



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE GÖRÜLEN KANSERLERİN İNCELENMESİ

Dr. Yıldız Verdi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2020





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE GÖRÜLEN KANSERLERİN İNCELENMESİ

Dr. Yıldız Verdi

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Alper Gündüz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul-2020

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim, insan ilişkilerine verdiği önemle bizlere örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Neşesi ve engin bilgileriyle her zaman yüzümüzü güldüren, tez çalışmam süresince her aşamada yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Uzm. Dr. Alper Gündüz'e,

Mütevazı ve güleryüzlü kişilikleriyle tanımaktan onur duyduğum, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen saygıdeğer uzmanlarım Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi, Uzm. Dr. Nuray Uzun, Uzm. Dr. Ahsen Öncül, Uzm. Dr. Mustafa İsmet Zeren, Uzm. Dr. Hüsrev Diktaş, Uzm. Dr. Aziz Ahmad Hamidi, Uzm. Dr. Burcu İşler ve Uzm. Dr. Ceren Atasoy Tahtasakal'a,

Rotasyonlarım sırasında bana sundukları destek ve hoşgörüden ötürü SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinden Doç. Dr. Banu Bayraktar ve Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi'ye, Radyoloji Kliniğinden Prof Dr. Mehmet Ertürk'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Doç. Dr. Nazan Dalgıç'a,

Yuvam gibi hissettiğim fakültem İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde kısa süreli de olsa ihtisas yapmış olduğum İç hastalıkları Kliniği'nde bilgi, deneyim ve dostluklarından faydalandığım sayın hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık yıllarımda birlikte çalıştığım Dr. Merve Bedir, Dr. Safiye Nur Özcan, Dr. Emine Çelik, Dr. İrem Genç, Dr. Esin Nagihan Öztürk, Dr.Hakkı Meriç Türkkan, Dr.Nurgül Yıldırım, Dr. Sinan Çetin, Dr. Sinem Akkaya Işık, Dr. Derya Özyiğitoğlu, Dr. Ayşe Şabablı Çetin, Dr. Nazife Duygu Demirbaş, Dr. Özlem Gül, Dr. Meyha Şahin, , Dr. Büşra Dutağaç'a,

Asistanlığımın başlarında enerjisi, esprileri, yardımseverliği ve dürüstlüğüyle hep çok sevdiğim, şimdi ise kardeşim kadar yakın hissettiğim, canım dostum Betül Kürk'e,

Tez yazma aşamasında olduğu kadar sosyal konularda da desteğini hiç esirgemeyen, hızlı, pratik, çalışkan ve dürüst arkadaşım, can dostum Çiğdem Benlice'ye ,

Kliniğimizin güleryüzlü, çalışkan ve bitmeyen isteklerime yetişmeye çalışan, ablamız, sorumlu hemşiremiz Elif Karayel Bilgili ve asistanlık sürecinde yolumuzun kesiştiği tüm hemşirelerimiz ile personellerimize,

Birçok konuda yardımını esirgemeyen, özverili ve en önemlisi güleryüzlü sekreterimiz sevgili Nuray Özmeral'e,

Bugünlere gelmemde büyük emek gösteren, hakkını asla ödeyemeyeceğim, tek başına 'anne' kelimesinin dahi onu anlatmaya yetmeyeceği, canım annem, gözümün nuru, canımdan öte sevdiğim anneme,

Can yoldaşım, sırdaşım ve meslektaşım sevgili ablam Yeşim Darol'a,

Tez düzenleme aşamasında olduğu kadar, her zaman yardımını ve şefkatini esirgemeyen, beni kolladığını hep hissettiğim, abilerin abisi, abim Adem Verdi'ye,

Hem kardeşim, hem arkadaşım, manevi desteğini hep hissettiğim kardeşim Merve Verdi'ye,

İyi ve kötü günümde hep yanımda olan, sevgisi ve neşesi ile hayatıma anlam katan sevgili nişanlım Ahmet Hamdi Olçar'a

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Yıldız Verdi

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa no

I.TEŞEKKÜR i
II.İÇİNDEKİLER iii
III.ÖZET v
IV.ABSTRACT vii
V. KISALTMALAR ix
VI. TABLO LİSTESİ xi
VII. ŞEKİL LİSTESİ xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.HIV ENFEKSİYONU.....3
2.1.1. HIV/AIDS Epidemiyolojisi.....3
2.1.2. Virüsün Özellikleri ve Replikasyonu.....4
2.1.3.HIV Enfeksiyonunun İmmunopatogenezi.....6
2.2.HIV/AIDS VE KANSER.....7
2.2.1.Kaposi Sarkomu.....11
2.2.1.1. Epidemiyoloji.....11
2.2.1.2.Patogenez.....12
2.2.1.3.Klinik.....14
2.2.1.4.Evrelendirme ve prognoz.....15
2.2.1.5.Tedavi.....16
2.2.2.HHV-8 İlişkili Multisentrik Castleman Hastalığı.....17
2.2.3.Primer Efüzyon Lenfoması.....17
2.2.4.Non-Hodgkin Lenfoma.....18
2.2.4.1.Etiyoloji, epidemiyoloji ve patogenez.....18
2.2.4.2.Klinik ve prognoz.....18
2.2.4.3.Tedavi..... 19

2.2.5.Hodgkin lenfoma…….....20

2.2.6.Serviks Kanseri……..20

2.2.7.Anal Kanser…….…..21

2.2.8.Diğer Kanserler…….....21

2.3.HIV POZİTİF BİREYLER İÇİN KANSER TARAMA ÖNERİLERİ……...21

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER…….....23

4.BULGULAR……..25

5. TARTIŞMA……..36

6. SONUÇ…….47

7. KAYNAKLAR ……48

8. ÖZGEÇMİŞ……..55

III. ÖZET

Giriş: HIV enfeksiyonu olan hastalarda yeni tedavi rejimleri ile birlikte beklenen yaşam süresi uzamakta ve yaşla birlikte komorbiditelerde artış görülmektedir. Bu popülasyonda görülen AIDS tanımlayıcı olan ve olmayan kanserler özellikle yüksek mortaliteye neden olmaları sebebiyle önemlidir. Türkiye'de HIV pozitif bireylerde görülen kanserlerle ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda ADCs ve NADCs insidans ve prevalansını belirlemek, her iki grup arasındaki epidemiyolojik farklılıkları, olası mortalite prediktörlerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde kesitsel, retrospektif vaka çalışması olarak gerçekleştirildi. Ocak 2011-Aralık 2019 tarihleri arasında HIV/AIDS tanısı almış olan hastalardan, histopatolojik olarak kanser tanısı alan hastalar incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri, alışkanlıkları, ilaç kullanım bilgileri dosya kayıtlarından elde edildi. Yıllara göre ADCs ve NADCs insidansını belirlemek için, kanser tanı yılları üçer yıllık periyodlara ayrılarak incelendi (periyod 1; 2011-2013, periyod 2; 2014-2016, periyod 3; 2017-2019).

Bulgular: Çalışmamıza dahil ettiğimiz 1438 hastanın 57 (%3,9)'sinde kanser saptandı. Hastaların kanser tanı anında yaş ortalaması 43,7, kanser tanı anında CD4 sayısı ortalama 272,3±244,4 (6-1124)/mm³ idi. HIV tanı anındaki yaş ortalaması, ileri yaş grup oranı, HBsAg ve/veya Anti HCV pozitiflerin oranı, HIV RNA (kopya/ml) ortalaması, düşük CD4+ T lenfosit ortalaması kanser olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0001, p=0,0001, p=0,006, p=0,0001). 5133,55 hasta-yılı izlenen hastaların kanser insidansı 11,1 (%95 CI, 8,58-14,37)/1000 hasta-yılı saptandı. Hastalardan 32 (%56) kişi AIDS tanımlayıcı kanser, 25 (%44) kişi AIDS tanımlayıcı olmayan kanser idi. ADCs insidansı 1. periyotta 6,10 iken, 2. periyotta 9,21'e yükseldi, 3.periyotta ise 5,09'a geriledi. NADCs insidansının ise 1.periyottan 3.periyoda ilerlerken 8,14'ten 3,89 'a gerilediği görüldü. Özellikle ADCs grubunun kanser ve HIV tanısını eş zamanlı alma oranın yüksekliği dikkat çekti (23, %72). ADCs grubunda 23 (%71,8) kişide Kaposi sarkomu, 9 kişide ise NHL saptandı. NADCs grupta ise en sık Hodgkin lenfoma ve akciğer kanseri saptandı. Azalan sıklıkla genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem,

tiroid ve meme kanserleri görüldü. ADCs grubu NADCs grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama CD4 sayısının daha düşük, ortalama HIV RNA düzeyinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,0121, p=0,0001,). NADCs grubunda ise ileri yaş grup oranı belirgin yüksek saptandı (p=0,0322). Hastalardan ADCs tanılı 4 kişi, NADCs tanılı 7 kişi kaybedildi.

Sonuç: Bu çalışma ülkemiz için AIDS tanımlayıcı kanserlerin hala sorun teşkil ettiğini, hastaların takipleri sırasında olduğu kadar, HIV tanı anında da kanser açısından ayrıntılı incelenmesini gerektiğini göstermektedir. ART tedavisine erken başlanması, kanser tarama programları geliştirilmesi ve kanser hastalarına multidisipliner yaklaşılması morbidite ve mortaliteyi azaltacak en önemli faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: HIV, AIDS, kanser, AIDS tanımlayıcı kanser, AIDS tanımlayıcı olmayan kanser, seroprevalans, insidans

IV. ABSTRACT

Introduction: In patients with HIV infection, life expectancy increases with new treatment regimens and comorbidities increase with age. The AIDS-defining (ADCs) and non-AIDS-defining cancers(NADCs) seen in this population are especially important because they cause high mortality. There are limited number of studies available regarding cancers seen in HIV-positive individuals in Turkey. In our study, we aimed to determine the incidence and prevalence of ADCs and NADCs, to examine the epidemiological differences between the two groups and possible mortality predictors.

Materials and Methods: The study was conducted as a cross-sectional, retrospective case study at Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Health Practice and Research Center Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic. Among patients diagnosed with HIV / AIDS between January 2011 and December 2019, patients diagnosed with cancer histopathologically were examined. The demographic, clinical, laboratory data, habits, drug use information of the patients were obtained from the file records. In order to determine the incidence of ADCs and NADCs by years, the years of cancer diagnosis were examined by dividing them into three-year periods (period 1; 2011-2013, period 2; 2014-2016, period 3; 2017-2019).

Results: Cancer was detected in 57 (3.9%) of the 1438 patients we included in our study. The mean age of the patients at the time of cancer diagnosis was 43.7, and the mean CD4 count at the time of cancer diagnosis was 272.3 ± 244.4 (6-1124) / mm^3. Mean age at the time of HIV diagnosis, advanced age group ratio, HBsAg and / or Anti HCV positive rate, HIV RNA (copies / ml) mean, low CD4 + T lymphocyte mean were found to be statistically significantly higher in those with cancer than in those without cancer (p = 0001, p = 0.0001, p = 0.006, p = 0.0001). The cancer incidence of 5133.55 patient-years was 11.1 (95% CI, 8.58-14.37) / 1000 patient-years. 32 (56%) of the patients were AIDS-defining cancer, and 25 (44%) patients were non-AIDS-defining cancer. While the incidence of ADCs was 6.10 in the 1st period, it increased to 9.21 in the 2nd period and declined to 5.09 in the 3rd period. It was observed that the incidence of NADCs decreased from 8.14 to 3.89 as it progressed from the 1st period to the 3rd period. The high rate (72%) of

simultaneous diagnosis of cancer and HIV in the ADCs group was particularly noticeable. Kaposi sarcoma was found in 23 (71.8%) individuals in the ADCs group, and NHL was found in 9 patients. Hodgkin lymphoma and lung cancer were the most common in the NADCs group. With decreasing frequency, genitourinary system, gastrointestinal system, thyroid and breast cancers were seen. When the ADCs group was compared with the NADCs group, it was found that the mean CD4 count was lower and the mean HIV RNA level was higher ($p = 0.0121$, $p = 0.0001$,). In the NADCs group, the rate of advanced age group was significantly higher ($p = 0.0322$). Four patients with ADCs and 7 patients with NADCs died.

Conclusion: This study shows that AIDS-defining cancers are still a problem in our country, and patients should be examined in terms of cancer at the time of HIV diagnosis as well as during their follow-up. Early initiation of ART treatment, development of cancer screening programs, and a multidisciplinary approach to cancer patients are the most important factors that reduce morbidity and mortality.

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

V. KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTG: AIDS Clinical Trial Group

ADC: AIDS defining cancer

AFP: alfafetoprotein

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

BHIVA: British HIV Association

BT: bilgisayarlı tomografi

cART: combined antiretroviral theraphy

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIN: servikal intraepitelyal neoplazi

DHHS: Department of Health and Human Services

DM: diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EACS: European Clinical AIDS Society

EBV: Ebstein Barr virus

EC: elite controller

EGFR: epidermal growth factor receptor

ESE: erkeklerle seks yapan erkek

GİS: gastrointestinal sistem

HAART: Highly active antiretroviral therapy

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: hepatosellüler kanser

HCV: Hepatit C virüsü

HHV-8: Human Herpes Virüs 8

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPV: Human Papillomavirus

IRIS: Immune reconstitution inflammatory syndrome

IV: intravenöz

KBY: kronik böbrek yetmezliği

KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı

KS: Kaposi sarkomu

KT: kemoterapi

LANA: latency-associated nuclear antigen

LMP-1: latent membrane protein-1

MCD: multisentrik Castleman hastalığı

NADC: non-AIDS defining cancer

NHL: non Hodgkin lenfoma

NK: naturel killer

PCP: Pneumocystis carinii pneumonia

PEL: primer efüzyon lenfoması

PR: proteaz

PSA: prostat spesifik antijen

RT: radyoterapi

SSS: santral sinir sistemi

TAR: transactivation response

UNAIDS: United Nations Programme on HIV/AIDS

WHO: World Health Organization

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. UNAIDS 2019 Verilerine Göre HIV/AIDS Epidemiyolojisi

Tablo 2. HIV+, AIDS ve toplam vaka sayısının son 5 yıla göre dağılımı (Türkiye 2015-2019)

Tablo 3. ACTG Kaposi sarkomu evrelendirmesi

Tablo 4. Kaposi sarkomunun evrelendirilmesi

Tablo 5. HIV pozitif bireyler için farklı rehberlerin kanser tarama önerileri

Tablo 6. HIV/AIDS hastalarının genel özellikleri

Tablo 7. HIV/AIDS tanılı hastalardan kanser olan ve olmayanların Ki Kare Testi ile karşılaştırılması

Tablo 8. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile kanser seroprevalansını belirleyen faktörler

Tablo 9. AIDS tanımlayıcı olan ve olmayan kanser tanılı hastaların genel özellikleri

Tablo 10. AIDS tanımlayıcı olan ve olmayan kanser tanılı hastaların CD4 ve HIV RNA düzeylerinin Ki Kare Testi ile karşılaştırılması

Tablo 11. ADCs ve NADCs gruplarına uygulanan tedavi protokolleri

Tablo 12. Kanser tanılı hastalardan ölen ve yaşayanların karşılaştırılması

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HIV'in şematik yapısı

Şekil 2. HIV virüsünün yaşam döngüsü

Şekil 3. HIV+ bireylerde görülen kanserler için risk faktörleri

Şekil 4. AIDS hastalarında görülen kanserlerin dağılımı

Şekil 5. Kaposi sarkomu farklı klinik tutulumları

Şekil 6. HIV enfekte bireylerde kanser insidansının yıllara göre dağılımı

Şekil 7. Kaposi sarkomu alt grupları

Şekil 8. NADCs'lerin histopatolojik alt grupları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Los Angeles ve San Francisco'da 1981 yılında daha önce sağlıklı olan erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasında Kaposi sarkomu (KS) ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) vakaları dikkat çekmiş ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından ilk kez Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) tanımlanmıştır. AIDS etkeni olan Human Immunodeficiency Virus (HIV) ; 1983 yılında Paris'te Barre-Sinoussi ve arkadaşları tarafından lenfadenopatili bir hastanın lenf nodu biyopsisinden, 1984 yılında ise Gallo ve arkadaşları tarafından AIDS'li bir hastanın kan lenfositlerinden izole edilmiştir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre HIV epidemisinin başından beri 76 milyon kişi virüsle enfekte olmuş, bunlardan yaklaşık 33 milyon kişi HIV ilişkili hastalık nedenli yaşamını yitirmiştir. 2019 yılı sonu verilerine göre ise yaklaşık 38 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (3). Türkiye'de ilk HIV ile enfekte olgu 1985 yılında bildirilmiştir. Ülkemizde son yıllarda vaka sayısındaki artış dikkat çekmekte olup Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 31 Aralık 2019 tarihine kadar toplam 24.237 HIV+ kişi ve 1927 AIDS vakası bildirilmiştir (4).

Dünya genelinde kanserler ölümlerin en sık 2. nedenidir. 2018 yılında 9.6 milyon insan kanser nedenli hayatını kaybetmiştir (5). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında HIV ile enfekte bireylerde kanser sıklığı atmıştır. Highly active antiretroviral therapy (HAART) dönemi öncesinde HIV ile enfekte kişilerde %40 oranında kanser gelişme riski olduğu tahmin ediliyordu (6). Aynı zamanda bu hasta grubunda görülen kanserlerin agresif seyri, relaps oranı yüksekliği ve kötü prognozu dikkat çekmektedir (7).

HIV ile ilişkili kanserler ikiye ayrılmaktadır. AIDS tanımlayıcı kanserler (AIDS defining cancers, ADCs), AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler (non-AIDS defining cancers, NADCs). CDC tarafından 1993 yılında Kaposi Sarkomu, invazif servikal kanser ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) AIDS tanımlayıcı kanserler olarak tanımlanmıştır (8). NADCs grubunda ise Hodgkin lenfoma, anal kanser, melanoma ve diğer solid organ kanserleri yer alır. Yapılan birçok çalışmada kombine antiretroviral tedavi (cART) dönemi sonrası ADCs insidansında azalma, NADCs

insidansında artış dikkat çekmiştir. Bunun muhtemel sebepleri, viral yük kontrolünün sağlanması ile immun restorasyondur. Bununla birlikte onkojenik virüslere maruziyet, sigara, alkol kullanımı, ileri yaş gibi kanser risk faktörlerine uzun süreli maruziyet de NADCs insidansında artışla yakından ilişkilidir (9).

Genetik ve sosyoekonomik karakterler sebebiyle kanser tipleri ve insidansı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu hasta grubunda kanserlerin erken tanı ve tedavisi için uygun tarama programları geliştirmek; hastaların yaşam standartlarını yükseltmek ve maliyet etkinliği açısından son derece önemlidir. Yapılan bir Asya kohort çalışmasında ortalama 9 yıl takip edilen HIV pozitif hastalarda 10 yıllık kümülatif NADCs insidansı %6.4 saptanmıştır (10). Avustralya'da yapılan bir diğer çalışmada HIV enfekte olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış, yaş gruplarına göre kanser prevalans farklılıkları gösterilmiştir (11). Ülkemizde HIV+ hastalarda görülen kanserlerle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Kurumumuz ülkemizin HIV/AIDS hasta takibi yapan önemli merkezlerindendir. Çalışmamızın asıl amacı; ADCs ve NADCs insidans ve prevalansını belirlemek, her iki grup arasındaki epidemiyolojik farklılıkları, olası mortalite prediktörlerini, survey farklılıklarını irdelemek ve bu popülasyonun tıbbi gereksinimlerine dikkat çekmektir. 2011-2019 yılları arasında takip ettiğimiz hastaları incelediğimiz bu çalışmada hastalar üçer yıllık periyotlar şeklinde incelenmiştir. Bu şekilde, literatürde olduğu gibi yıllara göre kanser tiplerindeki farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONU

2.1.1. HIV/AIDS Epidemiyolojisi

Dünya sağlık örgütü verilerine göre HIV epidemisinin başından beri 76 milyon kişi virüsle enfekte olmuş, yaklaşık 33 milyon kişi HIV ilişkili hastalık nedenli yaşamını yitirmiştir. 2019 yılı sonu verilerine göre yaklaşık 38 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (19.2 milyon kadın, 1.8 milyon çocuk). Sahra-altı Afrika dışında tüm Dünyada yeni tanı HIV hastalarının çoğunluğu erkeklerdir. Bunların ise %23'ü ESE'lerden oluşur. Yeni tanı alan hastaların %10'u intravenöz (IV) ilaç kullanan grup ve %8'i ise seks işçilerinden oluşmaktadır (3,12). Kıtalara göre HIV epidemiyolojisi United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2019 verileri Tablo 1'de sunulmuştur (12).

Tablo 1. UNAIDS 2019 Verilerine Göre HIV/AIDS Epidemiyolojisi (12)

	HIV ENFEKTE HASTA SAYISI	YENİ TANI HIV ENFEKSİYONU	AIDS İLİŞKİLİ ÖLÜM
Doğu ve Güney Afrika	20.7 milyon [18.4 milyon–23.0 milyon]	730.000 [580.000–940.000]	300 000 [230 000–390 000]
Batı ve Orta Afrika	4.9 milyon [3.9 milyon–6.2 milyon]	240.000 [150.000–390.000]	140 000 [100 00–210 000]
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	240.000 [170.000–400.000]	20.000 [11.000–38.000]	8000 [4900–14 000]
Asya ve Pasifik	5.8 milyon [4.3 milyon–7.2 milyon]	300.000 [210.000–390.000]	160 000 [94 000–240 000]
Latin Amerika	2.1 milyon [1.4 milyon–2.8 milyon]	120.000 [73.000–180.000]	37 000 [23 000–56 000]
Doğu Avrupa ve Orta Asya	1.7 milyon [1.4 milyon–1.9 milyon]	170.000 [140.000–190.000]	35 000 [26 000–45 000]
Batı/Orta Avrupa ve Kuzey Amerika	2.2 milyon [1.7 milyon–2.6 milyon]	65.000 [49.000–87.000]	12 000 [8700–19 000]
Toplam	38.0 milyon [31.6 milyon–44.5 milyon]	1.7 milyon [1.2 milyon–2.2 milyon]	690 000 [500 000–970 000]

Türkiye'de 1985 yılından 31 Aralık 2019 tarihine kadar 24.237 HIV+ kişi ve 1927 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların % 80,72'si erkek, % 19,28'i kadındır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 30-34 ve 25-29'dur. Hastalığın % 47,8 cinsel yolla bulaşmakta olduğu (bunların da %68' i heteroseksüel bulaş), %1,1'inin IV madde kullanımıyla gerçekleştiği bilinmekle beraber, % 50,6'sının bulaş yolu bilinmemektedir. Dünya genelinde yeni tanı HIV enfeksiyonu yıllar içinde azalmakta iken, tablo 2'de görüldüğü üzere ülkemizde özellikle son yıllardaki yıllık insidans artışı dikkat çekmektedir (4).

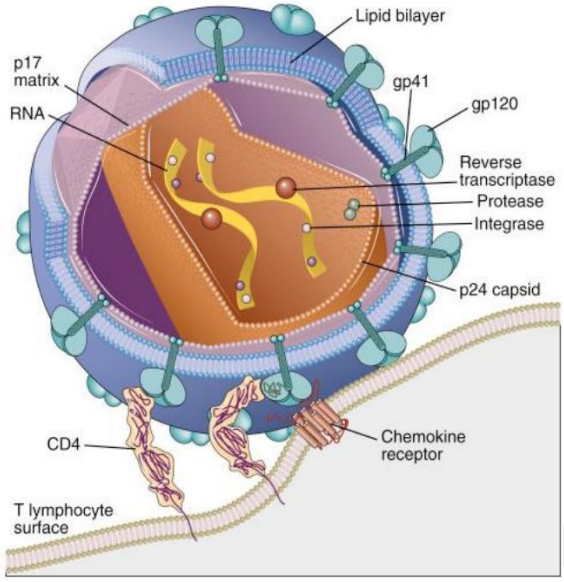
Tablo 2. HIV+, AIDS ve toplam vaka sayısının son 5 yıla göre dağılımı (Türkiye 2015-2019)* (4)

Yıllar	HIV (+)	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2015	2221	122	2343	17
2016	2578	106	2684	14
2017	3142	126	3268	32
2018	3809	130	3939	31
2019	3813	131	3944	36

* 30 Haziran 2020 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar.

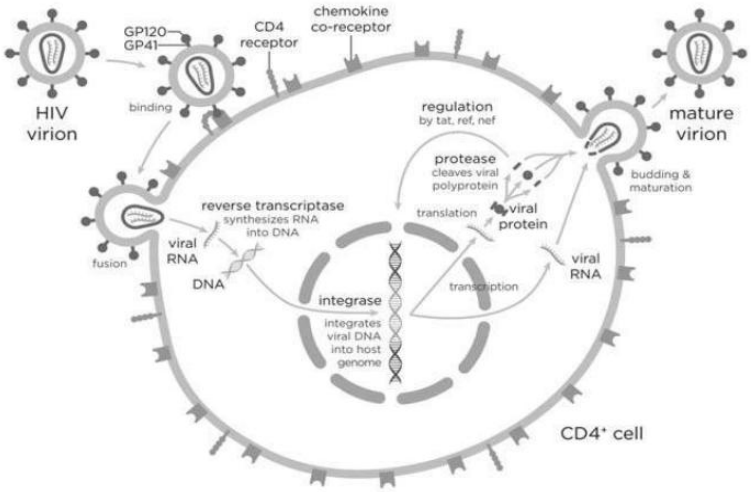
2.1.2. Virüsün Özellikleri ve Replikasyonu

HIV *Retroviridae* ailesi *Lentivirus* cinsinde sınıflandırılır. HIV virionu çift tabakalı lipid membrandan oluşan viral zarfın çevrelediği nükleokapsid ve genomik RNA molekülleri, proteaz, ters transkriptaz (reverse transcriptase, RT) ve integraz enzimlerinden oluşur (şekil 1). HIV genomu 2 adet tek iplikli RNA'dan meydana gelir. Genom *gag* (grup antijeni), *pol* (polimeraz) ve *env (*envelop*)* olmak üzere 3 major gene sahiptir. Bunun yanında *tat, rev, nef, vif, vpr, vpu* adı verilen aksesuar genlere sahiptir. Bu genler replikasyonda ve protein sentezinde görev alırlar. HIV'in yaşam döngüsü; erken dönemde virüsün hücreye tutunması ve ardından provirusun hücre kromozomuna integrasyonu, geç dönemde ise viral genlerin ekspresyonu ve yeni virionların oluşumu ile tamamlanır (14). HIV virüsü hücreleri primer olarak CD4 ve kemokin koreseptörlerini (CCR5,CXCR4) kullanarak



Şekil 1. HIV'in şematik yapısı (13)

enfekte eder. Şekil 2'de şematize edildiği gibi HIV'in gp120 proteini CD4 molekülüne bağlanır. Gp120'nin transmembran parçası olan gp41'de meydana gelen konformasyonel değişimler sonunda gp41'in hidrofobik ucu konak hücre membranından içeri girer. Hücreye giren virüsün kapsidi viriona ait bir proteazla soyulur. Revers transkripsiyon işlemi ile RNA'dan DNA sentezi gerçekleşir. Bu işlem mutasyonlara eğilimlidir. Bu nedenle kişinin hastalığı sırasında yeni virüsler meydana gelebilir ve bu durum virüsün bağışık yanıttan kaçışına, patojenitesinin değişmesine sebep olur. Meydana gelen çift iplikli DNA nükleusa taşınır ve integraz enzimiyle konak genomuna entegre olur. İntegrasyon sonrası konak enzimleri kullanılarak viral RNA ve protein sentezi gerçekleşir (2,15).



Şekil 2. HIV virüsünün yaşam döngüsü (15)

2.1.3.HIV Enfeksiyonunun İmmunopatogenezi

CD4 molekülü, T lenfositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve diğer antijen sunan hücrelerde bulunur. Virüs CD4 taşıyan hücrelere bağlandığı gibi, foliküler dendritik hücrelere, Peyer plaklarındaki M hücrelerine, beyin ve barsakta bulunan galaktozil serebrozid pozitif hücrelere de bağlanır. Enfeksiyonun başında virüse spesifik CD4+ T hücreler uyarılır ve bu nedenle öncelikle bu hücreler yıkılır. Subklinik dönemde enfekte hücreler lenfoid dokularda birikir ve burada virüs kontrol altında tutulabilir. Kronik dönemde bu rezervuar, kronik inflamasyona neden olduğundan lenfoid dokuları harap eder. CD8 hücreler erken sitotoksik yanıt geliştirirse CD4 hücre sayısı korunabilir. Ancak zamanla kronik antijenik uyarı nedeniyle CD8 hücreleri de tükenir. Bazı kişilerde tedavisiz CD4 sayılarının korunduğu, viral yükün düşük seyrettiği görülür (viremik kontrol ediciler, elit kontrol ediciler-elite controller, EC). Bu durum konak ve virüsle ilgili bazı faktörlere bağlıdır: *nef* geninden yoksun virüsler konağın immunitesini bozamazlar. CCR5 gen delesyonu olan bazı insanlar R5 suşlarıyla enfeksiyona dirençlidirler. Bazı doku tiplerine sahip bireylerde hastalık yavaş seyreder (HLA-B5701, HLA-B27..). Yapılan bir çalışmada EC grubu ile diğer hastaların periferik kan mononükleer hücreleri transkriptom sekansları incelenmiş, EC grubunda kalsiyum sinyal kaskadında birçok membran reseptör upregülasyonuna rastlanmıştır (2,16).

Bazı hastalarda ise tedaviye rağmen CD4 sayısında beklenen iyileşme gözlenmez. Bir çalışmada virolojik baskılanmaya rağmen immunolojik yanıtsız olan bir grup hastayla, immunolojik yanıt sağlanan hastalar genotip analizleriyle karşılaştırılmış ve IL18G varyant allelinin daha iyi immunolojik yanıtla ilişkili olduğu görülmüştür (17). Bir diğer çalışmada ise timus fonksiyonun azalması, timusdaki CD4+ T hücrelerinin propitosisi immunolojik iyileşmedeki başarısızlığın ana nedeni olarak gösterilmiştir (18).

HIV enfeksiyonu sırasında monosit ve makrofaj işlevleri de bozulur (lenfoid dokulardaki doku makrofajları HIV rezervuarı görevi görür). Aynı şekilde B lenfosit sayısında da düşüş gözlenir. Hipogamaglobulinemi ve B hücre hiperaktivitesi görülür. Aşırı miktarda antikor üretimi gerçekleşebilir. Yapım ve

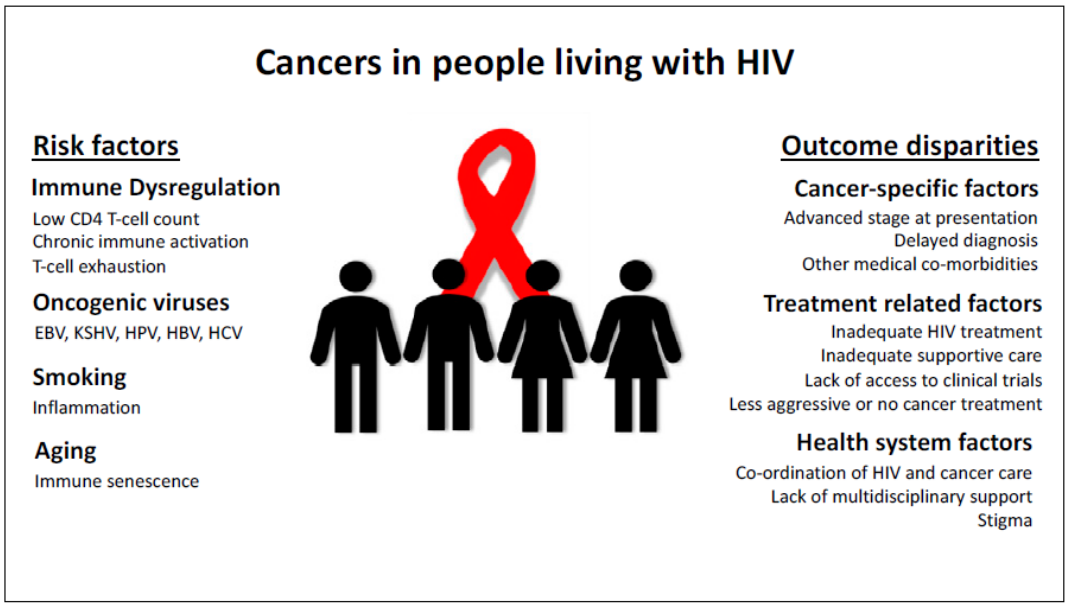
yıkım hızı artan B hücrelerindeki işlev kusurları sonrası B hücreli maligniteler gelişebilir. Enfeksiyon başladığı anda hücre içinde bulunan ve doğal bağışıklık yanıtlardan dahi önce ortaya çıkan antiviral savunma mekanizmaları mevcuttur: TRIM5 alfa, APOBEC ve teterin. Bunlar kapsid ayrışması, tomurcuklanma inhibisyonu gibi görevler üstlenirler. Sıklıkla vajinal ve rektal mukozadan başlayan HIV enfeksiyonunda, mukoz membranlarda çokça mevcut olan dendritik hücreler IRF7 ile aktive olarak primer görev alırlar. Naturel killer (NK) hücreleri, sitokin ve kemokinler de dendritik hücreler gibi HIV'e karşı doğal bağışık yanıtta rol alır (2).

HIV enfeksiyonunu takiben haftalar içinde antikor yanıtı oluşur. Bunların bir kısmı serbest virion üzerindeki membran glikoproteinlerine bağlanarak virüsü nötralize edebilir. Yalnız, plasmada dolaşan virüs devamlı mutasyona uğrayarak antikor bağlanmasından kaçmayı başarır. Enfeksiyonun kronik fazında antikor yanıtının virüs kontrolünde rolü olamamaktadır (2). Oldukça karmaşık olan HIV ve immunite ilişkisi, özellikle aşı çalışmaları yapan araştırmacıların güncel ilgi alanıdır.

2.2.HIV/AIDS VE KANSER

HIV enfeksiyonu olan olgularda kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, tip 2 diyabetes mellitus (DM), osteoporoz, kanser, depresyon, anksiyete gibi enfeksiyon dışı komorbitelerin riski artmıştır (11). HIV ile enfekte kişiler; virüsün kendi hasarı, ilaç toksisiteleri, kronik antijenik stimulasyon, inflamasyon ve sitokin disregülasyonuna maruz kalırlar (HIV kontrolü ve CD4 sayısı korunsa dahi). Aynı zamanda cinsel yolla geçen diğer onkovirüsler için risk altındadırlar. Şöyle ki HIV insidansının yüksek olduğu gelişmemiş ülkelerde Kaposi sarkomu, servikal kanser gibi virüs ilişkili kanserler en sık görülen kanserlerdir. HIV enfekte kişilerde sigara kullanımı yüksektir, bu durum da akciğer ve diğer sigara ilişkili kanserlerin insidansını artırır. Sık görülen akciğer enfeksiyonları da akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Aynı zamanda yaşlanan bu hasta grubunda, yaşla insidansı artan kolon, meme, prostat gibi kanserler de sık görülmektedir (19). Tüm bu faktörlere rağmen AIDS hastalarında görülen kanserlerin çoğu onkojenik virüslerle olan koenfeksiyona bağlıdır. Virüslere ve

virüsle enfekte hücrelere karşı immun yanıt yetersizliği sebebiyle Epstein-Barr virus (EBV), Human herpes virüs 8 (HHV-8), Human papillomavirus (HPV) gibi onkojenik virüslere bağlı kanserler görülmektedir. Bahsedilen tüm bu risk faktörleri şekil 3'te özetlenmiştir.



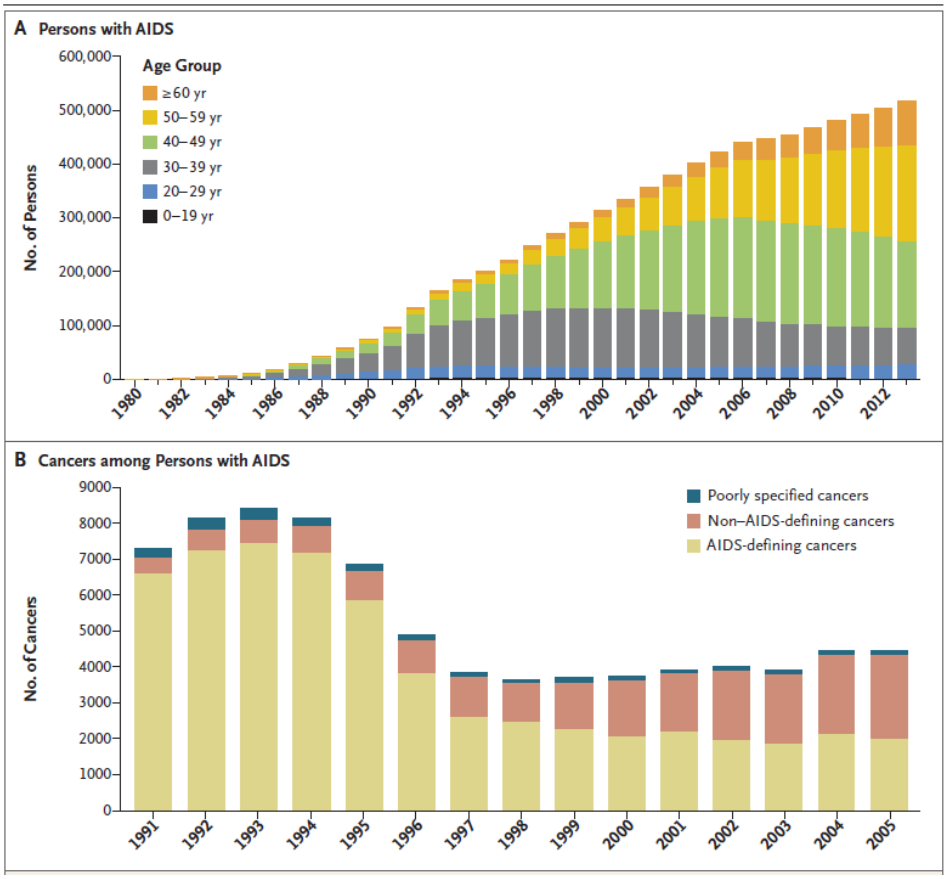
Şekil 3. HIV+ bireylerde görülen kanserler için risk faktörleri (20)

AIDS ilişkili lenfomaların %50 sebebi EBV ve/veya HHV-8 ile ilişkilidir. HHV-8 ilişkili durumlar; Kaposi sarkomu, primer efüzyon lenfoması (PEL), multisentrik Castleman hastalığı (MCD)'dır. EBV ilişkili pek çok kanser mevcuttur: Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, leiomiyosarkom, servikal, anal kanser gibi..(21). Yıllar içindeki kanser dağılımındaki değişim özellikle gelişmiş ülkelerde göze çarpmaktadır (şekil 4).

Son zamanlarda yapılan kohort çalışmaları gösteriyor ki ART çağında, HIV+ kişiler Kaposi sarkomu için 500 kat, servikal kanser için 3 kat, non-Hodgkin lenfoma için 12 kat risk altındadırlar. HPV ilişkili anal kanser insidansı ise 20 kat artmıştır. Virüs ilişkili olan ve olmayan diğer kanserlerin de riskinde artış mevcuttur: HIV+ bireylerde Hodgkin lenfoma 8 kat, karaciğer kanseri 3 kat, akciğer kanseri ise 2 kat daha sık görülmektedir (22).

Kanser gelişimi için HIV ile ilişkili risk faktörlerine bakacak olursak; CD4 hücre sayısı azalması ile gelişen immunyetmezlik tablosu, ART dönemi öncesi ve sonrasında enfeksiyon ilişkili olan ve olmayan kanserler ile ilişkilidir. Bu durum

sadece pro-onkojenik virüslerin replikasyonuyla değil, tümör hücreleri ve premalign lezyonlara immun yanıtın azalmasıyla da ilişkilidir (23). Bu sebeple



Şekil 4. AIDS hastalarında görülen kanserlerin dağılımı (20)

Panel A; Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) AIDS popülasyonunu yıl ve yaşa göre göstermektedir (CDC).
Panel B; ABD'deki HIV+ bireylerin yıllara göre ADCs ve NADCs durumunu göstermektedir.

immunkompetan ve HIV+ bireylerde CD4/CD8 oranı immun marker olarak kullanılmaktadır. Çalışmalar uzun yılar ART kullanımına rağmen bu oranın düşük kalabildiğini göstermektedir. Prospektif dizayn edilmiş bir çalışmada, başlangıç CD4 sayısı düşük olan bireylerin CD4/CD8 oranının normalleşme ihtimalinin düşük olduğu gösterilmiş ve erken ART başlanmasının bu durumu engelleyebileceği belirtilmiştir. CD4/CD8 oranının viral supresyon sağlanmış HIV+ bireylerde görülen komorbidite progresyonu ve mortalite oranları için marker olarak kullanılabileceği önerilmiştir (24).

ART'ye rağmen NK hücrelerinin fonksiyonel anerjisi devam eder. Bu durum kanser progresyonuyla ilişkilidir. HIV virüsünün kendisinin de direkt pro-

onkojenik etkisi randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (23, 25, 26-31). Uzun süren HIV viremisi non-Hodgkin lenfoma gelişimi için risktir (29,31). Kaposi sarkomu için düşük CD4 sayısı, yüksek viral yük, kümülatif viral replikasyon bağımsız risk faktörleridir (28).

Son veriler gösteriyor ki EBV koenfeksiyonu olmasa dahi, HIV p17 protein varyantları B hücre klonisitesini etkileyerek lenfoma gelişimi için risk oluşturur (32). ART ile supresyon sağlansa bile HIV enfeksiyonu seyrinde kronik inflamasyon ve hiperkoagulasyon mevcuttur (33). İnflamasyonun önemli bileşenlerinden olan IL-1b blokajı akciğer kanser gelişimini kayda değer düzeyde azaltır ve aynı zamanda total kanser mortalitesini de %50 oranında düşürür (34). Ekstrasellüler veziküller de kronik inflamasyonla ilişkilidir ve HIV+ kişilerin plazmasında daha yüksek oranda bulunurlar. Bu veziküller monosit ve makrofajları aktive ederek sitokin salınımını indüklerler (35). HIV+ hastalardaki kardiyovasküler riski azaltmak için kullanılan Pitavastatin çalışması (REPRIEVE) statinlerin antiinflamatuar etkileriyle kanser insidansı üzerine etkilerini görmek açısından da bir fırsattır (36).

T-regulatory (Treg) hücreler sitokin cevabı homeostazında önemli görev üstlenirler. HIV enfeksiyonunda Treg hücreleri genel olarak T hücre aktivasyonunu baskılayarak fayda sağlarken, anti-HIV hücre aracılı immuniteyi süprese ederek de sürece zarar verirler. Efektör T hücreleri ile Treg hücreleri arasındaki imbalans malign hücrelere yanıtta körelmeye neden olabilir. Prospektif dizayn edilmiş bir çalışmada; HIV+ olup kanser tanısı alan hastalarda Treg hücreleri incelenmiştir. Treg hücre sayısı, HIV viral yükü yüksek olan ve ART'ye virolojik yanıtsız olan hastalarda yüksek bulunmuştur (37).

Ekzozomlar HIV enfekte hücre kültürlerinden elde edilebilirler. Bu ekzozomlar viral *gag, env* gibi proteinlerle beraber HIV mi-RNA öncülü olan HIV transactivation response (TAR) element RNA'yı da içerirler. TAR-RNA taşıyan ekzozomlar makrofajların IL-6 ve TNF-β salınımını indüklerler. Yapılan bir çalışmada latent ve aktif HIV enfekte T hücrelerinden türeyen ekzozomların baş/boyun skuamöz hücreli kanserlerinin ve akciğer kanseri hücrelerinin direkt proliferasyon, migrasyon ve invazyonunu uyardığı in vitro olarak gösterilmiştir. In vivo olarak da hayvan modellerinde tümor büyümesini stimule ettiği

gösterilmiştir. ART altındaki HIV enfekte kişilerin plazmasından izole edilen ekzozomların sağlıklı kişilerle kıyaslandığında kanser proliferasyon ve migrasyonunu önemli ölçüde stimule etikleri görülmüştür. HIV enfekte T hücre ekzozomları, protoonkogen olan FOS ve TLR3- inducible interferon-stimulated genes (ISGs) genlerinin protumor etkilerinden sorumludur. Baş/boyun skuamöz hücreli kanserleri ve akciğer kanseri hücrelerinde; HIV enfekte T hücre ekzozomları EGFR aracılığıyla alıcı hücrelere girer ve ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1 and 2) fosforilasyonunu uyarırlar.TLR3 ve EGFR ile etkileşerek bahsedilen kanserlerin büyüme ve progresyonunu artırırlar (38).

Erken veya geç dönemde ART başlanması HIV+ bireylerdeki kanser riskini azaltır (22, 39). Bu azalma özellikle Kaposi sarkomu, lenfoma gibi enfeksiyon ilişkili kanserlerde görülür (23). Bu durum kullanılan ART rejiminden bağımsızdır (40). Bununla birlikte uzun dönemde ART'ye kümülatif maruziyet kanser riski için bağımsız risk faktörü teşkil eder (22,41). 3 farklı kohort çalışmasında proteaz inhibitörleri ile anal kanser ilişkisi gösterilmiştir (41–43).

2.2.1.Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu, HHV-8 enfeksiyonuyla ilişkili anjioproliferatif bir neoplasmdır. İlk kez 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından tarif edilmiştir.

2.2.1.1. Epidemiyoloji: Hastalığın 1872'de tanımlanmasından bu yana 4 klinik varyantı belirlendi:

Klasik Kaposi; özellikle Akdeniz, doğu Avrupa, orta doğuda 60'lı yaşlardaki erkekleri etkiler ve çoğunlukla alt ekstremiteleri tutar. Sigara kullanımı, diyabet gibi herhangi bir durumla ilişkilendirilmemiştir.

Afrikan endemik tip; Sahra-altı Afrika'da HIV negatif kişilerde görülen ve agresif seyreden varyantıdır.

İmmunsupresyon ilişkili (iatrojenik); immunsupresif kişiler Kaposi sarkomu gelişimi için risk altındadır. Erkek cinsiyet, akciğer transplantasyonu, ileri yaşta transplantasyon uygulanmış kişilerde immunsupresyon ilişkili Kaposi sarkomu riski daha yüksektir. Nadiren donör organdan enfeksiyonun edinildiği gösterilmiştir. Kalsinörin inhibitörü yerine mTOR inhibitörü kullanımı Kaposi sarkomu progresyonunu yavaşlatır, hatta regresyonunu sağlayabilir. Biyolojik ajanlar ve kortikosteroidlerin de neden olabileceği gösterilmiştir.

AIDS ilişkili Kaposi sarkomu; HIV enfeksiyonu KS gelişme riskini 500 kat artırır. Tüm dünyada HIV ile yaşayan bireylerde en sık görülen kanserdir. KS çoğunlukla HIV+ ESE erkeklerde görülmektedir. 1990'ların ortalarında kullanıma giren kombine ART kullanımıyla insidansında azalma görülmüştür. Kaposi sarkomu gelişme oranı CD4 sayısı ile ters ilişki gösterse de vakaların 1/3'ü viral yükü baskılanmış ve CD4 sayısı 300'den büyük hastalardır. HIV negatif olup ESE olan genç erkeklerde de Kaposi sarkomu insidansında artış dikkat çekmektedir.

Kaposi sarkomu tanılı hastalarda solid organ kanserleri, lenfoma gelişimi ve HHV-8 ilişkili diğer malignitelerin gelişim riski de artmıştır (44,45).

2.2.1.2.Patogenez: HHV-8, AIDS ilişkili olan ve olmayan KS olgularının tamamına yakınında tümör dokusunda, HIV ile enfekte hemofilik hastaların lenfositlerinde, AIDS ile ilişkili olan ve olmayan serozal yüzeylerden gelişen lenfomalarda saptanmaktadır. HHV-8 orofarengeal sekresyonlardan , cinsel ve parenteral yollardan, anneden bebeğe vertikal yolla ve kan transfüzyonuyla bulaşmaktadır. Diğer herpesvirüslerde olduğu gibi HHV-8'in hayat siklusunda da latent ve litik fazlar mevcuttur. Akut enfeksiyon sonrası latent faz başlar, konağın immun yanıtından kaçarak persistan enfeksiyona sebep olur. KS gelişimi için litik faza dönüşüm kritik rol oynar. Hipoksi, oksidatif stres, viral koenfeksiyonlar, epigenetik faktörler, immunsupresyon ve hiperglisemi tumörogenesisi etkileyen faktörlerdir (44,45). Litik fazda birçok enkapsüle virüs üretilir ve salındıktan sonra enfekte olan hücre ölür. 100'e yakın gen litik fazda üretilir. Bu genler DNA replikasyonu için gereklidir. Yalnızca 5 gen latent periyotta üretilir, bu genler hücrelerin ölümden çok yaşamasını sağlar. Tümör hücreleri gibi çoğalan hücrelerde latent enfeksiyonun devamı için, HHV-8 episomları replike olmalıdır. Viral latency-associated nuclear antigen (LANA veya ORF73) geni virüs replikasyonu ve mitoz ile ayrışmada önemli rol oynar. LANA transkripsiyon ve hücre büyümesinde de görev alır. Viral cyclin D (ORF72) hücre cyclin D ile homoloji gösterir ve hücre döngüsünde G1-S geçişini gerçekleştirir. Viral cyclin D birçok inhibitöre direnç gösterir ve böylece kontrolsüz hücre büyümesi gerçekleşmiş olur. HHV-8, viral FADD-like interleukin-1β–converting enzyme (FLICE)-inhibitory protein (VFLIP veya K13), nuclear factor kappa B (NF-κB)

aktivasyonu ve apoptoz inhibisyonu yapar. LANA ve VFLIP tüm latent enfekte hücrelerden eksprese edilir. Kaposin A (K12) transformasyonda görev alırken, kaposin B sitokin ekspresyonunu sağlar. miR-155 B hücre farklılaşmasını, diğer miRNA'lar ise NF-κB inhibitörlerini hedef alarak NF-κB aktivitesini artırılar. Böylece hücre siklusu progresyonu sağlanmış olur. Latency-associated membrane protein (LAMP, K15) büyüme kontrol proteinleriyle etkileşime girer. B hücrelerinden salınıp KS hücrelerinden salınmayan LANA2 (vIRF3) apoptozu inhibe eder. Tümör içindeki hücrelerden yalnızca yaklaşık %1 hücre litik faza geçiş yapmasına rağmen bu hücreler tümorogenesisde önemli rol alır. Hücrenin kendisi ölse dahi parakrin etkiyle yanındaki hücrelerin büyümesine katkı sağlayabilir (46). Kaposi lezyonlarından elde edilen iğsi hücreler endotelyal orjinlidir. Bu hücrelerin lenfatik veya vasküler doğası hala tartışmalıdır. Mikrovasküler endotelyal hücrelerin in vitro HHV-8 ile enfekte edilmesi sonrası virüsün hücreleri farklılaştırdığı görülmüştür (47). HIV genomu KS dokusunda mevcut olmadığından doğrudan değil dolaylı etkileri olduğu düşünülür. HIV *tat* gen ürünü KS kökenli iğsi hücrelere bağlanarak sitokin salınımına ve çoğalmasına yol açar. IL1, IL6 ve TNF, KS hücrelerinin çoğalmasını sağlar. HHV-8'in viral K1 geni ve viral IgG proteinin transforme edici potansiyeli vardır (44). HIV+ bireylerin tükrüklerindeki veya HIV enfekte T hücre süpernatantlarındaki ekzozomların, HHV-8'in oral epitelyum hücrelerindeki immortal enfektivitesini desteklediği gösterilmiştir. HIV ilişkili tükrük ekzozomları HIV TAR element, *tat* ve *nef* RNAs içerir. HIV ilişkili ekzozomlardaki TAR-RNA, epidermal growth factor receptor (EGFR) aracılığıyla HHV-8 enfektivitesine katkıda bulunur. Setuksimab, EGFR için üretilmiş bir monoklonal antikordur ve HIV ilişkili ekzozomlara bağlı HHV-8 enfektivitesini bloke eder (48).

Endotel, epitel ve B hücrelerinden sekrete edilen vIL-6, ITGB3 genini mRNA ve protein seviyesinde indükler. ITGB3 geninin anjiogenesis ve endotelyal hücre migrasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. vIL-6 aynı zamanda JAK/STAT sinyal yolağını aktive ederek virüs patogenezinde rol alır (49).

HHV-8, KSHV ORF4 proteinini kodlar. Bu protein kompleman sistemi regülasyonu yaparak virüsü kompleman atağından korur. HHV-8 ile enfekte hücreler komplemanla lizise uğramaz, hatta virüs kompleman sistemini persistan

enfeksiyon için kullanır. ORF4 proteini temel olarak komplemanın klasik yolağını regüle eder. Alternatif yolla ilgili bilgiler sınırlıdır. KS hücrelerinde kompleman sistem aktivasyonu görülmüş olduğundan ORF4 proteininin tamamen inhibitör etkili olmadığı düşünülmektedir (50).

HHV-8 transkripsiyonu CTCF ve kohezin proteinleri tarafından regüle edilir. Çalışmalar gösteriyor ki kohezinin HHV-8 genomuna bağlanması CTCF2'ye bağlıdır. CTCF, HHV-8'in litik transkripsiyonunda görev alırken, kohezin daha çok inhibitör etki yapar. Bu iki proteinin aynı zamanda konak antiviral defans sistemlerine de etkileri mevcuttur (51). mTORC1 hücre metabolizma regülatörüdür. HHV-8'in kodladığı birçok protein mTORC1 stimulasyonu yapar. mTORC1 replikasyon ve transkripsiyon aktivatör sentezi için gereklidir. Bu şekilde latent periyottaki virus reaktive olarak litik periyoda geçiş sağlar. Aynı zamanda mTORC1 litik enfeksiyon döneminde viral otofaji kontrolü de sağlamaktadır (52).

2.2.1.3.Klinik: Kaposi sarkomu lezyonları çeşitli derecelerde vaskülarite, inflamatuar infiltrat ve fibroz içeren endotelyal iğsi hücrelerle karakterizedir. Hemosiderin depozitleri lezyonlara karakteristik pembe-morumsu rengi verir. Sıklıkla cilt, oral mukoza, lenf nodları, viseral organlar, özellikle gastrointestinal sistem tutulur. Lezyonlar çoğunlukla ağrısızdır. Maküler, papüler, plak benzeri veya nodüler olabilirler. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde olabilmekle beraber en çok alt ekstremitede ve oral mukozada saptanmaktadır. Boyutları genelde 0,5-2 cm arasındadır. Oral lezyonlar ülsere olabilir, disfaji ve sekonder enfeksiyonlara sebep olabilir.

Viseral tutulum, bazen cilt tutulumu olmadan da gelişebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber hastaların %40'ında görülür. Kanama, perforasyon, obstruksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

Pulmoner tutulum, ileri immunyetmezlik halinde daha sık görülür ve genelde yaygın cilt tutulumuyla beraberdir. Hastalarda bronkospazm, dispne, hemoptizi yakınmaları mevcuttur. Radyolojik olarak nodüler, interstisyel infiltrasyon veya plevral efüzyon görülebilir.

Lenfödem, lenf bezi tutulumundan bağımsız KS'nin komplikasyonu olarak görülebilir. Ciddi ödem ve ülserasyon seröz sızıntılara ve protein kaybına, aynı zamanda sekonder enfeksiyonlara sebep olabilir. Kaposi sarkomu farklı klinik tutulum örnekleri şekil 5'te gösterilmiştir (19,21,44).

Kamerun'da retrospektif yapılan bir çalışmada KS saptanan 266 hastanın %89'u HIV+ saptanmış. Hastaların %81'inde özellikle alt ekstremitede kutanöz lezyonlar, %15'inde mukozal tutulum, %3'ünde ise viseral organ tutulumu görülmüş. Lezyonlar çoğunlukla lenfödem (%28) ve papülonodüler (%21) tarzda iken hastaların %56'sında CD4 sayısının 200'ün altında olduğu belirlenmiş (53).



Şekil 5. Kaposi sarkomu farklı klinik tutulumları (19)
Panel A: İlerlemiş KS olgusu, tümörde ülser ve ödem
Panel B: Diffüz infiltratif pulmoner Kaposi sarkomu bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü
Panel C: CD4 sayısı korunmuş HIV+ hastada görülen ödemin eşlik ettiği bilateral bacak tutulumu
Panel D: KS oral kavite tutulumu
Panel E: KS karakteristik görünümü/ sırt bölgesi

2.2.1.4.Evrelendirme ve prognoz: Kaposi sarkomu için en çok kullanılan evrelendirme sistemi AIDS Clinical Trial Group (ACTG) tarafından belirlenmiştir. Tablo 3'te görüleceği üzere bu sistemde hasta iyi ve kötü prognoz olarak 2 sınıfa ayrılır. Bir diğer evrelendirme sisteminde ise tutulum bölgesi esas alınır (tablo 4).

Tablo 3. ACTG Kaposi sarkomu evrelendirmesi (54)

	İyi prognoz	Kötü prognoz
T	Deri, lenf bezi veya ağızda minimal tutulum	Tümöre bağlı ödem, ülser Gastrointestinal Kaposi sarkomu Ağızda ileri hastalık Diğer organlarda Kaposi sarkomu
I	CD4>200/µL	CD4<200/µL
S	Fırsatçı enfeksiyon öyküsü negatif B semptomları negatif Karnofsky performans status >70	Fırsatçı enfeksiyon öyküsü pozitif B semptomları mevcut Karnofsky performans statüs<70 Diğer HIV ilişkili hastalık varlığı

T: Tumor **I:** İmmun sistem **S:** Sistemik hastalık

Tablo 4. Kaposi sarkomunun evrelendirilmesi (44)

Evre 1: Sınırlı deri tutulumu (<10 lezyon veya bir anatomik bölgede hastalık)

Evre 2: Yaygın deri tutulumu (>10 lezyon veya birden fazla anatomik bölge)

Evre 3: Viseral hastalık

Evre 4: Deri ve viseral hastalık

A: Sistemik semptom ve bulgu yok

B: Enfeksiyon olmaksızın 2 haftadan fazla süren ateş veya vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı

2.2.1.5.Tedavi: Tedavi planlarken hastanın klinik durumu, tümörün yayılımı, immunsupresyon düzeyi, semptomlar ve komorbiditeler göz önüne alınmalıdır (45). AIDS ilişkili KS olgularının tamamına ART başlanması önerilmektedir. Bu şekilde immun restorasyan sağlanarak prognoza katkı sağlanır. Bazı hastalarda Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) görülür ve ART başlanması sonrası klinikte ve lezyonlarda kötüleşme saptanır. IRIS için risk faktörleri: ilerlemiş hastalık, yüksek HIV viral yükü, kemoterapi kullanmadan yalnız ART kullanımı olarak belirlenmiştir (55). ABD'de KS/IRIS gelişimi ART başlangıcından sonraki 1 yıl içinde yaklaşık %16 saptanmış. Tedavide ART tedavisine devam edilir ve eş zamanlı kemoterapi başlanması önerilir (45).

Lokal tedavi özellikle palyatif ve kozmetik amaçlı yapılırken, sistemik tedavi ilerlemiş hastalıkta tercih edilir. İnralezyoner kemoterapi ajanı olarak en

çok vinblastin kullanılır. Bu ajan antimitotik, sitotoksik ve antianjiogenetik etki gösterir. Genellikle lezyonlarda regresyon görülür fakat tamamen kaybolma olmaz (56). Radyoterapi daha çok intralezyoner kemoterapi için büyük olup, sistemik kemoterapi için küçük olan lezyonlara uygulanır. Topikal alitretinoin nadiren kullanılan bir jeldir. İnflamasyon ve pigmentasyona sebep olabilir. Etkinliği zayıftır (57).

Sistemik kemoterapi endikasyonları ise şöyle sıralanabilir: yaygın cilt tutulumu, lokal tedaviye yanıtsız cilt tutulumu, yaygın ödem, semptomatik viseral tutulum, IRIS gelişimi ve yalnız ART tedavisine yanıtsız KS. Öncelikli tercih edilecek ajanlar pegile ribosomal doksorubisin veya liposomal daunorubisindir. Bunlar eski ajanlara göre benzer veya daha üstün etki sağlar, aynı zamanda daha az toksiktirler. Liposomal antrasiklinlerle optimal tedavi süresi belirsizdir. Diğer seçenekler; paklitaksel, bleomisin, vinblastin, vinkristin ve etoposiddir. Paklitaksel sitokrom p450 enzimi ile metabolize olduğundan ART rejimleriyle etkileşimine dikkat edilmelidir. Bunlar dışında yeni tedavi modaliteleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir: anti HHV-8 tedaviler, imatinib, bevacizumab (anjiogenez inhibitörü), talidomid, temsirolimus, rapamisin gibi..(56)

2.2.2.HHV-8 İlişkili Multisentrik Castleman Hastalığı

B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Yüksek ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi inflamatuvar semptomlarla seyreder. Semptomlar intermitan karakterdedir. Hastalarda lenfadenopati, splenomegali, ödem saptanır. Gastrointestinal , respiratuar semptomlar olabilir. Laboratuvarda akut faz rektanlarında artış, sitopeniler görülebilir. İnflamatuvar semptomlar virüs ilişkili IL-6 ve sitokin salınımıyla ilişkilidir. Yakın zamana kadar mortalitesi yüksek seyrederken, günümüzde rituximab, rituximab+liposomal doksorubisin, yüksek doz zidovudin+valgansiklovir gibi çeşitli tedavilerle prognozu daha iyidir (19).

2.2.3.Primer Efüzyon Lenfoması

Genellikle HIV+ genç/orta yaş erkeklerde görülen nadir bir lenfomadır. Ciddi immunsupresif olup ilerlemiş hastalığı olanlarda görülür. Neoplastik hücrelerde HHV-8 pozitif görülmesiyle tanı konulur. Standart tedavisi yoktur ve prognozu kötüdür. Kemoterapi +immunmodulatör ajanlar beraber kullanılır. ART tedavisi devam edilmeli, kullanmayan hastalara ise başlanmalıdır (21).

2.2.4.Non-Hodgkin Lenfoma

2.2.4.1.Etiyoloji, epidemiyoloji ve patogenez: Gelişmiş ülkelerde kanser HIV+ bireylerdeki en sık ölüm sebebidir. ABD'de non-Hodgkin lenfoma bu grupta görülen en sık kanserdir. 1985 yılından bu yana Non-Hodgkin Lenfoma HIV/AIDS tanımlayıcı hastalık grubu olarak kabul edilir. Diğer toplum bireylerinde nadir görülen bu tip lenfomalara özellikle immunsupresif populasyonda sık rastlanmaktadır. Hayat boyu immunsupresif tedavi alan organ nakli hastalarında NHL gelişme riski 100 kat artmıştır. HAART ile Burkitt lenfoma ve Hodgkin lenfoma sıklığında belirgin azalma olmadığı, primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomasında ise belirgin azalma olduğu görülmektedir. HIV ile enfekte bireylerin %8'inde NHL gelişmesi beklenmektedir. Buna paralel olarak HIV/AIDS tanılı hastalarda ölümlerin %12-16'sından NHL'ler sorumludur. Yaş, CD4 sayısı, ART almama durumu AIDS ilişkili lenfoma gelişiminde etkilidir. İleri evre, ekstranodal yerleşim, relaps sıklığı, kısa yaşam beklentisi hastalığın özelliklerindendir. NHL genellikle CD4 sayısı 100-200/μL gibi ilerlemiş vakalarda görülür. HIV ile ilişkili NHL'lerde *p53, bcl-6,* ve *ras* mutasyonlarına da rastlanmaktadır. Sitokin induksiyonunun B hücre proliferasyonunu tetiklemesi ve EBV, HHV-8 gibi fırsatçı enfeksiyonlar riski artırır. Yüksek HIV viremisi ve düşük CD4 sayısı lenfoma riskini artırır. Kısa süreli de olsa ART kesilen hastalarda kanser riskinin 6 kat, lenfoma riskinin 3.7 kat arttığı görülmüştür. HIV matriks proteini p17 germinal merkezde kalıcıdır. AKT sinyali yapar ve B hücre büyümesini ve EBV ile enfekte B hücrelerindeki EBV onkoprotein *lmp-1'i* upregüle ederek lenfomaya sebep olur. EBV ilişkili lenfomalar; Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma alt gruplarından diffüz büyük B hücreli lenfoma, primer santral sinir sistemi lenfoması, Burkitt lenfoma, plasmoblastik lenfoma ve çocuklarda nadir görülen leiomiyosarkomdur (44,58,59).

2.2.4.2.Klinik ve prognoz: Hastaların çoğunda B semptomu denilen kilo kaybı, gece terlemesi ve ateş görülmektedir. %90 ekstranodal, %40 santral sinir sistemi, %30 kemik iliği tutulumu görülür.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma: lenf nodları veya ektranodal tutulum yapabilir. Beyin en sık ekstranodal tutulum bölgesidir. Gastrointestinal sistem (GİS), karaciğer ve kemik iliği tutulumu da olabilir.

Primer SSS lenfoması: beyin, leptomeninks, göz, spinal kord tutulumudur. Çoğunlukla CD4<50/mm³ iken görülür. HIV+ bireylerin negatif olanlara göre genç yaşta olduğu, kötü performans statüsü sergilediği, yüksek LDH seviyeleri ve kısa survey gösterdikleri saptanmıştır. Klinikte baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular, mental durum değişikliği, konfüzyon, hafıza kaybı, nöbet görülebilir. Radyolojik olarak soliter veya multipl kontrast tutan lezyonlar periventriküler ve santral nekroz kitle etkisi ve ödem görülür. Toksoplasma enfeksiyonu ile görüntüleri karışabilir. ART çağında prognozunda belirgin iyileşme görülmüştür.

Burkitt lenfoma: Agresif B hücreli NHL'dir. B semptomlarına sık rastlanır. Popülasyonda %1-2 oranında görülürken HIV+ bireylerde %10-35 gibi yüksek oranlarda görülür. Lezyonlar GİS, SSS ve kemik iliğinde görülür. Lenfoma hızla progrese olur. Survey düşüktür.

Plasmoblastik lenfoma: EBV ilişkisi, *myc* rearanjmanı, ki67>%80 olması özellikleridir. %50 oral kavitede, %45 ekstraoral bölgelerde görülmektedir. GİS, cilt, yumuşak doku tutulumu olabilir. Survey tedaviye rağmen 6-7 ay kadardır (21,44,58).

2.2.4.3.Tedavi: Tedaviye başlamadan önce evrelendirme yapılması gerekir. Hastalara tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, akciğer grafisi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, PET-BT tetkikleri yapılır. BOS alınarak toksoplasma, EBV PCR ve sitolojik inceleme yapılmalıdır. HBsAg pozitif hastalarda immunokemoterapi sırasında reaktivasyon ve fulminan hepatit riski olabileceğinden hastalara nukleozid reverse transkriptaz inhibitörü içeren ART rejimleri verilmelidir. Etoposid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon, siklofosfamid (EPOCH) CD20+ HIV ilişkili lenfomalarda başarılı tedavi rejimidir. Hematopoetik kök hücre nakli HIV+ bireylere de uygulanabilir. Primer SSS lenfomada yüksek doz metotreksat + sitarabin temelli kemoterapi ilk seçenek olarak önerilir. Kobistat ve ritonavir içeren rejimler sitokrom p450 sistemi ile kemoterapetiklerle etkileşeceğinden tercih edilmemelidir. Fırsatçı enfeksiyonlar

için profilaksi de unutulmamalıdır. CD4<50 iken rituksimab verilip verilmemesi halen tartışmalıdır (19,44,58).

2.2.5.Hodgkin lenfoma

En sık NADC'dir. HIV pozitif bireyler Hodgkin lenfoma gelişimi için topluma göre 5-25 kat risk altındadırlar. Genellikle ileri immunyetmezlikle ilişkili değildir. Agresif klinik seyir vardır. B semptomları, disemine ekstranodal tutulum, kemik iliği tutulumu görülür. HIV ilişkili Hodgkin lenfomada Reed Stenberg hücreleri tarafından onkojenik olduğu bilinen EBV encode latent membran protein 1 (LMP-1) eksprese edilir. HIV pozitif bireylerde en sık mikst sellüler ve lenfositten fakir tip görülür. Kemoterapi ve ART beraber verilmelidir. Standart doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) rejimi HIV ilişkili Hodgkin lenfomada etkilidir (21,44,58).

2.2.6.Serviks Kanseri

Servikal kanser dünya genelinde kadınlarda görülen 2. en sık kanserdir. Genel olarak HPV16 ve 18 olguların %71'inden sorumluyken, tip 31,33,35,45,52 ve 58 de diğer yüksek riskli tiplerdir. HPV enfeksiyonu servikal kanserin yanı sıra anüs, penis, vajina, vulva, baş/boyun skuamöz hücreli kanser etyolojisinde de karşımıza çıkmaktadır. Servikal kanser 1993 yılında CDC tarafından AIDS tanımlayıcı kanserler içerisinde sayılmıştır. HPV, HIV birlikteliği sellüler ve humoral immun fonksiyon bozukluğu yaparak HPV klirensinde azalmaya sebep olur. HPV onkoproteinleri birçok hücre sinyal mekanizmasını etkileyerek virüsün replikasyon ve persistansına sebep olurlar. E5, E6, E7 proteinlerini etkileyerek *p53* ve *Rb* fonksiyonlarını bozarlar. Servikal kanserlerde HPV DNA'sının konak hücre DNA'sına entegre olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada HIV enfekte hücrelerden salınan ekzozomların içerdiği miR-155-5p'nin in vivo ve in vitro ortamda servikal kanserlerin proliferasyon, migrasyon ve invazyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Bunu IL1, IL6 ve IL8 salınımını indükleyerek yapar (60). HIV pozitif bireyler genital siğil tedavisine dirençlidir. HIV pozitif kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) relapslarla seyreder. ART çağında HPV ilişkili hastalıkların sıklığında belirgin azalma gösterilememiştir. İnvazif olmayan serviks hastalığının tedavisinde kriyoterapi, lazer, konizasyon gibi lokal tedaviler

uygulanabilir ancak özellikle CD4<50/μL'nin altında olanlarda rekürrens yüksektir. 5-FU topikal olarak denenmektedir. HIV negatif kadınlarda olduğu gibi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ileri evre olgularda uygulanır. Beraberinde ART tedavisi mutlaka başlanmalıdır (21,44,61).

2.2.7.Anal Kanser

HPV enfeksiyonu, özellikle ESE HIV pozitif erkeklerde anal kanalın skuamöz hücreli kanserine sebep olmaktadır. Anal kanal lezyonlarının %70'inde HPV16 saptanmaktadır. HIV pozitif bireylerde tedavi sonrası rekürrens oranı yüksektir. HIV pozitif bireyler HIV negatif bireyler gibi tedavi edilmelidir. Lokal ve lokal/ileri tümör, radyoterapi ve mitomisin C ve 5-FU ile kombine tedavi uygulanmalıdır. Kanser sistemik metastaz yapma özelliği gösterir. Tedavilerle beraber ART başlanmalıdır (21).

2.2.8.Diğer Kanserler

Bahsedilen kanserler dışında HIV ile ilişkili deri, akciğer, baş/boyun kanserleri ve GİS adenokanserleri bildirilmektedir. Melanom dışı deri kanserleri immunyetmezlikli bireylerde daha sık görülmekte olup gövdede, multisentrik olma eğilimindedirler. Sigara, alkol, diş hastalıkları ve HPV enfeksiyonu, ağız mukozası ve baş-boyun tümörlerinde gösterilmiş risk faktörleridir. HIV enfeksiyonu olan bireylerde görülen akciğer kanserlerinin %60'ı adenokanserdir. Bunun nedeni muhtemelen sık pulmoner enfeksiyon gelişimi sonrası oluşan skar dokusudur. Bu olgularda genellikle CD4 sayısı yüksektir. Genç erkeklerde görülen testis kanseri de HIV pozitif bireylerde daha sık görülmektedir. Hepatit B ve hepatit C ile HIV birlikteliği durumunda hepatosellüler kanser gelişim riski artar. Bu olgular daha gençtir ve semptomatiktirler. Alfafetoprotein değerleri daha yüksek seyreder. Meme kanseri riskinin HIV pozitif kişilerde farklı olmadığı düşünülmektedir (44).

2.3.HIV POZİTİF BİREYLER İÇİN KANSER TARAMA ÖNERİLERİ

HIV enfekte bireylerde kanser sıklığındaki artışları inceledik, kanserlerin agresif seyri ve ileri dönemde tanı almaları nedeniyle kanser tarama stratejileri bu hasta grubu için önem arz eder. Genel populasyonda kanser tarama stratejileri

büyük randomize kontrollü klinik çalışmalar sonucu belirlenir. HIV pozitif bireylerde bu çalışmalar yetersiz olduğundan genel populasyonun kanser tarama programları HIV+ bireyler için de geçerli sayılır. HIV pozitif bireylerde sık görülen Kaposi sarkomu ve lenfomalar için klinik muayene ve anamnez dışında önerilen bir tarama yoktur. Tablo 5' te çeşitli rehberlerin kanser tarama önerileri belirtilmiştir (22).

Tablo 5. HIV pozitif bireyler için farklı rehberlerin kanser tarama önerileri (22)

Kanser tipi	Anal kanser	Meme kanseri	Serviks kanseri	Kolorektal kanser	Karaciğer kanseri	Prostat kanseri
EACS	Anal displazi olan ve ESE bireylerde dijital rektal muayene +/- anal sitoloji, 1-3 yılda bir.	50-70 yaş arası kadınlarda mamografi,1-3 yılda bir	>21 yaş veya cinsel aktivite sonrası 1.yıl içinde servikal sitoloji, 1-3 yılda bir	50-70 yaş arası bireylere yıllık gaytada gizli kan veya 5 yılda bir sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi	HBV pozitif olup yüksek HCC riski olan veya sirozu olanlara 6 ayda bir USG ve AFP	>50 yaş erkeklere 2-4 yılda bir PSA
BHIVA		50-70 yaş arası kadınlarda mamografi, 3 yılda bir.	25-65 yaş arası kadınlara HIV tanı anında kolposkopi ve yıllık servikal sitoloji	>55 yas kolonoskopi, 60-74 yaş 2 yılda bir gaytada gizli kan testi	HBV, HCV koenfeksiyonu olup sirozu olan hastalara 6 ayda bir USG ve AFP	>50 yaş erkeklere PSA
Brezilya rehberleri	Reseptif anal ilişki, HPV enf.öyküsü, anormal vulvar ve servikal sitolojisi olanlara yıllık dijital rektal muayene ve Pap testi	50-70 yaş arası kadınlarda mamografi, 2 yılda bir.	HIV tanısı sonrası 6 ayda bir pap, normalse sonra yıllık. CD4<200/mm³ ise immun iyileşmeye kadar pap testi, 6 ayda bir.		HBV, HCV koenfeksiyonu olup sirozu olan hastalara 6 ayda bir USG ve AFP	
WHO			Seksüel aktif kadınlara 1-3 yılda bir HPV testi veya sitoloji.			
DHHS			Cinsel aktivite sonrası 1 yıl içinde pap testi ve HPV testi, >30 yaş ise 1-3 yılda bir pap testi ve HPV testi			

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

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde kesitsel, retrospektif vaka çalışması olarak gerçekleştirildi. Ocak 2011- Aralık 2019 tarihleri arasında HIV/AIDS tanısı almış olan hastalardan histopatolojik olarak kanser tanısı alan hastalar incelendi. Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 31.12.2019 tarih ve 1385 numaralı karar ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- HIV/AIDS tanısı almış olan,
- 18 yaş ve üzeri,
- Histopatolojik olarak kanser tanısı almış olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Gebeler

HIV/AIDS tanısı; Anti-HIV testi pozitif saptananlarda Western Blot doğrulama testi yapılarak konulmuştur.

Dosyalarda bulunan verilerden;

a. HIV tanı anında yaş

b. Cinsiyet (kadın, erkek)

c. Cinsel yönelim (heteroseksüel, homoseksüel)

d. Eğitim durumu (ilkokul, ortaokul, lise, lisans, yüksek lisans)

e. Sigara, alkol, madde kullanım durumu

f. Kronik hastalıklar

g. HBV ve/veya HCV enfeksiyonu varlığı

h. HPV ve diğer fırsatçı enfeksiyonların öyküsü

ı. HIV tanı yılı

j. HIV enfeksiyonu tanı anında CD4+ T lenfosit sayısı <50, 50-200, 200-500, >500 hücre/mm³ olarak, HIV RNA viral yükü kopya/ml olarak sınıflandırıldı.

k. Kullanılan ART rejimi

l. Yıllara göre kanser eğilimlerini görebilmek için kanser tanı yılı üçer yıllık periyodlara bölündü (periyod 1:2011-2013, periyod 2:2014-2016, periyod 3:2017-2019).

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

n.Kanserlerin temel tedavileri

o. Kanser tanı anında CD4 ve HIV RNA düzeyleri

p.Hastaların sağ/ölüm durumu kayıt altına alındı.

Anti-HIV testi Cobas HIV Ag/Ab Combination (Roche-Germany) kiti Version 1, HBsAg testi Cobas HBsAg II Version 3 (Roche-Germany) kiti, anti-HCV testi ise Cobas AntiHCV II Version 8 (Roche-Germany) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. HIV RNA düzeyi Cobas AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test (Roche Molecular Systems-ABD) kiti, CD4 düzeyi flow sitometre yöntemiyle (BD Multitest four and six colour- ABD) kiti kullanılarak çalışılmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenler Pearson's Ki Kare testi veya Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı. Kategorik olmayan değişkenler ise Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. İnsidans oranlarını karşılaştırmak için Poisson regresyon analizi kullanıldı. Logistik regresyon analizi ile kanser gelişimi için risk faktörleri değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 1438 hasta dahil edildi. Hastaların %93,9'u erkek, %6,1'i ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması 33.5±10.1 (18-76) olarak hesaplandı. Hastaların yaş aralığına göre dağılımında olguların %44'ünün 18-30 yaş aralığında olduğu görüldü. Hastaların %61,1'i ESE, %25,4'ü heteroseksüel idi. Hastaların ortalama CD4+ T lenfosit sayısı 436,9±262,3/mm³ idi ve HIV tanı anında 233 (%16,2) hastanın CD4 sayısı 200/mm³ 'ün altındaydı. Hastaların cinsiyet, yaş, cinsel yönelim durumu, eğitim düzeyi, HBsAg ve/veya AntiHCV pozitiflik durumu, HIV tanı anındaki CD4+ T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. HIV/AIDS hastalarının genel özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	87	6,1
	Erkek	1351	93,9
HIV Tanı Anındaki Yaş Ort.±SD (min-maks)		33.5±10.1 (18-76)	
	18-30 yaş	618	44
	31-40 yaş	493	34
	41-50 yaş	203	14
	>50 yaş	120	8
Eğitim Durumu	İlkokul	184	12,7
	Ortaokul/lise	379	26,3
	Lisans/yükseklisans	597	41,5
	Bilinmeyen	278	19,5
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	366	25,4
	ESE	880	61,1
	Bilinmeyen	192	13,5
HBsAg ve/veya Anti HCV	Negatif	1334	92,7
	Pozitif	92	6,4
	Bilinmeyen	12	0,9
CD4+ T lenfosit sayısı (/mm³) Ort.±SD (min-maks)		436,9±262,3(3-1509)	
	<50	79	5,5
	50-200	154	10,7
	200-500	631	43,9
	>500	487	33,9
	Bilinmeyen	87	6
HIV RNA (kopya/ml) Ort.±SD		917.926±275.601	
	<100.000	650	45,2
	>100.000	666	46,3
	Bilinmeyen	122	8,5

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 1438 hastadan 57 (%3,9) kişide kanser saptandı. Kanser tanılı hastaların 52 (91,2)'si erkek, 5 (%8,7)'i kadındı. Hastaların kanser tanı anında yaş ortalaması 43,7±12,6 (24-76) idi. Kanser tanı anında CD4 sayısı ortalama 272,3 ±244,4 (6-1124)/mm^3 saptandı. CD4 sayısının en çok 50-200/mm^3 bandında olduğu görüldü. HIV RNA düzeyleri ise ortalama 680.489 kopya/ml saptandı ve 39 (%68) hastada HIV RNA kopya sayısı 100.000'in üzerindeydi. Kanser tanılı hastaların 10 (%17,5)'unda HBsAg pozitif saptandı.

Kanser tanısı alan ve almayan HIV ile enfekte hastalar demografik özellikleri açısından Ki Kare Testi ile tablo 7'de karşılaştırıldı. HIV/AIDS tanı anında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyleri, cinsel yönelimleri, HIV RNA ve CD4 düzeyleri, eşlik eden koenfeksiyonlar yönünden yapılan bu karşılaştırmada; HIV tanı anındaki yaş ortalaması, ileri yaş grup oranı, HBsAg ve/veya Anti HCV pozitiflerin oranı, HIV RNA ortalaması, düşük CD4+T lenfosit ortalaması, ilkokul mezunu oranı ve heteroseksüel kişi sayısı kanser olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0001 p=0,0001 p=0,006 p=0,0001 p=0,0007 p=0,0036).

Tablo 7. HIV/AIDS tanılı hastalardan kanser olan ve olmayanların Ki Kare Testi ile karşılaştırılması

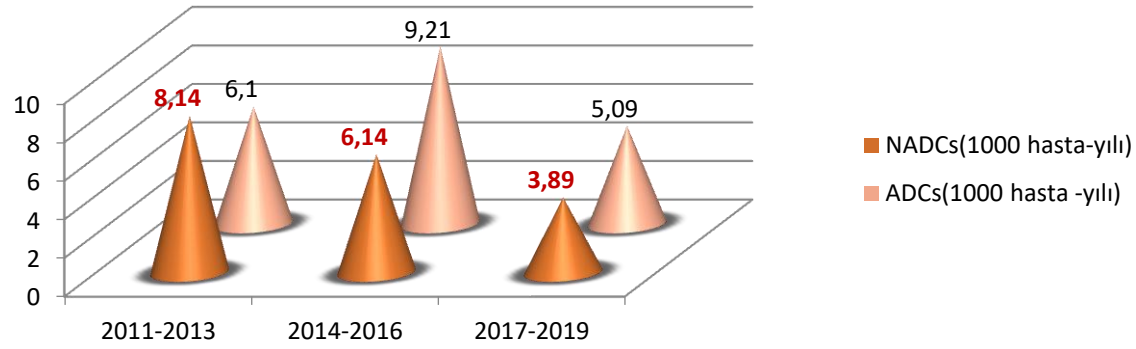
		Kanser olan (n=57)		Kanser olmayan (n=1381)		
		n	**%**	**n**	**%**	**p**
Cinsiyet	Kadın	5	8,7	82	5,9	0.3791
	Erkek	52	91,3	1299	91,1	
HIV Tanı Anındaki Yaş Ort.±SD (min-maks/median)		42,8±12,7(22-76/42)		33±9,8 (18-73/31)		**0.0001**
	18-30 yaş	11	19,3	607	44,1	**0.0001**
	31-40 yaş	12	21,1	481	34,9	
	41-50 yaş	19	33,3	184	13,4	
	>50 yaş	15	26,3	105	7,6	
Eğitim Durumu	İlkokul	18	36	166	14,9	**0.0007**
	Ortaokul/lise	17	34	362	32,7	
	Lisans/yükseklisans	15	30	582	52,4	
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	28	49,2	338	28,5	**0.0036**
	ESE	29	50,8	851	71,5	
HBsAg ve/veya Anti HCV	Negatif	47	82,5	1287	94	**0.0001**
	Pozitif	10	17,5	82	6	
Cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü	Yok	31	55,4	357	52,4	**0.6725**
	Var	25	44,6	324	47,6	
HIV Tanı Anında CD4+ T lenfosit sayısı (/mm³) Ort.±SD (min-maks/median)		259±220,5 (6-854/209)		444,7±261,3 (3-1509/417)		**0.0001**
	<50	10	17,5	69	5,3	**0.0001**
	50-200	18	31,5	136	10,5	
	200-500	21	36,8	610	47,2	
	>500	8	14,2	479	37	
HIV Tanı Anında HIV RNA (kopya/ml) Ort.±SD (min-Maks / Median)		1.230.000±3.170.000 (917-22100000/254.000)		903.000±10.000000 (24-31000000/99300)		**0.0033**
	<100000	18	31,5	632	50,2	**0.0060**
	>100000	39	68,5	627	49,8	

HIV/AIDS tanılı hastaların kanser seroprevalansını belirleyen faktörler için uygulanan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile tüm faktörler bir arada değerlendirildiğinde her 10 yıllık yaşlanmada kanser riskinin 1,1 kat arttığı (odds ratio [OR] = 0,930; %95 confidence interval [CI] = 0,096-0,046) ve CD4 sayısının her 100/mm³ azalmasının (OR = 1,003; %95 CI =0,001-0,004) kanser riskini artırdığı saptandı (tablo 8).

Tablo 8. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile kanser seroprevalansını belirleyen faktörler

		p	OR	%95 CI
Cinsiyet	Kadın	0,731	0,826	0,278-2,452
	Erkek	0,731	1,21	0,407-3,591
HIV tanı anında yaş		**0,0001**	0,93	0,096-0,046
CD+ T lenfosit sayısı(/mm³)		**0,0001**	1,003	0,001-0,004
HIV RNA (kopya/ml)		0,804	1	3,449 -2,674
Cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü	Var	0,683	0,88	0,476-1,625
	Yok	0,683	1,135	0,615-2,097

Çalışmamızda 1438 hasta toplam 5133,55 hasta-yılı izlendi. Bu süreçte 57 hastada kanser saptandı. Kanser insidansı 11,1 (%95 CI, 8,58-14,37)/1000 hasta-yılı idi. Hastalardan 32 (%56) kişi AIDS tanımlayıcı kanser, 25 (%44) kişi AIDS tanımlayıcı olmayan kanser tanısı aldı. ADCs insidansı tüm yıllar için 6,23 (%95 CI, 4,41-8,81)/1000 hasta-yılı iken, NADCs insidansı 4,87 (%95 CI, 3,29-7,20)/1000 hasta-yılı saptandı. Toplam kanser insidansı 1. periyotta (2011-2013) 14,24 iken 2. periyotta (2014-2016) artış gösterip, 3. periyotta (2017-2019) ise 8,98'e geriledi. Benzer şekilde ADCs insidansı 1. periyotta 6,10, 2. periyotta 9,21'e yükselip, 3.periyotta 5,09'a geriledi. NADCs insidansının ise 1.periyottan 3.periyoda ilerlerken 8,14'ten 3,89 'a gerilediği görüldü (şekil 6).

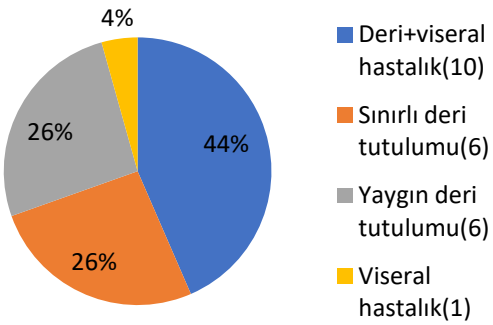


	2011-2013	2014-2016	2017-2019	Tüm	Tüm %95 CI
Yeni vaka /ADC	3	12	17	**32**	
Yeni vaka /NADC	4	8	13	**25**	
Hasta yılı	491,5	1302,8	3339,2	**5133,55**	
ADCs	6,10	9,21	5,09	**6,23**	4,41-8,81
NADCs	8,14	6,14	3,89	**4,87**	3,29-7,20
Toplam	**14,24**	**15,35**	**8,98**	**11,10**	**8,58-14,37**
%95 CI	6,83-29,72	9,94-23,72	6,29-12,83	**8,58-14,37**	

Şekil 6. HIV enfekte bireylerde kanser insidansının yıllara göre dağılımı (vaka/1000 hasta yılı)

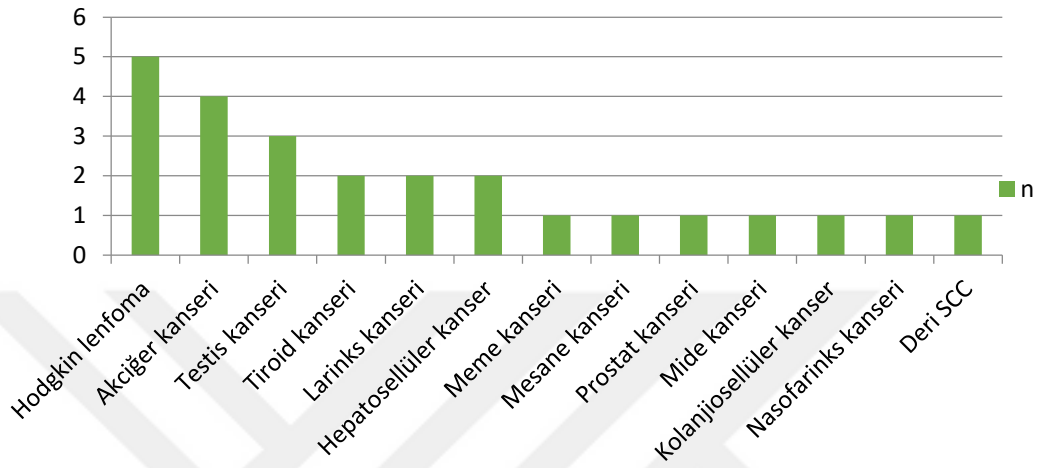
57 kanser tanılı hastadan 34 (%59,5) kişi kanser ve HIV tanısını eşit zamanlarda almıştır. Bu kişilerin 23 (%67,6)'ü AIDS tanımlayıcı kanser, 11 (%32,4)'i ise NADCs tanısı aldı. 23 (%40,5) hasta ise kanser tanısını ART tedavisi altındayken aldı. Bu kişilerin ise 14 (%60,8)'ü AIDS tanımlayıcı olmayan kanser, 9 (%39,2)'u AIDS tanımlayıcı kanserdi.

ADCs grubunda en çok Kaposi sarkomu (23,%71,8) saptandı. Kaposi sarkomu tanılı hastalarda en çok deri tutulumu görüldü. Non-Hodgkin lenfoma alt gruplarından difüz büyük B hücreli lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma tanılı 9 (%28,1) hasta mevcuttu. İnvazif serviks kanseri saptanan hasta olmadı.



Şekil 7. Kaposi sarkomu alt grupları

NADCs grubunda ise Hodgkin lenfoma (5,%20) ve akciğer kanseri (4,%16) en sık görülen kanserlerdi. Kaposi sarkomu ve NADCs alt gruplarını sırasıyla şekil 7 ve 8'de görmek mümkündür.



Şekil 8. NADCs'lerin histopatolojik alt grupları

ADCs tanılı hastaların kanser tanı anında yaş ortalaması 41,18±10,5 (25-70) iken, NADCs grubunda ortalama yaş 47,04±14,4 (24-68) saptandı. ADCs tanılı hastaların 7 tanesinde kronik hastalık öyküsü mevcuttu (1 kişide DM, HT, KBY birlikteliği, 1 kişide yalnız HT, 1 kişide KOAH tanısı ve 4 kişide diğer sistemik hastalıklar). NADCs tanılı hastalardan ise 8 kişide kronik hastalık öyküsü vardı (2 kişide DM, 2 kişide DM ve HT birlikte mevcut, 1 kişi romatoid artrit, 1 kişi KOAH, 1 kişide diğer sistemik hastalıklar). Eşlik eden diğer enfeksiyonlar yönünden yapılan araştırmada ADCs tanılı hastaların 17'sinde sifiliz, tuberküloz, PCP pnömonisi, CMV enfeksiyonu, toksoplasmoz, disemine zona, kandida stomatiti gibi hastalıkların birlikte veya tek başına olduğu görüldü. NADCs grubu hastalarda ise 9 hastada sifiliz, tuberküloz ve zona enfeksiyonu saptandı. ADCs tanılı hastaların 22 tanesi aktif sigara içiyor, 1 tanesi ise geçmişte içmişti. NADCs tanılı hastaların ise 11'i aktif sigara içicisiydi. Kanser tanılı toplam 10 hastada HBV koenfeksiyonu mevcutken, hiçbirinde HCV enfeksiyonu yoktu. ADCs ve NADCs tanılı hastaların cinsiyet, yaş, kronik hastalıklar, eşlik eden HBsAg pozitifliği, HPV öyküsü, hastaların eğitim durumları, sigara, alkol, madde

kullanımları ve hastaların cinsel yönelimleri Ki Kare Testi ile tablo 9'da karşılaştırıldı. Buna göre 50 yaş üzeri hasta sayısı NADCs grubunda belirgin yüksek saptandı, bu bulgu ADCs grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,0322).

ADCs hastalarının kanser tanı anında ortalama CD4 düzeyleri 198±182,2/mm³ olup en çok 50-200/mm³ bandındaydı. NADCs grubunun CD4 ortalaması 375,7±283,8/mm³ saptandı ve çoğunlukla 200-500/mm³ aralığındaydı. ADCs grubunun kanser tanı anında ortalama HIV RNA düzeyleri 1.109.000±1.693.000 kopya/ml saptandı. %65,63 hastanın HIV RNA düzeyi 100.000 kopya/ml'nin üzerindeydi. NADCs grubunda ise kanser tanı anında HIV RNA ortalaması 108.810± 237.000 kopya/ml saptandı. Hastaların %69,57'sinin HIV RNA seviyesi 100.000 kopya/ml'nin altındaydı. ADCs grubu NADCs grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama CD4 sayısının daha düşük, ortalama HIV RNA düzeyinin ve HIV RNA 100.000 kopya/ml üzeri kişi sayısının daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,0121, p=0,0001, p=0,0100). Hastaların HIV ve kanser tanı anındaki CD4 düzeyleri ve HIV RNA seviyeleri tablo 10'da mevcuttur.

Hastaların kullanmakta oldukları antiretroviral tedavi rejimleri benzerdi: ADCs tanılı hastalardan 5 kişi proteaz inhibitörlü rejim, 5 kişi dolutegravir, 14 kişi raltegravir, 3 kişi de elvitegravir içerikli kombinasyon kullanmaktaydı. 5 hasta ise birkaç farklı tedavi rejimi kullanmıştı. NADCs grubunda ise 7 hasta dolutegravir, 6 kişi elvitegravir, 3 kişi proteaz inhibitörlü kombinasyon kullanırken, diğer hastaların çeşitli tedavi rejimlerini kullandığı görüldü.

Tablo 9. AIDS tanımlayıcı olan ve olmayan kanser tanılı hastaların genel özellikleri

		AIDS Tanımlayıcı Kanserler (n=32)		AIDS Tanımlayıcı Olmayan Kanserler (n=25)		
		n	**%**	**n**	**%**	**p**
Cinsiyet	Kadın	2	6,25	3	12	**0,4464**
	Erkek	30	93,75	22	88	
HIV Tanı Anında Yaş Ort.±SD (min-maks)		40,4+10,83 (22-70)		45,96±14,5 (23-76)		**0,0974**
	18-30 yaş	5	15,63	6	24	**0,0535**
	31-40 yaş	10	31,25	2	8	
	41-50 yaş	12	37,5	7	28	
	>50 yaş	5	15,63	10	40	
Kanser Tanı Anında Yaş Ort.±SD (min-maks**)**		41,18±10,5(25-70)		47,04±14,4(25-76)		**0,0896**
	18-30 yaş	3	9,38	5	20	**0,0322**
	31-40 yaş	11	34,3	2	8	
	41-50 yaş	12	37,5	7	28	
	>50 yaş	6	18,75	11	44	
Eğitim Durumu	İlkokul	9	30	9	45	**0,0300**
	Ortaokul/lise	15	50	2	10	
	Lisans/yükseklisans	6	20	9	45	
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	14	43,75	14	56	**0,6352**
	ESE	18	56,25	11	44	
Sigara	Var	23	71,8	11	44	**0,1134**
	Yok	7	21,8	8	32	
Alkol	Var	12	41,38	10	52,63	**0,4442**
	Yok	17	58,62	9	47,37	
Madde	Var	3	9,37	1	4	**0,4754**
	Yok	29	90,63	24	96	
Kronik Hastalık Öyküsü	Var	7	21,88	8	32	**0,2239**
	Yok	25	78,12	17	68	
HBsAg	Pozitif	4	12,5	6	24	**0,2573**
	Negatif	28	87,5	19	76	
HPV öyküsü	Var	2	6,25	3	12	**0,4464**
	Yok	30	93,75	22	88	

Tablo 10. AIDS tanımlayıcı olan ve olmayan kanser hastalarının CD4 ve HIV RNA düzeylerinin Ki Kare Testi ile karşılaştırılması

		AIDS tanımlayıcı kanserler (n=32)		AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler (n=25)		
		n	**%**	**n**	**%**	**p**
HIV Tanı Anında HIV RNA (kopya/ml) Ort.±SD		1.302.000±1.806.000		1.141.000±4.386.000		**0,0960**
	≤100000	9	28,13	9	36	**0,5256**
	>100000	23	71,88	16	64	
HIV tanı anında CD4 (/mm³) Ort.±SD (min-Maks)		203,4±175 (9-640)		330,4±253,8 (6-854)		**0,0729**
	<50	6	28,75	4	16	**0,2958**
	50-200	13	40,63	5	20	
	200-500	10	31,25	11	44	
	>500	3	9,38	5	20	
Kanser tanı anında HIV RNA (kopya/ml) Ort.±SD		1.109.000±1.693.000		108.810 ±237.000		**0,0001**
	≤100000	11	34,38	16	69,57	**0,0100**
	>100000	21	61,63	7	30,43	
Kanser tanı anında CD4 (/mm³) Ort.±SD (min-Maks)		198±182,2 (6-693)		375,7 ±283,8 (10-1124)		**0,0121**
	<50	6	18,75	2	8,7	**0,0794**
	50-200	15	46,88	5	21,74	
	200-500	7	21,88	9	39,13	
	>500	4	12,5	7	30,43	

Kanser tedavi protokollerinde ADCs tanılı hastalardan 13 (%40,63) kişinin yalnız ART tedavisi aldığı görülmüşken, NADCs tanılı hastalardan yalnız 1 (%4) kişi sadece ART almaktaydı. Özellikle NADCs tanılı hastaların; kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), cerrahi ve ART tedavi rejimlerinin farklı kombinasyonlarıyla tedavi edildikleri görüldü. Tablo 11'de temel tedavi yaklaşımlarını karşılaştırmalı olarak görmekteyiz.

Tablo 11. ADCs ve NADCs gruplarına uygulanan tedavi protokolleri

Tedavi protokolleri	AIDS tanımlayıcı kanser (n=32) n(%)	AIDS tanımlayıcı olmayan kanser (n=25) n(%)	p
Yalnız ART	13 (40,63)	1 (4)	**0,0003**
ART+KT	14 (43,75)	6 (24)	
ART+RT	1 (3,13)	-	
ART+cerrahi	-	10 (40)	
ART+cerrahi+KT	-	2 (8)	
ART+cerrahi+RT	-	3 (12)	
ART+KT+RT	3 (9,37)	3 (12)	

57 kanser hastasından dört kişi kanser tanısından sonraki bir ay içinde, yedi hasta ise takip eden süreçte öldü. Ölen hastalardan dördü metastatik akciğer kanseri, biri mide taşlı yüzük hücreli kanser, bir hepatosellüler kanser, bir kolanjiosellüler kanser, iki kişi yaygın Kaposi sarkomu, bir Burkitt lenfoma, bir kişi de B hücreli yüksek gradeli lenfoma idi. Ölen hastaların üçünün kronik hastalıkları (DM, KOAH, romatolojik hastalık) mevcuttu. Ölen HCC tanılı hasta HBV pozitifti. Tüm akciğer kanseri tanılı ölen hastalar aktif sigara içmekteydi, bunlar dışında iki hasta daha aktif sigara kullanmaktaydı. Aynı zamanda ölen hastalardan dört hasta alkol, iki hasta madde kullanmaktaydı. Ölen hastaların dördü kanser tanısı sırasında 50 yaşın üzerinde, beşi ise 40-50 yaş arasındaydı. Ölen hastaların kanser tanısı sırasında ikisinin CD4 sayısı 50/mm³ 'ün altında, dördünün ise 500/mm³ 'ün üzerindeydi. Ölen ve yaşayan kanser tanılı hastaların HIV ve kanser tanı anındaki yaşları, CD4 sayıları, HIV RNA düzeyleri ve ADCs/NADCs tipleri tablo 12'de verilmiştir. Buna göre her iki grup arasında verilen değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır**.**

Tablo 12. Kanser tanılı hastalardan ölen ve yaşayanların karşılaştırılması

	Kanser Nedeniyle Ölen Hastalar (n=11)	Kanser Tanılı Sağ Hastalar (n=46)	
	Ort.±SD (min.-maks.)	**Ort.±SD (min.-maks.)**	**p**
HIV Tanı Anında Yaş	46,18±9,47 (39-52)	42±13,3 (38-46)	**0,2927**
HIV Tanı Anında CD4 (/mm³)	288,8±277,2 (102-475)	252±207,7 (190-313)	**0,9034**
HIV Tanı Anında HIV RNA (kopya/ml)	1.740.000±2.114.000	1.110.000±3.380.000	**0,1599**
Kanser Tanı Anında Yaş	47,5±9,3 (41-53)	42,8±13,2 (38-46)	**0,2405**
Kanser Tanı Anında CD4 (/mm³)	282±221 (133-430)	269±252 (193-346)	**0,7284**
Kanser Tanı Anında HIV RNA (kopya/ml)	1.461.000±2.000.000	618.000±1.240.000	**0,4463**
ADC (n-%)	4 (36,%36)	28 (8, %60)	**0,5770**
NADC (n-%)	7 (64,%63)	18 (2,%40)	

5. TARTIŞMA

HIV/AIDS tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. 1996 yılında kullanıma giren HAART sayesinde viral replikasyon baskılanmış, immun fonksiyonların korunması sağlanmış, mortalite azalmıştır; buna rağmen HIV+ bireylerde genel topluma göre kanser riski hala yüksektir. Bu risk yaşla beraber artmaktadır. Bu grupta görülen kanserler daha ciddi seyredip, tedavi başarısı daha düşük olmaktadır. Şöyle ki hastaların ölüm sebeplerinin %10-20'si kanserler nedeniyledir (62). Ülkemizde HIV+ kanser tanılı hastaların irdelendiği yeterli çalışma olmadığından, çalışmamızla ülkemiz verilerine önemli katkı sağlanacağı düşünülmüştür.

Amerika'da 2015 yılında HIV+ bireylerin %47'si 50 yaş üzerindedir (63) Örneğin Washington'da 14 merkezden katılımın olduğu gözlemsel bir çalışmada 2011-2017 yılları arasında izlenen 7912 hastanın yaş ortalaması 50, %72'si erkek, bunların %38'i de ESE saptanmıştır (64). Bundan farklı olarak, Japonya'da 1997-2015 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %55'inin 20-40 yaş gibi genç yaş aralığında olduğu saptanmıştır (10). Benzer şekilde Kore'de yapılan bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 42 iken, hastaların %88'i erkek, bunların da %40'ı ESE grubunu içermektedir (65). Ülkemizde HIV/AIDS tanılı hastaların çoğu 25-35 yaş grubundadır (4). 2011-2019 yılları arasında takip edilen 1438 HIV/AIDS tanılı hastayı incelediğimiz çalışmamızda da hastaların yarısına yakını 18-30 (%43) yaş aralığındaki genç nüfustan oluşmaktaydı. Bu durum ülkemizde cinsel aktivite başlama yaşının düşmüş olduğunu, özellikle bizim çalışmamızda çoğunluğu oluşturan ESE ve eğitim düzeyi yüksek popülasyonda sık sık tarama testi yaptırılması nedeniyle daha erken yaşlarda HIV enfeksiyonu tanısı alındığını düşündürmektedir. Ülkemiz genelinde (%80) olduğu gibi, erkek popülasyon oranı çalışmamızda da oldukça yüksek saptandı (%93,9). Ülkemizde HIV bulaşı % 47,8 cinsel yolla olmaktadır. Bunların da % 68,9'unun bulaşma yolu heteroseksüel cinsel ilişkidir. Fakat %50 vakanın bulaş yolu bilinmemektedir (4). Çalışmamızda hastalarımızın %61'inde homoseksüel bulaş saptandı. Yalnızca %13 hastanın bulaş yolu bilinmemekteydi. Bu durumun çalışmamızın yürütüldüğü şehir olan İstanbul'un kişilerin cinsel yönelimlerini daha rahat

yaşayabildikleri ve ifade edebildikleri kozmopolit yapısına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Sağlık Bakanlığı verileri hastanın ilk değerlendirilmesine ait verilerdir. Polikliniğimizdeki hasta dosyaları takip süreci boyunca tamamlanmaktadır. Dolayısıyla hastalara, cinsel yönelimlerini sadece ilk vizitte değil, daha sonraki takiplerde de ifade etme imkanı sağlanmış olur.

Ortak bulaş yolları ve riskli davranışların HIV+ bireylerde daha sık görülmesi nedeniyle genel popülasyona göre diğer cinsel yolla bulaşıcı hastalıklar (HBV, HCV, sifiliz, HPV gibi) bu grupta daha sık görülmektedir. Uzakdoğu ülkelerinde genel popülasyonda HBV/HCV prevalansı yüksektir. Çin'de yapılan bir meta-analizde, HIV+ bireylerde HBV prevalansı %13,7, HCV prevalansı %24,7 saptanmıştır (66). Ülkemizde genel popülasyonda HbsAg+ oranı %3-4, HCV+ oranı %0,5-1'dir (67). Şenoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 717 HIV+ bireyin değerlendirildiği bir çalışmada HbsAg+ oranı %4,8, HCV+ oranı %0,5 saptanmıştır (68). Bizim kohortumuzda ise buna benzer olarak HBV/HCV koenfeksiyon oranı %6,3 bulundu.

Yaklaşık 40 yıldır bilinen bir hastalık olan HIV/AIDS için tüm dünya genelinde hastalık hakkında farkındalık oluşmasına rağmen, ileri evrede başvuran hasta sayısı hala yüksek orandadır. Bu hastalarda tedavi başarısı daha düşük olup, hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalite yüksek seyretmektedir. Bu durum gelişmişlik düzeyine göre kıtalar/ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir: Prospektif kohort şeklinde yapılan bir İngiliz çalışmasında toplam 15.648 hastanın HIV tanı anında ortalama CD4 sayıları 410/mm³ , %14'ünde CD4 <200/mm³ saptanmışken (69), İtalya'da 19.391 kişinin katıldığı geniş bir kohort çalışmasında hastaların %37,6'sında CD4 sayısı 200'den düşük saptanmıştır (70). Almanya'da göç alan bölgelerde yapılan bir çalışmada 22.925 HIV+ hastanın %49,5'i ileri evrede saptanmıştır (71). Kore'de yapılan bir çalışmada HIV tanı anında ortalama CD4 sayısı 250/mm³, hastaların %45'inde CD4 sayısı <200/mm³ bulunmuştur (65). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1673 hastanın %49,4'ünün ileri evrede başvurduğu görülmüş olup, bu hastalar daha ileri yaşta ve eğitim düzeyleri daha düşük saptanmıştır (72). Çalışmamızda hastalarımızın HIV tanı anında CD4 sayıları ortalama 436,9/mm³ saptanmış olup, %16'sının tanı anında CD4 sayıları <200/mm³ idi. Genel hasta popülasyonumuzun çoğunlukla eğitim

düzeyi yüksek genç bireylerden oluşması, şüpheli temas durumunda erken başvuru/erken tanı imkanı sağlamaktadır.

HIV ile enfekte kişiler yaşlandıkça; HIV virüsünün kendisinin direkt pro-onkojenik etkisine, ilaç toksisitelerine, kronik antijenik stimulasyon ve inflamasyona maruz kalırlar. Aynı zamanda ortak bulaş yolu nedeniyle cinsel yolla geçen diğer onkovirüsler için risk altındadırlar. Tüm bu faktörler bu populasyonda kanser riskinin yüksek seyretmesine neden olmaktadır (21). İtalya'da madde bağımlılarında yapılan bir çalışmada, tüm kanserler için HIV enfeksiyonun 3 kat risk artışı yaptığı saptanmıştır (73). Washington'da yapılan çalışmada 7912 hastada kanser seroprevalansı %8,9 iken, kanser olanların yaş ortalaması, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (64). Florida'da yapılan bir çalışmada 2000-2010 yılları arasında izlenen 279 HIV+ kanser tanılı hastanın %40'ı ADCs, %60'ı NADCs tanısı almıştır (74). Ülkemizde Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1872 HIV+ hasta 146.922 hasta ayı izlenmiş, 48 hasta kanser tanısı almıştır (%2,6). Hastaların yaş ortalaması 41,3, kanser olmayanlarda ise 37 saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda 1438 HIV+ hasta 5133,55 hasta yılı izlendi. 57 (%3,9) kişide kanser saptandı.

Yaş, immün fonksiyonlarda bozulmaya sebep olarak kanser insidansında artışa sebep olabilir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 50 yaş üzeri olmanın enfeksiyon ilişkili olmayan kanserler için 7,3 kat ve her 10 yıl yaşlanmanın 2 kat insidans artışı yaptığı gösterilmiş ve aynı zamanda düşük CD4 sayısı da yüksek insidansla ilişkili bulunmuştur (69) . Çalışmamızda kanser olan hastaların yaş ortalaması 43,7 iken, kanser olmayan HIV+ hastaların 33'tü. Kanser hastalarının %60'ı 40 yaşın üzerindeydi. İleri yaş grup oranı kanser olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı (p=0001). Çalışmamızda İngiliz çalışması ve SMART (76) çalışmasına benzer olarak HIV/AIDS tanılı hastaların kanser seroprevalansını belirleyen faktörler için uygulanan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizinde ise her 10 yıllık yaşlanmada kanser riskinin 1,1 kat arttığı (odds ratio[OR] = 0,930; %95 confidence interval[CI] = 0,096-0,046) gösterilmiştir.

CD4+ hücre sayısı azalması ile gelişen immun yetmezlik tablosu, ART dönemi öncesi ve sonrasında, enfeksiyon ilişkili olan ve olmayan kanserlerle ilişkilidir. Bu durumda tümör hücreleri ve premalign lezyonlara immun yanıtta da

azalma görülür (23). Washington'da yapılan çalışmada CD4 sayısı kanser olmayanlarda ortalama 271/mm³ iken, ADCs tanılılarda 129, NADCs tanılılarda ise 187 saptanmıştır (64). Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında kanser olan hastaların %79'unda, kanser olmayanların %53'ünde CD4 sayısı 350'den küçük saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda ise kanser tanılı hastaların, HIV tanı anında CD4 sayısı ortalama 259/mm³ iken, CD4 sayısının en çok 50-200/mm³ bandında olduğu görülmüştür. Kanser olmayan grupta ise CD4 sayısı 444/mm³ saptanmış olup hastaların %47'sinde 200-500/mm³ aralığındaydı. CD4 sayısı kanser olan grupta literatürle uyumlu olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,001). Logistik regresyon analizinde CD4 sayısının her 100/mm³ düşmesinin (OR = 1,003; %95 CI =0,001-0,004) kanser riskini artırdığı gösterildi.

HIV virüsünün kendi pro-onkojenik yapısı nedeniyle yüksek viral yüke maruziyet kanser gelişimi için risk faktörü sayılmaktadır. Çalışmamızda kanser olan hastaların %68'inin HIV RNA kopya sayısı 100.000'in üzerinde saptanmıştır. Kanser olmayan gruba göre viral yükün daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006).

HBV virüsünün onkojenik yapısı uzun yıllardır bilinmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi benzer bulaş yolları nedeniyle HIV+ bireylerde HBV koenfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Kanser olan hastalarımızdan 10 (%17,5) kişide, kanser olmayan gruptan ise 82 (%6) kişide HBsAg pozitif saptanmıştır. Kanser olan 10 HBV+ bireyin 2' si HCC tanısı almıştır.

İsviçre ve USA'de yapılan pek çok çalışmada, HAART çağında ADCs prevalansı azalırken, NADCs prevalansının arttığı gösterilmiştir (19). HAART sayesinde HIV supresyonu sağlanıp, immun rekonstrüksiyon meydana gelir ve özellikle Kaposi sarkomu ve primer SSS lenfoma insidansında azalma saptanır. Bununla birlikte ART tedavisinin, EBV ve HPV ilişkili kanserlerin prevalansına daha az etkisi olduğu gösterilmiştir (21). Kore'de yapılan 2000-2014 yılları arasında HIV tanılı 950 hastanın dahil edildiği çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalar üç periyoda ayrılarak ADCs ve NADCs insidansındaki değişim incelenmiştir. 950 hasta 4439,71 hasta yılı izlenmiş ve 48 (%5,05) kanser tanısı konulmuştur. Kanser insidansı 10,8/1000 hasta yılı olarak hesaplanmıştır. Tüm kanser insidansı 1. periyotta 14,5 iken, 3. periyotta 9,8 e gerilemiş. 48 kanser

tanılı hastanın %42'si ADCs tanısı almışken, %58'i NADCs tanısı almıştır. ADCs insidansı ise 1. periyotta 6,4 iken, 3. periyotta 3'e gerilemiş. NADCs grubunda ise insidans, periyotlar arasında benzer saptanmıştır. ADCs grupta NHL ve KS en çok görülen tipler iken; NADCs grubunda ise akciğer kanseri ve HCC en çok görülen kanser tipleri olmuştur (65). Washington'daki çalışmada ise NADCs insidansı 12,1 (%95 CI:10,7-13,8), ADCs insidansı 1,6 (%95 CI:0,6-4,6)/1000 hasta yılı saptanmıştır. NADCs'lerde sıklık sırasına göre meme, prostat kanseri, cilt kanseri; ADCs'lerde ise sırasıyla NHL, invazif servikal kanser, KS saptanmıştır (64). Romanya'da yapılan bir çalışmada 2010-2016 yılları arasında HIV ve kanser olan 110 hastanın 69 (%62,7)'u ADCs , 41 (%37,3)'i NADCs tanısı almıştır. ADCs prevelansı %3,2, NADCs prevelansı %1,9 iken, insidans ADCs grubunda 2010 yılında %1,6'den, 2016'da %0,3'e gerilemiş. NADCs insidansı %0,3 olarak aynı seyretmiş. ADCs grubunda 33 (%48) kişi KS, 25 (%36) kişi NHL, 11 (%16) kişi invazif servikal kanser tanısı almış. KS tanılı hastaların %63'ü kutanöz kaposi, %15,2 tanesi kutanöz ve viseral birlikteliği mevcutmuş. NADCs grubunda anal kanser %26,8, meme kanseri %17, HL %12,2, HCC %7,3 saptanmıştır (77).

Kanser insidansı ve ADCs oranı ART erişiminin yeterince sağlanamadığı geri kalmış ülkelerde oldukça yüksektir. Örneğin Malawi'de yapılan bir çalışmada 2000-2010 yılları arasında 28.576 HIV+ hastada 4346 (%12) kanser vakası saptanmıştır. Hastaların %94'ünde ADCs tanısı konulmuş olup bunlardan en sık KS (634.6/100.000 hasta yılı), 2. sıklıkta ise invazif servikal kanser (%36,6) görülmüştür (78). Çalışmamızda kanser tanısı alan 57 hastanın 32'si (%56) AIDS tanımlayıcı kanser, 25'i (%44) AIDS tanımlayıcı olmayan kanserdi. Kanser ve HIV tanısını aynı anda alan 34 kişinin 23'ü AIDS tanımlayıcı kanser, 11'i ise NADCs idi. 23 (%40,5) hasta ise kanser tanısını ART tedavisi altındayken, takipleri sırasında almıştır. Bu kişilerin ise 14'ü NADCs, 9'u ADC idi. HIV/kanser eşzamanlı tanı oranı yüksek olması, hastaların izlem sırasında yakın takibinin önemli olduğu kadar, HIV tanı anında da kanser açısından ayrıntılı değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda yıllar içinde ADCs ve NADCs insidansının seyrini belirleyebilmek için hastaları üçer yıllık periyotlara ayırarak inceledik. 1438 hastanın 5133,55 hasta-yılı izlendiği bu çalışmada, kanser insidansı 11,1 (%95 CI, 8,58-14,37)/1000 hasta-yılı idi. ADCs

insidansı tüm yıllar için 6,23 (%95 CI, 4,41-8,81)/1000 hasta-yılı iken, NADCs insidansı 4,87 (%95 CI, 3,29-7,20)/1000 hasta-yılı saptandı. Toplam kanser insidansı 1. periyotta (2011-2013) 14,24/1000 hasta-yılı iken, 2. periyotta (2014-2016) artış gösterip 15,35'e yükseldi, 3. periyotta (2017-2019) 8,98/1000 hasta-yılına geriledi. Benzer şekilde ADCs insidansı 1. periyotta 6,10/1000 hasta-yılı iken, 2. periyotta 9,21'e yükselip, 3.periyotta 5,09/1000 hasta-yılına geriledi. NADCs insidansının ise 1.periyottan 3.periyoda ilerlerken 8,14'ten 3,89 'a gerilediği görüldü. Çalışmamızla benzer yıllardaki hastaların değerlendirildiği bahsedilen Kore ve USA çalışmalarında ADCs prevalansı ve insidansı, NADCs prevalans ve yıllar içindeki insidansından düşüktür. Bununla birlikte yıllar içinde ADCs insidanslarının tedricen düşmekte olduğunu ve NADCs insidanslarının ise değişmediğini görmekteyiz. Çalışmamızda Romanya (77) çalışmasına benzer şekilde ADCs prevalansı ve toplam insidansı NADCs grubuna göre başlangıçta ve yıllar içinde yüksektir. ADCs ülkemiz için hala problem olmaya devam etmektedir. Periyotlarda düşme eğiliminde olduğu görülse de, geç başvuran ileri evre hastalarda başvuru anında dahi saptanması, üzerinde hala dikkatle durulması gerektiğinin göstergesidir. Çalışmamızın 1. periyodunda o dönemki rehberlerin önerisiyle ART tedavisi tüm hastalara başlanmamaktaydı. 2. periyotta görülen ADCs insidansındaki artış ART almayan grupta gelişen kanserler nedeniyle olabilir. Rehberler doğrultusunda tüm hastalara ART başlandığı 2. periyottan sonraki dönemde ise beklenen insidans düşüşü görülmüş olabilir. NADCs insidansının ise yıllar içinde azaldığını görmekteyiz. Hastaların başarılı tedavilerle daha uzun yaşadığını ve HIV popülasyonunun yaşlandığını biliyoruz. Bu grup bireyler, HIV enfeksiyonundan bağımsız düşünüldüğünde dahi, kanser gelişimi açısından her zaman yakın takibi haketmektedir.

Dünya genelinde en sık ADCs NHL iken, bizim çalışmamızda en sık Kaposi sarkomu (23,%71,8), 2. sıklıkta NHL görüldü. Takipli hastalarımızdan kadın hasta oranı düşük olduğundan (%6,1), çalışmamızda invazif servikal kanser saptanmadı. Kaposi sarkomu tanılı hastaların yaş ortalaması 41 (25-70) saptandı. 23 hastanın 18'i HIV ve kanser tanısını aynı anda aldı. CD4 sayısı ortalama 184 (6-574)/mm^3 olan bu hasta grubu, literatürde olduğu gibi Kaposi sarkomunun immunyetmezlikle doğrudan ilişkisini göstermektedir. 10 kişide deri ve viseral

organ tutulumu beraber görüldü. 6 hastada yaygın deri tutulumu saptanmışken, farklı 6 kişide de sınırlı deri tutulumu saptandı. Çalışmamızda Kaposi sarkomunun sık görüldüğü ülkelerden farklı olarak viseral organ ve deri tutulumu birlikteliği yüksek oranda saptandı. Fakat hasta sayısının az olması nedeniyle bunu ülke geneli için yorumlamak doğru olmayacaktır. Hastaların 13 tanesinde yalnız ART tedavisi uygulanırken, özellikle yaygın deri ve viseral tutulumu olan hastalara kemoterapi ile ART kombinasyonu uygulandı. Viseral organ tutulumu olan bir hasta ile yaygın deri tutulumu olan başka bir hasta kombine tedavi uygulanmasına rağmen öldü. Bu hastalar kanser ve HIV tanısını eş zamanlı alan ileri evre hastalardı. HIV ve Kaposi sarkomunun endemik olduğu ülkelerden olan Cameroon'da yapılan bir çalışmada, 266 KS olgusu değerlendirilmiş ve %81,6 hastada kutanöz (%47,7 si alt ekstremite) Kaposi sarkomu saptanmıştır. Bu hastaların %36'sına kemoterapi, kalan tüm hastalara ART tedavisi uygulanmıştır (79).

İngiltere'de yapılan prospektif bir çalışmada 610 HIV+ kanser hastası incelenmiş olup bunların 116'sı NHL, 85'i anal kanser, 62'si KS tanısı almıştır (69). Brezilya'da yapılan retrospektif bir çalışmada da 2010-2015 yılları arasında izlenen 18 lenfoma tanılı hastanın 3'ü Hodgkin lenfoma, 15'i NHL saptanmıştır (80). Çalışmamızda Non-Hodgkin lenfoma alt gruplarından diffüz büyük B hücreli lenfoma, yüksek gradeli B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma tanılı 9 (%28,1) hasta mevcuttu. NADCs grubundan Hodgkin lenfoma tanılı 5 (%20) hasta mevcuttu. Lenfoma tanılı hastalarımızın ortalama CD4 sayısı 275/mm³ saptandı. Hastaların tamamına kemoterapi tedavisi başlandı, fakat 2 hasta ART/KT tedavisinin henüz erken aşamasındayken kaybedildi.

Türkiye 2016 Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mesane kanseri iken; kadınlarda sırasıyla meme, tiroid, kolorektal ve uterus kanseridir (81). Akciğer kanseri gelişiminde ispatlanmış en önemli risk faktörü sigaradır (82). Türkiye'de yetişkinlerde (15 ve üzeri yaşlar) tütün ürünü kullanım sıklığı %31,2'dir (erkeklerde %48, kadınlarda %15) (83). HIV enfekte kişilerde sigara kullanımı yüksektir, bu durum akciğer ve diğer sigara ilişkili kanserlerin insidansını artırır. Sık görülen akciğer enfeksiyonları da akciğer kanser riskini artırmaktadır (20).

Çalışmamızda Hodgkin lenfoma (5,%20)'dan sonra 2. en sık NADCs akciğer kanseri (4,%16) idi. Hastaların yaşları 43-76 arasındaydı ve tamamı sigara kullanmaktaydı. Aynı zamanda ADCs tanılı hastaların %72'si, NADCs tanılıların ise %44'ü sigara içmekteydi. Hastalar HIV takipleri sırasında akciğer kanseri tanısı aldılar. 3 kişinin kanser tanı anında viral yükü baskılı idi ve CD4 sayıları 21-600/mm^3 arasında değişmekteydi. 1 hasta kanser tanısından 1 ay sonra, diğer 3 hasta ise 2 yıl içerisinde kaybedildi.

Japonya'da yapılan retrospektif bir çalışmada 1997-2015 yılları arasında takip edilen 1001 HIV+ hastada 61 (%6,1) NADCs saptanmıştır. HBV ve HCV enfeksiyon oranı yüksek olan bu Asya ülkesinde, karaciğer, kolon ve gastrik kanserlerin HIV+ bireylerde genel populasyonda beklenilene göre insidansında belirgin artış saptanmıştır (10). Çalışmamızda NADCs'lere baktığımızda HL ve akciğer kanseri haricinde 5 kişide genitoüriner sistem (testis, mesane, prostat), 4 kişide gastrointestinal sistem (HCC, mide, kolanjiosellüler) kanseri saptandığı görüldü. Ayrıca tiroid (1), meme (1), Kaposi sarkomu (2) ve larinks kanseri (1) saptanan 5 kadın hasta mevcuttu.

İtalya'da madde bağımlıları servisinde yapılan çalışmada, alkol bağımlılarında alkol ile direkt ilişkili olan özefagus, karaciğer, nasofarinks kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (73). Başka çalışmalarda eroin, kokain gibi maddelerin DNA ve kromozom hasarı yaptığı, karaciğere zarar verdiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (84). Bizim kanser hastalarımızın 4'ü madde kullanırken, yaklaşık %50'sinde alkol kullanımı mevcuttu. Fakat retrospektif dizaynı olan çalışmamızda genel kohortumuzdaki hastaların bahsedilen maddeleri kullanım sıklıkları, miktarları ve süreleri bilinmediğinden, kanser gelişimine katkısı değerlendirilemedi.

ADCs genellikle immunsüpresif durumla ilişkilidir. İmmun yanıt yetersizliğinde EBV, HHV-8, HPV gibi onkojenik virüslerin klirensi sağlanamadığından bu virüslerle ilişkili kanserler görülmektedir. AIDS ilişkili lenfomaların %50 sebebi EBV ve/veya HHV-8 ile ilişkilidir (22). Çalışmamızda saptanan kanserlerin %50'den fazlasının virüs ilişkili olduğu görüldü (KS/HHV-8, HL/EBV..). Kore çalışmasında (65) ADCs grubunda ortalama CD4 sayısı 22 iken,

NADCs grubunda 389 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ADCs tanılı hastaların % 65'inin CD4 sayısı 200/mm³ 'ün altında saptandı. Ortalama 198 olan CD4 sayısı çoğu hastada 50-200 bandındaydı. Aynı zamanda bu grubun % 60'ının HIV RNA kopya sayısı 100.000'in üzerinde saptandı. NADCs grubunda CD4 ortalaması 375/mm³ iken, çoğu hastada 200-500/mm³ aralığındaydı. HIV RNA kopya sayısı ise hastaların % 70'inde <100.000 kopya/ml idi. ADCs, NADCs grubuyla karşılaştırıldığında kanser tanı anında düşük CD4 sayısı ve yüksek HIV RNA kopya sayısı ADCs grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,0121, p=0,0001). ADCs grubunun kanser tanı anında ortalama yaşı 41 iken, NADCs grubunda 47 saptandı. NADCs grubunda en çok 50 yaş üzeri bireyler yer almaktaydı, literatürle uyumlu olarak ileri yaşlarda NADCs prevelansının arttığı görüldü (85).

Düşük CD4 seviyesinde onkojenik virüs enfeksiyonlarıyla beraber, diğer fırsatçı enfeksiyonlar da saptanabilmektedir. Çalışmamızda ADCs tanılı hastaların 17'sinde sifiliz, tuberküloz, PCP pnömonisi, CMV enfeksiyonu, toksoplasmoz, disemine zona, kandida stomatiti gibi hastalıkların birlikte veya tek başına olduğu görüldü. Aynı zamanda %6 hastada HPV öyküsü mevcuttu. NADCs grubu hastalarda ise 9 hastada sifiliz, tuberküloz ve zona enfeksiyonu saptandı. Ve hastaların %12'sinde HPV öyküsü mevcuttu.

Japonya'da yapılan çalışmada kanser tanılı hastalara eşlik eden komorbiditeler sıklık sırasına göre; %14,1 kronik karaciğer hastalığı, %12,9 dislipidemi, %10,2 HT, %8 DM, %6,4 kronik böbrek yetmezliği (KBY) şeklinde belirlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda da kanser tanılı hastalarımızın yaş ortalaması yüksek olduğundan, kronik hastalık oranları yüksekti. ADCs tanılı hastalardan 7 kişide (1 kişide DM, HT, KBY birlikteliği, 1 kişide yalnız HT, 1 kişide KOAH tanısı ve 4 kişide diğer sistemik hastalıklar), NADCs tanılı hastalardan ise 8 kişide kronik hastalık öyküsü vardı (2 kişide DM, 2 kişide DM ve HT birlikte mevcut, 1 kişi romatoid artrit, 1 kişi KOAH, 1 kişide diğer sistemik hastalıklar). Kronik hastalıkların önemi, getirdikleri morbiditenin yanı sıra, çoklu ilaç kullanımının ART, profilaktik tedaviler ve onkolojik tedavilerle ilaç-ilaç etkileşimine neden olması ve yan etkilerde artışa sebep olarak tedavi sürekliliği ve uyumsuzluğu riski taşımalarıdır.

Romanya'da yapılan çalışmada ADCs grubunda sadece ART alan %75 ,4 hasta varken, NADCs grubunda yalnız ART alan %51,2 hasta mevcuttu. NADCs grubunda kombine kompleks tedavi alan hasta sayısının, ADCs'ye göre belirgin fazla olduğu görülmüştür (77). Bizim çalışmamızda da ADCs tanılı hastaların çoğunlukla yalnız ART veya ART+KT tedavisi aldığı görüldü, bunda hastaların çoğunun KS tanılı olması etkendir. NADCs grubunda ise ART, KT, RT ve cerrahi tedavi kombinasyonlarının daha çok kulanıldığı görülmektedir. Kanser tedavisinde kanserin evresi, histopatolojik tipi tedavi rejimini belirler. HIV+ bireylere standart rejimlerle tedavi önerilmesine rağmen klinik pratikte HIV negatif bireylere göre onkolojik tedavilere erişimin daha az olduğu söylenebilir (86). Bunda ilaç-ilaç etkileşimi, kümülatif toksisite, kemoterapinin ek immunsupresyona neden olması gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Aslında onkolojik departmanların randomize kontrollü çalışmalarının çoğunda HIV+ bireyler çalışma dışı bırakıldığından ilaç toksisitesi ile ilgili veriler sınırlıdır (87). Bununla birlikte HIV+ bireylerde özellikle NADCs'ler tanı anında ileri evrede yakalanıp, agresif seyrettiğinden sonuçta mortalite yüksek saptanmaktadır (88).

Yapılan pek çok çalışmada HIV+ kanser olan bireylerde HIV negatif gruba göre hastaların daha erken yaşlarda kaybedildiği, kanserlerin daha agresif seyrettiği ve geç tanı aldıkları gösterilmiştir. Ayrıca benzer kanserler (KS, lenfoma gibi) HIV+ bireylerde daha mortal seyretmektedir (89). Amerika'da 2016 yılında HIV + bireylerin en sık ölüm sebebi %15 sıklıkla NADCs olmuştur. Genel toplumda ise en sık ölüm sebebi kalp hastalıkları, 2. sırada kanserler olarak belirlenmiştir (64). Amerika'da yapılan bir çalışmada kanser/mortalite ilişkisi incelenmiş, 2001-2015 yılları arası izlenen 521.623 HIV+ hasta değerlendirilmiştir. 22.114 hasta takip sırasında, 9497 hasta ise başlangıçta kanser tanısı almıştır (toplam 31.611). Kanser prevalansı %6,1 olarak hesaplanmıştır. Kanserlerin %39'u ADCs, %61'i NADCs. %22,4 NHL en sık görülen kanser olmuştur. Takiplerde 95.554 ölüm saptanmış ve kansere atfedilen mortalite oranı 386.9/100.000 hasta yılı olarak hesaplanmıştır (90). Çalışmamızda 57 kanser hastasından dört kişi kanser tanısından sonraki bir ay içinde, yedi hasta ise takip eden süreçte öldü. Ölen hastalardan dördü metastatik akciğer kanseri, biri mide

taşlı yüzük hücreli kanser, bir hepatosellüler kanser, bir kolanjiosellüler kanser, iki kişi yaygın Kaposi sarkomu, bir Burkitt lenfoma, bir kişi de B hücreli yüksek gradeli lenfoma idi. Ölen hastaların dokuzu kanser tanısı sırasında 40 yaşın üzerindeydi. Ölen hastaların kanser tanısı sırasında ikisinin CD4 sayısı 50/mm³ 'ün altındaydı. Ölen ve yaşayan hastaların kanser tanı anında CD4 sayıları benzer saptandı. HIV RNA düzeyi ise ölen hastalarda daha yüksekti (ortalama 1.460.000 kopya/ml), fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Mortaliteye etki edecek diğer faktörlerden; hastaların performans statüsü, kanser evresi, kanserlerin relaps/rekürrens durumu, tedavilerin kullanım süresi/uygunluğu hasta verileri yetersizliğinden yorumlanamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; Tek merkezli, retrospektif bir çalışma olması, az sayıda kanser hastası içermesi olarak düşünülmüştür. Hastalar ileri evrede başvurduğundan, HIV virüsünün kanser gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Kanser hastalarımızın çoğunun tedavi için daha ileri merkezlere başvurması nedeniyle relaps, remisyon ve progresyon durumu ayrıntılandırılamadı. Ayrıca çalışmamız 2011 yılından itibaren takip edilen hastaları içerdiğinden, pre-ART dönemi ile kıyaslama yapılamadı.

6. SONUÇ

2011-2019 yılları arasında takip ettiğimiz 1438 hastada 57 (%3,9) kanser hastası tespit ettik. Kanser olmayan hastalarla yapılan karşılaştırmada kanser olan grubun daha ileri yaşta olduğu ve CD4 sayılarının daha düşük olduğu, HIV RNA düzeylerinin daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Logistik regresyon analizinde ise her 10 yıllık yaşlanmanın ve CD4 sayısında her 100 birim azalmanın kanser olasılığını artırdığı görüldü. Kanser tanılı hastaların %56'sı ADCs (sıklık sırasına göre KS, NHL), %44'ü NADCs (sıklık sırasına göre HL, akciğer kanseri..) saptandı. Kanser insidansı 11,1/1000 hasta-yılı olarak belirlendi.

Çalışmamızla HIV+ popülasyonda yüksek morbidite, mortalite ve bu sebeple maliyet kaybına yol açan kanserlerle ilgili ülke çapında çok merkezden katılımın olduğu çalışmalar yapılması gerekliliği ortaya konulmuştur. HIV popülasyonuyla ilgilenen klinisyenlerin hastaları kanserden korumak için strateji geliştirmeleri gerekmektedir. Hastalara erkenden ART başlanması, immun fonksiyonların korunması, HBV/HCV enfeksiyonlarının tedavisi, HBV ve HPV aşılamasına önem verilmesi, sigara, alkol, madde gibi alışkanlıklarla ilgili rehabilitasyon, HIV hastalarına özgü kanser tarama programları (pap-smear yaygınlaştırılması, ESE erkeklere anal HPV sitolojisi uygulanması gibi..) oluşturulması, H.pylori eradikasyonu oldukça önemlidir. Özellikle ileri yaş grubunda 2030 yılında kanser prevelansının %21 olacağı beklenmektedir (5). Bununla birlikte tedavinin önemli bir kolu olan onkolojistlerin HIV+ hasta tedavisinde deneyimlerinin az oluşu önemli bir sorundur. HIV+ kanser tanılı hastaların takip ve tedavileri için ayrı merkezler oluşturulabilir. Onkolojistler ve enfeksiyon hastalıkları hekimleri beraber bu hastaların takibini yapabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease and Control . A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis jirovecii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;31(23):305-307.

2. Kuşkucu M, Midilli K, Çelik G. Retrovirus Ailesi. HIV virüsü. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4th ed. (Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds.). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017:1634-1645.

3.World Health Data Platform /GHO /Themes. Published 2020. Accessed August 17, 2020. https://www.who.int/data/gho/data/themes/HIV-aids

4. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. HIV-AIDS İstatistik. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Accessed August 17, 2020. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/HIV-aids/HIV-aids-liste/HIV-aids-istatislik.html

5.World Health Organization, Data Platform. Accessed August 18, 2020. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

6. Marques M, Luz E, Leal M, et al. Neoplasms-associated deaths in HIV-1 infected and non-infected patients in Bahia, Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2018;54:133-136.

7. Gheorghiță V, Conea IF, Radu AMC, et al. Epidemiological trends and therapeutic challenges of malignancies in adult HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in a tertiary hospital from Romania: An observational retrospective study. *J Infect Public Health*. 2019;12(2):182-189.

8. Levine A. M. AIDS-related malignancies: the emerging epidemic. *Journal of the National Cancer Institute*.1993; *85*(17), 1382–1397.

9. Cobucci RNO, Lima PH, de Souza PC, et al. Assessing the impact of HAART on the incidence of defining and non-defining AIDS cancers among patients with HIV/AIDS: a systematic review. *J Infect Public Health* 2015;8:1–10.

10. Nagata N, Nishijima T, Niikura R, et al. Increased risk of non-AIDS-defining cancers in Asian HIV-infected patients: a long-term cohort study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1066.

11. Heron JE, Norman SM, Yoo J, et al. The prevalence and risk of non-infectious comorbidities in HIV-infected and non-HIV infected men attending general practice in Australia. *PLoS One*. 2019;14(10):223-224.

12. Global and Regional DATA, Regional HIV and AIDS statistics and features 2019 , UNAIDS DATA 2020:30 https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf.

13.Yıldırmak T. (2017,Mart). HIV Biyolojisi ve Patogenezi. Sözlü sunum, İstanbul.

14. Ergünay K. HIV:Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS.*4th

ed. (Ünal Serhat,Tümer Aygen,eds.). Bilimseltıp , Ankara, 2016:19-21.

15. Ulu A. (2018,Şubat). HIV Enfeksiyonu ve İmmun Sistem İlişkisi. Sözlü sunum, EKMUD Çukurova Günleri, Adana.

16. Díez-Fuertes F, De La Torre-Tarazona HE, Calonge E, et al. Transcriptome Sequencing of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Elite Controller-Long Term Non Progressors. *Sci Rep*. 2019;9(1):14265.

17. Andrade-Santos JL, Carvalho-Silva WHV, Coelho AVC, et al. IL18 gene polymorphism and its influence on CD4+ T-cell recovery in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Infect Genet Evol*. 2019;75:103997.

18. Carvalho-Silva, W., Andrade-Santos, J. L., Souto, F. O., Coelho, A., Crovella, S., & Guimarães, R. L. Immunological recovery failure in cART-treated HIV-positive patients is associated with reduced thymic output and RTE CD4+ T cell death by pyroptosis. *Journal of leukocyte biology*, 2020, *107*(1), 85–94.

19. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1029-1041.

20. Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:36-40.

21. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treat Res*. 2019;177:1-21.

22.da Silva Neto MM, Brites C, Borges ÁH. Cancer during HIV infection. *APMIS*. 2020;128(2):121-128.

23. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG, et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1668-1676.

24. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):13.

25. Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H, et al. Association of Immunosuppression and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia With Anal Cancer Risk in Persons Living With HIV in the United States and Canada. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1176-1185.

26. Shepherd L, Borges ÁH, Harvey R, et al. The extent of B-cell activation and dysfunction preceding lymphoma development in HIV-positive people. *HIV Med*. 2018;19(2):90-101.

27. Lundgren JD, Borges AH, Neaton JD. Serious Non-AIDS Conditions in HIV: Benefit of Early ART. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(2):162-171.

28. Dubrow R, Qin L, Lin H, et al. Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(4):382-390.

29. Borges _AH, Neuhaus J, Sharma S, et al. The effect of interrupted/deferred antiretroviral therapy on disease risk: A SMART and START combined analysis. *J Infect Dis* 2019;219:254–63.

30. Hern_andez-Ram_ırez RU, Qin L, Lin H, et al. Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. *Lancet HIV* 2019;6:240–249.

31. Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Differences in virological and immunological risk factors for non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:598–607.

32. Caccuri F, Muraro E, Gloghini A, et al. Lymphomagenic properties of a HIV p17 variant derived from a splenic marginal zone lymphoma occurred in a HIV-infected patient. *Hematol Oncol* 2019;37:176–184.

33. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010;201:1788–1795.

34. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1b inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833–1842.

35. Pérez PS, Romaniuk MA, Duette GA, et al. Extracellular vesicles and chronic inflammation during HIV infection. *J Extracell Vesicles*. 2019;8(1):1687275.

36. Grinspoon SK, Fitch KV, Overton ET, et al. Rationale and design of the randomized trial to prevent vascular events in HIV (REPRIEVE). *Am Heart J* 2019;212:23–35.

37. Politou M, Boti S, Androutsakos T, et al. Regulatory T Cell Counts and Development of Malignancy in Patients with HIV Infection. *Curr HIV Res*. 2020;18(3):201-209.

38. Chen L, Feng Z, Yue H, et al. Exosomes derived from HIV-1-infected cells promote growth and progression of cancer via HIV TAR RNA. *Nat Commun*. 2018;9(1):4585.

39. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795–807.

40. Chang E, MapaKShi SR, Mbang P, et al. Impact of protease inhibitors on HIV-associated Kaposi sarcoma incidence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79:141–8.

41. Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, et al. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D: A: D study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68:568–577.

42. Chao C, Leyden WA, Xu L, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* 2012;26:2223–2231.

43. Mbang PA, Kowalkowski MA, Amirian ES, et al. Association between time on protease inhibitors and the incidence of squamous cell carcinoma of the anus among U.S. male veterans. *PLoS ONE* 2015;10:1–15.

44. Kertmen N, Keskin Ö, Türker A. HIV/AIDS ve Kanser. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*. 4th ed. (Ünal S, Tümer A,eds). Bilimseltıp, Ankara, 2016:191-208.

45. Etemad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):505-517.

46. Kenneth M. Kaye. Kaposi's Sarcoma–Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of İnfectious Diseases* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2015: 1776-1782.

47. Dupin N. Update on oncogenesis and therapy for Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(2):122-128.

48.Chen L, Feng Z, Yuan G, et al. Human Immunodeficiency Virus-Associated Exosomes Promote Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection via the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Virol*. 2020;94(9):e01782-19.

49.Rivera-Soto R, Dissinger NJ, Damania B. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Viral Interleukin-6 Signaling Upregulates Integrin β3 Levels and Is Dependent on STAT3. *J Virol*. 2020;94(5):e01384-19.

50. Yoo SM, Lee MS. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus and Host Interaction by the Complement System. *Pathogens*. 2020;9(4):260.

51. Li D, Mosbruger T, Verma D, Swaminathan S. Complex Interactions between Cohesin and CTCF in Regulation of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Lytic Transcription. *J Virol*. 2020;94(2):e01279-19.

52. Pringle ES, Robinson CA, McCormick C. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Lytic Replication Interferes with mTORC1 Regulation of Autophagy and Viral Protein Synthesis. *J Virol*. 2019;93(21):e00854-19.

53. Tounouga DN, Kouotou EA, Nansseu JR, Zoung-Kanyi Bissek AC. Epidemiological and Clinical Patterns of Kaposi Sarcoma: A 16-Year Retrospective Cross-Sectional Study from Yaoundé, Cameroon. *Dermatology*. 2018;234(5-6):198-204.

54. Krown, SE, Metroka, C, Wernz, JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1989; 7:1201.

55. Letang E, Lewis JJ, Bower M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS*. 2013;27(10):1603-1613.

56. Ceccarelli M, Facciolà A, Taibi R, Pellicanò GF, Nunnari G, Venanzi Rullo E. The treatment of Kaposi's sarcoma: present and future options, a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(17):7488-7497.

57. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, et al. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. Am J Clin Dermatol 2001; 2:77.

58. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):119-126.

59.Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2019;134(17):1385-1394.

60. Li H, Chi X, Li R, Ouyang J, Chen Y. HIV-1-infected cell-derived exosomes promote the

growth and progression of cervical cancer. *Int J Biol Sci*. 2019;15(11):2438-2447.

61. Elliott T, Kohler RE, Monare B, et al. Performance of vaginal self-sampling for human papillomavirus testing among women living with HIV in Botswana. *Int J STD AIDS*. 2019;30(12):1169-1176.

62. Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1, HAART and cancer: A complex relationship. *Int J Cancer*. 2020;146(10):2666-2679.

63. Centers for Disease Control and Prevention. (2017). HIV Surveillance Report, 2016; 28. https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hivsurveillance.html

64. Spence AB, Levy ME, Monroe A, et al. Cancer Incidence and Cancer Screening Practices Among a Cohort of Persons Receiving HIV Care in Washington, DC. *J Community Health*. 2020;10.1007/s10900-020-00844-6.

65. Lee S, Lee SH, Lee JE, et al. Trends in Malignancies among Korean Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J Korean Med Sci*. 2017;32(9):1445-1450.

66. Yu S, Yu C, Li J, Liu S, Wang H, Deng M. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and Meta-analysis. *Virol J*. 2020;17(1):127.

67. Hepatit B virusu,Hepatit C virusu. *Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023*.Ankara.2018.https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi.TR.pdf

68. Senoğlu S, Yeslibağ Z, Karaosmanoğlu HK, et al. Prevalence of HBV/HCV Co-Infection and Associated Risk Factors in People Living with HIV. *Hepatıtıs Monthly*. 2020;4

69. Shepherd L, Borges Á, Ledergerber B, et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. *HIV Med*. 2016;17(8):590-600.

70. Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health*. 2016;16(1):878.

71. Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med*. 2012;13(3):172-181.

72. Karaosmanoğlu HK, Mete B, Gündüz A, et al. Late presentation among patients with human immunodeficiency virus infection in Turkey. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):229-234.

73. Mancuso P, Djuric O, Collini G, et al. Risk of cancer in individuals with alcohol and drug use disorders: a registry-based study in Reggio Emilia, Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(3):270-278.

74. Rihana N, Nanjappa S, Sullivan C, Velez AP, Tienchai N, Greene JN. Malignancy Trends in HIV-Infected Patients Over the Past 10 Years in a Single-Center Retrospective Observational Study in the United States. *Cancer Control*. 2018;25(1):1073274818797955.

75. Aydin OA, Gunduz A, Sargin F, et al. Prevalence and mortality of cancer among people living with HIV and AIDS patients: a large cohort study in Turkey. *East Mediterr Health J*. 2020;26(3):276-282.

76. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007;21(14):1957-1963.

77. Gheorghiță V, Conea IF, Radu AMC, et al. Epidemiological trends and therapeutic challenges of malignancies in adult HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in a tertiary hospital from Romania: An observational retrospective study. *J Infect Public Health*. 2019;12(2):182-189.

78. Horner MJ, Chasimpha S, Spoerri A, et al. High Cancer Burden Among Antiretroviral Therapy Users in Malawi: A Record Linkage Study of Observational Human Immunodeficiency Virus Cohorts and Cancer Registry Data. *Clin Infect Dis*. 2019;69(5):829-835.

79. Tounouga DN, Kouotou EA, Nansseu JR, Zoung-Kanyi Bissek AC. Epidemiological and Clinical Patterns of Kaposi Sarcoma: A 16-Year Retrospective Cross-Sectional Study from Yaoundé, Cameroon. *Dermatology*. 2018;234(5-6):198-204.

80. da Silva Nascimento J, Sérgio Ramos de Araújo P, Romão de Souza Júnior V, Lopes de Melo F, Sá Araújo Lins Carvalho D, Magalhães V. HIV-related lymphomas in adults served in the public health network: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16129.

81.Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf

82.Akciğer Kanseri ile Yaşamak. Akciğer Kanseri Risk Faktörleri. Sigara Kullanımı.*Türk Toraks Derneği.*Ankara.2013. https://toraks.org.tr/site/downloads/_oViXmXUZtZedU59

83.Türkiye'de Tütün Ürünleri Kullanımı. Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği.*Ankara.2014. https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/1656

84. Moussas GI, Papadopoulou AG. Substance abuse and cancer. *Psychiatriki*. 2017;28(3):234-241.

85. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*. 2014;28(4):453-465.

86. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al. Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2344-2350.

87. Suneja G, Boyer M, Yehia BR, et al. Cancer Treatment in Patients With HIV Infection and Non-AIDS-Defining Cancers: A Survey of US Oncologists. *J Oncol Pract*. 2015;11(3):380-387.

88. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1228-1235.

89. Marques M, Luz E, Leal M, et al. Neoplasms-associated deaths in HIV-1 infected and non-infected patients in Bahia, Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2018;54:133-136.

90. Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths attributable to cancer in the United States HIV population during 2001-2015. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1016.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel bilgiler

Adı soyadı: Yıldız Verdi

Doğum tarihi: 25.01.1988

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

E-posta adresi: yildiz_verdi@hotmail.com

Telefon: 05424157837

II-Eğitimi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2016-2020

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları 2015-2016

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,Aile Hekimliği 2013-2015

Akdeniz Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları 2013

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp, 2006-2012

Merzifon Anadolu Lisesi, 2002-2006

Merzifon Karamustafa Paşa İlköğretim Okulu, 1994-2002

III- Mesleki Deneyimi

Merzifon Karamustafa Paşa Devlet Hastanesi-Merzifon

Akdeniz Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları-Antalya

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,Aile Hekimliği-İstanbul

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-İstanbul

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, halen çalışıyor.

IV- Bilimsel Etkinlikler

<u>Katıldığı etkinlikler</u>

HIV/AIDS Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2016

BUHASDER Kongresi 2017

14.Ulusal Viral Hepatit Kongresi 2018

HIV/AIDS Kongresi 2018

KLİMİK Ulusal Kongresi 2019

Yayınlar

Gokhan Cetinkal , Betul Balaban Kocas , Ozgur Selim Ser , Hakan Kilci , Kudret Keskin , Safiye Nur Ozcan , Yildiz Verdi , Mustafa Ismet Zeren , Tolga Demir , Kadriye Kilickesmez (2020): Assessment of the Modified CHA2DS2VASc Risk Score in Predicting Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19.

Betul Balaban Kocas , Gokhan Cetinkal , Ozgur Selim Ser, Hakan Kilci , Kudret Keskin , Safiye Nur Ozcan , Yildiz Verdi , Mustafa Ismet Zeren , Kadriye Kilickesmez (2020): The relation between left ventricular global longitudinal strain and troponin levels in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia

Gokhan Cetinkal, Betul Balaban Kocas, Ozgur Selim Ser, Hakan Kilci, Suleyman Sezai Yildiz, Safiye Nur Celebi, Yildiz Verdi, Mustafa Altinay, Kadriye Kilickesmez (2020): The Association between Chronic Use of Renin–Angiotensin-Aldosterone System Blockers and in-Hospital Adverse Events among COVID-19 Patients with Hypertension

Posterler

Yıldız Verdi, Aziz Ahmad Hamidi, Fatih Yoldaş, Ahmet Murat Müslüman, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, İmmunokompetan hastada *Streptococcus intermedius*'a bağlı beyin apsesi, BUHASDER kongresi, 7. Tepecik Enfeksiyon Günleri, Kasım 2017

Yıldız Verdi, Dilek Yıldız Sevgi, Alper Gündüz, Emine Çelik, Ahsen Öncül, Ceren Atasoy, İsmet Zeren, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, Kliniğimizde Takip Edilen Akut Viral Hepatit Olgularının Epidemiyolojisi, 14.Ulusal Viral Hepatit Kongresi, Nisan 2018

Yıldız Verdi, Dilek Yıldız Sevgi, Banu Bayraktar, Alper Gündüz, Derya Özyiğitoğlu, Nuray Uzun, Ayşe Barış, İlyas Dökmetaş, HIV/AIDS tanılı hastada Mycobacterium szulgai enfeksiyonu, HIV/AIDS Kongresi, Kasım 2018