulduğumuz oran diğer çalışmalara göre oldukça düşük bir değer olup, kullanılan madde türünün ayırımı çalışmamızda yapılmamıştır, sigara kullanımı madde kullanımı kategorisine alınmamıştır.

Madde kullanımının IRIS oluşturma riskinin irdelendiği kapsamlı çalışma literatürde sayılı bulunmaktadır, çalışmalar genellikle damar içi madde kullanımının IRIS üzerindeki etkisini belirlemek üzere yapılmıştır, bu nedenle çalışmamız madde kullanımın IRIS riski oluşturup oluşturmadığını irdelleyen nadir kaynaklardan biridir. IRIS gelişmesinde intravenöz ilaç kullanımının risk faktörü olmadığı John Hopkins Hastanesinde yapılan çalışmayla ortaya koyulmuştur.⁶⁷ Çalışmamızda IRIS gelişen

hastaların hiç birinde madde kullanım öyküsü bulunmamaktadır ve madde kullanımının IRIS için bir risk faktörü olmadığı ($p=0,838$) ortaya çıkarılmıştır.

DM, HIV ile enfekte bireylerde tanı ve tedavisi aksayan ve giderek önemi artan bir halk sağlığı sorunudur. Fransa'da yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte hastalarda prevalans oranının %15'lerde görülmesi ve kardiyovasküler hastalık riskini artırması nedeni ile önemli bir komorbite olmaktadır. Normal popülasyonda olduğu gibi HIV ile enfekte bireylerde de DM; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, metabolik sendrom, dislipidemi, ailede DM öyküsü ve etnik köken ile ilişkili bulunmuştur ve DM tedavisi normal popülasyonla benzer olmakla birlikte HIV ile enfekte hastalarda DM tedavisine yanıtın daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ART alan HIV ile enfekte bireylerde DM riskinin 4 kat arttığı görülmüştür. Kousignian I. ve ark. larının HIV ile enfekte hastalarda yapmış oldukları kohort çalışmasında DM prevalansı %10,4 oranında tespit edilmiştir.⁹⁰ Butt A. ve ark. larının yapmış olduğu geniş retrospektif kohortta HIV ile enfekte hastalarda DM oranı (ART almayanlarda %7, alanlarda ise %14) normal popülasyona göre daha düşük bulunmuş olup, bu durum HIV ile enfekte olguların düşük VKİ'ne sahip olması ile ilişkilendirilmiştir.⁹¹ Bizim tez çalışmamızda 204 HIV ile enfekte olgudan 11 kişide DM tanısı olup, prevalans %5,4 olarak hesaplanmıştır. Yapılan diğer benzer çalışmalara göre hasta grubumuzda DM prevalansı daha düşük görülmüştür.

IRIS gelişmesinde DM'nin risk oluşturduğuna dair literatürde bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. Bizim tez çalışmamız bu riskin belirlenmesinde yapılan ilk çalışma özelliği taşımamaktadır. IRIS gelişen hastaların sadece 1'inde DM tanısı olup, çalışmamızda DM'nin IRIS için risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,326$).

Tez çalışmamızda HIV seropozitif hastalarada PPD değeri çıkan sonuç milimetre (mm) birimiyle numaralandırılmıştır. Hasta grubu immunsuprese olduğundan 5 mm ve üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirilmiştir. PPD testi latent tüberküloz değerlendirilmesinde kliniğimizde en önemli tetkiktir. Markowitz N. ve ark. larının HIV seropozitif hastalarda yapmış oldukları çalışmada; PPD reaktivitesi ile CD4+ T lenfosit sayısı doğrudan ilişkili bulunmuştur. HIV seronegatif hastalarda PPD reaktivite oranı %10 iken, seropozitif hastalarda %2,7 olarak bulunmuş.⁹² Jam S. Ve

ark.larının İran'da yapmış oldukları çalışmada tüberküloz enfeksiyonu açısından şüpheli olan 262 HIV/AIDS hastasının 63'ünde (%24) PPD pozitifliği saptanmış, özellikle klinik olarak şüphelenilen hastalarda PPD bakıldığı için prevalans oranının yüksek geldiği düşünüldü.⁹³

Çalışmamızda ART öncesi 204 HIV seropozitif hastadan 19'unda (%7,9) PPD değeri 5 mm ve üzeri sonuçlanmıştır. Yapılan diğer çalışmalara göre latent tüberküloz (reaktif PPD) oranı çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum ülkemizin tüberküloz açısından endemik bölge olması ile ilişkilendirilmiştir.

IRIS açısından PPD pozitifliğinin bir risk faktörü olup olmadığının araştıran bir çalışmaya literatürde karşılaşılmamıştır. Tayland'da yapılan bir çalışmada daha önce aktif tbc tanısı alan HIV seropozitifliği olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada IRIS gelişen hasta grubunda PPD'ye bağlı IFN- γ seviyesinin, IRIS gelişmeyen hasta grubuna göre, ART sonrası daha fazla arttığı gözlenmiştir.⁹⁴ Bizim tez çalışmamızda ise; IRIS gelişen hastaların sadece birinde PPD pozitif saptanmıştır. ART öncesi hastalarda bakılan PPD sonucunun 5 mm ve üzeri olmasının IRIS riski oluşturmadığı görülmüştür($p=0,501$). Fakat çalışmamızda IRIS gelişen hastalarda PPD'nin sadece TB-IRIS ile ilişkisine bakılmamış, IRIS'in tüm klinik prezentasyonları ile olan ilişkisine bakılmıştır.

HIV ile enfekte bireylerde HIV RNA düzeyi doğrulama testi için rutin kullanılan bir tetkik olmamasına karşın, yinede olguların doğrulanması, direnç gelişiminin belirlenmesi ve tedavi yanıtının belirlenmesinde önemli bir parametredir.⁹⁵ Çakırca T.'nin Şanlıurfa ilimizde yapmış olduğu çalışmada yeni HIV tanısı alan hastaların tanı anında klinik ve laboratuvar özellikleri araştırılmıştır. 114 HIV/AIDS tanısı alan hastanın tanı anındaki HIV RNA ortalamasını 49.786 kopya/ml olarak bulmuştur.⁹⁶ Taşdelen N. ve ark. larının 27 HIV ile enfekte hastada yapmış oldukları çalışmada tanı anında hastaların %41'inde HIV RNA düzeyi <10.000 kopya/ml olarak bulunmuştur.⁹⁷ Şenoğlu S. ve ark. larının 717 HIV ile enfekte olan ve ART almayan hastada yapmış olduğu çalışmada HIV RNA ortanca değeri 150.076 kopya/ml olarak bulunmuştur.⁹⁸ Bizim çalışmamızda ise başlangıç HIV RNA düzeyi 29.400 kopya/ml olarak bulunmuştur. Bu değer literatürde yapılan çalışmaya değişmekte olup, bazı çalışmalara göre düşük bazılarına göre yüksek bulunmuştur.

IRIS gelişmesinde HIV RNA düzeyinin ne kadar risko faktörü olduğuna dair genel olarak benzer sonuçlar bulunmaktadır. Manabe Y. ve ark.larının çalışması, Shelburne S. ve ark. larının yapmış olduğu çalışmalarda ortak görüş ART sonrası HIV RNA düzeyinde zaman içinde hızlı düşüş olması IRIS riskini artırdığı yönündedir.^{67,83}

Yapılan çalışmalarda başlangıç HIV RNA düzeyinin yüksek olması IRIS için risk faktörü olarak değerlendirilmiş.^{69,70} HIV RNA'nın ART öncesi yüksek olması çalışmamızda da risk faktörü olarak değerlendirilmiş olup, literatür ile uyumludur (p=0,001). ART sonrası 1.aydaki HIV RNA düzeyinin IRIS üzerindeki etkisine belirleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ratnam I. ve ark. larının çalışmasında ART sonrası 3. Ayda bakılan HIV RNA düzeyinin yüksek olmasının IRIS için risk faktörü olduğu gösterilmiş.⁶⁹ Tez çalışmamızda başlangıç HIV RNA düzeyi gibi yüksek olması gibi ART sonrası 1. ayda (p=0,001) ve 2. ayda (p=0,001) HIV RNA düzeyi yüksek olan hastalarda IRIS gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.

Tedavi edilmediği durumda HIV enfeksiyonu ilerleyip CD+ T lenfosit sayısında azalmaya neden olur. CD+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³ olduğunda ve AIDS tanımlayıcı bir hastalık varlığında AIDS tanısı konulmaktadır.⁹⁹ Eski kılavuzlarda ART başlarken CD+ T lenfosit sayısı dikkate alınırken, günümüzde etkin ART'ye rağmen CD+ T lenfosit sayısı yüksek olsa bile devam eden uzun süreli kronik enflamasyon immum yaşlanmaya sebep olur ve bu durum yine CD+ T lenfosit sayısından bağımsız enfeksiyonlara, otoimmün hastalıklara ve malignitelere sebep olur. Bu nedenle güncel tedavi yaklaşımında CD+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak HIV enfeksiyon tanı anında ART başlanmaktadır.¹² Çakırca T.'nin Şanlıurfa ilimizde yapmış olduğu çalışmada yeni HIV tanısı alan hastaların tanı anında klinik ve laboratuvar özellikleri araştırılmıştır. 114 HIV/AIDS tanısı alan hastanın tanı anındaki CD+ T lenfosit ortanca değeri 322 hücre/mm³ saptanmış.⁹⁶ Taşdelen N. ve ark. larının 27 HIV ile enfekte hastada yapmış oldukları çalışmada tanı anında hastaların %44'ünde CD+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ saptanmış.⁹⁷ Letang E. ve ark.larının ART öncesi 136 hastada yapmış olduğu çalışmada başlangıç medyan CD+ T lenfosit sayısı 115 hücre/mm³ olarak tespit edilmiştir.⁸⁴ Bizim 204 hastada yapmış olduğumuz çalışmada ise tanı anında hastaların %84,4'ünde CD+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ saptanmış ve CD+ T lenfosit ortanca değeri 108 hücre/mm³ olarak bulundu. Literatüre göre tanı anında bizim çalışmamızdaki hastalarda CD4+ T

lenfosit sayısı daha düşük bulunmuştur. Bu durum hastaların HIV enfeksiyonu için hastane başvurularının geç yapıldığını ortaya koymuştur. ART sonrası CD4+ T lenfositin birinci aydaki değişikliğine dair literatürde bir çalışmaya denk gelmemiş olmaktayız, yapılan çalışmalara genel olarak ART'nin geç dönem etkileri üzerine yapılmış olup, altı ay ve sonrasını kapsamakta. Bizim çalışmamızda ART sonrası CD4+ T lenfosit ilişkili sonuçlar; tanı anında tüm olgulardaki CD4+ T lenfosit ortalaması 108 hücre/mm³ iken ART sonrası 1. Ayın sonundaki bu değer 145 hücre/mm³, 3. Ayın sonunda ise 350,5 hücre/mm³ olarak tespit edilmiş olup, beklenen artış izlenmiştir.

CD4+ T lenfosit sayısının IRIS gelişmesi üzerine olan riskin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda genel ART başlarken düşük olan CD4+ T lenfosit sayısının IRIS gelişmesi için bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir. Özellikle bazı çalışmalarda CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ ya da <100 hücre/mm³ olması IRIS için özellikle risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.^{2,67,69,100,101}

Tez çalışmamızda ART öncesi bakılan CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması literatürü destekleyerek, IRIS gelişmesi açısından risk faktörü olarak değerlendirildi (p=0,009).

Literatür araştırmamızda ART sonrası 1. ve 3. aylarda CD4+ T lenfosit sayısının IRIS gelişmesi üzerine olan riskin değerlendirmesinde; çalışmalar genel olarak 6 ayki CD4+ T lenfosit sayısı bakılarak irdelenmiş, Ratnam I. ve ark. larının yapmış olduğu çalışmada ART sonrası bakılan CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması IRIS için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.⁶⁹ French M. ve ark. larının çalışmasında ise 6. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı ile IRIS gelişmesi üzerine herhangi bir ilişki bulunamamıştır.¹⁰¹ Bizim tez çalışmamızda ise 1. aydaki CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması IRIS gelişmesini artıran bir risk faktörü olduğu belirlenmiş (p=0,018) olup literatürde benzer süre içinde yapılan çalışma olmadığından mukayese edilememiştir. 3. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı ise IRIS gelişmesi üzerine herhangi bir ilişki bulunamamıştır (p=0,302) ve sonuç diğer geç dönem sonuçları ile uyumludur.

Ayrıca çalışmamızda başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile 1. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı arasında pozitif yönde tam bir ilişki görüldü (r=0.830, p=0.000).

Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile 3. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı arasında herhangi bir ilişki görülmedi ($r=-0.078$, $p=0.266$).

Başlangıç viral yük miktarı 1. ayda ve 3. ayda bakılan viral yük arasında pozitif yönde tam bir ilişki görüldü.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda HIV ile enfeksiyon erkek popülasyonda daha sık görülmektedir.
2. HIV ile enfekte bireylerim çoğunluğunu 26-35 yaş aralığı oluşturmaktadır.
3. Tanı anında HIV RNA düzeyi yüksek, CD4+ T lenfosit sayısı düşüktür.
4. Madde kullanım oranı, çalışmamızdaki olgularda normal topluma göre daha yüksek bulunmuştur.
5. Tez çalışmamızdaki hasta grubunda DM prevalansı, diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu oranın düşük olması muhtemelen henüz ART başlanmayan olgularda DM bakılması ile ilişkilendirilmiştir.
6. Yaş, cinsiyet, madde kullanımı, DM IRIS gelişimi üzerine risk faktörü olarak bulunmadı.
7. PPD latent enfeksiyonun tanısında, Afrika ülkelerinde hala önemli bir tetkiktir. Fakat HIV ile enfekte hastalarda duyarlılığı düşüktür, PPD sayısal değeri IRIS açısından risk faktörü olarak görülmedi.
8. HIV RNA, HIV enfeksiyonu açısından önemli bir tetkiktir. HIV RNA yüksekliği HIV enfeksiyonun kötü prognozu ile ilişkili olduğu gibi IRIS gelişimi açısından da risk faktörüdür.
9. HIV RNA'nın ART sonrası 1. ve 3. ayda da yüksek olduğu hastalarda IRIS gelişmesi açısından yine risk faktörüdür.
10. CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması; HIV enfeksiyonu için kötü prognoz, fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırladığı gibi, tanı anında ve ART'nin 1. ayında düşük olması yine IRIS için risk faktörüdür.
11. CD4+ T lenfosit sayısının ART sonrası 3. aydaki düzeyi IRIS için risk faktörü olarak değerlendirilmedi.
12. Çalışmamızda tanı anında, ART sonrası 1. ve 3. ayda bakılan HIV RNA düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ortaya koyuldu. Bu pozitif korelasyon tanı anında ve ART sonrası 1. ayda bakılan CD4+ T lenfosit arsında da

gözlendi. Fakat 3. ayda bakılan CD4+ T lenfosit sayısı ile diğer CD4+ ölçümleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir.



7. KAYNAKÇA

1. Turhan A, Tosun Tasar P, Timur Ö, Karaşahin Ö, Gökgül A, Binici DN. Immune reconstitution inflammatory syndrome during anti-tuberculous therapy: a case report. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. Published online 2019. doi:10.5222/terh.2019.90022
2. Murdoch DM, Df Venter W, Rie A van, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. Published online 2007. doi:10.1186/1742-6405-4-9
3. Haddow LJ, Suleman Moosa MY, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, Clinical Spectrum, Risk Factors and Impact of HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in South Africa. doi:10.1371/journal.pone.0040623
4. Sharma SK, Soneja M. Introduction Antiretroviral therapy (ART) in HIV/AIDS patients leads to dramatic reductions in plasma viral load, improvement in CD4+ T cell counts and partial restoration of overall immune function. These immunological changes correlate with reduction in the frequency of opportunistic infections (OI) and HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134:866-877.
5. Özer A, Reyhan Ç, Ali Y. *HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar.*; 2018.
6. WİLKE TOPÇU AYŞE, SÖYLETİR GÜNER, DOĞANAY MEHMET. İNSAN BAĞIŞIKLIK EKSİKLİĞİ (HUMAN IMMUNODEFICIENCY) VİRUS’LAR (HIV). In: WİLKE TOPÇU AYŞE, SÖYLETİR GÜNER, DOĞANAY MEHMET, eds. *ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİSİ* . NOBEL TIP KİTABEVLERİ; 2017:1642-1643.
7. HIV/AIDS İSTATİSTİK.
8. Çağla SÖNMEZER M. *HIV İNFEKSİYONUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİSİ*.
9. Demir T, Yildiran D, Kiliç S. Experience of the national HIV-AIDS reference center of Turkey, in the transition to the new HIV diagnostic algorithm; Comparative analysis of line-immunoassay test and bio-rad geenius™ HIV-1/2 antibody confirmatory assay. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(1):17-29. doi:10.5578/MB.20028
10. FDA Onaylı HIV İlaçları | NIH. Accessed November 14, 2022. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
11. HIV Treatment | UCSF Health. Accessed November 14, 2022. <https://www.ucsfhealth.org/conditions/hiv/treatment>
12. Doç Güzin Zeren Öztürk Seçil Günher Arıca E. *50 Başlıkta Birinci Basamakta HIV/AIDS*. www.tahev.org.tr
13. KAZAK e. bir-postpartum-tuberkuloz-olgusu-isiginda-immun-rekonstitusyon-inflamatuar-sendromu.

14. McGowan JP, Fine SM, Merrick ST, et al. *Management of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)*.; 2021.
15. SERETI I. *IAS-USA Topics in Antiviral Medicine*.
16. Thapa S SU. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*.; 2020.
17. Gopal R, Rapaka RR, Kolls JK. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *European Respiratory Review*. 2017;26(143). doi:10.1183/16000617.0042-2016
18. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. Published online 2015. doi:10.2147/HIV.S42328
19. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tibúrcio R, et al. Systemic inflammation associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in persons living with hiv. *Life*. 2021;11(1):1-27. doi:10.3390/life11010065
20. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, et al. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease. *Life* 2020, Vol 10, Page 262. 2020;10(11):262. doi:10.3390/LIFE10110262
21. gogushastalıklariozel8-3-7.
22. Lanzafame M, Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016;3:6-9. doi:10.1016/j.jctube.2016.03.002
23. Mclvor A, Gordhan BG, Waja Z, Otwombe K, Martinson NA, Kana BD. Supplementation of sputum cultures with culture filtrate to detect tuberculosis in a cross-sectional study of HIV-infected individuals. *Tuberculosis*. 2021;129. doi:10.1016/j.j.tube.2021.102103
24. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(3):238-250. doi:10.1007/s11904-012-0129-5
25. Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Semin Immunopathol*. 2016;38(2):185-198. doi:10.1007/s00281-015-0532-2
26. French MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome: A reappraisal. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(1):101-107. doi:10.1086/595006
27. Adams IB, Schafer JJ, Roberts AL, Short WR. Mycobacterium avium complex (MAC) Immune Reconstitution Syndrome (IRIS) With Reduced Susceptibility to Ethambutol in an HIV-Infected Patient. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;48(9):1219-1224. doi:10.1177/1060028014536879
28. Breglio KF, Vinhaes CL, Arriaga MB, et al. Clinical and Immunologic Predictors of Mycobacterium avium Complex Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in

- a Contemporary Cohort of Patients with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2021;223(12):2124-2135. doi:10.1093/infdis/jiaa669
29. NONTÜBERKÜLOZ MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARININ.
 30. Sohn S, Shi HJ, Wang SH, et al. Mycobacterium avium complex infection-related immune reconstitution inflammatory syndrome mimicking lymphoma in an human immunodeficiency virus-infected patient. *Infect Chemother*. 2018;50(4):350-356. doi:10.3947/ic.2018.50.4.350
 31. Shibata S, Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir Invest*. 2019;57(3):213-219. doi:10.1016/j.resinv.2019.01.009
 32. Kasahara T, Imahashi M, Hashiba C, et al. Retrospective Analysis of the Efficacy of Early Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Patients Coinfected with Pneumocystis jirovecii. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021;37(10):754-760. doi:10.1089/aid.2021.0025
 33. Calligaro G, Meintjes G, Mendelson M. Pulmonary manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(3):180-188. doi:10.1097/MCP.0b013e328344f692
 34. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1):52-65. doi:10.1159/000487713
 35. Truong J, Ashurst J v. Pneumocystis Jirovecii Pneumonia. *StatPearls*. Published online July 8, 2022. Accessed November 22, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>
 36. Alkan Çeviker S, Günel Ö. A Case of Aids Diagnosed Incidentally in the Presence of Bilateral Pneumonia. *Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology*. 2019;24(1):67-72. doi:10.5578/flora.67073
 37. Dayan S. *ENFEKSİYON HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ EL KİTABI.*; 2022. www.hipokratkitabevi.com
 38. Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. Cryptococcus neoformans meningitis with renal involvement in an HIV-positive patient: A case report. *KLİMİK Derg*. 2018;31(2):153-156. doi:10.5152/kd.2018.36
 39. Hashimoto H, Hatakeyama S, Yotsuyanagi H. Development of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome 41months after the initiation of antiretroviral therapy in an AIDS patient. *AIDS Res Ther*. 2015;12(1). doi:10.1186/s12981-015-0075-6
 40. Balasko A, Keynan Y. Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals. *HIV Med*. 2019;20(1):1-10. doi:10.1111/hiv.12676

41. Maria Sabadoto Brienze V, César André J, Liso E, Vlasova-St Louis I. life Cryptococcal Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: From Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers to Treatment Approaches. Published online 2021. doi:10.3390/life11020095
42. EKER A, SERAKINCI N, SÜER K, GRANİT D, TOSUN Ö. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Chronic Lymphocytic Leukemia: Case Report and Review of the Literature. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 2015;23(2):136-140. doi:10.5336/caserep.2013-34436
43. Tan K, Roda MR, Ostrow L, McArthur J, Nath MA. *PML-IRIS in Patients with HIV Infection Clinical Manifestations and Treatment with Steroids*.; 2009. www.neurology.org
44. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Using Immune Restoration. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):955-965. doi:10.1007/s13311-020-00848-z
45. Progresif Multifokal Lökoensefalopati/JC Virüsü Enfeksiyonu | NIH. Accessed November 30, 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/progressive>
46. Frattaroli P, Chueng TA, Abaribe O, Ayoade F. Immune reconstitution inflammatory syndrome with recurrent paradoxical cerebellar hiv-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Pathogens*. 2021;10(7). doi:10.3390/pathogens10070813
47. ŞahiNer F. Current approaches in the diagnosis and management of congenital cytomegalovirus infections and the situation in Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(1):171-190. doi:10.5578/mb.68978
48. *Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaşı Raporu*.
49. Petarra-Del Río S, Rodriguez-Hernandez A, Anguiano-Landa L, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Cytomegalovirus Pneumonia Case Report: Highlights and Missing Links in Classification Criteria and Standardized Treatment. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:1-7. doi:10.1155/2017/9314580
50. von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Günthard HF. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: An unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(4). doi:10.1086/526783
51. Otit-Sengeri J, Meenken C, van den Horn GJ, Kempen JH. *Ocular Immune Reconstitution Inflammatory Syndromes*.
52. Kerkhoff AD, Reyes JA, Roberts AD, Simon GL. A Rare Complication of Cytomegalovirus Infection Meningoventriculoencephalitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Infectious Diseases in Clinical Practice* •. 2014;22(6). www.infectdis.com

53. Varlı C, Türköz İ, Aydemir S, Emre S, Şimşek F, Yıldırım MT. Toxoplasmosis. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*. Published online 2016. doi:10.5222/otd.2016.024
54. TOXOPLASMOSIS – Köpekler ve Kediler. Accessed December 4, 2022. <http://kopeklervekediler.com/toxoplasmosis.html>
55. Pfeffer G, Prout A, Hooge J, Maguire J. Biopsy-proven immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis. *Neurology*. 2009;73(4):321-322. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af788e
56. Marra CM. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii*. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 152. Elsevier B.V.; 2018:117-122. doi:10.1016/B978-0-444-63849-6.00009-8
57. Dinardo AR, Lewis DS, Koo HL, Clay Goodman J, Chiao E, Andrade R. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome due to toxoplasmic encephalitis: two cases and review of initiation of antiretroviral timing in toxoplasmic encephalitis IRIS [version 1; peer review: 3 approved]. Published online 2013. doi:10.12688/f1000research.2-133.v1
58. Poizot-Martin I, Brégigeeon S, Palich R, et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated Kaposi Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4). doi:10.3390/cancers14040986
59. GÖKENGİN D. *HIV/AIDS TANI İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI.*; 2018.
60. Rowley MW, Patel A, Zhou W, Wong M, Seetharam AB. Immune reconstitution syndrome with initiation of treatment of HBV/HIV co-infection: Activity flare associated with E antigen seroconversion. *Ann Hepatol*. 2019;18(1):220-224. doi:10.5604/01.3001.0012.7918
61. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B Flare in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients: A Complicated Cascade of Innate and Adaptive Immune Responses. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). doi:10.3390/ijms23031552
62. Crane M, Oliver B, Matthews G, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis b virus (Hbv)-coinfecting individuals after the initiation of Hbv-active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):974-981. doi:10.1086/597276
63. Chang ML, Liaw YF. *Hepatitis B Flares in Chronic Hepatitis B: Pathogenesis, Natural Course, and Management*.
64. Iannetta M, Crea AMA, di Lorenzo A, et al. Hepatitis B–Related Hepatic Flare During Immune Reconstitution Syndrome After Antiretroviral Treatment Initiation in an HBV Surface Antigen–Positive Patient With HIV: Viroimmunological and Histological Characterization. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(9). doi:10.1093/ofid/ofac451
65. Harbecke R, Cohen JL, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *Journal of Infectious Diseases*. 2021;224:S429-S442. doi:10.1093/infdis/jiab387

66. Choi WR, Seo MC, Sung KU, Lee HE, Yoon HJ. Herpes zoster immune reconstitution inflammatory syndrome in a hiv-infected patient: Case report and literature review. *Infect Chemother*. 2012;44(5):391-394. doi:10.3947/ic.2012.44.5.391
67. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Risk Factors and Treatment Implications Background: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*.
68. Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(3):296-301. doi:10.2991/jegh.k.210621.001
69. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. *Incidence and Risk Factors for Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in an Ethnically Diverse HIV Type 1-Infected Cohort*. <https://academic.oup.com/cid/article/42/3/418/379951>
70. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One*. 2010;5(7). doi:10.1371/journal.pone.0011416
71. Şimşek F, Oktar M, Yıldırım MT. İlaç Bağımlılarında Görülen Enfeksiyonlar SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. doi:10.5222/otd.sup2.2014.115
72. *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu*. www.bayt.com.tr
73. :: İç Hastalıkları Dergisi ::.: Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum . Accessed December 18, 2022. http://www.ichastaliklaridergisi.org/fulltext.aspx?issue_id=92&ref_ind_id=810
74. Han WM, Jiamsakul A, Kiertiburanakul S, et al. Diabetes mellitus burden among people living with HIV from the Asia-Pacific region. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(1). doi:10.1002/JIA2.25236/FULL
75. Oğuz D, Dokuz K, Üniversitesi E, Hastalıkları G, Dalı A. *TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ (TDT), YORUMU ve SON GELİŞMELER*.
76. Görevlisi Gamze Çelik Modülatör A, Aslı Görek Dilektaşlı D. *LATENT TÜBERKÜLOZ VE ANTİ-TNF İLAÇLAR*.
77. Ursavaş A, Karadağ M, Ali SAĞLAM D, Yavuz Z, Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı U. *Tüberküloz Tanısında Tüberkülin Deri Testinin Güvenilirliği ve Bazı Parametreler ile İlişkisi*. Vol 30.; 2004.
78. Seyedalinalghi S, Jam S, Sabzvari D, Fattahi F, Jabbari H, Mohraz M. *ORIGINAL REPORT *Corresponding Author: Frequency of Mycobacterium Tuberculosis Infection among Iranian Patients with HIV/AIDS by PPD Test*. Vol 48.; 2010.
79. Leblebicioğlu H, Mayıs O, Tıp Ü, Klinik F, Ve M. *AIDS VE TÜBERKÜLOZ*.

80. Yaşar KK, Ahmed Kehribar H, Kaşıkçı H, et al. HIV/AIDS hastaları{dotless}na Ait HIV RNA sonuçları{dotless}ni{dotless}n analizi. *Haseki Tıp Bulteni*. 2014;52(2):80-83. doi:10.4274/Haseki.1251
81. Yardımcı AC, Fincancı M. The relationship between the opportunistic diseases and viral load and CD4+ T cell count in patients with HIV infection. *KLİMİK Derg*. 2015;28(1):28-34. doi:10.5152/kd.2015.06
82. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: The trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(2):150-156. doi:10.1038/nrmicro2712
83. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(2):167-170. doi:10.1093/jac/dki444
84. Letang E, Miró JM, Nhampossa T, et al. Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique. *PLoS One*. 2011;6(2). doi:10.1371/journal.pone.0016946
85. Kanal HEŞ, Özyurda F. Türkiye’de HIV Epidemiyolojisi. *3International 21National Public Health Congress*. Published online October 2, 2019. Accessed December 25, 2022. <https://2019.uhsk.org/ocs236/index.php/UHsk21/UHsk/paper/view/529>
86. Makalesi A, Fadıl Doğaner İ, Ahmet Tabak F, et al. *Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi Eskişehir Bölgesinde Doğrulanmış Gerçek HIV Pozitiflik Görülme Oranı The Incidence Rate of Confirmed Real HIV Positivity in Eskişehir Region 1*.
87. Awofala AA, Ogundele OE. HIV epidemiology in Nigeria. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(4):697-703. doi:10.1016/j.sjbs.2016.03.006
88. Mimiaga MJ, Reisner SL, Grasso C, et al. *Substance Use Among HIV-Infected Patients Engaged in Primary Care in the United States: Findings From the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems Cohort*.
89. Korthuis PT, Zephyrin LC, Fleishman JA, et al. Health-related quality of life in HIV-infected patients: The role of substance use. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(11):859-867. doi:10.1089/apc.2008.0005
90. Kousignian I, Sautereau A, Vigouroux C, et al. Diagnosis, risk factors and management of diabetes mellitus in HIV-infected persons in France: A real-life setting study. *PLoS One*. 2021;16(5 May). doi:10.1371/journal.pone.0250676
91. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS*. 2009;23(10):1227-1234. doi:10.1097/QAD.0b013e32832bd7af
92. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, et al. *Tuberculin and Anergy Testing in HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Persons MPH; for the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group**; 1993. <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/19779/>

93. Seyedalinaghi S, Jam S, Sabzviri D, Fattahi F, Jabbari H, Mohraz M. *ORIGINAL REPORT *Corresponding Author: Frequency of Mycobacterium Tuberculosis Infection among Iranian Patients with HIV/AIDS by PPD Test*. Vol 48.; 2010.
94. Tieu H van, Ananworanich J, Avihingsanon A, et al. *Immunologic Markers as Predictors of Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV and Tuberculosis Coinfected Persons in Thailand*.
95. Yaşar KK, Ahmed Kehribar H, Kaşıkçı H, et al. HIV/AIDS hastaları{dotless}na Ait HIV RNA sonuçları{dotless}ni{dotless}n analizi. *Haseki Tıp Bulteni*. 2014;52(2):80-83. doi:10.4274/Haseki.1251
96. DAMAR ÇAKIRCA T. Şanlıurfa İlinde HIV/AIDS: 114 Olgunun Retrospektif Analizi, Tek Merkez Deneyimi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. Published online December 27, 2022:594-599. doi:10.35440/hutfd.1185979
97. Mayıs Üniversitesi O, Fakültesi T, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İ. *HIV/AIDS Olgularının Değerlendirilmesi Evaluation of HIV/AIDS Cases Nuriye Taşdelen-Fişgın, Esra Tanyel, Hanife Sarıkaya-Genç, Necla Tülek*. <http://www.saglik.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433C>
98. Senoglu S, Yesilbag Z, Karaosmanoglu HK, Aydin OA. Prevalence of HBV/HCV co-infection and associated risk factors in people living with HIV. *Hepat Mon*. 2020;20(4). doi:10.5812/hepatmon.98594
99. Cooper TJ, Woodward BL, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med*. 2020;21(9):567-577. doi:10.1111/hiv.12911
100. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615-1627. doi:10.1097/01.aids.0000131375.21070.06
101. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of imrrmnodeficient THIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2000;1(2):107-115. doi:10.1046/j.1468-1293.2000.00012.x

EKLER

EK.1. Etik Kurul Onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES		
KARAR		
109 Dr Öğretim Üyesi Çiğdem MERMUTLUOĞLU, Arş.Gör.Dr. Dilan BAYGELDİ isimli araştırmacılar tarafından planlanan “ Hiv Pozitif Hastalarda Immun Yeniden Yapılanma İnflamatuvar Sendrom (İris) Gelişmesindeki Risk Faktörleri ” başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.		
DECISION		
The project titled as “ Risk Factors For The Development Of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome In Hiv-Positive Patients” planned by Çiğdem MERMUTLUOĞLU , Dilan BAYGELDİ , has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.		
Oturum No (Meeting number):	Tarih (Date): 14.04.2022	Saat (Hour): 13:30-16:30
KURUL BASKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Meral ERDİNC	

EK.2. İntihal Raporu

