T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU TANILI HASTALARDA TÜBERKÜLOZ SIKLIĞI, TEDAVİ SONUÇLARI, SEKEL VE MORTALİTE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE COVID-19 İLE İLİŞKİSİ

Dr. Esra ENSAROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU TANILI HASTALARDA TÜBERKÜLOZ SIKLIĞI, TEDAVİ SONUÇLARI, SEKEL VE MORTALİTE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE COVID-19 İLE İLİŞKİSİ

Dr. Esra ENSAROĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şemsi Nur KARABELA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İİİ

KISALTMALAR ..... İV

TABLO LİSTESİ ..... Vİİİ

ŞEKİL LİSTESİ ..... İX

ÖZET X

ABSTRACT ..... Xİİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. HIV ENFEKSİYONU 3

2.1.1. HIV Enfeksiyonunun Tarihçesi 3

2.1.2. HIV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi 4

2.1.3. HIV'in Yapısı, Mikrobiyolojik Özellikleri ve Replikasyon Döngüsü 5

2.1.4. HIV Enfeksiyonunun Patogenezi 7

2.1.5. HIV Enfeksiyonunun Bulaş Yolları 8

2.1.6. HIV Enfeksiyonunun Klinik Seyri 9

2.1.7. HIV Enfeksiyonunda Tanı 12

2.1.8. HIV'de Antiretroviral Tedavi 15

2.2. TÜBERKÜLOZ 17

2.2.1. Tüberkülozun Tarihçesi 17

2.2.2. Tüberkülozun Epidemiyolojisi 18

2.2.3. *Mycobacterium tuberculosis*'in Mikrobiyolojik Özellikleri 18

2.2.4. Tüberkülozun Patogenezi 20

2.2.5. Tüberkülozun Bulaşma Yolları 21

2.2.6. Tüberkülozun Klinik Seyri 22

2.2.7. Tüberkülozun Tanısı ve Olgu Tanımları.....24
2.2.8. Tüberkülozun Tedavisi 27
2.2.9. Antitüberküloz İlaçların Yan Etkileri ve Yönetimi 28
2.2.10. Tüberküloz Sonrası Sekeller 30
2.3. HIV/TB KOENFEKSİYONU 32
2.3.1. HIV/TB Koenfeksiyonunun Tarihçesi ve Epidemiyolojisi 32
2.3.2. HIV/TB Koenfeksiyonunun Patogenezi 32
2.3.3. HIV/TB Koenfeksiyonunda Klinik Bulgular.....33
2.3.4. HIV/TB Koenfeksiyonunda Tanı.....34
2.3.5. HIV/TB Koenfeksiyonunda Tedavi 35
2.4. COVID-19 ENFEKSİYONU.....36
2.4.1. COVID-19'un Tarihçesi 36
2.4.2. COVID-19'un Epidemiyolojisi.....36
2.4.3. SARS-CoV-2'nin Mikrobiyolojik Özellikleri 37
2.4.4. COVID-19'un HIV Üzerindeki Etkileri 38
2.4.5. COVID-19'un Tüberküloz Üzerindeki Etkileri 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
4. BULGULAR.....43
5.TARTIŞMA 71
6. SONUÇ 85
7. KAYNAKLAR 87
8. EKLER..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**
9. ÖZGEÇMİŞ ..... **HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**

TEŞEKKÜR

Bilgisi, tecrübesi ve hayata bakışıyla bana yalnızca bir hekim olarak değil, bir insan olarak da ilham veren; her koşulda emeğini, anlayışını ve sevgisini eksik etmeyen çok kıymetli hocam Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi, sabrı ve her an hissettirdiği rehberliğiyle bana gerçek bir rol model olan, tez sürecimde katkı ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Şemsi Nur Karabela'ya,

Bilgisiyle yol gösteren, güler yüzü ve içtenliğiyle yanımda olan; yalnızca uzmanlık eğitimim süresince değil, her derdimde, her ihtiyacımda emek ve zamanını esirgemeden bana destek olan hocam Prof. Dr. Habip Gedik'e,

Eğitimim süresince katkılarını ve rehberliklerini her zaman hissettiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu**,** Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu, Doç. Dr. Ramazan Korkusuz ve Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, sabırları, anlayışları ve destekleriyle yanımda olduklarını hissettiren uzmanlarım Uzm. Dr. Yusuf Emre Özdemir**,** Uzm. Dr. Esra Canbolat Ünlü**,** Uzm. Dr. Ayşegül İnci Sezen**,** Uzm. Dr. Fatma Bayrak Erdem**,** Uzm. Dr. Deniz Borcak, Uzm. Dr. Birsen Ersöz ve Uzm. Dr. Meltem Yazla'ya,

Asistanlık sürecimi dayanışma ve dostlukla güzelleştiren, birlikte çalışmayı keyifli hale getiren tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle Dr. Samiha Akkaya ve Dr. Büşra Nur Özkan'a,

Hayatım boyunca sevgisini, emeğini ve desteğini koşulsuz hissettiğim, varlıklarıyla bana güç veren canım aileme; sevgili annem Emine Ensaroğlu, babam Mustafa Ensaroğlu, hayat yolunda ışığım olan ablalarım Fatma Ensaroğlu Eren**,** Gülizar Ensaroğlu**,** Yasemin Ensaroğlu Terzi**,** Çiğdem Ensaroğlu Akpınar**,** Semanur Ensaroğlu Kayhan**,** Özlem Ensaroğlu, canım kardeşim İrem Ensaroğlu ve her zaman abiliğini hissettiren Mehmet Engin Eren ve Adem Akpınar'a,

Ve bu sürecin en güzel motivasyon kaynaklarından olan teyzesinin biricikleri Hüma Eren ve Zümra Akpınar'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Esra Ensaroğlu

KISALTMALAR

ABC : Abakavir

ACE2 : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

ADA : Adenozin Deaminaz

AD TB : Akciğer Dışı Tüberküloz

AI : Attachment inhibitör (gp120 bağlanma inhibitörü)

AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)

Anti-HCV :Anti–Hepatitis C virus (Hepatit C virüsüne karşı antikor)

ARB : Aside Rezistan Basil (Asit Alkolle Boyasını Vermeyen Basil)

ART : Antiretroviral Tedavi

B=B : Belirlenemeyen = Bulaştırmayan

BACTEC 460 : BACTEC Radyometrik Sistem Model 460

BAL : Bronkoalveolar Lavaj

BCG : Bacille Calmette–Guerin

BIC : Biktegravir

BOS : Beyin-Omurilik Sıvısı

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CAB-LA : Long-acting Cabotegravir (Uzun etkili kabotegravir)

CAI : Capsid inhibitor (Kapsid inhibitörü)

CCR5 : C-C Kemokin Reseptörü Tip 5

CDC : Centers for Disease Control and Prevention (ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)

CFP-10 : Culture Filtrate Protein 10 (Kültür Filtrat Proteini-10)

CMV : Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)

COVID-19 : Koronavirüs hastalığı 2019

CRF : Circulating Recombinant Form (dolaşımdaki rekombinant form)

CRP: C-Reaktif Protein

CXCR4 : C-X-C Kemokin Reseptörü Tip 4

DC-SIGN : Dendritik hücre-spesifik ICAM-3 bağlayan non-integrin

DHHS : U.S. Department Of Health And Human Services (ABD Sağlık ve İnsan Servisleri)

DGT : Doğrudan gözetimli tedavi

DM : Diyabet mellitus

DOR : Doravirin

DRV/c : Darunavir/kobisistat

DRV/r : Darunavir/ritonavir

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DTG : Dolutegravir

E : Etambutol

EACS : European AIDS Clinical Society (Avrupa AIDS Klinik Derneği)

EFV : Efavirenz

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi)

Env: envelope

ESAT-6 : Early Secreted Antigenic Target-6 (Erken Sekrete Edilen Antijenik Hedef-6)

EVG : Elvitegravir

EZN : Ehrlich-Ziehl-Neelsen

FDA : U.S. Food and Drug Administration (ABD Gıda ve İlaç Dairesi)

FEV_1: Forced Expiratory Volume in one second (Zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi)

FI : Füzyon inhibitörü

FTC : Emtrisitabin

FVC: Forced Vital Capacity (Zorlu vital kapasite)

GALT : Gut-associated lymphoid tissues (Bağırsak ilişkili lenfoid doku)

gag : group-specific antigen

GİS: Gastrointestinal sistem

gp120 : Glikoprotein 120

gp160 : Glikoprotein 160

gp41 : Glikoprotein 41

gyrA/gyrB: DNA giraz A/B alt birimi genleri

H : İzoniazid

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (Yüksek etkili antiretroviral tedavi)

HBV : Hepatitis B virus (Hepatit B virüsü)

HBsAg : Hepatitis B Surface Antigen (Hepatit B yüzey antijeni)

HCV : Hepatitis C virus (Hepatit C virüsü)

HHV-8 : Human Herpesvirus 8 (İnsan herpes virüsü tip 8)

HIV RNA : HIV ribonükleik asit

HIV : Human Immunodeficiency Virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)

HT : Hipertansiyon

HTLV-III : Human T-Lymphotropic Virus Type III (İnsan T-lenfotropik virüs tip III)

IFN-γ : İnterferon-gama

İGST : İnterferon-gama salınım testi

IL-1: İnterlökin-1

IL-12: İnterlökin-12

INSTI : İntegraz Zincir Transfer İnhibitörleri

IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (İmmün yeniden yapılandırma inflamatuvar sendromu)

KAH : Koroner arter hastalığı

katG: Katalaz–peroksidaz enzimi geni

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KS : Kaposi sarkomu

KX : Kültür

LAM : Lipoarabinomannan

LAV : Lymphadenopathy-Associated Virus (Lenfadenopatiyle ilişkili virüs)

LPV/r : Lopinavir/ritonavir

LTBE : Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

LPA : Line Probe Assay (Çizgi prob testi)

MB/BacT : Mycobacteria/BacT Alert sistemi

MGIT : Mycobacterial Growth Indicator Tube (Mikobakteriyel büyüme gösterge tüpü)

MHC-I : Major Histocompatibility Complex Class I (Majör doku uyum kompleksi sınıf I)

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAAT : Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

nef : negative factor

NNRTI : Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

NRTI : Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

PAAG: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

PAI : Post-Attachment Inhibitör (CD4'e post-bağlanma inhibitörü)

PCP : Pneumocystis jirovecii pnömonisi

PCR : Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

PI : Proteaz İnhibitörleri

PML : Progresif Multifokal Lökoensefalopati

pol : polymerase

PrEP : Pre-exposure prophylaxis (Temas öncesi profilaksi)

PTLD: Post-TB Lung Disease (TB sonrası akciğer hastalığı)

R : Rifampisin

RAL : Raltegravir

RBT : Rifabutin

RD1 : Region of Difference 1 (Farklılık Bölgesi 1)

rev : regulator of virion expression

rpoB : RNA polymerase β subunit gene (RNA polimeraz β alt birimini kodlayan gen)

S : Spike

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SM : Streptomisin

SSS : Santral sinir sistemi

SVH : Serebrovasküler hastalık

TAF : Tenofovir alafenamid fumarat

TB : Tüberküloz

TDF : Tenofovir disoproksil fumarat

TDT : Tüberkülin Deri Testi

tat : trans-activator of transcription

Th1 : T helper 1

Th2 : T helper 2

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü-alfa

UNAIDS : Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı)

URF : Unique Recombinant Form (özgün rekombinant form)

USG : Ultrasonografi

vif : viral infectivity factor

vpr : viral protein R

vpu : viral protein U

XTC : Emtrisitabin veya Lamivudin

Z : Pirazinamid

ZDV : Zidovudin

3TC : Lamivudin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Eylemler ve HIV bulaş riskinin tahmini.....9
Tablo 2: CDC 2014 sınıflamasına göre HIV evrelemesi.....11
Tablo 3: CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri.....11
Tablo 4: Antiretroviral ilaçlar.....15
Tablo 5: Güncel kılavuzlar ve birinci seçenek ART.....16
Tablo 6: Türkiye'de 2019–2023 yılları arasındaki TB vakalarında HIV test durumu.....18
Tablo 7: Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri.....26
Tablo 8: Antitüberküloz ilaçlar ve dozları.....28
Tablo 9: Antitüberküloz ilaçlara bağlı minör yan etkiler ve tedavi önerileri.....29
Tablo 10: Antitüberküloz ilaçlara bağlı majör yan etki ve tedavi önerileri.....29
Tablo 11: TB sonrası akciğer hastalığı için önerilen ön tanımlar.....30
Tablo 12: Hastaların demografik verileri.....43
Tablo 13: Hastalarda eşlik eden durumlar.....45
Tablo 14: Hastaların tanı ve tedavi durumu.....48
Tablo 15: TB tanı yöntemleri, tanı durumu ve tutulum dağılımı.....50
Tablo 16: Antitüberküloz tedavi süresi ve ilaç ilişkili yan etkiler.....52
Tablo 17: Hastaların klinik sonlanımı ve sekel dağılımları.....53
Tablo 18: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....56
Tablo 19: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre tanı yöntemlerinin karşılaştırılması.....57
Tablo 20: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre TB tutulum yerleri.....58
Tablo 21: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre yan etki profili dağılımı.....59
Tablo 22: Sekel gelişimine göre demografik verilerin ve tanı durumunun dağılımı.....60
Tablo 23: Sekel gelişimine göre TB tutulum yeri, tanı yöntemleri ve yan etki dağılımı.....61
Tablo 24: Hastaların sosyodemografik ve eşlik eden durumlarının sağkalım ilişkisi.....63
Tablo 25: Hastaların tanı durumu ve tanı alma şeklinin sağkalım ilişkisi.....64
Tablo 26: Hastalarda TB tanı yöntemleri, TB tutulum bölgeleri ile sağkalım ilişkisi.....66
Tablo 27: COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi döneminde tanı alan hastaların demografik ve laboratuvar verileri, TB tanısı ve eşlik eden durumların dağılımı.....68
Tablo 28: COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi dönemindeki hastalarda tanı yöntemi, TB tutulum yeri ve sağkalımın karşılaştırılması.....70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HIV'in mikrobiyolojik yapısı.....6
Şekil 2: HIV yaşam döngüsü.....7
Şekil 3: HIV virolojik belirteçlerin saptanma zamanları 13
Şekil 4: HIV tanı algoritması.....14
Şekil 5: HIV doğrulama şeması.....14
Şekil 6: *M. tuberculosis*'in hücre duvarı yapısı.....19
Şekil 7: Kord faktörü 19
Şekil 8: TB granülomunun histolojik gelişimi 20
Şekil 9: TB klinik seyri.....22
Şekil 10: SARS-CoV-2'nin mikrobiyolojik yapısı 37
Şekil 11: COVID-19 ve TB'nin ortak belirtileri ve çoklu organ tutulumu.....39
Şekil 12: Hastaların $CD4^+$ T hücre sayılarına göre dağılımı.....46
Şekil 13: Hastaların $CD4^+$ T hücre oranlarına göre dağılımı 46
Şekil 14: AD TB tutulum bölgeleri 49
Şekil 15: Hastaların TDT endürasyon çapı boyut dağılımı.....51
Şekil 16: Hastaların ölüm nedenleri 54

ÖZET

EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU TANILI HASTALARDA TÜBERKÜLOZ SIKLIĞI, TEDAVİ SONUÇLARI, SEKEL VE MORTALİTE ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE COVID-19 İLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Tüberküloz (TB), Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan bireylerde her dönemde görülebilen, immünsupresyonun derinleşmesiyle sıklığı artan, yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli fırsatçı enfeksiyonlardandır. Her iki hastalığın tanı ve tedavi süreçleri, sağlık sistemi ve toplum sağlığı üzerinde büyük yük oluşturmaktadır. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemisi, sağlık sistemi üzerindeki bu yükü artırmıştır. Bu çalışmada, HIV/TB koenfeksiyon sıklığının belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, sekel gelişimi ve mortalite oranlarının analiz edilmesi, COVID-19 pandemisinin bu sonuçlara etkilerini göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2015 ile Ocak 2024 arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğimizde takip edilen HIV tanılı bireyler taranmış, aktif TB koenfeksiyonu saptanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile tedavi kayıtları hasta dosyaları ve dijital kayıt sistemlerinden elde edilmiştir. Ayrıca, COVID-19'un hasta yönetimi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, pandemi öncesi ve pandemi döneminde tanı alan olgular karşılaştırılmıştır.

Bulgular: HIV/TB koenfeksiyonu, 2.845 HIV ile yaşayan birey arasında 108 hastada (%3,8) saptandı. Hastaların %83'ü erkek, yaş ortalaması 42,4 yıl, $CD4^+$ T lenfosit ortalaması 130 hücre/mm^3'tü. TB tanısı olguların %38,9'unda bakteriyolojik olarak konuldu. En sık pulmoner TB (%50) tespit edilirken ekstrapulmoner TB içerisinde en sık santral sinir sistemi (SSS) TB (%17,6) ve TB lenfadenit (%15,7) saptandı. TB sonrası sekel hastaların %21,8'sinde gelişirken mortalite oranı %27,8'sinde belirlendi. Olguların %71,3'ü yatarak takip edildi; COVID-19

sonrası yatarak tanı alma oranı, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). SSS-TB tanısı, $CD4^+$ T lenfosit sayısı, Anti-HCV seropozitifliği ve malignite varlığı, mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: HIV/TB koenfeksiyonunda immün yetmezlik, hastalığın seyrini değiştirmekte ve kesin tanı oranlarını azaltmaktadır. Koenfeksiyon varlığında gözlenen sekel dağılımı, HIV'in immün yanıt üzerindeki çift yönlü etkisini yansıtmaktadır. HCV seropozitifliği ve malignitenin mortaliteyle olan ilişkisi, bu tanıları alan hastaların klinik yönetiminde daha dikkatli değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Pandemi döneminde artmış yatarak takip oranı ve SSS-TB sıklığı, bu dönemde tanıda gecikmeler ile sağlık hizmet sunumundaki geçici aksaklıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antiretroviral Tedavi, COVID-19, HIV, Koenfeksiyon, Mortalite, Sekel, Tüberküloz

ABSTRACT

PREVALENCE OF TUBERCULOSIS, TREATMENT OUTCOMES, SEQUELAE, AND MORTALITY AMONG PATIENTS DIAGNOSED WITH ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME AND THEIR RELATIONSHIP WITH COVID-19

Background: Tuberculosis (TB) remains one of the most important opportunistic infections among individuals living with the Human Immunodeficiency Virus (HIV), occurring at any stage of disease and increasing in frequency as immunosuppression progresses. Both diseases are associated with high morbidity and mortality, placing a significant burden on healthcare systems and public health. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has further aggravated this burden.

Materials and Methods: Individuals diagnosed with HIV and followed in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between January 2015 and January 2024 were screened, and those with active TB coinfection were retrospectively evaluated. Demographic characteristics, laboratory and radiological findings, and treatment data were obtained from patient files and digital hospital records. To assess the impact of the COVID-19 pandemic on clinical outcomes, cases diagnosed before and during the pandemic were compared.

Results: Among 2,845 people living with HIV (PLHIV), 108 patients (3.8%) had HIV/TB coinfection. Of these, 83% were male, with a mean age of 42.4 years and a mean $CD4^+$ T lymphocyte count of 130 cells/mm^3. Bacteriological confirmation of TB was achieved in 38.9% of cases. Pulmonary TB was the most frequent form (50%), while among extrapulmonary cases, the central nervous system (CNS) (17.6%) and lymph nodes (15.7%) were most commonly affected. Post-tuberculosis sequelae developed in 21.8% of patients, and overall mortality was 27.8%. Hospitalization was required in 71.3% of cases, with a significantly higher inpatient diagnosis rate during the COVID-19 period ($p<0.05$). CNS-TB diagnosis,

lower $CD4^+$ T lymphocyte count, anti-hepatitis C virus (anti-HCV) seropositivity, and malignancy were significantly associated with mortality.

Conclusion: In HIV/TB coinfection, immune deficiency modifies disease course and reduces diagnostic yield. The distribution of sequelae reflects the bidirectional impact of HIV on immune responses. Anti-HCV seropositivity and malignancy were notable predictors of mortality. Increased CNS-TB and inpatient diagnoses during the pandemic likely resulted from diagnostic delays and healthcare disruptions.

Keywords: Antiretroviral Therapy, Coinfection, COVID-19, HIV, Mortality, Sequelae, Tuberculosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1980'li yıllarda ilk kez tanımlanmasından bu yana Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)'na yol açan İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, küresel düzeyde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir. 2023 yılı sonunda, dünya genelinde yaklaşık 40 milyon kişinin HIV ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Aynı yıl içerisinde 1,3 milyon yeni HIV infeksiyonu tespit edilmiş ve HIV'e bağlı nedenlerle 630.000'e yakın kişi hayatını kaybetmiştir (1,2). Türkiye'de ise HIV enfeksiyonunun görünürlüğü ve tanı konulma oranları zamanla artmaktadır (3).

Tüberküloz (TB), önlenebilir ve tedavi edilebilir bir enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen, küresel düzeyde yüksek morbidite ve mortalite yükü oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre TB, 2019 yılına kadar tek bir enfeksiyöz etkene bağlı ölümlerin başlıca nedeni olmuştur; Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemisinin sürdüğü üç yıl boyunca bu konumunu geçici olarak yitirmiş, 2023 yılında yeniden birinci sıraya yükselmiştir. Dünya'da 2023 yılından itibaren TB'ye bağlı tahmini ölüm sayılarının 1,25 milyon olduğu, bunların 161.000'inin HIV ile yaşayan bireylerde görüldüğü bildirilmiştir. Her yıl dünya genelinde 10 milyondan fazla insanın TB hastalığına yakalandığı ve bu sayının 2021 yılından itibaren artış eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır (4).

Son yıllarda HIV ve TB'nin kontrolüne yönelik gösterilen çabalar COVID-19 pandemisinin küresel etkileriyle sekteye uğramıştır. DSÖ'nün 2021 küresel TB raporuna göre COVID-19 pandemisi, TB kontrolünde yıllardır kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirmiş ve TB hizmetlerinde ciddi aksamalara neden olmuştur (5). Türkiye'de ise COVID-19 pandemisinin etkisiyle TB tanılarında belirgin bir düşüş yaşanmış, 2021'den sonra TB vakalarında yeniden artış görülmüş, vaka sayısı 2023 yılında 9408'e ulaşmıştır (6).

TB, HIV ile yaşayan bireylerde en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyonlardan biri olup AIDS olgularının da başlıca ölüm nedenlerindendir (7). HIV ile yaşayan bireylerde TB gelişme riskinin HIV negatif bireylere kıyasla yaklaşık 14 kat yüksek olduğu ve TB'ye bağlı mortalitenin de daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir (8,9). Bu artmış risk ve mortalite yükü, hastalığın sonrasındaki dönemde bıraktığı kalıcı etkilerin de sistematik olarak ele alınmasını gerektirir. TB sonrası sekel kavramı, TB tedavisi tamamlandıktan sonra, önceki TB hastalığına

atfedilebilen kronik organ veya fonksiyon bozukluklarını ifade eder. Bu durum, yalnızca solunum sistemiyle sınırlı olmayıp nörolojik, genitoüriner ve hepatik sistemler gibi farklı organ gruplarını da etkileyebilir. Sistematik derlemeler, meta-analizler ve bazı prospektif kohort çalışmalarında, HIV ile yaşayan bireylerde sekel oranlarının HIV negatiflere kıyasla daha düşük olabileceği, bunun muhtemelen TB'ye karşı zayıflamış inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğunu öne sürerken (10–12), kesitsel ve saha temelli araştırmalar; HIV ile yaşayan bireylerde, özellikle pulmoner ve ekstrapulmoner sekellerin belirgin klinik yük oluşturduğunu göstermektedir (13–15). Türkiye'de ise HIV ile yaşayan bireylerde TB sonrası sekel sıklığını değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatür taramalarında, HIV ile yaşayan bireylerde TB sonrası sekel gelişimi konusundaki verilerin sınırlı, sonuçlarının çelişkili olduğu ve ülkemizde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışmanın bulunmadığı görülmüştür. Türkiye'deki HIV/TB koenfekte bireylerde sekel sıklığını ortaya koyarak, ileride yapılacak araştırmalar ve klinik yaklaşımlar için özgün bir veri kaynağı sağlamak amaçlamaktadır. Ayrıca, elde edilen bu veriler ışığında COVID-19 pandemisinin HIV/TB koenfekte bireylerde tanı, tedavi ve izlem süreçleri üzerindeki olası etkilerinin analiz edilmesi hedeflenmektedir. Bu tez çalışmasının temel amacı, HIV ile yaşayan bireylerde TB görülme sıklığını, tedavi başarısını, sekel oluşumunu ve mortalite oranlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONU

2.1.1. HIV Enfeksiyonunun Tarihçesi

HIV, ilk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yayımlanan bir bildiride tanımlanmıştır. New York ve Kaliforniya'da daha önce yalnızca ciddi immünsupresyon varlığında görülen *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) olgularının, genç erkeklerde görülme sıklığı bu yeni pandeminin ilk işareti olmuştur (16,17).

CDC, 1982 yılında bu tabloyu AIDS olarak tanımlamıştır. Hastalık erkek eşcinsellerde sık görülmesi nedeniyle yanlış tanımlamalarla anılmışsa da kısa sürede damar içi madde kullanıcıları, hemofili hastaları ve perinatal bulaş ile bebeklerin de etkilenmesi, HIV'in belli bir yaşam tarzıyla sınırlı olmadığını, geniş popülasyonları tehdit ettiğini ortaya koymuştur (18,19).

Hastalığın etkeni olan retrovirüs, 1983 yılında Fransız bilim insanları tarafından Lenfadenopati ilişkili virüs (LAV) (20), 1984'te ise ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından İnsan T-lenfotropik virüs tip III (HTLV-III) olarak isimlendirilmiştir. İki araştırma grubunun tanımladığı bu virüslerin aynı olduğu anlaşılmış ve 1986 yılında HIV terimi uluslararası literatüre girmiştir (21,22).

1985 yılında HIV antikorlarını saptayan ilk tanı yöntemi olan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanarak klinik kullanıma sunulmuştur (23). 1988 yılında DSÖ, HIV/AIDS konusunda farkındalık oluşturmak amacıyla 1 Aralık Dünya AIDS Günü olarak ilan etmiştir (24). 1994 yılında gebelerde zidovudin (ZDV) kullanımının vertikal geçişi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiş ve bu amaçla kullanımı önerilmiştir (25).

HIV tarihçesinde 1996 yılı önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu yıldan itibaren yüksek etkili antiretroviral tedavi (HAART) olarak bilinen kombinasyon tedavi yaklaşımları sayesinde HIV ilişkili morbidite ve mortalite oranlarında belirgin azalma sağlanmıştır (26,27).

2012 yılında, HIV enfeksiyonunun cinsel yolla bulaşını önlemeye yönelik temas öncesi profilaksi (PrEP), ABD FDA tarafından onaylanmıştır (26). 2016'da ise, HIV RNA düzeyi saptanamayacak kadar düşük olan bireylerin cinsel yolla HIV bulaştırmadığı ortaya konulmuş ve ''Belirlenemeyen = Bulaştırmayan (B = B)'' sloganıyla küresel düzeyde benimsenmiş ve rehberlere entegre edilmiştir (28).

Günümüzde HIV enfeksiyonu, zamanında tanı konulması ve düzenli antiretroviral tedavi (ART) uygulanması durumunda kronik bir hastalık haline gelmiştir. Etkin tedavi ile HIV ile yaşayan bireylerin yaşam süresi ve kalitesi, HIV negatif bireylere benzer düzeye ulaşabilmektedir. Ancak tüm ilerlemelerine rağmen, HIV enfeksiyonu hala önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (29–31).

2.1.2. HIV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS), 2023 yılı verilerine göre, dünya genelinde 39,9 milyon kişinin HIV ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Yeni enfekte olan birey sayısı yaklaşık 1,3 milyon olup, bu rakam 1995'e kıyasla %60 azalma göstermiştir. AIDS ile ilişkili nedenlerle gerçekleşen ölüm sayısı ise ART'nin etkisiyle 2004 yılından itibaren %70 gerilemiştir. HIV tanımlaması yapıldığı dönemden bu yana toplam 42,3 milyon kişi AIDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2).

Enfeksiyonun coğrafi dağılımı bölgesel farklılıklar göstermekte olup HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık üçte ikisi Sahra-altı Afrika bölgesindendir. Ancak bu bölgedeki yeni vaka sayılarında azalma gözlenirken, Orta Doğu, Kuzey Afrika, Doğu Avrupa ve Orta Asya gibi bölgelerde artış eğilimi mevcuttur. Özellikle erkeklerle seks yapan erkekler, seks işçileri, damar içi madde kullanıcıları ve trans bireyler gibi popülasyonlar, HIV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır ve 2022 itibarıyla yeni enfeksiyonların %55'i bu gruplarda görülmüştür (2,32).

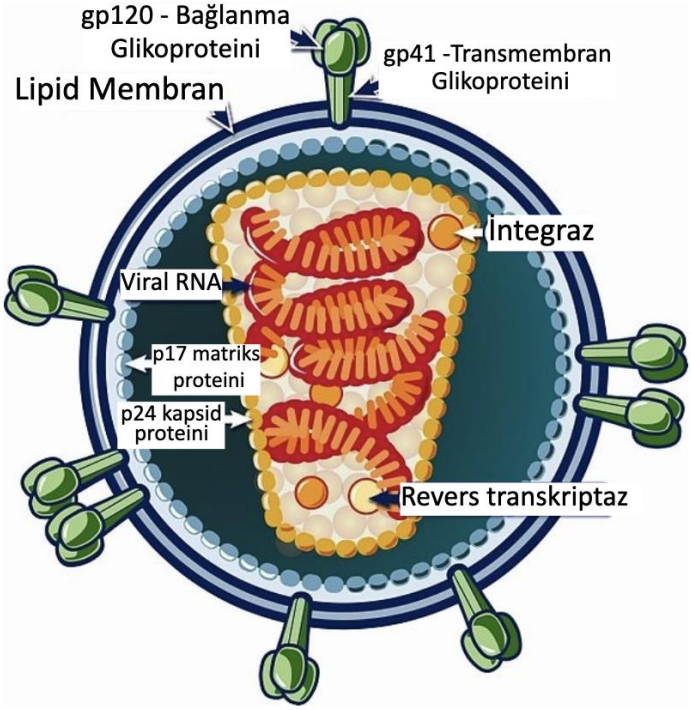
Türkiye'de ilk HIV vakası 1985 yılında saptanmıştır. Ülkemizdeki yıllık yeni vaka sayısı, özellikle 2000'li yıllardan sonra istikrarlı bir şekilde artış göstermiş, 2020 yılında 3.137 yeni HIV vakası ve 76 AIDS vakası tespit edilmişken, 2023 yılında 6.185 yeni HIV vakası ve 144 AIDS vakası bildirilmiştir. Kasım 2024 itibarıyla 45.835 HIV ile yaşayan birey ve 2.438 AIDS vakası kayıt altına alınmıştır (3).

2.1.3. HIV'in Yapısı, Mikrobiyolojik Özellikleri ve Replikasyon Döngüsü

HIV, Retroviridae ailesinin Lentivirus cinsine ait, zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı RNA genomu taşıyan bir retrovirüstür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki ana tipi tanımlanmıştır. HIV-1, küresel pandeminin ana sorumlusu olarak daha yüksek virulans, bulaştırıcılık ve replikasyon kapasitesine sahiptir. HIV-2 ise daha çok Batı Afrika'da sınırlı düzeyde görülür ve progresyonu genellikle daha yavaştır (33).

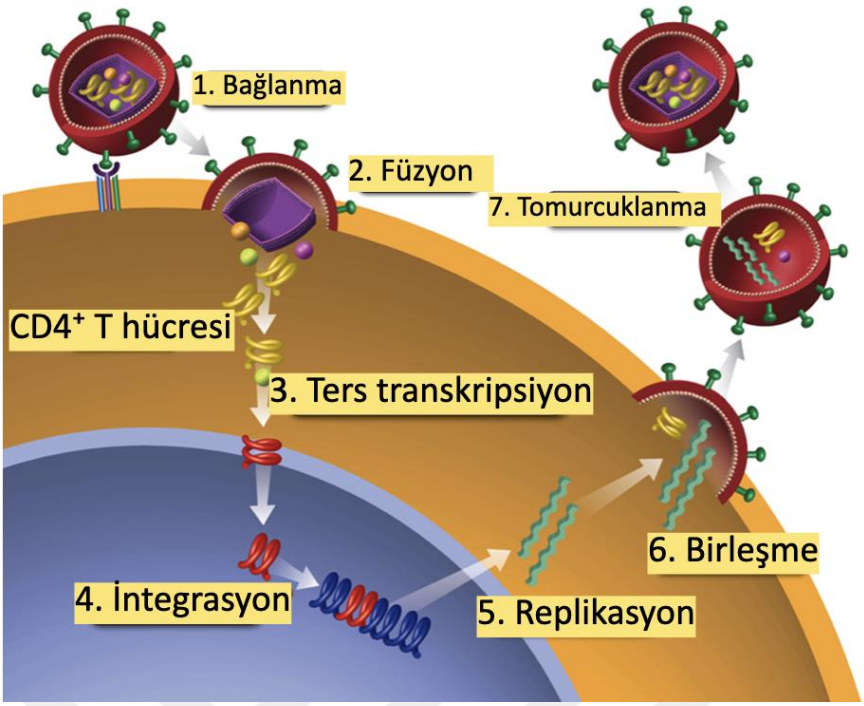
HIV, yüksek mutasyon oranı ve rekombinasyon kapasitesi nedeniyle son derece geniş bir genetik çeşitlilik sergiler. HIV-1, M (main), O (outlier), N (non-M, non-O) ve P olmak üzere dört büyük genetik gruba ayrılmaktadır (33). Küresel yayılımın ana sorumlusu grup M'dir. M grubu ayrıca 9 adet alt tipleri (A-K) ve bu alt tiplere ek olarak Circulating Recombinant Forms (CRF) ve Unique Recombinant Forms (URF) gibi çeşitli rekombinant formlar içerir. Alt tip dağılımı coğrafi olarak değişkenlik göstermekte olup (34), Türkiye'deki son veriler CRF'lerin baskın olduğunu, ardından B alt tipinin geldiğini göstermektedir (35).

Virion, yaklaşık 100-200 nm çapında sferik bir yapıya sahiptir. Genom, birbirinin kopyası olan iki adet yaklaşık 9.8 kb uzunluğunda tek iplikçikli RNA molekülünden oluşur. Bu RNA molekülleri, p24 kapsid proteini ile çevrelenerek konik kapsid yapısını oluşturur ve kapsid, dışta p17 matriks proteini ile desteklenir. HIV genomu**:** üç yapısal gen *gag* (group-specific antigen), *pol* (polymerase), *env* (envelope); iki düzenleyici gen *tat* (trans-activator of transcription), *rev* (regulator of virion expression); ve dört aksesuar gen *nef* (negative factor), *vif* (viral infectivity factor), *vpr* (viral protein R) ve *vpu* (viral protein U) olmak üzere toplam dokuz genden meydana gelir (33,36).



Şekil 1: HIV'in mikrobiyolojik yapısı

HIV'in replikasyon döngüsü, konak hücrede altı ana basamakta gerçekleşir. Glikoprotein 120 (gp120), Cluster of Differentiation 4 (CD4) sonrasında C-C Kemokin Reseptörü Tip 5 veya C-X-C Kemokin Reseptörü Tip 4 (CCR5/CXCR4) ko-reseptörlerine bağlanarak hücreye tutunur. Glikoprotein 41 (gp41), viral zar füzyonunu tetikleyerek hücreye girişi başlatır. Sitoplazmada viral kapsid çözünür ve viral RNA, revers transkriptaz enzimiyle çift sarmallı viral DNA'ya dönüştürülür. Bu DNA, integraz enzimi aracılığıyla konak hücre genomuna entegre edilir. Konak hücrenin RNA polimeraz II enzimi, proviral DNA'dan viral RNA sentezler. Yeni sentezlenen viral RNA'lar, Gag ve Gag-Pol poliproteinleriyle birleşerek hücre zarında toplanır. Env geni ürünü olan Glikoprotein 160 **(**gp160), endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında işlenerek gp120 ve gp41'e ayrılır ve hücre membranına taşınır. Yeni virüs partikülleri, konak hücre zarından tomurcuklanarak ayrılır ve olgunlaşma sürecine girer. Viral proteaz enzimi, Gag ve Gag-Pol poliproteinlerini keserek yapısal proteinleri oluşturur. Proteolitik kesim tamamlandığında, virüsün kapsid yapısı oluşur ve olgun hale gelir (Şekil 2) (33).



Şekil 2: HIV yaşam döngüsü

2.1.4. HIV Enfeksiyonunun Patogenezi

Enfeksiyonun başlangıç noktası, genital veya rektal mukozadır. Bu mukozal yüzeylerde epitelin hemen altında yer alan dendritik hücrelerinden Langerhans hücreleri, HIV'in ilk hedeflerindendir (37,38). Langerhans hücreleri, yüzeylerinde bulunan C-tipi lektin ailesinden Dendritic Cell-Spesific Intracelluler Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-integrin (DC-SIGN) reseptörü aracılığıyla HIV'in gp120 zarf glikoproteinini tanıyarak virüsün endositoz ile hücre içine alınmasını sağlar. Bu süreçte HIV, hücre içinde parçalanmayıp enfeksiyöz formunu koruyarak lenfoid dokulara taşınır (39). Lenfoid dokuda $CD4^+$ T lenfositlere, makrofajlara ve diğer antijen sunucu hücrelere ulaşır. Langerhans hücrelerinin $CD4^+$ T hücrelerle kurduğu immün sinaps benzeri yapılar, virüsün hücreler arası geçişini kolaylaştırır. Bu sayede enfeksiyon lokal odaktan sistemik faza geçer (33).

İmmün sistemin baskılanması, esas olarak $CD4^+$ T hücrelerinin doğrudan HIV aracılı apopitozu, enfeksiyon sonucu oluşan inflamasyon sonucu hücre ölümleri ve kronik immün aktivasyon nedeniyle gerçekleşir. Bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) gibi vücut bölgelerinde erken dönemde gerçekleşen hücre kaybı, mukozal bütünlüğün bozulmasına ve mikrobiyal translokasyona yol açarak inflamasyonu tetikler (40).

Enfeksiyon ilerledikçe $CD4^+$ T hücre sayısı azalır, CD4/CD8 hücre oranı bozulur ve fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlanır. HIV'in immün sistem üzerinde oluşturduğu bu çok yönlü baskı bağışıklık sisteminin giderek zayıflamasına, enfeksiyonun kronikleşmesine ve sonuçta AIDS'e geçişe kadar uzanır (41).

2.1.5. HIV Enfeksiyonunun Bulaş Yolları

HIV enfeksiyonun bulaşma şekli, hastalığın klinik seyri ve progresyon hızı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kan yoluyla edinilen enfeksiyonlarda, başlangıçtaki viral yük daha yüksek seyretme eğiliminde olup, bu durum hastalığın daha hızlı ilerlemesine neden olabilir. Buna karşılık, cinsel temas yoluyla bulaşan enfeksiyonlarda bu süre daha geniş aralıkta değişkenlik göstermektedir (42).

HIV bulaşı, enfekte bireylerle gerçekleşen korunmasız cinsel temaslar aracılığıyla, heteroseksüel veya homoseksüel bireylerde, anal, vajinal veya oral temas dahil olmak üzere tüm cinsel ilişki biçimleriyle mümkündür (43). Özellikle çok sayıda cinsel partneri olan, sık partner değiştiren bireyler veya cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü bulunanlarda risk artmaktadır (44,45).

ABD'de 1985 (46), Türkiye'de ise 1986 yılından itibaren tüm kan bağışları HIV-1 açısından taranmaya başlanmıştır (47). Buna karşın, damar içi madde kullanımın yaygın olduğu bireyler arasında ortak enjektör kullanımı, HIV'in kan yoluyla bulaşmasına neden olan riskli davranış olmaya devam etmektedir (48).

HIV, gebelik sürecinde, doğum eylemi sırasında ya da emzirme yoluyla bebeğe bulaşabilmektedir. ART kullanmayan HIV ile yaşayan gebelerde kümülatif bulaşma riski %15-45; emzirme ile bulaşma riski ise %5-20 oranında artmaktadır. Perinatal HIV enfeksiyonu, tanı testlerinin gebelik döneminde kullanılması, antiretroviral proflaksi uygulanması, planlanmış sezaryen, emzirmenin engellenmesi gibi önlemlerle önemli derecede azalmıştır. Avrupa ve ABD'de perinatal enfeksiyon oranı %1'in altına düşmüştür (44). Bulaşma yolları ve enfekte bir kaynağa maruziyet risk oranları Tablo 1'de gösterilmiştir (49).

Tablo 1: Eylemler ve HIV bulaş riskinin tahmini

Maruz Kalma Yolu		**Enfekte Bir Kaynağa Maruziyet Riski (10.000)**
Kan yolu	Kan nakli	9000 (9/10)
	Enjeksiyon iğne paylaşımı	67 (1/150)
	Perkütan iğne batması	23 (1/435)
	Mukozanın kanla teması	10 (1/1000)
Cinsel yol	Alıcı anal ilişki	138 (1/72)
	Anal ilişkiye girme	11 (1/900)
	Kadında penil-vajinal ilişki	8 (1/1250)
	Erkekte penil-vajinal ilişki	4 (1/2500)
	Oral ilişki	0-4
Isırma, tükürme, vücut sıvılarının sıçraması (semen, tükürük dahil), seks oyuncaklarını paylaşma		İhmal Edilebilir

HIV enfeksiyonunun bulaşma yolları tanımlıdır ve aşağıda belirtilen gündelik veya sosyal temaslarla bulaşmamaktadır.

- El sıkışma, yanaktan öpüşme, sarılma gibi sosyal temaslar
- HIV ile yaşayan bireylerin giysilerini, havlusunu veya eşyalarını kullanma
- Ortak tabak, çatal-kaşık, bardak ya da yiyecek paylaşımı
- Ortak tuvalet, banyo gibi yaşam alanlarının kullanılması
- Telefon, kapı kolu, asansör düğmesi gibi ortak eşya ve yüzeylerle temas
- Öksürük, hapşırık, tükürük, ter, gözyaşı (kan içermeyen) gibi HIV içermeyen veya düşük konsantrasyonlarda virüs içeren vücut sıvılarıyla temas etmek
- Sivrisinek ve diğer kan emici böceklerin sokmasıyla HIV bulaşmadığı, kontrollü bilimsel çalışmalarla kanıtlanmıştır (44,48,50,51).

2.1.6. HIV Enfeksiyonunun Klinik Seyri

HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde, klinik ve immünolojik olarak birbirini izleyen üç temel klinik seyirde ilerleme eğilimindedir. Bunlar; akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon ve AIDS olarak sınıflandırılmaktadır. Evrelerin her biri, HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki

progresif etkilerine ve konağın immün yanıtına bağlı özgül klinik bulgular ve laboratuvar parametreleriyle karakterizedir (52,53).

Akut HIV Enfeksiyonu: HIV'in vücuda girmesini takiben ortaya çıkan ilk evre, akut HIV enfeksiyonu olarak tanımlanır ve serokonversiyon süreciyle birlikte erken dönem enfeksiyonu kapsar. Virüs bu dönemde hızlı replikasyon gösterir, buna bağlı olarak plazma HIV RNA düzeyleri genellikle 1 milyon kopya/mL'nin üzerine çıkar. Bu yoğun viremiye paralel olarak $CD4^+$ T lenfositlerinde belirgin bir düşüş izlenir. Akut evrede görülen semptomlar çoğunlukla özgül olmayan, grip benzeri klinik bulgularla karakterizedir. Konak bağışıklık yanıtı gelişmeye başladıkça viral yük düşer ve viral set-point olarak adlandırılan sabit viremi düzeyi oluşur. Viral set-point, hastalığın ilerleyiş hızı açısından prognostik öneme sahiptir.

Primer HIV enfeksiyonu, aşağıdaki dört kriterin birlikte bulunmasıyla tanımlanır:

- Son 6 hafta içinde yüksek riskli maruziyet
- Plazmada virüsün saptanabilir olması, yani HIV RNA ve/veya p24 antijeninin pozitif bulunması
- Başlangıçta negatif veya belirsiz olan anti-HIV antikor testinin pozitifleşmesi
- Klinik semptomların bulunması veya bulunmamasıdır (54).

Kronik HIV Enfeksiyonu: Serokonversiyonun tamamlanmasını takiben viral replikasyon dengelenmeye başlar ve çoğunlukla asemptomatik olan kronik evreye geçer. Bu evrede, ayrıca erken semptomatik enfeksiyon olarak tanımlanan CDC kategori B belirtileri görülebilmektedir. Virüs bu dönemde de çoğalmayı sürdürmekte ve immün hasara yol açmaktadır.

İleri Evre Enfeksiyon (AIDS): ART başlanmayan bireylerde, enfeksiyonun edinilmesini takiben ortalama 8-10 yıl içinde bağışıklık sisteminde ilerleyici bozulma meydana gelir. $CD4^+$ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm^3'ün altına düşmesi veya CDC kategori C hastalıklarının görüldüğü bu evrede viral yük genellikle yüksektir ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı duyarlılık belirgin artmıştır.

CDC 2014 sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun hem $CD4^+$ T lenfosit sayısı hem de klinik bulgulara göre evrelemesi Tablo 2'te gösterilmiştir (55).

Tablo 2: CDC 2014 sınıflamasına göre HIV evrelemesi

Evre	AIDS Tanımlayıcı Hastalık	$CD4^+$ T Lenfosit Sayısı / Oranı
0	Yok	Son 180 gün içinde serokonversiyon
1	Yok	≥500 hücre/mm³ veya ≥%29
2	Yok	200–499 hücre/mm³ veya %14–28
3	Var (AIDS)	<200 hücre/mm³ veya <%14
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

Klinik tabloya göre A (asemptomatik veya persistan lenfadenopati), B (HIV ile ilişkili ancak AIDS tanımlayıcı olmayan hastalıklar) ve C (AIDS tanımlayıcı hastalıklar) olmak üzere HIV enfeksiyonunda üç kategori tanımlanır (56) (Tablo 3).

Tablo 3: CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri

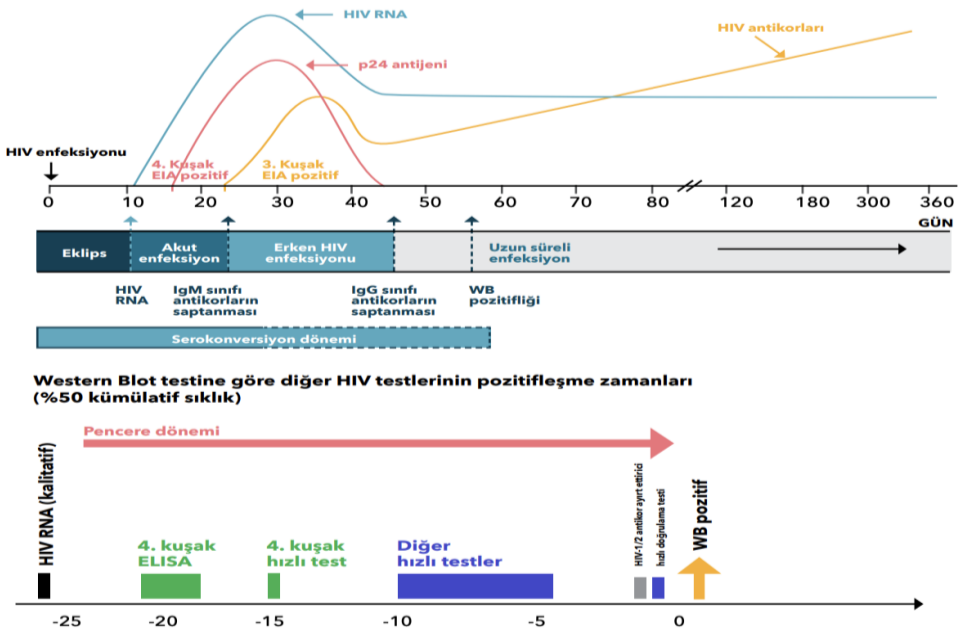
Kategori A Asemptomatik HIV enfeksiyonu	
Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu	Persistan jeneralize lenfadenopati
Kategori B Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya karsinoma in situ » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefageal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti » HIV ile ilişkili ensefalopati	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı *Mycobacterium avium complex* veya *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » PCP pnömonisi

» Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özofajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	» Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) » Tekrarlayan Salmonella sepsisi » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

2.1.7. HIV Enfeksiyonunda Tanı

HIV enfeksiyonunun tanısında kullanılan virüse özgü laboratuvar testlerinde HIV antijeni, HIV'e özgü antikorlar ve HIV nükleik asidi yer almaktadır. Enfeksiyonun ilk fazı, yaklaşık 10 gün süren ''eklips dönemi''dir ve bu sürede tanı testleri kanda tespit edilebilir düzeylere ulaşamaz.

HIV RNA düzeyleri genellikle enfeksiyonun 10. gününden itibaren nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) aracılığıyla saptanabilir hale gelir. Bu evreyi takiben, p24 antijeni de çoğunlukla 4-10 gün içinde yeni nesil antijen testleriyle tespit edilebilir düzeylere ulaşır. Enfeksiyon ilerlemesiyle HIV'e özgül antikorların üretimi başlar. Üretilen antikorlar, viral antijenlere bağlanarak kandaki serbest HIV antijen düzeylerinin azalmasına neden olur. Bu nedenle HIV antijenlerine yönelik testlerin tanısal duyarlılığı, enfeksiyonun yaklaşık üçüncü haftasından itibaren azalırken; HIV'e özgü antikorlar ortalama ikinci ve üçüncü haftalar arasında serolojik yöntemlerle tespit edilebilir (Şekil 3) (44).

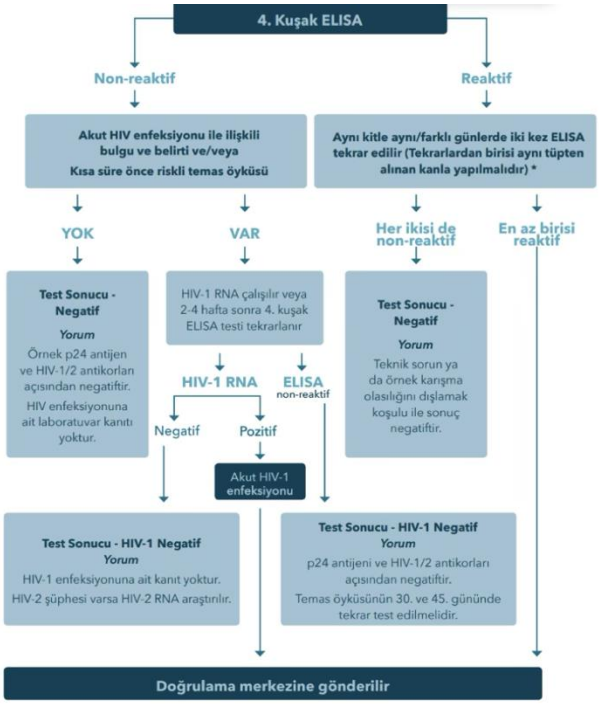


Şekil 3: HIV virolojik belirteçlerin saptanma zamanları

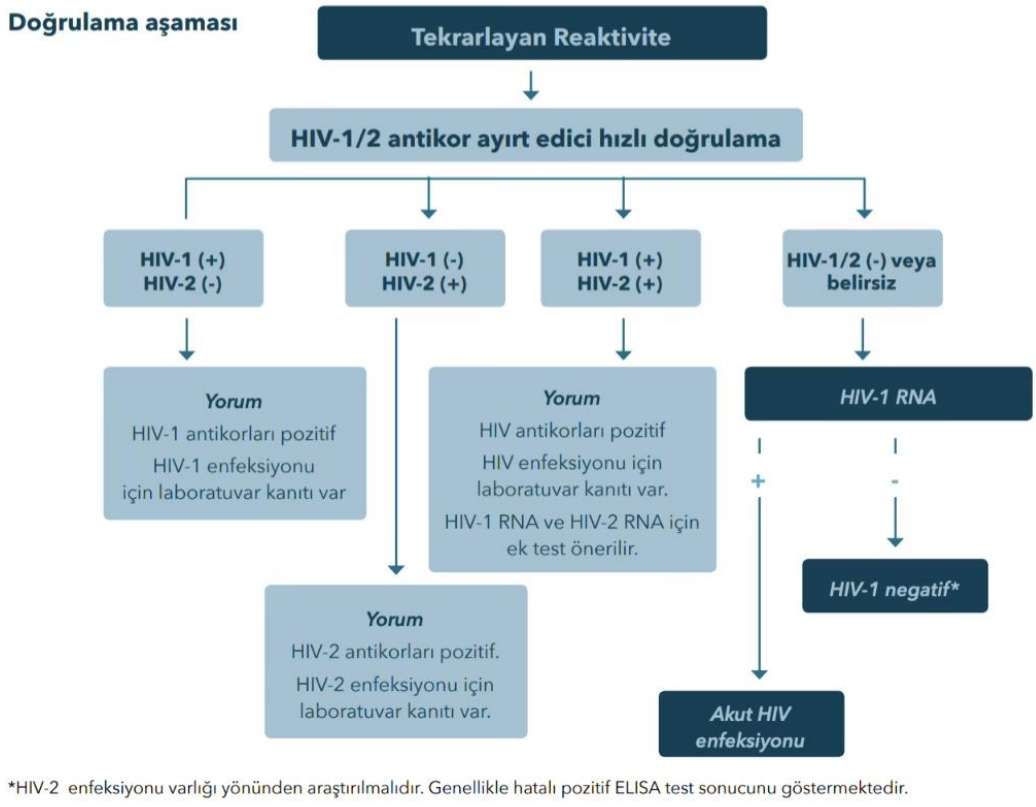
HIV tanısında kullanılan testler, algoritmadaki yerleri ve hedefledikleri tanısal basamaklara göre üç ana gruba ayrılmaktadır. Bu testler, tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 testleri, doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 Ayırt Edici Antikor Testleri ve HIV-1/HIV-2 NAAT' dir.

Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 testleri, hem HIV-1 p24 antijenini hem de HIV-1 ve HIV-2 ye özgü antikorları eşzamanlı olarak saptayabilme özelliğine sahip, ilk basamakta kullanılan 4. kuşak ELISA testleridir. Tarama testlerinin pozitif bulunması durumunda, tanının kesinleştirilmesi amacıyla ileri doğrulama testlerine geçilir (Şekil 4) (44).

Doğrulama Amaçlı HIV-1/HIV-2 Ayırt Edici Antikor Testleri, güncel tanı algoritmasına göre, tarama testleriyle elde edilen reaktif sonuçların, HIV-1 ve HIV-2 ayrımını yapabilen doğrulayıcı testlerdir. Bu amaçla Geenius ™ HIV 1/2 Supplemental Assay, 2014 yılında CDC tarafından önerilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Testin hızlı sonuç vermesi, otomatize bir sistemle yorumlanabilmesi ve belirsiz sonuç oranının düşük olması başlıca avantajlarıdır. Geenius ™ sistemi, HIV-1'e özgü gp160, gp41, gp31, p24 ile HIV-2'ye özgü gp36 ve gp140 antijenlerini içeren nitroselüloz şeritlere dayalı olarak çalışır. HIV-1 enfeksiyonunun doğrulanması, gp41 ve gp160'ın aynı anda veya ikisinden birinin pozitifliğiyle beraber bir HIV-1 spesifik bandın da pozitif olmasıyla tanımlanır. HIV-2 enfeksiyonu ise gp36 ve gp140 bantlarının her ikisinin birden pozitif olmasıyla tanımlanır (Şekil 5) (44).



Şekil 4: HIV tanı algoritması



Şekil 5: HIV doğrulama şeması

2.1.8. HIV'de Antiretroviral Tedavi

ART'nin temel amacı, HIV ile yaşayan bireylerde enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltarak yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu hedef, plazmadaki HIV RNA düzeyinin saptanabilirin altına indirilmesi ve bu baskının sürdürülmesiyle sağlanır. Etkin virolojik kontrol, $CD4^+$ T lenfosit düzeylerinin artışını ve bağışıklık yanıtlarının güçlenmesini, kardiyovasküler, nörolojik ve metabolik sistemler başta olmak üzere birçok sistemin HIV ilişkili kronik inflamatuvar hasarından bireyin korunmasını sağlar (44,57).

Tedaviye başlamadan önce mutlaka ayrıntılı bir tıbbi öykü ve fizik muayene, komorbidite ve koenfeksiyon taramaları, gebelik durumu ve hastanın kullandığı ilaçlarla olası ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Önerilen başlıca testler arasında $CD4^+$ T lenfosit sayısı, plazma HIV RNA düzeyi, HIV'e yönelik genotipik direnç testi, hepatit serolojisi, TB açısından hastanın değerlendirilmesi, renal fonksiyon testleri, hepatik enzim düzeyi, tam kan sayımı, lipid profili, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi ve abakavir içeren tedavi planlanıyorsa HLA-B*5701 allel taraması yapılmalıdır (44). Klinik ve virolojik değerlendirmeler sonrasında seçilen antiretroviral rejimi oluşturan, HIV replikasyon döngüsünün farklı basamaklarını hedef alan ilaçlar, dokuz ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 4)(58).

Tablo 4: Antiretroviral ilaçlar

Sınıf	İlaçlar
Nükleozid/Nükleotid Ters Transkriptaz İnhibitörleri	Abakavir, Didanozin, Emtrisitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir disoproksil fumarat, Tenofovir alafenamid fumarat, Zidovudin
Nonnükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörleri	Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin
Proteaz İnhibitörleri	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, İndinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Sakinavir, Tipranavir
İntegraz Zincir Transfer İnhibitörleri	Elvitegravir, Raltegravir, Dolutegravir, Kabotegravir, Biktegravir,
Füzyon İnhibitörü	Enfuvirtid
CCR5 Antagonisti	Maravirok
CD4 Post-Eklenme İnhibitörü	İbalizumab
gp120 Bağlanma İnhibitörü	Fostemsavir
Kapsid İnhibitörü	Lenakapavir

HIV enfeksiyonunun başlangıç tedavisinde güncel uluslararası rehberler, yüksek genetik bariyere sahip, iyi tolere edilen iki NRTI + INSTI temelli üçlü kombinasyonları önermektedir. Ayrıca ikili tedavi rejimi de uygun olgularda primer seçenek olarak kabul etmektedir. Abakavir bazlı rejimler ise HLA B*5701 negatif bireylerde ve belirli klinik koşullarda alternatif olarak tercih edilebilmektedir (54,57). DSÖ 2025 rehberi, European AIDS Clinical Society Guidelines (EACS) 2024 ve U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) 2024 klavuzları, Türkiye HIV/AIDS 2024 Tanı ve Tedavi Rehberinin ilk basamak tedavi önerileri Tablo 5'te gösterilmiştir (44,57-59).

Tablo 5: Güncel kılavuzlar ve birinci seçenek ART

HIV/AIDS EL KİTABI 2024	**DHHS 2024**	**EACS 2024**	**DSÖ 2025**
2 NRTI + INSTI BIC/FTC/TAF DTG/FTC/TAF veya TDF 1 NRTI + INSTI DTG+3TC 2 NRTI +NNRTI DOR+XTC veya DOR/TDF/3TC	2 NRTI + INSTI BIC/FTC/TAF DTG + (FTC veya 3TC) + (TDF veya TAF) 1 NRTI + INSTI DTG/3TC CAB-LA ile PrEP, INSTI direnç testi çıkana dek DRV/c veya DRV/r + (TAF veya TDF) + (FTC veya 3TC)	2 NRTI + INSTI BIC/FTC/TAF DTG + TAF/ FTC veya TDF/XTC 1 NRTI + INSTI XTC+DTG veya 3TC/DTG 2 NRTI + NNRTI DOR +TAF/FTC veya TDF/XTC DOR/TDF/3TC	2 NRTI + INSTI DTG + 3TC (veya FTC) + TDF

Kısaltmalar: 3TC: Lamivudin, BIC: Biktegravir, CAB-LA: Cabotegravir Long-Acting, DHHS: U.S. Department of Health and Human Services, DOR: Doravirin, DRV/c: Darunavir/Kobisistat, DRV/r: Darunavir/Ritonavir, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, DTG: Dolutegravir, EACS: European AIDS Clinical Society, FTC: Emtrisitabin, INSTI: İntegraz zincir transfer inhibitörü, NNRTI: Non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörü, NRTI: Nükleoz(t)id ters transkriptaz inhibitörü, PI: Proteaz inhibitörü, PrEP: Temas öncesi profilaksi, TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat, TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat, XTC: Emtrisitabin veya Lamivudin için genel gösterim (FTC ya da 3TC).

2.2. TÜBERKÜLOZ

2.2.1. Tüberkülozun Tarihçesi

TB, insanlık tarihi boyunca bilinen en eski enfeksiyon hastalıklarından biridir. Moleküler evrim analizleri, *Mycobacterium* cinsine ait türlerin yaklaşık üç milyon yıl önce ortaya çıktığını göstermektedir. Zaman içinde insanlara özgü hale gelen *M. tuberculosis,* baskın tür haline gelmiş ve günümüzdeki epidemiyolojik tabloyu belirlemiştir (60).

TB'nin antik dönemlere uzanan varlığı, milattan önce (M.Ö.) 1000 yılına tarihlenen Mısır mumyalarında saptanan osteolojik lezyonlarla belgelenmiş; vertebral kollaps ve kifotik deformite ile karakterize Pott hastalığına ait bulgular tanımlanmıştır (61). Hipokrat (M.Ö. 460-370), ise hastalığı 'phthisis' olarak adlandırmış ve genellikle genç bireylerde görüldüğünü vurgulamıştır (62).

Orta Çağ'da hastalık, halk arasında 'kral hastalığı' olarak anılmış ve dönemin toplumsal inanışları çerçevesinde mistik anlamlar yüklenmiştir. 18. ve 19. yüzyıllarda ise 'beyaz veba' ve 'ince hastalık' gibi terimlerle tanımlanmış, özellikle yoksul kesimleri etkileyen ve yüksek mortaliteye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (63).

24 Mart 1882 tarihinde Robert Koch'un *M. tuberculosis'*i mikroskop altında izole etmesi, TB etiyolojisinin açığa kavuşmasını sağlamış ve kendisine 1905 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (64). Aynı dönemde, *M. bovis* suşunun zayıflatılması ile geliştirilen Bacille Calmette – Guerin (BCG) aşısı 1921 yılından itibaren koruyucu bağışıklamada kullanılmaya başlanmıştır (65).

TB tedavisinde ilk etkili ajan olan streptomisin 1944'te kullanıma girmiş, ardından izoniazid, pirazinamid, etambutol ve rifampisin gibi antitüberküloz ilaçlar keşfedilmiştir. Bu ilaçların kombinasyonlarıyla geliştirilen çoklu ilaç tedavi protokolleri, başarı oranlarını önemli ölçüde artırmıştır (63).

1974 yılında tanımlanan ve daha sonra DSÖ tarafından yaygınlaştırılan doğrudan gözetimli tedavi (DGT) stratejisi günümüzde hale TB kontrol programlarının temelini oluşturmaktadır (66). DSÖ, TB basilinin Robert Koch tarafından tanımlandığı 24 Mart tarihini, 1996 yılında 'Dünya Tüberküloz Günü' olarak ilan etmiştir (67).

2.2.2. Tüberkülozun Epidemiyolojisi

DSÖ'nün en güncel verileri, TB'nin hala yüksek insidans ve mortaliteye sahip olduğunu ve küresel düzeyde ciddi bir yük oluşturduğunu göstermektedir. Küresel ölçekte TB insidansı 2023 yılı için 100.000 kişide yaklaşık 134 vaka olarak hesaplanmış, aynı yıl içinde TB nedeniyle yaşamını yitiren kişi sayısı 1,25 milyon olarak bildirilmiştir (68). TB, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek sıklıkta görülmekte olup tüm olguların %87'si yalnızca 30 ülkenin sınırları içerisinde yoğunlaşmaktadır. Bölgesel dağılıma bakıldığında en yüksek olgu sayısı Güneydoğu Asya (%45), Afrika (%24) ve Batı Pasifik (%17)'te saptanmıştır (4).

Türkiye'ye ait en güncel verilere göre 2023 yılı itibarıyla TB insidansı 100.000 kişi başına 13 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde yıllara göre TB vaka sayıları ve HIV testi durumu Tablo 6'da gösterilmiştir (6).

Tablo 6: Türkiye'de 2019–2023 yılları arasındaki TB vakalarında HIV test durumu

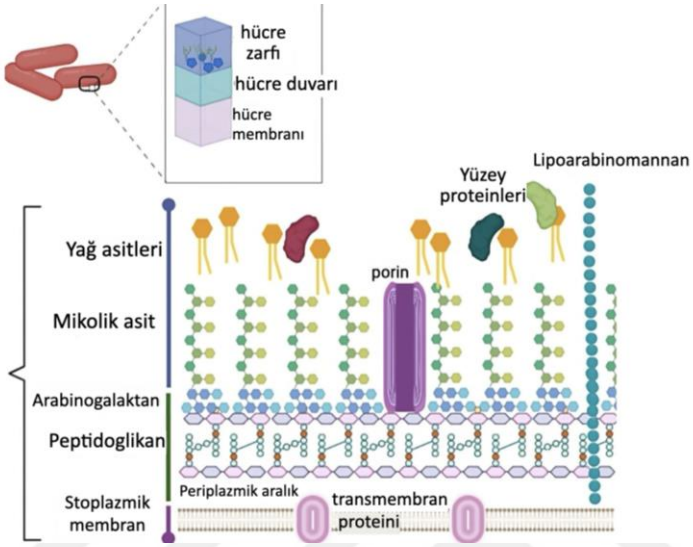
Yıl	Toplam TB Vakası (N)	HIV Testi Yapılan Vaka (N)	HIV Testi Yapılanların Oranı (%)	HIV Pozitif (N)	**HIV Pozitiflik Oranı (%) ***
2019	11.247	8.814	78,4	104	1,2
2020	8.830	7.062	80,0	83	1,2
2021	9.047	7.249	80,1	85	1,2
2022	9.723	7.860	80,8	123	1,6
2023	9.408	7.849	83,4	104	1,3

2.2.3. *Mycobacterium tuberculosis'in* Mikrobiyolojik Özellikleri

Mikobakteriler, *Actinomycetales* takımı, *Mycobacteriaceae* familyasına ait olan, hareketsiz, sporsuz, aside dirençli ve yavaş çoğalan bakterilerdir. Morfolojik olarak çomak formunda olup, pleomorfik özellik gösterebilirler. Boyutları genellikle 1–4 µm uzunluğunda ve 0.3–0.6 µm çapındadır (69).

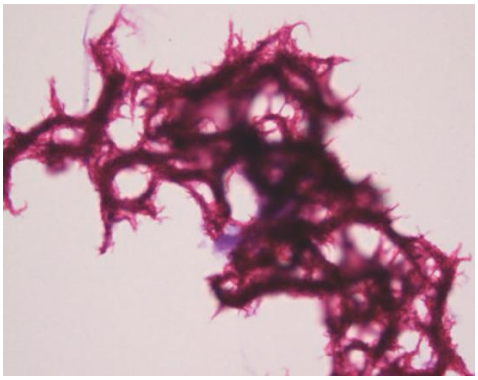
Klinik açıdan önemli olan *M. tuberculosis* kompleksi, insanlarda ve bazı hayvan türlerinde enfeksiyon oluşturabilen *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. canettii, M. pinnipedii, M. shottsii, M. orygis, M. caprae* ve *M. microti* olmak üzere dokuz farklı mikobakteri türünü içermektedir. Kompleksin üyeleri arasında insan enfeksiyonlarından sorumlu temel patojen *M. tuberculosis* olup, bilinen tek doğal rezervuarı insandır (69).

Mikobakterilerin ayırt edici yapısal özelliği, hücre duvarlarının yüksek lipit içeriğidir. Bu kompleks yapı; peptidoglikan, arabinogalaktan, mikolik asit ve lipoarabinomannan (LAM) gibi farklı bileşenlerden oluşur. *M. tuberculosis*'in hücre zarfında bulunan 2-alkil, 3-hidroksi yapısındaki 60–90 karbon atomu içeren uzun zincirli yağ asitleri olan mikolik asitler, bu türün yapısal özgünlüğünün temel belirleyicilerindendir (Şekil 6) (70).



Şekil 6: *M. tuberculosis'in* hücre duvarı yapısı

M. tuberculosis, zorunlu aerobik ve fakültatif intrasellüler yaşam özelliği gösterir, aside ve alkole karşı dirençli olmasıyla dikkat çeker. Hücre duvarındaki yüksek lipit içeriği nedeniyle konvansiyonel boyalarla yeterli şekilde boyanamaz; bu nedenle tanımlanmasında Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi tercih edilir. Kültürde izolasyonu amacıyla albümin içeriği bulunan agar bazlı ortamlarda, kaba yapılı, pigmentsiz ve tipik "kordonlu" koloni morfolojisiyle tanınır (Şekil 7) (71) (75).

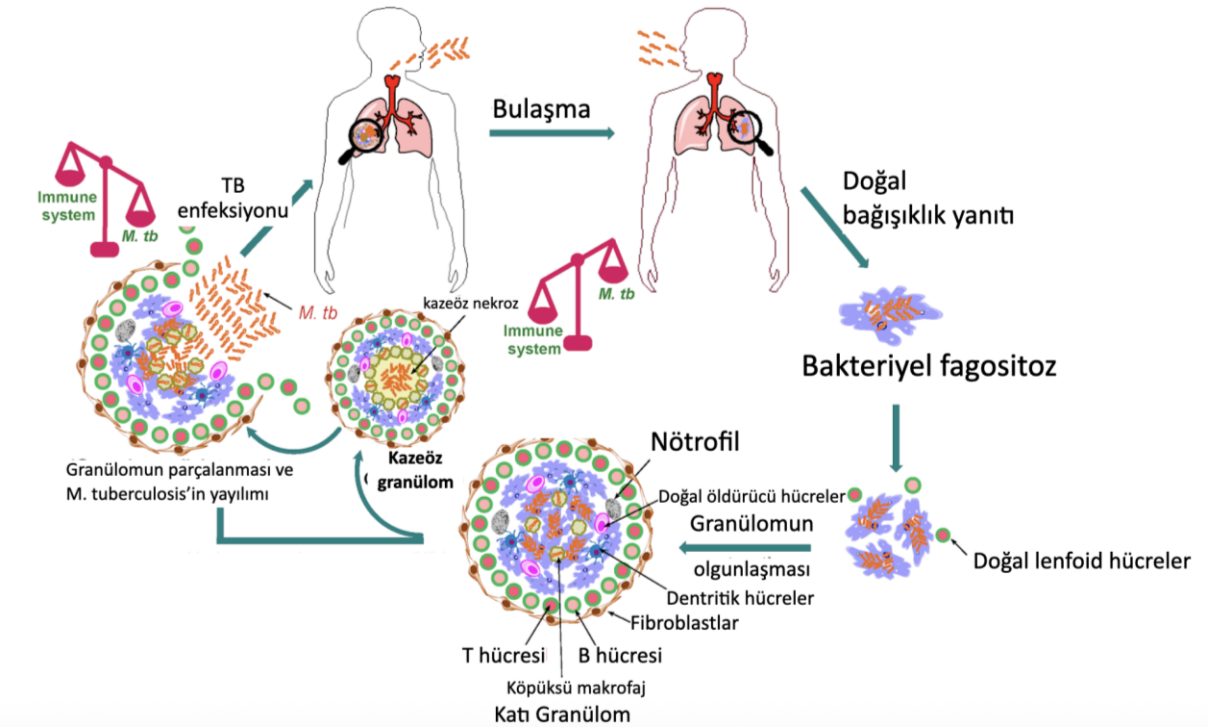


Şekil 7: Kord faktörü

2.2.4. Tüberkülozun Patogenezi

M. tuberculosis, genellikle aktif TB'li bireylerin ortama saçtıkları damlacık çekirdeklerinin solunmasıyla başlar. Bu aerosollerin çoğu üst solunum yollarında mukosiliyer temizlik mekanizmalarıyla uzaklaştırılırken, küçük bir kısmı alveollere ulaşır. Alveolar düzeye inen basiller, makrofajlar tarafından fagosite edilir. Konak savunma yanıtı yeterli düzeydeyse, fagosite edilen basiller yok edilir ya da enfeksiyon asemptomatik bir seyirle sınırlanır. Ancak bağışıklık yanıtı zayıf kaldığında, basiller makrofajlar içerisinde çoğalmaya devam eder ve enfeksiyon progresyon gösterir (72).

Erken dönemde lizise uğrayan makrofajlardan salınan basiller, çevre dokuda kemotaktik sinyaller aracılığıyla inflamatuvar hücrelerin göçünü uyarır. Monositler, lenfositler ve diğer bağışıklık hücreleri olay yerine yönelerek granülom yapısını oluşturur. Granülomun merkezinde makrofajlar ve epiteloid hücreler, çevresinde ise T lenfositler yer alır ve merkezindeki kazeöz içeriğin likefiye yapısı, damar ve bronş duvarlarını tahrip ederek kaviteleşmeye yol açar. Bu da yüksek basil yükünün hava yoluyla akciğerin diğer bölgelerine ve çevreye yayılmasını kolaylaştırır (Şekil 8) (72).



Şekil 8: TB granülomunun histolojik gelişimi

Enfeksiyon ilerledikçe makrofajlar tarafından salgılanan İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-12 (IL-12) ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α) gibi sitokinler, doğal öldürücü hücreleri ve $CD4^+$ T hücrelerini aktive ederek İnterferon-gamma (IFN-γ) salınımını tetikler. IFN-γ, makrofajların mikrobisidal kapasitesini artırır ve antijen sunumunu güçlendirir. Bu hücresel bağışıklık yanıtı enfeksiyonun kontrolünde temel rol oynar. Ancak *M. tuberculosis*, T helper 1 (Th1) ağırlıklı yanıtı baskılayan ve T helper 2 (Th2) yönelimini artıran çeşitli moleküler yollarla bu süreci bozmaya çalışır. Özellikle IFN-γ sinyal iletimini kesintiye uğratan mekanizmalar, özgül bağışıklığın etkinliğini azaltır. Sonuç olarak, yeterli hücresel yanıtın oluşamadığı bireylerde, etkisiz antikor temelli bağışıklık devreye girer ve bu durum enfeksiyonun kontrolünü daha da zorlaştırır (73).

2.2.5. Tüberkülozun Bulaşma Yolları

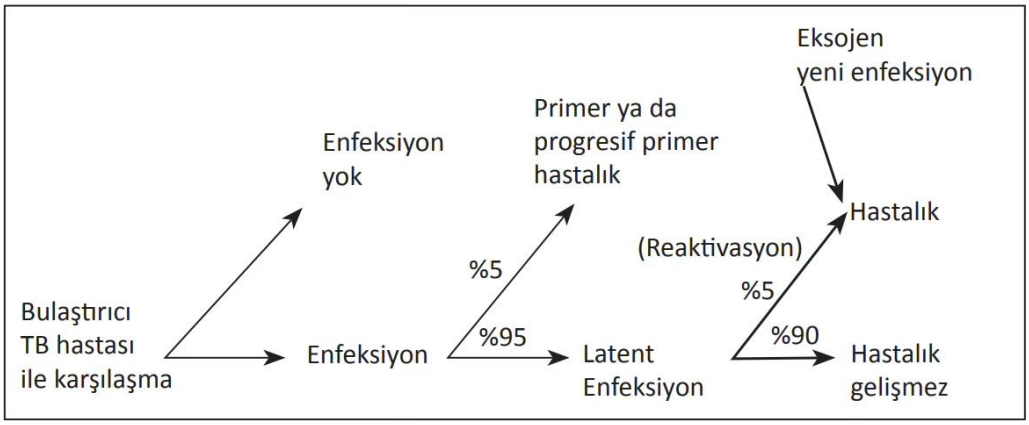
TB bulaşı, esas olarak canlı *M. tuberculosis* içeren damlacık çekirdeklerinin inhalasyonudur. Damlacık çekirdeklerinin çapı büyüdükçe yerçekimi etkisiyle çökme hızları artarken, çap küçüldükçe alveolar bölgeye ulaştıktan sonra orada kalma olasılıkları azalır. Enfeksiyona neden olabilen partiküller genellikle 1–5 mikron çapında olup, bu boyuttaki damlacık çekirdekleri çevre havasında uzun süre askıda kalabilir. Aktif TB'si bulunan bireylerin öksürme, hapşırma, yüksek sesle konuşma ya da şarkı söylemesi, basil saçılımına neden olabilir (74).

TB hastalarında bulaştırıcılık potansiyeli; hastalığın lokalizasyonu, hastaya ve bakteriye ait faktörler ile enfeksiyonun klinik evresine bağlıdır. Akciğer, bronş ve larinks TB bulaştırıcılık açısından ön plandadır. Özellikle balgam yaymasında aside dirençli basil (ARB) pozitifliği gösteren ve kavitesi olan hastalar en yüksek bulaştırıcılık riskini taşır. Ancak yayma negatif olgular da bulaştırıcılık yönünden tamamen risksiz değildir (74).

Etkin antitüberküloz tedavi ile bulaştırıcılığın hızla azaldığı gösterilmiştir; çoğu olguda bulaştırıcılık, tedavi başlangıcından itibaren 2–3 hafta içinde sona erer (75). Hastane ortamlarında ise en önemli bulaş kaynağını, henüz tanı konmamış, tedavi başlanmamış ya da dirençli TB olduğu bilinmeyen olgular oluşturur (76).

2.2.6. Tüberkülozun Klinik Seyri

Enfeksiyonla yeni karşılaşan kişilerde basillerin enfeksiyon oluşturabilmesi, kişinin immün sisteminin yeterliliğine bağlıdır. Çalışmalar aşırı derece kalabalık ve standartların altında kalan koşullarda bile yakın temasta bulunan kişilerdeki enfeksiyon oranının %25 ile %50 arasında değiştiğini göstermiştir (Şekil 9)(77).



Şekil 9: TB klinik seyri

Enfekte olan bireylerde TB basili, hücresel immüniteyi uyarır. Hücresel immünitenin yeterliliğine bağlı olarak enfekte kişilerin yaklaşık %95'inde organizmalar sessiz kalan odaklarda tutulur ve latent enfeksiyon olarak kalır. Bireylerin %5'inde ise basille karşılaşmasını izleyen dönemde erken progresif hastalık gelişebilirken, latent enfeksiyonu olan hastaların da %5'inde reaktivasyon gelişebilir (77).

TB enfeksiyonu, klinik olarak latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak adlandırılan bir durumdur. Bu tablo, konakta *M. tuberculosis* basiline karşı immün yanıt geliştiğini ancak aktif hastalığın henüz ortaya çıkmadığını ifade eder. Tanı, tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testi (İGST) gibi immünolojik yöntemlerle konur. LTBE, klinik semptom, fizik muayene bulgusu, laboratuvar anormalliği veya radyolojik patoloji saptanmaksızın sessiz bir enfeksiyon sürecini temsil eder. Bu bireylerde basiller canlı olarak vücutta bulunur ancak aktif hastalık gelişmemiştir (75).

TB hastalığı ise latent enfeksiyonun ilerleyerek aktif hale gelmesiyle ortaya çıkan klinik tablodur. Her ne kadar akciğerler en sık etkilenen organ olsa da hastalık hematolojik veya

lenfatik yayılım yoluyla tüm organ ve sistemleri tutabilir. Aktif TB hastalığında, sistemik ve/veya lokal semptomlar, fizik muayene bulguları, radyolojik anormallikler ve mikrobiyolojik olarak patojenin gösterilmesi ile tanı konulur (75).

Akciğer TB (AC TB): Akciğer parankimini veya trakeobronşiyal ağacı tutan TB enfeksiyonlarını ifade eder. Akciğerlerdeki primer odak, genellikle subplevral bölgede olduğu için plevra boşluğuna rüptür oluşabilir ve effüzyonlu TB plörezi gelişebilir. Hiler lenf düğümlerine lokal yayılım sıktır, hastalık buradan vücudun diğer bölgelerine yayılır.

Akciğer Dışı TB (AD TB): Akciğer parankimi dışındaki organlardan elde edilen klinik örneklerde ARB gösterilmesi, TB kültür (KX), histopatolojik inceleme ve klinik bulgularla TB tanısı konulması durumunda olgu, AD TB olarak sınıflandırılır.

AD TB, ülkemizde tüm TB olgularının yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. Plevra TB'de kadın ve erkek oranı yaklaşık eşitken, toraks dışı organ tutulumları kadın hastalarda daha sık raporlanmaktadır.

AD TB olgularında klinik belirti ve bulgular tutulan organa göre değişkenlik gösterir. Özellikle immünsupresif bireylerde ve yaşlılarda tablo asemptomatik seyredebilir. Ülkemizde AD TB'nin en sık görülen anatomik lokalizasyonları sıklık sırasına göre:

- Toraks dışı lenfadenit TB (%32,6)
- Plevra TB (%22,3)
- Toraks içi lenfadenit TB (%9,4)
- Periton ve gastrointestinal sistem (GİS) TB (%7,1)
- Kemik-eklem TB (%5,7)
- Genitoüriner TB (%4,6)
- Miliyer TB (%3,3)
- Santral sinir sistemi (SSS) TB (%3,8)
- Diğer nadir organ tutulumları olarak bildirilmiştir (75,78).

Akciğer ve Akciğer Dışı TB Birlikteliği (AC + AD TB): Hem akciğer hem akciğer dışı tutulum mevcutsa, olgu bu iki formun birlikte olduğu şekilde kaydedilir ve ekstrapulmoner tutulumun yeri ayrıca belirtilir.

Miliyer TB hem akciğer parankiminde hem de sistemik olarak diğer organlarda yayılım göstermesi nedeniyle "AC + AD TB" olarak kaydedilir. Plevra TB, temel olarak AD TB sınıfında yer alır; ancak hastada ARB pozitifse, olgu "AC + AD TB" olarak kaydedilir ve AD TB tutulum bölümüne "plevra TB" ibaresi eklenir.

2.2.7. Tüberkülozun Tanısı ve Olgu Tanımları

TB tanısı multidisipliner yaklaşım gerektiren bir süreçtir. Klinik şüphe varlığında, ayrıntılı anamnez, fizik muayene bulguları, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar tanı yöntemleri ile TB tanısı desteklenmelidir.

Hastanın semptomları, TB temas öyküsü, risk faktörleri ve bağışıklık durumu ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. AC TB tanılı hastalarda, öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı sık görülen belirtiler iken; AD TB'de tutulum bölgesine özgü semptom ve bulgular ön plana çıkar. Örneğin plevral tutulumda plöretik göğüs ağrısı ve dispne, lenf nodu tutulumunda ağrısız lenfadenopati, genitoüriner TB'de dizüri ve hematüri, SSS tutulumunda baş ağrısı, ense sertliği ve fokal nörolojik defisitler gözlenebilir (75,77).

Radyolojik inceleme, TB tanısının temel basamağıdır. AC TB şüphesi olan olgularda posterior anterior akciğer grafisi (PAAG) ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve genellikle üst loblarda ve posterior segmentlerde konsolidasyon, infiltrasyon, kavite, retikülonodüler opasiteler görülür. Grafide görülen bulguların ayrıntılı olarak değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılır. BT'de bronş duvar kalınlaşması, kaviter lezyonlar, nodüler infiltrasyon, tree-in-bud görünümü ve mediastinal lenfadenopati gibi aktif hastalık göstergeleri daha net değerlendirilebilir (75,77,79).

AD TB'de, seçilecek görüntüleme yöntemi tutulum bölgesine göre değişir. Plevra TB'de BT, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma ve eşlik eden parankimal değişiklikleri ortaya koymak için değerlidir. Ayrıca toraks USG, torasentez veya biyopsi gibi girişimlerde yol gösterici olması açısından ek avantaj sağlar. SSS-TB'de manyetik rezonans görüntüleme (MRG), baziler meningeal tutulumu, tüberkülomları ve komplikasyonları göstermede tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Genitoüriner TB'de ise USG, özellikle epididimo-orşit ve hidronefrozun ilk değerlendirilmesinde yararlıdır. Renal parankim ve üriner sistem

tutulumunun gösterilmesinde BT ve BT-ürografi, klasik intravenöz piyelografinin yerini almıştır (75,77,79).

AD TB'nin en sık görülen formu TB lenfadenit olup en sık servikal lenf bezlerini tutar. Servikal lenfadenitte USG, ilk basamak görüntüleme yöntemidir; hiler yağ dokusunun kaybı, hipoekojen yuvarlak nodlar, kazeöz nekroza bağlı heterojen veya kistik yapılar ve çevre yumuşak dokuda ödem tipik bulgular arasındadır. Kontrastlı BT'de ise santral nekrotik düşük dansite, periferde "rim" tarzı kontrastlanma, perinodal inflamasyon ve ileri evrede kalsifikasyon karakteristik bulgular olarak tanımlanır (71,79).

TB tanısında mikrobiyolojik tanı testleri merkezi rol oynar. Bu testler hem tanının doğrulanması hem de bulaştırıcılığın değerlendirilmesi açısından önemlidir.

- **Direkt mikroskobik inceleme:** Balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örnekleri EZN ya da floresan boyama (auramin-rhodamin) ile incelenir. Bu yöntem hızlı ve ucuz olmakla birlikte, duyarlılığı yaklaşık %50-60 olup basilin yoğunluğuna bağlıdır.

- **Kültür yöntemleri (TB KX):** Bakteriyolojik doğrulama için altın standart yöntemdir. Katı besiyerleri arasında yumurta bazlı Löwenstein-Jensen (LJ) ve Ogawa, agar bazlı Middlebrook 7H10/7H11 besiyeri kullanılır. Üreme LJ ve Ogawa'da genellikle 4-6 haftaya kadar uzayabilirken, Middlebrook 7H10/TH11'de 2-4 hafta içinde saptanabilmektedir. Sıvı kültür yöntemleri arasında Mikobakteriyel Growth Indicator Tube (MGIT) ve Mycobacteria/BacT Alert (MB/BacT) bulunur. Bu yöntemlerle üreme 7-14 gün içinde saptanabilmektedir. BACTEC Radiometric System Model 460 (BACTEC 460) ile de genellikle 8–14 gün içerisinde mikrobiyolojik büyüme gözlemlenebilir.
- **Moleküler testler:** Xpert MTB/RIF /Xpert MTB/RIF Ultra, *M. tuberculosis* kompleks DNA'sını saptar ve *rpoB* (DNA'ya bağımlı RNA polimerazın β alt birimini kodlayan gen) bölgesindeki mutasyonlar üzerinden rifampisin direncini belirler. Bu testler 2 saat içinde tanı sağlar ve özellikle ARB negatif ancak klinik şüpheli olgularda ve AD TB örneklerinde yararlıdır. Line Probe Assay (LPA) yöntemleri arasında GenoType MTBDRplus ve GenoType MTBDRsl VER 2.0 yer alır. MTBDRplus, *M. tuberculosis* kompleksinin varlığını ve *rpoB, katG (*Katalaz–peroksidaz enzimi geni*)* ile *inhA* promotör bölgesindeki mutasyonlar üzerinden sırasıyla rifampisin ve izoniazid

direncini saptar; sonuçlar çoğunlukla aynı gün içinde raporlanır. MTBDRsl (v2.0) ise *gyrA/gyrB (*DNA giraz A/B alt birimi genleri*)* gen bölgelerindeki mutasyonları tarar ve çoğunlukla ARB pozitif balgamda doğrudan, ARB negatif olgularda ise KX sonrası uygulanır (71,75).

Histopatolojik inceleme, özellikle tanının mikrobiyolojik olarak doğrulanamadığı durumlarda ve AD TB olgularında önemlidir. Tipik histopatolojik bulgu, merkezi kazeifikasyon nekrozu içeren epiteloid histiyositler ve dev hücrelerden oluşan granülomlardır. Bu yapıların varlığı TB açısından güçlü bir ipucu olup, ayırıcı tanıda sarkoidoz, fungal enfeksiyonlar ve diğer granülomatöz hastalıklarla ayrım yapılmalıdır. Doku örneklerinde EZN boyama ile ARB gösterilebilir ancak duyarlılığı düşüktür.

TDT ve İGST, latent enfeksiyonun belirlenmesinin yanı sıra aktif TB tanısında da yardımcı tetkik olarak kullanılmaktadır. TDT, *M. tuberculosis'*e özgü antijenik proteinlere karşı gelişen hücresel immün yanıtın değerlendirilmesini amaçlayan bir testtir ve intradermal olarak uygulanır. Bu uygulama, daha önce mikobakteriyel antijenlerle karşılaşmış bireylerde, T lenfositleri aracılığıyla geç tip aşırı duyarlılık yanıtını tetikler. İmmün sistemin bu tepkisi sonucunda enjeksiyon bölgesinde 48-72 saat içinde endürasyon meydana gelir. Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri Tablo 7'de gösterilmiştir (75).

Tablo 7: Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri

BCG Aşısı Yapılmamış Bireyler	
0–5 mm	Negatif
6–9 mm *	Negatif (TB dışı mikobakteri teması ile oluşmuş olabilir)
≥10 mm	Pozitif
BCG Aşılı Bireyler	
0–5 mm	Negatif
6–14 mm *	Negatif (BCG aşısına veya TB dışı mikobakterilere bağlı olabilir)
≥15 mm	Pozitif

* Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde (örneğin HIV enfeksiyonu, organ transplantasyonu, immünsupresif tedavi), ≥5 mm endürasyon pozitif kabul edilir (75).

İGST, *M.tuberculosis* antijenlerine karşı gelişen hücresel immün yanıtı in vitro koşullarda değerlendiren testlerdir. Daha önce bu antijenlerle karşılaşarak duyarlı hale gelmiş bellek T lenfositleri, antijenle tekrar karşılaştıklarında IFN-γ salgılar. İGST, bu sitokin yanıtını ölçerek enfeksiyona karşı gelişmiş hücresel immün yanıtı ortaya koyar.

Testte kullanılan antijenler, *M. tuberculosis* kompleksine özgü RD1 (Region of Difference 1) bölgesinde yer alan ESAT-6 (Early Secretory Antigenic Target-6) ve CFP-10 (Culture Filtrate Protein-10) proteinleridir. Bu antijenler *M. bovis* BCG suşunda bulunmadığından, test sonuçları BCG aşısından etkilenmez. Bu nedenle İGST, BCG aşılı bireylerde TDT'ne kıyasla daha yüksek spesifiklik sağlar. Ancak çoğu atipik mikobakteri bu antijenleri içermese de *M. marinum, M. kansasii, M. szulgai* ve *M. flavescens* gibi bazı TB dışı mikobakteri türlerinde ESAT-6 ve CFP-10 dizileri bulunur; bu durum testte yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (71,75).

DSÖ ve Türkiye Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre TB olguları aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

- **Kesin olgu (Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB):** En az bir klinik örnekte *M. tuberculosis* kompleksinin varlığının ARB, KX ya da hızlı moleküler testler ile laboratuvar olarak doğrulandığı olgulardır.
- **Olası olgu (Klinik olarak teşhis edilmiş TB):** Bakteriyolojik kanıtın olmadığı ya da yapılamadığı durumlarda; klinik bulgular, görüntüleme ve/veya histopatolojik olarak TB ile uyumlu ve alternatif tanıların dışlanmasıyla antitüberküloz tedavi başlama kararı verilen olgulardır (75).

2.2.8. Tüberkülozun Tedavisi

TB tedavisinin temelini, ilaçların DGT kapsamında düzenli ve eksiksiz uygulanması ile tedavi süresinin yeterli şekilde tamamlanması oluşturur. Tedavi rejimi, başlangıç fazı ve idame fazı olmak üzere iki ana fazdan oluşur. Her iki dönemin süresi ve içeriği, hastalığın yaygınlığı, mikrobiyolojik özellikleri ve hastaya özgü risk faktörleri göz önünde bulundurularak planlanır.

Başlangıç fazı, tedavi sürecinin ilk basamağını oluşturur ve hızlı çoğalan, aktif metabolizma gösteren *M. tuberculosis* basillerinin eliminasyonunu hedefler. Standart uygulamada izoniazid

(H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) ve etambutol (E)'den oluşan dört ilaçlı tedavi rejimi tercih edilir. Bu kombinasyon, güçlü bakterisidal ve sterilizan etkiye sahip ajanları bir arada bulundurur. İlaca duyarlılığı bilinen olgularda bu faz genellikle 2 ay sürer; ancak kaviter lezyon varlığı, HIV koenfeksiyonu veya ağır klinik formlar gibi özel durumlarda süre uzatılabilir.

İdame fazı, başlangıç dönemini takiben başlatılır ve düşük metabolik aktiviteye sahip, aralıklı çoğalan kalıcı basillerin ortadan kaldırılmasını hedefler. Bu faz, özellikle nükslerin ve reaktivasyonların önlenmesinde kritik bir rol üstlenir. Yeni tanı almış ve ilaç duyarlılığı gösterilen hastalarda idame dönemi çoğunlukla 4 ay sürer. Ancak hastalığın yaygınlığı, kaviter lezyon varlığı ve bakteriyolojik yanıt hızına bağlı olarak uzatılabilir (Tablo 8) (71).

Tablo 8: Antitüberküloz ilaçlar ve dozları

İlaç	Erişkin Günlük Dozu (mg/kg)	Maksimum Doz (mg/gün)
İzoniazid (H)	5 (4–6)	300
Rifampisin (R)	10 (8–15)	600
Pirazinamid (Z)	25 (20–30)	2000
Etambutol (E)	20 (15–20)	1500
Streptomisin (SM)	15 (12–18)	1000
Rifabutin (RBT)	5	300

2.2.9. Antitüberküloz İlaçların Yan Etkileri ve Yönetimi

TB tedavisi, toksisite potansiyeli yüksek ilaçların uzun süreli kullanımını gerektirdiğinden, yan etkilerin düzenli izlenmesi hasta güvenliği ve tedaviye uyum açısından kritik önemdedir. Tedavi başlangıcında hastalar olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve semptom geliştiğinde gecikmeden sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği vurgulanmalıdır.

Minör yan etkiler, genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmeyen ancak hasta konforunu ve tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyebilen durumlardır. Bu nedenle, semptomların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve uygun destekleyici yaklaşımlarla yönetilmesi gereklidir (Tablo 9) (75).

Tablo 9: Antitüberküloz ilaçlara bağlı minör yan etkiler ve tedavi önerileri

Yan Etki	Sorumlu İlaç(lar)	Tedavi Yaklaşımı
Karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık	Rifampisin ve diğer ilaçlar	İlacın öğünden sonra alınması önerilir.
Deri döküntüleri	Tüm ilaçlar	Antihistaminik tedavi verilir.
Periferik nöropati	İzoniazid	Piridoksin (B6 vitamini) eklenir (10–50 mg/gün).
Artralji	Pirazinamid	Nonsteroid antiinflamatuvar tedavi verilir.
Ürik asit düzeyinde yükselme	Pirazinamid	Semptomatik hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar tedavi verilir.
Vücut sıvılarında kırmızı renk değişimi	Rifampisin	Hastaya bilgilendirme yapılır; tedaviye devam edilir.
Grip benzeri semptomlar	Rifampisin	Semptomatik tedavi uygulanır.
Perioral uyuşma	Streptomisin	Hastaya bilgilendirme yapılır, takip edilir.

Majör yan etkiler, antitüberküloz ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen ve ciddi sistemik toksisiteye yol açabilen ağır reaksiyonlardır. Çoğu vakada hastaneye yatırılarak yakın izlem, ilaçların geçici veya kalıcı olarak kesilmesi ve tedavi gereksinimi doğar. Bazı durumlarda ise yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir (Tablo 10)(75).

Tablo 10: Antitüberküloz ilaçlara bağlı majör yan etki ve tedavi önerileri

Yan Etki	Sorumlu İlaçlar	Tedavi Yaklaşımı
Hipersensitivite reaksiyonları (ciddi deri döküntüsü, ateş)	Streptomisin Rifampisin Pirazinamid	Tüm ilaçlar kesilerek hastalar hastanede takip edilir Antihistaminik ve steroid tedavileri gerekebilir.
Görme bozukluğu	Etambutol	İlaç kesilir ve bir daha başlanmaz.
Hepatotoksisite	İzoniazid Rifampisin Pirazinamid	Tüm ilaçlar kesilir. Karaciğer enzimleri ve bilurubin değerleri normale dönünce yeniden tam doz başlanır.
Vertigo, nistagmus	Streptomisin	Streptomisin kesilir; Etambutol başlanır.
İşitme kaybı	Streptomisin	Streptomisin kesilir; Etambutol başlanır.
Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok, purpura	Rifampisin	İlaç kesilir.

2.2.10. Tüberküloz Sonrası Sekeller

TB, yalnızca aktif hastalık dönemiyle sınırlı kalmayan; tedavi sonrasında da yapısal, fonksiyonel veya enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilen kronik bir enfeksiyondur. TB sonucu gelişen kalıcı sağlık sorunları, TB sekelleri olarak tanımlanır (80). Akciğer tutulumu sonrası en önemli komplikasyon, post-tüberküloz akciğer hastalığı (Post-TB Lung Disease, PTLD) olarak adlandırılmaktadır. İlk kez 2019 yılında Stellenbosch'ta düzenlenen Uluslararası Post-TB Sempozyumu'nda yapılan Delphi uzlaşısı ile PTLD; "önceden geçirilmiş AC TB'ye en az kısmen atfedilebilen, semptomlu ya da semptomsuz kronik solunumsal anormallik" şeklinde tanımlanmıştır (81). Bu tanım 2021'de yayımlanan PTLD Klinik Standartları ile klinik uygulamalara uyarlanmış ve tedavi bitiminde standart değerlendirme yapılması önerilmiştir (82)

PTLD kapsamında; parankim hasarları ve *Aspergillus* veya TB dışı mikobakteri kolonizasyonu gibi yapısal ve fonksiyonel bozukluklar yer alır. Çalışmalarda TB tedavisini tamamlayan bireylerin %30–50'sinde kalıcı akciğer hasarı saptanmış, yaklaşık %10'unda akciğer fonksiyonlarının yarısından fazlası kaybolmuştur. Ayrıca PTLD'nin genel popülasyona göre 3- 6 kat daha yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu ve ölümlerin büyük kısmının tedavi sonrası ilk yıl içinde gerçekleştiği bildirilmiştir (83). PTLD için tanımlar Tablo 11'te gösterilmiştir (81).

Tablo 11: TB sonrası akciğer hastalığı için önerilen ön tanımlar

Kompartıman	Klinik patern	Tanım
Hava yolları	TB ilişkili obstrüktif akciğer hastalığı	Başlıca küçük hava yolu hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen hava yolu obstrüksiyonu**;** FEV_1/FVC oranının <0,7 veya alt normal sınırın altında olması
	Bronşektazi	BT: Hava yolunda komşu damar çapından daha geniş dilatasyon veya uçlara doğru daralmama. PAAC Grafi: Halka ve tramvay yolu görünümü.
Parankim	Kavite	Pulmoner konsolidasyon alanı içinde veya ince duvarla çevrili boşluk**.**
	Parankimal destrüksiyon	Akciğer parankiminde yaygın doku yıkımı**;** ≥1 lobun hacmini işgal eden gaz dolu boşluk ile seyir.

	Fibrotik değişiklik	Hacim kaybı ile ilişkili parankimal skar alanları.
	Aspergillus ilişkili akciğer hastalığı	Görüntülemede aspergillom kanıtı veya görüntüleme + kan testleriyle kronik pulmoner aspergilloz bulguları.
Plevra	Kronik plevral hastalık	PAAC Grafi veya BT'de plevral kalınlaşma kanıtı.
Pulmoner vasküler	Pulmoner hipertansiyon	Doppler ekokardiyografi ile tahmin edilen veya sağ kalp kateterizasyonunda ölçülen pulmoner arter basınçlarında artış.
Diğer	Diğer	Yukarıdaki ölçütleri karşılamayan diğer patolojiler**.**

Kısaltmalar: PAAG: Posterior Anterior Akciğer grafisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, FEV_1: Zorlu ekspiratuvar birinci saniye hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite

Tüm kategorilerin, yukarıda tanımlanan asgari PTLD olgu tanımını karşıladığı varsayılmaktadır. Bu kriterlerin varlığı ve aktif TB'nin dışlanması, pulmoner sekellerin tanısında temel yaklaşımı oluşturur.

Ekstrapulmoner TB sekelleri için ortak ve evrensel bir kriter seti yoktur. Tanı çoğunlukla organ-spesifik bulgulara, görüntüleme yöntemlerine ve fonksiyonel testlere dayanır.

Nörolojik sekeller: kalıcı kognitif bozukluk, motor-duyu kaybı, kraniyal sinir felçleri ve görme kaybı sık görülür. Hidrosefaliye bağlı komplikasyonlar da kalıcı olabilir. Tanıda nörolojik muayene, fonksiyonel ölçekler ve beyin görüntüleme kullanılır (84).

Spinal sekeller (Pott hastalığı sonrası): kifoz veya gibbus deformitesi, vertebra çökmesi ve instabilite gelişebilir. Geç dönemde nörolojik defisitler ortaya çıkabilir. Tanı radyolojik incelemeler ve nörolojik muayene ile konur (85).

Genitoüriner sekeller: üreterik striktür, kontrakte mesane ve böbrek parankiminde atrofi görülebilir. İleri evrede böbrek fonksiyon kaybına yol açabilir. Tanıda ultrasonografi, BT ürografi ve ürodinamik incelemeler kullanılır (85).

2.3. HIV/TB KOENFEKSİYONU

2.3.1. HIV/TB Koenfeksiyonunun Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

HIV/TB koenfeksiyonu, HIV ile yaşayan bireylerde aktif TB hastalığının gelişmesi veya TB tanısı almış kişilerde HIV enfeksiyonunun eşlik etmesi durumunu ifade eder. HIV ve TB'nin kesiştiği ilk bilimsel kayıtlar 1983 yılında, Haiti'de AIDS tanısı almış hastalarda TB birlikteliğinin bildirilmesiyle ortaya çıkmıştır. 1986'da Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nden gelen veriler, TB hastalarında yüksek HIV prevalansı göstermiş ve bu durum Sahra Altı Afrika genelinde doğrulanmıştır. 1988'de DSÖ ile Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Birliği tarafından iki hastalığın kontrolünde entegre stratejiler geliştirilmesi gerektiğini vurgulanmıştır (86).

DSÖ, 2004 yılında HIV/TB iş birliği politikasının geçici versiyonunu yayımlamış, 2012 güncellemesinde rutin HIV testi, TB önleyici tedavi, enfeksiyon kontrol önlemleri ile TB ve HIV programlarının uyumlu yürütülmesini standardize etmiştir (87). 2010–2011 yıllarında yayımlanan randomize kontrollü çalışmalar, TB tedavisi ile eş zamanlı erken ART başlanmasının sağkalımı artırdığını ortaya koymuş (88,89), TB menenjiti olgularında ise tedavi zamanlamasının farklı klinik yaklaşımlar gerektirdiği vurgulanmıştır (90).

DSÖ'nün 2015 yılında açıkladığı End TB Stratejisi, HIV/TB entegrasyonunu küresel hedeflerle ilişkilendirerek 2030 yılına kadar TB'ye bağlı ölümlerde %90, insidansta ise %80 azalma hedefini belirlemiştir (7). 2020–2024 döneminde yayımlanan kılavuzunda, HIV ile yaşayanlar dâhil olmak üzere risk gruplarında TB önleyici tedavinin ülke düzeyinde uygulanmasına yönelik ayrıntılı bir yol haritası sunulmuştur (91). Küresel ölçekte 2023 yılında yaklaşık 10,8 milyon kişi TB hastalığına yakalanmış olup, tüm yeni TB olgularının %6,1'i HIV ile yaşayan bireylerdedir. HIV ile yaşayanların ise yaklaşık %1,66'sı o yıl TB geçirmiştir ve AIDS'e bağlı ölümlerin yaklaşık üçte biri TB ile ilişkilidir (4).

2.3.2. HIV/TB Koenfeksiyonunun Patogenezi

HIV/TB koenfeksiyonu, bağışıklık sisteminde çok yönlü bozukluklara yol açarak her iki hastalığın da seyrini ve klinik sonuçlarını belirgin biçimde değiştirir. Bu sindemik etkileşimde,

HIV enfeksiyonu $CD4^+$ T lenfosit sayısı ve işlevini azaltarak IL-12/IFN-γ aracılı makrofaj aktivasyonu ve antijen sunumunu zayıflatır. Hücresel bağışıklığın baskılanması, *M. tuberculosis*'e karşı konak savunmasını zayıflatarak hem yeni enfeksiyonların aktif hastalığa ilerlemesini hem de latent enfeksiyonun reaktivasyonunu kolaylaştırır (92,93). $CD4^+$ T hücrelerinin azalması, sitokin dengesinin bozulması ve matriks metalloproteinazın aşırı salınımı; TB'ye karşı temel koruyucu yapı olan granülomların bütünlüğünü bozarak kaviteleşmeyi azaltır (94).

HIV, makrofajlarda fagolizozom olgunlaşmasını ve mikrobisidal yanıtları baskılayarak *M. tuberculosis*'in hücre içinde çoğalmasını kolaylaştırırken; dendritik hücrelerin de antijen sunum kapasitesini zayıflatarak T hücresi yanıtının sürekliliğini de engeller (95).

M. tuberculosis, TNF-α ve diğer proinflamatuar sitokinlerin artışına yol açar ve HIV transkripsiyonunu tetikler. Ayrıca *M. tuberculosis* antijenleri, HIV ile enfekte hücrelerde doğrudan viral replikasyonu indükler (96). Koenfeksiyonu olan hastalarda plazma HIV RNA yükünün yaklaşık 2,7 kat artabildiği; bu artışın, başlangıç yükü düşük olan bireylerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (97). Yükselen viral yük, $CD4^+$ T hücre sayısının azalmasını ve HIV hastalığının ilerleyişini hızlandırır (98).

2.3.3. HIV/TB Koenfeksiyonunda Klinik Bulgular

HIV ile yaşayan bireylerde TB'nin klinik özellikleri, immün yetmezliğin derecesiyle yakından ilişkilidir. HIV/TB koenfeksiyonu olan hastalarda en sık karşılaşılan semptomlar; haftalarca süren öksürük, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybıdır. Ancak $CD4^+$ T hücre sayısı 200 hücre/mm^3'ün altında olan olgularda bu belirtiler silikleşebilir; klinik tablo genellikle halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi özgül olmayan sistemik yakınmalarla sınırlı kalır. Bu hasta grubunda dissemine ve AD TB formlarına daha sık rastlanır (99).

Klinik ve radyolojik görünüm, $CD4^+$ T hücre sayısına göre değişiklik gösterir. CD4 sayısı 200 hücre/mm^3'nin altında olan hastalarda kavite oluşumu nadirken, lenfadenopati ve yaygın infiltrasyon daha belirgin hale gelir. Buna karşın CD4 sayısı 200–300 hücre/mm^3 üzerinde olan bireylerde kaviter lezyon sıklığı artar (100).

2.3.4. HIV/TB Koenfeksiyonunda Tanı

HIV ile yaşayan bireylerde TB tanısı, önemli güçlükler barındırmaktadır. Bu hasta grubunda basil yükü genellikle düşük olup, AD TB tutulum oranı yüksektir ve radyolojik bulgular sıklıkla atipik seyreder, hastalarda ARB duyarlılığı azalmaktadır. Bu nedenle tanıda hızlı moleküler yöntemlerin ve uygun örnek stratejilerinin önemi artmaktadır. DSÖ, moleküler testleri (Xpert MTB/RIF Ultra) ilk basamak tanı aracı olarak önermekte, ayrıca ilaç direncinin erken dönemde saptanabilmesi için hızlı duyarlılık testlerinin algoritmaya dâhil edilmesini vurgulamaktadır (101).

Klinik değerlendirmede, HIV ile yaşayan bireylerin her başvurusunda sistematik semptom sorgulaması yapılmalıdır. Öksürük, ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi sorulmalı; bu semptomlardan herhangi birinin bulunması halinde aktif TB açısından ileri inceleme planlanmalıdır. Semptomların olmaması düşük prevalanslı toplumlarda yüksek negatif öngörü değerine sahiptir. Klinik tabloya göre PAAG veya C-reaktif protein (CRP) düzeyinin tarama amaçlı kullanımı da ek katkı sağlayabilmektedir (102).

AC TB şüphesi bulunan HIV pozitif bireylerde ilk tercih, balgam örneğinde hızlı moleküler testlerin uygulanmasıdır. Bu testlere ek olarak ARB ve KX yapılmalı, KX pozitifliği sağlanırsa fenotipik ilaç duyarlılık testleri ile tamamlanmalıdır. Balgam veremeyen hastalarda balgam indüksiyonu ya da BAL gibi alternatif örnekler tercih edilebilir. Rifampisin direncinin saptanması durumunda ise LPA veya genişletilmiş hızlı testler kullanılabilir (101).

AD TB'nin yaygın görüldüğü bu hasta grubunda, lenf nodu aspiratları veya biyopsileri ile plevral, peritoneal, perikardiyal ya da sinoviyal sıvılarda moleküler testlerin kullanımı önerilmektedir. Özellikle TB menenjiti açısından beyin omurilik sıvısı (BOS)'ında yapılan moleküler testler, ARB ve KX yöntemlerine göre daha yüksek tanısal değer taşımakta, bu nedenle ilk sırada kullanılmalıdır. Klinik şüphe güçlü ise negatif test sonucu tedaviyi geciktirmemelidir. İleri immünsupresif bireylerde dissemine TB şüphesi varsa, seçilmiş olgularda kan örneklerinde moleküler test uygulanabilmekte, ayrıca kan KX ve idrara dayalı yöntemlerle tanısal katkı sağlanabilmektedir (101).

DSÖ, $CD4^+$ T hücre sayısı 200 hücre/mm^3'ün altında olan hastanede yatan olgulara; ayaktan başvuranlarda ise semptomatik veya $CD4^+$ T hücre sayısı 100 hücre/mm^3'ün altında olan hastalara idrarda LAM testinin uygulanmasını önermektedir. LAM testi, tek başına tanı aracı

olmamakla birlikte hızlı moleküler testlerle birlikte kullanıldığında hem tanısal verimi artırmakta hem de tedaviye başlama süresini kısaltmaktadır. İdrarda Xpert Ultra uygulanması da ileri derecede immünsupresif bireylerde ek fayda sağlayabilmektedir (101).

Görüntüleme yöntemleri, özellikle PAAG, HIV ile yaşayan bireylerde sıklıkla kavitesiz infiltratlar, alt zon tutulumu veya miliyer patern gibi atipik görünümler ortaya koyar. Ultrasonografi ve gerektiğinde BT ya da MRG incelemeleri ekstrapulmoner tutulumun değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Ancak hiçbir görüntüleme yöntemi mikrobiyolojik doğrulamanın yerini tutmadığından, mümkün olduğunda KX veya moleküler yöntemlerle doğrulama yapılmalıdır (101).

2.3.5. HIV/TB Koenfeksiyonunda Tedavi

HIV/TB koenfeksiyonu, her iki hastalığın da uzun süreli tedavi gerektirmesi nedeniyle yönetimi karmaşık bir klinik tablo ortaya koymaktadır. TB tedavisinde uygulanan süre ve standart ilaç kombinasyonları HIV ile yaşayan bireylerde de değişmemektedir. Ancak aralıklı tedavi bu grupta önerilmez; çünkü bu yaklaşım tedavi başarısızlığına, relapsa ve ilaç direnci gelişimine yol açabilmektedir (75).

Koenfeksiyon yönetiminde en önemli sorunlardan biri ilaç etkileşimleridir. TB tedavisinin temel ilaçlarından rifampisin, CYP450 enzim sisteminin güçlü bir indükleyicisidir ve ART'de yaygın kullanılan PI, NNRTI ve INSTI ile belirgin farmakokinetik etkileşimlere yol açmaktadır. Bu durum, ART ajanlarının plazma düzeylerini düşürerek virolojik başarısızlık riskini artırabilir. Rifampisin yerine daha zayıf indükleyici olan rifabutin tercih edilebilse de erişilebilirlik ve maliyet açısından sınırlılık yaratmaktadır (103).

Eşzamanlı tedavi sırasında hepatotoksisite, GİS intoleransı ve nörolojik yan etkiler daha sık görülür (75). Özellikle antitüberküloz tedaviye bağlı hepatotoksisite, HIV ile yaşayan bireylerde immünsupresyon, eş zamanlı ART kullanımı ve kronik karaciğer hastalıkları nedeniyle daha belirgin hale gelmektedir (104).

ART başlama zamanı koenfeksiyon yönetiminde kritik öneme sahiptir. TB menenjiti olmayan olgularda, CD4 <50 hücre/mm³ ise TB tedavisi başlandıktan sonraki 2 hafta içinde ART başlanmalıdır. CD4 ≥50 hücre/mm³ olan olgularda ise ART, TB tedavisi başlandıktan

sonraki 8 hafta içinde başlatılmalıdır. TB menenjiti (TBM) olan hastalarda ise, CD4 <50 hücre/mm³ olan olgularda TB tedavisi başlandıktan sonraki ilk 2 hafta içinde ART başlanabilir, ancak bu yalnızca yakın klinik izlem ve optimal TB tedavisi koşullarında güvenlidir. Diğer TB menenjiti olgularında ART başlama zamanı 4 haftaya ertelenmelidir. Bu yaklaşım, özellikle immün yeniden yapılandırma inflamatuvar sendromu (IRIS) riskini azaltmayı hedefler (54).

2.4. COVID-19 ENFEKSİYONU

2.4.1. COVID-19'un Tarihçesi

2019 yılı Aralık ayı sonunda Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni olguları DSÖ'ne bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de bu olguların etkeninin, insanlarda daha önce tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğu belirlenmiş; 12 Ocak 2020'de ise virüsün genom dizisi uluslararası paylaşıma açılmıştır. DSÖ, 30 Ocak 2020'de uluslararası öneme sahip halk sağlığı acil durumu ilan etmiş, 11 Şubat 2020'de hastalığın adını COVID-19 olarak duyurmuş ve etken virüs de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. DSÖ, 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u pandemi olarak ilan etmiş; aynı gün Türkiye'de ilk olgu Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanmıştır (105,106).

Pandeminin ilk aylarında enfeksiyon Asya'dan Avrupa ve Amerika kıtalarına hızla yayılmış, kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Nitekim DSÖ, 2020 yılı Nisan ayı başında dünya genelinde COVID-19 vaka sayısının 1 milyonu aştığını bildirmiştir. Ardından gelen aylarda salgın farklı dalgalar halinde seyrederek küresel ölçekte büyük bir morbidite ve mortalite yükü oluşturmuştur. Son olarak 5 Mayıs 2023 tarihinde DSÖ, COVID-19 pandemisinin akut acil durum fazının sona erdiğini ilan etmiştir (107).

2.4.2. COVID-19'un Epidemiyolojisi

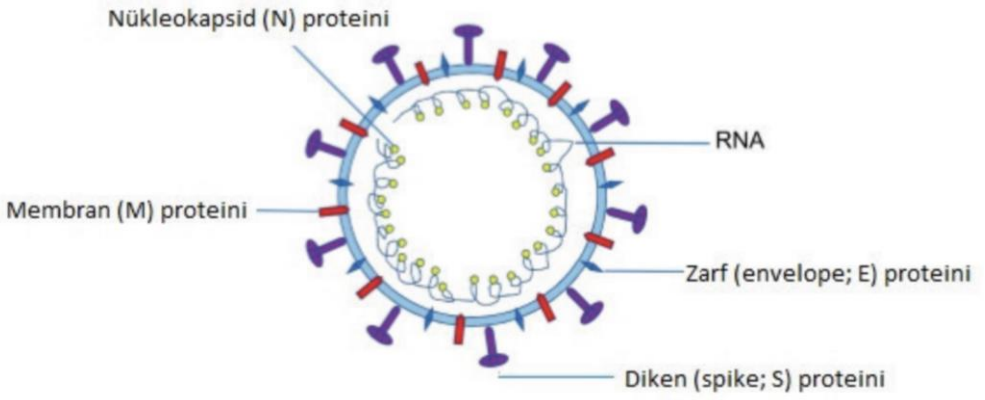
COVID-19, modern tarihte benzeri görülmemiş bir hız ve yaygınlıkta tüm dünyaya yayılan bir enfeksiyon olmuş ve küresel ölçekte epidemiyolojik etkisi son derece ağır olmuştur. DSÖ verilerine göre 2020'den 2023'e kadar dünya genelinde toplam vaka sayısı 777 milyonu, ölüm

sayısı ise 7 milyonu aşmıştır. Dünya genelindeki bildirilen COVID-19 ölümlerinin yaklaşık üçte biri Amerika kıtasında, üçte biri Avrupa'da meydana gelmiştir (108). Türkiye'de ise 2020-2022 döneminde toplam 17,2 milyon vaka ve 100 binden fazla ölüm resmi olarak rapor edilmiştir (109).

2021 sonundan itibaren yaygın aşılama programlarının devreye girmesiyle birlikte ölüm hızında belirgin bir düşüş görülmüştür (110). 2025 sonbaharı itibarıyla SARS-CoV-2 dolaşımı devam etmekte olup, WHO özellikle JN.1 kaynaklı Omicron alt soyları olmak üzere mevcut varyantları "izlem altında" kategorisinde sistematik olarak değerlendirmektedir (111).

2.4.3. SARS-CoV-2'nin Mikrobiyolojik Özellikleri

SARS-CoV-2 zoonotik kaynaklı bir virüstür; yarasalardaki koronavirüslerden köken almış ve insana geçiş sürecinde olası ara konak rol oynamıştır (112). Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesinden Beta koronavirüs türüne ait; zarflı, tek sarmallı ve pozitif polariteli RNA genomuna sahip büyük virüslerdir. Virüsün yüzeyinde "taç" görünümü veren çıkıntılı Spike (S) glikoproteini, konak hücreye tutunma ve girişte kritik rol oynar. SARS-CoV-2'nin hücreye giriş kapısı başlıca anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüdür; virüs S proteini ile konak hücre yüzeyindeki ACE2'ye yüksek afiniteyle bağlanır. ACE2 reseptörü insanlarda başta akciğer alveolar epitel hücrelerinden tip II pnömositler olmak üzere solunum yolları, GİS, endotel ve böbrek gibi birçok dokuda eksprese edilir (Şekil 10) (106). Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonu çoklu organ tutulumuna yol açabilse de en belirgin klinik etkiler solunum sisteminde görülür (113).



Şekil 10: SARS-CoV-2'nin mikrobiyolojik yapısı

SARS-CoV-2 genom sekansı, 2002'de salgın yapan SARS-CoV ile ~%80, 2012'de ortaya çıkan MERS-CoV ile ~%50 düzeyinde benzerlik göstermektedir (114). Virüs, geçirdiği mutasyonlar ile zaman içinde çeşitli varyantlar geliştirmiştir. Özellikle Spike proteinini etkileyen mutasyonlar virüsün bulaşıcılığını ve antikorlardan kaçış kabiliyetini değiştirebilmektedir. DSÖ tarafından Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) ve Omicron (B.1.1.529) önemli varyantlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyantlar arasında Omicron, birçok alt soy geliştirmiş ve yüksek bulaş hızına rağmen daha düşük virülans ile karakterize olmuştur (115).

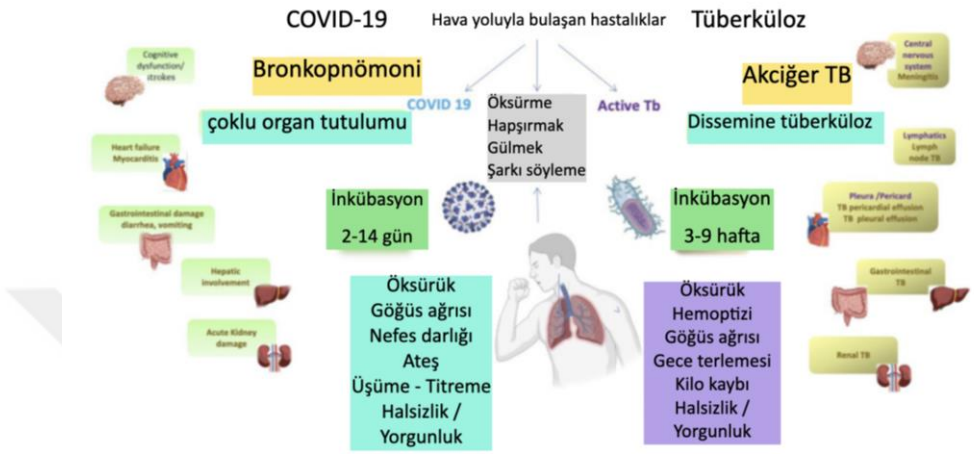
2.4.4. COVID-19'un HIV Üzerindeki Etkileri

COVID-19 pandemisi, bağışıklık yetersizliği olan bireylerde enfeksiyon riski ve prognoz açısından önemli belirsizliklere yol açmıştır. Pandeminin erken dönemindeki küçük ölçekli çalışmalar, HIV ile yaşayan bireylerde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma sıklığı ve hastalığın seyrinin HIV negatif bireylerle benzer olduğunu bildirmiştir (116,117). Ancak daha sonra yayımlanan geniş ölçekli çalışmalar, ileri evre HIV enfeksiyonunda COVID-19'a bağlı kötü klinik sonuçların daha sık geliştiğini göstermiştir (118,119). Özellikle $CD4^+$ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm^3'ün altındaki bireylerde hastaneye yatış ve mortalite riskinin yükseldiği bildirilmektedir (120).

Pandemi süreci, HIV ile yaşayan bireylerde yalnızca morbidite ve mortaliteyi artırmakla kalmamış; aynı zamanda COVID-19 dışı sağlık hizmetlerinin sunumunu aksatarak bu grubun tanı, takip ve tedavi süreçlerini çok yönlü etkilemiştir. Pandeminin ilk dalgasıyla birlikte birçok ülkede HIV test sayıları belirgin azalmış, buna bağlı olarak yeni HIV tanısı sayıları da düşmüştür. İstanbul merkezli bir çalışmada, pandeminin ilk yılında yeni HIV tanı sayısı bir önceki yıla göre %58 oranında azaldığı, tanı alan bireyler arasında $CD4^+$ T hücre sayısı <350 hücre/mm^3 olanların oranının ise anlamlı biçimde arttığı bildirilmiştir (121). Benzer şekilde Çin'in Jiangsu bölgesinde yapılan bir çalışmada, 2020'nin ilk üç ayında HIV testi yapılma oranı %49, yeni tanı konulan hasta oranı ise %63 oranında düştüğü tespit edilmiş, yeni tanı alan hastaların yalnızca yarısında $CD4^+$ T hücre sayımı için test yapılabilmiştir (122).

2.4.5. COVID-19'un Tüberküloz Üzerindeki Etkileri

COVID-19 ve TB, esas olarak akciğerleri tutan enfeksiyonlardır. Öksürük, ateş, halsizlik ve nefes darlığı gibi örtüşen semptomlar ayırıcı tanıyı güçleştirebilmekte; ayrıca, her iki hastalıkta da solunum yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlar gelişebilmektedir (Şekil 11) (123).



Şekil 11: COVID-19 ve TB'nin ortak belirtileri ve çoklu organ tutulumu

Pandemi dönemi, COVID-19 dışındaki solunum yolu hastalıklarında olduğu gibi TB kontrolünü de olumsuz etkilemiştir. Birçok ülkede COVID-19 kısıtlamaları sırasında verem savaşı merkezleri ve laboratuvarlar kapalı kalmış veya kapasite azaltmıştır. Hastaların sağlık kuruluşlarına ulaşımı kısıtlanmış, semptomları olan bireylerin sağlık kurumlarına başvurusu azalmıştır (124).

DSÖ'nün raporuna göre, 2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 7 milyon yeni TB vakası bildirilmişken, kısıtlamaların en yoğun olduğu 2020 yılında bu sayı 5,8 milyona gerilemiştir. 2021 yılında ise küresel TB insidansı bir önceki yıla göre %4,5 artarak 10,6 milyon kişiye yükselmiş, son yirmi yılda ilk kez TB insidansında yeniden artış görülmüştür (5).

Türkiye'de TB kontrol programlarının işleyişi de pandemiden olumsuz etkilenmiştir. Ülkemiz verilerine göre TB olgu bildirimi 2019'da 11.401 iken 2020'de 8.925'e düşmüştür. Pandemi etkisinin hafiflemesiyle, 2022 yılından itibaren TB olgu bildirimlerinde yeniden yükselme eğilimi izlenmiştir (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Ocak 2015 ile Ocak 2024 tarihleri arasında HIV/TB koenfeksiyonu tanısı alan hastaların kayıtları kullanılarak yürütülen tek merkezli, retrospektif, gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (2024-01-11) onay alınmıştır (Bkz. Ek 1).

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18 yaş ve üzerinde olmak,
- Çalışma döneminde HIV enfeksiyonu ve TB tanısı almış olmak,
- Hastanemizde tanı ve izlem verileri bulunan takipli hasta olmak.

HARİÇ BIRAKMA KRİTERLERİ

- 18 yaş altında olmak,
- Çalışma dönemi dışında tanı almış olmak,
- Dosya kayıtlarında izlem ve tedavi verilerinde eksiklik olmak.

ÇALIŞMA YÖNTEMİ

HIV/TB koenfeksiyon tanılı hastalara ait tıbbi dosyalar ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Aşağıdaki değişkenler sistematik biçimde kaydedildi: Yaş, cinsiyet, komorbiditeler (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite, serebrovasküler hastalık), viral hepatit belirteçleri, başvuru sırasında veya tedavi öncesi laboratuvar sonuçları (HIV RNA düzeyi, $CD4^+$ T hücre sayısı ve yüzdesi, tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları), görüntüleme bulguları (TB hastalığının organ tutulumuna göre akciğer röntgeni (PAAG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ultrasonografi (USG) sonuçları) tedavi sırasında ve sonrasında saptanan sekel durumu ile çalışmada tanımlandığı şekilde ölüm durumu. Ayrıca, COVID-19 pandemisinin etkisini değerlendirmek amacıyla, 2015-2020 arası tanı alan olgular ‘’pandemi öncesi’’, 2020-2022 arasında tanı alan olgular ‘’pandemi dönemi’’ olarak kabul edilerek bu iki grup karşılaştırıldı.

Hastaların sınıflandırılmasında aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı.

TANIMLAR

Bakteriyolojik tanı için mikrobiyolojik tanı yöntemleri kullanıldı. Aside dirençli basil (ARB) yayması gösterilmesi amacıyla için Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi kullanıldı. *M. tuberculosis* DNA'sının gösterilmesi için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) (GeneXpert MTB/RIF ve GeneXpert MTB/RIF Ultra) kullanıldı. Löwenstein–Jensen (LJ) besiyeri, Mikobakteriyel Büyüme Gösterge Tüpü (MGIT) gibi TB kültür yöntemleri ile *M. tuberculosis* izole edildi. TB tutulum dağılımı üç kategoride sınıflandırıldı.

AC TB: Akciğer parankimi, trakeobronşiyal ağaç veya larenks ile sınırlı tutulumun olduğu olguları;

AD TB: Plevra dâhil akciğer dışı herhangi bir organ ya da sistemin tutulumunu;

AC+AD TB: Akciğer ve akciğer dışı odakların eşzamanlı varlığını ifade eder. Plevral hastalık tek başına izlendiğinde AD TB olarak sınıflandırıldı.

Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm: TB tanısı konulmuş bir hastanın, tedaviye başlamadan önce ya da tedavi süresince herhangi bir nedenle meydana gelen ölümüdür.

TB'ye Atfedilen Ölüm: Takip süresi içerisinde gerçekleşen ve ölüm belgesinde altta yatan neden olarak TB (ICD-10 kodları A15–A19) ya da HIV ilişkili mikobakteriyel enfeksiyon (B20.0) bildirilen ölümlerdir. Takip süreci antitüberküloz tedavinin başlama tarihinde başlatıldı ve bitiş noktası 12 aylık süreçteki ölümler olarak kabul edildi.

Çalışmamızda ölüm nedenleri, önceden tanımlanan dört başlık altında sınıflandırıldı.

- Tüberküloz (TB) ile ilişkili ölüm,
- AIDS ile ilişkili tüberküloz dışı fırsatçı enfeksiyonlar,
- TB olmayan–AIDS ilişkili olmayan diğer sistemik hastalık/infeksiyonlar,
- Nedeni doğrulanamayan olgular olarak gruplandırıldı.

TB Sonrası Sekel: TB tedavisinin tamamlanmasının ardından hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan ve kalıcı nitelikte olduğu kabul edilen anatomik ya da fonksiyonel bozukluklar, bu çalışmada TB sekeli olarak tanımlandı (ICD-10: B90). Sekel değerlendirmesi, tedavi

bitiminden sonraki 12 aya kadar değerlendirilmelerde yapılan klinik, radyolojik ve/veya fonksiyonel incelemelere dayandırıldı.

- Pulmoner sekel: Tedavi bitiminden sonra devam eden solunumsal anormallikler; klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve/veya spirometrik ölçümlerde FEV_1/FVC <0,70 ya da alt normal sınırın altında olması,

- Nörolojik sekel: TB sonrası kalıcı motor, duyusal, bilişsel ya da kraniyal sinir defisitleri görülmesi. Klinik ve görüntüleme bulgularıyla sekelin orta koyulması,

- Genitoüriner sekel: Üriner sistemde kalıcı yapısal ya da fonksiyonel bozukluğun laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme bulgularıyla ortaya koyulması. (örneğin üretral/üreterik darlık, hidronefroz veya kronik böbrek yetmezliği) olarak kabul edildi.

Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Tanımları

Türkiye'de ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Bu nedenle, 11 Mart 2020'den önce tanı alan HIV/TB koenfeksiyonlu hastalar pandemi öncesi grup**,** 11 Mart 2020–31 Aralık 2022 arasında tanı alanlar pandemi dönemi grup olarak sınıflandırıldı. 2023 yılının ilk 5 ayı, DSÖ'nün 5 Mayıs 2023'te pandemi için "uluslararası acil durum" kararını sonlandırdığı geçiş dönemine denk geldiği ve hasta sayısı az olduğu için çalışmaya dâhil edilmedi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen veriler Microsoft Excel yazılımına gruplandırılarak kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirildi. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri sunuldu. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sağkalım durumları, COVID-19 dönemi öncesi sonrası ve $CD4^+$ T hücre sayısının 200/mm^3'den büyük olma durumları ile nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım durumları, COVID-19 dönemi öncesi sonrası ve $CD4^+$ T hücre sayısının 200/mm^3'den büyük olma durumları ile nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk varsayımı sağlanmadığı için parametrik olmayan yöntemlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada p değeri 0,05'ten küçük ($p<0,05$) olması durumunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma dönemimizde kliniğimizde takip edilen 2.845 HIV ile yaşayan bireyin 108'inde aktif TB koenfeksiyonu saptandı. HIV/TB koenfeksiyon sıklığı %3,8 olarak belirlendi. Olguların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, 2015 yılında 12, 2016 yılında 12, 2017 yılında 8, 2018 yılında 10, 2019 yılında 15, 2020 yılında 9, 2021 yılında 8, 2022 yılında 19 ve 2023 yılında 15 vaka tespit edildi.

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, 90'ı (%83,3) erkek, 18'i (%16,7) kadındı. Yaş ortalaması 42,4 ± 11,0 yıl olup yaş aralığı 18-72 arasında değişmekteydi. Eğitim düzeyi dağılımında, %55,6'sı (n=60) ilköğretim, %26,9'u (n=29) lise ve %13,9'u (n=15) üniversite mezunu, %3,7'si ise okuryazar değildi. Medeni durum dağılımında %63,9'u (n=69) bekar, %36,1'i (n=39) evli idi. Cinsel yönelim dağılımı incelendiğinde, hastaların 67'si (%62,0) heteroseksüel, 26'sı (%24,1) homoseksüel ve 15'i (%13,9) biseksüel idi (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların demografik verileri

Değişken	Kategori	N (%)
Cinsiyet	Erkek	90 (83,3)
	Kadın	18 (16,7)
Yaş	Ortalama (yıl)	42,4
	Aralık (min–maks)	18–72
Eğitim Düzeyi	İlköğretim	60 (55,6)
	Lise	29 (26,9)
	Üniversite	15 (13,9)
	Okuryazar değil	4 (3,7)
Medeni Durum	Bekar	69 (63,9)
	Evli	39 (36,1)
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	67 (62,0)
	Homoseksüel	26 (24,1)
	Biseksüel	15 (13,9)

Komorbid hastalık varlığı 16 hastada (%14,8) mevcuttu, bunlar arasında en sık diyabetes mellitus (DM) 9 hastada (%56,3) saptandı. Bunu sırasıyla hipertansiyon (HT) (%37,5; n=6), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (%25,0; n=4), koroner arter hastalığı (KAH) (%18,8; n=3), serebrovasküler hastalık (SVH) (%12,5; n=2) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) (%6,3; n=1) tanıları izledi.

Hastaların 10'unda (%9,3) HBsAg pozitifliği, 5 hastada (%4,6) Anti-HCV pozitifliği mevcuttu.

Malignite varlığı 14 hastada (%13) tespit edilirken; Herpes virüsü tip 8 (HHV-8) ile ilişkili kaposi sarkomu 8 hastada (%7,4), hematolojik malignite 5 hastada (%4,6), solid organ tümörü 1 hastada (%0,9) izlendi.

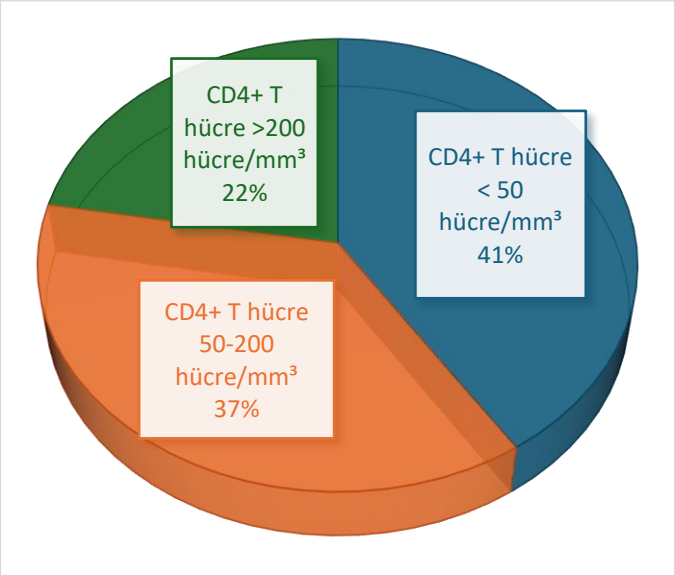
TB tanısı dışında 27 (%25) hastada eşzamanlı fırsatçı enfeksiyonlar saptandı. Bu olguların 12'sinde (%11,1) oral kandidiyazis, 2'sinde (%1,9) özofageal kandidiyazis, 5'inde (%4,6) sitomegalovirüs (CMV) ilişkili organ tutulumu, 6'sında (%5,6) herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu, 3'ünde (%2,8) *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), 1'inde (%0,9) *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu ve 2 (%1,9) hastada progresif multifokal lökoensefalopati (PML) koenfeksiyonu vardı. Hastalarda eşlik eden durumlar Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Hastalarda eşlik eden durumlar

Değişken	Kategori	(N)	Yüzde (%)
Komorbidite	Yok	92	85,2
	≥1 Komorbidite varlığı	16	14,8
Komorbidite Türleri	DM	9	8,3
	HT	6	5,6
	KOAH	4	3,8
	KAH	3	2,8
	SVH	2	1,9
	KBY	1	0,9
Viral Hepatit Belirteçleri	HBsAg pozitif	10	9,3
	Anti-HCV pozitif	5	4,6
	HCV-RNA pozitif	2	1,9
Malignite		14	13,1
	AIDS İlişkili Malignite	13	12,0
	Kaposi sarkomu	8	7,4
	Lenfoma	5	4,6
	AIDS İlişkili Olmayan Malignite	1	0,9
	Gastrik Adenokarsinom	1	0,9
Fırsatçı Enfeksiyon	**En az bir fırsatçı enfeksiyon varlığı**	27	25,0
	Oral kandidiyaz	12	11,1
	Özofageal kandidiyaz	2	1,9
	CMV enfeksiyonu	5	4,6
	HSV enfeksiyonu	6	5,6
	Pneumocystis jirovecii pnömonisi	3	2,8
	Toxoplasma gondii ensefaliti	1	0,9
	PML	2	1,9

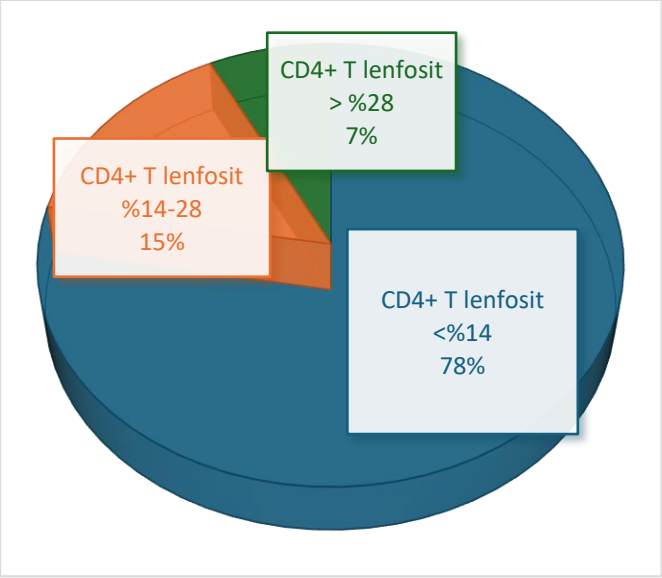
Kısaltmalar: DM: diyabet mellitus, HT: hipertansiyon, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı, SVH: serebrovasküler hastalık, KBY: kronik böbrek yetmezliği, HBsAg: hepatit B yüzey antijeni, anti-HCV: hepatit C virüsüne karşı antikor, HCV-RNA: hepatit C virüsüne ait ribonükleik asit, HHV-8: insan herpes virüsü tip 8, CMV: sitomegalovirüs, HSV: herpes simpleks virüs, PML: progresif multifokal lökoensefalopati

Çalışmaya dahil edilen hastaların HIV RNA düzeyleri ortalama 3.081.843 kopya/mL (n=108) saptandı; medyan 722.247 (min–maks: 0–41.188.389) kopya/mL idi. Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısı ortalama 130,2 hücre/mm³, medyan 65,5 (min-maks: 0,25-822) idi.



$CD4^+$ T hücre sayılarına göre dağılım incelendiğinde; 44 hastanın (%40,7) <50 hücre/mm³, 40 hastanın (%37,0) 50–200 hücre/mm³ ve 24 hastanın (%22,2) >200 hücre/mm³ idi (Şekil 12).

Şekil 12: Hastaların $CD4^+$ T hücre sayılarına göre dağılımı



$CD4^+$ T lenfosit yüzdeleri değerlendirildiğinde; 84 hastanın (%77,8) <14, 16 hastanın (%14,8) %14–28 aralığında ve 8 hastanın (%7,4)>%28 düzeyinde $CD4^+$ T hücre oranı saptandı (Şekil 13).

Şekil 13: Hastaların $CD4^+$ T hücre oranlarına göre dağılımı

Hastaların 90'ına (%83,3) HIV ve TB tanıları eş zamanlı konulmuştu. 18 (%16,7) olguda ise TB tanısı, HIV tanısından daha sonraki bir dönemde konulmuştu. Bu gruptaki 15 hasta (%13,9) ART'ye hiç başlamamış veya düzensiz kullanmış, yalnızca 3 hasta (%2,8) ART'yi düzenli kullanmıştı.

Başvuru şekli ve tedavi süreci incelendiğinde, olguların 77'si (%71,3) TB tanısını hastanede yatarak aldı ve tedavisi yataklı serviste sürdürüldü; 31 olgu (%28,7) ise poliklinik başvurusunda tanı alarak ayaktan izlendi.

Hastaların 106 (%98,1)'sına ART başlanmıştı. En sık tercih edilen rejim, tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin/dolutegravir (TDF/FTC/DTG) olup 80 hastada (%74,1) kullanılmıştı. Diğer rejimler sırasıyla tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin/efavirenz (TDF/FTC/EFV) 8 hastada (%7,4), tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin/raltegravir (TDF/FTC/RAL) 7 hastada (%6,5), tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin/lopinavir/ritonavir (TDF/FTC/LPV/r) 4 hastada (%3,7), tenofovir alafenamid/emtrisitabin/elvitegravir (TAF/FTC/EVG) ve lamivudin/dolutegravir (3TC/DTG) ikişer hastada (%1,9), raltegravir + lopinavir/ritonavir (RAL/LPV/r), lopinavir/ritonavir + dolutegravir (LPV/r/DTG) ve tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin/elvitegravir (TDF/FTC/EVG) rejimleri birer hastada (%0,9) uygulanmıştı. İki hastaya (%1,9) ART başlanmamıştı (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların tanı ve tedavi durumu

Değişken	Kategori	N (%)
Tanı Zamanlaması	HIV ve TB eş zamanlı tanı	90 (83,3)
	TB, HIV'den sonra tanı	18 (16,7)
	Düzenli kullanan	3 (2,8)
	Düzensiz kullanan	15 (13,9)
Tanı Alma Şekli	Yatarak tanı ve takip	77 (71,3)
	Ayaktan tanı ve takip	31 (28,7)
Art Başlanma Durumu	ART başlandı	106 (98,1)
	ART başlanmadı	2 (1,9)
Kullanılan Art Rejimleri	TDF/FTC/DTG	80 (74,1)
	TDF/FTC/EFV	8 (7,4)
	TDF/FTC/RAL	7 (6,5)
	TDF/FTC/LPV/r	4 (3,7)
	TAF/FTC/EVG	2 (1,9)
	3TC/DTG	2 (1,9)
	RAL/LPV/r	1 (0,9)
	LPV/r/DTG	1 (0,9)
	TDF/FTC/EVG	1 (0,9)

Kısaltmalar: TB: tüberküloz, HIV: insan immün yetmezlik virüsü, ART**:** antiretroviral tedavi, TDF: tenofovir disoproksil fumarat, TAF: tenofovir alafenamid fumarat, FTC: emtrisitabin, 3TC: lamivudin, DTG**:** dolutegravir, RAL: raltegravir, EVG: elvitegravir, EFV: efavirenz, LPV/r: lopinavir/ritonavir

Tanıya yönelik değerlendirmede, 91 hastaya (%84,3) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), KX ve EZN mikroskopisi ile ARB testlerinin üçü de uygulandı. Ayrıca 44 hastaya (%40,7) histopatolojik tanı için biyopsi yapıldı.

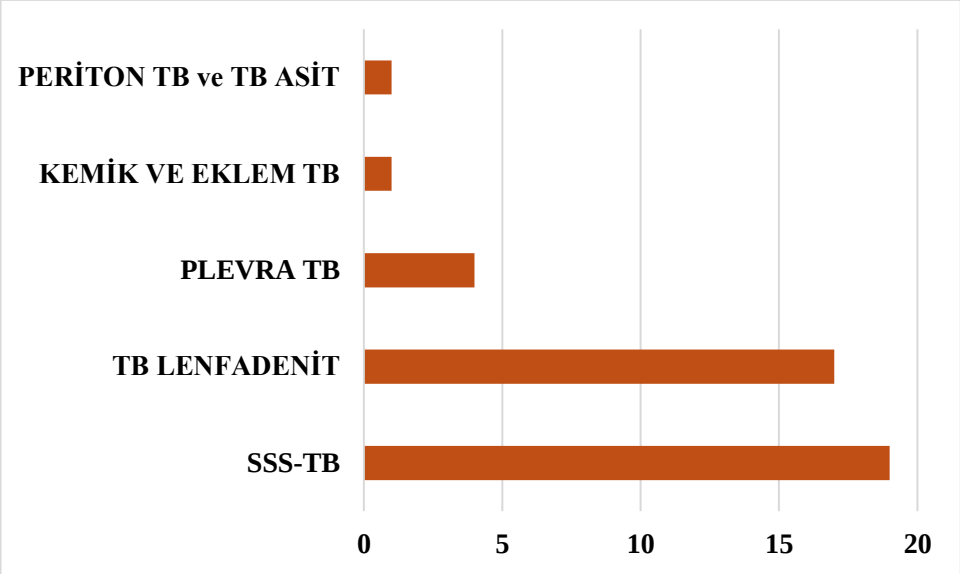
PCR ile *M. tuberculosis* DNA'sı 25 olguda **(**%27,5; tüm kohort: 25/108, %23,1**)**, KX pozitifliği 28 olguda **(**%30,8; tüm kohort: 28/108, %25,9), ARB pozitifliği 20 olguda (%22,0; tüm kohort: 20/108, %18,5) saptandı.

Olguların 22'sinde **(**%50**;** tüm kohort: 22/108, %20,4) yapılan biyopsi sonucu nekrotizan granülomatöz inflamasyonu ile uyumlu bulgular izlendi.

Bakteriyolojik olarak doğrulanarak kesin tanı alan hasta sayısı 42 olup, test uygulananlar içinde %46,2**,** tüm hastalar içinde %38,9 idi. Bakteriyolojik doğrulama yapılamayan 66 hastaya (%61,1) ise olası TB tanısı konuldu.

Olguların %50'sinde (n=54) yalnızca AC TB tanısı konuldu. AD TB oranı %20,4 (n=22), AC+AD TB ise %29,6 (n=32) olarak saptandı (Tablo 15).

AD TB saptanan hastalar arasında en sık tutulum bölgesi SSS (n=19) idi. Ek olarak, 17 hastada TB lenfadenit, 4 hastada plevra TB, 1 hastada vertebra TB ve 1 hastada periton TB ve TB asiti tespit edildi (Şekil 14). Ayrıca, 21 hastada miliyer TB izlendi.



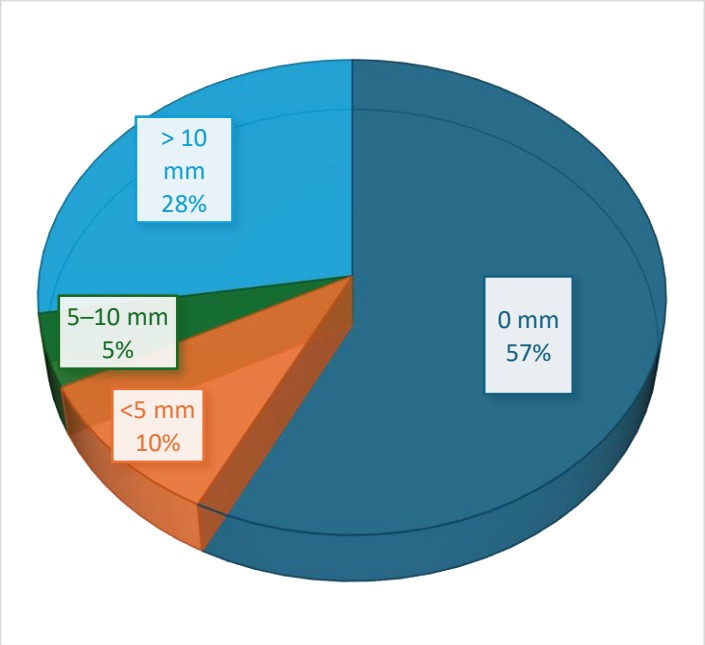
Şekil 14: AD TB tutulum bölgeleri

Tablo 15: TB tanı yöntemleri, tanı durumu ve tutulum dağılımı

Bölüm	Değişken/Kategori	N	%
TB Tanı Yöntemleri	TB PCR – test edilen	91	84,3
	TB PCR – pozitif	25	23,1[a]
	TB ARB – test edilen	91	84,3
	TB ARB – pozitif	20	18,5[a]
	TB KX – test edilen	91	84,3
	TB KX – pozitif	28	25,9[a]
	Biyopsi yapılan	44	40,7
	TB histopatolojik tanı	22	20,4[a]
Tanı Durumu	Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB	42	38,9
	Klinik olarak tanı konulan TB	66	61,1
Tutulum Yerine Göre Sınıflandırma	AC TB	54	50,0
	AD TB	22	20,4
	AC + AD TB	32	29,6
Organ Tutulumları	SSS-TB – AD	18	62,1[b]
	SSS-TB – AC+AD	1	2,9[b]
	SSS-TB toplam	**19**	**17,6[c]**
	TB lenfadenit – AD	10	34,5[b]
	TB lenfadenit – AC+AD	7	20,6[b]
	TB lenfadenit toplam	**17**	**15,7[c]**
	Plevra TB – AD	1	3,4[b]
	Plevra TB – AC+AD	3	8,8[b]
	Plevra TB toplam	**4**	**3,7[c]**
	Vertebra TB – AC+AD	1	2,9[b]
	Vertebra TB toplam	**1**	**0,9[c]**
	Periton TB – AC+AD	1	2,9[b]
	Periton/TB asit toplam	**1**	**0,9[c]**
	Miliyer TB – AC+AD	21	61,8[b]
	Miliyer TB toplam	**21**	**19,4[c]**

Kısaltmalar: TB: tüberküloz, **PCR:** polimeraz zincir reaksiyonu, **ARB:** asit dirençli basil, **KX:** kültür, **AC:** akciğer, **AD:** akciğer dışı, **AC+AD:** akciğer ve akciğer dışı tutulum, **SSS:**

santral sinir sistemi. [a] Tanısal testlerdeki pozitiflik yüzdeleri tabloda N=108 üzerinden gösterilmiştir; test edilenler içindeki pozitiflik sırasıyla: TB PCR 25/91=%27,5, TB ARB 20/91=%22,0, TB KX 28/91=%30,8, histopatoloji 22/44=%50,0. [b] AD ve AC+AD satırlarındaki yüzdeler, ilgili sütun iç toplamına göredir (AD toplamı=29; AC+AD toplamı=34). [c] "Toplam" satırlarının yüzdeleri tüm hastalar (AC, AD ve AC+AD; N=108**)** üzerinden hesaplanmıştır. Bir hastada birden fazla AD TB tutulumu mevcuttur.



TDT, 40 hastaya uygulandı. Bu hastaların 23'ünde (%57,5) endürasyon çapı 0 mm olarak görüldü ve sonuç negatif ya da muhtemel anergik yanıt olarak değerlendirildi. <5mm endürasyon çapı saptanan 4 hasta ile toplam 27 hastada (%66) TDT negatif bulundu. Pozitif TDT oranı %33 idi; 2'sinde 5–10 mm ve 11'inde >10 mm endürasyon çapı görüldü (Şekil 15).

Şekil 15: Hastaların TDT endürasyon çapı boyut dağılımı

Tedaviyi tamamlayan 82 olgunun 38'inde (%35,2) 6 ay, 27'sinde (%25) 9 ay, 9'unda (%8,3) 12 ay, 3'ünde (%2,8) 11 ay, 2'sinde (%1,9) 7 ay, 1'er hastada (%0,9) ise 10 ay, 14 ay ve 30 ay tedavi süreleri uygulandı. Değerlendirilen 108 hastanın 26'sında (%24,1) tanı sonrası mortalite nedeniyle tedavi tamamlanamadı.

Antitüberküloz tedaviye bağlı yan etki gelişen 54 hastanın 34'ünde (%31,5) minör, 20'sinde (%18,5) ise majör yan etkiler kaydedildi. En sık bildirilen yan etkiler hepatotoksisite (%15,7) ve dermatolojik reaksiyonlar (%15,7) olup, bunları GİS semptomları (%13), nörolojik etkiler (%5,6), hematolojik yan etkiler (%1,9), böbrek yetersizliği (%1,9), alerji/hipersensitivite

reaksiyonları (%2,8) ve metabolik bozukluklar (%2,8) izlendi. 9 olguda (%8,3) birden fazla yan etki eş zamanlı olarak gözlendi (Tablo 16).

Tablo 16: Antitüberküloz tedavi süresi ve ilaç ilişkili yan etkiler

Bölüm	Değişken/Kategori	N	%
Tedavi Süresi	Tedavisi tamamlanamayan	26	24,1
	6 ay	38	35,2
	7 ay	2	1,9
	9 ay	27	25,0
	10 ay	1	0,9
	11 ay	3	2,8
	12 ay	9	8,3
	14 ay	1	0,9
	30 ay	1	0,9
İlaçla İlişkili Yan Etki Gelişimi	Yan etki gelişimi yok	54	50,0
Minör Yan Etkiler	**Toplam**	**34**	**31,5**
	Dermatolojik	17	15,7
	Gastrointestinal	14	13,0
	Nörolojik	6	5,6
	Metabolik	3	2,8
Majör Yan Etkiler	**Toplam**	**20**	**18,5**
	Hepatotoksisite	17	15,7
	Hematolojik	2	1,9
	Böbrek yetersizliği	2	1,9
	Alerji / hipersensitivite	3	2,8

Hastaların 54'ünde radyolojik sekel, 17'sinde ise (%21,8) klinik olarak belirti veren sekel saptandı. Bu grubun 66'sında AC TB veya AC+AD TB tutulumu, 12'sinde AD TB tutulumu mevcuttu. AC tutulumu olan hastaların 11'inde (%16,7) tedavi sonrası klinik pulmoner sekel saptandı.

Hastaların 6'sında (%7,7) nörolojik sekel izlendi; bunlardan 3'ü (%60) SSS-TB ve diğer 3'ü ise miliyer TB grubundan (%23,1) idi.

Renal sekel sağ kalan hastaların ikisinde saptandı (2/78, %2,6). Her iki renal sekel olgusunda HIV/TB koenfeksiyonu dışında ek hastalık bulunmadı; antitüberküloz tedavi ile ART eşzamanlı başlandı ve tedavinin tamamlanmasını takiben yapılan kontrol değerlendirmelerinde renal fonksiyon bozukluğunun devam ettiği gözlendi.

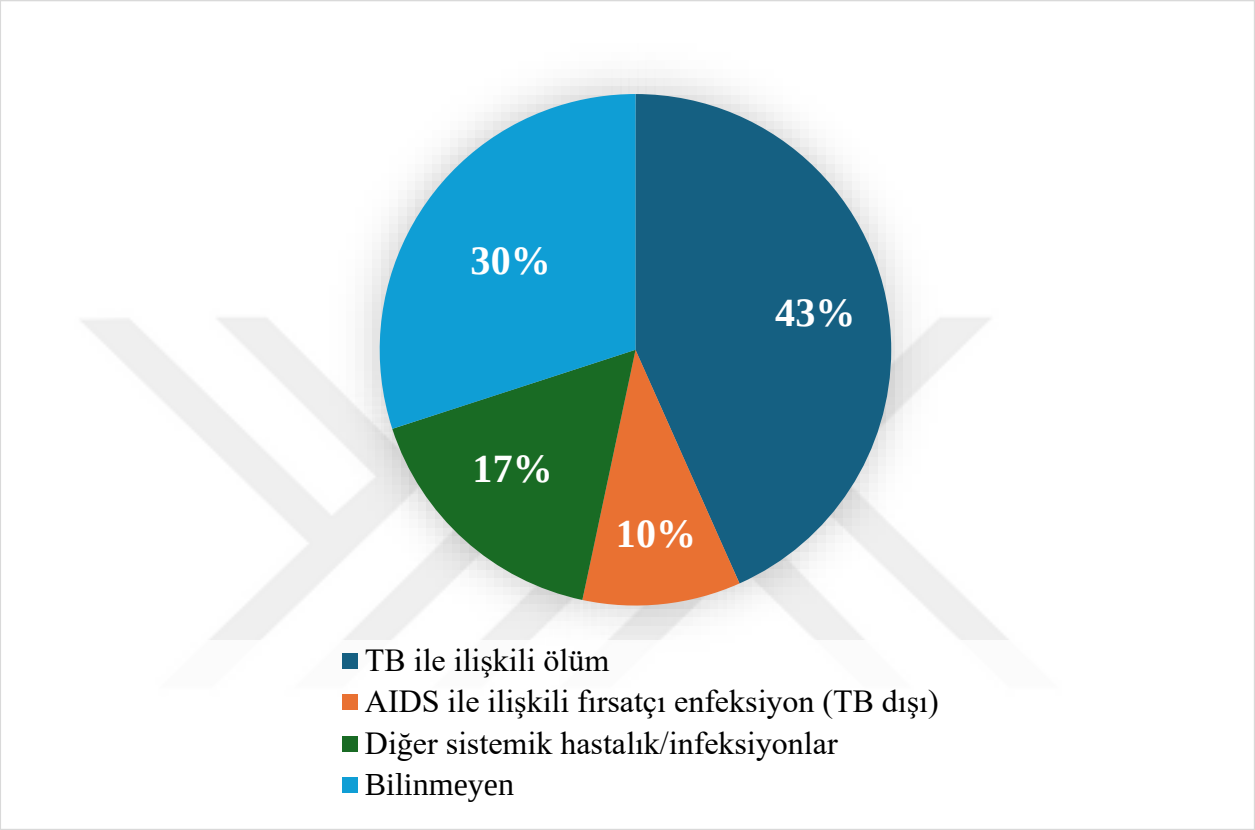
Bir olguda pulmoner ve nörolojik sekellerin eşzamanlı olduğu, diğer olguda ise pulmoner ve renal sekelin birlikte izlendiği kaydedildi (Tablo 17).

Toplam 108 HIV/TB koenfekte hastanın 30'unda ölüm (%27,8) kaydedildi. Hastaların 26'sında (%86,7) ilk 3 ay içinde, 4'ünde (%13,3) ise TB tanısı konulduktan sonraki 3-12. aylar arasında ölüm görüldü.

Tablo 17: Hastaların klinik sonlanımı ve sekel dağılımları

Bölüm	Değişken / Kategori	Yaşayanlar (%)	Toplam (%)
Sağkalım	Yaşayan		78 (%72,2)
	Ölen		30 (%27,8)
Ölüm Zamanı	0–3 ay		26 (%86,7)
	3–12 ay		4 (%13,3)
Sekel	Radyolojik sekel	54 (%69,2)	
	Klinik sekel	17 (%21,8)	
Sekel Türleri	Pulmoner sekel	11 (%14,1)	
	Nörolojik sekel	6 (%7,7)	
	Renal sekel	2 (%2,6)	
	Pulmoner sekel AC tutulumu (n=66)	11 (%16,7)	
	Nörolojik sekel SSS-TB (n=5)	3 (%60,0)	
	Nörolojik sekel Miliyer TB (n=13)	3 (%23,1)	

Hastalarda 30 ölümün 13'ü (%43,3) TB ile ilişkili**,** 3'ü (%10,0) AIDS ile ilişkili TB dışı fırsatçı enfeksiyon**,** 5'i (%16,7) TB ve AIDS ilişkili olmayan diğer sistemik hastalık/enfeksiyon nedenlerine atfedildi; 9 olguda (%30,0) ise kesin ölüm nedeni doğrulanamadı (Şekil 16)**.**



Şekil 16: Hastaların ölüm nedenleri

$CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm^3 olan hastalar ile ≥200 hücre/mm^3 olan HIV/TB koenfekte bireyler karşılaştırıldı. Hastaların 84'ü $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm^3, 24'ü ≥200 hücre/mm^3 grubunda idi.

$CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm^3 grubundaki hastaların %82,1'i (n=69) erkek, %17,9'u (n=15) kadındı. $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm^3 olan grupta erkek oranı %87,5 (n=21), kadın oranı %12,5 (n=3) olarak saptandı. Cinsiyet ile $CD4^+$ T lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi (p=0,535).

$CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda medyan yaş 43 yıl (18–72), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ olanlarda ise 37 yıl (23–66) idi. Yaş ile $CD4^+$ T lenfosit sayısı arasında anlamlılık izlenmedi (p=0,162).

Tanı zamanlamasına göre bakıldığında, $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda hastaların %82,1'i HIV ve TB tanısını birlikte alırken, bu oran $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda %87,5 idi. Düzensiz ART sonrası TB tanısı $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %16,7 (n=14), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda %4,2 (n=1) oranındaydı. Düzenli ART sonrası TB tanısı $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %1,2 (n=1), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda %8,3 (n=2) oranındaydı. Tanı zamanlaması ile $CD4^+$ T lenfosit sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,065).

Tanı alma şekline göre değerlendirildiğinde, $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubundaki hastaların %79,8'i (n=67) yatarak izlenirken, $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubundaki hastalarda bu oran %41,7 (n=10) idi. Ayaktan izlenen hastaların oranı $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %20,2 (n=17), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda ise %58,3 (n=14) idi. Tanı alma şekli ile $CD4^+$ T lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p<0,001; Tablo 18).

Tablo 18: Hastaların CD4⁺ T lenfosit sayısına göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		CD4⁺ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)	**CD4⁺ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)**	**Toplam n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
Cinsiyet	Erkek	69 (82,1)	21 (87,5)	90 (83,3)	0,535
	Kadın	15 (17,9)	3 (12,5)	18 (16,7)	
Yaş		43 (18-72)	37 (23-66)	41,5 (18-72)	0,162
Tanı Durumu	HIV/TB birlikte	69 (82,1)	21 (87,5)	90 (83,3)	0,065
	Düzensiz ART sonrası	14 (16,7)	1 (4,2)	15 (13,9)	
	Düzenli ART sonrası	1 (1,2)	2 (8,3)	3 (2,8)	
Tanı Alma Şekli	Yatarak tanı ve takip	67 (79,8)	10 (41,7)	77 (71,3)	<0,001*
	Ayaktan tanı ve takip	17 (20,2)	14 (58,3)	31 (28,7)	

CD4⁺ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda bakteriyolojik olarak doğrulanan TB tanısı 27 (%32,1), klinik TB tanısı 57 (%67,9) idi. CD4⁺ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ olan hastalarda ise bakteriyolojik doğrulanan TB tanısı 15 (%62,5), klinik TB tanısı 9 (%37,5) idi. CD4⁺ T lenfosit sayısı ile bakteriyolojik tanı arasında anlamlılık görüldü (p=0,007).

TB PCR testi pozitifliği, CD4⁺ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda %26,5 (n=18), CD4⁺ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ olanlarda %30,4 (n=7) oranındaydı (p=0,713).

TB KX pozitifliği CD4⁺ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %25 (n=17), CD4⁺ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda ise %47,8 (n=11) olup anlamlı bulundu (p=0,040).

ARB pozitifliği $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda %20,3 (n=14), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ olanlarda %27,3 (n=6) görüldü (p=0,491).

Histopatolojik olarak TB tanısı alan hasta sayısı $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan grubunda 15 (%47), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ olan grubunda 7 (%58,3) idi (p=0,498; Tablo 19).

Tablo 19: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

	$CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)	**$CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)**	**Toplam n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
Bakteriyolojik TB	27 (32,1)	15 (62,5)	42 (38,9)	0,007*
Klinik TB	57 (67,9)	9 (37,5)	66 (61,1)	
TB PCR pozitifliği	18 (26,5)	7 (30,4)	25 (27,5)	0,713
TB KX pozitifliği	17 (25)	11 (47,8)	28 (30,8)	0,040*
TB ARB pozitifliği	14 (20,3)	6 (27,3)	20 (22)	0,491
TB histopatolojik tanı	15 (46,9)	7 (58,3)	22 (50)	0,498

$CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda (n=84), AC TB %52,4 (n=44), AD TB %15,5 (n=13) ve AC+AD TB tutulumu %32,7 (n=27) idi. $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ olan hastalarda (n=24), AC TB %41,7 (n=10), AD TB %37,5 (n=9) ve AC+AD TB tutulumu %20,8 (n=5) olarak izlendi. $CD4^+$ T lenfosit sayısı göre TB tutulum yerlerinin dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,058).

SSS-TB, $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ hasta grubunda %19 (n=16), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda %12,5 (n=3) oranındaydı (p=0,458).

TB lenfadenit $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %9,5 (n=8), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda ise %37,5 (n=9) olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Plevra TB, $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %3,6 (n=3), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda ise %4,2 (n=1) oranında görüldü (p=1,000).

Kemik TB ve periton TB + TB asit sadece $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda birer hastada (%1,2) saptandı, $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda bu tutulumlar izlenmedi (p=1,000).

Miliyer TB, $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %23,8 (n=20), $CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ grubunda %4,2 (n=1) oranıyla istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,032; Tablo 20).

Tablo 20: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre TB tutulum yerleri

TB Tutulum Yeri	**$CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)**	**$CD4^+$ T lenfosit sayısı ≥200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)**	**Toplam n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
AC TB	44 (52,4)	10 (41,7)	54 (50)	
AD TB	13 (15,5)	9 (37,5)	22 (20,4)	0,058
AC + AD TB	27 (32,1)	5 (20,8)	32 (29,6)	
SSS-TB	16 (19)	3 (12,5)	19 (17,6)	0,458
TB lenfadenit	8 (9,5)	9 (37,5)	17 (15,7)	0,001*
Plevra TB	3 (3,6)	1 (4,2)	4 (3,7)	1,000
Kemik TB	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,9)	1,000
Periton TB + TB asit	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,9)	1,000
Miliyer TB	20 (23,8)	1 (4,2)	21 (19,4)	0,032*

Antitüberküloz tedavisine bağlı minör yan etki oranı $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ grubunda %34,5 (n=29), $CD4^+$ T lenfosit sayısı≥200 hücre/mm³ grubunda %20,8 (n=5); majör yan etki oranı ise sırasıyla %20,2 (n=17) ve %12,5 (n=3) olarak görüldü. $CD4^+$ T lenfosit

sayısına göre yan etki gelişimi dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,180; Tablo 21).

Tablo 21: Hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayısına göre yan etki profili dağılımı

	$CD4^+$ T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)	**$CD4^+$ T lenfosit sayısı≥200 hücre/mm³ n (%) / med (min-maks)**	**Toplam n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
Yan etki yok	38 (45,2)	16 (66,7)	54 (50)	
Minör yan etki	29 (34,5)	5 (20,8)	34 (31,5)	0,180
Major yan etki	17 (20,2)	3 (12,5)	20 (18,5)	

TB sonrası sekel gelişen (n=17) HIV/TB koenfekte hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, eşlik eden komorbiditeleri, tanı şekli, tedaviye yanıtı Tablo 24'te gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

Sekel gözlenen olgularda erkek oranı %76,5 (n=13), kadın oranı %23,5 (n=4) iken, sekel gözlenmeyen olgularda erkek oranı %80 (n=52), kadın oranı %20 (n=13) idi. Cinsiyet ile sekel varlığı arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi p=0,624). Sekel gelişen hastaların medyan yaşı 49 yıl (23–59), sekel gelişmeyen hastaların medyan yaşı 41 yıl (24–72), olarak görüldü ve anlamlı bulunmadı (p=0,226).

Sekel gözlenen hastalarda ortalama HIV RNA düzeyi 685.420 kopya/mL (12.758–5.250.000), Sekel gözlenmeyen hastalarda ise 826.395 kopya/mL (0–41.188.389) bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,258). $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda sekel oranı %22,8 (n=13), ≥200 hücre/mm³ olan hastalarda %19 (n=4) görüldü ve anlamlı saptanmadı (p=0,962).

Sekel oranı, komorbiditesi olmayan hastalarda %20,3 (n=13), komorbiditesi olanlarda ise %28,6 (n=4) görüldü ve anlamlı değildi (p=0,748). HIV ve TB birlikte tanı alan hastalarda sekel oranı %25 (n=16), düzensiz ART sonrası TB tanısı alanlarda %9,1 (n=1) iken düzenli ART sonrası tanı alanlarda ise sekel izlenmedi. Tanı zamanı ile sekel gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,211).

Yatarak tanı alan hastalarda sekel oranı %27,1 (n=13), ayaktan tanı alan hastalarda ise %13,3 (n=4) görüldü, fark anlamlı değildi (p=0,250; Tablo 22).

Tablo 22: Sekel gelişimine göre demografik verilerin ve tanı durumunun dağılımı

		Sekel olmayan n (%) / med (min-maks)	**Sekel olan n (%) / med (min-maks)**	**Toplam yaşayan n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
Cinsiyet	Erkek	52 (80)	13 (20)	65 (100)	0,624
	Kadın	9 (69,2)	4 (30,8)	13 (100)	
Yaş		41 (24-72)	49 (23-59)	41,5 (23-72)	0,226
Komorbidite	Yok	51 (79,7)	13 (20,3)	64 (100)	0,748
	Var	10 (71,4)	4 (28,6)	14 (100)	
HIV RNA (kopya/mL)		826395 (0-41188389)	685420 (12758-5250000)	780983,5 (0-41188389)	0,258
CD4⁺ T lenfosit (hücre/mm³)	Hücre sayısı	67 (0,25–822)	61 (3,6 – 390)	65,5 (0,25-822)	0,776
	<200	44 (77,2)	13 (22,8)	57 (100)	0,962
	≥200	17 (81)	4 (19)	21 (100)	
Tanı Durumu	HIV/TB birlikte tanı	48 (75)	16 (25)	64 (100)	
	Düzensiz ART sonrası	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100)	0,211
	Düzenli ART sonrası	3 (100)	0 (0)	3 (100)	
Başvuru Şekli	Ayaktan tanı ve takip	35 (72,9)	13 (27,1)	48 (100)	0,250
	Yatarak tanı ve takip	26 (86,7)	4 (13,3)	30 (100)	

Sekel gelişimi AC tutulumu olan hastalarda %41,2 (n=7), AD TB olanlarda %23,5 (n=4), AC + AD tutulum gösterenlerde %35,3 (n=6) olarak saptandı. Sekel ile TB tutulum yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,377).

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB tanısı olan hastalarda sekel oranı %27,3 (n=9), klinik TB tanısı konulanlarda ise %17,8 (n=8) olarak görüldü ve fark anlamlı bulunmadı (p=0,316).

TB PCR negatif olan hastalarda sekel oranı %23,4 (n=11), pozitif olanlarda da benzer şekilde %23,5 (n=4) saptandı (p=1,000). TB KX negatif olan hastalarda sekel oranı %23,4 (n=11), pozitif olanlarda %23,5 (n=4) bulundu (p=0,880). ARB negatif olan hastalarda sekel oranı %21,3 (n=10), ARB pozitif olanlarda %29,4 (n=5) görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,497).

Antitüberküloz tedavi sırasında yan etki gelişmeyen hastalarda sekel oranı %19,4 (n=7), minör yan etki gelişenlerde %18,5 (n=5), majör yan etki gelişenlerde %33,3 (n=5) oranındaydı ve anlamlı değildi (p=0,482; Tablo 23).

Tablo 23: Sekel gelişimine göre TB tutulum yeri, tanı yöntemleri ve yan etki dağılımı

		Sekel olmayan n (%) / med (min-maks)	**Sekel olan n (%) / med (min-maks)**	**Toplam yaşayan n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
TB Tutulum Yeri	AC TB	36 (59,0 %)	7 (41,2 %)	43 (100)	0,377
	AD TB	8 (13,1 %)	4 (23,5 %)	12 (100)	
	AC + AD TB	17 (27,9 %)	6 (35,3 %)	23 (100)	
Bakteriyolojik TB		24 (72,7)	9 (27,3)	33 (100)	0,316
Klinik TB		37 (82,2)	8 (17,8)	45 (100)	
TB PCR	negatif	36 (76,6)	11 (23,4)	47 (100)	1,000
	pozitif	13 (76,5)	4 (23,5)	17 (100)	
TB KX	negatif	36 (76,6)	11 (23,4)	47 (100)	0,880
	pozitif	13 (76,5)	4 (23,5)	17 (100)	
TB ARB	negatif	37 (78,7)	10 (21,3)	47 (100)	0,497
	pozitif	12 (70,6)	5 (29,4)	17 (100)	
Yan etki yok		29 (80,6)	7 (19,4)	36 (100)	0,482
Minör yan etki		22 (81,5)	5 (18,5)	27 (100)	
Major yan etki		10 (66,7)	5 (33,3)	15 (100)	

Toplam 108 HIV/TB koenfeksiyonu olan hastaların 30'unda (%27,8) ölüm görüldü. Cinsiyet dağılımı mortalite ile ilişkili bulunmadı (p=1,000). Yaş için medyan değer her iki grupta da 41,5 yıl olup (yaşayan: 23–72; ölen: 18-66) gruplar arasında fark saptanmadı (p= 0,771).

Cinsel yönelime göre değerlendirildiğinde, heteroseksüel bireylerde mortalite oranı %26,9 (n=18), homoseksüel bireylerde %34,6 (n=9), biseksüel bireylerde ise %20 (n=3) idi. Cinsel yönelim ile mortalite arasında anlamlı ilişki izlenmedi (p=0,581).

Eşlik eden durumlar incelendiğinde, komorbiditesi olmayan hastalarda %30,4 (n=28), komorbiditesi olan hastalarda ise %12,5 (n=2) oranında ölüm görüldü ve anlamlı bulunmadı (p=0,240). DM (p=0,698), HT (p=0,755), KOAH (p=1,000), KAH (p=0,383), SVH (p=0,929), KBY (p=0,618) komorbiditeleri için de anlamlı fark yoktu.

Anti-HCV seropozitifliği olan 5 hastanın 4'ünde (%80) ölüm görüldü. Bu oran Anti-HCV seropozitifliği olmayanlarda %25,2 idi. Anti-HCV seropozitifliği mortalite ile anlamlı ilişkiliydi (p=0,031). HBsAg seropozitifliği mortalite ile ilişkili bulunmadı (p=0,344).

Malignite varlığında mortalite oranı %50 (n=7), malignite olmayanlarda ise %24,5 (n=23) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,047). Fırsatçı enfeksiyon varlığında mortalite oranı %37 (n=10), fırsatçı enfeksiyonu olmayanlarda %24,7 (n=20) idi; fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,215; Tablo 24).

Tablo 24: Hastaların sosyodemografik ve eşlik eden durumlarının sağkalım ilişkisi

		Yaşayan n (%) / med (min-maks)	Ölen n (%) / med (min-maks)	Toplam n (%) / med (min-maks)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	65 (72,2)	25 (27,8)	90 (100)	1,000
	Kadın	13 (72,2)	5 (27,8)	18 (100)	
Yaş		41,5 (23-72)	41,5 (18-66)	41,5 (18-72)	0,771
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	49 (73,1)	18 (26,9)	67 (100)	0,581
	Homoseksüel	17 (65,4)	9 (34,6)	26 (100)	
	Biseksüel	12 (80)	3 (20)	15 (100)	
Komorbidite	Yok	64 (69,6)	28 (30,4)	92 (100)	0,240
	Var	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100)	
DM	Yok	71 (71,7)	28 (28,3)	99 (100)	0,698
	Var	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100)	
HT	Yok	74 (72,5)	28 (27,5)	102 (100)	0,755
	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)	
KOAH	Yok	75 (72,1)	29 (27,9)	104 (100)	1,000
	Var	3 (75)	1 (25)	4 (100)	
KAH	Yok	77 (73,3)	28 (26,7)	105 (100)	0,383
	Var	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)	
SVH	Yok	76 (71,7)	30 (28,3)	106 (100)	0,929
	Var	2 (100)	0 (0)	2 (100)	
KBY	Yok	78 (72,9)	29 (27,1)	107 (100)	0,618
	Var	0 (0)	1 (100)	1 (100)	
HBV	Yok	69 (70,4)	29 (29,6)	98 (100)	0,344
	Var	9 (90)	1 (10)	10 (100)	
HCV	Yok	77 (74,8)	26 (25,2)	103 (100)	0,031*
	Var	1 (20)	4 (80)	5 (100)	
Malignite	Yok	71 (75,5)	23 (24,5)	94 (100)	0,047*
	Var	7 (50)	7 (50)	14 (100)	
Fırsatçı enfeksiyon	Yok	61 (75,3)	20 (24,7)	81 (100)	0,215
	Var	17 (63)	10 (37)	27 (100)	

Kısaltmalar: DM: Diyabetes mellitus; **HT:** hipertansiyon; **KOAH:** kronik obstrüktif akciğer hastalığı; **KAH:** koroner arter hastalığı; **SVH:** serebrovasküler hastalık; **KBY:** kronik böbrek yetmezliği; **HBV:** hepatit B virüsü; **HCV:** hepatit C virüsü.

HIV RNA düzeyi yaşayan hastalarda ortalama 780.983,5 (0–41.188.389) kopya/mL, ölüm görülen olgularda ise ortalama 589.156 (0–38.118.836) kopya/mL olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,771).

$CD4^+$ T lenfosit sayısı medyanı yaşayan hastalarda 74 (min-maks:0,25–822), ölüm görülenlerde 47 (min-maks: 0,8–364) idi; fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,026). $CD4^+$ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm^3 olan hastaların %32,1'inde (n=27), ≥200 hücre/mm^3 olan hastaların ise %12,5'inde (n=3) ölüm görüldü, bu fark istatistiksel anlamlı izlenmedi (p=0,058).

HIV ve TB tanılarının zamanlamasına göre mortalite oranları iki alt grupta benzerdi. Birlikte tanı alan 90 hastada 26 ölüm (%28,9), düzensiz ART kullanımı sonrası TB tanısı alan 15 hastada 4 ölüm (%26,7) izlendi. Düzenli ART kullanımı sonrası TB tanısı alan 3 hastada ise ölüm izlenmedi. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,892).

Tanı alma şekline göre değerlendirildiğinde, yatarak izlenen hastalarda ölüm oranı %37,7 (n=29), ayaktan izlenenlerde ise %3,2 (n=1) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001; Tablo 25).

Tablo 25: Hastaların tanı durumu ve tanı alma şeklinin sağkalım ilişkisi

		Yaşayan n (%) / med (min-maks)	**Ölen n (%) / med (min-maks)**	**Toplam n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
HIV RNA (kopya/mL)		780983,5 (0-41188389)	589156 (0-38118836)	722247 (0-41188389)	0,771
$CD4^+$ T lenfosit (hücre/mm^3)	Hücre sayısı	74 (0,25-822)	47 (0,8-364)	65,5 (0,25-822)	0,026*
	<200	57 (67,9)	27 (32,1)	84 (100)	0,058

	≥200	21 (87,5)	3 (12,5)	24 (100)	
Tanı Durumu	HIV/TB birlikte tanı	64 (71,1)	26 (28,9)	90 (100)	
	Düzensiz ART sonrası	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)	0,892
	Düzenli ART sonrası	3 (100)	0 (0)	3 (100)	
Tanı Alma Şekli	Yatarak tanı ve takip	48 (62,3)	29 (37,7)	77 (100)	<0,001*
	Ayaktan tanı ve takip	30 (96,8)	1 (3,2)	31 (100)	

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB tanısı olan hastalarda mortalite oranı %21,4 (n=9) iken klinik TB tanısı konulanlarda %31,8 (n=21) idi; fark anlamlı bulunmadı (p=0,240).

TB PCR sonucu negatif olanlarda mortalite oranı %28,8 (n=19), pozitif olanlarda %32 (n=8) olup istatistiksel fark saptanmadı (p=0,765). TB KX sonucu negatif olgularda mortalite oranı %34,9 (n=22), pozitif olgularda ise %17,9 (n=5) görüldü ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,100). ARB negatif olgularda mortalite oranı %33,8 (n=24), ARB pozitif olgularda %15 (n=3) olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,104).

TB tutulum bölgelerine göre mortalite değerlendirildiğinde; AC TB olgularında %20,4 (n=11), AD TB olgularında %45,5 (n=10), AC + AD TB olgularında ise %28,1 (n=9) mortalite oranı görüldü, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,086).

SSS-TB olanlarda mortalite oranı %73,7 (n=14), SSS-TB olmayanlarda ise %18 (n=16) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). TB lenfadenit tanılı olgularda mortalite oranı %11,8 (n=2), olmayanlarda %30,8 (n=28) idi (p=0,190). Plevra TB tanılı olgularda mortalite %25 (n=1), olmayanlarda %27,9 (n=29) saptandı (p=1,000). Kemik TB olan bir

olguda ölüm izlenmedi(n=0) (p=1,000). Periton TB tanılı tek hastada ölüm görüldü (n=1) (p=0,618). Miliyer TB tanılı olgularda mortalite oranı %38,1 (n=8), olmayan olgularda %25,3 (n=22) olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,240 ; Tablo 26).

Tablo 26: Hastalarda TB tanı yöntemleri, TB tutulum bölgeleri ile sağkalım ilişkisi

		Yaşayan n (%) / med (min-maks)	Ölen n (%) / med (min-maks)	Toplam n (%) / med (min-maks)	p değeri
Bakteriyolojik TB		33 (78,6)	9 (21,4)	42 (100)	0,240
Klinik TB		45 (68,2)	21 (31,8)	66 (100)	
TB PCR	Negatif	47 (71,2)	19 (28,8)	66 (100)	0,765
	Pozitif	17 (68)	8 (32)	25 (100)	
TB KX	Negatif	41 (65,1)	22 (34,9)	63 (100)	0,100
	Pozitif	23 (82,1)	5 (17,9)	28 (100)	
TB ARB	Negatif	47 (66,2)	24 (33,8)	71 (100)	0,104
	Pozitif	17 (85)	3 (15)	20 (100)	
TB Tutulum Yeri	AC TB	43 (79,6)	11 (20,4)	(100) 54	0,086
	AD TB	12 (54,5)	10 (45,5)	(100) 22	
	AC + AD TB	23 (71,9)	9 (28,1)	(100) 32	
SSS-TB	Yok	73 (82)	16 (18)	89 (100)	<0,001*
	Var	5 (26,3)	14 (73,7)	19 (100)	
TB lenfadenit	Yok	63 (69,2)	28 (30,8)	91 (100)	0,190
	Var	15 (88,2)	2 (11,8)	17 (100)	
Plevra TB	Yok	75 (72,1)	29 (27,9)	104 (100)	1,000
	Var	3 (75)	1 (25)	4 (100)	
Kemik TB	Yok	77 (72)	30 (28)	107 (100)	1,000
	Var	1 (100)	0 (0)	1 (100)	
Periton TB	Yok	78 (72,9)	29 (27,1)	107 (100)	0,618
	Var	0 (0)	1 (100)	1 (100)	
Miliyer TB	Yok	65 (74,7)	22 (25,3)	87 (100)	0,240
	Var	13 (61,9)	8 (38,1)	21 (100)	

COVID-19 pandemisi öncesi tanı alan 57 (%61,3) hasta ile COVID-19 pandemisinde tanı alan 36 (%38,7) hasta karşılaştırıldı. COVID-19 öncesi tanı alan hastalarda erkek oranı %77,2 (n=44), kadın oranı %22,8 (n=13); COVID-19 döneminde tanı alanlarda ise erkek oranı %91,7 (n=33), kadın oranı %8,3 (n=3) idi. Cinsiyet dağılımında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,093). COVID-19 öncesi dönemde tanı alan hastaların medyan yaşı 41 (22–64), sonrası dönemde tanı alanların medyan yaşı 46,5 (18–72) olarak görüldü (p=0,821).

HIV RNA düzeyi, pandemi öncesinde medyan 766.967 kopya/mL (0–41.188.389), pandemi döneminde 773.500 kopya/mL (2.750–9.918.382) olup iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,461).

$CD4^+$ T lenfosit sayısı pandemi öncesinde medyan 100 hücre/mm^3 (3–822), pandemide 62,5 hücre/mm^3 (0,25–390) idi; istatistiksel anlamlı izlenmedi (p=0,068). $CD4^+$ T lenfosit yüzdesi de pandemi öncesinde medyan %8,0 (0,5–46,0), pandemide %6,15 (0,1–30,0) olarak bulundu ve dönemler arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,072). CD4 <200 hücre/mm^3 oranı pandemi öncesinde %75,4 (43/57), pandemide %83,3 (30/36) idi; bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,443).

Tanı zamanlamasına göre, HIV ve TB birlikte tanı alan hastaların oranı pandemi öncesinde %84,2 (n=48), pandemi döneminde %86,1 (n=31); düzensiz ART sonrası TB tanısı alanlar sırasıyla %12,3 (n=7) ve %13,9 (n=5); düzenli ART sonrası tanı alanlar ise %3,5 (n=2) ve %0 (n=0) olarak belirlendi (p=0,772).

COVID-19 öncesinde yatarak izlenen hastaların oranı %56,1 (n=32) iken, pandemi döneminde bu oran %91,7 (n=33) olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p<0,001).

Fırsatçı enfeksiyon sıklığı pandemi öncesi dönemde %22,8 (n=13), pandemi döneminde %27,8 (n=10) olup iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,575; Tablo 27).

Tablo 27: COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi döneminde tanı alan hastaların demografik ve laboratuvar verileri, TB tanısı ve eşlik eden durumların dağılımı

		COVID-19 pandemi öncesi n (%) / med (min-maks)	**COVID-19 pandemi dönemi n (%) / med (min-maks)**	**Toplam n (%) / med (min-maks)**	**p değeri**
Cinsiyet	Erkek	44 (77,2)	33 (91,7)	77 (82,8)	0,093
	Kadın	13 (22,8)	3 (8,3)	16 (17,2)	
Yaş		41 (22-64)	46,5 (18-72)	42 (18-72)	0,589
HIV RNA (kopya/mL)		766.967 (0-41.188.389)	773.500 (2750-9.918.382)	766.967 (0-41188389)	0,461
CD4⁺ T Lenfosit (hücre/mm³)	Hücre sayısı	100 (3-822)	62,5 (0,25-390)	68 (0,25 – 822)	0,068
	<200	43 (75,4)	30 (83,3)	73 (78,5)	0,443
	≥200	14 (24,6)	6 (16,7)	20 (21,5)	
Tanı Durumu	HIV/TB birlikte tanı	48 (84,2)	31 (86,1)	79 (84,9)	
	Düzensiz ART sonrası	7 (12,3)	5 (13,9)	12 (12,9)	0,772
	Düzenli ART sonrası	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,2)	
Başvuru Şekli	Yatan hasta	32 (56,1)	33 (91,7)	65 (69,9)	<0,001*
	Ayaktan hasta	25 (43,9)	3 (8,3)	28 (30,1)	
Fırsatçı enfeksiyon	Yok	44 (77,2)	26 (72,2)	70 (75,3)	0,588
	Var	13 (22,8)	10 (27,8)	23 (24,7)	

Bakteriyolojik olarak doğrulanmış TB tanısı pandemi öncesi tanı alan hastalarda %45,6 (n=26), pandemi döneminde %38,9 (n=14) oranındaydı. Klinik TB tanısı ise sırasıyla %54,4 (n=31) ve %61,1 (n=22) idi ve anlamlı görülmedi (p=0,668).

TB PCR pozitifliği, COVID-19 öncesi tanı alan hastalarda %30,6 (n=15), pandemi döneminde tanı alanlarda ise %32,1 (n=9) oranında izlendi (p=0,889). TB KX pozitifliği, COVID-19 öncesi dönemde %41,7 (n=20), pandemi döneminde ise %24,1 (n=7) idi (p=0,118). ARB pozitifliği, COVID-19 öncesi tanı alan hastalarda %32,7 (n=16), pandemi döneminde tanı alanlarda ise %14,3 (n=4) oranında görüldü (p=0,077) ve anlamlı bulunmadı.

AC TB oranı, COVID-19 öncesinde %52,6 (n=30), pandemi döneminde ise %44,4 (n=16) olarak görüldü. AD TB oranı sırasıyla %21,1 (n=12) ve %22,2 (n=10) idi. Hem AC hem de AD tutulumunun birlikte izlendiği olguların oranı ise COVID-19 öncesinde %26,3 (n=15), pandemi döneminde %33,3 (n=12) olarak görüldü. TB tutulum yeri ile pandemi dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0,725).

SSS-TB oranı, COVID-19 öncesi tanı alan hastalarda %8,8 (n=5), pandemi döneminde tanı alanlarda %25 (n=9) olarak saptandı. SSS-TB ile pandemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,041).

TB lenfadenit oranı, COVID-19 öncesi tanı alanlarda %22,8 (n=13), pandemi döneminde ise %11,1 (n=4) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,180).

Plevra TB, miliyer TB, vertebral TB ve periton TB tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (sırasıyla p=0,557; p=0,273; p=0,955; p=1,000).

Sekel varlığı, COVID-19 öncesi tanı alan hastalarda %21,7 (n=10), pandemi dönemi tanı alanlarda ise %30,4 (n=7) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,555).

Yaşayan hasta oranı, COVID-19 öncesi tanı alanlarda %80,7 (n=46), pandemi döneminde tanı alanlarda ise %63,9 (n=32) idi. Ölen hasta oranı ise sırasıyla %19,3 (n=11) ve %36,1 (n=19) olarak görüldü ve anlamlı bulunmadı (p=0,071; Tablo 28).

Tablo *28:* COVID-19 pandemisi öncesi ve pandemi dönemindeki hastalarda tanı yöntemi, TB tutulum yeri ve sağkalımın karşılaştırılması

	COVID-19 pandemisi öncesi n (%) / med (min-maks)	COVID-19 pandemisi dönemi n (%) / med (min-maks)	Toplam n (%) / med (min-maks)	p değeri
Bakteriyolojik TB	26 (45,6)	14 (38,9)	40 (43)	0,668
Klinik TB	31 (54,4)	22 (61,1)	53 (57)	
TB PCR pozitifliği	15 (30,6)	9 (32,1)	24 (31,2)	0,889
TB KX pozitifliği	20 (41,7)	7 (24,1)	27 (35,1)	0,118
TB ARB pozitifliği	16 (32,7)	4 (14,3)	20 (26)	0,077
TB Tutulum Yeri				0,709
AC TB	30 (52,6)	16 (44,4)	46 (49,5)	
AD TB	12 (21,1)	8 (22,2)	20 (21,5)	
AC + AD TB	15 (26,3)	12 (33,3)	27 (29,0)	
SSS-TB	5 (8,8)	9 (25,0)	14 (15,1)	0,041*
TB lenfadenit	13 (22,8)	4 (11,1)	17 (18,3)	0,180
Plevra TB	1 (1,8)	2 (5,6)	3 (3,2)	0,557
Miliyer TB	9 (15,8)	9 (25,0)	18 (19,4)	0,273
Vertebral TB	0 (0)	1 (2,8)	1 (1,1)	0,955
Periton TB	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,1)	1,000
Sekel varlığı	10 (21,7)	7 (30,4)	17 (24,6)	0,555
Yaşayan	46 (80,7)	23 (63,9)	69 (74,2)	0,071
Ölen	11 (19,3)	13 (36,1)	24 (25,8)	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, HIV ile yaşayan 2.845 birey izlenmiş ve 108 olguda aktif TB saptanarak HIV/TB koenfeksiyon sıklığı %3,8 olarak hesaplanmıştır. Türkiye'ye ait ulusal kılavuzlar ve merkezi kayıt bildirimlerine göre, 2023 yılında TB tanılı hastalarda HIV için test edilenler arasında koenfeksiyonu sıklığı %1,3'tür (125). Bununla birlikte, HIV ile yaşayan bireylerde TB görülme sıklığına dair doğrudan ve güncel bir ulusal veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bulgularımız ulusal literatürde raporlanan verilerle kıyaslanmıştır.

Türkiye'de farklı merkezlerde gerçekleştirilen çalışmalarla karşılaştırıldığında; 2016 yılında 1.383, 2018 yılında 1.475 ve 2025 yılında 9.270 hastayı içeren çok merkezli çalışmalarda koenfeksiyon sıklığı sırasıyla %4,8, %4,4 ve %1,28 olarak bildirilmişken (126–128); yapılan tek merkezli çalışmalarda 1998-2015 yılları arasında takip edilen 262 hastada %5,7 (129), 2006-2022 yılları arasında takip edilen 931 hastada ise koenfeksiyon sıklığı %8,4 olarak raporlanmıştır (130).

Ülkemizde HIV ile yaşayan bireylerde TB koenfeksiyonu sıklığının, merkez ve çalışma dönemlerindeki farklılıklara rağmen %1-8 aralığında değiştiği görülmektedir. Elde ettiğimiz %3,8 oranı, önceki verilerle uyumludur.

Türkiye'de 1985-07 Kasım 2024 tarihleri arasında doğrulama testi ile tanısı kesinleşen 45.835 HIV pozitif olgu ve 2.438 AIDS vakasının %81,8'i erkek, %18,2'si kadın olarak bildirilmiştir. En sık bildirilen yaş grupları 25–29 ve 30–34 yaş aralıkları iken bildirilen 19.832 olgunun %65,3'ü heteroseksüel, %29,0'ı homoseksüel/biseksüel temasla enfekte olmuştur. Cinsel yolla bulaş, bu alt gruptaki olguların %94,3'ünü oluşturmaktadır (3)

Çalışmamızda değerlendirilen HIV/TB koenfekte bireylerin %83,3'ünün erkek cinsiyette olması, ülkemizin genel HIV epidemiyolojik verileriyle benzerlik göstermektedir. Yaş ortalaması ise 42,4 yıl saptanmış, ulusal verilere kıyasla yüksek bulunmuştur. Olgularımızın tamamında bulaş yolu cinsel yol olup, olguların %62'si heteroseksüel, %24,1'i homoseksüel ve %13,9'u biseksüel hastalar oluşturmaktadır. Bu veriler, cinsel yolla bulaşın ülkemizde HIV enfeksiyonunun temel bulaşma yolu olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, HIV/TB koenfekte hastaların %83,3'üne (n=90) HIV ve TB tanılarının eş zamanlı olarak konulduğu belirlenmiştir. Kalan 18 olguda ise TB tanısı, HIV tanısını izleyen

daha ileri bir dönemde konulmuştur. Bu grupta, %13,9'luk (n=15) bir kesim ART'ye hiç başlamamış veya tedaviyi düzensiz kullanmıştır. Yalnızca %2,8'lik (n=3) bir kesim, ART'yi düzenli olarak kullanmıştır. ART'yi düzenli kullanan sınırlı sayıdaki hastaların tamamında yalnızca AC TB saptanmış; fırsatçı enfeksiyon, tedaviye bağlı yan etki veya TB sonrası sekel gelişimi gözlenmemiştir.

Güney Afrika'da HIV ve TB için eşzamanlı tedavi başlanan 1.252 bireyin takip edildiği bir çalışmada, ART'ye düzensiz devam eden hastalarda AD TB gelişme riskinin yaklaşık 1,7 kat arttığı hesaplanmıştır (131). Güney Afrika'dan yapılan başka bir çalışmada, ART erişiminin arttığı dönemde TB insidansında genel bir azalmanın yanı sıra özellikle miliyer ve dissemine TB vakalarında anlamlı düşüş bildirilmiştir (132). Kamerun, Tayland ve Vietnam'da yürütülen çalışmalarda da TB tanısından önce ART başlanan HIV ile yaşayan bireylerde TB tedavi sonuçlarının daha başarılı olduğu bildirilmiştir (133–135).

Düzenli ART kullanımı sonrası TB gelişimi gözlemlediğimiz 3 hastada elde ettiğimiz bu bulgular, ART'nin HIV/TB koenfeksiyonunun yönetimindeki kritik rolünü ortaya koymaktadır. ART'ye düzenli uyum sağlanması, yalnızca HIV replikasyonunun baskılanması ile immün yanıtın korunması açısından değil, aynı zamanda TB'nin lokalize formda seyretmesi, tedaviye daha iyi yanıt verilmesi ve uzun dönem komplikasyon riskinin azalması açısından da koruyucu bir etki göstermektedir (136,137).

HIV / TB koenfeksiyonu olan 108 bireyin 42'sine (%38,9) bakteriyolojik doğrulama ile kesin TB tanısı; 66'sına (%61,1) ise klinik, histopatolojik ve radyolojik verilere dayanılarak olası TB tanısı konulmuştur. HIV ile yaşayan bireylerde TB tanısı, çoğu zaman bakteriyolojik doğrulamanın sınırlılıkları ve immünsupresyonun etkileri nedeniyle zorlayıcı bir süreçtir. Bu hastalarda, balgam örneğinde TB basilinin gösterilme oranı; genellikle düşük bakteri yükü, kavite oluşumunun olmaması, hastalığın dissemine formda seyretmesi veya sadece AD TB tutulum bulunması gibi nedenlerle, tek örnekte %20-30 düzeylerine kadar düşebilmektedir (138,139). Çalışmamızda EZN boyaması yapılan hastalar arasında ARB pozitiflik oranı %22 olarak bulunmuş olup literatürle benzerlik göstermektedir.

Balık ve arkadaşlarının 2024 yılında Antalya'da yürüttüğü retrospektif çalışmada, HIV/TB koenfeksiyonu tanısı konulan 124 hastanın %80,2'sinde TB PCR pozitifliği, %53'ünde ise ARB pozitifliği saptanmış; ayrıca olguların %67,6'sında *M. tuberculosis* izole edilmiştir (128). Bu oranlar, çalışmamızda elde edilen bakteriyolojik doğrulama oranlarının üzerinde olup,

merkezler arası tanısal yaklaşım ve örnekleme yöntemlerindeki farklılıklara işaret etmektedir. Yörük ve arkadaşlarının aynı yıl yayımladığı çalışmada HIV/TB koenfeksiyonu olan hastalardan yalnızca %31,1'ine mikrobiyolojik tanı konulabilmiştir (130). Benzer şekilde, Kurtaran ve arkadaşlarının 2015 yılındaki çalışmasında, hastaların %27'sinde TB PCR pozitifliği tespit edilmiştir (129). Literatürdeki bu değişken sonuçlar, ülkemizde HIV/TB olgularında kesin tanı koymanın büyük ölçüde klinik ve radyolojik bulgularla desteklenme ihtiyacında olduğunu; bakteriyolojik doğrulamanın hâlâ sınırlı düzeyde kaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda ulaşılan kesin TB tanısı koyma oranı (%38,9), uluslararası verilerle kıyaslandığında, tanı yöntemlerinin duyarlılığı ve bölgesel farklılıkların sonuçlar üzerinde belirgin etkisi olduğunu göstermektedir. Ocak 2011 ile Aralık 2013 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, Doğu Avrupa'da %47, Batı Avrupa'da %71 ve Latin Amerika'da %40 bakteriyolojik tanı oranları tespit edilmiştir (140). Bu durum, HIV/TB koenfeksiyonunun tanısal zorluklarının coğrafi ve sağlık sistemine bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini, dolayısıyla her bölgeye özgü stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

HIV ile yaşayan bireylerde TB tanısının güçlüğünde, bakteriyolojik örneklerin uygun toplama veya nakil koşullarının sağlanamaması, özellikle $CD4^+$ T hücre sayısı <100 hücre/mm^3 olan hastalarda DSÖ'nün önerdiği kan KX ve idrarda LAM testlerinin uygulanmaması önemli rol oynamış olabilir (141). Hastanemizde mikobakteriyel kan KX gönderilememesi ve idrarda LAM testinin olmaması, ayrıca örneklerin çalışılması için dış merkeze gönderilmesi sırasında oluşabilecek transfer koşullarına bağlı duyarlılık kaybı ve işlem süresinin uzaması gibi faktörler, bakteriyolojik doğrulama oranının görece düşük kalmasına katkıda bulunmuş olabilir.

HIV ve TB koenfeksiyonunda düşük tanı oranları hem bakteriyolojik testlerin sınırlamaları hem de immünsupresyona bağlı tanı süreçlerinin güçleşmesiyle ilişkilidir. Bu durum, TB tanısının daha ileri testlerle desteklenmesi ve HIV ile yaşayan bireylerde özel bir dikkat gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda HIV/TB koenfekte bireylerin %50'sinde AC TB, %20,4'ünde AD TB ve %29,6'sında AC + AD TB tutulumu saptanmıştır. 2023 yılında yayımlanan sistematik derlemede, Türkiye genelinde 52 çalışmadan elde edilen HIV/TB koenfeksiyonu olan 1582

bireyin incelendiği verilere göre, TB en sık bildirilen fırsatçı enfeksiyon olup, bu seride TB'nin klinik formu en sık AC TB (%49) olarak rapor edilmiş, bunu AD TB (%19) ve miliyer TB (%7) formları izlemiştir; olguların %25'inde ise tutulum yeri tanımlanamamıştır (142). Elde ettiğimiz AC TB oranı, derlemede bildirilen oranlarla paralellik göstermektedir.

2024 yılında yayımlanan çalışmada, 78 HIV ile yaşayan bireyin %38,5'inde yalnızca AC TB, %33,3'ünde AD TB ve %28,2'sinde AC+AD TB tutulumu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, $CD4^+$ T lenfosit sayısındaki azalma ile AD TB ve dissemine TB sıklığının arttığı da vurgulanmıştır (130). Çalışmamızda benzer oranda AC+AD TB tutulumu saptanmış olup bu bulgu, HIV ile yaşayan bireylerde TB tarama algoritmalarında yalnızca AC değil, eş zamanlı AD tutulumlarının da sistematik biçimde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

2025 yılında yayımlanan ve Türkiye'de 2014–2024 yılları arasında HIV ile yaşayan 9.687 bireyin on yıllık izlemini kapsayan geniş vaka serisinde, TB gelişen 264 hastada klinik formlar sırasıyla AC TB (%42,4), AD TB (%48,8) ve AC +AD TB (%8,7) şeklinde bildirilmiştir (143). Bu seride AC+AD TB oranlarının görece daha az bildirildiği, buna karşın bizim çalışmamızda ve diğer ulusal yayınlarda daha yüksek oranların gözlendiği dikkati çekmektedir.

TDT uygulanan 40 hastanın 23'ünde (%57,5) 0 mm yanıt saptanmış ve anergik yanıt olarak değerlendirilmiştir. Cobelens ve arkadaşları, HIV ile yaşayan bireylerin %24,6'sında TDT'de anergi saptanmışken, HIV negatiflerde bu oran yalnızca %3,3 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, eşik değerin 5 mm olarak alınmasının testin duyarlılığında ancak sınırlı bir artış sağladığı gösterilmiş, dolayısıyla HIV ile ilişkili anerginin kademeli bir yanıt değil, "ya hep ya hiç" tarzında bir yanıt paternine sahip olabileceği vurgulanmıştır (144). Bu bulgu, ileri derecede immünsupresyonla uyumlu olup, HIV'de bildirilen yüksek anergi oranları ile benzerlik göstermektedir.

Benzer biçimde, düşük ve orta gelirli ülkeleri kapsayan Kerkhoff ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladığı sistematik derlemesinde, HIV ile yaşayan bireylerde ortalama TDT pozitiflik oranı %22,8 bulunmuş, CD4 <200 hücre/ mm^3 alt grubunda bu oran %12,4'e kadar gerilemiştir (145). Bizim çalışmamızda ise TDT pozitiflik oranı %33 bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle ileri immün yetmezlik varlığında TDT negatifliğinin TB enfeksiyonunu dışlamak için yeterli olmadığını göstermektedir. Klinik şüphe durumunda, TDT sonucundan

bağımsız olarak ileri görüntüleme yöntemleri ve mikrobiyolojik testler dahil ek tanı yaklaşımlarının mutlaka değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda antitüberküloz tedaviye bağlı yan etkiler arasında en sık olarak hepatotoksisite (%15,7) ve dermatolojik reaksiyonlar (%15,7) gözlenmiş, GİS yan etkileri ise (%13) üçüncü sırada yer almıştır. Türkiye Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde (2019), antitüberküloz tedavisi sırasında sıklıkla bulantı, kusma gibi GİS yan etkileri ve deri reaksiyonları tanımlanmakta, vestibüler yan etkiler ve hepatitin ise daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (75).

Hepatotoksisite, antitüberküloz tedavinin ciddi ve klinik yönetimde dikkatle izlenmesi gereken bir yan etkisi olup, literatürde tüm hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda %2-28 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (146). HIV ile yaşayan ve HIV negatif bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda hepatotoksisite sıklığının benzer olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (147,148), daha yüksek sıklıkta görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (149). Zeleke ve arkadaşlarının 2020 yılında yürüttüğü çalışmada, HIV/TB koenfekte hastalarda hepatotoksisite insidansı %20,2 olarak bildirilmiş, çalışmada HIV negatif hastalara göre daha yüksek saptanan bu oranın yüksekliği, HIV enfeksiyonunun hepatotoksisite üzerindeki risk artırıcı etkisine yönelik önemli bir kanıt olarak belirtilmiştir (150). 2020 yılında Sindh bölgesinde gerçekleştirilen prospektif çalışmada HIV/TB koenfekte hastalarda hepatotoksisite görülme sıklığı (%52,9), sadece TB tanılı hastalara (%37,5) göre belirgin yüksek saptanmıştır (151).

Bu bulgular, HIV enfeksiyonunun antitüberküloz tedavi sırasında hepatotoksisite riskini artırabileceğini destekleyen ek kanıtlar sunmaktadır. Çalışmamızda ise hepatotoksisite sıklığı, mevcut literatürde bildirilen oranlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu durum, ART rejimi, karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi ve potansiyel hepatotoksik ajanların dikkatli yönetimiyle ilişkili olabilir. HIV/TB koenfekte bireylerde tedavi sürecinde olası hepatik yan etkilerin yakından izlenmesi, tedavi güvenliğinin ve sürekliliğinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

HIV/TB koenfekte hastalarda antitüberküloz tedavi sürecinde dermatolojik yan etkiler %15,7 oranında gözlenmiştir. Bu oran, bildirilen ulusal ve uluslararası verilerle uyumludur. Birinci basamak antitüberküloz ilaçların (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol)

tamamı çeşitli mekanizmalarla dermatolojik reaksiyonlara yol açabilmektedir; bu tür cilt reaksiyonlarının insidansı %4,7–%23 arasında değişmektedir (152,153).

En sık bildirilen kutanöz bulgu, makülopapüler döküntü olup, çoğu zaman hafif düzeyde seyretmekte ve tedavi kesintisi gerektirmemektedir. Ancak özellikle HIV ile yaşayan bireylerde, bu reaksiyonlar daha erken dönemde, daha şiddetli klinik seyirle ortaya çıkabilmektedir (154). Michael ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışmada, tüm katılımcılar arasında %6,8 oranında cilt döküntüsü bildirilmiş, yalnızca bir HIV pozitif olguda ciddi düzeyde reaksiyon nedeniyle tedavi rejiminde değişiklik yapılması gerekmiştir (155). Kadın cinsiyet ve HIV enfeksiyonu, dermatolojik reaksiyonlarla ilişkili bulunmuş, yaşlılık, diyabet ve polifarmasi ile bu riskin anlamlı şekilde arttığı belirtilmiştir (154,156).

Çalışmamızda hastaların tamamında dermatolojik yan etkiler ilk ayda saptanmış, en sık makülopapüler tipte döküntü gözlenmiş, yalnızca iki olguda eşlik eden hepatotoksisite nedeniyle tedaviye ara verilmiş ve yeniden düzenlenmiştir. Cinsiyet ve diyabet varlığı ile dermatolojik yan etki gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve kadın olgu sayısının azlığı, bu ilişkinin değerlendirilmesinde istatistiksel gücü kısıtlamış olabilir.

Bulgularımız, HIV/TB koenfekte hastalarda antitüberküloz tedavi sürecinde gelişebilen dermatolojik yan etkilerin, özellikle tedavinin ilk ayında dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Şiddetli olgularda ilaç değişikliği veya kesilmesi gerekebileceğinden, HIV tedavisi ve olası ilaç etkileşimleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Hastalarımızın 14'ünde (%13) tedaviye bağlı olarak gelişen GİS yan etkileri en sık bulantı, kusma ve karın ağrısı şeklinde ve özellikle ilk iki ay yükleme tedavisi sırasında gözlenmiştir. Bu şikayetler, TB Tanı ve Tedavi Rehberi'nde de en sık görülen yan etkilerdir (52). Prospektif ve çok merkezli çalışmalarda GİS yan etkilerin sıklığı %3,7–%32 arasında değişmekte olup, çoğu olgu hafif seyirli ve tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır (157–160). Bu bulgular, kendi hasta serimizdeki GİS yan etki oranının uluslararası literatürle tutarlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, antitüberküloz tedavi sonrası HIV ile yaşayan bireylerde radyolojik sekel oranı %69,2, klinik sekel oranı %21,8 olarak saptanmıştır. Klinik bulgu veren pulmoner sekel oranı ise AC TB tutulumu olan hastalar içinde %16,7 bulunmuştur. Türkiye'de HIV/TB koenfeksiyonu olan hastalarda sekel sıklığını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, tüm erişkin hasta gruplarında yapılan araştırmalar, tüberküloz tedavisi sonrası radyolojik sekelin oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Genç erişkin erkeklerden oluşan bir seride tedavi bitiminde tüm hastalarda radyografik sekel bildirilmiştir (161). Bronşektazili erişkinlerde yapılan çok merkezli bir çalışmada post-enfeksiyöz köken en sık etiyoloji (%39,5) olarak tanımlanmış, TB ilişkisi %11,3 oranında saptanmıştır (162). Ayrıca KOAH hastalarında yapılan bir kohortta TB sekeli prevalansı %38 olarak bulunmuştur (163). İstanbul'da 1997–2000 yılları arasında tedavi edilen 521 akciğer tüberkülozu hastasının retrospektif incelemesinde, tedavi sonunda normal akciğer grafisi yalnızca %8 olguda saptanmıştır (164). Mevcut çalışmalardan elde edilen radyolojik sekellerle karşılaştırıldığında bulgularımızda daha düşük radyolojik sekel oranları görülmüştür.

Dünya genelindeki veriler incelendiğinde, Maleche-Obimbo ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı meta-analizde, TB sonrası pulmoner sekel prevalansının kullanılan tanı yöntemine ve hasta popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. İncelenen 32 çalışma sonuçları, anormal akciğer fonksiyonu yaygınlığını %46,7, kalıcı solunum semptomlarını %41,0 ve radyolojik anormallikleri %64,6 oranında tespit etmiştir. Ayrıca meta-analiz kapsamındaki çalışmalarda, spirometreyle saptanan fonksiyon bozukluğu %9,7–%97,6, kalıcı solunum semptomları %12,9–%95,7 ve radyolojik anormallikler %18,5–%100 arasında değişmiştir. Alt grup analizlerinde HIV ile yaşayan bireylerde pulmoner sekel oranı %32,8, HIV-negatiflerde ise %66,9 olarak raporlanmıştır (p=0,0013) (165). Sahra Altı Afrika'da yürütülen sistematik bir derlemede ise, TB sonrası pulmoner sekel gelişiminde HIV enfeksiyonunun ek bir risk faktörü oluşturmadığı; değerlendirilen dört çalışmanın üçünde, TB/HIV koenfekte bireylerle yalnızca TB geçirenler arasında pulmoner sekel prevalansı açısından anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir. Sadece bir çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde pulmoner sekel oranı daha yüksek bulunmuştur (166).

Auld ve arkadaşlarının Güney Afrika'da yürüttüğü prospektif kohort çalışmasında, HIV/TB koenfekte bireylerde TB tedavisi sonrası kalıcı pulmoner sekel oranı %33 olarak bulunmuştur. Özellikle başlangıçta restriktif ventilatuar bozukluğu olan hastalarda, 12. ayda kalıcı fonksiyon kaybı gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (167).

Tespit ettiğimiz klinik sekel oranı, literatürde HIV ile yaşayan bireylerde pulmoner TB sekel yükünün daha düşük olduğunu bildiren çalışmalarla uyumludur. Çalışmamızda radyolojik sekelin yaygın (%69,2) olmasına karşın klinik sekelin daha düşük (%16,7) gözlenmesi, hastaların yakın takip edilmesi gerekliliğini de ortaya koymaktadır. Hastalar sekel gelişimine

göre karşılaştırıldığında, $CD4^+$ T lenfosit sayısıyla anlamlı ilişki gözlenmemiştir ve sekel gelişiminin yalnızca hastaların immünsupresyon düzeyleriyle açıklanamayacağını, hastalığın başlangıç şiddeti, TB tanı ve tedavisinde yaşanan gecikmeler ve eşlik eden başka faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca pulmoner sekel tanımlarının standartlaştırılması ve bu alanda yürütülecek uluslararası, çok merkezli çalışmalar; hastaların uzun dönem izlem ve yönetimine önemli katkı sağlayacaktır.

Nörolojik sekel, çalışmamızda 6 hastada (%7,7) saptanmıştır. Sekeller, yaşayan SSS-TB olgularının %60 (n=3)'ında, miliyer TB olgularının ise %23,1 (n=3)'inde görülmüştür. Ayrıca SSS-TB ile mortalite gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Literatürde farklı hasta popülasyonlarını kapsayan yayınlar incelendiğinde, Wang ve arkadaşlarının 22 çalışmayı kapsayan ve 2437 erişkin TBM olgusunu içeren meta-analizinde, sağ kalanların %50,9'unda nörolojik sekel gelişmiş, ölüm oranı ise %24,7 olarak saptanmıştır(84). García-Caballero ve arkadaşlarının İspanya'da 40 yıllık retrospektif kohort çalışmasında ise, nörolojik sekel oranı %46,2 olarak bildirilmiş; burada da en sık karşılaşılan sekeller motor bozukluklar ve nörovasküler etkilenmeler olmuştur(168). Pehlivanoğlu ve arkadaşlarının Türkiye'deki 160 olguluk serisinde ise altıncı ay sonunda hastaların %13'ünde nörolojik sekel tespit edilmiştir (169). Dünya genelinde 5023 erişkin TBM olgusunu değerlendiren meta-analizde, nörolojik sekel oranı %28,7 olarak bildirilmiş, sekel riskinin özellikle ileri evre hastalık ve HIV varlığında yükseldiği vurgulanmıştır (170). Çalışmamızda SSS-TB sonrası nörolojik sekel oranının literatürde bildirilenlerden yüksek bulunması, örneklemin HIV ile yaşayan bireylerden oluşması, gecikmiş müracaat veya örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıyla ilişkili olabilir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde HIV'in SSS-TB üzerindeki etkisinde önemli farklılık dikkat çekmektedir. Amerika'da yapılan çok eyaletli bir kohort analizinde, TBM sonrası komplikasyon veya ölüm oranı %55,4 olarak bulunmuş; HIV varlığı ise komplikasyon risk faktörü olarak saptanmamıştır (171). Benzer şekilde, Brezilya'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada HIV'in mortalite ve komplikasyon oranlarını anlamlı şekilde artırmadığı belirtilmiştir (172). Buna karşın, özellikle Afrika ve Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde yürütülen serilerde, HIV koenfekte TBM hastalarında hem mortalite hem de sekel oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu; bu durumun ise daha geç tanı, ileri immünsupresyon ve ART'ye erişimdeki kısıtlılıklarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (173). Woldeamanuel ve Girma'nın Afrika'da gerçekleştirdiği meta-analizde, HIV ile yaşayan SSS-TB olgularında

mortalite oranı %53,4'e ulaşırken; sağ kalanlarda nörolojik sekel riskinin yüksek olmasının büyük ölçüde sağlık sistemi kısıtlılıkları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (174). Yüksek riskli popülasyonlara odaklanan sistematik derlemelerde ise, tanı ve tedavi süreçlerindeki heterojenliklerin, ülkeler arası sekel oranı farklarını belirgin şekilde etkilediği ortaya konmuştur (175). Bulgularımız HIV koenfeksiyonunda hem SSS-TB sekelin arttığını hem de SSS-TB ile mortalitenin anlamlı ilişkisini ortaya koyan çalışmalarla uyumlu görülmüştür.

Miliyer TB'de, HIV tanısından bağımsız olarak SSS tutulumu sık görülen bir durumdur. MRG hem BT ve hem de başlangıç BOS incelemelerine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir; bu nedenle klinik belirti ya da BOS anormalliği olmasa bile, MRG ile lezyon saptanabilmektedir. Çin'de yürütülen iki merkezli çalışmada hastaların %87,6'sında SSS tutulumu saptanmıştır. Bu çalışmada MRG'nin duyarlılığı %93,1, kontrastlı MRG'nin ise %96,1 olarak bildirilmiş; BOS incelemesinin duyarlılığı %71,9, BT'nin ise %34,7'de kalmıştır (176). Benzer şekilde Türkiye'den bildirilen 34 yıllık retrospektif çok merkezli kohortta (n=263), miliyer TB olgularının %17'sinde TB menenjiti geliştiği gösterilmiştir (177). Ancak mevcut çalışmalar HIV ile yaşayan bireyleri kapsamamış ya da genel popülasyondaki olguları birlikte değerlendirmiştir. Ayrıca çalışmamızda sistematik MRG taraması yapılmamış, değerlendirme daha çok klinik ve BT bulgularına dayandırılmıştır.

Miliyer TB, SSS'ne yayılan çok sayıda mikrotüberkülom ile TB menenjite eşlik eden küçük perforan damarların nekrotizan arteritine bağlı gelişen iskemik enfarktlar, uzun dönem nörolojik sekel yükünün patofizyolojik temelini oluşturmaktadır (178). Bu nedenle tüm hasta gruplarında semptom olmasa dahi taburculuk sonrası planlı nörolojik değerlendirme ve mümkünse MRG ile izlem önerilir. Ayrıca görüntüleme başlangıçta belirgin olmasa dahi**,** miliyer TB'de nörolojik sekel gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda 2 (%1,8) hastada kalıcı renal fonksiyon kaybı saptanmış ve renal sekel olarak sınıflandırılmıştır. Genitoüriner TB lehine doğrudan tanısal kanıtın olmaması ve her iki olguda nefrotoksik antitüberküloz ajan maruziyetinin bulunması, ilaç ilişkili etyolojiyi daha olası kılmaktadır (80). Ayrıca TB enfeksiyonunun kendisi granülomatöz glomerulonefrit ve amiloidoz gibi lezyonlarla renal tutuluma yol açabilirken, minimal change nefropatisi gibi tablolar sıklıkla rifampisin ve izoniazide atfedilmiştir (179).

HIV/TB hastalarında tedavi süresince böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi ve mümkün olduğunca nefrotoksisiteyi azaltan rejimlerin tercih edilmesi, biyopsi yapılmayan

olgularda klinik ve ilaç öyküsünün titizlikle ayrıştırılması sekel gelişimin önlenmesi ve doğru tedavi yönetimi için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda, HIV/TB koenfekte $CD4^+$ T hücre sayısı <200 hücre/mm^3 olan hastalarda yatarak tedavi oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış (p<0,001), $CD4^+$ T hücre sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (p=0,026). 52 ülkeden 117 kohortu kapsayan ve 1.814.362 kişiyi temsil eden DSÖ verilerinin analizinde, ileri evre HIV hastalığı prevalansı yatarak tedavi görenlerde %44,3, ayakta tedavi görenlerde ise %33,5 olarak bildirilmiştir (180). Bu geniş analizde, TB koenfeksiyonu bulunmasa dahi $CD4^+$ T hücre sayısının düşük olması, hastaneye yatış gereksinimiyle anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

Agudelo ve arkadaşlarının Kolombiya'da gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada, hastaneye yatırılan HIV/TB koenfekte bireylerin medyan $CD4^+$ T hücre düzeyinin 125 hücre/mm^3 olduğu ve vakaların büyük bölümünün ileri evre HIV hastası olduğu rapor edilmiştir (181). Gabon'da yapılan bir diğer çalışmada ise hastanede yatan HIV/TB koenfekte olguların %85'inin $CD4^+$ T hücre sayısı <200 hücre/mm^3 düzeyinde olduğu ve bu hasta grubunda hastane içi mortalite oranının da belirgin şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (182). Bulgular, ileri immünsupresyonun HIV/TB koenfekte bireylerde hem hastaneye yatış gereksinimini hem de mortalite riskini anlamlı biçimde artırdığını ve bu ilişkinin uluslararası literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Bakteriyolojik doğrulama yöntemleri açısından, $CD4^+$ T hücre sayısı <200 hücre/mm^3 olan hastalarda bakteriyolojik tanı oranlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (p=0,007). Özellikle immünsupresyonun ileri düzeyde olduğu hastalarda, hastalık atipik seyredebilir ve klasik mikrobiyolojik yöntemlerle tanı konulması güçleşebilir (183). HIV ile enfekte bireylerde hastane temelli erişkin ölümlerinde postmortem TB saptanma oranının %39 arasında olduğu ve bu olguların neredeyse yarısında yaşam süresince TB tanısı konulamadığı bildirilmiştir (184).

Çalışmamızda, $CD4^+$ T hücre sayısı ≥200 hücre/mm^3 olan HIV ile yaşayan bireylerde, TB lenfadenitin daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür (p=0,001). Bu bulgu, HIV ile enfekte bireylerde AD TB içinde en sık karşılaşılan formun ekstratorasik lenfadenit olduğunu bildiren geniş kohort çalışmalar ve meta-analizlerle uyumludur (185,186). Ülkemiz TB rehberinde de en sık görülen AD TB formunun da benzer şekilde ekstratorasik lenfadenit olduğu bildirilmektedir (75). İmmün yanıtın göreceli olarak daha korunmuş olduğu bu hasta grubunda,

lokalize granülomatöz inflamasyonun gelişebilmesi, lenf nodu tutulumunun baskın form olarak ortaya çıkmasında muhtemel bir mekanizma olarak düşünülmektedir.

$CD4^+$ T hücre sayısı <200 hücre/mm^3 olan olgularda miliyer TB görülme sıklığının belirgin biçimde arttığı saptanmıştır (p=0,032). İleri evre HIV enfeksiyonunda belirgin hücresel immün yetmezlik, granülom oluşumunun bozulmasına ve *M.tuberculosis*' in hematolojik yayılımına zemin hazırlayarak yaygın parankimal tutulum ve bakteriyemi riskini artırmaktadır. Bu durum, ileri immünsupresyonda TB'nin dissemine formlara kaydığını ortaya koyan çalışmalarla paralellik göstermektedir (187).

Çalışmamızda yaşayan hastalarda medyan $CD4^+$ T hücre sayısı 74 (min–maks: 0,25–822), mortalite görülen hastalarda ise 47 (min–maks: 0,8–364) olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,026). 2019 yılında yayımlanan prospektif bir çalışmada mortalite görülen hastaların $CD4^+$ T hücre sayısı yaşayanlara göre belirgin biçimde düşük saptanmıştır (40 min–maks: 15–99 vs. 63 min–maks: 23–134; p=0,002) (188). $CD4^+$ T hücre sayısı <50 hücre/mm^3 olması, yoğun bakımda izlenen HIV/TB koenfeksiyonu olgularında altı aylık mortaliteyle güçlü ilişki göstermiş (189), 8.113 katılımcıyı içeren sistematik derleme ve meta-analizde ölüm riskini anlamlı biçimde artırdığı bildirilmiştir (190). 2018 yılında yapılan geniş bir kohort çalışmasında $CD4^+$ T hücre sayısındaki her 50 hücre/mm^3 artışın TB tedavisi süresince mortalite riskinde anlamlı azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (191). Bulgularımız da düşük $CD4^+$ T hücre düzeyinin, özellikle 50 hücre/mm^3'ün altındaki değerlerde, HIV/TB koenfeksiyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarla uyum göstermiştir.

Çalışmamızda, anti-HCV seropozitifliği olan HIV/TB hastalarında mortalite oranı %80 iken, anti-HCV seronegatif hastalarda bu oran %25,2 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,031). Toplam beş anti-HCV pozitif hastadan dördünün kaybedilmiş olması, hasta sayısının sınırlı olmasına rağmen bu ilişkinin dikkate değer olduğunu göstermektedir.

Literatürde HCV koenfeksiyonunun, HIV ile yaşayan bireylerde mortaliteyi artıran bağımsız bir faktör olduğu tutarlı biçimde bildirilmekte, yüksek etkili ART kullanımına rağmen HCV varlığının tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarını anlamlı şekilde yükselttiği gösterilmiştir (192,193). Chen ve arkadaşları tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen meta-analiz, bu mortalite artışının HIV hastalığının ilerleme evresinden bağımsız olduğunu ve HCV'nin tek başına prognostik bir belirleyici olabileceğini ortaya koymuştur (194). Kyaw ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada da HBV/HCV seropozitifliğinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyle anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir (195). TB hasta popülasyonlarında yürütülen bir diğer çalışmada ise, HCV'nin HIV ve HBV ile birlikte bulunmasının tedavi sürecinde mortalite riskini anlamlı biçimde artırdığı bildirilmiştir (196).

Bulgularımız, literatürdeki bu kanıtlarla uyumlu olarak, HIV/TB olgularında HCV seropozitifliğinin mortaliteyi artıran bir durum olduğunu ve bu hastaların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde öncelikli değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hastalarımızda, malignite varlığında mortalite %50, malignite olmayanlarda ise %24,5 olarak görülmüştür (p=0,047). Bu bulgu literatürde malignitenin HIV/TB hastalarında olumsuz prognostik etki gösterdiğine dair verilerle uyumludur; ancak çok değişkenli analiz gerektirir.

Kore'de gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, malignitenin TB tedavisi sürecinde mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (197). Benzer şekilde, Tayvan'dan bildirilen bir çalışmada da malignitenin tüm nedenlere bağlı mortalite açısından bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (198). Ayrıca 2018 yılında yayımlanmış bir meta-analiz, eşlik eden malignitenin hastane içi mortaliteyi anlamlı olarak artırdığını doğrulamıştır (199). Ulusal düzeyde Polonya kohortunda da malignite, TB'ye özgü ve diğer nedenlere bağlı ölüm için güçlü bir neden olarak belirtilmiştir (200).

Güncel HIV literatüründe, kanserin mortaliteye belirgin katkısı vurgulanmaktadır. ABD'de HIV ile yaşayan bireylerde 2011–2015 döneminde ölümlerin %17'si kansere atfedilmiş, Kuzey Amerika verilerinde ise bu oran yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (105,201). Bu bulgular, HIV enfeksiyonunda kanserin önemli bir ölüm nedeni olduğunu ve TB ile birlikteliğinde mortalite riskinin klinik açıdan daha da belirginleşebileceğini düşündürmektedir.

HIV/TB koenfekte hastalarla yapılan çalışmalarda, malignite değişkeni çoğu zaman ya rapor edilmemiş ya da mortalite modellerine dâhil edilmemiştir. Türkiye'den 2014–2024 dönemini kapsayan çok merkezli bir çalışmada, hastaların %23'ünde fırsatçı enfeksiyon veya malignite bildirilmiş; ancak mortaliteyle ilişkili belirleyiciler yaş, $CD4^+$ T hücre sayısı <200 hücre/mm^3 ve trombositopeni olarak tanımlanmış, malignite analize alınmamıştır (143). Benzer şekilde, Çin'de yürütülen retrospektif bir kohortta mortalite; AC + AD TB birlikteliği, ART başlanmaması ve düşük CD4 sayısı ile ilişkili bulunmuş, malignite değişkeni modele dâhil edilmemiştir (202). Avrupa COHERE verileri ise erken dönemde TB'nin baskın ölüm nedeni olduğunu ortaya koymuş, ancak kanser özgül bir prediktör olarak değerlendirilmemiştir (203).

Hem TB hem de HIV popülasyonlarında malignitenin mortaliteyle ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. Ancak, HIV/TB koenfeksiyonu literatüründe malignite çoğunlukla tanımlayıcı düzeyde raporlanmakta, olay sayısının sınırlı olması, tedavi bilgilerine erişimde kısıtlılıklar gibi nedenlerle çok değişkenli analizlere sınırlı ölçüde yansıtılabilmektedir. Çalışmamızda gözlenen ilişki, koenfekte hastalarda risk değerlendirmesinde kanserle ilişkili değişkenlerin daha sistematik ve ayrıntılı biçimde ele alınmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

COVID-19 öncesi ve pandemi dönemleri arasında, düzensiz ART sonrası TB tanısı alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (%12,3 vs. %13,9 p=0,772). UNAIDS 2020, çevrimiçi reçete sistemleri ve toplu ilaç temini gibi uyum önlemlerinin HIV bakımındaki kesintileri sınırlamış olduğunu raporlamıştır (204). Surinam'da yapılan zaman serisi analizinde de pandemi başlangıcındaki kısa süreli düşüşlere rağmen ART kullanımının büyük ölçüde korunduğu bildirilmiştir (205). Bulgularımız, pandemi döneminde ART sürekliliğinde belirgin bir bozulma olmadığını desteklemektedir.

Pandemi dönemi ile SSS-TB olgu sayısının artışı arasında (%8,8 vs. %25,0; p=0,041) anlamlı ilişki görülmüştür. Literatürde COVID-19 pandemisi ile SSS-TB ilişkisine değinen az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2021–2023 yılları arasında ülkemizden yayımlanan tek merkezli retrospektif bir çalışmada, toplam 44 AD TB olgusunun incelenmiş, vakaların %41'i ile en sık SSS-TB bildirilmiştir. Benzer şekilde, Roure ve arkadaşlarının Batı Avrupa'da 2021–2023 yılları arasında yürüttüğü çalışmada, dissemine TB olgularının %26,7'sinde en sık SSS tutulumu bildirilmiştir. Yazarlar, pandemi sürecinde dissemine TB oranlarındaki artışı ve tanı gecikmesini; COVID-19 ile semptomatik benzerlikler ve sağlık sistemlerindeki aşırı yüklenmeyle ilişkilendirmiştir (206,207).

Bu bulgular, çalışmamızda saptanan yüksek SSS-TB oranının yalnızca bölgesel epidemiyolojik bir özellikten ziyade, daha geniş çaplı sistemik bir sorunun yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, pandeminin etkisiyle sağlık sistemlerinde yaşanan tıkanmaların, özellikle immün yetmezliği belirgin olan HIV ile yaşayan bireylerde, SSS-TB gibi ciddi TB formlarının daha sık görülmesine neden olduğu da göz ardı edilmemelidir.

Pandemi döneminde yatarak tanı alan hasta oranının anlamlı biçimde arttığı saptanmıştır (%91,7 vs. %56,1; p<0,001). Guatemala'dan yayımlanan çalışmada pandemi döneminde yatan olgu sayısındaki artışın; ayaktan hizmetlere erişimdeki kısıtlılık, başvuru gecikmeleri ve

HIV/TB olgularının daha ileri evrede tespit edilmesiyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (208). Türkiye'de Karaosmanoğlu ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı çalışmada da pandemi sonrası HIV ile yaşayan bireylerde klinik başvuru özelliklerinde anlamlı değişimler olduğunu ortaya koyarak, pandeminin hasta profili ve bakım modellerini dönüştürdüğü bildirilmiştir (121). Bulgularımız, COVID-19 pandemisinin HIV/TB koenfeksiyonu yönetiminde tanı zamanlaması ve bakım modeli üzerinde önemli etkiler yarattığını, ancak hastaların ART sürekliliği açısından bazı koruyucu sistemlerin etkili olduğunu göstermekte olup literatürle uyumludur.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle araştırmamız retrospektif olarak yürütülmüş olup veriler mevcut tıbbi kayıt sistemlerinden elde edilmiştir. Bu durum, değişkenlerin standart biçimde ölçülmemesi, eksik veya hatalı veri girişi gibi kayıt temelli önyargılara açık hale getirmektedir. Tek merkezli olması nedeniyle, çalışmanın örneklemi kliniğimize başvuran hasta grubunu yansıtmakta; bu durum sonuçların farklı coğrafi bölgeler veya sağlık düzeylerine genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Sekel varlığına ilişkin değerlendirmeler çoğunlukla klinik gözlemler ve görüntüleme raporları üzerinden yapılmış olup, standardize edilmiş fonksiyonel değerlendirme ölçeklerinin çok az hastada kullanılmış olması ölçüm farklılıklarına yol açabilir. Ayrıca, mortaliteye ilişkin değerlendirmelerde hastane dışı ölümler tam olarak izlenememiş; tüberkülozun ölümle doğrudan ilişkisini ortaya koyan kanıtların sınırlılığı, nedensel ilişkilere yönelik yorum gücünü azaltmıştır.

6. SONUÇ

HIV/TB koenfeksiyonu ile ilgili elde ettiğimiz veriler, ileri evre HIV enfeksiyonunda AD TB ve dissemine tutulum formlarının daha sık görüldüğünü; HIV ile TB birlikteliğinin yalnızca iki enfeksiyonun üst üste gelmesinden ibaret olmadığını, immün yetmezliğin hastalığın fenotipini kökten değiştirdiğini, tanı ve tedavi süreçlerini daha karmaşık hale getirdiğini göstermektedir. Bakteriyolojik doğrulamanın her olguda sağlanamaması, HIV ile yaşayan bireylerde özellikle AD TB tanısı koymayı güçleştirebileceğini göstermektedir.

ART'ye süreklilikle uyumun, hastalık seyrini ve uzun dönem sonuçlarını olumlu yönde etkilediği; TB koenfeksiyonunun da daha lokalize ve komplikasyonsuz seyrinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Bu nedenle ART'nin doğru zamanda başlanması kadar kesintisiz sürdürülmesi, ilaç etkileşimin yönetimi ve uyumun izlenmesi, HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi başarısı ve uzun dönem sağkalımın temel belirleyicilerindendir.

HIV/TB koenfekte hastalarımızda saptanan sekel oranı, ülkemizde HIV negatif hastalarla yapılan pulmoner TB sekel çalışmalarına göre daha düşük, nörolojik sekellerin değerlendirildiği serilere göre ise daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, HIV enfeksiyonunun immün yanıt üzerindeki karmaşık etkileri nedeniyle sekel gelişiminde tek yönlü bir ilişki bulunmadığını göstermektedir. Bulgular, HIV'in inflamatuvar yanıtı baskılayarak bazı yapısal hasarları sınırlayabileceği, ancak immün yetmezliğin ilerlemesiyle dissemine ve nörolojik tutulum riskinin artabileceği olasılığını desteklemektedir.

$CD4^+$ T hücre sayısının 50 hücre/mm^3'ün altında olması ve SSS-TB varlığı, mortalite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, ileri immünsupresyon ve SSS tutulumunun HIV/TB koenfeksiyonu olan hastalarda sağkalımı olumsuz etkilediğini bildiren literatürdeki çalışmalarla uyumlu görülmüştür. Bu hasta grubunda erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının prognozu iyileştirmede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca malignite ve anti-HCV seropozitifliği saptanan olgularda mortalite oranlarının daha yüksek olması, ek sistemik hastalık yükünün klinik seyir üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğine işaret etmektedir.

Pandemi sürecinde HIV/TB koenfeksiyonu bulunan hastaların hem yatarak tanı alma oranında hem de SSS-TB sıklığında artış saptanmıştır. Bu durumun, COVID-19 pandemisiyle birlikte sağlık sisteminin önceliklerinin değişmesi, tanısal süreçlerde yaşanan gecikmeler,

laboratuvar ve görüntüleme hizmetlerindeki geçici kapasite kayıplarının birleşik etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca COVID-19 ve TB'nin benzer klinik özellikler göstermesi, doğru tanıya ulaşmayı güçleştirmiştir. Gözlenen SSS-TB artışı, pandemiye bağlı tanı ve başvuru gecikmeleriyle birlikte, immün sistemi baskılanmış bireylerde hastalığın daha hızlı ilerlemesinden kaynaklandığı; bu nedenle doğrudan bir nedensellikten söz edilemeyeceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, ulusal HIV ve TB programlarında yalnızca tedavi başarısına değil, erken tanı, sekel gelişimini önleme ve uzun dönem takip sistemine odaklanan stratejilerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Tanı kapasitesinin güçlendirilmesi; ileri immünsupresyon, HCV koenfeksiyonu, malignite gibi yüksek riskli alt grupların yakından izlenmesi ve pandemi gibi kriz dönemlerinde yalnızca mevcut tanılı hastaların değil, tanısı olmayan ancak yüksek riskli bireylerin de güvenli, erişilebilir ve mahremiyetin korunduğu ortamlarda tanı alabileceği alternatif bakım modellerinin geliştirilmesi sağlık sistemleri açısından kaçınılmaz bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. COVID-19 pandemisi sırasında komplike olguların artışı, bu bütüncül ve dirençli yaklaşımlara duyulan ihtiyacı açık biçimde ortaya koymuştur.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. HIV and AIDS [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. Geneva: UNAIDS; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS İstatistikleri [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2024 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2023 [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/S%C4%B0Y2023_T%C3%BCrk%C3%A7e%2831.01.2025%29.pdf
6. World Health Organization. The End TB Strategy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2025 Aug 11]. Report No.: WHO/HTM/TB/2015.19. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376584/9789240087002-eng.pdf
8. Osman M, van Schalkwyk C, Naidoo P, Seddon JA, Dunbar R, Dlamini SS, et al. Mortality during tuberculosis treatment in South Africa using an 8-year analysis of the national tuberculosis treatment register. Sci Rep. 2021;11(1):15894. doi:10.1038/s41598-021-95331-w.
9. Taylor J, Bastos ML, Lachapelle-Chisholm S, Mayo NE, Johnston J, Menzies D. Residual respiratory disability after successful treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. **2023;59:**101979. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101979
10. Meghji J, Lesosky M, Joekes E, et al. Patient outcomes associated with post-tuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study. Thorax. 2020;75(3):269-278. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213808
11. Maleche-Obimbo E, Odhiambo MA, Njeri L, Mburu M, Jaoko W, Were F, et al. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLOS Glob Public Health. 2022;2(12):e0000805. doi:10.1371/journal.pgph.0000805
12. Ddungu A, Semitala FC, Castelnuovo B, Sekaggya-Wiltshire C, Worodria W, Kirenga BJ. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence and associated factors in an urban HIV clinic in a low-income country. PLoS One. 2021;16(8):e0256121. doi:10.1371/journal.pone.0256121

13. Kayongo A, Nyiro B, Siddharthan T, et al. Mechanisms of lung injury in tuberculosis: implications for chronic obstructive pulmonary disease. Front Cell Infect Microbiol. **2023;13:**1146571. doi:10.3389/fcimb.2023.1146571
14. Zawedde J, Abelman R, Musisi E, et al. Lung function and health-related quality of life among adult patients following pulmonary TB treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2024;28(9):419-426. doi:10.5588/ijtld.24.0029
15. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021: supplementary material [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/360605
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 1981 Jun 5;30(21):250–2 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm
17. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981;305(24):1425-1431. doi:10.1056/NEJM198112103052401
18. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(37):507-514.
19. Centers for Disease Control (CDC). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982 Jul 9;31(26):353-354, 360-361. PMID: 6811853.
20. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71. doi:10.1126/science.6189183.
21. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science. 1984;224(4648):497-500. doi:10.1126/science.6200935.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human immunodeficiency viruses. In: Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses [Internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1996. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 67). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK419318/
23. Centers for Disease Control (CDC). Human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus antibody testing at alternate sites. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 1986 May 2;35(17):284-287 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000728.htm
24. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. World AIDS Day (Dünya AIDS Günü) [Internet]. New Delhi: WHO SEARO; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.who.int/southeastasia/news/events/world-aids-day
25. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al.; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal–infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with

zidovudine treatment. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1173-1180. doi:10.1056/NEJM199411033311801.

26. U.S. Department of Health & Human Services, HIV.gov. HIV and AIDS Timeline [Internet]. Washington (DC): HHS; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline
27. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al.; HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):853-860. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Undetectable = Untransmittable (U=U) [Internet]. Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/global-hiv-tb/php/our-approach/undetectable-untransmittable.html
29. Chen Y, Li AD, Yang Y, et al. Global, regional and national burden of HIV/AIDS among individuals aged 15–79 from 1990 to 2021. AIDS Res Ther. 2025 May 6;22(1):51. doi:10.1186/s12981-025-00745-5. PMID: 40329367; PMCID: PMC12057008.
30. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. Lancet HIV. 2023 May;10(5):e295-e307. doi:10.1016/S2352-3018(23)00028-0.
31. GBD 2021 HIV Collaborators. Global, regional, and national burden of HIV/AIDS, 1990–2021, and forecasts to 2050, for 204 countries and territories: the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet HIV. 2024 Dec;11(12):e807–e822. doi:10.1016/S2352-3018(24)00212-1. Epub 2024 Nov 25. PMID: 39608393; PMCID: PMC11612058.
32. World Health Organization. HIV data and statistics [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics
33. Reitz MS, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020 [cited 2025 Aug 11]. Chapter 169, p. 2202–2212.e3. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323482554001697
34. Williams A, Menon S, Crowe M, et al. Geographic and population distributions of human immunodeficiency virus (HIV)-1 and HIV-2 circulating subtypes: a systematic literature review and meta-analysis (2010–2021). J Infect Dis. 2023 Nov 28;228(11):1583–1591. doi:10.1093/infdis/jiad327. PMID: 37592824; PMCID: PMC10681860.
35. Yaman M, Gülcen BS, Özgüler K, Köksal MO, Tekol SD, İlki A. Temporal trends in HIV-1 subtypes and antiretroviral drug resistance mutations in Istanbul, Türkiye (2021–2024): a next-generation sequencing study. Viruses. 2025 Mar 27;17(4):478. doi:10.3390/v17040478. PMID: 40284921; PMCID: PMC12031039.
36. Kuşkucu M, Midilli K, Çelik G. Retrovirüs ailesi. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. s. 1634–1665.
37. Borrow P, Bhardwaj N. Innate immune responses in primary HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS. 2008 Jan;3(1):36-44. doi:10.1097/COH.0b013e3282f2bce7. PMID: 19372942; PMCID: PMC2696284.

38. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med. 1998 Jul 2;339(1):33-39. doi:10.1056/NEJM199807023390107. PMID: 9647878.
39. Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR. DC-SIGN–mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection. Immunity. 2002 Jan;16(1):135-144. doi:10.1016/S1074-7613(02)00259-5. PMID: 11825572.
40. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. Annu Rev Med. 2009;60:471-484. doi:10.1146/annurev.med.60.041807.123549. PMID: 18947296; PMCID: PMC2716400.
41. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. Annu Rev Pathol. 2011;6:223-248. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130254. PMID: 21034222.
42. Sönmezer MC. HIV infeksiyonunun klinik özellikleri ve tedavisi [Internet]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD; 2017 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://hatam.hacettepe.edu.tr/HATAM_HIV_AIDS_klinik_ozel_041217.pdf
43. Fettig J, Swaminathan M, Murrill CS, Kaplan JE. Global epidemiology of HIV. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(3):323-337. doi:10.1016/j.idc.2014.05.001
44. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S, editors. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı [Internet]. Sürüm 3.1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2024 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/HIV_AIDS-El-Kitabi-V2.pdf
45. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. Int J Epidemiol. 2010 Aug;39(4):1048-1063. doi:10.1093/ije/dyq057.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Public Health Service guidelines for testing and counseling blood and plasma donors for human immunodeficiency virus type 1 antigen [Internet]. MMWR Recomm Rep. 1996 Mar 1;45(RR-2):1–9. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00040546.htm
47. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Turkey narrative report 2014 [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2014 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/TUR_narrative_report_2014.pdf
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How HIV spreads [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024 Nov 25 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/hiv/causes/index.html
49. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS. 2014 Jun 19;28(10):1509-1519. doi:10.1097/QAD.0000000000000298. PMID: 24809629; PMCID: PMC6195215.
50. Institute of Medicine (US) Committee to Study HIV Transmission Through Blood and Blood Products. Introduction. In: Leveton LB, Sox HC Jr, Stoto MA, editors. HIV and the Blood Supply: An Analysis of Crisis Decisionmaking [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1995 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232413/
51. Rutgers Cooperative Research & Extension, NJAES, Rutgers, The State University of New Jersey. Why Mosquitoes Cannot Transmit AIDS [Internet]. New Brunswick (NJ): Rutgers Cooperative Research & Extension; 1993 [updated 2004; cited 2025 Aug 11]. Available from:

https://warrencountymosquito.com/files/cms_files/Why%20Mosquitoes%20Cannot%20Transmit%20AIDS.pdf

52. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/HIV-AIDS_Tani-Tedavi_Rehberi_2019.pdf
53. National Institutes of Health (NIH), HIVinfo. The stages of HIV infection [Internet]. Bethesda (MD): NIH; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection
54. European AIDS Clinical Society (EACS). Initial regimens for antiretroviral-naive adults [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society; 2024 Nov [cited 2025 Oct 19]. Available from: URL: https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-hiv/art/eacs-initial-regimens-arv-naive-adults
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014 Apr 11;63(RR-03):1–10. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults [Internet]. MMWR Recomm Rep. 1992 Dec 18;41(RR-17):1–19. [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://wonder.cdc.gov/wonder/help/aids/mmwr-12-18-1992.html
57. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (HHS). Adult and Adolescent ARV — What's New in the Guidelines [Internet]. Rockville (MD): Clinicalinfo.HIV.gov; updated 2024 Sep 12 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new
58. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), National Institutes of Health. HIV Clinical Guidelines (ClinicalInfo) [Internet]. Rockville (MD): NIH; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines
59. World Health Organization. Overview of WHO recommendations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://doi.org/10.2471/B09471
60. Donoghue HD. Paleomicrobiology of human tuberculosis. Microbiol Spectr [Internet]. 2016 Aug 12;4(4) [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.PoH-0003-2014
doi:10.1128/microbiolspec.PoH-0003-2014
61. Zink A, Haas CJ, Reischl U, Szeimies U, Nerlich AG. Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. J Med Microbiol. 2001 Apr;50(4):355-366. doi:10.1099/0022-1317-50-4-355. PMID: 11289521.
62. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. J Prev Med Hyg [Internet]. 2017;58(1):E9–E12 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5432783/
63. Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med. 2006 Nov;100(11):1862-1870. [Epub 2006 Sep 1]. doi:10.1016/j.rmed.2006.08.006. PMID: 16949809.

64. Centers for Disease Control (CDC). Centennial: Koch's discovery of the tubercle bacillus. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 1982 Mar 19;31(10):121–123 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000222.htm
65. Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. J R Soc Med [Internet]. 1931;24(11):1481–1490 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591573102401109
66. World Health Organization. WHO Expert Committee on Tuberculosis: ninth report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1974 [cited 2025 Aug 11]. (WHO Technical Report Series, No. 552). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41095/WHO_TRS_552_eng.pdf
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of World TB Day [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024 Dec 5 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.cdc.gov/world-tb-day/history/index.html
68. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis
69. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025 [cited 2025 Aug 11]. Chapter 249, p. 2985–3021.e8. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323934992002553
70. Ghazaei C. Mycobacterium tuberculosis and lipids: insights into molecular mechanisms from persistence to virulence. J Res Med Sci. 2018;23:63. doi:10.4103/jrms.JRMS_904_17.
71. Gengenbacher M, Kaufmann SHE. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. FEMS Microbiol Rev. 2012 May;36(3):514-532. doi:10.1111/j.1574-6976.2012.00331.x.
72. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, van Crevel R. Innate immune recognition of Mycobacterium tuberculosis. Clin Dev Immunol. **2011;2011:**405310. doi:10.1155/2011/405310.
73. Churchyard G, Kim P, Shah NS, et al. What we know about tuberculosis transmission: an overview. J Infect Dis [Internet]. 2017 Nov 3;216(suppl_6):S629–S635 [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix362. doi:10.1093/infdis/jix362.
74. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Daire Başkanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. 2. Baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019 [cited 2025 Aug 11]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
75. Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. Eur Respir J. 2019;53(6):1900391. doi:10.1183/13993003.00391-2019.
76. Schlossberg D, editor. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 7th ed. Washington (DC): ASM Press; 2017. 792 p.
77. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu* [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2023 [cited 2025 Oct 19]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2021_Raporu.pdf

78. Baykan AH, Sayıner HS, Aydın E, et al. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. Insights Imaging. 2022;13:39. doi:10.1186/s13244-022-01172-0.
79. Parlak M, Işıkgöz Taşbakan M, editors. Bitmeyen pandemi: tüberküloza güncel yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2023. e-ISBN: 978-605-4488-90-2.
80. Akalu TY, Clements ACA, Liyew AM, Gilmour B, Murray MB, Alene KA. Risk factors associated with post-tuberculosis sequelae: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024 Oct 21;77:102898. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102898. PMID: 39502524; PMCID: PMC11535315.
81. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, Datta S, Egere U, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. Int J Tuberc Lung Dis. 2020 Aug 1;24(8):820-828. doi:10.5588/ijtld.20.0067. PMID: 32912387.
82. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2021 Oct 1;25(10):797-813. doi:10.5588/ijtld.21.0425. PMID: 34615577; PMCID: PMC8504493.
83. Silva DR, Inwentarz S. Guidelines for the diagnosis and management of post-TB lung disease: a call to action. IJTLD Open. 2024 Mar 1;1(3):101-102. doi:10.5588/ijtldopen.24.0093. PMID: 38966409; PMCID: PMC11221581.
84. Wang MG, Luo L, Zhang Y, Liu X, Liu L, He JQ. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2019 Nov 6;19(1):200. doi:10.1186/s12890-019-0966-8.
85. Alene KA, Wangdi K, Colquhoun S, et al. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2021 Sep 9;19(1):203. doi:10.1186/s12916-021-02063-9.
86. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Timeline of HIV and TB [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2020 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/timeline-hiv-tb_en.pdf
87. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2025 Aug 17]. Report No.: WHO/HTM/TB/2012.1; WHO/HIV/2012.1. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/44789
88. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1482–1491. doi:10.1056/NEJMoa1013607.
89. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1471–1481. doi:10.1056/NEJMoa1013911.
90. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2011 Jun 1;52(11):1374–1383. doi:10.1093/cid/cir230.
91. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention—Tuberculosis preventive treatment. 2nd ed. [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240096196

92. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2011 Apr;24(2):351–376 [cited 2025 Aug 17]. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3122491/ doi:10.1128/CMR.00042-10. PMID: 21482729; PMCID: PMC3122491.
93. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? Infect Immun. 2011 Apr;79(4):1407–1417. doi:10.1128/IAI.01126-10. [Epub 2011 Jan 18]. PMID: 21245275; PMCID: PMC3067569.
94. Ong CW, Elkington PT, Friedland JS. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 1;190(1):9-18. doi:10.1164/rccm.201311-2106PP. PMID: 24713029; PMCID: PMC4226026.
95. Espert L, Beaumelle B, Vergne I. Autophagy in Mycobacterium tuberculosis and HIV infections. Front Cell Infect Microbiol. 2015 Jun 2;5:49. doi:10.3389/fcimb.2015.00049. PMID: 26082897; PMCID: PMC4451423.
96. He X, Eddy JJ, Jacobson KR, Henderson AJ, Agosto LM. Enhanced human immunodeficiency virus-1 replication in CD4+ T cells derived from individuals with latent Mycobacterium tuberculosis infection. J Infect Dis. 2020 Oct 1;222(9):1550–1560. doi:10.1093/infdis/jiaa257. PMID: 32417884; PMCID: PMC7529013.
97. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, et al. Impact of tuberculosis on HIV-1 activity in dually infected patients. Clin Exp Immunol. 2001 Feb;123(2):233-238. doi:10.1046/j.1365-2249.2001.01401.x. PMID: 11207653; PMCID: PMC1905977.
98. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV coinfection. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Feb 26;5(7):a017871. doi:10.1101/cshperspect.a017871. PMID: 25722472; PMCID: PMC4484961.
99. Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, Ford N. HIV-associated tuberculosis. Int J STD AIDS. 2021;32(9):780-790. doi:10.1177/0956462421992257.
100. Frey V, Phi Van VD, Fehr JS, et al. Prospective evaluation of radiographic manifestations of tuberculosis in relationship with CD4 count in patients with HIV/AIDS. Medicine (Baltimore). 2023 Feb 17;102(7):e32917. doi:10.1097/MD.0000000000032917. PMID: 36800631; PMCID: PMC9935974.
101. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Third edition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240089501
102. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening—systematic screening for tuberculosis disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2025 Aug 30]. ISBN: 978-92-4-002261-4. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614
103. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [Internet]. In: ClinicalInfo.HIV.gov. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2002– [updated 2024 Sep 12; cited 2025 Aug 17]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv

104. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Apr 15 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243
105. World Health Organization. Archived: WHO Timeline — COVID-19 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Apr 27 [cited 2025 Aug 13]. Available from: https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19
106. T.C. Sağlık Bakanlığı. Pandemi [Internet]. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2020 Jul 2 [cited 2025 Aug 13]. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66494/pandemi.html
107. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 May 5 [cited 2025 Aug 13]. Available from: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023
108. World Health Organization. COVID-19 epidemiological update, edition 162 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 Dec 22 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---22-december-2023
109. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genel Koronavirüs Tablosu [Internet]. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; [year unknown] [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/tr-66935/genel-koronavirus-tablosu.html
110. World Health Organization. COVID-19 vaccines: advice [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Oct 8 [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice
111. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Jun 25 [cited 2025 Aug 27]. Available from: https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants
112. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020 Apr;26(4):450–452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9. PMID: 32284615; PMCID: PMC7095063.
113. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762. PMID: 32132184; PMCID: PMC7164635.
114. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. Respir Res. 2020 Aug 27;21(1):224. doi:10.1186/s12931-020-01479-w. PMID: 32854739; PMCID: PMC7450684.
115. World Health Organization. COVID-19 epidemiological update, edition 169 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Jul 15 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-169

116. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;85(1):6–10. doi:10.1097/QAI.0000000000002423.
117. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. Lancet HIV. 2020;7(8):e554–e564. doi:10.1016/S2352-3018(20)30164-8.
118. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. Lancet HIV. 2021 Jan;8(1):e24–e32. doi:10.1016/S2352-3018(20)30305-2. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316211; PMCID: PMC7773630.
119. Boulle A, Davies M-A, Hussey H, et al. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. Clin Infect Dis. 2021 Oct 1;73(7):e2005–e2015. doi:10.1093/cid/ciaa1198. [Epub 2020 Aug 29].
120. Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, et al. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed HIV infection in New York State. JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e2037069. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.37069. PMID: 33533933; PMCID: PMC7859843.
121. Karaosmanoglu HK, Mete B, Gunduz A, et al. Changing characteristics of patients living with HIV/AIDS after the COVID-19 pandemic in Turkey. Curr HIV Res. 2022;20(3):236–241. doi:10.2174/1570162X20666220303103805. PMID: 35240974.
122. Shi L, Tang W, Hu H, Qiu T, Marley G, Liu X, Chen Y, Chen Y, Fu G. The impact of COVID-19 pandemic on HIV care continuum in Jiangsu, China. BMC Infect Dis. 2021 Aug 7;21(1):768. doi: 10.1186/s12879-021-06490-0. PMID: 34364383; PMCID: PMC8346346.
123. Cioboată R, Biciușcă V, Olteanu M, Vasile CM. COVID-19 and tuberculosis: unveiling the dual threat and shared solutions perspective. J Clin Med. 2023 Jul 19;12(14):4784. doi:10.3390/jcm12144784. PMID: 37510899; PMCID: PMC10381217.
124. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar J-W, et al.; Global Tuberculosis Network. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. Eur Respir J. 2021 Nov 11;58(5):2101786. doi:10.1183/13993003.01786-2021. PMID: 34446465; PMCID: PMC8581650.
125. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Tüberküloz Daire Başkanlığı. TB olgularında HIV testi yapılma ve HIV pozitiflik oranları, 2009–2023 [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/tuberkuloz/6-HIVTB_Birlikteligi_2009-2023.pdf
126. Taşkıran M. HIV ve tüberküloz birlikte enfeksiyonu olan hastaların demografik verilerinin incelenmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD; 2016. 56 s. Danışman(lar): Prof. Dr. Mustafa Haluk Vahaboğlu; Uzm. Dr. Fatma Gümüşer. Türkçe.
127. Gümüşer F, Altınkaynak M, Sevgi DY, et al. İnsan immün yetmezlik virüsü ve tüberküloz koenfeksiyonu: klinik özellikler ve mortalitenin belirleyicileri. Turk J Med Sci. 2018;48(3):503–508. doi:10.3906/sag-1706-76.

128. Balık R, Karacaer Z, Akca V, et al. HIV ile yaşayan bireylerde tüberkülozun klinik özellikleri. In: HIV/AIDS 2024 Kongresi Bildiri Kitabı; 2024 5–8 Aralık; Antalya, Türkiye. s. 179–180. Türkçe. (Tam metin bildiri).
129. Kurtaran B, Nazik S, Ulu A, et al. HIV enfeksiyonu ve tüberküloz birlikteliğinin değerlendirilmesi. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2015;4:4. doi:10.4274/mjima.2015.4.
130. Yörük G, Sarı ND, İnci A, Özdemir G, Şahin B. HIV/TB ko-enfekte hastaların epidemiyolojik özellikleri ve tüberküloz tedavi başarısını etkileyen faktörler. Klimik Dergisi. 2024;37(4):s.240–246. Türkçe.
131. Webb Mazinyo E, Kim L, Masuku S, et al. Adherence to concurrent tuberculosis treatment and antiretroviral treatment among co-infected persons in South Africa, 2008–2010. PLoS One. 2016;11(7):e0159317. doi:10.1371/journal.pone.0159317. PMID: 27442440; PMCID: PMC4956242.
132. Hoogendoorn JC, Ranoto L, Muditambi N, et al. Reduction in extrapulmonary tuberculosis in the context of antiretroviral therapy scale-up in rural South Africa. Epidemiol Infect. 2017 Sep;145(12):2500–2509. doi:10.1017/S095026881700156X. [Epub 2017 Jul 27]. PMID: 28748775; PMCID: PMC9148802.
133. Gatechompol S, Kawkitinarong K, Suwanpimolkul G, et al. Treatment outcomes and factors associated with mortality among individuals with both TB and HIV in the antiretroviral era in Thailand. J Virus Erad. 2019 Nov 4;5(4):225–230. doi:10.1016/S2055-6640(20)30032-7. PMID: 31754446; PMCID: PMC6844402.
134. Huyen TT, Nhung NV, Shewade HD, Hoa NB, Harries AD. Collaborative activities and treatment outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis in Viet Nam. Public Health Action. 2016 Mar 21;6(1):8–14. doi:10.5588/pha.16.0011. PMID: 27051604; PMCID: PMC4809731.
135. Tanue EA, Nsagha DS, Njamen TN, Assob NJC. Tuberculosis treatment outcome and its associated factors among people living with HIV and AIDS in Fako Division of Cameroon. PLoS One. 2019;14(7):e0218800. doi:10.1371/journal.pone.0218800. PMID: 31361755; PMCID: PMC6667204.
136. Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, Ford N. HIV-associated tuberculosis. Int J STD AIDS. 2021;32(9):780–790. doi:10.1177/0956462421992257.
137. Munthali L, Khan PY, Mwaungulu NJ, et al. The effect of HIV and antiretroviral therapy on characteristics of pulmonary tuberculosis in northern Malawi: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 2014 Feb 25;14:107. doi:10.1186/1471-2334-14-107. PMID: 24568242; PMCID: PMC3941771.
138. Meintjes G, Maartens G. HIV-associated tuberculosis. N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):343–355. doi:10.1056/NEJMra2308181. PMID: 39047241.
139. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. Lancet. 2007 Jun 16;369(9578):2042–2049. doi:10.1016/S0140-6736(07)60284-0. PMID: 17574096.
140. Efsen AM, Schultze A, Post F, et al. Major challenges in clinical management of TB/HIV co-infected patients in Eastern Europe compared with Western Europe and Latin America. J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19505. doi:10.7448/IAS.17.4.19505. PMID: 25394014; PMCID: PMC4224915.
141. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: policy guidance [Internet].

Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2025 Aug 30]. Report No.: WHO/HTM/TB/2015.25. ISBN: 978-92-4-150963-3. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241509633 ; IRIS: https://iris.who.int/handle/10665/193633

142. Önal U, Akalın H. Opportunistic infections among human immunodeficiency virus (HIV)–infected patients in Turkey: a systematic review. Infect Dis Clin Microbiol. 2023 Jun 23;5(2):82–93. doi:10.36519/idcm.2023.214. PMID: 38633009; PMCID: PMC10986729.

143. Mert A, Derin O, Zerdali E, et al. Epidemiological and clinical analysis, and outcomes of tuberculosis co-infection among people living with HIV in Türkiye (2014–2024) ClinSurv HIV cohort: a large case series. PLoS One. 2025 Aug 1;20(8):e0329267. doi:10.1371/journal.pone.0329267. PMID: 40748951; PMCID: PMC12316272.

144. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. Clin Infect Dis. 2006 Sep 1;43(5):634–639. doi:10.1086/506432. [Epub 2006 Jul 12]. PMID: 16886159.

145. Kerkhoff AD, Kranzer K, Samandari T, et al. Systematic review of TST responses in people living with HIV in under-resourced settings: implications for isoniazid preventive therapy. PLoS One. 2012;7(11):e49928. doi:10.1371/journal.pone.0049928. [Epub 2012 Nov 27]. PMID: 23209621; PMCID: PMC3507950. Erratum in: PLoS One. 2013;8(5). doi:10.1371/annotation/e4800fcf-c58a-4d5a-a90a-bb6aed93454a.

146. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Feb;23(2):192–202. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x. [Epub 2007 Nov 6]. PMID: 17995946.

147. El-Sadr WM, Tsiouris SJ. HIV-associated tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. Semin Respir Crit Care Med. 2008 Oct;29(5):525–531. doi:10.1055/s-0028-1085703. [Epub 2008 Sep 22]. PMID: 18810685.

148. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. Thorax. 2006 Sep;61(9):791–794. doi:10.1136/thx.2006.058867. [Epub 2006 Jul 14]. PMID: 16844730; PMCID: PMC2117099.

149. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. AIDS. 2007 Jun 19;21(10):1301–1308. doi:10.1097/QAD.0b013e32814e6b08. PMID: 17545706.

150. Zeleke A, Misiker B, Yesuf TA. Drug-induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients in a referral hospital, Ethiopia. *BMC Research Notes*. 2020 Jan 2;13(1):5. doi:10.1186/s13104-019-4872-1.

151. Gurbakhshani M, Shaikh ZA, Ansari IA, Gurbakhshani K, Mohtarma S, Bhutto B. Prevalence of hepatotoxicity in HIV-positive, tuberculosis and HIV+TB co-infected patients in tertiary care hospitals, Sindh. International Journal of Medical Science and Clinical Invention. 2020;7(8):4900–4907. doi:10.18535/ijmsci/v7i08.02.

152. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years' review of cutaneous adverse drug reaction from first-line anti-tuberculous drugs. Med J Malaysia. 2007 Jun;62(2):143–146. PMID: 18705448.

153. Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Apr;10(4):475–486. doi:10.1586/eri.12.13. PMID: 22512756.

154. Goel S, Goyal A, Chopra V, et al. An observational study on the spectrum of cutaneous adverse reactions to antitubercular drugs and their management. Indian J Tuberc. 2025 Jul;72(3):386–393. doi:10.1016/j.ijtb.2024.10.010. [Epub 2024 Oct 30]. PMID: 40707094.

155. Michael OS, Sogaolu OM, Fehintola FA, Ige OM, Falade CO. Adverse events to first-line anti-tuberculosis drugs in patients co-infected with HIV and tuberculosis. Ann Ib Postgrad Med. 2016 Jun;14(1):21–29. PMID: 27721682; PMCID: PMC5049598.

156. Djochie RDA, Anto BP, Opare-Addo MNA. Determinants of adverse reactions to first-line antitubercular medicines: a prospective cohort study. J Pharm Policy Pract. 2023 Jun 8;16(1):70. doi:10.1186/s40545-023-00577-6. PMID: 37291618; PMCID: PMC10249546.

157. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. Indian J Tuberc. 2019 Oct;66(4):520–532. doi:10.1016/j.ijtb.2019.11.005. PMID: 31813444.

158. Lv X, Tang S, Xia Y, et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study. PLoS One. 2013 Jun 4;8(6):e65037. doi:10.1371/journal.pone.0065037. PMID: 23750225; PMCID: PMC3672195.

159. Chung SJ, Byeon SJ, Choi JH. Analysis of adverse drug reactions to first-line anti-tuberculosis drugs using the Korea Adverse Event Reporting System. J Korean Med Sci. 2022 Apr 25;37(16):e128. doi:10.3346/jkms.2022.37.e128. PMID: 35470602; PMCID: PMC9039191.

160. Sant'Anna FM, Araújo-Pereira M, Schmaltz CAS, et al. Adverse drug reactions related to treatment of drug-susceptible tuberculosis in Brazil: a prospective cohort study. Front Trop Dis. 2022 Jan 19;2:748310. doi:10.3389/fitd.2021.748310.

161. Türk Toraks Derneği. EP-122 (Ref.0285): Akciğer tüberkülozlu genç hastalarda parankimal sekelin farklı şekillerde ortaya çıkması [Internet]. *Solunum 2009 Kongresi*. Ankara: Türk Toraks Derneği; 2009 [cited 2025 Oct 19]. Available from: https://www.solunum.org.tr/solunum2009/poster/html/EP-122.htm

162. Edis EÇ, Çilli A, Kızılırmak D, Coşkun AŞ, Güler N, Çiçek S, et al. Bronchiectasis in Türkiye: Data from a Multicenter Registry (Turkish Adult Bronchiectasis Database). *Balkan Med J* [Internet]. 2024;41(3):206–212 [cited 2025 Oct 12]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700365/

163. Hulya S, Ilknur N, Karadeniz G, Erkan S. Clinical effects of TB sequelae in patients with COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2022 Apr 1;26(4):363–368 [cited 2025 Oct 12]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35351242/

164. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, Kümbetli Ş. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserindeki tüberküloz hastalarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* [Internet]. 2003 [Erişim 2 Kasım 2025];10(2):40–45. Available from: https://jag.journalagent.com/vmj/pdfs/VTD_10_2_40_45.pdf

165. Maleche-Obimbo E, Odhiambo MA, Njeri L, et al. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLOS Glob Public Health. 2022;2(12):e0000805. doi:10.1371/journal.pgph.0000805. PMID: 36962784; PMCID: PMC10021795.

166. Kajogoo VD, Twebaze C, Said B, Tesfahunei HA, Charlie L, Getachew E. Post-tuberculosis chronic lung disease in tuberculosis–HIV coinfected and non-HIV individuals in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Int J Mycobacteriol. 2022;11(2):139–144. doi:10.4103/ijmy.ijmy_66_22.
167. Auld SC, Kornfeld H, Maenetje P, et al. Pulmonary restriction predicts long-term pulmonary impairment in people with HIV and tuberculosis. BMC Pulm Med. 2021 Jan 7;21(1):19. doi:10.1186/s12890-020-01368-4.
168. García-Caballero A, Navarro-San Francisco C, Martínez-García L, et al. Forty years of tuberculous meningitis: the new face of an old enemy. Int J Infect Dis. 2020 Oct;99:62–68. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.041. [Epub 2020 Jul 28]. PMID: 32730828.
169. Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases. ScientificWorldJournal. 2012;2012:169028. doi:10.1100/2012/169028. [Epub 2012 Apr 24]. PMID: 22619611; PMCID: PMC3349112.
170. Wen L, Li M, Xu T, Yu X, Wang L, Li K. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2019 Dec;266(12):3009–3021. doi:10.1007/s00415-019-09523-6. [Epub 2019 Sep 4]. PMID: 31485723.
171. Merkler AE, Reynolds AS, Gialdini G, et al. Neurological complications after tuberculous meningitis in a multi-state cohort in the United States. J Neurol Sci. 2017 Apr 15;375:460–463. doi:10.1016/j.jns.2017.02.051. [Epub 2017 Feb 24]. PMID: 28320186; PMCID: PMC5549847.
172. Urmenyi LG, Vinhaes CL, Villalva-Serra K, Araujo-Pereira M, Andrade BB. Influence of HIV co-infection on clinical presentation and disease outcome in hospitalized adults with tuberculous meningitis in Brazil: a nationwide observational study. Front Public Health. 2025 Jun 16;13:1600104. doi:10.3389/fpubh.2025.1600104. PMID: 40589807; PMCID: PMC12206807.
173. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2011 Jun 1;52(11):1374–1383. doi:10.1093/cid/cir230. PMID: 21596680; PMCID: PMC4340579.
174. Woldeamanuel YW, Girma B. A 43-year systematic review and meta-analysis: case-fatality and risk of death among adults with tuberculous meningitis in Africa. J Neurol. 2014 May;261(5):851–865. doi:10.1007/s00415-013-7060-6. [Epub 2013 Aug 21]. PMID: 23963469.
175. Ieque AL, Palomo CT, Castro Moreira D, et al. Systematic review of tuberculous meningitis in high-risk populations: mortality and diagnostic disparities. Future Microbiol. 2025 May–Jun;20(7–9):559–571. doi:10.1080/17460913.2024.2366604. [Epub 2024 Oct 3]. PMID: 39360625; PMCID: PMC12160605.
176. Wang G, Liang R, Sun Q, Liao X, Wang C, Huang H. Extremely high levels of central nervous system involvement in miliary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2022 Apr 29;22(1):417. doi:10.1186/s12879-022-07390-7. PMID: 35488218; PMCID: PMC9055683.
177. Mert A, Arslan F, Kuyucu T, et al. Miliary tuberculosis: epidemiological and clinical analysis of a large case series from a moderate- to low-tuberculosis-endemic country. Medicine (Baltimore). 2017;96(5):e5875. doi:10.1097/MD.0000000000005875.

178. Sanei Taheri M, Karimi MA, Haghighatkhah H, Pourghorban R, Samadian M, Delavar Kasmaei H. Central nervous system tuberculosis: an imaging-focused review of a reemerging disease. Radiol Res Pract. 2015;2015:202806. doi:10.1155/2015/202806. [Epub 2015 Jan 12]. PMID: 25653877; PMCID: PMC4306383.

179. Forster A, Sabur N, Iqbal A, Vaughan S, Thomson B. Glomerulonephritis during Mycobacterium tuberculosis infection: scoping review. BMC Nephrol. 2024 Aug 31;25(1):285. doi:10.1186/s12882-024-03716-6. PMID: 39217294; PMCID: PMC11366146.

180. Ford N, Kassanjee R, Stelzle D, et al. Global prevalence of advanced HIV disease in healthcare settings: a rapid review. J Int AIDS Soc. 2025 Feb;28(2):e26415. doi:10.1002/jia2.26415. PMID: 39915008; PMCID: PMC11802239.

181. Agudelo CA, Álvarez MF, Hidrón A, et al. Outcomes and complications of hospitalised patients with HIV–TB co-infection. Trop Med Int Health. 2021 Jan;26(1):82–88. doi:10.1111/tmi.13509. [Epub 2020 Dec 8]. PMID: 33155342.

182. Ntsame Owono MM, Boulingui CM, Ngue Mebale ME, Bouyou Akotet MK. Clinico-radiological characteristics and lethality of HIV–tuberculosis coinfection in the Infectiology ward of the Libreville University Hospital, Gabon. S Afr J Infect Dis. 2025 Apr 24;40(1):695. doi:10.4102/sajid.v40i1.695. PMID: 40357181; PMCID: PMC12067501.

183. Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson RJ, Pozniak A. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. Eur Respir J. 2010 Dec;36(6):1460–1481. doi:10.1183/09031936.00110210. PMID: 20947678.

184. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2015 Sep 24;29(15):1987–2002. doi:10.1097/QAD.0000000000000802. PMID: 26266773; PMCID: PMC4568896.

185. Zürcher K, Ballif M, Kiertiburanakul S, et al.; International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) consortium. Diagnosis and clinical outcomes of extrapulmonary tuberculosis in antiretroviral therapy programmes in low- and middle-income countries: a multicohort study. J Int AIDS Soc. 2019 Sep;22(9):e25392. doi:10.1002/jia2.25392. PMID: 31507083; PMCID: PMC6737289.

186. Sharma SK, Mohan A, Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2021 Jul;15(7):931–948. doi:10.1080/17476348.2021.1927718. [Epub 2021 Jul 14].

187. Schutz C, Barr D, Andrade BB, et al. Clinical, microbiologic, and immunologic determinants of mortality in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: a prospective cohort study. PLoS Med. 2019;16(7):e1002840. doi:10.1371/journal.pmed.1002840.

188. Pecego AC, Amancio RT, Ribeiro C, et al. Six-month survival of critically ill patients with HIV-related disease and tuberculosis: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2016;16:270. doi:10.1186/s12879-016-1644-6.https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1644-6

189. Moges S, Lajore BA. Mortality and associated factors among patients with TB-HIV co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2024;24:773. doi:10.1186/s12879-024-09683-5.

190. Kaplan R, Hermans S, Caldwell J, et al. HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality rates in Cape Town. BMC Infect Dis. 2018;18:356. doi:10.1186/s12879-018-3256-9.

191. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. Clin Infect Dis. 2012 Jul;55(1):75–81. doi:10.1093/cid/cis303. [Epub 2012 Mar 15]. PMID: 22423123; PMCID: PMC3493181.

192. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. Clin Infect Dis. 2004 Nov 15;39(10):1507–1513. doi:10.1086/425360. [Epub 2004 Oct 25]. PMID: 15546088.

193. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al.; HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2003 Feb 1;36(3):363–367. doi:10.1086/345953. [Epub 2003 Jan 14]. PMID: 12539079.

194. Chen TY, Ding EL, Seage 3rd GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. Clin Infect Dis. 2009 Nov 15;49(10):1605–1615. doi:10.1086/644771. PMID: 19842982; PMCID: PMC2805261.

195. Kyaw NTT, Satyanarayana S, Harries AD, et al. Increased all-cause mortality in people with HIV and comorbidities: hepatitis B and C virus seropositivity and hyperglycemia in Myanmar, 2005–2017. Open Forum Infect Dis. 2023;10(1):ofac672. doi:10.1093/ofid/ofac672. [Epub 2022 Dec 13]. PMID: 36632421; PMCID: PMC9830546.

196. Mo P, Zhu Q, Teter C, et al. Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus. Int J Infect Dis. 2014 Nov;28:95–100. doi:10.1016/j.ijid.2014.06.020. [Epub 2014 Sep 9]. PMID: 25218771.

197. Kwon YS, Kim YH, Song JU, et al. Risk factors for death during pulmonary tuberculosis treatment in Korea: a multicenter retrospective cohort study. J Korean Med Sci. 2014 Sep;29(9):1226–1231. doi:10.3346/jkms.2014.29.9.1226. [Epub 2014 Sep 2]. PMID: 25246740; PMCID: PMC4168175.

198. Lin CH, Lin CJ, Kuo YW, et al. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. BMC Infect Dis. 2014;14:5. doi:10.1186/1471-2334-14-5.

199. de Almeida CPB, Ziegelmann PK, Couban R, Wang L, Busse JW, Silva DR. Predictors of in-hospital mortality among patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018 May 8;8(1):7230. doi:10.1038/s41598-018-25409-5. PMID: 29740001; PMCID: PMC5940698.

200. Nowiński A, Wesołowski S, Korzeniewska-Koseła M. The impact of comorbidities on tuberculosis treatment outcomes in Poland: a national cohort study. Front Public Health. 2023 Sep 5;11:1253615. doi:10.3389/fpubh.2023.1253615. PMID: 37732096; PMCID: PMC10508909.

201. Engels EA, Yanik EL, Wheeler W, et al.; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Cancer-attributable mortality among people with treated human immunodeficiency virus infection in North America. Clin Infect Dis. 2017 Aug 15;65(4):636–643. doi:10.1093/cid/cix392. PMID: 29017269; PMCID: PMC5849088.

202. Yang N, He J, Li J, Zhong Y, Song Y, Chen C. Predictors of death among TB/HIV co-infected patients on tuberculosis treatment in Sichuan, China: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2023 Feb 3;102(5):e32811. doi:10.1097/MD.0000000000032811. PMID: 36749231; PMCID: PMC9901956.
203. Podlekareva DN, Panteleev AM, Grint D, et al.; HIV/TB study group. Short- and long-term mortality and causes of death in HIV/tuberculosis patients in Europe. Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):166–177. doi:10.1183/09031936.00138712. PMID: 23766333.
204. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). COVID-19's impact on HIV treatment less severe than feared [Internet]. 2020 Oct 16 [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2020/october/20201016_covid-impact-on-hiv-treatment-less-severe-than-feared
205. Stijnberg D, McKee M, Commiesie E, Adhin M, Schrooten W. Evaluating the effects of the COVID-19 pandemic on HIV testing, enrollment, ART use and mortality in Suriname using interrupted time series analysis. AIDS Behav. 2025 Jul;29(7):2189–2195. doi:10.1007/s10461-025-04683-1. [Epub 2025 Apr 10]. PMID: 40205310; PMCID: PMC12229956.
206. Sargın Altunok E, Bölükçu S, Körlü E, Akdoğan M, Batırel A. Hastanede yatan ekstrapulmoner tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. In: XXIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2024); 6–9 Mart 2024; Antalya, Türkiye. [Internet]. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği; 2024. Sunum kodu: SS-111. [cited 2025 Aug 30]. Available from: https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/04/SS-111.pdf
207. Roure S, Vallès X, Sopena N, et al. Disseminated tuberculosis and diagnosis delay during the COVID-19 era in a Western European country: a case series analysis. Front Public Health. 2023 May 18;11:1175482. doi:10.3389/fpubh.2023.1175482. Erratum in: Front Public Health. 2023 Jun 28;11:1236874. doi:10.3389/fpubh.2023.1236874.
208. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Bonilla O, et al.; Fungired. Impact of the COVID-19 pandemic on HIV care in Guatemala. Int J Infect Dis. 2021 Jul;108:422–427. doi:10.1016/j.ijid.2021.06.011. [Epub 2021 Jun 10]. PMID: 34119676; PMCID: PMC8191308.