



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2011-2021 YILLARI ARASINDA HIV/AIDS TANISI ALAN
HASTALARDA MALİGNİTE YAYGINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda Horuz

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2011-2021 YILLARI ARASINDA HIV/AIDS TANISI ALAN
HASTALARDA MALİGNİTE YAYGINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eda Horuz

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Dilara İNAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŐEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım süresince bana yol gösteren, bilgisi ve tecrübesinden çokça yararlandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilara İNAN'a,

Asistanlığa ilk başladığım yıllarda çalışma fırsatı bulduğum, tecrübelerinden çokça istifade ettiğim çok kıymetli emekli öğretim üyesi hocam Sayın Prof. Dr. Latife MAMIKOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve akademik çalışmalarında karşılaştığım güçlüklerde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, hoşgörü ve yardımseverlikleriyle hep yanımda olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN'a, Sayın Prof. Dr. Özge TURHAN'a ve Uzm. Dr. Çağlayan Merve AYAZ CEYLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve destekleri için hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Uzun soluklu, emek gerektiren uzmanlık eğitimi süresince sevgileriyle manevi desteklerini hiç esirgemeyen sevgili aileme,

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Eda HORUZ

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.HIV ENFEKSİYONU.....	3
2.1. Virüsün Özellikleri.....	3
2.2. Virüsün Epidemiyolojisi.....	5
2.3. Virüsün Replikasyonu.....	7
2.4. HIV Enfeksiyonunun İmmünopatogenezi.....	9
2.5. HIV Enfeksiyonu Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri.....	10
2.6. HIV Enfeksiyonunun Evreleri.....	12
2.6.1. Primer HIV Enfeksiyonu.....	13
2.6.2. Kronik HIV Enfeksiyonu.....	14
2.6.2.1. Asemptomatik Enfeksiyon.....	14
2.6.2.2. Erken Semptomatik Enfeksiyon.....	14
2.6.3. AIDS (CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre / μ l ve/veya AIDS tanımlayıcı hastalık) ve İleri Evre HIV Enfeksiyonu (CD4 T lenfosit sayısı < 50 hücre / μ l).....	15
2.7. HIV Enfeksiyonu Tanısı.....	16
3.HIV/AIDS VE KANSER.....	22
3.1. KAPOSI SARKOMU.....	27
3.2. HIV İLE İLİŞKİLİ LENFOMALAR.....	30
3.3. AIDS TANIMLAYICI OLMAYAN KANSERLER.....	31
3.4. SERVİKS KANSERİ.....	33
4. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLER İÇİN KANSER TARAMA ÖNERİLERİ.....	34
5.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37

6. BULGULAR	39
7. TARTIŞMA	52
8. SONUÇ	62
9. ÖZET	64
9.ABSTRACT	66
KAYNAKLAR:	68



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACTG:	AIDS Clinical Trial Group
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AFP:	Alfa feto protein
ART:	Antiretroviral tedavi
BHIVA:	British HIV Association
CCR5:	C-C kemokin reseptör tip 5
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CMV:	Sitomegalovirüs
CXCR4:	C-X-C kemokin reseptör 4
DBBHL:	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHHS:	Department of Health and Human Services
DM:	Diyabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
EACS:	European AIDS Clinical Society
EBV:	Epstein-Barr virüs
ELISA:	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESE:	Erkeklerle seks yapan erkek
GBM:	Glioblastoma multiforme
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HIV:	Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

HLA:	Human Leucocyte Antigen
HSV:	Herpes simplex virüs
HPV:	Human papilloma virüs
HHV-8:	Human herpes virüs-8
HSK:	Hepatosellüler karsinom
HT:	Hipertansiyon
Ig:	İmmünglobülin
IAS:	International Antiviral Society
ICC:	İnvaziv Serviks kanseri
IRIS:	İmmun rekonstitüsyon inflamatuvar sendrom
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KS:	Kaposi sarkomu
KSHV:	Kaposi sarkomu ilişkili herpes virüs
KT:	Kemoterapi
µl:	mikrolitre
MALT:	Marjinal zon ilişkili lenfoma
NAT:	Nükleik asit amplifikasyon testi
NHL:	Non-Hodgkin lenfoma
NK:	natural kiiler hücreler
PCP:	Pneumocystis carinii pnömonisi
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PSA:	Prostat spesifik antijen

RNA:	Ribonükleik asit
RCC:	Renal cell carsinom
RT:	Radyoterapi
SCC:	Skuamoz hücreli karsinom
UNAIDS:	The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS
VZV:	Varisella zoster virüs
WB:	Western blot



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. UNAIDS 2021 Raporuna Göre Dünyada HIV/AIDS Olgularının Dağılımı	5
Tablo 2.2. HIV/ AIDS toplam vaka sayısının son 5 yıla göre dağılımı (Türkiye 2019-2023)..	6
Tablo 2.3. HIV enfeksiyonu bulaşması için eylem başına tahmini riskler	11
Tablo 2.4. Türkiye’de HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı (1985-2023).....	12
Tablo 2.5. HIV Enfeksiyonunun Evreleri.....	13
Tablo 2.6. AIDS Tanımlayıcı Durumlar.....	15
Tablo 2.7. ELISA Testleri ile Yalancı Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri	18
Tablo 2.8. HIV Tanı Testleri	19
Tablo 3.1. HIV İlişkili Kaposi Sarkomu Evrelendirilmesi	29
Tablo 4.1. HIV ile yaşayan bireyler için farklı rehberlerin kanser tarama önerileri	34
Tablo 6.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	40
Tablo 6.2. Hastaların eşlik eden hastalıkları	41
Tablo 6.4. Hastaların HIV tedavisine ait bazı özellikleri.....	43
Tablo 6.5. Hastalarda tanı anında ve takip sırasında saptanan koenfeksiyonlar	44
Tablo 6.6. Hastalarda saptanan maligniteler	45
Tablo 6.7. Hastaların malignite durumlarına ait bazı özellikler	47
Tablo7. HIV/AIDS tanılı hastalardan kanser olan ve olmayanların karşılaştırılması	49
Tablo 8. AIDS tanımlayıcı kanserlerle, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. HIV Genom Yapısı.....	4
Şekil 2.2. HIV'ın Yaşam Döngüsünün Şematik Gösterimi	8
Şekil 2.3. HIV enfeksiyonu tanısında invitro metotların kullanımı	17
Şekil 2.4. Erişkinlerde ve 18 aydan büyük çocuklarda HIV tarama	20
Şekil 2.5. 18 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde önerilen doğrulama testi algoritması.....	21
Şekil 3.1. HIV İle Yaşayan Bireylerde Görülen Kanserler İçin Risk Faktörleri.....	23
Şekil 3.2. ABD' de HIV ile yaşayan bireylerde kanser eğilimleri.....	25
Şekil 3.3. Kutanöz Kaposi Sarkomu	28



1.GİRİŞ VE AMAÇ

1980’li yılların başında daha önceden sağlıklı olan erişkin bir grup homoseksüel erkekte, nadir görülen fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkması ile tanımlanan Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu’nun [Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)] etkeninin bir virüs olduğu anlaşılmış ve ilk olarak 1983 yılında virüs izole edilmiştir. Keşfedilen bu virüs 1986 yılında İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] olarak adlandırılmıştır [1]. HIV’in dünya çapında 80 milyondan fazla insanı enfekte ettiği ve 39 milyon insanın ise şu anda bu virüsle yaşadığı tahmin edilmektedir [2, 3].

HIV enfeksiyonunda virüs, CD4 T lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerini enfekte ederek hücresel tipte bağışıklık başta olmak üzere bağışıklık sisteminde defektlere yol açar. Hastalığın ileri dönemlerinde fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. İlk tanımlandığı yıllarda ölümcül bir hastalık olarak bilinen HIV/AIDS günümüzde erken tanı ve etkin tedavi seçenekleri ile kronik bir hastalık olma yolunda önemli yol katetmiştir. Ancak tüm dünyada özellikle genç nüfusta sıklığının artmasıyla halk sağlığı problemi olarak gündemdeki yerini korumaktadır [1, 2].

Ülkemizde 1985 yılından 08 Kasım 2023 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildiri yapılan 39.437 HIV ile enfekte kişi ve 2.295 AIDS hastası vardır. Hastaların %81,5’i erkek, %18,5’i kadın olup %16,1’i yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Sırasıyla en fazla 25-29 ve 30-34 yaş gruplarında görülmektedir. Vakaların bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, yine ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından itibaren, ülkemizde bildiri yapılan vakaların %57,0’sinde bulaşma yolu bildirilmemiştir. Bulaşma yolu bildirilen vakalar içerisinde cinsel yolla bulaşma %95,6, damar içi madde kullanımı yoluyla bulaşma %2,0 ve anneden bebeğe geçiş ise %1,2’dir [4, 5].

Dünya genelinde kanserler ölümlerin en sık 2. nedenidir. 2020 yılında 10 milyon insan kanser nedeni hayatını kaybetmiştir [6]. HIV ile ilişkili maligniteler; AIDS tanımlayıcı kanserler ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler dahil olmak üzere HIV ile enfekte popülasyonda görülme sıklığı artan çok çeşitli kanserleri ifade eder. Kaposi sarkomu (KS), genel popülasyonda görülenin alışılmadık derecede agresif bir klinik seyri ile AIDS salgınının erken evresinde belgelenmiştir. Daha sonra, Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) ve invaziv

servikal karsinom (ICC) AIDS tanımlayıcı kanserler olarak eklenmiştir [7]. AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler grubunda ise Hodgkin lenfoma, anal kanser, melanom ve diğer solid organ maligniteleri yer alır. Yapılan birçok çalışmada antiretroviral tedavi (ART) dönemi sonrası AIDS tanımlayıcı kanserlerin insidansında azalma, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin insidansında artış dikkat çekmiştir [8]. Bunun muhtemel sebepleri, viral yük kontrolünün sağlanması ile immun restorasyondur. Bununla birlikte onkojenik virüslere maruziyet, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş gibi kanser risk faktörlerine uzun süreli maruziyet de AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin insidansında artışla yakından ilişkilidir [9, 10].

Ülkemizde HIV ile enfekte bireylerde görülen kanserlerle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Kurumumuz ülkemizin HIV/AIDS hasta takibi yapan merkezlerindedir. Çalışmamızın asıl amacı; HIV ile enfekte bireylerde görülen malignitelerin yaygınlığını, türlerini belirlemek, AIDS tanımlayıcı kanserler ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler ile takip edilen hastalarda altta yatan nedenleri tespit etmek, HIV açısından kontrol altında olan hastalarda maligniteye katkıda bulunan ek faktörleri belirlemektir.

2.HIV ENFEKSİYONU

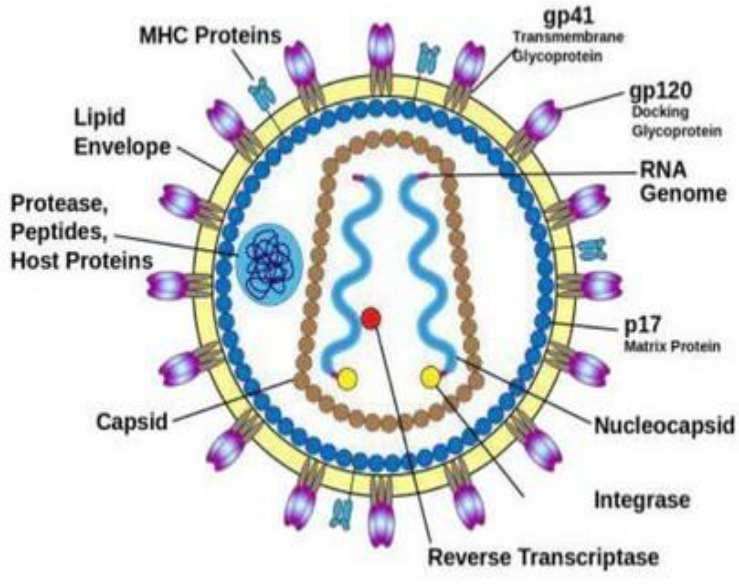
2.1. Virüsün Özellikleri

HIV, Retroviridae ailesinin içinde yer alan Lentiviridae alt ailesine mensup zarflı bir RNA virüsüdür. Virüs, kronik bir enfeksiyona yol açmakta ve bağışıklık sisteminin baskılanması sonucunda fırsatçı enfeksiyonlar ile seyreden AIDS tablosuyla da ölümcül sonuçlara neden olmaktadır. Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olan HIV-1 ve daha sıklıkla Batı Afrika ülkelerinde görülmekte olan HIV-2 olmak üzere iki serotipi bulunmaktadır [11].

HIV-1 şempanzelerin bir çeşidinde bulunan bir simian immün yetmezlik virüsünden (SIV) türemiştir. HIV-1'in, M (main), O (outlier), N (non-M, non-O) ve P olmak üzere 4 alt tipi vardır. En fazla bulunan tip M grubudur ve toplam 9 alt gruba (A, B, C, D, F, G, H, J ve K) ayrılmaktadır. HIV-1 grup M, 35 milyondan fazla insanı enfekte etmiştir. Tüm alt tiplerin prevalansı şu şekildedir: alt tip B Kuzey ve Güney Amerika ve Batı Avrupa'da, alt tip A Doğu Avrupa'da, alt tip C Güney Afrika ve Hindistan'da ve alt tip A/E'de (CRF01) Güneydoğu Asya'da, alt tip F Brezilya ve Romanya'da, alt tip G ise Rusya'da bulunur [11, 12].

HIV-2'nin gri mangabeylerde bulunan farklı bir simian immün yetmezlik virüsünden türediği düşünülmektedir[13]. HIV-2'de A'dan H'a kadar 8 alt tip vardır. En yaygın olan genotip grup A'dır. HIV-2, HIV-1'den daha az patojeniktir, HIV-2 de AIDS belirtileri gelişene kadar uzun bir süre geçer ve anneden çocuca bulaşma oranı yaklaşık %2-7 arasında olur [12, 14].

İnsan immün yetmezlik virüslerinin çapı yaklaşık 110 nm'dir ve nükleokapsid yapısı ikozohedraldir. Yüzey glikoproteini gp120'nin eklendiği, trimerik transmembran glikoprotein gp41'in gömülü olduğu bir lipit zarfı vardır. Bu iki viral protein, konak hücreye bağlanmadan sorumludur ve viral RNA genomunun env geni tarafından kodlanır. Zarfın altında tümü viral gag geni tarafından kodlanan matriks proteini p17, çekirdek proteinleri p24 ve p6 ve nükleokapsid proteini p7 (RNA'ya bağlı) antijenleri bulunur. Viral çekirdek içinde, proteaz, integras ve revers transkriptaz enzimleri ile birlikte viral RNA genomunun iki kopyası bulunur. Bu üç enzim, viral pol geni tarafından kodlanır [15].



Şekil 2.1. HIV Genom Yapısı (12 no lu kaynaktan alınmıştır.)

2.2. Virüsün Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre HIV epidemisinin başından beri 84 milyon kişi virüsle enfekte olmuş, yaklaşık 40 milyon kişi HIV ilişkili hastalık nedeni yaşamını yitirmiştir. 2021 yılı sonu verilerine göre yaklaşık 39 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (19.7 milyon kadın, 1.8 milyon çocuk). Sahra-altı Afrika dışında tüm dünyada yeni tanı HIV hastalarının çoğunluğu erkeklerdir [2]. Aşağıda Tablo 2.1. 'de UNAIDS 2021 Raporuna göre dünyada HIV/AIDS olgularının dağılımı gösterilmektedir [2].

Tablo 2.1. UNAIDS 2021 Raporuna Göre Dünyada HIV/AIDS Olgularının Dağılımı

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

2010 yılından bu yana AIDS'e bağlı ölümlerde %47 oranında düşüş başarısı elde edilmiştir. UNAIDS uluslararası hastalık ile mücadele kapsamında 2030 yılına kadar AIDS epidemisinin halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılmasını yeni küresel hedef olarak belirlemiştir. UNAIDS 2020 yılı Dünya AIDS günü raporunda HIV ile yaşayan bireylerin %95'inin HIV durumunun farkında olmasını, HIV durumunu bilenlerin %95'inin tedaviye ulaşmasını ve tedavi altındaki olguların %95'inde viral baskılanmanın sağlanmasını amaçlayan 2025 hedeflerini açıklamış; 2021 yılı Dünya AIDS günü raporunda ise; AIDS'i sona erdirmek, COVID-19'u durdurmak ve gelecekteki salgınlara hazırlanmak için tüm dünyada sağlık hizmetlerine erişimde eşitliğin sağlanması gerektiği vurgulamıştır [3].

Ülkemizde 1985 yılından 08 Kasım 2023 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan 39.437 HIV ile enfekte kişi ve 2.295 AIDS hastası vardır. Hastaların %81,5'i erkek, %18,5'i kadın olup %16,1'i yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Sırasıyla en fazla 25-29 ve 30-34 yaş gruplarında görülmektedir. [4]. 01 Ocak 2023 – 08 Kasım 2023 tarihlerinde ise 1677 HIV ile enfekte kişi ve 51 AIDS olmak üzere toplam 1728 hasta doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirilmiştir. Bildirimi yapılan hastaların %84,2'i erkek, %15,6'sı ise kadındır. Hastaların %11,6'ı yabancı uyrukludur. 2023 yılında bildirim yapılanlardan 25-29 yaş grubu, diğer yaş gruplarına göre daha fazla sayıda bildirilmiştir. Hastalık trendinde artış izlenmektedir. 2016 yılında HIV ile enfekte kişi sayısı 3220 iken, 2022 yılında HIV ile enfekte kişi sayısı 5591 olmuştur[5]. Tablo 2.2. 'de Türkiye' de son 5 yıla göre toplam vaka dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 2.2. HIV/ AIDS toplam vaka sayısının son 5 yıla göre dağılımı (Türkiye 2019-2023) [4, 5]

HIV / AIDS TOPLAM VAKA VE ÖLÜM SAYILARININ SON 5 YIL DAĞILIMI				
YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2019	4159	139	4298	40
2020	3128	75	3203	47
2021	4182	103	4285	52
2022	5591	119	5710	67
2023	1677	51	1728	17

08 Kasım 2023 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakalar

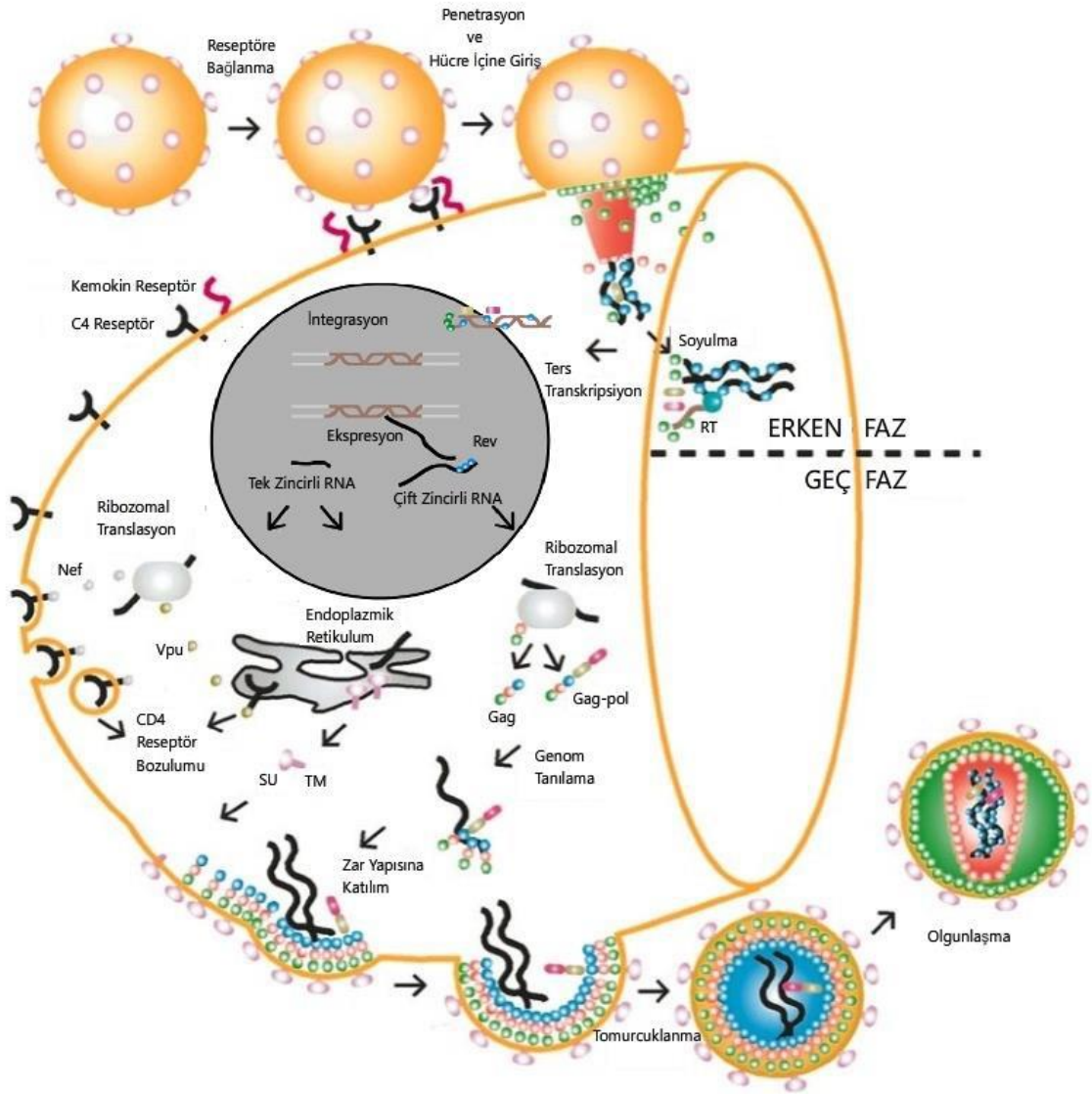
2.3. Virüsün Replikasyonu

HIV-1'in replikasyonu erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılır. Erken dönem virüsün hücreye tutunmasından kromozomuna integre olmasına kadar geçen evreleri kapsarken, geç dönemde ise integrasyon sonrası proviral kalıptan viral RNA'nın oluşumu ve olgunlaşan virionların salınımı gerçekleşir [16].

Replikasyon olayı düzenleyici proteinler ile kontrol edilir. Erken düzenleyici proteinler *tat*, *rev*, *nef* iken geç düzenleyici proteinler *vif* ve *vpu*'dur. Ayrıca HIV-1'de *vpr* ve HIV-2'de *vpx* genleri de viral replikasyonun verimliliği üzerinde etkinliği olan viral proteinler kodlar[12].

HIV ana hedef hücresi olan CD4 T lenfositine, reseptörü CD4'e ve ko-reseptör CC-kemokin reseptörü 5'e (CCR5) bağlanarak girer [17]. Bu bağlanma olayı virüsle insan hücre zarının füzyonunu tetikleyerek yeni virüslerin üretimine yol açacak karmaşık bir hücre yaşam döngüsünü başlatır. HIV enfeksiyonuna karşı doğal bağışıklık sitotoksik T lenfositleri (CTL'ler) olarak da adlandırılan CD8 T hücreleriyle olmaktadır. Hücreye giren virüsün kapsidi viriona ait bir proteazla soyulur. Revers transkripsiyon işlemi ile RNA'dan DNA sentezi gerçekleşir. Bu işlem mutasyonlara eğilimlidir. Bu nedenle kişinin hastalığı sırasında yeni virüsler meydana gelebilir ve bu durum virüsün bağışık yanıtta kaçışına, patojenitesinin değişmesine sebep olur. Meydana gelen çift iplikli DNA nükleusa taşınır ve integrasyon enzimiyle konak genomuna integre olur. İntegrasyon sonrası konak enzimleri kullanılarak viral RNA ve protein sentezi gerçekleşir [18, 19].

HIV kompleks bir retrovirüsdür. HIV'in replikasyonu altı aksesuar gen ürünü tarafından regüle edilir. *tat* geni ürünü viral ve hücrel genlerin transkripsiyonu ve transaktivasyonundan sorumludur. *nef* proteini hücre yüzeyindeki CD4 T lenfosit ekspresyonunu azaltır, virüsün sitotoksitesini regüle eder ve aynı zamanda yüksek viral yükü korumada gereklidir, AIDS gelişimi için gerekli olduğu düşünülmektedir. *vif* proteini virüsün toplanması ve olgunlaşmasından sorumludur. *vpu* hücre yüzeyinde CD4 T lenfosit ekspresyonunu azaltır ve virion atılımını güçlendirir. *vpr* (HIV-2'de *vpx*) virüse üreme avantajı vermek için gereklidir. HIV aynı zamanda hücrel kontrol altındadır ve T hücresinin bir mitojen ya da antijen ile aktivasyonu virüsü de aktive eder [12].



Şekil 2.2. HIV'in Yaşam Döngüsünün Şematik Gösterimi [20].

2.4. HIV Enfeksiyonunun İmmünopatogenezi

HIV, enfekte ettiği primer hücreden çoğalarak bölgesel lenf nodlarına ve kan dolaşımına salınır. Lenfositler ve monositler üzerinde CD4 T lenfositler ile gp120 arasında ilk bağlanmadan sonra HIV-1'in hedef hücreye girişi için farklı koreseptörlere gereksinim bulunmaktadır. Bu reseptörler kemokin reseptörleri olup CCR5 ve CXCR4'dir ve CD4 T lenfositlerde bu reseptörler eksprese olmaktadır. CCR5 özellikle CD4 T lenfositleri ve bellek hücrelerinde eksprese olur. CCR5 pozitif bellek T hücreleri gastrointestinal sistem ve akciğerler gibi nonlenfoid dokularda yüksek miktarda bulunur. Periferik kandaki CD4 T lenfositlerinin ancak %5-10'u CCR5 eksprese ederken geri kalan %80-95'i CXCR4 eksprese eder [12]. Enfeksiyondan 10-12 gün sonra virüs genomu kanda RT-PCR ile saptanabilir düzeye gelmektedir. Virüs kana girdikten sonra beyin, dalak ve lenf düğümleri gibi organlara yaygın olarak yayılır. Bağırsak mukozası da ilk enfeksiyon sırasında birincil hedefidir [21]. HIV ile ilk enfeksiyon anında, hastalarda çok sayıda duyarlı CD4 T lenfosit bulunur ve HIV'e özgü bir bağışıklık yanıtı yoktur. Viral replikasyon bu nedenle hızlıdır; plazma HIV RNA seviyeleri 1×10^8 kopya/ml'nin üzerine çıkabilir ve p24 antijen seviyeleri 100 pg/mL'yi geçebilir. Öncelikle virüse özgü CD8 sitotoksik T lenfositlerin ortaya çıkmasına bağlı olarak HIV'e özgü bağışıklığın evrimiyle birlikte, plazma RNA seviyeleri 2 ila 3 log kadar hızla düşer ve akut retroviral sendromun semptomları düzelir. ART'nin yokluğunda, plazma HIV RNA seviyeleri, enfeksiyondan sonraki altı ay içinde bir noktada sabitlenir ve bu viral ayar noktası (viral set point) olarak adlandırılır [22]. Bu ayar noktasını belirlediği düşünülen konak faktörleri, virüs faktörleri ve farmakolojik faktörler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır [21].

Enfeksiyonun başında virüse spesifik CD4 T lenfositler uyarılır ve bu nedenle öncelikle bu hücreler yıkılır. Subklinik dönemde enfekte hücreler lenfoid dokularda birikir ve burada virüs kontrol altında tutulabilir. Kronik dönemde bu rezervuar, kronik inflamasyona neden olduğundan lenfoid dokuları harap eder. CD8 hücreler erken sitotoksik yanıt geliştirirse CD4 T lenfosit sayısı korunabilir. Ancak zamanla kronik antijenik uyarı nedeniyle CD8 hücreleri de tükenir [23]. Bazı kişilerde tedavisiz CD4 T lenfosit sayılarının korunduğu, viral yükün düşük seyrettiği görülür (viremik kontrol ediciler, elit kontrol ediciler-elite controllers, EC). Bu durum konak ve virüsle ilgili bazı faktörlere bağlıdır: nef geninden yoksun virüsler konağın immunitasını bozamazlar. CCR5 gen delesyonu olan bazı homozigot insanlar R5 suşlarıyla enfeksiyona dirençlidirler, heterozigot olanlarda ise hastalık uzun süre ilerleme göstermeyebilir [12, 24].

HIV enfeksiyonunun immünopatogenezinde direkt ve indirekt mekanizmalar ileri sürülmüştür. İndirekt mekanizmaların içinde apoptozis, süperantijen etkisi, bağışık yanıtın yarattığı harabiyet vardır. HIV'in gp120 ve tat proteinlerinin CD4 T lenfositlerinde apoptozu indükleyebildikleri ileri sürülmüştür. HIV enfeksiyonu sırasında B hücrelerinin sayısında da düşüş olur. Kronik dönemde hipogamaglobulinemi ve B hücre hiperaktivitesi görülür. Özellikle IgG de poliklonal artış olsa da B hücrelerinin proliferatif yanıtları bozuktur. Kronik HIV enfeksiyonu sırasında bazı B lenfosit alt gruplarında CD21 ekspresyonunu azalır. Bu hücreler de aşırı miktarda antikör üretirler. HIV'in B hücre yapım ve yıkım hızında neden olduğu artış sonucunda B hücrelerinin işlevleri de bozulur ve B hücreli maligniteler gelişebilir [12].

2.5. HIV Enfeksiyonu Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

HIV, en yüksek miktarlarda enfekte kişilerin kanında bulunmaktadır. Bunun dışında; genital salgılar, balgam, anne sütü, tükürük, gözyaşı ve beyin omurilik sıvısında da virüs bulunabilmektedir. Bulaşta en çok rol oynayan kan, genital salgılar ve anne sütüdür. Diğer salgıların pratikte bulaşa neden olması beklenmemektedir. Bulaş riski; virüsün vücut sıvısındaki konsantrasyonuna, temas süresine, virüsün hücre tropizmine, formuna ve temasta bulunan kişinin HLA (Human Leukocyte Antigen/ İnsan Lökosit Antijeni) yapısına göre değişmektedir [25]. Tablo 2.3. 'te HIV enfeksiyonu bulaşması için eylem başına tahmini riskler gösterilmektedir [26].

Tablo 2.3. HIV enfeksiyonu bulaşması için eylem başına tahmini riskler

Maruz Kalma Yolu	Kaynakla 10.000 temasta temas başına HIV Bulaşma Riski
Kan transfüzyonu	9000 (9/10)
İğne paylaşımli intravenöz uyuşturucu kullanımı	67 (1/150)
Perkütan yaralanmalar	23 (1/435)
Mukoza zarına temas(göza sıçraması vs.)	10 (1/1.000)
Reseptif anal ilişki	138 (1/72)
İnsertif anal ilişki	11 (1/900)
Reseptif penil-vajinal ilişki	8 (1/1250)
İnsertif penil-vajinal ilişki	4 (1/2500)
Reseptif veya İnsertif Penil-Oral İlişki	0-4
Isırma, tükürme, vücut sıvıları fırlatma,seks oyuncakları ortak kullanım	İhmal Edilebilir

Bugün tüm dünyada HIV'in esas bulaşma şekli heteroseksüel ilişki yoluyladır.Dünyadaki HIV enfeksiyonunun %80'inden fazlası , heteroseksüel cinsel temas sonucu bulaşmakta olup enfekte hastaların %50'sini kadınlar oluşturmaktadır. HIV ile enfekte nüfusun ana bölümünü oluşturan Sahra-altı Afrika ülkelerinde en sık bulaşma yolu heteroseksüel ilişki olduğundan istatistiklere bu şekilde yansımaktadır.HIV-1 ile enfekte kana mesleki perkutan temas sonucu HIV-1 enfeksiyonu gelişme riski %0.3 olarak bildirilmiştir. Temas sonrası proflaksi bu riski %80 civarında azaltır. Enfekte anneden bebeğine bulaşma çoğunlukla kaynakları sınırlı ülkelerde gerçekleşmektedir. Enfekte anneden bebeğine bulaşma %15-30 oranında olup proflaksi uygulanmadığında ve anne sütüyle beslenme de risk artar. Ancak gebelik veya doğum esnasında uygulanan ART ile risk %2'nin altına indirilebilir [12]. Türkiye'de vakaların bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, yine ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından itibaren, ülkemizde bildirim yapılan vakaların %57,0'sinde bulaşma yolu bildirilmemiştir. Bulaşma yolu bildirilen vakalar içerisinde cinsel yolla bulaşma %95,6, damar içi madde kullanımı yoluyla bulaşma %2,0 ve anneden bebeğe geçiş ise %1,2'dir [4]. Tablo 2.4.' de Türkiye' de HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Türkiye’de HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı (1985-2023)

Olası Bulaş Yolu	Toplam Vaka	Yüzde
Homoseksüel /Biseksüel Cinsel İlişki	5523	13,24
Heteroseksüel Cinsel İlişki	12030	28,83
Damar İçi Madde Kullanımı	365	0,87
Enfekte Kan Transfüzyonu (Hemofili hastaları hariç)	112	0,27
Hemofili Hastası	24	0,06
Anneden Bebeğe Geçiş	226	0,54
Nozokomiyal Geçiş	91	0,22
Bilinmiyor	23768	56,95
Çoklu Bulaş	397	0,95
Toplam	41732	100

08 Kasım 2023 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakalar

2.6. HIV Enfeksiyonunun Evreleri

HIV enfeksiyonu hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4 T lenfosit sayısı ve başvuru anında mevcut klinik tablolara dayanılarak evrenmektedir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından önerilen evreleme Tablo 2.5. 'te görülmektedir.

Tablo 2.5. HIV Enfeksiyonunun Evreleri

Evre	AIDS Tanımlayıcı Hastalık	CD4 T Lenfosit Sayısı ve Oranı
1	Yok	≥ 500 hücre/ μl veya $\geq \%29$
2	Yok	200-499 hücre/ μl veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	< 200 hücre/ μl veya $< \%14$
4	Var	< 50 hücre/ μl veya $< \%3$

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun tipik olarak birbirini izleyen evrelerle ilerlediği belirlenmiştir [27].

1) Primer HIV enfeksiyonu

2) Kronik HIV enfeksiyonu

3) İleri evre hastalık/ AIDS

2.6.1. Primer HIV Enfeksiyonu

Virüsle temas sonrası ilk 6 aylık dönem ‘erken HIV enfeksiyonu’ olarak adlandırılır. Bulaş olduktan sonra bölgesel lenf nodlarında viral replikasyon başlar ve replike olan virüsler kan dolaşımı ile diğer lenf nodlarına yayılır. Bu dönemde viral yük oldukça yüksektir. Virüs hızla çoğalarak, CD4 T lenfositlerine saldırıp sayılarını azaltır [28].

Erken HIV enfeksiyonu vakaların $\%10-60$ 'ında semptom göstermezken bir kısmında mononükleoz benzeri (ateş, lenfadenopati ,boğaz ağrısı, kas-eklem ağrısı, döküntü) tabloya neden olmaktadır. Hastalığın semptomatik olduğu bu dönem ‘Akut Retroviral Sendrom’ olarak adlandırılır [29].

Erken enfeksiyon döneminde semptom olması ve semptomların iki haftadan uzun sürmesi hastalığın AIDS’e ilerlemesinin hızlı olacağına işaret eder. Bu nedenle semptomatik veya asemptomatik olan Erken HIV enfeksiyonu düşünülen her hastaya ART başlanmalıdır [22, 29].

2.6.2. Kronik HIV Enfeksiyonu

Persistan, asemptomatik, latent ya da inaktif dönem olarak da bilinmektedir. HIV enfeksiyonu ortalama 6. aydan sonra kronik evreye girer. Klinik seyir kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Bazı hastalarda 8-10 yıl semptom vermezken, bazı hastalarda 2 yılda immunsupresyon bulguları görülür [29]. Kronik HIV enfeksiyonu dört tanımı kapsamaktadır:

-Asemptomatik enfeksiyon

-Erken semptomatik HIV enfeksiyonu

-AIDS (CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/ μ l veya AIDS tanımlayıcı hastalık)

-İleri evre HIV enfeksiyonu (CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/ μ l)

2.6.2.1. Asemptomatik Enfeksiyon

Bu dönemde hastaların büyük çoğunluğunda klinik semptom yoktur. Hastalarda lenfadenopati görülebilir ve bu klinik persistan generalize lenfadenopati olarak tanımlanır. Lenfadenopatiler genellikle servikal, submandibular, oksipital ve aksiller bölgede saptanırlar. Bu dönemde virüs çoğalması devam etmesine rağmen periferik kanda viral yük sabittir. Hastalarda genellikle ileri araştırma gerekmez [30].

2.6.2.2. Erken Semptomatik Enfeksiyon

HIV ile enfekte olan hastalarda CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ l'nin altına düşmeden genelde semptom oluşmaz. Bu dönemde hastalarda AIDS tanımına uymayan, ancak HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilen semptom ve bulgular görülür. Bu semptom ve bulgular genelde cilt ve mukozalarla ilişkilidir. Hastalarda tekrarlayan veya kalıcı oral-vajinal kandidiyazis, seboreik dermatit, *Staphylococcus aureus*'a bağlı bakteriyel folikülit normal popülasyona göre fazla görülür. Ayrıca hastalarda herpes simplex virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV),

human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları sıklığı artar. Kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, onkolojik, endokrinolojik, nonenfeksiyöz komplikasyonlarına bağlı şikayet ve bulgular bu dönemde görülebilir [26, 31]

2.6.3. AIDS (CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre / μ l ve/veya AIDS tanımlayıcı hastalık) ve İleri Evre HIV Enfeksiyonu (CD4 T lenfosit sayısı < 50 hücre / μ l)

AIDS, CD4 T lenfosit sayısının azalmasının ve kronik HIV enfeksiyonunun bir sonucudur. ART almayan hasta grubunda, CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ l'nin altına düştükten sonra, ortalama 12 – 18 ay içerisinde AIDS tanımlayıcı hastalıkların geliştiği saptanmıştır [32]. CD4 T lenfosit sayısının < 200 hücre/ μ l altına düşmesi veya CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak AIDS tanımlayıcı durumlardan herhangi birinin varlığı bu evreyi gösterir. Tablo 2.6.'da AIDS Tanımlayıcı Durumlar gösterilmektedir.

Tablo 2.6. AIDS Tanımlayıcı Durumlar

* Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP)	* HIV ile ilişkili ensefalopati
* Yaygın veya akciğer dışı Mycobacterium avium complex veya Mycobacterium kansasii enfeksiyonu	* Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz
* Bronş, trakea veya akciğerlerde kandida enfeksiyonu	* Burkitt lenfoması
* Özefagusta kandida enfeksiyonu	* İmmünoblastik lenfoma
* Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları	* Primer santral sinir sistemi lenfoması
* Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti	* Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni
* Kaposi sarkomu	* Progresif multifokal lökoensefalopati
* Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz	* Tekrarlayan Salmonella sepsisi
	* Tüberküloz
	* Tükenmişlik sendromu
	* İnvaziv serviks karsinomu
	* Ekstrapulmoner kriptokokkoz

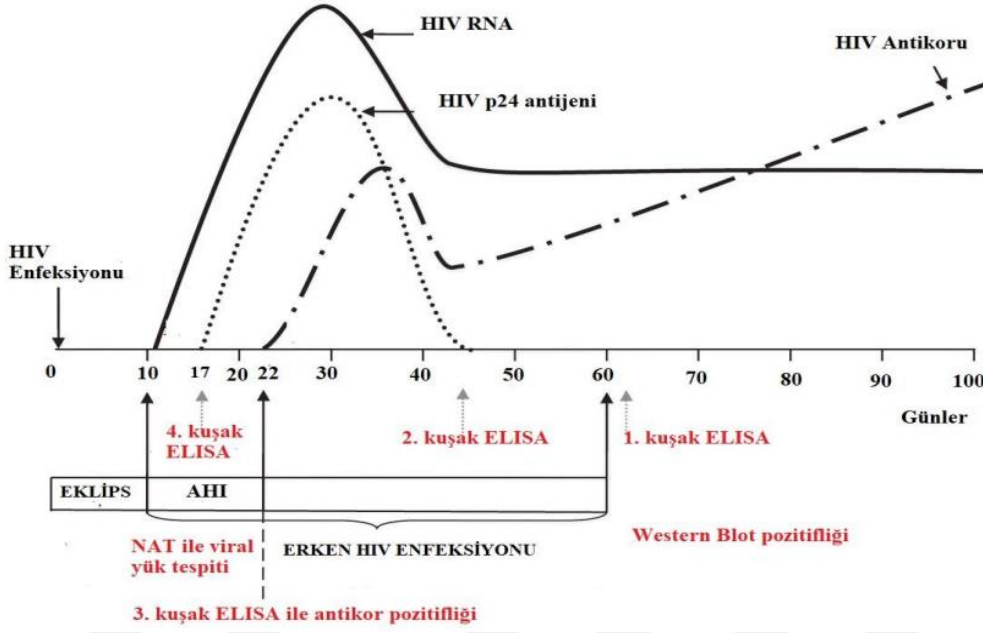
CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/ μ l altında olduğunda ise 'İleri Evre HIV Enfeksiyonu' olarak tanımlanmaktadır. Yaygın M. avium enfeksiyonu ve CMV hastalığı gibi bazı fırsatçı enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülmektedir [33].

2.7. HIV Enfeksiyonu Tanısı

Doğru ve uygulanabilir tanı testleri ile enfekte olan bireylerin tespiti, tedavi başlanmasında ve hastalık bulaşının önlenmesinde önemlidir. Tanı için testler 1985'de kullanılmaya başlanmıştır [34]. HIV enfeksiyonu tanısında öncelikle tarama testi yapılmalıdır. Yüksek duyarlılık düzeyi nedeniyle, HIV spesifik antikorları ve p24 antijenini eş zamanlı saptayan 4. kuşak test (Combo Test) kullanılmalıdır. Pozitif sonuç saptanması durumunda doğrulama testi yapılmalıdır [35].

HIV testinin uygulanması enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi için ilk basamaktır. UNAIDS ve DSÖ 2030 yılı için sıfır yeni HIV enfeksiyonu, sıfır ayrımcılık ve sıfır AIDS nedenli ölüm hedeflemektedir. Yanlış tanının tıbbi, sosyal ve psikolojik sonuçları çok ciddidir [3]. Bu nedenle hedef ayrıca sıfır yanlış tanı olmalıdır. HIV testi gönüllülük esasına bağlı olmalı, test öncesinde bilgilendirme ve sonrasında yazılı ya da sözlü onam alınmalıdır.

Erişkinler ve 18 ayın üzerindeki bebeklerde tanıda HIV-1 ve HIV-2'ye özgü antikorların veya p24 antijeninin tespitini sağlayan dördüncü kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. Şekil 2.3. 'te HIV enfeksiyonunun dönemlerine göre tanıda kullanılabilecek test metotları gösterilmektedir [36].



Şekil 2.3. HIV enfeksiyonu tanısında invitro metotların kullanımı

Virüs bulaşması sonrası eklips dönemi denilen 8-10 günlük dönemde enfeksiyon tespitine yönelik bir test mevcut değildir. Ortalama 10 gün sonrasında NAT ile viral RNA, bundan 4-10 gün sonrasında ise ELISA ile p24 antijeni tespit edilir. Bu ilk dönem 'Akut HIV Enfeksiyonu' olarak adlandırılır ve bu dönemde antikorlar kanda pozitifleşmez. Viral yükte hızlı bir artış olur ve en bulaştırıcı dönemdir. Ig M tipi antikorlar p24 pozitifleşmesinden 3-5 gün, RNA pozitifliğinden 10-13 gün sonra kanda saptanabilirler. Ig G tipi antikorlar ise daha geç oluşur ve kalıcıdır.

Serolojik testler HIV enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan testlerdir. Kullanım amacına göre birinci aşama (tarama) ve ikinci aşama (destekleyici/doğrulama testleri) olarak sınıflandırılmaktadır.

Tarama testlerinin duyarlılığının, doğrulama testlerinin ise özgüllüğünün yüksek olması beklenmektedir. ELISA testleri tarama amacıyla, Western Blot, Line-immunoassay (LIA), indirekt immunfloresan antikor testi (IFA), HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri gibi antikor saptayan testler ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır [1, 34, 36].

ELISA kitlelerinin duyarlılık ve özgüllükleri yüksektir. Ancak, popülasyondaki enfeksiyon prevalansına bağlı olarak testin pozitif prediktif değeri değişmekte buna bağlı olarak da pozitif tarama testi sonuçlarının özgüllüğü daha yüksek testlerle değerlendirilmesi

gerekmektedir. Tablo 2.7. 'de ELISA testleri ile yalancı pozitiflik ve negatiflik nedenleri gösterilmektedir [36].

Tablo 2.7. ELISA Testleri ile Yalancı Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri

Sonuç	Biyolojik Nedenler	Teknik Nedenler
Yalancı negatiflik	<ul style="list-style-type: none">• Hipogamaglobulinemi• İmmünsüpresif tedavi• Kemik iliği transplantasyonu• Temas öncesi/sonrası profilaksi• Akut enfeksiyon• İleri evre AIDS (nadiren)• HIV-1 subtip O ve diğer varyantları	<ul style="list-style-type: none">• Isı ile inaktivasyon• Uygun olmayan koşullarda saklama• Teknik hata
Yalancı Pozitiflik	<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün hastalıklar• Gebelik (özellikle multiparite)• Çoklu kan transfüzyonu• Hipergamaglobulinemi• Pasif immunizasyon, yakın zamanda aşılama• Hemodiyaliz• Organ transplantasyonu• Malignite• Alkolik hepatit• Primer sklerozan kolanjit, Primer bilier siroz• HAV IgM, anti-Hbc IgM, HSV-1, HSV-2 enfeksiyonu• Tüberküloz, sıtma geçirmiş olmak• Akut viral enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Teknik hata

Antikorların saptanması için geçen süre yönteme göre değişmektedir. Eski yöntemlerle 6 ayda pozitif sonuç elde edilebilirken, yeni testlerle bu süre 2-4 haftaya inmiştir. Tablo 2.8.'de HIV tanı testleri ve ortalama pozitif sonuç verdikleri süre gösterilmektedir [36].

Tablo 2.8. HIV Tanı Testleri

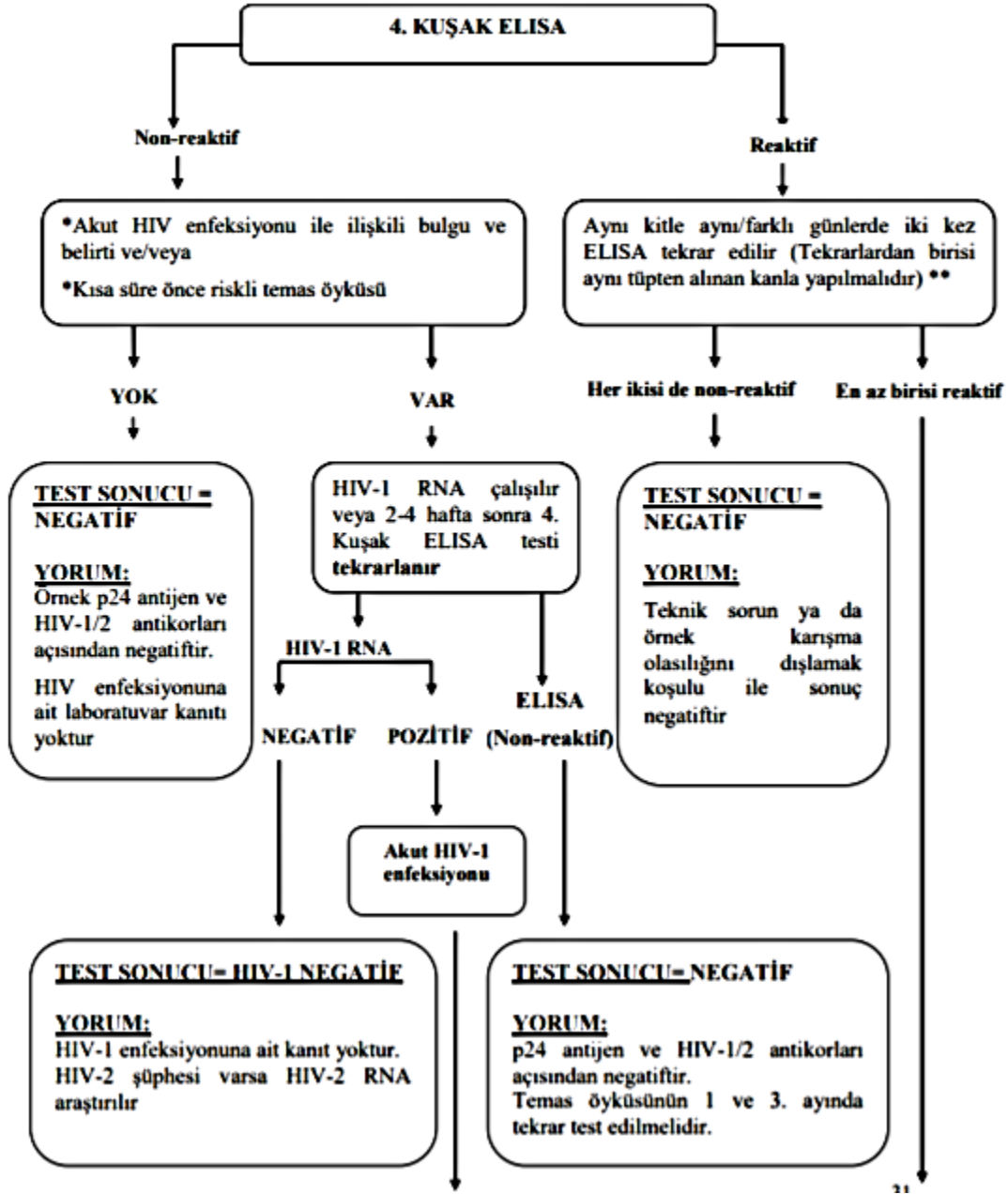
HIV Tanı Testleri		
Test	Saptanan	Ortalama Pozitifleşme Suresi
ELISA	IgG antikorunu (1.- 2. kuşak)	24-45 gün
	IgM ve IgG antikorunu (3. kuşak)	20-30 gün
	IgM ve IgG antikorunu ve P24 antijeni (4. kuşak)	15-20 gün
Western Blot	IgG Antikorunu	45-60 gün
Viral Yük Tayini	HIV RNA	5-15 gün

Erişkinler ve 18 aydan büyük çocuklarda tanıda tüm örnekler dördüncü kuşak ELISA testleri ile HIV-1/2 antikor ve p24 antijen varlığı açısından araştırılır. ELISA ile non-reaktif olarak bulunan ve klinik olarak HIV düşündürmeyen olgular 'HIV non-reaktif' olarak raporlanır. Klinik şüphe mevcutsa test 2-4 hafta sonra tekrarlanır. Kısa süre önce riskli teması olan veya Akut Retroviral Sendrom kliniği olan hastalarda HIV-1 RNA alışılmalıdır. HIV-1 RNA alışılamayan durumlarda 2-4 hafta sonra ELISA tekrar edilmelidir. Test negatif saptanırsa temasın 3. ayında tekrar ELISA istenmelidir.

İlk ELISA testinin reaktif saptandığı durumlarda; aynı kit kullanılarak ve kan örneklerinden birisi ilk test edilen kan  rneği ile aynı olmak koşulu ile iki kez daha ELISA tekrarlanır. Toplam üç testen ikisinin reaktif gelmesi durumunda örnek doğrulama merkezine gönderilir (Bkz. Şekil 2.4). Tekrarlayan antikor pozitifliği durumunda HIV-1/2 antikor ayırt edici doğrulama testi ile testin doğrulanması gerekir. Bu test ile alınacak doğrulama sonuçlarına yaklaşım Şekil 2.5.'te gösterilmektedir.

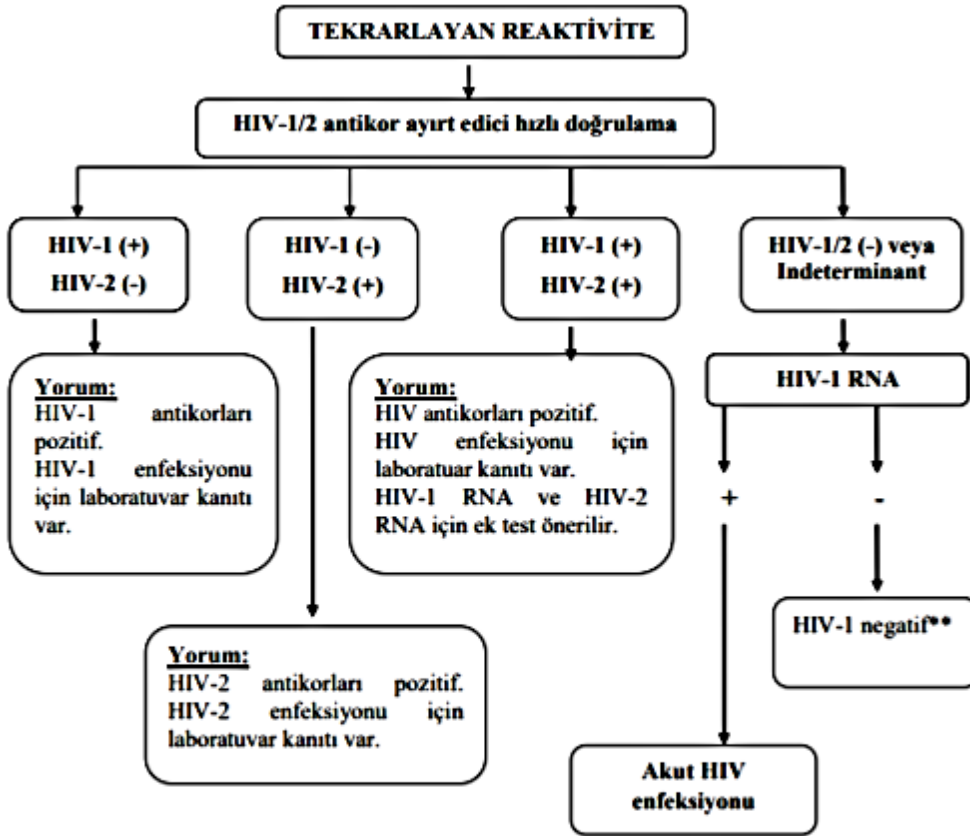
Ancak bu yaklaşımda akut HIV-2 enfeksiyonu tanısı için yeterli veri bulunmamaktadır. Tarama testi reaktif ancak HIV-1/2 doğrulama testi sonucu HIV-1 negatif, HIV-2 pozitifse ve

HIV-1 RNA saptanamıyorsa 'HIV-2 Enfeksiyonu' olabilir. Bu konuda yeterli veri ve test bulunmamaktadır, örneğin dilüe edilerek tekrar çalıştırılması önerilmektedir [36].



DOĞRULAMA MERKEZİNE GÖNDERİLİR(Bakınız Şekil 2.5).

Şekil 2.4. Erişkinlerde ve 18 aydan büyük çocuklarda HIV tarama [36]



*Annenin HIV negatifliğinin kesin olduğu durumlarda yenidoğan dönemi sonrasında 18 ay altındaki çocuklarda da uygulanabilir.

** HIV-2 enfeksiyonu varlığı yönünden araştırılmalıdır. Genellikle hatalı pozitif ELISA test sonucunu göstermektedir.

Şekil 2.5. 18 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde önerilen doğrulama testi algoritması [36]

3.HIV/AIDS VE KANSER

Aktif ART'nin yaygın kullanılması ile birlikte HIV ile yaşayan bireylerde yaşam süresi uzamıştır. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, tip 2 diabetes mellitus, osteoporoz, kanser, anksiyete ve depresyon riski yaşam süresinin uzamasıyla artış göstermiştir [37].

Dünya genelinde kanserler ölümlerin en sık 2. nedenidir. 2020 yılında 10 milyon insan kanser nedeni hayatını kaybetmiştir [6]. Aynı yaştaki genel popülasyonla karşılaştırıldığında HIV ile yaşayan bireylerde bazı kanser türlerinin insidansı artmıştır. Ayrıca bu hastalarda normal popülasyona göre daha agresif ve ilerlemiş hastalık teşhisi konulur ve kanserden ölüm riski daha yüksektir [38].

Güçlü ART kullanılmadan önce maligniteler, HIV ile enfekte bireylerde ölüm nedeninin %10'dan azını oluşturuyordu. ART'nin yaygın kullanımıyla birlikte artan yaşam süresiyle kansere bağlı ölümlerde artış meydana gelmiştir [39]. HIV ile ilişkili kanserler; AIDS tanımlayıcı kanserler ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler olarak incelenmektedir. Üç tip AIDS tanımlayıcı kanser vardır. Bunlar Kaposi sarkomu, NHL, serviks kanseri olarak incelenmektedir. AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler grubunda ise Hodgkin lenfoma, solid organ tümörleri, anal kanser, malign melanom yer almaktadır [38].

HIV ile enfekte hastalarda malignite insidansının artmasına pek çok faktör katkıda bulunabilir. Bunlar arasında immunsupresyon, HIV'in kendisinin etkileri, diğer onkojenik virüslerle enfeksiyon, çevresel faktörler, antiretroviral ilaçların yan etkisi bulunur. HIV'in malignite gelişimindeki süreçlere etkileri; proto-onkogenlerin aktivasyonu, hücre döngüsü düzenlenmesi, tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonu ve onkogeneze yol açan diğer genetik değişiklikleri kapsamaktadır [40].

HIV ile yaşayan bireylerde yaygın ART kullanımının yaşam süresine olan olumlu etkisiyle beraber yaşla insidansı artan meme, prostat, kolon kanseri görülme sıklığı da artmıştır. HIV, ART ile iyi bir şekilde kontrol edildiğinde bile kronik immün aktivasyon devam ederek karsinogenezi kontrol etmek için gerekli olan doğal ve adaptif immünitelerde değişikliğe yol açar. HIV veya diğer virüslerin kronik antijenik uyarımı, T ve B hücrelerinin tükenmesine, efektör fonksiyonlarının kaybına ve etkili antikor üretilememesine neden olur. Bu durum HIV ile

enfekte bireylerde kanser gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca bu hastalarda artan tütün kullanımı akciğer ve larinks kanseri riskini artırmaktadır [41].

HIV ile enfekte bireylerde hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV), HPV, Epstein-Barr virüs (EBV) ve human herpes virüs 8 (HHV-8) dahil olmak üzere kansere neden olabilecek virüs enfeksiyonları için de risk artmaktadır. Yine bu hastalarda HBV ve HCV enfeksiyonlarının ilerlemesi hızlıdır. Bunlara bağlı malignite insidansı artmıştır. Genel popülasyonda Hodgkin lenfomanın %20-50'sine EBV neden olurken, HIV ile enfekte bireylerde %75-100'ünde EBV ilişkili Hodgkin lenfoma ortaya çıkmıştır [40]. Bahsedilen tüm bu risk faktörleri Şekil 3.1. 'de özetlenmiştir.



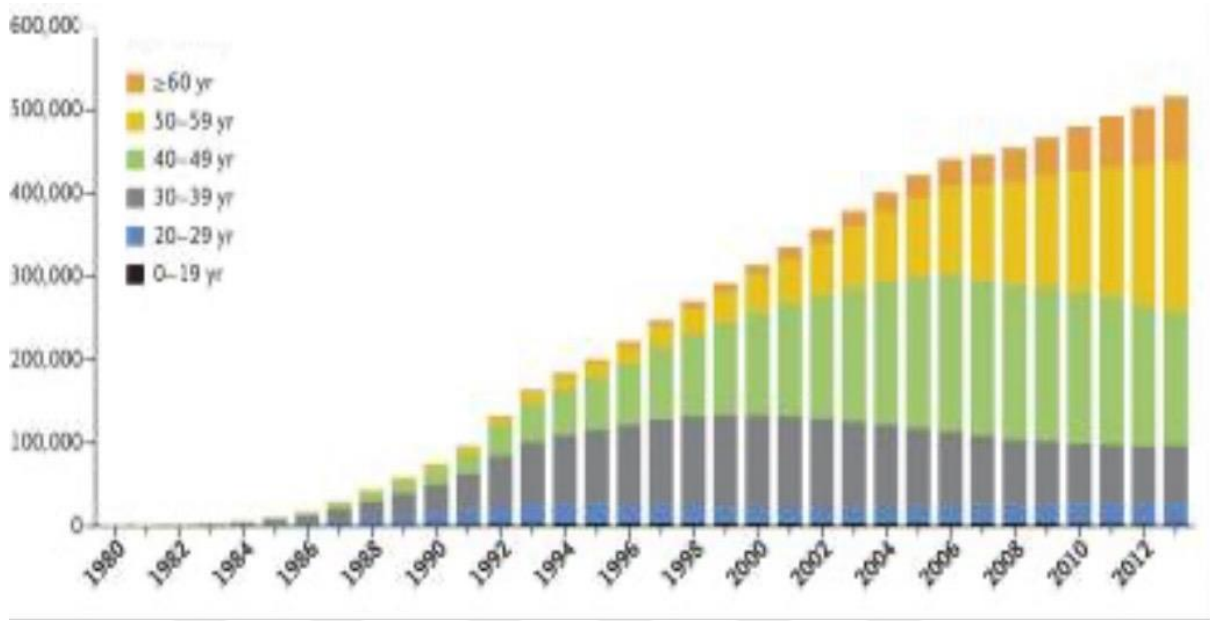
Şekil 3.1. HIV İle Yaşayan Bireylerde Görülen Kanserler İçin Risk Faktörleri [41]

HIV ve kanserin uzun dönem devam eden bir ilişkisi vardır. 3 Temmuz 1981'de CDC, New York ve Kaliforniya'da genç eşcinsel erkeklerde meydana gelen 26 agresif seyirli Kaposi sarkomu tespit etmiştir. O dönem Kaposi sarkomunun genel toplumdaki insidansı, üç milyon kişide iki vakadan azdır. 20. yüzyılda bu vakalar yaklaşan HIV salgınının göstergesi olarak

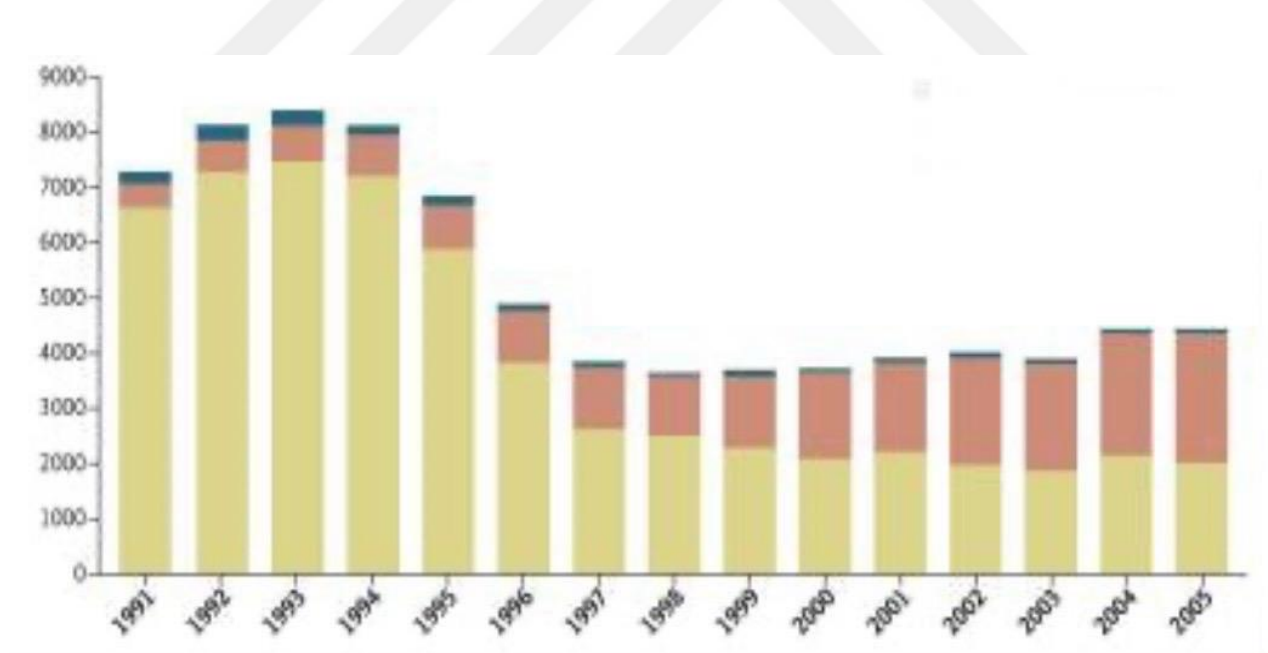
kabul edilmiştir. Bu dönemde özellikle AIDS tanımlayıcı kanserlerin sayısı fazlayken yaygın ART kullanımı ile AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin insidansı artmıştır. Bu insidans oranları sabit kalırsa, AIDS tanımlayıcı kanserlerin tahmini yükü HIV ile yaşayan bireyler arasında 2010'daki toplam kanser yükünün yaklaşık %30'undan 2030'da %11'ine düşecektir. HIV ile yaşayan bireylerde kansere bağlı mortalite nedenleri arasında immunsupresyon, tedaviye erişimde eşitsizlik, kanserin erken teşhis edilmemesi ve kanser tedavisine bağlı komplikasyonlar yer almaktadır. Genel olarak bu hastalarda kanser tanısı daha genç yaşlarda konulur ve sağlıklı popülasyondaki evreden daha ileri evrede tespit edilir. Ayrıca sağlık hizmetlerine erişim de tanı konulması ve tedavi başarısı oranını artırmaktadır [41].

ART kullanımı HIV ve AIDS ile yaşayan kişilerin sağ kalımını önemli ölçüde iyileştirdi, AIDS ile yaşayan kişilerin sayısı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) iki kattan fazla arttı ve bu nüfusun yaşı arttı (Şekil 3.2A). HIV enfeksiyonu veya AIDS olan kişilerin büyük bir kısmı şu anda kanser riskinin arttığı bir yaştadır ve artık HIV ile yaşayan bireylerde çok çeşitli kanserler gelişmektedir. AIDS tanımlayıcı kanserlerin yükü son yirmi yıldır nispeten sabit kalmıştır, ancak AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin yükü artmıştır ve kansere bağlı morbidite ve mortalitenin artan bir oranını oluşturmaktadır (Şekil 3.2B) [42].

Şekil 3.2. ABD’ de HIV ile yaşayan bireylerde kanser eğilimleri [42]



Şekil 3.2A. ABD’deki AIDS popülasyonunu yıl ve yaş grubuna göre göstermektedir. Veriler, Ulusal HIV İzleme Sistemi, CDC’ den alınmıştır.



Şekil 3.2B. ABD’ de AIDS ile yaşayan bireyler arasında, AIDS tanımlayıcı kanserlerin , AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin ve yetersiz tanımlanmış kanserlerin yıllara göre tahmini sayısını göstermektedir.

Onkologların karşılaştığı temel zorluk, ART alan hastalara kemoterapinin etkili ve güvenli bir şekilde nasıl uygulanacağıdır. HIV ile enfekte hastaları takip eden klinisyenler içinse gelecekte AIDS tanımlayıcı olmayan kanserleri tanımak ve uygun tedavi yaklaşım programını hızlıca oluşturmaktır. 40 yaşından büyük HIV ile enfekte bir hastada AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin gelişme riski, genel popülasyona göre 12 kat fazladır. Benzer şekilde HIV enfeksiyonunun süresi de, HIV enfeksiyonunun her yılı için 1.2 kat artan olasılık oranıyla, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserleri geliştirme riski ile önemli ölçüde ilişkilidir[40].

Lenfomaların karmaşık epidemiyolojisi ve histolojik yorumuna dayanarak, DSÖ tarafından HIV enfeksiyonuyla ilişkili olarak dokuz alt tip tanımlanmıştır. Düşük dereceli lenfomalar, mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal bölge lenfoması (MALT) ve Hodgkin lenfoma dışında hepsi AIDS tanımlayıcı kanserler olarak kabul edilir. En yaygın NHL'ler ileri evre hastalıkla ortaya çıkan ve agresif bir klinik seyir izleyen B hücre kökenlidir. KS ve NHL, ART öncesi dönemde tüm AIDS tanımlayıcı kanserlerin %99'unu oluşturuyordu. ART'nin kullanılmaya başlandığı 1991-1995'ten 2001-2005'e kadar Kaposi sarkomu vakalarının sayısı %84, NHL vakalarının sayısı ise %54 azaldı. Aynı dönemde tüm AIDS tanımlayıcı kanserlerin insidansı %70 azaldı. Ancak ART döneminde, AIDS tanımlayıcı kanserlerin oranı azalmış olsa bile tanı ve tedaviye geç erişimi olan ülkelerde halen önemini korumaktadır. 2001 ve 2005 yılları arasında ABD'de yılda 2.000'den fazla vaka teşhis edildi ve bu maligniteler şu anda HIV ile enfekte bireylerde tüm ölümlerin %15-19'unu oluşturuyor. ABD' de, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı, 1991-1995 ve 2001-2005 aralıklarını karşılaştırırken, 3.193 vakadan 10.059 vakaya çıkarak üç kattan fazla arttı. ART öncesi dönemde kaynak açısından zengin ülkelerde, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin tüm malignitelerinin yaklaşık %8-38'ini oluşturuyordu. ART döneminde bu sayı %50-58'e çıkmıştır. ART'ın maligniteye olası bir katkıda bulunan rolü, tüm çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır [43].

Genel nüfusla karşılaştırıldığında HIV ile enfekte kişilerde kanser risk tahminleri, kanser türlerine göre bireyselleştirilmiştir. Anal kanserin HIV ile yaşayan kişilerde normal popülasyona göre görülme sıklığının 20 kat, Hodgkin lenfoma görülme sıklığının 8 kat, Hepatosellüler karsinom (HSK) görülme sıklığının 3 kat, Akciğer kanseri görülme sıklığının 1 kat, Bazal hücreli karsinom görülme sıklığını 2 kat arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[44].

Çeşitli çalışmalar, bağışıklık sistemi baskılanması ile kanserin ilerlemesi arasındaki doğrudan ilişkiye değinerek, HIV ile enfekte bireylerin kanser evresi ve kanser tedavisinden

bağımsız olarak, genel nüfusla karşılaştırıldığında kansere özgü ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir [45].

HIV ile enfekte bireylerde malignite taraması rutin olarak yapılmalıdır. Taramadan daha fazlası, kanserin önlenmesi, HIV ile enfekte hastalara bakan klinisyenler için bir hedef olmalıdır. Örneğin akciğer ve baş-boyun kanseri riskini azaltmak için sigara bırakma teşvik edilmeli, HBV ve HCV koinfeksiyonu durumlarında tedavisi yapılmalı, HPV'ye karşı aşılama sağlanmalıdır [40].

3.1. KAPOSI SARKOMU

New York ve Kaliforniya'da genç homoseksüel erkeklerde 1981'de ortaya çıkan Kaposi sarkomu, HIV salgınının habercisiydi. Kaposi sarkomu, ilk kez 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından tarif edilmiştir. HIV salgını Kaposi sarkomunun epidemiyolojisini etkilemeden önce, hastalık gelişmiş ülkelerde yaşlı erkeklerde görülüyordu. Bu türü klasik Kaposi sarkomu olarak biliniyordu [46]. Kaposi sarkomu HHV-8 ile bağlantılıdır. Herpes virüs ailesi, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklara yol açan ömür boyu süren kalıcı enfeksiyonlarla bilinir.

Kaposi sarkomu, lenfovasküler sistemi tutan ve dört farklı klinik-epidemiolojik varyantı olan düşük dereceli bir vasküler tümördür: klasik, endemik, transplantasyonla ilişkili ve AIDS ile ilişkili 4 tipi vardır. AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu, HIV ile enfekte bireylerde en sık görülen varyanttır. Pulmoner, gastrointestinal ve kas-iskelet sistemi etkilenebilir ve ciltte çeşitli belirtiler ve görüntüleme bulguları ile sonuçlanabilir. En yaygın tutulum bölgeleri deri, lenf düğümleri, akciğerler ve gastrointestinal sistemdir. Vakaların %66'sında görülen kutanöz lezyonlar genellikle pembeden mora veya kahverengidir, büyüklükleri ve görünüşleri farklıdır (Şekil 3.3.) Oral, laringeal ve faringeal mukozal lezyonlar yamalardan kabarık plaklara ve nodüler lezyonlara kadar değişir. Oral Kaposi sarkomu vakalarının yaklaşık %50'sinde gastrointestinal tutulum görülebilir. Gastrointestinal lezyonlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, hastalar endoskopi ile değerlendirilebilen ülser mukozal lezyonlara bağlı olarak ağrı, kanama, ishal veya kilo kaybı ile başvurabilir. BT, olası derin doku ve lenf düğümü tutulumu hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir [47].



Şekil 3.3. Kutanöz Kaposi Sarkomu [47].

Kaposi sarkomu lezyonları, değişen derecelerde anormal vaskülarite, enflamatuar infiltratlar ve fibroz ile endotel kökenli içsi hücrelerin proliferasyonu ile karakterize edilir. Kırmızı hücreler ve hemosiderin birikintileri lezyonlara karakteristik morumsu rengini verir. İçsi hücreler Kaposi Sarkomu ile ilişkili Herpes Virüs (KSHV) ile enfekte olur ve KSHV epizomlarını kromatine bağlayan viral bir protein olan gecikmeyle ilişkili nükleer antijeni (LANA) ifade eder. KSHV, proliferasyonu, sitokin üretimini ve anjiyogenezi indükleyen ve böylece patogeneze katkıda bulunan bir dizi geni kodlar.

Kaposi sarkomu hızla ilerleyici olabilir ve ilerlemiş hastalık yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kaposi sarkomu için en çok kullanılan evrelendirme sistemi AIDS Clinical Trial Group (ACTG) tarafından belirlenmiştir. Bu sistem, hem Kaposi sarkomu hem HIV enfeksiyonunu dikkate alarak hastaları iyi veya kötü risk kategorilerine ayırır [47, 48].

Hastalar üç parametreye göre kategorize edilir :

Tümörün kapsamı (T) – İyi risk (T0), ciltle sınırlı hastalık veya ağız boşluğunun minimal tutulumu ile ilişkilidir.

İlişkili lenfödem, daha geniş ağız boşluğu tutulumu veya diğer iç organ hastalıkları olanların kötü riske sahip olduğu kabul edilir (T1).

Bağışıklık durumu (I) – HIV enfeksiyonundan kaynaklanan bağışıklığın baskılanma derecesi önemli bir faktördür. CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/μl 'den fazla olan hastalar iyi riske (I0)

sahip olarak kabul edilirken, CD4 T lenfosit sayısı daha düşük olanlar kötü riskli (I1) olarak sınıflandırılır.

Sistemik hastalığın ciddiyeti (S) – Kötü riskle ilişkili özellikler şunları içerir (S1): fırsatçı enfeksiyon öyküsü, kandidal plak, B semptomları (ateş, gece terlemesi, %10'dan fazla kilo kaybı, iki haftadan uzun süren ishal). Bu faktörlerden herhangi birine sahip olmayan hastalar daha iyi bir riske sahiptir (S0).

Tablo 3.1. HIV İlişkili Kaposi Sarkomu Evrelendirilmesi [47]

KS'nin TIS evrelemesi	İyi risk (0)	Kötü risk (1)
Tümör (T)	Deri ve/veya lenf düğümleriyle sınırlı veya minimal oral hastalık	Tümörle ilişkili ödem veya ülserasyon, yaygın oral KS, gastrointestinal KS veya diğer lenf nodu dışı organ KS
Bağışıklık durumu (I)	CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/ μ l	CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/ μ l
Sistemik hastalık (S)	Fırsatçı enfeksiyon veya oral kandida olmaması B semptomlarının olmaması Karnofsky Performans Durumu ≥ 70	Fırsatçı enfeksiyon veya oral kandida varlığı B semptomlarının varlığı Karnofsky Performans Durumu < 70 Diğer HIV ile ilişkili hastalıklar

Kombinasyon ART, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun tedavisi için çok önemlidir. Yalnızca ART'ye verilen yanıtlar hastadan hastaya değişir. ART alan AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomlu hastaların %20 ila %80'inde, özellikle daha önce ART almamış sınırlı hastalığı olanlarda, birkaç aylık bir süre içinde tümör küçülmesi veya çözülmesi meydana gelir. Bazı hastalarda, bir tümörün ilk gelişimi veya tümör alevlenmesi, ART'nin başlatılmasından sonra ortaya çıkar; bu, immün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromunun (IRIS) bir formundan kaynaklanıyor olabilir. IRIS'in diğer formları için yaygın bir tedavi olan glukokortikoidlerin kullanımı tümörü alevlendirebilir ve mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. ART'ye yanıt vermeyen veya yaygın hastalığı olan hastalar kemoterapi ile

tedavi edilir. Kemoterapi endikasyonları arasında visseral hastalık, ağrılı veya ülser lezyonlar, ödem, yaygın kutanöz hastalık, hızla ilerleyen hastalık, Kaposi sarkomu IRIS yer alır [42].

Kamerun'da retrospektif yapılan bir çalışmada Kaposi sarkomu saptanan 266 hastanın %89'u HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Hastaların %81'inde özellikle alt ekstremitelerde kutanöz lezyonlar, %15'inde mukozal tutulum, %3'ünde ise visseral organ tutulumu görülmüştür. Lezyonlar çoğunlukla lenfödem (%28) ve papülonodüler (%21) tarzda iken hastaların %56'sında CD4 T lenfosit sayısının 200 hücre/ μ l' nin altında olduğu belirlenmiştir [49].

3.2. HIV İLE İLİŞKİLİ LENFOMALAR

AIDS'i tanımlayan ikinci en yaygın malignite NHL'dir. HIV ile enfekte bireylerin NHL geliştirme riski, HIV tanısı olmayanlardan 12 kat fazladır. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) HIV ile enfekte hastalarda ortaya çıkan en yaygın NHL türüdür [47]. Başlangıçta CDC tarafından Burkitt, İmmünoblastik ve Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, AIDS tanımlayıcı olarak kabul edilmiştir. "AIDS'i tanımlayan lenfoma" tanımı resmi olarak revize edilmemiştir, ancak genellikle HIV enfeksiyonu olan hastalarda ortaya çıkan agresif B hücreli NHL'leri ifade eder. HIV enfeksiyonunun varlığı, AIDS tanımlayıcı olmayan klasik Hodgkin lenfoma riskini de artırır. Lenfoma, HIV enfeksiyonunun semptomu olabilir ve agresif B hücreli lenfoma veya Hodgkin lenfoması olan tüm hastalar HIV için test edilmelidir. Lenfoma tanısı patolojik doğrulama gerektirir [42].

NHL, olgun B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden meydana gelen yaklaşık 100 benzersiz hematolenfoid maligniteden oluşan heterojen bir grup malignitedir. 2007 ile 2017 arasında, küresel NHL insidansı, küresel nüfusun yaşlanması ve büyümesi nedeniyle tahmini olarak %39 artmıştır. NHL, 2017'de en sık görülen dokuzuncu kanser olmuştur, dünya çapında 488.000 vaka ve 250.000 ölümlü sonuçlanmıştır. Vakaların çoğu yüksek gelirli ülkelerden bildirilmiştir. Genel popülasyonda, NHL için tahmini yaşam boyu risk erkekler için 108'de bir ve kadınlar için 162'de birdir. HIV enfeksiyonu NHL riskini artırır ve ABD'de yapılan bir çalışmada yaşam boyu riskin yaklaşık 25'te bir olduğu tahmin edilmektedir. Genel popülasyona göre, HIV ile enfekte bireylere daha genç yaşta, çoğunlukla yaşamlarının beşinci onuncu yılında NHL teşhisi konur. HIV enfeksiyonunun NHL riski

üzerinde çeşitli dolaylı etkileri söz konusudur. Bu etkiler arasında, T lenfositlerinin tükenmesi nedeniyle bağışıklık kaybı, EBV ve HHV- 8 gibi yeniden etkinleştirilmiş onkojenik viral enfeksiyonlar, HIV ile ilişkili bağışıklık düzensizliği ve kronik antijen uyarımı yer alır. HBV ve HCV dahil olmak üzere diğer viral ko-enfeksiyonların aracılık etmesi, endemik bölgelerde *Plasmodium falciparum* sıtmasına maruz kalma da Burkitt lenfoma riskinin artmasıyla bağlantılıdır [50].

Hematolojik maligniteler, dünya çapında HIV ile yaşayan bireylerde en sık görülen kanserler arasındadır. Bu kişilerde non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma gelişme riski artarken, lösemi HIV enfeksiyonu ile bağlantılı değildir. Ancak yine bu hastalarda hematolojik maligniteler üzerine yapılan çalışmalar azdır. Doğum sırasında HIV ile enfekte olmuş 10-24 yaşlar arasındaki 290 HIV ile yaşayan kişiyle yapılan bir İngiliz araştırması, bu grupta teşhis edilen 8 maligniteden 6'sının lenfoma olduğunu bulmuştur (3 Hodgkin lenfoma, 1 Burkitt lenfoma, 2 B hücreli lenfoma) [51].

HIV ile ilişkili lenfoma hastalarının genel sağ kalımı, dozu azaltılmış rejimlerle ART öncesi dönemde %20'nin altındayken, günümüzde %80'in üzerine çıkmıştır. Hastalar belirli histolojik tanı için uygun olan tam doz rejimleri ile tedavi edildiğinde DBBHL, Burkitt lenfoma ve Hodgkin lenfoma için genel popülasyondakine benzer sağ kalım sonuçları gösterilmiştir. Eşzamanlı ART, HIV ile ilişkili lenfomaların tedavisinde tavsiye edilir; bununla birlikte, lenfoma tedavisine başlamadan önce potansiyel ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesi gerekir [42].

3.3. AIDS TANIMLAYICI OLMAYAN KANSERLER

HIV ile yaşayan kişilerde, Kaposi sarkomu, NHL ve invaziv serviks kanseri dışındaki tüm kanserler, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler olarak kabul edilir. Bunlar, HIV ile ilişkili tümörleri ve tesadüfi kanserleri içerir [42]. En sık görülen AIDS tanımlayıcı olmayan kanser Hodgkin lenfoma'dır. HIV ile enfekte bireyler Hodgkin lenfoma gelişimi için topluma göre 5-25 kat artmış risk altındadırlar. Genellikle ileri immün yetmezlikle ilişkili değildir. Agresif klinik seyir vardır. Hastalarda B semptomları, disemine ektranodal tutulum, kemik iliği tutulumu görülür.

HIV ile enfekte kişilerde ayrıca, bazıları viral enfeksiyonlardan kaynaklanan kanserlerin belirli bir kısmı için yüksek bir risk vardır. Anal kansere HPV neden olur. Bu kanser riski, HIV ile enfekte kişiler arasında, özellikle erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasında oldukça yüksektir.. Özellikle EBV ile bağlantılı vakalarda Hodgkin lenfoma riski de artmıştır. HSK, HIV ile enfekte kişiler arasında da yüksektir, büyük ölçüde cinsel yolla ve kan yoluyla bulaşan HBV ve HCV ile yüksek koenfeksiyon prevalansına bağlıdır. İmmünsüpresyonun HBV ile ilişkili HSK riskini arttırdığı görülürken, HCV ile ilişkili vakalarda immünsüpresyonun önemi daha az nettir.

HIV ile enfekte kişilerde ayrıca akciğer kanseri riski de yüksektir. ART öncesi dönemde gelişmiş ülkelerde, HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanseri riski, genel popülasyona kıyasla 3-5 kat daha yüksekti. Bu artış kısmen tütün kullanımının çok yüksek prevalansını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, akciğer kanserindeki yükselme, yalnızca sigara içmekle açıklanabilecek olandan daha yüksek görünmektedir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kronik pulmoner inflamasyon ve/veya immünosupresyon, akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunarak tütün ile sinerjistik olarak etki edebilir.

Buna karşılık, HIV ile enfekte kişilerde kolorektal, prostat ve meme kanserleri gibi diğer yaygın maligniteler için yüksek bir risk yoktur [52, 53]. AIDS tanımlayıcı olmayan ve rastlantısal olarak ortaya çıkan kanserler genellikle bakım standardına göre yönetilmelidir. İyi bir standart tedavi seçeneğinin olmadığı durumlarda, hastaların klinik araştırmalara yönlendirilmesi düşünülmelidir. Kanser yönetiminde HIV kronik bir durum olarak ele alınmalı ve fırsatçı enfeksiyonların önlenmesinin yanı sıra HIV ilaçları ve kanser tedavisi arasındaki potansiyel ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir [42].

3.4. SERVİKS KANSERİ

Önlenebilir olmasına rağmen, serviks kanseri dünya çapında kadınlarda en yaygın görülen dördüncü kanserdir. Düşük gelirli ülkelerde serviks kanseri genellikle kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. HIV ile yaşayan kadınlar, neredeyse tüm serviks kanserlerinin nedeni olan HPV'ye karşı bozulmuş bir bağışık yanıt nedeniyle özellikle yüksek serviks kanseri riski altındadır. Küresel olarak, yaklaşık 20 serviks kanserinden 1'i HIV'e bağlanabilir; Sahra altı Afrika'da, yaklaşık 5 serviks kanserinden 1'i HIV'den kaynaklanmaktadır. İnvazif servikal kanser, ilk olarak 1993'te CDC tarafından AIDS'i tanımlayan bir durum (yani, klinik olarak ilgili immünsüpresyonun bir belirteci) olarak dahil edilmiştir. Korunmada HPV aşılarının bulunması devrim niteliğindedir. Aşılanmanın artışı ile kanser görülme oranında azalma beklenmektedir. HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, iyi HIV bakımı, serviks kanserini önlemede en kolay ve en uygun maliyetli ilk adım olabilir. ART'ye daha fazla erişim yoluyla daha iyi HIV bakımı, genel olarak servikal kanser riskini azaltacaktır, ancak HIV ile ilişkili ölümlerin azalmasının bir sonucu olarak serviks kanseri insidansında bir artış olabilir. Bağışıklığı baskılanmış HIV ile enfekte hastalarda HPV aşılmasını önererek birincil koruma, servikal prekanserlerin taranması, erken teşhisini sağlayarak ikincil koruma ve hastaların yaşam süresinin uzamasına katkıda bulunarak üçüncül koruma programları ile tanı ve tedavi başarısının artışı öngörülmektedir [54].

4. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLER İÇİN KANSER TARAMA ÖNERİLERİ

Kanser taraması HIV klinik uygulamasında sağlığın korunmasının önemli bir bileşenidir. HIV ile enfekte hastalar, genel popülasyona kıyasla birçok kanser için risk altındadır; anal kanser, HSK, Hodgkin lenfoma ve akciğer kanserinin HIV ile enfekte kişilerde artmış bir riske sahip olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Kanser tarama müdahalesi, genel popülasyondaki belirli kanserler için erken tanı ve tedavide faydalı bulunmuştur. Ancak bu testlerin HIV ile enfekte kişilere uygulanmasına ilişkin veriler sınırlıdır. HIV ile enfekte hastayı kanser için tarama kararı, kanser için bireyselleştirilmiş risk, yaşam beklentisi, tarama testinin sonuçlarının potansiyel faydaları ve zararları göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. HIV ile enfekte bireylerde sık görülen Kaposi Sarkomu ve lenfomalar için anamnez ve muayene dışında bir tarama yöntemi yoktur [55]. Tablo 4.1.'de HIV ile yaşayan bireylerde bazı rehberlerin kanser tarama önerileri gösterilmektedir [44, 56, 57].

Tablo 4.1. HIV ile yaşayan bireyler için farklı rehberlerin kanser tarama önerileri

Kanser Tipi	EACS	BHIVA	IAS rehberi	WHO	DHHS
Anal kanser	Anal displazi olan ve ESE bireylerde rektal muayene +/- anal sitoloji, 1-3 yılda bir.		ESE bireyler ve HPV ile ilişkili displazisi olan kişilerde, rektal muayene ve anoskopi.		
Meme kanseri	50-74 yaş arası kadınlarda mamografi, 1-3 yılda bir.	50-70 yaş arası kadınlarda mamografi, 3 yılda bir.	50-74 yaş arası kadınlarda mamografi, 1-3 yılda bir.		

Serviks kanseri	>21 yaş veya cinsel aktivite sonrası 1.yıl içinde servikal sitoloji veya pap smear testi, 1-3 yılda bir .	25-65 yaş arası kadınlara HIV tanısında kolposkopi ve yıllık servikal sitoloji.	>30 yaş tek başına pap smear testi veya pap smear ve servikal sitoloji. <30 yaş sadece pap smear testi.	Seksüel aktif kadınlara 1-3 yılda bir HPV testi veya sitoloji.	Cinsel aktivite sonrası 1 yıl içinde pap testi ve HPV testi, >30 yaş ise 1-3 yılda bir pap testi ve HPV testi.
Kolorektal kanser	50-75 yaş arası bireylere yıllık gaytada gizli kan veya 5 yılda bir sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi .	>55 yaş kolonoskopi, 60-74 yaş 2 yılda bir gaytada gizli kan.	50-75 yaş arası bireylere yıllık gaytada gizli kan veya 5 yılda bir sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi .		
Karaciğer kanseri	HBV pozitif olup yüksek HSK riski olan veya sirozu olanlara 6 ayda bir USG ve AFP.	HBV, HCV koenfeksiyonu olup sirozu olan hastalara 6 ayda bir USG ve AFP.			
Prostat kanser	>50 yaş erkeklere 2-4 yılda bir PSA.	>50 yaş erkeklere PSA.	Yaşam beklentisi 10 yıldan fazlaysa yüksek riskli hastalarda PSA taraması.		

AFP, alfafetoprotein; BHIVA, British HIV Association; DHHS, Department of Health and Human Services; EACS, European Clinical AIDS Society; HBV, hepatit B virüsü; HSK, hepatosellüler kanser; HCV, hepatit C virüsü; HPV, human papillomavirus; IAS, International Antiviral Society; ESE,erkeklerle seks yapan erkek,; PSA, prostat spesifik antijen; WHO, World Health Organization.



5.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde kesitsel, retrospektif vaka çalışması olarak gerçekleştirildi. Ocak 2011- Aralık 2021 tarihleri arasında HIV/AIDS tanısı almış olan tüm hastalar incelendi. Bu hastalardan kanser tanısı alanlar etiyolojiye yönelik tarandı. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 16.03.2022 tarih ve 70904504151 numaralı karar ile onaylandı.

Çalışmaya 18 yaşından büyük, 2011-2021 yılları arasında HIV/AIDS tanısı almış tüm hastalar (433 hasta) dahil edildi.

HIV/AIDS tanısını 2011 öncesi veya 2021 sonrası alan hastalar, serolojik olarak doğrulanmayan hastalar ve kayıtlarından yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Dosyalarda bulunan verilerden;

- a. Yaş
- b. Cinsiyet (kadın, erkek)
- c. Medeni hal (evli, bekar)
- d. Cinsel yönelim (heteroseksüel, homoseksüel, biseksüel)
- e. HIV bulaş yolu (cinsel yol, diğer bulaş yolları: hastaların tanı anındaki ifadesine göre transfüzyon, perkutan yaralanma, ortak enjektör kullanımı)
- f. Sigara, alkol, madde kullanım durumu
- g. Kronik hastalıklar (Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı ve diğer hastalıklar (KOA, astım, benign prostat hiperplazisi, depresyon, osteoporoz vb. varlığı)
- h. Koenfeksiyon varlığı (Sifiliz, PCP, CMV, HBV, HCV, Toxoplazmoz, Tüberküloz, pnömoni, diğer...)
 1. HIV tanı yılı
 - i. HIV tanısı ve tedavi başlanması arasındaki süre (<1 yıl, 1-5 yıl, >5 yıl)
 - j. Virolojik baskılanma sağlanma durumu (Tedavinin 6. ayında HIV RNA <50 kopya/ml olan hastalar virolojik baskılanma sağlananlar olarak kabul edildi.)
 - k. ART değişim yapıldıysa nedeni (yan etki, hasta/doktor tercihi, ilaç direnci, ilaç etkileşimi, uzun dönem yan etkilerin önlenmesi)

l. HIV enfeksiyonu tanı anında CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/ μ l, 200-500 hücre/ μ l, >500 hücre/ μ l olarak, HIV RNA viral yükü <100000 kopya/ml ve >100000 kopya/ml olarak sınıflandırıldı.

m. CDC klasifikasyonuna göre; Kaposi sarkomu, servikal kanser ve NHL AIDS tanımlayıcı kanserler, diğer tüm kanserler ise AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler olarak sınıflandırıldı.

n. Kanser tanı anında CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/ μ l, 200-500 hücre/ μ l, >500 hücre/ μ l olarak, HIV RNA viral yükü <100000 kopya/ml ve >100000 kopya/ml olarak sınıflandırıldı.

o. Hastaların sağ/ölüm/nüks durumu kayıt altına alındı.

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Hastaların kategorik değişkenlerinin tanımlayıcı özellikleri sayı ve yüzde dağılımları olarak, sayısal değişkenlerinin tanımlayıcı özellikleri ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle sunuldu. Test gerekliliğini sağlayan kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Veriler normal dağılıma uyduğu için grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. Test sonucunda p değeri 0,05'in altında saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $41,67 \pm 12,25$ olarak saptanmıştır. Hastalar en az 19, en fazla 84 yaşındadır. 73'ü (%16,9) kadın, 360'ı (%83,1) erkektir. Hastaların 185'i (%42,7) evli, 248'i (%57,3) bekaardır. Sigara kullanım durumu bilinen toplam 310 kişiden 140'ı (%45,2) sigara kullanmaktadır. Alkol kullanma durumu bilinen toplam 307 kişiden 97'si (%31,6) alkol kullanmaktadır. Madde kullanım durumu bilinen toplam 308 kişiden 14'ü (%4,5) kullanmaktadır. Hastaların 349'unun (%80,6) cinsel tercihi heteroseksüel iken, 61'inin (%14,1) homoseksüel, 23'ünün (%5,3) biseksüel yönündedir. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 6.1' de gösterilmiştir.



Tablo 6.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	73	16,9
Erkek	360	83,1
Medeni Durum		
Evli	185	42,7
Bekar	248	57,3
Sigara Kullanma Durumu¹		
Evet	140	45,2
Hayır	170	54,8
Alkol Kullanma Durumu²		
Evet	97	31,6
Hayır	210	68,4
Madde Kullanma Durumu³		
Evet	14	4,5
Hayır	294	95,5
Cinsel Tercih		
Heteroseksüel	349	80,6
Homoseksüel	61	14,1
Biseksüel	23	5,3
¹:310 hasta ²:307 hasta ³:308 hasta		

Hastaların 71'inin (%16,4) eşlik eden hastalığı vardır. Eşlik eden hastalığı olanların 29'unda (%6,7) diyabetes mellitus (DM) , 19'unda (4,4) hipertansiyon (HT) , 1'inde (%0,2) kronik böbrek hastalığı (KBH) , 13'ünde (%3,0) koroner arter hastalığı (KAH) , 35'inde (%8,1) diğer hastalıklar (KOA, astım, benign prostat hiperplazisi, depresyon, osteoporoz vb.) vardır. Hastaların eşlik eden hastalıkları Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Hastaların eşlik eden hastalıkları

Özellikler	Sayı	Yüzde
Komorbid Hastalık Varlığı		
Var	71	16,4
Yok	362	83,6
DM Varlığı		
Var	29	6,7
Yok	404	93,3
HT Varlığı		
Var	19	4,4
Yok	414	95,6
KBH Varlığı		
Var	1	0,2
Yok	432	99,8
KAH Varlığı		
Var	13	3,0
Yok	420	97,0
Diğer Hastalık Varlığı		
Var	35	8,1
Yok	398	91,9

HIV bulaş yolu bilinen toplam 392 hastadan 380'i (%96,9) hastalığın cinsel yol ile bulaştığını ilk tanıda söylemiş, 12'si (%3,1) kan yolu (ortak enjektör kullanımı, enfekte kişinin kanyla temas, transfüzyon) ile bulaştığını tahmin ettiklerini ilk tanıda belirtmiştir. Hastalardan tanı anındaki CD4 T lenfosit sayısı 200'hücre/ μ l' nin altında olan 111 (%25,6) kişi, 200-500 hücre/ μ l arasında olan 196 (%45,3) kişi, 500 hücre/ μ l üstünde olan 93 (%21,5) kişi var iken, 33 kişinin (%7,6) tanı anındaki CD4 T lenfosit sayısı bilgisi bilinmemektedir. Hastalardan tanı anında viral yükü 100.000 kopya/ml'in altında 162 (%37,4) kişi, 100.000 kopya/ml' in üstünde 238 (%55,0) kişi var iken, 33 kişinin (%7,6) tanı anındaki viral yük bilgisi bilinmemektedir. Hastaların HIV tanısı anındaki bazı özellikleri Tablo 6.3' te gösterilmiştir.

Tablo 6.3. Hastaların HIV olası bulaş yolu, tanı anındaki CD4 T lenfosit sayısı ve viral yükleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
HIV Bulaşma Yolu¹		
Cinsel yol	380	96,9
Diğer bulaş yolu	12	3,1
Tanı Anındaki CD4 T Lenfosit Sayısı		
< 200 hücre/ μ l	111	25,6
200-500 hücre/ μ l	196	45,3
>500 hücre/ μ l	93	21,5
Bilinmiyor	33	7,6
Tanı Anındaki Viral Yük		
<100.000 kopya/ml	162	37,4
>100.000 kopya/ml	238	55,0
Bilinmiyor	33	7,6
1392 kişi		

Hastalardan tanı ve tedavi süresi arası 1 yıldan az olan 404 (%93,3) kişi, 1-5 yıl arası olan 25 (%5,8) kişi, 6-10 yıl arası olan 4 (%0,9) kişi bulunmaktadır. Tedavinin 6. ayında hastalardan 407'sinde (%94,0) virolojik baskılanma sağlanmışken, 26 (%6,0) hastada virolojik baskılanmanın sağlanamadığı görülmüştür. Hastaların takipleri sırasında 195 (%45,0) hastada ART değişimi yapıldığı görülmüştür. ART değişim nedenleri içerisinde ilk sırada 116 (%59,4) kişide yan etki gözlenmesi, ikinci sırada 78 (%40,0) kişide hasta/doktor tercihi, üçüncü sırada ise 54 (%27,6) kişide uzun dönem yan etkinin önlenmesi yer almıştır. Hastaların HIV tedavisine ait bazı özellikleri Tablo 6.4' de gösterilmiştir.

Tablo 6.4. Hastaların HIV tedavisine ait bazı özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
Tanı ve Tedavi Arası Süre		
1 yıldan az	404	93,3
1-5 yıl arası	25	5,8
6-10 yıl arası	4	0,9
Virolojik Baskılanma		
Var	407	94,0
Yok	26	6,0
ART Değişim Durumu		
Var	195	45,0
Yok	238	55,0
ART Değişim Nedeni¹		
Yan etki	116	59,4
Uzun dönem yan etkinin önlenmesi	54	27,6
Hasta/doktor tercihi	78	40,0
İlaç direnci	13	0,6
İlaç etkileşimi	10	0,5
¹Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.		

Hastalardan 130' unun (%30,0) tanı anında koenfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Tanı anında var olan enfeksiyonlar içerisinde ilk sırada 80 kişide (%61,5) sifiliz, ikinci sırada 27 kişide (%20,7) PCP, üçüncü sırada ise 20 kişide (%15,3) CMV enfeksiyonu yer almaktadır. Hastaların 50'sinde (%11,5) takipleri sırasında koenfeksiyon geliştiği görülmüştür. Bunlar içerisinde ilk sırada 26 (%52,0) kişide sifiliz, ikinci sırada 17 (%34,0) kişide pnömoni, üçüncü sırada ise 7 (%14,0) kişide CMV enfeksiyonu yer almaktadır. Hastaların koenfeksiyon durumuna ait bazı özellikler Tablo 6.5' te gösterilmiştir.

Tablo 6.5. Hastalarda tanı anında ve takip sırasında saptanan koenfeksiyonlar

Özellikler	Sayı	Yüzde
Tanı anında koenfeksiyon varlığı		
Evet	130	30,0
Hayır	303	70,0
Tanı anında koenfeksiyon türü¹		
Sifiliz	80	61,5
PCP	27	20,7
CMV enfeksiyonu	20	15,3
Pnömoni	18	13,8
Tüberküloz	10	7,6
HBV enfeksiyonu	9	6,9
HCV enfeksiyonu	3	2,3
Toksoplazma enfeksiyonu	7	5,3
Diğer	1	0,7
Takipler sırasında gelişen koenfeksiyon varlığı		
Evet	50	11,5
Hayır	383	88,5
Takipler sırasında gelişen koenfeksiyon türü		
Sifiliz	26	52,0
Pnömoni	17	34,0
CMV enfeksiyonu	7	14,0
PCP	6	12,0
Toksoplazma enfeksiyonu	5	10,0
Tüberküloz	3	6,0
HBV enfeksiyonu	0	0,0
HCV enfeksiyonu	0	0,0
Diğer	1	2,0
¹ Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.		

433 hastanın 12'sinin (%2,8) tanı anında eşlik eden malignitesi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların takipleri sırasında 13 kişiye (%3,0) malignite tanısı konulmuştur. Takipte yeni malignite geliştiren kişilerin hiçbirinde tanı anında malignite yoktur. Tüm malignitelerin türleri içerisinde ilk sırada 9 (%36,0) kişide görülen Kaposi sarkomu, ikinci sırada 8 (%32,0) kişide görülen solid tümörler, üçüncü sırada 7 (%28,0) kişide görülen hematolojik maligniteler olup son sırada 1 (%4,0) kişide görülen diğer tümör çeşidi (deri skuamoz hücreli karsinom (SCC)) yer almaktadır. Toplam 8 hastada gözlenen solid tümörlerden 2 kişide (%25) HSK var iken, geri kalanların her birinde farklı olmak üzere birer kişide (%12,5) Renal hücreli karsinom (RCC) , mesane kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri ve beyin tümörü vardır. Toplam 7 hastada gözlenen hematolojik malignitelerden 4'ü (%57,1) Hodgkin lenfoma iken, 3'ü (%42,9) NHL olarak sınıflandırılmıştır. Toplam 25 malignitenin kanser tiplmesi 12'sinde (%48,0) AIDS tanımlayıcı kanser iken, 13'ünde (%52,0) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser şeklindedir. Çalışmamızda en sık AIDS tanımlayıcı kanser Kaposi sarkomu, en sık AIDS tanımlayıcı olmayan kanser Hodgkin lenfoma olarak saptanmıştır. Kaposi sarkomundan sonra en sık AIDS tanımlayıcı kanser NHL iken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerden ikinci sırada HSK görülmüştür. Hastalarda saptanan maligniteler Tablo 6.6' da gösterilmiştir.

Tablo 6.6. Hastalarda saptanan maligniteler

Özellikler	Sayı	Yüzde
Tanı Anında Malignite Varlığı		
Evet	12	2,8
Hayır	421	97,2
Takipte Yeni Gelişen Malignite Varlığı		
Evet	13	3,0
Hayır	420	97
Malignite Türü		
Kaposi Sarkomu	9	36,0
Solid Tümör	8	32,0
Hematolojik Malignite	7	28,0
Diğer	1	4,0

Solid Tümör Türü		
HSK	2	25,0
RCC	1	12,5
Mesane kanseri	1	12,5
Meme kanseri	1	12,5
Kolon kanseri	1	12,5
Akciğer kanseri	1	12,5
Beyin tümörü (GBM)	1	12,5
Hematolojik Malignite Türü		
Hodgkin Lenfoma	4	57,1
Non-Hodgkin Lenfoma	3	42,9
Kanser Tipi		
AIDS Tanımlayıcı Kanserler	12	48,0
AIDS Tanımlayıcı Olmayan Kanserler	13	52,0

Malignite gelişen toplam 25 hastanın hiçbirinin ailesinde malignite öyküsü olmadığı hastaların takiplerinde verdikleri bilgilere bakılarak saptanmıştır. Malignite gelişen toplam 25 hastanın 21'i (%84,0) malignite için sistemik tedavi almışken, 2'si (%8) sistemik tedavi başlanmadan kaybedilmiştir, diğer 2 (%8) hasta sadece ART almış, sistemik tedavi ihtiyacı olmamıştır. Malignite için tedavi alan toplam 21 hastanın 8'ine (%38,1) sadece kemoterapi, 2'sine (%9,5) sadece radyoterapi, 4'üne (%19,0) sadece operasyon, 5'ine (%23,8) hem kemoterapi hem radyoterapi, 2'sine ise hem kemoterapi hem operasyon şeklinde tedavi yaklaşımı uygulanmıştır. Malignite tanısı konulan hastaların 13'ünde (%52,0) tanı anında CD4 T lenfosit sayısının 200/hücre/ μ l' nin altında olduğu görülmüştür. Malignite tanısı sırasında viral yükü 100.000'kopya/ml'in üstünde 12 (%48,0) kişi vardır. Malignite tanısı alan hastaların 6'sı kaybedilmiştir, 18'i remisyonda takipte, birinde ise nüks gelişmiştir. Ölen malignite tanılı hastalardan birinde Kaposi sarkomu, iki hastada NHL, bir hastada Hodgkin lenfoma, bir hastada HSK ve bir hastada GBM mevcuttu. Hastaların malignite durumuna ait bazı özellikler Tablo 6.7' de gösterilmiştir.

Tablo 6.7. Hastaların malignite durumlarına ait bazı özellikler

Özellikler	Sayı	Yüzde
Ailede Malignite Öyküsü Varlığı		
Evet	0	0,0
Hayır	25	100,0
Maligniteye Yönelik Sistemik Tedavi Alma Durumu		
Evet	21	84,0
Hayır	4	16,0
Malignite Tedavisi Türü		
KT	8	38,1
RT	2	9,5
Operasyon	4	19,0
KT + RT	5	23,8
KT + Operasyon	2	9,5
Malignite Tanısı Sırasında CD4 T Lenfosit Sayısı		
200 hücre/ μ l altında	13	52,0
200-500 hücre/ μ l arası	9	36,0
500 hücre/ μ l üstünde	3	12,0
Malignite Tanısı Sırasında Viral Yük		
100.000 kopya/ml altında	13	52,0
100.000 kopya/ml ve üstünde	12	48,0
Maligniteye Bağlı Son Durum		
Remisyon	18	72,0
Nüks	1	4,0
Ölüm	6	24,0

Kanser tanısı alan ve kanser tanısı almayan HIV ile enfekte hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, alkol, sigara, madde kullanım durumları, eşlik eden hastalıkları, cinsel tercihleri gibi demografik özellikleri; HIV' in olası bulaş yolu, tanı anındaki CD4 T lenfosit sayısı, tanı anındaki viral yük, tanı ile ART başlaması arasındaki süre, eşlik eden koenfeksiyonları karşılaştırıldı. Kanser tanısı alan hastaların almayanlara göre yaş ortalaması daha yüksekti (p: 0,001). HIV tanısı anında CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/ μ l altında olanlarda, HIV tanısı anında viral yükü yüksek olanlarda ve takip sırasında koenfeksiyon geçirenlerde kanser görülme riski daha fazla saptandı (p: 0,001, p: <0,001, p: 0,020, p:<0,001). Tablo 7'de kanser tanısı alan ve kanser tanısı almayan hastaların karşılaştırılma sonuçları gösterilmiştir.



Tablo7. HIV/AIDS tanılı hastalardan kanser olan ve olmayanların karşılaştırılması**Kanser olan(25) Kanser olmayan(408)**

		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Kadın	2	8,0	71	17,4	0,282
	Erkek	23	92,0	337	82,6	
Yaş Ortalaması		50,32±13,01		41,14±12,02		0,001
Medeni durum	Evli	11	44,0	174	42,6	0,894
	Bekar	14	56,0	234	57,4	
Kronik hastalık varlığı	Var	3	12,0	68	16,7	0,781
	Yok	22	88,0	340	83,3	
Sigara içme durumu	Var	10	55,6	130	44,5	0,361
	Yok	8	44,4	162	55,5	
Alkol kullanma durumu	Var	6	31,6	91	31,6	0,999
	Yok	13	68,4	197	68,4	
Madde kullanma durumu	Var	0	0,0	14	4,8	1,000
	Yok	19	100,0	275	95,2	
HIV bulaş yolu	Cinsel yol	24	100,0	356	96,7	1,000
	Diğer yol	0	0,0	12	3,3	
Cinsel tercih	Heteroseksüel	18	72,0	331	81,1	0,295
	Diğer tercihler	7	28,0	77	18,9	
Tanı ve tedavi arasındaki süre	<1 yıl	22	88,0	382	93,6	0,230
	>1 yıl	3	12,0	26	6,4	
Virolojik baskılanma durumu	Var	22	88,0	385	94,4	0,183
	Yok	3	12,0	23	5,6	
ART değişimi yapma durumu	Var	14	56,4	181	44,4	0,256
	Yok	11	44,0	227	55,6	
Tanı anında viral yük	<100.000kopya/ml	4	17,4	158	41,9	0,020
	>100.000kopya/ml	19	82,6	219	58,1	

Tanı anında CD4	<200 hücre/ μ l	17	73,9	94	24,9	
T lenfosit sayısı	>200 hücre/ μ l	6	26,1	283	75,1	<0,001
Tanı anında	Var	11	44,0	119	29,2	
koenfeksiyon	Yok	14	56,0	289	70,8	0,116
varlığı						
Tanı anındaki	Monoenfeksiyon	8	72,7	90	75,6	
koenfeksiyon	Polienfeksiyon	3	27,3	29	24,4	1,000
sayısı						
Takip sırasında	Var	10	40,0	40	9,8	
koenfeksiyon	Yok	15	60,0	368	90,2	<0,001
varlığı						

AIDS tanımlayıcı kanseri olanların yaş ortalaması $49,58 \pm 11,92$ iken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanseri olanlarda ortalama yaş $51,00 \pm 14,39$ saptandı. AIDS tanımlayıcı kanseri olanların 11'i(%91,7), AIDS tanımlayıcı kanseri olmayanların 11'i(%92,3) erkekti. Kanser tanısı alan 25 hastanın 11'inde tanı anında sifiliz, PCP, CMV, bakteriyel pnömoni, toksoplazmoz gibi enfeksiyonlar tek başına ya da birkaçı bir arada görüldü. HIV tanı anında malignitesi olan 12 hasta vardı. 12 kanserden 9'u AIDS tanımlayıcı kanserdi ve HIV tanısıyla malignite tanısının eş zamanlı olduğu hastalarda daha fazla AIDS tanımlayıcı kanser görüldüğü saptandı. Malignitesi olan 25 hastadan sadece 3'ünde komorbid hastalık vardı. Üç hastaya da eşlik eden hastalık diyabetes mellitustu. HSK tanısı olan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde HBV ve HCV açısından serolojilerinin negatif olduğu görüldü. Kanser tanısı alan hastalardan 4 hastaya EBV serolojisi bakılmamıştı, diğer tüm hastalarda EBV geçirilmiş enfeksiyon ile uyumluydu. Tablo 8'de AIDS tanımlayıcı kanserler ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin karşılaştırılma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 8. AIDS tanımlayıcı kanserlerle, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin karşılaştırılması

		AIDS tanımlayıcı		AIDS tanımlayıcı olmayan		p
		kanserler (12)		kanserler (13)		
		n	%	n	%	
Yaş Ortalaması		49,58±11,92		51,00±14,39		0,792
Medeni durum	Evli	3	25,0	8	61,5	0,066
	Bekar	9	75,0	5	38,5	
ART değişimi yapma durumu	Var	5	41,7	9	69,2	0,165
	Yok	7	58,3	4	30,8	
Tanı anında koenfeksiyon varlığı	Var	5	41,7	6	46,2	0,821
	Yok	7	58,3	7	53,8	
Takip sırasında koenfeksiyon varlığı	Var	8	66,7	2	15,4	0,015
	Yok	4	33,3	11	84,6	
HIV ve malignite tanısı eş zamanlılığı	Evet	9	75,0	3	23,1	0,009
	Hayır	3	25,0	10	76,9	
Malignite tanısı anındaki viral yük	<100.000kopya/ml	4	33,3	9	69,2	0,073
	>100.000kopya/ml	8	66,7	4	30,8	
Malignite tanısı anındaki CD4 T lenfosit sayısı	<200 hücre/μl	9	75,0	4	30,8	0,027
	>200 hücre/μl	3	25,0	9	69,2	

7. TARTIŞMA

ART'nin kullanıma girmesi, tedavi rejimlerinin giderek daha kolay kullanılabilir hale gelmesi HIV ile enfekte bireylerde daha uzun yaşam süresine ve daha az enfeksiyon görülmesine olanak sağlamıştır. Bununla birlikte artan yaşam süresi ek komorbid durumların görülmesine ve malignite insidansında artışa yol açmıştır [58]. AIDS ile ilgili olmayan hastalıklar artık tüm ölümlerin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Ocak 1998'den Aralık 2008'e kadar İtalya'da yapılan bir kohortta ölümlerin %41.4'ü AIDS ile ilişkili bulunmuş ve %58.6'sı AIDS ile ilişkili bulunmamıştır. AIDS ilişkili olmayan ölümlerin başında malignite yer almaktadır. HIV ile enfekte hastalarda malignite insidansının artmasında HIV'in proto-onkogenik etkisi, eşlik eden HBV, HCV, EBV, HPV gibi viral enfeksiyonlar, hastalarda artmış tütün ve alkol kullanımı etkili olmaktadır [56]. Ülkemizde HIV ile enfekte hastalarda kanserlerin incelendiği yeterli çalışma olmadığından, bu çalışmamızın ülkemiz verilerine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda saptanan toplam 25 malignitenin kanser tiplmesi 12'sinde (%48,0) AIDS tanımlayıcı kanser, 13'ünde (%52,0) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser şeklindeydi. En sık AIDS tanımlayıcı kanser Kaposi sarkomu iken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler içerisinde en sık olanı Hodgkin lenfomaydı. Dünya genelinde en sık AIDS tanımlayıcı kanser NHL iken, bizim çalışmamızda en sık Kaposi sarkomu görüldü. Çalışmamızda Kaposi sarkomundan sonra en sık Hodgkin lenfoma görüldü, NHL 3. sıklıkla görülen malignite olarak karşımıza çıktı.

Kore'de üçüncü basamak bir hastanede yapılan tanımlayıcı bir epidemiyolojik çalışmada 47 hastada 48 malignite atağı teşhis edilmiştir. Kanserlerin 20'si (%42) AIDS tanımlayıcı kanser, 28'i (%58) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser olarak saptanmıştır. AIDS tanımlayıcı kanserler arasında NHL ve Kaposi sarkomu en sık, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler arasında ise en yaygın görülen akciğer kanseri ve HSK olarak belirlenmiştir [58].

Tayvan'da 2000 ile 2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada 1115 HIV ile enfekte hastada, tanı anında kanser tanısı olan 48 kişi varken, 104 hastada HIV enfeksiyonu takibi sırasında kanser gelişmiştir [59]. Çalışmamızda HIV tanı anında malignitesi olan 12 hasta vardı, 13 hastada izlem sırasında kanser gelişti. HIV tanı anında malignitesi olan 12 hastanın 9'unda AIDS tanımlayıcı kanser saptandı. HIV tanısıyla malignite tanısının eşzamanlı olduğu

hastalarda daha fazla AIDS tanımlayıcı kanser görüldü (p:0,009). Bu da hastaları HIV tanısı anında kanser tanısına yönelik tetkik etmenin önemini göstermektedir.

ABD’de AIDS tanımlayıcı kanserlerin insidansı 1995’ten 2005’e kadar 3 kat azalırken, aynı zaman diliminde AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin insidansı 3 kattan fazla artmıştır. Kırk yaşından büyük HIV ile enfekte hastada herhangi bir AIDS tanımlayıcı olmayan kanser ortaya çıkma riski, genel popülasyona kıyasla 12 kat daha yüksektir [40].

Çin’de 2007 ile 2020 yılları arasında malignitesi olan HIV ile enfekte 433 hastadan 200 hastada AIDS tanımlayıcı olmayan kanser, 233 hastada ise AIDS tanımlayıcı kanser saptanmıştır. AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerden en yaygını 38 hastada görülen akciğer kanseriyken, AIDS tanımlayıcı kanser ile takipli hastalarda en yaygını 151 hastayla NHL olarak görülmüştür. AIDS tanımlayıcı kanser ile takipli hastalarda tanı anındaki ortalama CD4 T lenfosit sayıları AIDS tanımlayıcı olmayan kanser ile takipli hastalardan daha düşük saptanmıştır [60].

Çin’de 2008 - 2013 yılları arasında HIV ile enfekte 1946 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 149 hastaya kanser tanısı konulmuştur. Bunların %33,6’sı (50 hasta) AIDS tanımlayıcı kanser tanısı alırken, %66,4’ü (99 hasta) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser tanısı almıştır. En yaygın AIDS tanımlayıcı olmayan kanser diğer çalışmalardan farklı olarak Hodgkin lenfoma olarak saptanmıştır [61]. Meksika’da 1990-2016 yılları arasında bir onkoloji hastanesinde yapılan çalışmada erkeklerde en sık görülen AIDS tanımlayıcı olmayan kanser yine Hodgkin lenfoma olarak saptanmıştır [62]. Bizim çalışmamızda da en sık görülen AIDS tanımlayıcı olmayan kanser Hodgkin lenfomaydı. Yapılan çalışmalarda AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerden en sık görüleni ülkeler arasında farklılık göstermiştir. Bu da hastaların kanser tanısında HIV durumu dışında ırk, etnik köken, beslenme, iklimin de rol oynayabileceğini, kansere etki eden faktörlerin çok yönlü araştırılması gerektiğini göstermektedir.

İtalya’da 1999-2009 arasında yapılan retrospektif kohort çalışmasında gözlem süreci boyunca 390 hastada 416 kanser atağı görülmüştür. 22 hastada ikinci bir malignite ve iki hastada üç farklı kanser saptanmıştır. Kanserlerin 200’ü (%48,1) AIDS tanımlayıcı kanser, 138’i (%33,2) virüsle ilişkili olmayan AIDS tanımlayıcı olmayan kanser ve 78’i (%18,7) virüsle ilişkili AIDS tanımlayıcı olmayan kanser olarak tanımlanmıştır. En sık görülen AIDS tanımlayıcı kanser, 96 hastayla Kaposi sarkomuyken, bunu NHL ve servikal kanser izlemiştir [63].

Serviks kanseri dünya çapında kadınlarda görülen en sık dördüncü kanser ve kanser ölüm nedenidir. HIV ile yaşayan kadınlar neredeyse tüm HPV tiplerine karşı bozulmuş immün yanıt nedeniyle risk altındadır. Küresel olarak 20 serviks kanserinden 1'i HIV'e bağlanırken, Afrika'da 5 serviks kanserinden 1'inde HIV pozitifliği bulunmaktadır. Özellikle HIV'in endemik olduğu bölgelerde hastaların aşılama programlarının ve düzenli kanser taramasının yakın takip edilmesi malignite insidansını azaltacaktır [52]. Çalışmamızda sadece iki kadın hastada malignite tespit edildi, çalışmadaki kadın hasta sayısının az olması nedeni patolojik olarak serviks kanseri tanısı konulan bir hasta olmadığı düşünülmektedir.

İsviçre'de 1985-2003 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada 7304 HIV ile enfekte (%72'si erkek) hastanın 624'üne kanser tanısı konulmuştur. AIDS tanımlayıcı kanser 492 (%79) hastada, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser 132 (%21) hastada saptanmıştır. AIDS tanımlayıcı kanser tanısı alanların 272'sinde Kaposi sarkomu, 214'ünde NHL ve 6 hastada serviks kanseri görülmüştür [64]. Çalışma 2003'e kadar yapıldığından ve çalışmada ART öncesi dönemin uzun olmasından dolayı AIDS tanımlayıcı kanserlerin oranının daha fazla olduğu düşünülmektedir.

ABD'de 1991-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada 57350 HIV ile enfekte hasta toplam 871 kanser vakası saptanmıştır. AIDS tanımlayıcı kanserler tüm malignitelerin %46,4'ünü, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler %53,6'sını oluşturmuştur. En sık görülen iki malignite Kaposi sarkomu ve NHL'dir ve bunların insidansı, genel popülasyonla karşılaştırıldığında oldukça yüksek görülmüştür (sırasıyla n:173 ve n:203). AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler arasında ise en sık akciğer kanseri görülürken bunu Hodgkin lenfoma izlemiştir. Diğer bir AIDS tanımlayıcı kanser olan serviks kanseri insidansı çalışmamıza benzer olarak artış göstermemiştir. Genel olarak, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler ART öncesi dönemdeki (1991-1995) tüm kanserlerin yalnızca %31,4'üne kıyasla, ART dönemindeki (1996-2002) tüm kanserlerin çoğunluğunu (%58,0) oluşturmuştur [65].

Romanya'da 2010-2016 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada 2000'den fazla HIV ile enfekte hasta incelenmiştir. AIDS tanımlayıcı kanserin en çok tanı alan alt tipi Kaposi sarkomu (n = 33, %48), bunu NHL (n = 25, %36) ve invaziv serviks kanseri (n = 11, %16) izlemiştir. AIDS tanımlayıcı kanser insidansı 2010'da %1,6'dan 2016'da %0,3'e düşerken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser insidansı zaman içinde oldukça sabit kalmış, 2010'da %0,3, 2015'de %0,4 olarak belirlenmiştir [38].

Ocak 2011-Aralık 2017 arasında Washington'da yapılan kesitsel bir çalışmada 7912 HIV ile enfekte hastada tüm kanserler için insidans oranı 1000 kişi-yılı başına 12,1 ve AIDS tanımlayıcı kanser insidansı 1000 kişi-yılı başına 1,6 olarak saptanmıştır. AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler içinde en sık görülenler dünya verilerinin aksine meme, prostat ve cilt kanseri olarak belirlenmiştir. Bu kanserlerin rehberlere uygun olarak taranması tanı koyulmasını kolaylaştırmıştır [66]. Çalışmamızda AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler içinde en sık görülen Hodgkin lenfomaydı ve onu HSK takip etti. Birçok çalışmada AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler içinde en sık akciğer kanseri veya Hodgkin lenfoma olmasına rağmen Washington'da yapılan çalışmada hastaların düzenli kanser taramasının yapılması ve düzenli kontrollerinin sağlanması ile meme kanseri ilk sırada yer almıştır.

Kanser insidansı ve AIDS tanımlayıcı kanserlerin oranı geri kalmış ülkelerde ve ART erişiminin sağlanamadığı ülkelerde yüksek kalmaya devam etmektedir. Malawi'de yapılan bir çalışmada 2000-2010 yılları arasında 28.576 HIV ile enfekte hastada 4346 (%12) kanser saptanmıştır. Tüm kanserlerin %94'üne AIDS tanımlayıcı kanser tanısı konulmuş olup en sık Kaposi sarkomu (%40), ikinci sıklıkta ise servikal kanser (%36,6) görülmüştür [67]. Yine Güney Afrika'da Ocak 2004- Aralık 2010 yılları arasında yapılan çalışmada 448 kanser vakası saptanmıştır. Bu kanserlerin 288'i AIDS tanımlayıcı kanser (%64.3), 160'ı (%35.7) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser olarak görülmüştür. AIDS tanımlayıcı kanserler içinde 186 hastada görülen Kaposi sarkomu en sık görülen kanser türü olarak belirlenmiştir [68]. Geri kalmış ülkelerde ART çağında da AIDS tanımlayıcı kanserlerin oranı AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerden fazladır ve en sık Kaposi sarkomu görülmeye devam etmektedir.

1996'da ART'nin kullanıma girmesiyle birlikte özellikle viral yükün baskılanması ve artan CD4 T lenfosit sayısı ile birlikte AIDS tanımlayıcı kanserlerde azalma olmuştur, yaşam süresi ve yaşam kalitesinin artmasıyla birlikte AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin sayısında artış olmuştur [69]. Çalışmamızda AIDS tanımlayıcı kanserlerin ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin dağılımına baktığımızda %52 AIDS tanımlayıcı olmayan kanser, %48 AIDS tanımlayıcı kanser görülmüştür. Etkin ART çağında tanı alanların incelendiği göz önünde bulundurulduğunda AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin oranının daha fazla olması beklenirken hastaların özellikle HIV tanı ve tedavisi için geç başvurması nedeni AIDS tanımlayıcı kanserlerin sayısında belirgin düşüklük görülmemiştir. Bu da toplumda farkındalığın artırılarak, kişilerin HIV hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini ve test yaptırmaktan çekinmemeleri için sosyal çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların 73'ü (%16,9) kadın, 360'ı (%83,1) erkekti. 1989'dan 2018'e kadar yapılan retrospektif bir çalışmada HIV ile enfekte hastaların cinsiyete göre genel dağılımı erkekler için %61, kadınlar için %39 olarak görülmüştür [57]. Ülkemizde HIV tanılı kişilerin % 81,5'i erkek, % 18,5'ini kadınlar oluşturmaktadır. Tanının en fazla konulduğu yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur [3]. Cinsiyete göre dağılım ülkemiz verileriyle benzerlik göstermektedir.

Romanya'da 2010-2016 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada 2000'den fazla HIV ile enfekte hasta incelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması AIDS tanımlayıcı kanser grubunda 43, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser grubunda 45 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, AIDS tanımlayıcı kanser grubundan 42 hasta (%60,8) ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanser grubunda 20 hastanın (%48,7) erkek olduğu görülmüştür [38]. Kore'de üçüncü basamak bir hastanede yapılan tanımlayıcı bir epidemiyolojik çalışmada kanserli hastaların yaş ortalaması $47,9 \pm 9,9$ olup, 44'ü (%93,6) erkektir [58]. Bizim çalışmamızda AIDS tanımlayıcı kanser grubunda yaş ortalaması 49,5 iken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser grubunda 51 olarak saptandı. AIDS tanımlayıcı kanseri olanların 11'i (%91,7), AIDS tanımlayıcı kanseri olmayanların 11'i (%92,3) erkekti.

ABD'de AIDS ile yaşayan insan sayısı 1996'da 242.000 iken 2013'te 516.401'e iki kattan fazla artmıştır. Tüm HIV ile enfekte nüfus 2008'de 818.638'den 2013'te 933.941'e yükselmiştir. Ayrıca, HIV ile yaşayan kişilerin yaş dağılımı zaman içinde daha ileri yaşlara kaymıştır. Örneğin, 1996'da ABD'de AIDS ile yaşayan kişilerin %2,5'i, 2013'teki %15,4'e kıyasla ≥ 60 yaşında saptanmıştır. Artan yaş ortalamasıyla birlikte yıllar içinde malignite insidansında da artış olmuştur [50]. Yine ABD'de 1991-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada 57350 HIV ile enfekte hastadan 37565'i (%65,5) erkektir, HIV bulaşında en sık cinsel bulaş rol oynarken 16009 (%27,9) kişinin cinsel tercihi ESE olarak saptanmıştır [65].

Ocak 2011-Aralık 2017 arasında Washington'da yapılan kesitsel bir çalışmada 7912 HIV ile enfekte hastanın medyan yaşı 50 ve hastaların %72,4'ü (5729) erkek olarak saptanmıştır. En yaygın HIV bulaş yolu cinsel yoldur ve hastaların %38'inin cinsel tercihi ESE olarak görülmüştür. AIDS tanımlayıcı kanseri olan hastaların ortanca yaşı 52 iken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanseri olanlar için 60 ve kanseri olmayanlar için 49'dur ($p < 0.0001$). Yine bu çalışmada erkek cinsiyette daha fazla malignite görülmüştür [66]. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması ile malignite varlığının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p: 0,001$). 25 malignite hastasından 23 hasta erkektir ancak 337 erkekte kanser

tanısı olmadığından cinsiyetle kanser varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır.

Ocak 1997 ile Aralık 2015 arasında Japonya’da yapılan prospektif bir çalışmada çalışmaya katılan 1001 HIV ile enfekte hastadan 942’si (%94,1) erkek olarak saptanmıştır. En sık bulaş yolunun cinsel yol olduğu saptanmıştır. Cinsel tercihlerine bakıldığında 753 (%75,2) kişinin ESE iken, 123 (%12,3) kişinin heteroseksüel olduğu görülmüştür. Kan yoluyla bulaş 99 (%9,9) kişide olmuştur ve bulaş yolu bilinmeyen 18 (%1,8) kişi vardır [7]. İtalya’da yapılan 5090 HIV ile enfekte hastanın katıldığı bir çalışmada en sık bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımı (%42,9) olarak sonuçlanmıştır [63]. Bizim çalışmamızda HIV bulaş yolu bilinen toplam 392 kişiden 380’i (%96,9) cinsel yol ile, 12’si (%3,1) kan yolu iledir. HIV bulaş yolu bilinmeyen 41 kişi vardır. Hastaların 349’unun (%80,6) cinsel tercihi heteroseksüel iken, 61’inin (%14,1) ESE, 23’ünün (%5,3) biseksüel yönündedir. Ülkemizde bulaşma yolu bildirilen vakalar içerisinde cinsel yolla bulaşma %95,6, damar içi madde kullanımı yoluyla bulaşma %2’dir. Japonya’da yapılan çalışmanın aksine heteroseksüel yolla bulaş daha yüksektir [5, 7]. İtalya’da yapılan çalışmada ise dünya verilerinin aksine damar içi uyuşturucu kullanımı daha sık görülmüştür [63].

HIV ile enfekte bireylerde kalıcı immünsupresyon, düşük CD4 T lenfosit sayısı ve saptanabilir düzeyde viral yük varlığı malignite gelişimi için risk teşkil etmektedir. Brezilya’da 2000-2010 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada HIV ile enfekte bireylerde gelişen malignitelerde mortalite oranı normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır [70]. Hem AIDS tanımlayıcı kanserlerin hem de AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin HIV ile enfekte hastaların %26 ile %30’unun ölümünden sorumlu olacağı tahmin edilmektedir. ABD’de her yıl bu hastalarda 4000’den fazla yeni kanser vakası teşhis edilmektedir. HIV, onkogenik virüslerin yaptığı enfeksiyonlara duyarlıdır. HHV-8, HBV, HCV, HPV ve EBV gibi virüsler çeşitli AIDS tanımlayıcı kanser ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerde rol almaktadır [43].

HIV enfeksiyonu sırasında artan kanser riskine birçok faktör katkıda bulunur. HIV ilişkili faktörler immün yetmezlik, bozulmuş bağışıklık yanıtı, bozulmuş NK hücrelerinin sitotoksik işlevi, HIV’in pro-onkogenik etkisi, uzun süreli ART toksisitesi ve inflamasyonlara açık olmaktadır. HIV ilişkisiz faktörler ise artan yaşam süresi, diğer onkogenik virüslerle koenfeksiyon riskinin artması, sigara ve alkol kullanımında artış nedenlidir [54]. Bizim çalışmamızda tanı anında CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ l’ nin altında olanlarda kanser gelişme riski arttı ($p < 0,001$), bu da HIV’in immün yetmezliğe neden olarak maligniteye olan katkısını göstermektedir. Çalışmamızda kanser olan ve tanı anındaki viral yükü bilinen 23

hastanın 19'unda HIV RNA 100 000 kopya/ml'nin üzerindedir. Kanser olmayan gruba göre viral yükün daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,020), bu da HIV'in kendi pro-onkogenik yapısı nedeniyle yüksek viral yükün kanser gelişimi için risk faktörünü açıklamaktadır.

Uzun süredir bilinen bir hastalık olan HIV/AIDS için dünya genelinde farkındalık oluşmasına rağmen, ileri evrede başvuran hasta sayısı beklenildiği oranda düşmemiştir. İleri evrede başvuran hastalarda tedavi başarısı daha düşük olup, hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalite yüksek seyretmektedir. Bu durum kıtalar/ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Prospektif kohort şeklinde yapılan bir İngiliz çalışmasında toplam 15.648 hastanın HIV tanısı anında %14'ünde CD4 T lenfosit <200 hücre/ μ l saptanmışken [71], Kore'de yapılan bir çalışmada HIV tanı anında hastaların %45'inde CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/ μ l bulunmuştur [58]. Bizim çalışmamızda hastalardan HIV tanı anındaki CD4 sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olan 111 (%25,6) kişi vardı. Malignite tanısı sırasında CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olan 13 (%52,0) kişi vardı. Malignite tanısı sırasında CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olanlarda daha fazla AIDS tanımlayıcı kanser görüldü (p: 0,027).

Ocak 1997-Aralık 2015 yılları arasında Japonya'da yapılan prospektif bir klinik çalışmada 1001 HIV ile enfekte hastaya en sık eşlik eden hastalıklar arasında sırasıyla kronik karaciğer hastalığı (%14,1), dislipidemi (%12,9), hipertansiyon (%10,2), diyabetes mellitus (%8,0) ve kronik böbrek hastalığı (%6,4) olarak saptanmıştır. AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlere en sık eşlik eden hastalıklar ise diyabetes mellitus, kalp yetmezliği ve orta-ağır karaciğer hastalığı olarak görülmüştür [7]. Çalışmamızda hastaların 71'inin (%16,4) eşlik eden hastalığı vardı. Eşlik eden hastalığı olan hastaların 29'unda (%6,7) diyabetes mellitus, 19'unda (%4,4) hipertansiyon, 1'inde (%0,2) kronik böbrek hastalığı, 13'ünde (%3,0) koroner arter hastalığı, 35'inde (%8,1) diğer hastalıklar (KOA, astım, benign prostat hiperplazisi, depresyon, osteoporoz vb.) vardı. Malignitesi olan 25 hastadan sadece 3'ünde eşlik eden hastalık vardı. Üç hastada da eşlik eden hastalık diyabetes mellitustu. Kronik hastalık varlığı ile malignite gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ortak bulaş yolları ve riskli davranışların HIV ile enfekte bireylerde daha sık görülmesi nedeniyle genel popülasyona göre diğer cinsel yolla bulaşıcı hastalıklar (HBV, HCV, sifiliz gibi) bu grupta daha sık görülmektedir. Çalışmamızda 433 hastadan tanı anında 80 kişide (%61,5) sifiliz, ikinci sırada 27 kişide (%20,7) PCP, üçüncü sırada ise 20 kişide (%15,3) CMV enfeksiyonu saptandı. HBV, HCV, tüberküloz ve pnömoni gibi enfeksiyonlar daha az oranda

görüldü. İzlem sırasında enfeksiyon gelişen 50 hasta vardı ve yine en çok eşlik eden enfeksiyonun sifiliz (%52) olduğu görüldü.

Düşük CD4 T lenfosit sayısı ile birlikte ortaya çıkan immün yetmezlik; fırsatçı enfeksiyonlar, diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve onkogenik viral enfeksiyonlara zemin hazırlar [43]. İstanbul'da Mart ve Haziran 2018 tarihleri arasında 244 HIV ile enfekte erkek değerlendirilmiş, hastalarda sifiliz görülme prevalansı %19.3 olarak saptanmış ve genelde ESE ilişkisi yaşayanlarda görülmüştür [72]. Kanser tanısı alan 25 hastanın 11'inde tanı anında sifiliz, PCP, CMV, bakteriyel pnömoni, toksoplazmoz gibi enfeksiyonlar tek başına ya da birkaçı bir arada görüldü. Çalışmamızda tanı anında koenfeksiyonu olan hastalarda, koenfeksiyonu olmayanlara göre daha fazla kanser görüldü (p: <0,001). Yine izlem sırasında koenfeksiyon eklenebilen hastalarda takipte daha fazla AIDS tanımlayıcı kanser ortaya çıktı (p:0,015). Bu da hastaları hem tanıda hem takipte enfeksiyonlar açısından taramamız ve enfeksiyonu olan hastaları tedavi etmemiz gerektiğini göstermektedir.

Türkiye 2018 Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mesane ve mide kanseri iken; kadınlarda sırasıyla meme, tiroid, kolorektal, uterus ve akciğer kanseridir [73]. Çalışmamızda 13 AIDS tanımlayıcı olmayan kanser görüldü ve bunların 4'ü Hodgkin lenfomaydı, 2.sırada HSK görüldü, geri kalanların her birinde farklı olmak üzere 1'er kişide RCC, mesane kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, GBM ve SCC vardı. Akciğer kanserinde etyolojide rol oynayan en önemli etken sigaradır [73]. Çalışmamızda 433 hastadan 310'unun sigara içme durumu biliniyordu ve 140 hasta sigara içiyordu. Malignitesi olan 25 hastadan 10'u sigara içiyordu. Malignite varlığı ve sigara içme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Yine 25 kanser tanılı hastadan alkol kullanma durumu bilinen 19 hasta vardı ve bunların 6'sı alkol kullanıyordu, madde kullanma durumu bilinen 19 kanser hastasının hiçbiri madde kullanmıyordu. Çalışmamız retrospektif olduğundan ve hastaların özellikle madde kullanma durumlarını ifade etmedeki çekingenliklerinden dolayı madde kullanımının maligniteye katkısı net değerlendirilememiştir. Yine alkol ve madde kullanımının süresi miktarı net olmadığından malignite gelişiminde etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda hastalardan tanı ve tedavi süresi arası 1 yıldan az olan 404 (%93,3) kişi, 1-5 yıl arası olan 25 (%5,8) kişi, 6-10 yıl arası olan 4 (%0,9) kişi bulunmaktadır. Hastalar genel olarak tedaviye erken başladı. Hastalardan virolojik baskılanması var olan 407 (%94,0) kişi var iken, virolojik baskılanması olmayan, 26 (%6,0) kişi vardı. Malignite tanılı hastaların 22'si tanı konulduktan sonraki ilk bir yıl içinde tedaviye başladı ve yine 22 hastada virolojik baskılanma

sağlandı. Malignite tanısı alanların ve almayanların karşılaştırılmasında, tedavi başlangıç zamanı ve viral yük baskılanması açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak kanser tanısı alan hastalardan ölenlere bakıldığında tüm hastalarda viral yükün fazla olduğu ve CD4 T lenfosit sayısının düşük olduğu saptandı.

Hastalardan ART değişimi yapılan 195 (%45,0) kişi var iken, değişim yapılmayan 238 (%55,0) kişi vardı. ART değişim nedenleri içerisinde ilk sırada 116 (%59,4) kişide yan etki gözlenmesi, ikinci sırada 78 (%40,0) kişide hasta/doktor tercihi, üçüncü sırada ise 54 (%27,6) kişide uzun dönem yan etkinin önlenmesi yer aldı. Malignite tanılı hastalardan 14 ünde takip sırasında ART değişikliği yapıldı, 11'inde yapılmadı. ART değişiminin de malignite gelişimi ve tipi üzerinde istatistiksel olarak etkisi gösterilemedi.

Çalışmamızda malignite gelişen toplam 25 hastanın 21'i (%84,0) malignite için sistemik tedavi almışken, 4'ü (%16,0) sistemik tedavi almamıştı. Malignite için tedavi alan toplam 21 hastanın 8'i (%38,1) sadece kemoterapi, 2'si (%9,5) sadece radyoterapi, 4'ü (%19,0) sadece operasyon, 5'i (%23,8) hem kemoterapi hem radyoterapi, 2'si ise hem kemoterapi hem operasyon şeklinde bir tedavi şekline sahipti.

ABD'de 8 tesisin katılımıyla gerçekleşen retrospektif bir çalışmada 1996-2009 yılları arasında kanser tanısı alan HIV ile enfekte hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteler araştırılmıştır. Düşük CD4 T lenfosit sayısına sahip olanlarda artan ölüm oranı tedaviye başlama zamanının önemini göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmada viral yükün yeterince baskılanmamasının ve tedaviye geç başlanmasının da mortalite üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir [74].

1990'ların ortalarından beri var olan ART'nin başarısına rağmen, HIV ile enfekte olan ve HIV ile enfekte olmayan kişiler arasında ölüm oranı ve ölüm nedenleri hala farklılık göstermektedir. Bu duruma hastanın enfeksiyonun geç aşamasında başvurusu, ART'nin geç başlanması, tedavi başarısızlığı, HIV replikasyonunun tamamen baskılanmasına rağmen kalıcı bir kronik enflamasyon durumu, eşlik eden HBV, HCV veya onkogenik virüslerle birlikte enfeksiyonlar, ilaca bağlı toksisiteler, yasa dışı veya keyif verici uyuşturucuların kullanımı ve hastalık için yaşam tarzıyla ilgili riskler yol açmaktadır. 2005-2009 yılları arasında İsviçre'de yapılan kesitsel kohort çalışmasında 9053 HIV ile enfekte hastadan 459'u öldü. Bu hastalardan 71'i kanser nedeniyle kaybedilmiştir [75]. Bizim çalışmamızda kanser tanısı alan hastalardan 6'sı (%24,0) takipler sırasında öldü. Ölen malignite tanılı hastalardan birinde Kaposi sarkomu, iki hastada NHL, bir hastada Hodgkin lenfoma, bir hastada HSK ve bir

hastada GBM mevcuttu. Verilerin retrospektif olarak incelenmesinde tüm ölen hastaların ilk başvuruda viral yüklerinin yüksek olduğu ve CD4 T lenfosit sayısının düşük olduğu görülmektedir. İsviçre’de yapılan çalışmada da ölen hastalara otopsi yapılmadığından ölümlerin gerçek nedeni belirlenememiştir, ancak hastalarda kliniği bozan temel etkenler ölümlerde etken olarak gösterilmiştir. Çalışmamız retrospektif olduğundan kanser tanısıyla takipli hastalarda ölüm nedeninin kanser tedavisinde olan gecikme veya diğer komplikasyonlardan kaynaklandığı net tespit edilememiş olup kanserin HIV ile enfekte hastalarda mortaliteye katkısı konusunda istatistiksel olarak veri elde edilememiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli, retrospektif bir çalışma olması, az sayıda kanser hastası içermesi olarak düşünülmüştür. Sigara, alkol ve madde kullanımının süre ve miktarı net olmadığından kansere olan katkısı netleştirilememiştir. Kanser tanılı hastalarda EBV ve HPV serolojisi araştırılmamıştır. Ek olarak, kanser tarama uygulamaları hakkında veri olmadığı için tarama programlarının kanser gelişimi üzerindeki etkisi net gösterilemedi. Ayrıca çalışmamız 2011 yılından itibaren takip edilen hastaları içerdiğinden, ART öncesi dönem ile kıyaslama yapılamamıştır.

8. SONUÇ

2011-2021 yılları arasında takip ettiğimiz 433 HIV ile enfekte hastadan 25'inde malignite saptandı. Kanser olan gruba baktığımızda daha ileri yaşta olduklarını, CD4 T lenfosit sayılarının kanser gelişmeyenlere göre daha düşük olduğunu ve viral yüklerinin daha fazla olduğunu istatistiksel olarak gösterdik. Toplam 25 malignitenin 12'si (%48,0) AIDS tanımlayıcı kanser iken, 13'ü (%52,0) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser şeklindedir. Sıklık sırasına göre AIDS tanımlayıcı kanserler içinde en fazla görülen Kaposi sarkomu iken AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler içinde en sık görüleni Hodgkin lenfomaydı, ikinci sırada HSK yer aldı. Gelişmiş ülkelerde ve etkin ART çağında AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin, AIDS tanımlayıcı kanserlerden fazla görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda iki kanser türü benzer oranda görülmüştür. Hastaların ileri evrede başvurusu Kaposi sarkomu sayısının fazla olmasında etkili olmuştur. Hastalarımızda takip sırasında enfeksiyon geçirenlerde sonrasında daha fazla malignite görülmüştür, bu bize hastaları takipte yeni cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan, pnömoniden ve immün sistemi baskılayan her türlü enfeksiyondan korunma gerekliliğini konusunda yakın takip etmemiz gerektiğini göstermektedir. HIV enfeksiyonu tanısı anında kanseri olan hastalarda daha çok AIDS tanımlayıcı kanser görülmüştür ve bu hastalarda CD4 T lenfosit sayısı kanser gelişmeyenlere göre başvuruda daha düşüktür. Kansere katkısı olan faktörler dünyada yapılmış diğer çalışmalarla benzer sonuçlandı. Çalışmamız retrospektif olduğundan sigara, alkol ve madde kullanımı gibi etkenlerin süre ve kullanım miktarının kansere katkısı netlik kazanamamıştır. Kanser tarama programlarının daha aktif olarak sunulması gerektiği görülmüştür.

Çalışmamız sonucunda HIV ile enfekte hastaları kanserden korumak için çeşitli stratejiler geliştirilmesi gerektiği anlaşılmıştır, hastalara hızlı ART başlanmalı, sifiliz, HBV, HCV ve EBV gibi eşlik edebilecek enfeksiyonlardan korunma konusunda bilgilendirilmeli ve koenfeksiyonlar açısından düzenli takibi sağlanmalı, alkol, sigara ve madde kullanımı açısından destek almaları kolaylaştırılmalı, ileri yaşlarda uygun kanser tarama programları başlanmalı, premalign lezyonlar yakın takip edilmeli ve ilgili branşlarla konsültasyonların sağlanmalıdır. Ayrıca HBV, HPV, pnömokok gibi enfeksiyonların önlenmesine yönelik olarak aşılannmaları konusunda hastalara mutlaka danışmanlık verilmelidir. Bu açıdan tüm bu konularda deneyimli Enfeksiyon ve Onkoloji doktorlarının hasta takibinde etkin rol alması gerekmektedir. Ülkemizde HIV ile enfekte hasta takip edilen merkezlerde prospektif ve retrospektif olarak

malignite tanılı hastalarla yapılacak çalışmalarla verilerini sunması ülke verilerine katkı sağlayacaktır ve bu konudaki farkındalığı artıracaktır.



9. ÖZET

HIV ile enfekte hastalarda etkin ART kullanımıyla birlikte artan yaşam süresi ek komorbiditelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Malignite insidansında HIV'in kendi pro-onkogenik etkisi, eşlik eden HBV, HCV, EBV, HPV gibi viral enfeksiyonlar, hastalarda artmış tütün ve alkol kullanımı etkili olmaktadır. Çalışmamızda AIDS tanımlayıcı kanserlerin ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin insidansını belirlemek, etkili olan risk faktörlerini araştırmak, çıkan veriler ışığında kanser tarama programlarının etkin ve doğru bir şekilde uygulanmasını sağlamak amaçlanmıştır.

70904504151 numaralı etik kurul onayı ile Akdeniz Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde 2011-2021 yılları arasında HIV/AIDS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri, alışkanlıkları dosya kayıtlarından elde edilmiştir.

Bu çalışmada 433 hastanın 25'inde kanser saptandı. Bunlardan 12'si HIV tanısı anında ortaya çıkmıştı, diğer 13 kanser hasta takipleri sırasında gelişti. Hastaların kanser tanısı anında yaş ortalamaları $50,3 \pm 13$ iken tanı anında CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ μ l altında olan 17 kanser hastası vardı. Hastaların ileri yaşta olması, tanı anında CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, tanı anında viral yükün yüksek olması ve hastaların izlem sırasında enfeksiyonlara maruz kalmasıyla kanser gelişimi arasında anlamlı bir fark bulundu. Toplam 25 malignitenin 12'si (%48,0) AIDS tanımlayıcı kanser iken, 13'ü (%52,0) AIDS tanımlayıcı olmayan kanser şeklindeydi. AIDS tanımlayıcı kanserler arasında 9 hastada görülen Kaposi sarkomu ilk sırada yer alırken, AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler arasında 4 hastada görülen Hodgkin lenfoma yer aldı. Malignite tanısı sırasında CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/ μ l altında olan, HIV tanısı ile malignite tanısının eş zamanlı olan ve izlem sırasında eşlik eden enfeksiyonu olan hastalarda AIDS tanımlayıcı kanser görülme oranı daha yüksekti. Kanser tanısı alan toplam 6 kişi takipte öldü, bunların 3'ünde AIDS tanımlayıcı kanser, 3'ünde AIDS tanımlayıcı olmayan kanser mevcuttu.

Bu çalışma ülkemiz için AIDS tanımlayıcı kanserlerin sorun teşkil etmeye devam ettiğini göstermektedir. Etkin ART çağında yapılmış bu çalışmada AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerin ön plana çıkması beklenirken AIDS tanımlayıcı kanser ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanser benzer oranda görülmüştür. Bu da hastaların tanı anında malignite açısından taranmasının başlanması gerektiğini ve takipte önerilen tarama programlarının uygun şekilde

yapılmasının erken tanı ve takibi kolaylaştıracağını, mortalite ve morbiditenin azaltılmasını sağlayacağını düşündürmektedir. Ayrıca toplumda HIV/AIDS konusunda farkındalığın artırılmasıyla hastaların daha erken dönemlerde başvurmasının sağlanması, kanser gibi istenmeyen sonuçların da azalmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: HIV, kanser, AIDS tanımlayıcı kanser, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser



9.ABSTRACT

Effective ART use in HIV-infected patients has led to increased life expectancy and the emergence of additional comorbidities. HIV's own pro-oncogenic effect, coexisting viral infections such as HBV, HCV, EBV, HPV, increased tobacco and alcohol use in patients are effective in malignancy incidence. The aim of this study was to determine the incidence of AIDS-defining cancers and non-AIDS-defining cancers, to investigate the risk factors involved, and to ensure the effective and accurate implementation of cancer screening programs in light of the data obtained.

Patients diagnosed with HIV/AIDS at the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Akdeniz University between 2011 and 2021 were included in the study with the approval of the ethics committee numbered 70904504151. Demographic, clinical, laboratory data and department file records of the patients were obtained.

In this study, cancer was detected in 25 of 433 patients. Of these, 12 cases occurred at the time of HIV diagnosis, while the other 13 cancers developed during patient follow-ups. The mean age of the patients at the time of cancer diagnosis was 50.3 ± 13 , while there were 17 cancer patients with CD4 T lymphocyte count below 200 cells/ μ l at the time of diagnosis. There was a significant difference between cancer development and advanced age of the patients, low CD4 T lymphocyte count at the time of diagnosis, high viral load at the time of diagnosis, and exposure to infections during follow-up. Of the total 25 malignancies, 12 (48.0%) were AIDS-defining cancers, while 13 (52.0%) were non-AIDS-defining cancers. Kaposi's sarcoma, seen in 9 patients, ranked first among AIDS-defining cancers, while Hodgkin's lymphoma, seen in 4 patients, ranked first among non-AIDS-defining cancers. The rate of AIDS-defining cancer was higher in patients with CD4 T lymphocyte count < 200 cells/ μ l at the time of malignancy diagnosis, HIV diagnosis and malignancy diagnosis were simultaneous, and coexisting infection during follow-up. A total of 6 people who were diagnosed with cancer died during follow-up, 3 of them had AIDS-defining cancer and 3 had non-AIDS-defining cancer.

This study shows that AIDS-defining cancers continue to be a problem for our country. In this study conducted in the effective ART era, it was expected that non-AIDS-defining cancers would come to the fore, while AIDS-defining cancer and non-AIDS-defining cancer were seen at a similar rate. This suggests that screening for malignancy should be started at the time of diagnosis and that the recommended screening programs should be performed

appropriately during follow-up, which will facilitate early diagnosis and follow-up, and reduce mortality and morbidity. In addition, increasing awareness of HIV/AIDS in the community and ensuring that patients apply at earlier stages will also contribute to reducing unwanted outcomes such as cancer.

Keywords: HIV, cancer, AIDS-defining cancer, non-AIDS-defining cancer



KAYNAKLAR:

1. *AIDS / Definition, Diagnosis, Treatment, & Facts / Britannica*, <https://www.britannica.com/science/AIDS>, Editor. 2021.
2. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>, HIV, Editor. 2021.
3. www, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021. 2021.
4. istatistik, h.-a., <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>. 2021.
5. www, HIV/AIDS 2023 sağlık bakanlığı. 2023.
6. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1, Cancer, Editor. 2021.
7. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Jama, 1993. 269(6): p. 729-30.*
8. Nagata, N., et al., *Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: A long-term cohort study 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. BMC Cancer, 2018. 18(1): p. 1-9.*
9. *Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study / BMC Cancer / Full Text.*
10. Engels, E.A., et al., *Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. International Journal of Cancer, 2008. 123(1): p. 187-194.*
11. Eberle, J. and L. Gürtler, *HIV types, groups, subtypes and recombinant forms: errors in replication, selection pressure and quasispecies. Intervirology, 2012. 55(2): p. 79-83.*
12. Ayşe Willke Topçu, G.S., Mehmet Doğanay, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi/ Etkenlere Göre Enfeksiyonlar 4.Baskı. 2017. 1635-1655.*
13. Fultz, P.N., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from naturally infected sooty mangabey monkeys (Cercocebus atys). Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. 83(14): p. 5286-90.*
14. Burgard, M., et al., *Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. Clin Infect Dis, 2010. 51(7): p. 833-43.*

15. <http://www.drinh.com/e-ders-hiv-aids.html>. 2020.
16. Fanales-Belasio, E., et al., *HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview*. Ann Ist Super Sanita, 2010. **46**(1): p. 5-14.
17. Chen, B., *Molecular Mechanism of HIV-1 Entry*. Trends Microbiol, 2019. **27**(10): p. 878-891.
18. McLaren, P.J. and J. Fellay, *HIV-1 and human genetic variation*. Nat Rev Genet, 2021. **22**(10): p. 645-657.
19. Fellay, J., et al., *Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans*. PLoS Genet, 2009. **5**(12): p. e1000791.
20. Turner, B.G. and M.F. Summers, *Structural biology of HIV*. J Mol Biol, 1999. **285**(1): p. 1-32.
21. Kahn, J.O. and B.D. Walker, *Acute human immunodeficiency virus type 1 infection*. N Engl J Med, 1998. **339**(1): p. 33-9.
22. Quinn, T.C., *Acute primary HIV infection*. Jama, 1997. **278**(1): p. 58-62.
23. Özbal, Y., *HIV-1 enfeksiyon patogenezi*. Erciyes Tıp Derg, 2007. **29**(3): p. 228-34.
24. Díez-Fuertes, F., et al., *Transcriptome Sequencing of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Elite Controller-Long Term Non Progressors*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 14265.
25. AKGÜL, Ö., R. ÇALIŞKAN, and Y.A. ÖNER, *HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar*. Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi, 2018. **1**(1): p. 19-31.
26. uptodate, <https://www.uptodate.com/contents/hiv-infection-risk-factors-and-prevention>. 2020.
27. Sönmezer, M.Ç., *HIV enfeksiyonunun klinik özellikleri ve tedavisi*. Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi(HATAM), 2015.
28. Mellors, J.W., et al., *Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion*. Ann Intern Med, 1995. **122**(8): p. 573-9.
29. Pedersen, C., et al., *Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection*. Bmj, 1989. **299**(6692): p. 154-7.
30. Osmond, D., et al., *Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV*. N Engl J Med, 1987. **317**(4): p. 246.
31. Popovich, K.J., et al., *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization burden in HIV-infected patients*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(8): p. 1067-74.

32. Schacker, T.W., et al., *Biological and virologic characteristics of primary HIV infection*. Ann Intern Med, 1998. **128**(8): p. 613-20.
33. Marrazzo, J.M., et al., *HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel*. Jama, 2014. **312**(4): p. 390-409.
34. Aslan, F.G. and M. ALTINDIŞ, *HIV'in güncel tanı algoritmi ve gelişen korunma yöntemleri*. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2017. **47**(2): p. 47-60.
35. Bentsen, C., et al., *Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma*. J Clin Virol, 2011. **52 Suppl 1**: p. S57-61.
36. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani_Klavuzu/HIV-AIDS_Tani_Klavuzu.pdf. 2019.
37. Heron, J.E., et al., *The prevalence and risk of non-infectious comorbidities in HIV-infected and non-HIV infected men attending general practice in Australia*. PLoS One, 2019. **14**(10): p. e0223224.
38. Gheorghită, V., et al., *Epidemiological trends and therapeutic challenges of malignancies in adult HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in a tertiary hospital from Romania: An observational retrospective study*. J Infect Public Health, 2019. **12**(2): p. 182-189.
39. Stein, M., et al., *Causes of death in persons with human immunodeficiency virus infection*. Am J Med, 1992. **93**(4): p. 387-90.
40. Deeken, J.F., et al., *The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(9): p. 1228-35.
41. Lurain, K., R. Yarchoan, and R. Ramaswami, *The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019. **39**: p. 36-40.
42. Yarchoan, R. and T.S. Uldrick, *HIV-Associated Cancers and Related Diseases*. N Engl J Med, 2018. **378**(11): p. 1029-1041.
43. Rubinstein, P.G., D.M. Aboulaflia, and A. Zloza, *Malignancies in HIV/AIDS: From epidemiology to therapeutic challenges*. AIDS, 2014. **28**(4): p. 453-465.
44. da Silva Neto, M.M., C. Brites, and H. Borges Á, *Cancer during HIV infection*. Apmis, 2020. **128**(2): p. 121-128.

45. Franzetti, M., E. Ricci, and P. Bonfanti, *The Pattern of Non-AIDS-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review*. Current HIV Research, 2019. **17**(1): p. 1-12.
46. Engels, E.A., *Human immunodeficiency virus infection, aging, and cancer*. Journal of Clinical Epidemiology, 2001. **54**(12 SUPPL. 1).
47. Javadi, S., et al., *HIV-related malignancies and mimics: Imaging findings and management*. Radiographics, 2018. **38**(7): p. 2051-2068.
48. Krown, S.E., C. Metroka, and J.C. Wernz, *Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria*. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. J Clin Oncol, 1989. **7**(9): p. 1201-7.
49. Tounouga, D.N., et al., *Epidemiological and Clinical Patterns of Kaposi Sarcoma: A 16-Year Retrospective Cross-Sectional Study from Yaoundé, Cameroon*. Dermatology, 2018. **234**(5-6): p. 198-204.
50. Kimani, S.M., et al., *Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV*. Lancet HIV, 2020. **7**(9): p. e641-e651.
51. Ruffieux, Y., et al., *Cancer risk in adolescents and young adults living with HIV in South Africa: a nationwide cohort study*. The lancet. HIV, 2021. **8**(10): p. e614-e622.
52. Shiels, M.S., et al., *Cancer burden in the HIV-infected population in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(9): p. 753-762.
53. Cobucci, R.N.O., et al., *Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review*. Journal of infection and public health, 2015. **8**(1): p. 1-10.
54. Castle, P.E., M.H. Einstein, and V.V. Sahasrabudhe, *Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(6): p. 505-526.
55. Sigel, K., et al., *Cancer screening in patients infected with HIV*. Curr HIV/AIDS Rep, 2011. **8**(3): p. 142-52.
56. www, <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. 2023.
57. Goedert, J.J., et al., *Screening for Cancer in Persons Living with HIV Infection*. Trends Cancer, 2016. **2**(8): p. 416-428.
58. Samji, H., et al., *Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e81355.

59. Chen, C.H., et al., *Risk of cancer among HIV-infected patients from a population-based nested case-control study: implications for cancer prevention*. BMC Cancer, 2015. **15**(1): p. 133-133.
60. Wang, F., et al., *A retrospective study of distribution of HIV associated malignancies among inpatients from 2007 to 2020 in China*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 24353-24353.
61. Yang, J., et al., *Prevalence and mortality of cancer among HIV-infected inpatients in Beijing*. China BMC Infect Dis, 2016. **16**(1): p. 82-82.
62. Cornejo-Juárez, P., D. Cavildo-Jerónimo, and P. Volkow-Fernández, *Non-AIDS defining cancer (NADC) among HIV-infected patients at an oncology tertiary-care center in Mexico*. AIDS Research and Therapy, 2018. **15**(1).
63. Calabresi, A., et al., *Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009*. HIV Med, 2013. **14**(8): p. 481-90.
64. Clifford, G.M., et al., *Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy*. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(6): p. 425-432.
65. Nagata, N., et al., *Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1066.
66. Spence, A.B., et al., *Cancer Incidence and Cancer Screening Practices Among a Cohort of Persons Receiving HIV Care in Washington, DC*. J Community Health, 2021. **46**(1): p. 75-85.
67. Horner, M.J., et al., *High Cancer Burden Among Antiretroviral Therapy Users in Malawi: A Record Linkage Study of Observational Human Immunodeficiency Virus Cohorts and Cancer Registry Data*. Clin Infect Dis, 2019. **69**(5): p. 829-835.
68. Sengayi, M., et al., *Record linkage to correct under-ascertainment of cancers in HIV cohorts: The Sinikithemba HIV clinic linkage project*. Int J Cancer, 2016. **139**(6): p. 1209-16.
69. Hernández-Ramírez, R.U., et al., *Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study*. The lancet. HIV, 2017. **4**(11): p. e495-e504.
70. Marques, M., et al., *Neoplasms-associated deaths in HIV-1 infected and non-infected patients in Bahia, Brazil*. Cancer epidemiology, 2018. **54**: p. 133-136.

71. Shepherd, L., et al., *Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population*. HIV Med, 2016. **17**(8): p. 590-600.
72. Köksal, M.O., et al., *Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey*. Rev Argent Microbiol, 2020. **52**(4): p. 266-271.
73. https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Kanser_Rapor_2018.pdf. 2018.
74. Achenbach, C.J., et al., *Mortality after cancer diagnosis in HIV-infected individuals treated with antiretroviral therapy*. Aids, 2011. **25**(5): p. 691-700.
75. Weber, R., et al., *Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study*. HIV Med, 2013. **14**(4): p. 195-207.

