

HIV Enfeksiyonlu Hastalarda Fırsatçı Hastalıkların Viral Yük ve CD4⁺ T Hücre Sayılarıyla İlişkisi

The Relationship Between the Opportunistic Diseases and Viral Load and CD4⁺ T Cell Count in Patients With HIV Infection

Ahmet Cem Yardımcı¹, Muzaffer Fincancı²

¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu araştırma, ülkemizdeki fırsatçı hastalık (FH) saptanan "human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonlu hastaların CD4⁺ T hücre ve HIV RNA viral yük özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2002-Nisan 2012 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği tarafından izlenmiş HIV enfeksiyonu olan kişilerden FH gelişmelerin demografik özellikleri, FH geliştiği zamandaki CD4⁺ T hücre sayısı, HIV RNA düzeyi ve tedavi durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 212 hastanın 61 (%28.8)'inde 89 FH gelişmiştir. FH'ler saptandığı zamanki CD4⁺ T hücre ortalamasının (±standart sapma) 169.6 (±23.0) hücre/mm³, logHIV RNA düzeyinin 5.1 (±1.4) olduğu kaydedilmiştir. En sık saptanan FH'lerin oral kandidiyaz, tüberküloz ve herpes zoster olduğu görülmüştür; FH'lerin sayısı ile CD4⁺ T hücre ve HIV RNA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. *Toxoplasma* ensefaliti, HIV ensefalopatisi ve sitomegalovirus enfeksiyonu gibi hayati tehdit edebilen hastalıkların, CD4⁺ sayısının 50 hücre/mm³'ün altına indiği durumlarda ve yüksek viral yük (>5 log) varlığında geliştiği izlenmiştir. CD4⁺ T hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün altındayken, FH'lerin sayısının yükselen HIV RNA düzeyiyle birlikte arttığı görülmüştür. Viral yük 5 log'un üzerindeyken CD4⁺ T hücre sayısı azaldıkça FH'lerin sayısının arttığı belirlenmiştir.

Sonuçlar: Türkiye'de HIV ile enfekte bireylerde en sık gözlenen FH'ler oral kandidiyaz, tüberküloz ve herpes zoster'dir. FH'ler CD4⁺ T hücre sayısı düşük hastalarda viral yük arttıkça daha sık görülmektedir. *Klinik Dergisi 2015; 28(1): 28-34.*

Anahtar Sözcükler: HIV, bağışıklık sistemi, fırsatçı enfeksiyonlar, CD4⁺ T hücre sayısı.

Abstract

Objective: This study was planned to determine opportunistic diseases (ODs) among individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV) and whether there were any relationship between ODs, CD4⁺ T cells and the HIV viral load in Turkey.

Methods: In the present study, HIV-infected individuals followed by Istanbul Education and Research Hospital between January 2002 and April 2012 were evaluated retrospectively. Demographics, CD4⁺ T cell count at the time of OD development, HIV RNA level, and treatment status of the patients were determined.

Results: In 61 (28.8%) of 212 cases included in the study, 89 ODs occurred. Mean (±standard deviation) CD4⁺ T lymphocyte count was 169.6 (±23.0)/mm³, and logHIV RNA level was 5.1 (±1.4) at the time of OD development. The most commonly encountered ODs were oral candidiasis, tuberculosis and herpes zoster. There was statistically significant relationship between number of ODs and CD4⁺ T lymphocyte count and HIV RNA levels. Fatal diseases like *Toxoplasma* encephalitis, HIV encephalopathy and cytomegalovirus infection occurred more frequently when CD4⁺ T cell count was below 50 cells/mm³ and the viral load was high (>5 log). ODs were more frequently seen in cases with high viral load when the number of CD4⁺ T cell count was below 200/mm³. If viral load was over 5 log and the number of CD4⁺ T cells was low, the number of ODs was higher.

Conclusions: Oral candidiasis, tuberculosis, and herpes zoster have been the most commonly encountered ODs in Turkey. ODs occur more frequently in patients with low CD4⁺ T cell counts and high viral loads. *Klinik Dergisi 2015; 28(1): 28-34.*

Key Words: HIV, immune system, opportunistic infections, CD4⁺ T cell count.

Giriş

İnsan immün yetmezlik virusu (human immunodeficiency virus, HIV) enfeksiyonu immün sistem ana hücrelerini hedef almakta, zamanla bu hücrelerin fonk-

siyonlarını bozarak immün sistemi zayıflatarak fırsatçı hastalıklar denilen çeşitli enfeksiyonlara ya da malignitelere neden olabilmektedir (1). Yüksek derecede etkin antiviral tedavi (highly active antiretroviral therapy,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Ahmet Cem Yardımcı, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

E-posta/E-mail: cemyardimci@gmail.com

(Geliş / Received: 17 Temmuz / July 2014; Kabul / Accepted: 5 Mart / March 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.06



HAART) uygulaması ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi protokolleri her ne kadar HIV enfeksiyonunda tam sağaltım sağlamasa da, fırsatçı hastalıkların sıklığında önemli bir azalmaya neden olmuş, mortalite ve morbidite oranlarında iyileşmeler kaydedilmiştir (1,2).

HIV ile enfekte olgular hastaneye grip benzeri bulgularla başvurabileceği gibi yoğun bakım koşullarında tedavi gerektirebilecek tablolarla da acil servise getirilebilir. Bu geniş yelpaze kan CD4⁺ T hücre düzeyiyle ilişkilendirilmiştir. HIV enfeksiyonunda bağışıklık sisteminin temel hücreleri olan CD4⁺ T hücreleri başta olmak üzere birçok hücre etkilenmekte, humoral ve hücrel bağışıklık yanıt kantitatif ve kalitatif olarak bozulmaktadır (3). HIV ile enfekte bireylerde CD4⁺ T hücre sayısı ile fırsatçı hastalıklar arasında doğrudan bir ilişkinin varlığının bilinmesine karşın, aynı CD4⁺ T hücre düzeyine sahip olan olgularda farklı fırsatçı hastalıklar gelişebilmektedir (4). Bu durum, farklı hastalıkların gelişiminde başka risk faktörlerinin de etkisinin olduğunu düşündürmektedir (3,4).

Son yıllarda HIV enfeksiyonlu hastaların sayısının arttığı ülkemizde, güncel kılavuzlar eşliğinde tedavi ve profilaksi uygulanmaktadır (5-7). Fakat fırsatçı hastalıkların sıklığı, etkenleri ve bu etkenlerin direnç özellikleri ülkeden ülkeye, hatta aynı ülke içindeki farklı coğrafi bölgelerde dahi farklılıklar göstermektedir (5). Bu bilgiler dahilinde, bu araştırma, ülkemizdeki fırsatçı hastalık saptanan HIV enfeksiyonlu olguların CD4⁺ T hücre ve HIV RNA viral yük özelliklerinin değerlendirilmesi, daha sonraki çalışmalara ve ülkemize ait kılavuzların hazırlanmasına ışık tutması amacıyla düzenlenmiştir.

Yöntemler

Bu çalışmada, Ocak 2002-Nisan 2012 tarihleri arasında kliniğimizde izlenmiş HIV enfeksiyonu olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme bilgisayar kayıtları ve hasta izlem dosyaları incelenerek yapıldı.

Çalışmaya 18 yaşından büyük, anti-HIV antikorları pozitif olan ve HIV enfeksiyonu Western blot yöntemiyle doğrulanmış olan hastalar dahil edildi. Tüm olguların yaşı, cinsiyeti ve HIV enfeksiyonunun olası bulaşma şekli, fırsatçı hastalık saptanan hastaların sayısı, fırsatçı hastalığın saptanma şekli ve saptandığı zamanki CD4⁺ T hücre sayısı ve HIV RNA düzeyi kaydedildi.

Gelişen fırsatçı hastalıklar, geliştikleri hastaların CD4⁺ T hücre sayısına göre dört grupta değerlendirildi: Grup I: 0-49 hücre/mm³; Grup II: 50-199 hücre/mm³; Grup III: 200-499 hücre/mm³; Grup IV: \geq 500 hücre/mm³.

HIV RNA kopya sayısına göre oluşturulan gruplar ise şöyleydi: Grup I: logHIV RNA 1.70-3.99 (HIV RNA 50-9999 kopya/ml); Grup II: logHIV RNA 4.00-4.99 (HIV RNA 10 000-99 999 kopya/ml); Grup III: logHIV RNA \geq 5.0 (HIV RNA \geq 100 000 kopya/ml).

Fırsatçı Hastalıkların Tanımlanması

Klinik tablolarla bağışıklık durumunun göstergesi olan CD4⁺ T hücre sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır ve CD4⁺ T hücre sayısı azaldıkça klinik tablo ağırlaşmaktadır. Bundan yola çıkılarak, HIV enfeksiyonunun evrelendirmesinde CD4⁺ T hücre sayılarıyla klinik kategorilerin ortak kullanıldığı bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Bu sisteme göre A3, B3, C1,

C2 ve C3 kategorisinde olan hastalar edinsel immün yetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) olarak nitelendirilir. ABD'deki Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 1993 yılında gözden geçirilen sisteme göre klinik kategoriler şöyledir: Kategori A'da asemptomatik enfeksiyon, akut HIV enfeksiyonu veya persistan jeneralize lenfadenopati; Kategori B'de semptomatik HIV hastalığı; Kategori C'de ise AIDS olarak tanımlanan ve ileri derece bağışıklık bozukluğu sonucu ortaya çıkabilen fırsatçı enfeksiyon ve kanserleri içeren hastalıklar yer alır (7). Çalışmamızda CDC sınıflama sistemine göre kategori B ve C grubu durumlar fırsatçı hastalık olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ve NCSS 2007 (NCSS, LLC, Kaysville, UT, ABD) istatistik paket programları kullanıldı. Karşılaştırmalarda χ^2 testi kullanıldı. İstatistiksel açıdan *p* değerinin <0.05 olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ocak 2002-Nisan 2012 tarihleri arasında polikliniğimize kayıtlı HIV/AIDS tanısı mevcut 212 hasta tespit edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 38.6 (\pm 11.0) yıl olarak hesaplandı. Hastaların çoğunluğu (%69.8) erkekti. Hastaların 61 (%29)'ünde toplam 89 fırsatçı hastalık geliştiği görüldü. HIV enfeksiyonu tespit edilen hastaların 37 (%18)'sinde tanı anında var olan fırsatçı hastalık sayısı 47'yd. En sık görülen fırsatçı hastalıklar oral kandidiyaz, tüberküloz ve herpes zoster olarak saptandı. Başvuru ve izlem sırasında karşılaşılan fırsatçı hastalıklar tanı ölçütleri ve oranlarıyla birlikte Tablo 1'de sunuldu.

Fırsatçı hastalıkların saptandığı zamanki CD4⁺ T hücre ortalaması (\pm standard sapma, SS) değeri 169.6 (\pm 23) hücre/mm³, ortalaması (\pm SS) logHIV RNA düzeyi ise 5.1 (\pm 1.4) olarak bulundu. Hastalıkların görüldüğü her bir hastanın, tedavi alma durumları, yaş, cinsiyet, CD4⁺ T hücre sayıları ve HIV RNA düzeyleri Tablo 2'de sunuldu.

Gelişen fırsatçı hastalıklar, geliştikleri hastaların CD4⁺ T hücre sayılarına göre gruplandırıldığında, bu hücrelerin en düşük düzeyde olduğu ilk iki grupta fırsatçı hastalık sayısı daha fazlayken (%73.0); en yüksek düzeyde olduğu diğer iki grupta daha az (%27.0) bulundu (Tablo 3). İzlenen fırsatçı hastalıkların sayısı, Grup I'de 30 (%34), Grup II'de 35 (%39), Grup III'te 18 (%20) ve Grup IV'te 6 (%7) olup CD4⁺ T hücre sayısı ile fırsatçı hastalık sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki bulundu (*p*=0.001).

Gelişen fırsatçı hastalıklar, geliştikleri hastaların HIV RNA düzeyine göre gruplandırıldığında, gruplara göre gerçekleşen fırsatçı hastalıkların sayısının, viral yük düzeyi yükseldikçe arttığı saptandı (Tablo 3). Bu gruplarda görülen fırsatçı hastalıkların sayısı Grup I'de 12 (%13.5), Grup II'de 20 (%22.5) ve Grup III'te 57 (%64) idi ve viral yük ile fırsatçı hastalık arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulundu (*p*<0.001).

HIV RNA kopya sayısı yüksek gruplarda CD4⁺ T hücre sayısı düşüktü (Tablo 3). Fırsatçı hastalıklarla ortalama HIV RNA düzeyleri ve CD4⁺ T hücre sayıları arasında anlamlı bir ilişki bulundu (*p*=0.006).

Fırsatçı hastalıkların HIV RNA ve CD4⁺ T hücre gruplarına dağılımı Şekil 1'de gösterildi.

Tablo 1. Fırsatçı Hastalıkların Tanımı, Başvuru ve İzlem Sırasında Görülen Fırsatçı Hastalıklar ve Oranları

Fırsatçı Hastalıklar	Tanı Ölçütleri	Başvuruda (n=47)		İzlemde (n=42)	
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Toplam (%)
Oral kandidiyaz	Klinik tanı Şüpheli olgularda %10 KOH ile hazırlanan preparatlarda <i>Candida</i> saptanması	5 (5.6)	8 (9.0)	13 (14.6)	
Konstitüsyonel semptomlar	Bir aydan uzun süren ishal ya da 38.5°C'nin üzerinde ateş	4 (4.5)	2 (2.2)	6 (6.7)	
Periferik nöropati	Nörolojik muayene ve elektromyografiyle saptanan nörolojik olaylar	3 (3.4)	4 (4.5)	7 (7.9)	
Herpes zoster	Dermatomal ağrı ve karakteristik veziküler döküntü	3 (3.4)	8 (9)	11 (12.4)	
Reküran pnömoni	Son 12 ay içinde iki ya da daha fazla kez tekrarlayan bakteriyel pnömoni	5 (5.6)	3 (3.4)	8 (9.0)	
Özofageal kandidiyaz	Disfaji semptomuyla endoskopik olarak uyumlu bulgular ve/veya uygun tedaviyle semptomlarda gerileme	5 (5.6)	1 (1.1)	6 (6.7)	
Sitomegalovirus enfeksiyonu	Retinit için göz dibi muayenesinde özgül bulgular Gastrointestinal sistem tutulumu için histopatolojik tanı	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.2)	
HIV ensefalopatisi (ve AIDS demans kompleksi)	Bilişsel, davranışsal ve motor fonksiyonlarda bozukluk olan ve olası diğer nedenlerin dışlandığı olgularda viral baskılanmayla klinik düzelme	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.2)	
Herpes simpleks virusu enfeksiyonu	Yüzeysel ve bir aydan uzun süren ülserle seyreden enfeksiyon	Genital	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
		Oral	0 (0)	2 (2.2)	2 (2.2)
Kaposi sarkomu	Histopatolojik kanıt	5 (5.6)	1 (1.1)	6 (6.7)	
Lenfoma	Histopatolojik kanıt	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	
<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi enfeksiyonu	Etkenin solunum sisteminden izole edilememesine karşın kan kültüründe saptanması ve/veya histopatolojik olarak tanımlanmış olması ya da kuşku lu lezyonun özgül tedaviyle düzelmesi	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	
Tüberküloz	Patojenin mikrobiyolojik olarak saptanması ya da Akciğer grafisinde infiltrasyonu (miliyer ya da kaviter lezyonu) olan olguların tüberküloz tedavisine yanıt vermesi ya da Histopatolojik olarak ya da görüntüleme yöntemleriyle lezyonların saptandığı akciğer dışı tüberküloz olgularında tedaviye yanıt alınması	6 (6.7)	6 (6.7)	12 (13.5)	
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi	Etkenin balgam ya da bronkoalveolar lavaj örneğinde mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak tanımlanması ya da Tipik semptomlarla birlikte akciğer grafisinde mediastinal lenfadenopati olmaksızın yaygın infiltrasyonlar olması ve uygun antibiyotik tedavisine yanıt alınması	3 (3.4)	2 (2.2)	5 (5.6)	
<i>Toxoplasma gondii</i> ensefaliti	Histopatolojik olarak patojenin tanımlanması ya da Klinik bulgular Kraniyal görüntülemelerde <i>Toxoplasma gondii</i> ensefalitiyle uyumlu görünüm Bu bulguların uygun tedaviye yanıt vermesi	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.3)	

İrdeleme

HIV/AIDS, tedavisi olan fakat tam iyileşme halinin sağlanamadığı kronik bir sendromdur. Tedavide amaç komplikasyonların gelişmesini önlemek ya da ertelemektir (7). HIV/AIDS'in ilk tanımlandığı 1980'li yıllardan bugüne hastaların yaşam kalitesi ve süresinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir (1,6). Bu durum özellikle antiretroviral tedavideki gelişmeler ve fırsatçı hastalıklara karşı kemoprofilaksiyle

ilişkilendirilmektedir (7,8). Ülkemizde ilk kez 1985 yılında iki HIV/AIDS hastası bildirilmiştir. Bu yıldan 1992'ye kadar her yıl 30'lu rakamlarla ifade edilen yeni hasta sayısı 2000'li yılların başından itibaren 150-200, 2005'ten sonra 300-350, 2010'da da 589 olarak belirtilirken; bu sayı 2011'de 710'u, 2012'de 1068'i bulmuştur (9). Her geçen yıl sayısı gittikçe artan HIV/AIDS hastasıyla birlikte fırsatçı hastalıklar da artmaktadır.

Tablo 2. Fırsatçı Hastalıkların Görüldüğü Hastaların Tedavi Alma Durumları, Yaş, Cinsiyet, CD4⁺ T Hücre Sayıları ve HIV RNA Düzeylerine Göre Dağılımı

Fırsatçı Hastalıklar	Hasta Sayısı	Tedavi Alanlar	Yaş (Yıl)	Erkek Cinsiyet	CD4 ⁺ Hücre Sayısı	logHIV RNA
	Sayı (%)	Sayı (%)	Ortalama (± Standard Sapma)	Sayı (%)	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Oral kandidiyaz	13 (14.6)	4 (30.8)	39.2 (± 7.4)	12 (92.3)	44 (1-1036)	5.7 (1.7-6.9)
Tüberküloz	12 (13.5)	4 (33.3)	37.5 (± 9.3)	12 (100.0)	67.5 (6-725)	5.8 (1.7-6.7)
Herpes zoster	11 (12.4)	5 (45.5)	40 (± 9.5)	8 (72.7)	126 (31-471)	5 (1.7-7.5)
Reküran pnömoni	8 (9.0)	1 (12.5)	48.5 (± 12.9)	7 (87.5)	148.5 (20-1010)	5.3 (4.1-8.4)
Periferik nöropati	7 (7.9)	1 (14.3)	39.5 (± 11.7)	5 (71.4)	89 (8-610)	5.4 (1.7-6.5)
Kaposi sarkomu	6 (6.7)	0 (0)	41.0 (± 9.8)	6 (100.0)	235.5 (70-485)	5.6 (5.0-6.0)
Özofageal kandidiyaz	6 (6.7)	1 (16.7)	52.5 (± 16.3)	4 (66.7)	41.5 (5-76)	5.5 (4.4-7)
Konstitüsyonel semptomlar	6 (6.7)	0 (0)	39.3 (± 9.1)	6 (100.0)	145 (19-482)	5.3 (4.3-5.9)
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi	5 (5.6)	0 (0)	37 (± 6.6)	4 (80.0)	88 (8-194)	5.3 (3-6.6)
<i>Toxoplasma</i> ensefaliti	3 (3.4)	0 (0)	36.3 (± 11.2)	1 (33.3)	17 (0-79)	4.4 (1.9-6.4)
Sitomegalovirus enfeksiyonu	2 (2.2)	1 (50.0)	46 (± 2.8)	2 (100.0)	10.5 (1-20)	5.5 (4.4-6.5)
HIV ensefaliti	2 (2.2)	1 (50.0)	51.5 (± 4.9)	2 (100.0)	25.5 (20-31)	5.1 (4.4-5.8)
Genital herpes	2 (2.2)	0 (0)	38.5 (± 6.4)	1 (50.0)	286.5 (244-329)	5.2 (4.5-5.8)
Lenfoma	2 (2.2)	0 (0)	38.5 (± 13.4)	2 (100.0)	67.5 (61-74)	5.7 (5.6-5.8)
<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi enfeksiyonu	2 (2.2)	1 (50.0)	36.5 (± 0.7)	2 (100.0)	155.5 (131-180)	3.8 (3.0-4.7)
Oral herpes	2 (2.2)	0 (0)	26.5 (± 2.1)	2 (100.0)	147 (0-294)	2.8 (1.3-4.4)
Toplam	89 (100.0)	19 (21.3)	40.8 (± 10.5)	76 (85.4)	88 (0-1036)	5.45 (1.30-8.46)

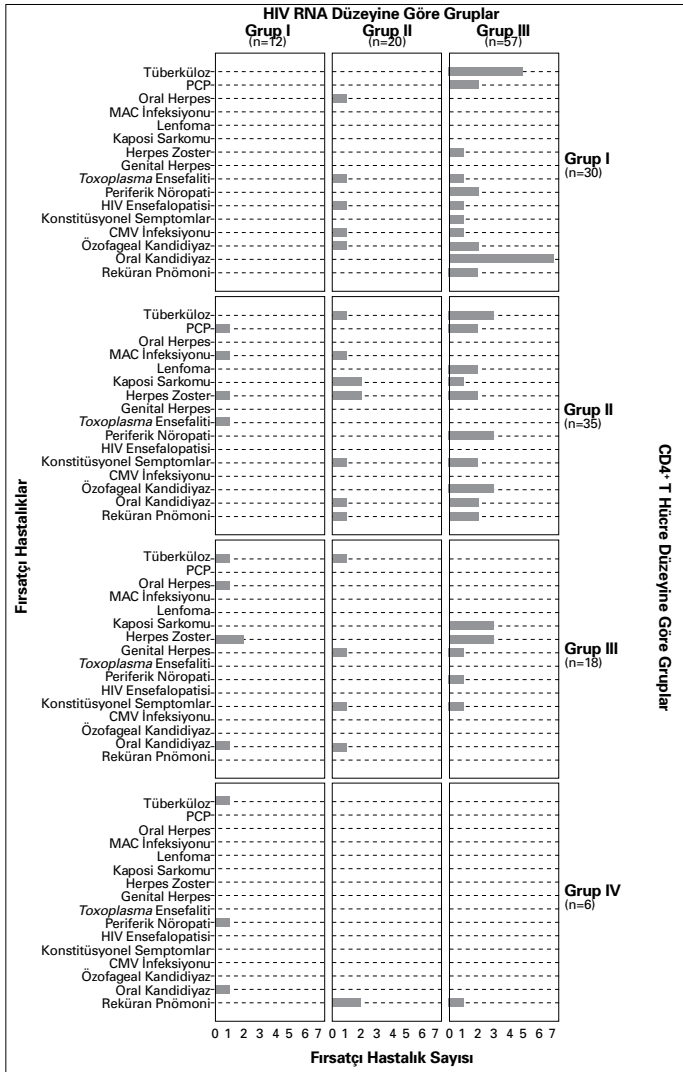
Tablo 3. Fırsatçı Hastalıkların CD4⁺ T Hücre ve HIV RNA Gruplarına Göre Dağılımı

HIV RNA Grupları	Fırsatçı Hastalıklar					
	CD4 ⁺ T Hücre Grupları				Toplam	
	Grup I ve II		Grup III ve IV		Sayı	(%)
	Sayı	(%)	Sayı	(%)		
Grup I	4		8		12	(13.5)
Grup II	14		6		20	(22.5)
Grup III	47		10		57	(64.0)
Toplam	65	(73.0)	24	(27.0)	89	(100.0)

Bu çalışmada 212 HIV enfeksiyonlu hastada gelişen fırsatçı hastalıklar, viral yük ve CD4⁺ T hücre düzeyleriyle birlikte değerlendirilmiş ve böylelikle şu ana kadar ülkemizde yapılan çalışmalar arasında en fazla sayıda hastaya ait veriler analiz edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların yaklaşık üçte birinde fırsatçı hastalık tespit edilmiştir. Fırsatçı hastalık tespit edilenlerin yarısından fazlasında HIV pozitifliği ilk başvuru sırasında saptanmıştır. Bu durum HIV tanısında fırsatçı hastalıkların sıklığını ve önemini göstermektedir.

Hastalığın yayılması ve sıklığı coğrafi bölgeler arasında farklılıklar gösterdiği gibi saptanan fırsatçı hastalıklar da bölgelere göre daha sık ve özgül olabilmektedir. Örneğin bir çalışmada, Amerika kıtasında Latin kökenli HIV ile enfekte bi-

reylerde saptanan fırsatçı hastalıkların sayısı ve tipi, hastaların doğum yerlerine göre değişkenlik göstermiştir (10). Aynı çalışmada toplamda en sık saptanan fırsatçı hastalıkların sırasıyla *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), tükenme sendromu ve özofageal kandidiyaz olduğu rapor edilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada ise en sık saptanan fırsatçı enfeksiyonların oral kandidiyaz, PCP ve tüberküloz olduğu kaydedilmiştir (11). Bu ülkelerden farklı olarak Hindistan'da pnömoni, oral kandidiyaz, *Salmonella* ve *Cryptosporidium* enfeksiyonları ilk sıralarda yer almaktadır (12). Bu çalışmada ise ülkemizdeki en sık fırsatçı hastalıkların oral kandidiyaz, herpes zoster ve tüberküloz olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizdeki başka çalışmalardan elde edilen verilerde de benzer sonuçlar bildirilmiştir (13-21).



Şekil 1. Fırsatçı hastalıkların HIV RNA ve CD4⁺ T hücre gruplarına göre dağılımı.

Dünya çapında en sık görülen fırsatçı enfeksiyon hastalığı olan tüberküloz, HIV enfeksiyonlu her üç hastadan birinin ölümünden sorumludur (22). HIV enfeksiyonunun artışıyla birlikte tüberküloz insidansı da artmıştır. Yapılan çalışmalarda HIV enfeksiyonu olanlarda tüberküloz gelişme riskinin 21-34 kat artmış olduğu saptanmıştır (23). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ya da T.C. Sağlık Bakanlığı kaynaklarında, ülkemizdeki HIV enfeksiyonlu hastalarda tüberküloz görülme sıklığıyla ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, 2012 yılı DSÖ verilerine göre ülkemizdeki tüberkülozlu hastaların %1'den azında HIV pozitifliği saptanmıştır (24). Bu çalışmada ise oral kandidiyazdan sonra en sık (%13.5) saptanan fırsatçı hastalık tüberküloz olmuştur. Ülkemizdeki diğer merkezlerde yapılan HIV enfeksiyonu çalışmalarında da tüberküloz oranının benzer aralıkta olduğu izlenmektedir (25,26). Bu durum, tüberküloz insidansının 100 000'de 24 olduğu ülkemizde tüberkülozlu hastaların tümünün HIV durumunun değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir (27).

HIV enfeksiyonu olan hastalarda aktif tüberküloz tablosu, dirençli tüberküloz gelişme olasılığı ve bu enfeksiyona bağlı

mortalite artmaktadır. Tüberküloz da virusun replikasyonu ve hastalığın ilerleyişini hızlandırmaktadır (28). Bu çalışmada tüberküloz gelişen olgularda CD4⁺ T hücre sayısının 6-725 hücre/mm³ arasında değişmekte olması tüberküloz gelişiminde CD4⁺ T hücre sayısının güvenilir bir parametre olmadığını göstermiştir. Bunun yanında bazı çalışmalarda CD4⁺ T hücre sayısı düştükçe, akciğer dışı tutulum sıklığının arttığı tespit edilmiştir (29). Bu çalışmada da CD4⁺ T hücre düzeyi yüksek olan hastalarda bile akciğer tüberkülozu mevcutken, akciğer dışı tüberküloz daha düşük düzeylerde saptanmıştır.

Eşçinsellerde ve çocuklarda daha sık görülen ve mortalite hızı yüksek olan PCP'nin bu çalışmadaki sıklığının %5.6 olduğu izlenmiştir. Bu durum kemoprofilaksi durumuna ve kliniğimizde izlenen hastaların yaş aralığının 18-70 yaş arası olmasına bağlanmıştır. PCP gelişen hastaların hepsinin CD4⁺ T hücre sayısının 200 hücre/mm³'ün altında olduğu, HIV RNA düzeylerinin 3-6 log arasında değiştiği izlenmiştir.

Bu çalışmada en sık gözlenen fırsatçı hastalık olan oral kandidiyazın görülme sıklığı, diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Oral kandidiyaz, hastalığın hem erken hem de ileri evrelerinde, farklı CD4⁺ T hücre düzeylerinde görülebilir de, sıklıkla CD4⁺ T hücre sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada da 19 kandidiyaz olgusunun 16'sında CD4⁺ T hücre sayısının 200 mm³'ün altında olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar CD4⁺ T hücre sayısının düşük ve viral yükün yüksek olmasının oral kandidiyaz sıklığını artırdığını göstermektedir (30). Ancak bu çalışmada CD4⁺ T hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün üstünde olan üç hastada oral kandidiyaz saptanması dikkate değerdir. Bununla birlikte, viral yükün düşük ve CD4⁺ T hücre sayısının yüksek olduğu bazı hastalarda oral kandidiyaz, herpes zoster ve tüberküloz görülmüş olması, viral replikasyonun kontrol altına alınmasının bazı fırsatçı hastalıkların önlenmesinde yeterli olmayabileceğini ortaya koymaktadır.

Bağışıklık sisteminin zayıflaması fırsatçı enfeksiyonların yanı sıra çeşitli malignitelerin de gelişmesine neden olmaktadır. Epstein-Barr virusu, sitomegalovirus (CMV) ve herpes simpleks virusu gibi herpesviruslarla ilişkili atipik proliferasyon sonucunda oluşan lenfomalar ve insan herpes virusu 8 (HHV8) ile ilişkili Kaposi sarkomu, HIV ile enfekte hastalarda daha sık görülmektedir (31). Buna karşın son yıllarda HAART ile birlikte HIV ile ilişkili Kaposi sarkomunun sayısı da azalmaktadır (32). Bu duruma özellikle bağışıklık sistemindeki düşülmünün neden olduğu düşünülmektedir (33). AIDS'i tanımlayıcı malignitelerin başında gelen Kaposi sarkomunun, bu çalışmada da en sık HIV enfeksiyonu tanısı koyduran fırsatçı malignite olduğu saptanmıştır. Düşük CD4⁺ T hücre sayısı (<150 hücre/mm³) ve yüksek viral yükün (>4 log) Kaposi sarkomunun gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (33,34). Bu çalışmada da Kaposi sarkomu saptanan tüm hastaların CD4⁺ T hücre sayısının 500 hücre/mm³'ün altında ve HIV RNA düzeyinin 5 log'un üzerinde olduğu izlenmiştir.

Bu çalışmada, fırsatçı hastalık saptanan hastaların ortalama CD4⁺ T hücre düzeyinin 169 hücre/mm³ olduğu görülmüş, bu hastalıkların yarısından fazlasında ise bu sayının 200 hücre/mm³'ün altında olduğu saptanmıştır. *Toxoplasma* ensefaliti, HIV ensefalopatisi ve CMV enfeksiyonu gibi hayatı tehdit edebilen hastalıklar, CD4⁺ T hücre sayısının 50 hücre/mm³'ün al-

tına indiği ve viral yükün (>5 log) yüksek olduğu durumlarda görülmektedir.

CD4⁺ T hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan gruplarda viral yük arttıkça, fırsatçı hastalıkların sayısı da artmaktadır. Bu durum, bağışıklık sistemi ileri derecede baskılanmış olanlardaki viral replikasyon artışının fırsatçı hastalıkları da beraberinde getirdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda CD4⁺ T hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün üstünde olduğunda, viral yükün fırsatçı hastalık oluşumuna etkisi saptanmamıştır. Bu bulgu, viral yük çok yüksek olsa bile immün sistemin güçlü olduğu durumlarda fırsatçı hastalıkların gelişiminin daha nadir olabileceği öngörüsüne yol açmaktadır.

Sadece bir olguda CD4⁺ T hücre sayısı 1036 hücre/mm³ ve viral yük 50 kopya/ml olduğu halde oral kandidiyaz gelişmiş, bu durum bağışıklık sistemi hiç baskılanmamış ve viral yükü çok düşük hastalarda nadiren de olsa fırsatçı hastalıkların görülebileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda HIV RNA düzeyindeki artışla birlikte fırsatçı hastalıkların sayısında da artış izlenmiştir. Literatürdeki bazı çalışmalarda, viral yük düzeyinin ve viral yük düzeyindeki değişimlerin, fırsatçı hastalık gelişimindeki bağımsız değişkenler olduğu ileri sürülmüştür (35). Bazı çalışmalarda ise HAART almayan hastalarda HIV RNA düzeyinin, HIV enfeksiyonundaki mortalite ve morbiditenin bağımsız bir değişkeni olduğu tespit edilmiştir (36,37). Bu çalışmada viral yük düzeyi 5 log'un üstünde olanlarda, CD4⁺ T hücre sayısı düştükçe, fırsatçı hastalıkların sayısında artış gözlenmiştir. Viral yük düzeyi 5 log'un altında olanlarda ise CD4⁺ T hücre sayısının fırsatçı hastalıkların sayısı ile ilişkisi saptanmamıştır. Diğer bir deyişle, fırsatçı hastalıklar, viral yükü 5 log'un altında olan hastalarda bağımsız sisteminden bağımsız bir şekilde görülebilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 853-60. [CrossRef]
2. Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, Colfax G, O'Malley P, Vittinghoff E. Combination antiretroviral therapy and incidence of AIDS-related malignancies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21(Suppl. 1): S23-6.
3. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1990; 322(3): 166-72. [CrossRef]
4. Capen RL, Hanson WL, Latham LP, Dawson CA, Wagner WW Jr. Distribution of pulmonary capillary transit times in recruited networks. *J Appl Physiol* (1985). 1990; 69(2): 473-8.
5. Soumya D, Hima Bindu A. Opportunistic diseases as a consequence of HIV/AIDS. *J AIDS Clin Res*. 2011; 2(6): 5.
6. Lemp GF, Payne SF, Neal D, Temelso T, Rutherford GW. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA*. 1990; 263(3): 402-6. [CrossRef]
7. Chaisson RE, Keruly J, Richman DD, Moore RD. Pneumocystis prophylaxis and survival in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152(10): 2009-13. [CrossRef]
8. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-4): 1-207; quiz CE1-4.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları 01 Ekim 1985 – 30 Haziran 2013 [İnternet]. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Zührevi Hastalıklar Birimi [erişim 15 Temmuz 2014]. http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler_Haziran_2013.pdf.
10. Wohl AR, Lu S, Turner J, et al. Risk of opportunistic infection in the HAART era among HIV-infected Latinos born in the United States compared to Latinos born in Mexico and Central America. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 17(6): 267-75. [CrossRef]
11. Wang XC, Huang XJ, Zhang T, et al. The characteristics of opportunistic infections in 181 HIV/AIDS patients in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007; 46(5): 379-82.
12. Sharma S, Dhungana GP, Pokhrel BM, Rijal BP. Opportunistic infections in relation to CD4 level among HIV seropositive patients from central Nepal. *Nepal Med Coll J*. 2010; 12(1): 1-4.
13. Punar M, Uzel S, Cemil EH, et al. HIV enfeksiyonu: 44 vakanın analizi. *Klimik Derg*. 2000; 13(3): 94-7.
14. Akalın H, Heper Y, Yılmaz E, et al. Kısa bildiri: HIV/AIDS'li 21 olgunun retrospektif analizi. *Mikrobiyol Bül*. 2005; 39(3): 339-43.
15. Kurtaran B, Taşova Y, Saltoğlu N, et al. HIV ile infekte bireylerin retrospektif değerlendirilmesi. *Flora*. 2006; 11(3): 147-53.
16. Celikbas A, Ergonul O, Baykam N, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2008; 7(1): 42-5. [CrossRef]
17. Taşdelen-Fışgın N, Tanyel E, Sarıkaya-Genç H, Tülek N. HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi. *Klimik Derg*. 2009; 22(1): 18-20.
18. Ünal E, Aydın S, Başaran S, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H. HIV enfeksiyonu: 108 olgunun retrospektif değerlendirilmesi [Özet]. In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kongre Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2009: 312.
19. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy Ş, Arslan M, Köksal İ. HIV/AIDS'li 36 olgunun retrospektif analizi. *Klimik Derg*. 2011; 24(1): 11-6. [CrossRef]
20. Karaosmanoglu HK, Aydın OA, Nazlıcan O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in İstanbul, Turkey. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(2): 104-8. [CrossRef]
21. Kaptan F, Örmən B, Türker N, et al. İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte 128 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2011; 31(3): 525-33.
22. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*. 1995; 273(3): 220-6. [CrossRef]
23. Guidelines for Intensified Tuberculosis Case-finding and Isoniazid Preventive Therapy for People Living with HIV in Resource-constrained Settings [İnternet]. Geneva: World Health Organization [erişim 15 Temmuz 2014]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf.
24. Turkey: Tuberculosis Profile [İnternet]. Geneva: World Health Organization [erişim 15 Temmuz 2014]. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=TR&LAN=EN&otype=html.
25. Alp E, Bozkurt İ, Doğanay M. Kapadokya bölgesinde takip edilen HIV/AIDS hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri. *Mikrobiyol Bül*. 2011; 45(1): 125-36.
26. Akın H, Bölük G, Akalın H, et al. HIV/AIDS: 78 olgunun retrospektif analizi. *Klimik Derg*. 2012; 25(3): 111-6. [CrossRef]

27. Fincancı M. HIV ve tüberküloz *Klinik Gelişim*. 2007; 20(1): 51-3.
28. Bartlett JG. Tuberculosis and HIV infection: partners in human tragedy. *J Infect Dis*. 2007; 196(Suppl. 1): S124-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortíz de Barrón A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31(4): 387-91. [\[CrossRef\]](#)
30. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 2002; 31(1): 5-10.
31. Boshoff C, Weiss R. AIDS-related malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5): 373-82. [\[CrossRef\]](#)
32. Gallafent JH, Buskin SE, De Turk PB, Aboulaflia DM. Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(6): 1253-60. [\[CrossRef\]](#)
33. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med*. 2007; 357(13): 1352-3. [\[CrossRef\]](#)
34. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4⁺ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med*. 1995; 155(14): 1537-42. [\[CrossRef\]](#)
35. Swindells S, Evans S, Zackin R, Goldman M, *et al*. Predictive value of HIV-1 viral load on risk for opportunistic infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(2): 154-8. [\[CrossRef\]](#)
36. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, *et al*. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA*. 1996; 276(2): 105-10. [\[CrossRef\]](#)
37. Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996; 272(5265): 1167-70. [\[CrossRef\]](#)