T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

İntrakraniyal Tutulumu Olan HIV ile Yaşayan Bireylerde Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Dr. Ece DEMİRKIRKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul – 2025

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

İntrakraniyal Tutulumu Olan HIV ile Yaşayan Bireylerde Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Dr. Ece DEMİRKIRKAN

Asistan Doktor
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

İstanbul – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle yolumu aydınlatan, her aşamada rehberlik eden, akademik vizyonunu ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Meliha Meriç Koç'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisiyle çalışmak, mesleki gelişimim açısından büyük bir ayrıcalık olmuştur.

Eğitimim süresince bilgi birikimlerinden faydalandığım, bana hem mesleki hem de insani anlamda katkıda bulunan tüm hocalarıma; Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nin uzman hekimlerine, mesai arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarına verdikleri destek için teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu zorlu süreçte de sevgi ve anlayışla yanımda olan aileme, varlıklarıyla bana güç verdikleri ve koşulsuz destekleriyle hep yanımda oldukları için minnettarım. Ayrıca, dostluklarıyla yanımda olan evcil hayvanlarım Lilie, Mia ve Kuki'ye teşekkür etmek isterim.

Tüm katkı sağlayanlara gönülden teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **2**

İÇİNDEKİLER **3**

TABLO LİSTESİ **4**

ŞEKİL LİSTESİ **5**

KISALTMALAR **6**

1. ÖZET/ABSTRACT **9**

2. GENEL BİLGİLER **15**

2.1. HIV Enfeksiyonunun Tanımı ve Epidemiyolojisi **15**

2.2. HIV'in Patogenezi **17**

2.3. HIV'in Yaşam Döngüsü **18**

2.4. HIV'in Bulaş Yolları **19**

2.5. HIV'in Klinik Seyri ve Evreleri **21**

2.6. HIV ve Nörolojik Tutulum **23**

3. HASTALAR VE YÖNTEM **38**

3.1. Çalışma Tipi ve Kapsamı **38**

3.2. Verilerin Toplanması **38**

3.3. İstatistiksel Analiz **39**

4. BULGULAR **40**

4.1. Tanımlayıcı Bulgular **33**

4.2. Morbidite ve mortalite verileri **48**

4.3. Mortalite için risk faktörlerinin analizleri **50**

5. TARTIŞMA **63**

6. SONUÇ **69**

7. KAYNAKÇA **70**

8. EKLER **81**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Centers for Disease Control (CDC) sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri **22**

Tablo 2: Demografik özelliklerin dağılımı **41**

Tablo 3: HIV RNA düzeyleri ve CD4 hücre sayıları **42**

Tablo 4: İntrakraniyal patolojiler ve ilişkili klinik tanı dağılımı **43**

Tablo 5: Hastaların BOS sonuçları **43**

Tablo 6: BOS örneklerinin mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler test sonuçları **44**

Tablo 7: İntrakraniyal tutuluma eşlik eden diğer fırsatçı enfeksiyonlar **45**

Tablo 8: Hastaların ART rejimleri **46**

Tablo 9: Klinik süreçlere ait zaman aralıkları **47**

Tablo 10: Prognoz özellikleri ve mortalite nedenleri **49**

Tablo 11: Mortalite için risk faktörlerinin ikili analiz sonuçları **52**

Tablo 12: Mortalite ile HIV-RNA ve CD4 sayısı ikili karşılaştırma sonuçları **53**

Tablo 13: Mortalite ile klinik süreçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi **54**

Tablo 14: Mortalite ile ART rejimi, IRIS gelişimi, Yoğun Bakım ihtiyacı arasındaki ilişkinin istatistiksel karşılaştırılması **55**

Tablo 15: İntrakraniyal tutulum nedenlerine göre mortalitenin karşılaştırılması **56**

Tablo 16: Mortaliteye etki eden faktörlerin lojistik regresyon ile değerlendirilmesi **58**

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HIV enfeksiyonu olan bireylerde merkezi sinir sistemi tutulumuna yol açan enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı etiyolojik nedenler **24**

Şekil 2: HIV olgularının yıllara göre dağılımı **42**

Şekil 3: İntrakraniyal Tutulumu Olan HIV Hastalarında Kaplan–Meier sağkalım eğrisi..... **48**

Şekil 4: Ölen hastalarda HIV RNA için ROC eğrisi..... **59**

Şekil 5: Ölen hastalarda CD4 için ROC eğrisi..... **60**

Şekil 6: CD4, HIV RNA ve İntrakraniyal Tutulumların Mortalite Üzerindeki Etkisine Yönelik ROC Eğrisi **62**

KISALTMALAR

Kısaltma	Açılımı
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome – Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ART	Antiretroviral Tedavi
BIC/FTC/TAF	Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA	Capsid Antigen (Kapsid Antijeni)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CD4	Cluster of Differentiation 4 – Yardımcı T lenfosit reseptörü
CI	Confidence Interval (Güven Aralığı)
CMV	Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CNS	Central Nervous System (Santral Sinir Sistemi)
CYBE	Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar
DHHS	Department of Health and Human Services (Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı)
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTG/TDF/3TC	Dolutegravir / Tenofovir Disoproksil Fumarat / Lamivudin
EBV	Epstein–Barr Virus

ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test
EACS	European AIDS Clinical Society (Avrupa AIDS Klinik Derneği)
FTA-ABS	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi)
HAD	HIV-Associated Dementia (HIV İlişkili Demans)
HBV	Hepatit B Virüsü
HAND	HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HIV İlişkili Nörokognitif Bozukluk)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
HT	Hipertansiyon
YB	Yoğun Bakım
IFA	Immunofluorescence Assay – İmmünofloresan Test
IRIS	İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuar Sendromu
JC Virus	John Cunningham Virus
LP	Lomber Ponksiyon
MRI / MR	Magnetic Resonance Imaging / Manyetik Rezonans
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NAT	Nükleik Asit Testi
PCR	Polymerase Chain Reaction – Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCP	Pneumocystis jirovecii pnömonisi

PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
RAL/TDF/FTC	Raltegavir / Tenofovir Disoproksil Fumarat / Emtrisitabin
RNA	Ribonükleik Asit
RT	Reverse Transcriptase – Ters Transkriptaz
SVO	Serebrovasküler Olay
TBC	Tüberküloz
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı)
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
WB	Western Blot
WHO	World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü

1. ÖZET

Amaç:

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, antiretroviral tedavi (ART) ile kontrol edilebilir bir hastalık hâline gelmiş olsa da tedavi edilmemiş ileri dönem hastalarda ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar hayatı tehdit etmektedir. HIV ile yaşayan bireylerde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu; tanı sürecini zorlaştırmakta, nörolojik işlev kaybına yol açmakta ve mortalite riski yüksek fırsatçı enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Kriptokok menenjiti başta olmak üzere intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonlar, düşük $CD4^+$ T lenfosit düzeylerinde belirgin mortalite artışıyla seyretmektedir.

Bu çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde intrakraniyal tutulumların sıklığının, etyolojik dağılımının ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi; $CD4^+$ T lenfosit düzeyi, HIV RNA düzeyi, antiretroviral tedavi (ART) kullanımı ve yoğun bakım gereksinimi gibi faktörlerin mortalite ile ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca sağkalım analizinin sonuçları incelenerek intrakraniyal tutulumu olan hastalarda ölüm zamanının dağılımının ortaya konulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem:

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 01.01.2021–31.12.2024 tarihleri arasında yatarak izlenen ve intrakraniyal tutulumu doğrulanan HIV ile yaşayan bireyler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya, 18 yaş üzerinde olan, HIV enfeksiyonu tanısı kesinleşmiş, klinik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleriyle intrakraniyal tutulum saptanan ve verilerine eksiksiz erişilebilen hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar bulguları, nörolojik tanılar, antiretroviral tedavi, IRIS gelişimi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite verileri kaydedildi. Hastaların ölüm zamanları Kaplan–Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Mortalite için risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla ikili (bivariate) analizler, çoklu değişken (lojistik regresyon) analizi ve ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 49 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 41,2 yıl olup %76'sı erkekti. En sık intrakraniyal tutulum toksoplazma ensefaliti (%36,7) idi; bunu nörosifiliz (%18,4) ve kriptokok menenjiti (%10,2) izledi. Genel mortalite oranı %32,7 olarak bulundu. Sağ kalan 33 hastanın 9'unda sekel geliştiği tespit edildi.

Sağkalım analizinde mortalitenin özellikle erken dönemde ortaya çıktığı gözlendi. İlk 30 günlük izlemde ölüm oranı diğer dönemlere göre daha yüksekti. Medyan sağkalım süresi 198 gün, ortalama sağkalım süresi 216 ± 113,6 gün olarak hesaplandı. Yüzüncü günden sonraki dönemde mortalite hızında azalma izlendi.

Mortalite için risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalarda, araştırılan birçok risk faktörü gibi INSTI temelli rejimler arasında mortalite farkı saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan kadın cinsiyet, yoğun bakım ihtiyacı ve kriptokok menenjiti değişkenleri ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde yoğun bakım ihtiyacının (OR = 0.180, %95 CI: 0.041–0.784) ve kriptokok menenjiti varlığının (OR = 6.400, %95 CI: 1.321–31.018) mortaliteyi arttıran birer risk faktörü olduğu saptandı. Ayrıca yapılan ROC analizinde; düşük CD4 hücre sayısı (<57,5 hücre/mm³) ve yüksek HIV RNA düzeylerinin (≥866.500 kopya/mL), kriptokok menenjiti gibi fırsatçı intrakraniyal enfeksiyonların varlığında mortalite riskini artırdığı bulundu.

Sonuç:

HIV ile yaşayan bireylerde intrakraniyal tutulum, morbidite ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Çalışmamızda özellikle kriptokok menenjiti varlığının ve yoğun bakım gereksiniminin mortalite açısından belirleyici risk faktörleri olduğu saptandı. Literatürde HIV ile ilişkili intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonlarda farklı antiretroviral rejimlerin mortalite üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda INSTI temelli rejimlerin mortaliteyi etkilemediğinin gösterilmesi literatüre katkı sağlaması açısından önemlidir.

Mortalitenin büyük ölçüde erken dönemde gerçekleşmesi, bu hastalarda klinik seyrin hızlı ilerleyebildiğini ve erken farkındalık ile erken tanısal değerlendirme süreçlerinin kritik önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler:

HIV, intrakraniyal tutulum, mortalite, risk faktörleri

ABSTRACT

Objective:

Human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a manageable chronic condition with the widespread availability of antiretroviral therapy (ART); however, neurological complications arising in untreated or advanced-stage patients remain life-threatening. Central nervous system (CNS) involvement in people living with HIV complicates the diagnostic process, contributes to progressive neurological dysfunction, and predisposes patients to opportunistic intracranial infections with high mortality risk. Intracranial opportunistic infections, particularly cryptococcal meningitis, are strongly associated with increased mortality in individuals with severely diminished $CD4^+$ T-lymphocyte counts.

This study aimed to evaluate the frequency, etiological distribution, and clinical characteristics of intracranial involvement in individuals living with HIV, and to investigate the association between mortality and factors such as $CD4^+$ T-lymphocyte levels, HIV RNA load, ART use, and the need for intensive care. In addition, survival analysis was performed to describe the temporal distribution of mortality among patients presenting with intracranial pathology.

Materials and Methods:

Individuals living with HIV who were hospitalized and diagnosed with intracranial involvement at the Infectious Diseases Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between 1 January 2021 and 31 December 2024 were retrospectively evaluated. The study included patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis of HIV infection, evidence of intracranial pathology based on clinical findings, laboratory results, or neuroimaging, and complete availability of medical records. Demographic characteristics, laboratory parameters, neurological diagnoses, antiretroviral therapy (ART) history, development of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), need for intensive care, and mortality outcomes were recorded.

Time to death was assessed using Kaplan–Meier survival analysis. To determine risk factors associated with mortality, bivariate analyses, multivariable logistic regression modeling, and receiver operating characteristic (ROC) analysis were performed. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results:

A total of 49 patients who met the inclusion criteria were enrolled in the study. The mean age was 41.2 years, and 76% of the cohort were male. The most common intracranial pathology was toxoplasma encephalitis (36.7%), followed by neurosyphilis (18.4%) and cryptococcal meningitis (10.2%). The overall mortality rate was 32.7%. Among the 33 survivors, neurological sequelae were identified in 9 individuals.

Survival analysis showed that mortality occurred predominantly during the early phase of follow-up. The first 30 days after presentation exhibited a markedly higher risk of death compared with subsequent periods. The median survival time was 198 days, and the mean survival time was 216 ± 113.6 days. A decline in mortality rate was observed after approximately day 100.

Bivariate analyses demonstrated no significant difference in mortality between integrase strand transfer inhibitor (INSTI)–based antiretroviral regimens, similar to many other investigated risk factors. Variables that showed statistical significance—female sex, need for intensive care, and presence of cryptococcal meningitis—were entered into the multivariable logistic regression model. Logistic regression revealed that intensive care requirement (OR: 0.180, 95% CI: 0.041–0.784) and cryptococcal meningitis (OR: 6.400, 95% CI: 1.321–31.018) were independent predictors of mortality.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis further demonstrated that a low $CD4^+$ T-cell count (<57.5 cells/mm^3) and high HIV RNA levels ($\geq$866,500 copies/mL) were associated with an increased risk of death in patients with intracranial opportunistic infections such as cryptococcal meningitis.

Conclusion:

Intracranial involvement in individuals living with HIV is associated with substantial morbidity and a high risk of mortality. In this study, the presence of cryptococcal meningitis and the need for intensive care emerged as the most significant predictors of death. Evidence directly comparing the impact of different antiretroviral therapy regimens on mortality in HIV-related intracranial opportunistic infections remains limited in literature. The finding that INSTI-based regimens did not influence mortality in our cohort provides a noteworthy contribution to the existing body of knowledge.

The observation that most deaths occurred during the early phase of follow-up underscores the rapid clinical deterioration that can occur in these patients. This highlights the critical importance of early clinical recognition, prompt diagnostic evaluation, and timely initiation of appropriate therapeutic strategies to improve outcomes.

Keywords:

HIV, intracranial involvement, mortality, risk factors

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HIV Enfeksiyonunun Tanımı ve Epidemiyolojisi

İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV), retrovirüs ailesinin Lentivirus cinsine ait olup, konak hücredeki $CD4^+$ T lenfositlerini hedef alarak hücresel bağışıklığın baskılanmasına yol açar (1). Bu süreç sonucunda bağışıklık sistemi zayıflar ve birey, fırsatçı enfeksiyonlara veya AIDS'e (acquired immunodeficiency syndrome) bağlı komplikasyonlara yatkın hale gelir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) verilerine göre, 2024 yılı sonu itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 40,8 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (3,4).

HIV epidemiyolojisinin kontrol altına alınmasına yönelik küresel stratejik yaklaşımın ilk adımı, Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) tarafından 2014 yılında tanımlanan "90-90-90" hedefleri ile atılmıştır (5). Bu hedefler, HIV ile yaşayan bireylerin %90'ının tanı almasını, tanı alanların %90'ının tedaviye erişmesini ve tedavi alanların %90'ında viral baskılanmanın sağlanmasını amaçlamıştır (6,7).

Yeni HIV enfeksiyonu sayısı, 1995 yılında bildirilen 3,3 milyon düzeyinden, 2020 yılı itibarıyla yaklaşık 1,5 milyon düzeyine gerilemiştir; ancak bu düşüş global ölçekte istenen seviyede olmamıştır (4,5). Bu nedenle, UNAIDS 2020 yılında "95-95-95" hedeflerini tanımlayarak 2030 yılına kadar AIDS epidemisini sona erdirme vizyonunu ortaya koymuştur; 2021 yılında ise bu hedeflere ayrımcılık ve damgalanmanın %95 oranında azaltılmasını amaçlayan dördüncü hedef eklenmiştir (6,8).

En son yayımlanan UNAIDS verilerine göre, dünya genelinde HIV ile yaşayan bireylerin sayısı yaklaşık 39,9 milyon olarak tahmin edilmektedir. Yeni tanı alan HIV enfeksiyonu vakası ise yaklaşık 1,3 milyon düzeyindedir. Küresel ölçekte HIV ile yaşayan bireylerin %86'sının enfeksiyonunun farkında olduğu, %77'sinin tedavi aldığı ve %71'inde viral baskı sağlandığı bildirilmiştir (3,6). Bu gelişmeler sonucunda, AIDS ilişkili mortalitede yaklaşık %60 oranında azalma sağlanmıştır (4).

Türkiye özelinde, ilk HIV enfeksiyonu olgusu 1985 yılında bildirilmiş olup, 2024 yılı itibarıyla resmi kayıtlara 45.835 HIV pozitif olgu geçmiştir (9). Türkiye'de HIV insidansı, tanı ve tedaviye erişimin artmasıyla birlikte yıllar içinde kademeli olarak yükselmiş olsa da HIV/AIDS'e bağlı mortalite oranları dünya ortalamasına kıyasla düşük seyretmektedir. Bu durum, erken tanı oranlarındaki artış, antiretroviral tedaviye (ART) erişimin yaygınlaşması ve ulusal düzeyde yürütülen önleme stratejileriyle ilişkilendirilmektedir (9,10).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı (2019–2024), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı'nın (UNAIDS) küresel hedefleriyle uyumlu bir biçimde hazırlanmıştır (9). Bu program, HIV ile yaşayan bireylerde tanı, tedavi, bakım ve destek hizmetlerine erişimi artırmayı, yeni enfeksiyonları azaltmayı ve HIV ile ilişkili damgalama–ayrımcılıkla mücadele etmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, test–tedavi–bakım zincirinin güçlendirilmesi ve risk gruplarında farkındalığın artırılmasıyla, UNAIDS'in "95-95-95" stratejisine paralel biçimde HIV enfeksiyonunun 2030 yılına kadar halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması hedeflenmiştir (4,6,9).

Bu gelişmeler, Türkiye'de HIV'in günümüzde kontrol edilebilir bir kronik enfeksiyon haline geldiğini ve küresel HIV yanıtının ulusal düzeyde sürdürülebilir politikalarla desteklendiğini göstermektedir (4,9).

2.2 HIV'in Patogenezi

Mikrobiyolojik Özellikleri:

İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV), pozitif polariteli tek iplikli ve birbirine benzer uzunlukta iki RNA zincirinden oluşan bir genoma sahiptir. Genom, p15 proteini ve revers transkriptaz enzimi ile virüsün çekirdek bölgesinde yer alır. En içteki bu genomik yapı, ikozahedral simetri gösteren bir nükleokapsid tarafından çevrelenmiştir. Nükleokapsidin dışında p17 proteiniyle oluşturulmuş bir ara membran ve en dışta gp120 ile gp41 glikoproteinlerinden oluşan lipid zarf tabakası bulunur. Bu katmanların tümü birlikte virüsün "çekirdek" yapısını oluşturur (11,12).

HIV zarfı, konak hücrelere tutunma ve enfeksiyonun başlatılmasında önemli rol oynar. Gp120 glikoproteini, konak hücre yüzeyindeki CD4 reseptörleri ve kemokin koreseptörleri (CCR5 veya CXCR4) ile etkileşerek virüsün hücreye girişini başlatır. Gp41 ise viral zarf ile konak hücre membranının füzyonunu sağlayarak viral genomun hücre içerisine geçmesine aracılık eder. Bu zarf glikoproteinleri aynı zamanda konak bağışıklık yanıtının başlıca hedefleridir (13).

HIV genomu, üç ana yapısal gen olan gag, pol ve env genlerini içerir. Gag geni virüsün kapsid ve matriks proteinlerinin sentezinden sorumludur. Pol geni revers transkriptaz, proteaz ve integraz enzimlerini kodlayarak virüsün replikasyon döngüsünde görev alır, env geni ise gp120 ve gp41 glikoproteinlerini kodlayarak viral zarfta yer alan yüzey antijenlerinin sentezini sağlar. Bu temel genlerin yanı sıra, tat, rev, nef, vif, vpu ve vpr gibi altı adet düzenleyici ve aksesuar gen, viral replikasyonun etkinliğini artırır ve konak bağışıklık yanıtının baskılanmasında rol oynar (12,14).

HIV, sahip olduğu revers transkriptaz enzimi aracılığıyla RNA genomunu çift sarmallı DNA'ya dönüştürür ve bu DNA, integraz enzimi aracılığıyla konak hücre kromozomuna entegre edilir. Bu süreç, virüsün konak hücre içinde latent veya aktif olarak kalabilmesine olanak tanır ve enfeksiyonun kronikleşmesinin temelini oluşturur (11,12).

2.3. HIV Yaşam Döngüsü

2.3.1. Hedef Hücre Tanıma ve Bağlanma

HIV enfeksiyonu, virüsün $CD4^+$ T lenfositlerini tanımasıyla başlar. Virüs CD4 reseptörüne bağlanarak hedef hücre ile ilk teması sağlar. Bu bağlanma, giriş sürecinin başlangıç adımını oluşturur (11,12).

2.3.2. Koreseptör Etkileşimi ve Giriş Hazırlığı

CD4 reseptörüne bağlanmayı takiben HIV, CCR5 veya CXCR4 koreseptörleri ile etkileşir. Bu koreseptörler virüsün hücre zarından içeri geçişini kolaylaştırır (11,13).

2.3.3. Hücre Zarının Füzyonu ve Viral Salınım

Koreseptör etkileşimi sonrası viral zarf hücre zarı ile kaynaşır ve viral kapsid sitoplazmaya girer. Bu aşamada kapsid açılır ve viral RNA ile enzimler serbestleşir (12,14).

2.3.4. Ters Transkripsiyon

Sitoplazmaya giren tek iplikli HIV RNA'sı, ters transkriptaz enzimi tarafından çift sarmallı DNA'ya dönüştürülür. Bu işlem, virüsün konak genomuna entegre olabilmesi için gereklidir (11,14).

2.3.5. Entegrasyon

Oluşan viral DNA, integrase enzimi aracılığıyla konak hücre genomuna entegre edilir. Entegrasyon, HIV'in hücre içinde latent olarak uzun süre kalmasını sağlar (12,14).

2.3.6. Viral Genlerin Aktivasyonu ve Protein Sentezi

Proviral DNA hücresel sinyallerle aktive olduğunda viral RNA sentezlenir. Hücre translasyon mekanizmaları kullanılarak viral proteinler üretilir (14,15).

2.3.7. Montaj ve Olgunlaşmamış Virüs Oluşumu

Üretilen viral RNA ve proteinler sitoplazmada bir araya gelerek olgunlaşmamış virüs partiküllerini oluşturur (11,15).

2.3.8. Tomurcuklanma (Budding) ve Olgunlaşma

Oluşan virüs partikülleri hücre zarından tomurcuklanarak ayrılır. Viral proteaz enzimi, yapısal proteinleri işleyerek virüsün enfektif hale gelmesini sağlar (12,15).

2.4. HIV'in Bulaş Yolları

HIV enfeksiyonu, virüsün konak organizmaya girdikten sonra bağışıklık sistemini hedef alarak progresif immün yetmezliğe yol açmasıyla karakterize bir klinik tablodur. Virüsün bulaşma yolları hem bireysel davranışsal faktörlere hem de toplumsal koşullara bağlı olarak çeşitlenir.

2.4.1. Cinsel Temas

HIV'in en yaygın bulaş yolu, korunmasız cinsel ilişkidir. Özellikle anal seks, HIV bulaşma yolu açısından en yüksek risk taşıyan davranışlardan biridir; bu, rektumun ince mukozası ve yüksek viral yük taşıyan semen nedeniyle bulaş riskinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Dünya genelinde, HIV pozitif bireylerin %60'ından fazlası, MSM (erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler) grubuna aittir. Bu grup, HIV ile enfekte olma açısından genel nüfusa göre 28 kat daha yüksek risk taşımaktadır (16).

2.4.2. Kan ve Kan Ürünleriyle Temas

Enfekte kan veya kan ürünleriyle doğrudan temas, HIV'in bulaşmasında önemli bir yol olarak kabul edilir. Özellikle ortak enjektör kullanımı, steril olmayan tıbbi malzemeler veya kan transfüzyonları yoluyla virüsün geçişi mümkündür. Bu nedenle, güvenli enjeksiyon teknikleri ve kan ürünlerinin güvenliği, HIV'in yayılmasının önlenmesinde kritik öneme sahiptir (17).

Sağlık çalışanları, iğne batması veya kesici-delici alet yaralanmaları gibi mesleki maruziyetler nedeniyle HIV bulaş riski taşır. Bu tür maruziyetler, özellikle gelişmekte olan bölgelerde sağlık altyapısının yetersiz olduğu durumlarda daha belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve güvenli enjeksiyon uygulamaları, sağlık çalışanlarının korunmasında temel önlemler arasındadır (18).

2.4.3. Dikey Bulaş (Anne-Çocuk)

HIV pozitif bir annenin gebelik, doğum veya emzirme sırasında bebeğine virüsü geçirmesi, dikey bulaş olarak adlandırılır. Bu yol, gelişmekte olan ülkelerde HIV'in yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, antiretroviral tedavi (ART) kullanımı ve doğum öncesi bakımın iyileştirilmesi ile bu risk önemli ölçüde azaltılabilir (19).

2.4.4. HIV Bulaşma Riskini Arttıran Faktörler

HIV bulaşma riskini artıran diğer faktörler arasında, HIV ile enfekte bireylerle korunmasız

cinsel ilişki, çoklu cinsel partner, diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların (CYBE) varlığı ve HIV pozitif bireylerin tedaviye erişimdeki zorluklar yer almaktadır. Ayrıca, toplumsal damgalanma, homofobi ve sağlık hizmetlerine erişimdeki engeller, MSM ve diğer risk gruplarının HIV ile enfekte olma oranlarını artırmaktadır.

2.5. HIV'in Klinik Seyri ve Evreleri

HIV Enfeksiyonunun Klinik Evreleri

HIV enfeksiyonu, immün sistem üzerindeki progresif etkileri sonucunda farklı klinik evrelerden geçer. Bu evreler, hastalığın doğal seyrini anlamak ve uygun tedavi stratejilerini belirlemek açısından önemlidir. Genel olarak üç ana klinik evre tanımlanmaktadır:

2.5.1. Akut HIV Enfeksiyonu (Primer HIV enfeksiyonu):

Bulaşmayı takiben genellikle 2–6 hafta içerisinde ortaya çıkar. Bu dönemde yüksek viremi ve hızlı CD4+ T hücre kaybı gözlenir. Klinik olarak grip veya mononükleoz benzeri semptomlarla (ateş, farenjit, lenfadenopati, miyalji, artralji, cilt döküntüleri, gece terlemesi) kendini gösterebilir. Hastaların yaklaşık %40–90'ında semptomatik seyir gözlenirken, asemptomatik olgular da mevcuttur. Bu evre aynı zamanda yüksek bulaştırıcılık dönemi olarak kabul edilmektedir (20,21).

2.5.2. Kronik Asemptomatik (Klinik Latent) Evre:

Akut dönemden sonra viremi daha düşük seviyelerde seyretmeye başlar, ancak viral replikasyon devam etmektedir. Bu evrede belirgin klinik semptomlar olmayabilir. Ortalama 8–10 yıl sürebilen bu dönemde, immün sistem kademeli olarak zayıflar ve CD4+ T hücre sayısında yavaş fakat sürekli bir düşüş meydana gelir (22). Kronik evrede, bazı hastalarda persistan lenfadenopati veya hafif immün yetmezlik bulguları (ağızda kandidiyazis, herpes zoster reaktivasyonu) görülebilir (23).

2.5.3. İleri Evre HIV Enfeksiyonu (AIDS):

Hastalığın en ağır evresidir. Tanı için iki temel kriterden biri yeterlidir:

- CD4+ T lenfosit sayısının <200/mm³ olması
- AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon veya malignitelerden birinin gelişmesi

Bu dönemde sık görülen fırsatçı enfeksiyonlar arasında *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, tüberküloz, kandidiyazis, kriptokok menenjiti, sitomegalovirüs retiniti ve toksoplazmoz yer alır. Ayrıca Kaposi sarkomu ve primer santral sinir sistemi lenfoması gibi HIV ile ilişkili maligniteler de görülebilir. AIDS evresi, tedavi edilmezse yüksek mortaliteyle seyreden klinik tablodur (24).

Kategori A	Kategori B	Kategori C (AIDS Tanımlayan Hastalıklar)
• Asemptomatik HIV enfeksiyonu	• Basiller anjiyomatoz	• Özofageal veya pulmoner kandidiyazis
• Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu	• Pelvik enfeksiyon (tubooveryan apse dâhil)	• Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP)
• Persistan jeneralize lenfadenopati	• Tekrarlayan veya çoklu dermatomu tutan herpes zoster	• Ekstrapulmoner tüberküloz
	• Kronik (>1 ay) veya dirençli vulvovajinal kandidiyazis	• Kaposi sarkomu
	• Orofaringeal kandidiyazis	• Mycobacterium avium complex enfeksiyonu
	• Oral kıllı lökoplaki	• Kriptokok menenjiti
	• Servikal displazi veya in-situ karsinom	• Toksoplazma ensefaliti
	• Periferik nöropati	• Progressif multifokal lökoensefalopati (PML)
		• HIV ile ilişkili ensefalopati
		• İnvaziv serviks karsinomu
		• Tükenmişlik (wasting) sendromu

Tablo 1: Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri (21)

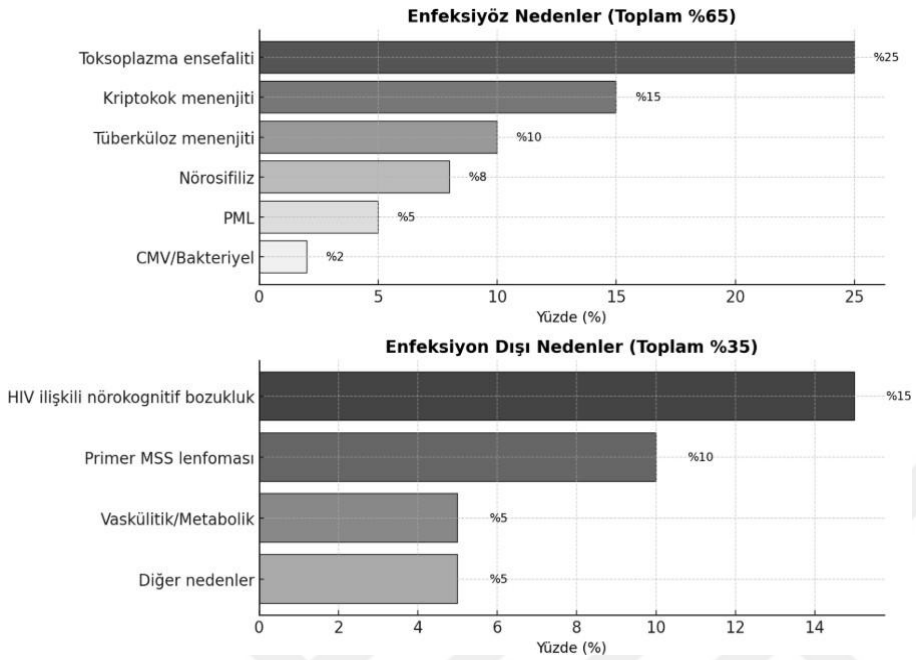
2.6. HIV ve Nörolojik Tutulum

HIV enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde hem doğrudan viral etkiler hem de immün yetmezliğe bağlı sekonder mekanizmalar aracılığıyla nörolojik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Virüsün MSS'ye erken dönemde penetre olması, nöroinflamatuar süreçlerin başlamasına ve ilerleyen dönemde immünsüpresyona sekonder fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar (25).

Yüksek etkili antiretroviral tedavinin (HAART) yaygınlaşmasıyla birlikte HIV'e bağlı nörolojik komplikasyonların seyri ve epidemiyolojisi önemli ölçüde değişmiştir. Bununla birlikte, klinik spektrum büyük oranda sabit kalmış; yalnızca etken dağılımında farklılıklar ortaya çıkmıştır. Günümüzde HIV ile ilişkili santral sinir sistemi tutulumları, enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenlerden oluşan iki ana grup altında değerlendirilmektedir (26,27).

Enfeksiyöz nedenler arasında Toksoplazma ensefaliti, Kriptokok menenjiti, Tüberküloz menenjiti, Nörosifiliz ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları yer almakta olup, bu grup tüm nörolojik olguların yaklaşık %60–65'ini oluşturmaktadır. Enfeksiyon dışı nedenler arasında ise HIV ilişkili nörokognitif bozukluk (HAND), primer MSS lenfoması, vaskülitik/metabolik nedenler ve diğer non-enfeksiyöz patolojiler yer almakta, bunlar toplam olguların yaklaşık %30–40'ını temsil etmektedir (28,29). Bu dağılım, HIV ile ilişkili nörolojik tutulumların günümüzde de ciddi bir morbidite nedeni olduğunu, aynı zamanda klinik yönetimde nöroloji, enfeksiyon hastalıkları ve radyoloji branşlarını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğini göstermektedir.

Küresel veriler, HIV ile enfekte bireylerin %20–50'inde yaşamları boyunca en az bir nörolojik komplikasyon geliştiğini ve olguların %10–20'sinde bu komplikasyonların HIV enfeksiyonunun ilk klinik bulgusu olabileceğini göstermektedir (30,31). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve UNAIDS verilerine göre, HIV ile yaşayan bireylerde santral sinir sistemi tutulumuna bağlı mortalite oranı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, fırsatçı MSS enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranları bazı serilerde %13–78 arasında değişmektedir (32). Bu durum, erken tanı, güçlü virolojik baskı ve düzenli ART takibinin nörolojik prognoz açısından belirleyici olduğunu göstermektedir.



Şekil 1: HIV enfeksiyonu olan bireylerde merkezi sinir sistemi tutulumuna yol açan enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı etiyolojik nedenler *

*Literatürde bildirilen yaklaşık oranları göstermektedir (24,25,28).

2.6.1. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunun DHHS Rehberine Göre Sınıflandırılması

HIV enfeksiyonu, merkezi sinir sistemini (MSS) hem doğrudan nörotropik etkilerle hem de bağışıklık sisteminin baskılanmasına bağlı sekonder mekanizmalar aracılığıyla etkileyebilir. DHHS kılavuzuna göre, HIV ile ilişkili MSS tutulumları üç ana grupta değerlendirilmektedir. İlk grup, virüsün doğrudan etkisine bağlı olarak gelişen HIV ilişkili nörolojik bozuklukları (HIV ilişkili nörokognitif bozukluk (HAND), HIV ensefaliti, HIV ilişkili miyelopati ve periferik nöropatiler) içermektedir. İkinci grup, immün yetmezlik zemininde gelişen fırsatçı MSS enfeksiyonlarını kapsamaktadır; bunlar arasında Toxoplasma gondii ensefaliti, Cryptococcus neoformans menenjiti, santral sinir sistemi tüberkülozu, nörosifiliz ve sitomegalovirüs (CMV) ensefaliti yer almaktadır. Üçüncü grup ise HIV ile ilişkili neoplazmalar ve diğer nörolojik komplikasyonları içermekte olup, primer santral sinir sistemi lenfoması, AIDS ilişkili vaskülit, nörovasküler olaylar ve metabolik nedenlerle ortaya çıkan tablolar bu kapsamda değerlendirilmektedir.

DHHS rehberine göre sınıflama aşağıdaki gibidir:

2.6.2. HIV İlişkili Merkezi Sinir Sistemi Tutulumları

2.6.2.1. HIV İlişkili Nörokognitif Bozukluk (HAND)

HIV ilişkili nörokognitif bozukluk (HAND), HIV enfeksiyonunun doğrudan merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki nörotoksik etkileri sonucu ortaya çıkan, bilişsel, motor ve davranışsal işlevlerde bozulmalarla seyreden heterojen bir klinik tablodur.

Yapılan çalışmalar, HIV ile yaşayan bireylerde HAND prevalansının %42,6 civarında olduğunu göstermektedir; bu oran, antiretroviral tedavi (ART) döneminde belirgin biçimde azalmış olsa da tamamen ortadan kalkmamıştır (33).

Patogenez, HIV'in monositler aracılığıyla MSS'ye erken dönemde girişi ve burada mikroglia ve astrositleri enfekte etmesi ile başlar. Bu süreç, özellikle frontal-subkortikal alanları etkileyerek bilişsel yavaşlama ve motor koordinasyon kaybına neden olur (34,35).

Klinik bulgular, bilişsel yavaşlama, dikkat azalması, unutkanlık, depresif semptomlar, yürüme bozukluğu, ince motor koordinasyon kaybı ve karar verme güçlüğü şeklindedir. Nöropsikolojik testler (International HIV Dementia Scale – IHDS, Montreal Cognitive Assessment – MoCA) tanıda temel rol oynar (36).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları genellikle diffüz beyaz cevher sinyal artışları ve kortikal atrofi şeklindedir (37).

Tedavi, öncelikle erken ve etkin ART başlanması ile enfeksiyonun MSS'deki viral replikasyonunun baskılanmasına dayanır (38).

Prognoz, erken ART başlanmasıyla belirgin biçimde iyileşmiştir; ancak hastaların yaklaşık %30–40'ında kalıcı bilişsel defisitler devam etmektedir. Bu durum, HIV'in kronik inflamatuvar etkisinin uzun dönemli nörodejeneratif süreçleri tetikleyebileceğini düşündürmektedir (33,38).

2.6.2.2. HIV Ensefaliti

HIV'in merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan etkileriyle ortaya çıkan subakut, ilerleyici bir inflamatuar süreçtir. Patogenezde, HIV'in monosit/makrofaj sistemini enfekte etmesi, ardından mikroglial aktivasyon ve miyelin kaybı ile karakterize diffüz ensefalopati gelişimi söz konusudur (39,40). Bu tablo genellikle ileri immün yetmezlik döneminde, $CD4^+$ T hücre sayısı $<200/mm^3$ olduğunda ortaya çıkar.

Klinik bulgular; progresif hafıza bozukluğu, psikomotor yavaşlama, dikkat dağınıklığı, apatik davranış, denge bozukluğu ve motor becerilerde azalma şeklindedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde inkontinans, konuşma bozuklukları ve demans benzeri sendromlar gelişebilir.

Tanı, klinik ve nörogörüntüleme bulgularının bütüncül değerlendirilmesiyle konur. MRG genellikle beyaz cevherde diffüz hiperintens lezyonlar ve kortikal atrofi gösterir. BOS incelemesinde çoğunlukla belirgin bir bulgu saptanmaz; ancak HIV RNA düzeyi yüksek bulunur (40,42).

Tedavi, esas olarak etkili ART başlanması ile merkezi sinir sistemindeki viral replikasyonun baskılanmasına dayanır. ART ile birlikte nöroinflamasyonun gerilemesi ve kognitif fonksiyonlarda kısmi düzelme sağlanabilir. Ancak ileri evre HIV ensefalitinde kalıcı nörolojik sekel gelişimi sık görülür.

Prognoz, ART'nin erken başlatıldığı hastalarda belirgin biçimde iyileşmiştir; ART öncesi dönemde 6 ay içinde ölüm oranı %80'in üzerindeyken, ART sonrası dönemde bu oran %20'nin altına düşmüştür (42,43).

2.6.3. Fırsatçı Merkezi Sinir Sistemi Tutulumları:

HIV enfeksiyonunun ilerleyen dönemlerinde, immunsupresyona sekonder enfeksiyonlar ortaya çıkabilir:

2.6.3.1. Toksoplazma ensefaliti

Toksoplazma ensefaliti (TE), ileri evre HIV enfeksiyonu olan bireylerde en sık görülen fırsatçı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarından biridir ve yüksek mortaliteyle seyredebilir. *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu bu enfeksiyon, genellikle latent dokulardaki kistlerin reaktivasyonu sonucunda gelişir.

Güncel kılavuzlara göre, $CD4^+$ T lenfosit sayısının <100 hücre/mm^3 olması belirgin risk faktörüdür (43).

HAART öncesi dönemde HIV ile yaşayan hastalarda TE insidansı %25–40 arasında bildirilmişken, ART'nin yaygınlaşmasıyla bu oran %3–10 seviyelerine gerilemiştir (45,46).

Klinik bulgular çoğunlukla subakut seyirlidir ve baş ağrısı, ateş, konfüzyon, fokal nörolojik defisitler (hemiparezi) ve nöbetlerle kendini gösterir. Bilinç bulanıklığı ve davranış değişiklikleri de sık gözlenen semptomlardandır (46).

Görüntüleme yöntemleri tanıda kritik öneme sahiptir. Kontrastlı manyetik rezonans görüntülemede (MRG) tipik olarak çoklu, halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar, çevresel ödem ve kitle etkisi izlenir. Lezyonlar sıklıkla bazal gangliyonlar, talamus ve kortikomedüller bileşke bölgelerinde lokalizedir (48).

Tanı, klinik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konur. Serolojik olarak anti-Toxoplasma IgG pozitifliği tanıyı desteklerken; BOS Toxoplasma PCR testinin duyarlılığı sınırlıdır ancak spesifitesi yüksektir (47).

Ayırıcı tanıda özellikle primer santral sinir sistemi lenfoması akılda tutulmalıdır. Bu ayrımda MRG'de lezyonların yerleşim paterni ve PET/BT'de FDG tutulum farklılıkları yardımcı olur (48). Patolojik örnekleme de gerekebilir.

Tedavi olabildiğince erken başlanmalıdır. Standart tedavi kombinasyonu: pirimetamin + sülfadiazin + folinik asit (leukovorin) şeklindedir (46).
Sülfadiazin intoleransı veya temin edilememe durumunda pirimetamin + klindamisin kombinasyonu önerilir (46).

Tedavi süresi genellikle en az 6 hafta olup, klinik ve radyolojik yanıt durumuna göre uzatılabilir. İdame tedavisi, $CD4^+$ T hücre sayısı 200 hücre/mm^3'ün üzerine çıkana kadar sürdürülmelidir. EACS'ın 2024 yılında yayınlamış olduğu güncel rehberine göre (v12.1), mümkünse ART tedavisine eş zamanlı başlanması önerilmektedir (43).

Erken tanı ve uygun tedavi, mortalite ve nüks oranlarını anlamlı düzeyde azaltmaktadır; uygun tedavi alan olgularda mortalite oranı %10'un altına düşmüştür (46,48).

2.6.3.2. Kriptokok Menenjiti:

Cryptococcus neoformans'ın neden olduğu kriptokok menenjiti, ileri evre HIV enfeksiyonu olan bireylerde gelişen en yaygın fırsatçı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarından biridir. HIV ile yaşayan kişilerde bu enfeksiyonun yıllık insidansı yaklaşık %3–7 arasında bildirilmekte olup $CD4^+$ T lenfosit sayısının 50 hücre/mm^3'ün altına düşmesi önemli bir risk faktörüdür (49,50).

Küresel ölçekte yılda yaklaşık 220 000 yeni olgu ve 180 000 ölüm ile seyretmektedir; bu yönüyle HIV'e bağlı mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir (49).

Klinik bulgular, genellikle sinsi başlangıçlıdır ve baş ağrısı, ateş, bulantı, kusma, fotofobi, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı ile karakterizedir. Hastalarda kafa içi basınç artışı sık görülür ve tedavi edilmezse hızla komaya ilerleyebilir (50).

Nörolojik semptomların özgül olmaması nedeniyle, erken tanı çoğu kez gecikir. Beyin MRG'de leptomeningeal tutulum, bazal sisternalarda kontrastlanma ve bazen parankimal "kriptokokom" lezyonları saptanabilir (51).

Tanı, genellikle beyin omurilik sıvısında (BOS) yapılan kriptokokal antijen (CrAg) testi ile konur; bu testin duyarlılığı %99'a yakındır. BOS kültürü ve mürekkep preparatı (India ink) incelemesi de tanıya yardımcıdır, ancak antijen testine kıyasla daha düşük duyarlılığa sahiptir (49,50).

Tedavi, üç basamaklı bir yaklaşımla yürütülür: indüksiyon, konsolidasyon ve idame (sürdürme) evreleri. İndüksiyon fazında, lipid formülasyonu tercih edilen amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonu önerilir; bu evre genellikle en az 2 hafta sürer. Flusitozinin temin edilemediği durumlarda yüksek doz flukonazol (800–1200 mg/gün) kullanılabilir (52). Konsolidasyon tedavisinde flukonazol 400–800 mg/gün oral olarak 8 hafta süreyle uygulanır. İdame fazında ise 200 mg/gün flukonazol tedavisi, $CD4^+$ T hücre sayısı 100 hücre/mm^3'ün üzerine çıkana kadar sürdürülür (52,53).

EACS'ın 2024 yılında yayınlamış olduğu rehbere göre (v12.1), ART başlatılması önerilmekle birlikte, immün yeniden yapılanma inflamatuar sendromu (IRIS) riskini azaltmak için 4–6 hafta ertelenmesi tavsiye edilmektedir (53).

Tedavi süresince intrakraniyal basınç dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde tekrarlayan lomber ponksiyonlar uygulanmalıdır. Amfoterisin B'ye bağlı nefrotoksisite ve flusitozine bağlı kemik iliği baskılanması açısından laboratuvar izlemi büyük önem taşır (50,52).

Uygun antifungal tedaviye rağmen mortalite oranı %20–30 civarında bildirilmiştir; geç tanı, ileri immün yetmezlik ve tedaviye geç başlanması mortaliteyle güçlü ilişki göstermektedir (49,50,53).

2.6.3.3. Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML):

Progressif multifokal lökoensefalopati (PML), JC virüsü (John Cunningham virüsü) enfeksiyonunun yol açtığı, merkezi sinir sisteminin beyaz cevherinde multifokal demiyelinizasyonla karakterize, nadir fakat sıklıkla ölümcül seyirli bir nörolojik hastalıktır.

Sağlıklı bireylerin %50–80'inde latent olarak bulunan JC virüsü, ileri derecede immünsüpresif hastalarda, özellikle $CD4^+$ T lenfosit sayısının 100 hücre/mm^3'ün altına düşmesiyle reaktive olur ve oligodendrositleri enfekte ederek miyelin kaybına neden olur (54,55).

HAART öncesi dönemde HIV ile yaşayan bireylerde PML insidansı %3–5 arasında bildirilmişken, antiretroviral tedaviye erişimin artmasıyla bu oran %1'in altına gerilemiştir (56,57). Bununla birlikte, ART döneminde görülen PML olguları genellikle IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) ile ilişkili olarak gelişmekte ve klinik seyir açısından daha karmaşık bir tablo sergilemektedir (54).

Klinik bulgular, tutulum bölgesine göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle fokal nörolojik defisitler (hemiparezi, afazi, görme alanı kaybı), progresif bilişsel bozulma, dengesizlik, ataksi ve nöbetler şeklindedir. Hastalığın seyri subakuttur; haftalar içinde hızla ilerleyerek koma ve ölümle sonuçlanabilir.

Tanı, klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra beyin MRG ve BOS'ta JC virüs DNA'sının PCR ile saptanması ile konur. MRG'de genellikle subkortikal beyaz cevherde, asimetrik, kontrast tutmayan T2/FLAIR hiperintens lezyonlar görülür (57).
BOS'ta JC virüs PCR testi, yüksek özgüllük (%92–100) ve duyarlılığa (%70–90) sahiptir; test negatif olsa bile klinik şüphe devam ediyorsa tanısal biyopsi gerekebilir (54).

Tedavi için spesifik antiviral ajan bulunmamaktadır. Bu nedenle EACS 2024 (v12.1) kılavuzuna göre, PML şüphesi olan HIV pozitif hastalarda antiretroviral tedavi (ART) olabildiğince erken başlanmalıdır (43). Amaç, immün sistemin yeniden yapılanmasını hızlandırmak, viremi kontrol altına almak ve JC virüs replikasyonunu baskılamaktır.

Prognoz genellikle kötüdür. ART uygulanmayan olgularda mortalite oranı %90'a kadar ulaşabilirken, tedavi altında bu oran %40–50'ye düşmüştür (56,57). Hayatta kalan hastalarda ise sıklıkla kalıcı nörolojik sekeller (hemiparezi, afazi, bilişsel bozulma) izlenmektedir.

Erken tanı, ART'ye hızlı başlanması ve $CD4^+$ T hücrelerinin yeniden yapılanması, sağkalımı anlamlı biçimde artıran başlıca faktörlerdir.

2.6.3.4. Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu (TBC Menenjiti):

Santral sinir sistemi tüberkülozu, *Mycobacterium tuberculosis*'in meninksleri, beyin parankimini veya her ikisini birlikte tutması sonucu gelişen, HIV enfeksiyonu ile yaşayan bireylerde görülen ciddi bir nörolojik komplikasyondur. HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki baskılayıcı etkisi nedeniyle, bu enfeksiyonun sıklığı ve mortalitesi HIV-negatif bireylere göre belirgin biçimde artmıştır (58).

HIV pozitif hastalarda tüberkülozun santral sinir sistemine yayılımı genellikle hematolojik dissemine enfeksiyon sonucu ortaya çıkar. Global verilere göre, HIV ile enfekte bireylerde nörolojik tüberküloz olgularının tüm TBC vakalarının yaklaşık %5–10'unu oluşturduğu bildirilmektedir (59). İleri immün yetmezlik döneminde ($CD4 <100$ hücre/mm^3) görülme riski belirgin şekilde artar ve mortalite oranı %30–50 arasında değişir (58).

Klinik bulgular genellikle yavaş seyirlidir ve subakut menenjit tablosu ile ortaya çıkar. Baş ağrısı, ateş, ense sertliği, bulantı, kusma ve bilinç bulanıklığı en sık gözlenen semptomlardır. Bazı olgularda kranial sinir paralizileri, fokal nörolojik defisitler ve konvülsiyonlar görülebilir. Tedavi edilmediği takdirde hastalık hızla ilerleyerek hidrosefali, vaskülitik komplikasyonlar ve infarkt gelişimine yol açabilir (58,59).

Tanı, genellikle beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesiyle konur. BOS'ta yüksek protein, düşük glukoz ve lenfositik pleositoz saptanır. Asid-fast boyama (ARB), mikobakterilerin doğrudan gösterilmesini sağlar ancak duyarlılığı düşüktür. Lowenstein–Jensen veya Middlebrook besiyerlerinde kültür altın standart olmakla birlikte, sonuçlar haftalar içinde alınabilir. Bu nedenle hızlı tanı için PCR temelli moleküler yöntemler (Xpert MTB/RIF) kullanılmaktadır; bu testler, BOS örneklerinde %85'e kadar duyarlılık ve %95 özgüllük oranına sahiptir (60,61).

Tedavi, standart dört ilaçlı anti-tüberküloz rejiminden (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) oluşur. EACS 2024 (v12.1) kılavuzuna göre, $CD4^+$ hücre sayısı $<50/mm^3$ olan HIV pozitif hastalarda, antiretroviral tedavi (ART) TBC tedavisi başlandıktan en geç 2 hafta içinde

başlanmalıdır; CD4 düzeyi yüksek olanlarda ise 4 haftaya kadar ertelenebilir. Bu yaklaşım, immün yeniden yapılanma inflamatuar sendromu (IRIS) riskini azaltmak amacıyla önerilmektedir (43,62). Ayrıca, kortikosteroidler, meningeal inflamasyonu kontrol altına alarak mortalite ve nörolojik sekel oranlarını azaltır. Yapılan çalışmalar, kortikosteroid tedavisinin HIV ilişkili TBC menenjitinde ölüm riskini %25'e kadar azalttığını göstermiştir (43,63).

Prognoz, tanı ve tedaviye başlama zamanıyla bağlantılıdır. Erken tanı ve uygun tedaviye rağmen, özellikle ileri immün yetmezlik ve gecikmiş başvuru durumlarında mortalite yüksek seyretmektedir. Sağ kalan olguların %30–50'sinde kalıcı nörolojik sekeller (hemiparezi, kranial sinir paralizileri, kognitif bozukluk) bildirilmiştir (64).

2.6.3.5. Nörosifiliz:

Nörosifiliz, *Treponema pallidum*'un merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sonucu gelişen bir klinik tablodur ve HIV pozitif bireylerde klasik seyirden farklı olarak daha erken, agresif ve atipik biçimlerde ortaya çıkabilir (65). HIV ile enfekte bireylerde nörosifiliz insidansı, genel popülasyona kıyasla yaklaşık 2–4 kat daha yüksektir ve antiretroviral tedavi (ART) öncesi dönemde bildirilen nörosifiliz oranları %1,5–2,5 düzeyindeyken, ART'nin yaygınlaşmasıyla birlikte bu oran %0,5 civarına gerilemiştir (66).

Patogenez açısından, HIV'in neden olduğu immün disfonksiyon, *T. pallidum*'un MSS'ye erken dönemde geçişini kolaylaştırmakta ve meningeal veya vasküler yapılarda inflamasyonla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle HIV pozitif olgularda nörosifiliz, genellikle erken latent sifiliz döneminde bile gelişebilir (43,65).

Klinik spektrum oldukça geniştir.

• Meningeal form: Akut veya subakut başlangıçlı baş ağrısı, ense sertliği, ateş ve fotofobi ile seyreder; kranial sinir tutulumuna bağlı fasiyal paralizi, işitme kaybı veya optik nörit gelişebilir (41).

• Parankimal (serebrospinal) form: Beyin ve omurilikteki tutulum, ataksi, parezi, duyusal bozukluklar, idrar inkontinansı, bilişsel yıkım ve demans benzeri sendromlar ile kendini gösterebilir (41,42,67).

• Vasküler form: Orta yaşlı HIV pozitif bireylerde serebral vaskülit veya inme benzeri kliniklerle karşımıza çıkabilir (67).

Tanı hem serolojik hem de BOS incelemelerine dayanır. BOS-VDRL testi, nörosifiliz için altın standart olup yüksek özgüllüğe (%100'e yakın) sahiptir ancak duyarlılığı sınırlıdır (%50–70) (68). Negatif VDRL sonucunda klinik şüphe devam ediyorsa, BOS FTA-ABS veya TPPA (Treponema pallidum partikül aglütinasyon testi) tanıyı destekleyici olarak kullanılabilir. BOS'ta lenfositoz, yüksek protein düzeyi ve hafif glukoz düşüklüğü genellikle eşlik eden bulgulardır. Görüntüleme bulguları spesifik olmamakla birlikte, MRG'de meningeal kontrastlanma, beyin sapı veya serebellar lezyonlar ve vaskülitik değişiklikler saptanabilir (67,69).

Tedavi, yüksek doz intravenöz benzatin penisilin G (18–24 milyon ünite/gün) uygulanmasını içerir. Tedavi süresi genellikle 10–14 gün olup, penisilin alerjisi olan hastalarda seftriakson 2 g/gün alternatif tedavi seçeneğidir (70).
EACS 2024 (v12.1) kılavuzuna göre, HIV pozitif bireylerde ART'nin eş zamanlı başlatılması önerilir; bu yaklaşım hem enfeksiyonun eradikasyonunu kolaylaştırır hem de serolojik yanıt oranını artırır (43).

Tedavi sonrası izlem hem serolojik hem de BOS parametrelerinin takibiyle yapılmalıdır. BOS hücre sayısının ve proteininin 6–12 ay içinde normale dönmesi beklenir; devam eden inflamasyon tedavi başarısızlığını gösterebilir.

Mortalite, erken dönemde uygun tedavi uygulanmadığında %20'ye kadar çıkabilmektedir. Geç tanı alan olgularda kalıcı nörolojik sekeller, özellikle demans, ataksi ve duyusal kayıplar sık görülür. Erken tanı ve ART ile kombine antibiyotik tedavisi, sağkalım oranlarını anlamlı biçimde artırmaktadır (71).

2.6.3.6. CMV Ensefaliti:

Sitomegalovirüs (CMV) ensefaliti, ileri evre HIV enfeksiyonunda görülen nadir fakat yüksek mortaliteye sahip nörolojik komplikasyonlardan biridir.
Bu durum genellikle $CD4^+$ T lenfosit sayısının 50 hücre/mm^3'ün altına düştüğü hastalarda ortaya çıkar ve sıklıkla sistemik CMV enfeksiyonunun bir parçası olarak gelişir (72). Antiretroviral tedavi (ART) öncesi dönemde, otopsi serilerinde HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık %10–15'inde CMV'nin MSS tutulumu gösterilmiştir; ART'nin yaygınlaşmasıyla birlikte bu oran %1'in altına gerilemiştir (73).

Patogenez, vücutta latent olarak bulunan CMV'nin immün yetmezlik durumunda yeniden aktive olması ve özellikle glial hücrelerde viral çoğalmanın başlamasıyla şekillenir. Bu aktivasyon, ventriküler sistemde inflamasyona yol açarak ventrikülit oluşturur ve eş zamanlı olarak mikroglial nodül benzeri yapısal değişikliklere neden olur.

Klinik bulgular genellikle subakut seyirli olup bilinç değişiklikleri, konfüzyon, disoryantasyon, kranial sinir tutulumları, nistagmus, hemiparezi ve nöbetler şeklinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda retinit, miyelit veya poliradikülopati eşlik edebilir; bu durumda tablo "CMV nörolojik sendromu" olarak tanımlanır (72,74).

Tanı, klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra beyin omurilik sıvısında (BOS) CMV DNA PCR pozitifliği ile desteklenir. PCR testi, CMV ensefalitinde %90'a yakın özgüllük ve %85 duyarlılık gösterir.

MRG, genellikle periventriküler beyaz cevherde sinyal artışı, diffüz ödem ve bazal gangliyonlarda lezyonlar ile karakteristiktir. Bazı olgularda HIV ensefalopatisiyle karışabilir, ancak ventrikül çevresindeki nekrotizan inflamasyon CMV için daha tipiktir (75).

Tedavi, intravenöz gansiklovir (5 mg/kg 12 saatte bir) veya foscarnet (60 mg/kg 8 saatte bir) ile başlatılır. Ağır olgularda kombine tedavi (gansiklovir + foscarnet) önerilir, özellikle monoterapiye yanıtsızlık durumunda mortaliteyi azaltıcı etkisi bildirilmiştir (73,74).

İndüksiyon tedavisi genellikle 14–21 gün sürer; klinik ve virolojik yanıt alındıktan sonra oral valgansiklovir (900 mg/gün) ile idame tedavisine geçilir. Eşzamanlı olarak ART'nin başlatılması,

immün restorasyonu destekleyerek hem viral reaktivasyonu önler hem de sekonder enfeksiyon riskini azaltır (43,73).

Prognoz, erken tanı ve kombine antiviral tedaviyle yakından ilişkilidir. Geç tanı konulan olgularda mortalite oranı %60–80'e kadar ulaşabilir; hayatta kalan hastaların %50'sinden fazlasında persistan kognitif bozukluk, motor defisit veya görme kaybı gibi kalıcı sekeller gözlenir (74,75).

2.6.4. HIV ile ilişkili İntrakraniyal Neoplazmalar:

2.6.4.1. Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması (PCNSL):

HIV ile yaşayan bireylerde malign neoplazi gelişme riski belirgin biçimde artırmakta olup, maligniteler arasında non-Hodgkin lenfomalar hem en sık görülen hem de en agresif seyirli tümörler arasında yer almaktadır (79). HIV ilişkili non-Hodgkin lenfomalarda santral sinir sistemi (MSS) tutulumu özellikle ileri immünsüpresyon döneminde ortaya çıkmaktadır. MSS tutulumunun en önemli risk faktörü $CD4^+$ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm^3 olması olarak kabul edilmektedir (79,80).

Primer MSS lenfoması (PCNSL), HIV enfeksiyonu ile yaşayan bireylerde ortaya çıkan ve neredeyse daima Epstein–Barr virüsü (EBV) ile ilişkili olan, agresif seyirli bir non-Hodgkin lenfoma alt tipidir (81,82). PCNSL genellikle derin immünsüpresyonun bulunduğu, $CD4^+$ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm^3 olduğu dönemde gelişmektedir (80,81). EBV, B hücrelerinde latent membran proteini 1 (LMP-1) aracılığıyla proliferatif ve anti-apoptotik yolakları aktive ederek malign transformasyonu tetiklemektedir (80,81).

ART öncesi dönemde PCNSL, HIV pozitif bireylerde görülen tüm lenfomaların yaklaşık %20–30'unu oluştururken HAART döneminde bu oran %5'in altına gerilemiştir (80,83). Klinik bulgular arasında fokal nörolojik defisitler, konfüzyon, baş ağrısı, kişilik değişiklikleri ve nöbetler yer almaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tanıda temel görüntüleme yöntemidir ve genellikle derin yerleşimli, yoğun kontrast tutan solid lezyonlarla karakterizedir (81,84). BOS'ta EBV DNA PCR pozitifliği PCNSL için yüksek özgüllüğe sahip olup tanıda önemli bir biyobelirteçtir (85). Kesin tanı çoğunlukla beyin biyopsisi ile histopatolojik olarak doğrulanmaktadır (82).

HIV ilişkili lenfomalarda kemoterapi ile eşzamanlı antiretroviral tedavinin (ART) uygulanması sağkalımı belirgin biçimde artırmaktadır (86). Güncel EACS kılavuzu (v12.1), PCNSL tanısı alan HIV pozitif bireylerde ART'nin gecikmeden başlanmasını önermektedir (87). PCNSL'nin prognozu ART öncesi dönemde oldukça kötü olup medyan sağkalım çoğu zaman birkaç ay ile sınırlıyken, ART ve kemoterapinin birlikte uygulanmasıyla sağkalım süresi 12–18 aya kadar uzayabilmektedir (80,88,89).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Bu çalışma, 01.01.2021–31.12.2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatarak izlenen HIV pozitif bireylere ait klinik kayıtların retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirildi. Çalışmaya, dosya kayıtlarında intrakraniyal tutulumu bulunan, 18 yaş ve üstü, anti-HIV pozitifliği laboratuvar ile doğrulanmış ve klinik verilerine eksiksiz şekilde ulaşılabilen hastalar dahil edildi. On sekiz yaşından küçük olan veya klinik verilerine eksiksiz ulaşılamayan hastalar ise çalışma dışında bırakıldı.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, cinsel yönelim), HIV tanı tarihleri, tanı anındaki CD4+ T lenfosit sayıları ve HIV RNA düzeyleri, eşlik eden komorbiditeleri, yatış ve taburculuk tarihleri, yoğun bakım ihtiyacı, intrakraniyal tutulum etiyolojileri ve görüntüleme bulguları, eşlik eden fırsatçı enfeksiyonları, antiretroviral tedavi başlanma zamanı, varsa IRIS gelişimi, mortalite durumu ve nörolojik sekel gelişimi gibi bilgiler hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi.

HIV enfeksiyonunun tanısı ve evrelemesi, CDC kriterlerine uygun olarak yapılmıştı. HIV/AIDS tanısı, ELISA yöntemiyle anti-HIV pozitifliğinin saptanması ve ardından Western Blot testiyle doğrulanması sonucunda konulmuştu. Tanı anındaki HIV viral yükü ise, Real-time PCR yöntemi kullanılarak hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda değerlendirilmişti. İntrakraniyal tutulumla ilişkili tanılar ise DDHS rehberine göre Nöroloji ve Nöroradyoloji bölümleri ile multidisipliner olarak yeniden değerlendirildi. Bu tanılar esas alınarak intrakraniyal tutulum nedenlerinin görülme sıklığı hesaplandı.

İntrakraniyal tutulumu bulunan hastalarda ölen olgular vaka, sağ kalanlar ise kontrol grubu olarak kabul edilerek mortalite riski değerlendirildi. Vaka kontrol grupları arasında mortaliteyi etkileyen olası risk faktörlerini ortaya koymak amacıyla demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri ikili analizlerle incelendi; anlamlı bulunan değişkenler ise çoklu analizlerde (lojistik regresyon) ve ROC analizinde değerlendirilerek mortaliteyle ilişkileri belirlendi. Ayrıca

hastaların ölüm zamanları analiz edilerek mortalite oranları ortaya konuldu; 30 günlük sağ kalım analizi ise Kaplan–Meier analizi ile belirlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında (bivariate) Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test, Fisher's Exact test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Multivariate analiz için lojistik regresyon analizi uygulandı. Sağkalım değerlendirmesi için Kaplan–Meier analizi kullanıldı. $CD4^+$ T lenfosit ve HIV RNA düzeyleri için cut-off noktalarının belirlenmesinde ROC eğrisi oluşturuldu. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma başalangıcında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan ve Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

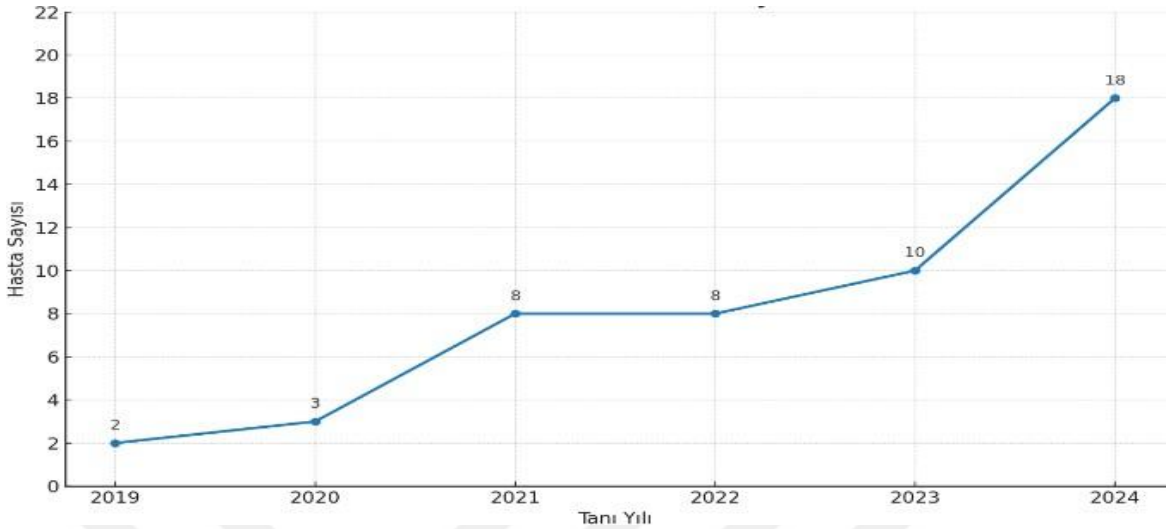
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde, 2021-2024 yılları arasında yatarak takip edilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan; yeni tanı konmuş veya takipli HIV enfeksiyonu bulunan ve intrakraniyal tutulumu olan 49 hasta değerlendirmeye alındı. Bu olguların yaşları 23 ile 75 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 42.41±11.88 yıldı. Katılımcıların %75.5'i erkek, %24.5'i kadın cinsiyetteydi. Cinsel yönelimi bilinen 42 olgudan %36,7'si heteroseksüel, %12,2'si homoseksüel, 36,7'si biseksüeldi. Sigara kullanım oranı %53.1 iken, olguların %22.4'ü madde, %28.6'sı alkol kullanmaktaydı. Olguların %28.6'sında eşlik eden kronik hastalıklar mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik özelliklerin dağılımı

		n / Min-Max	% / (Ort±SS)
Yaş		23-75	(42,41±11,88)
Cinsiyet	Erkek	37	75,5
	Kadın	12	24,5
Cinsel Yönelim (n=49)	Heteroseksüel	18	36,7
	Homoseksüel	6	12,2
	Biseksüel	18	36,7
	Bilinmiyor	7	14,3
Sigara kullanımı		26	53,1
Madde kullanımı		11	22,4
Alkol kullanımı		14	28,6
Kronik hastalıklar			
	DM	4	8,1
	HT	3	6,1
	SVO	3	6.1
	BPH	2	4,1
	HBV	2	4,1
	İBS	1	2
	Malignite	1	2

*DM: Diabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; SVO: Serebrovasküler Olay; BPH: Benign Prostat Hiperplazisi; HBV: Hepatit B Virüsü enfeksiyonu; İBS: İrritabl Bağırsak Sendromu

Çalışmaya dahil edilen 49 hastanın %79,6'sı yeni tanı almış HIV olgusu iken, %20,4'ü daha önce tanı almış ve takibi devam eden hastalardan oluşmaktaydı. Olguların HIV tanısı aldığı tarihler değerlendirildiğinde, en fazla tanı 2024 (%36,7) ve 2023 (%20,4) yıllarında konmuştu. COVID-19 pandemisi döneminde tanı sayısının belirgin olarak düşük olduğu, pandemi sonrasında ise artış gösterdiği görüldü. Tanı tarihinin yıllara göre dağılımı Şekil 2'de sunulduğu gibiydi.



Şekil 2: HIV olgularının yıllara göre dağılımı

Olguların laboratuvar verileri incelendiğinde, servis yatışındaki HIV RNA ortalaması 2,269,984 ± 6,733,095 kopya/mL, servis yatışındaki $CD4^+$ T lenfosit sayısı ortalaması 78.0 ± 82.8 hücre/mm^3 idi (Tablo 3).

Tablo 3: HIV RNA düzeyleri ve CD4 hücre sayıları

	Min-Max	**Ort±SS *(Ortanca)**
HIV RNA kopya/ml	28-46900000	2269984,24±6733094,85 (911000)
CD4 hücre/mm^3	1-397	78,04±82,77 (65)

* Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma

İntrakraniyal patoloji tanıları, *DHHS Guidelines for the Prevention and the Treatment of Opportunistic Infections in Adults with HIV*'de belirtilen tanı kriterleri esas alınarak; hastalara ait BT ve MRG görüntüleri, Nöroradyoloji ve Nöroloji Bölümü ile gerçekleştirilen multidisipliner konseylerde yeniden değerlendirilmek suretiyle kesinleştirildi. Olguların intrakraniyal patolojileri değerlendirildiğinde en sık gözlenen tanı %36,7 ile toksoplazma ensefaliti iken, bunu %18,4 oranlarıyla nörosifiliz izlemekteydi. Çalışmadaki diğer tanıların dağılımları Tablo 4'te özetlendi.

Tablo 4: İntrakraniyal patolojiler ve ilişkili klinik tanı dağılımı

	n	%
Toxoplazma Ensefaliti	18	36.7
Nörosifiliz	9	18.4
Kriptokok Menenjiti	5	10.2
HIV Ensefalopatisi	5	10.2
Tüberküloz Menenjiti	4	8.2
PML	3	6.1
Lenfoma	2	4.1
CMV Ensefaliti	1	2
Bakteriyel Menenjit	1	2
İntrakraniyal Abse	1	2

*PML: Progressive Multifocal Lökoensefalopati, CMV: Cytomegalovirus

Lomber ponksiyon yapılması için kontrendikasyonu bulunmayan 21 hastadan alınan BOS örneklerinin incelenmesinde; ortalama BOS hücre sayısı 21.7 ± 52.4 /mm³, ortalama BOS glukoz düzeyi 42.8 ± 20.1 mg/dL, ortalama BOS protein düzeyi 1818,05 ± 3436,1 mg/dL olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların BOS sonuçları

n	Min-Max	Ort±SS (Ortanca)
BOS Hücre Sayısı		
PNL (n=21)	0-225	21,71±52,35 (1)
MN (n=21)	0-219	19,1±47,77 (5)
BOS Glukoz mg/dL (n=21)	2-81	42,76±20,12 (48)
BOS Protein mg/dL (n=21)	183-15843	1818,05±3436,1 (658)

*BOS: Beyin Omurilik Sıvısı; PNL: Polimorfonükleer lökosit sayısı; MN: Mononükleer hücre sayısı

BOS kültürü yapılan 21 olgunun üçünde (%14,3) üreme saptandı; bunların ikisinde *Cryptococcus neoformans* ve birinde *Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) izole edildi. Lomber ponksiyon yapılan 21 hastanın BOS örneklerinden 12'sinde Menenjit/Ensefalit PCR paneli pozitif bulundu. PCR panelinde yer alan etkenlerin pozitiflik sonuçları Tablo 5'te verildiği gibidir. Ayrıca PCR panelinde yer alamayan *Toxoplasma gondii* PCR istenen 21 hastanın üçünde pozitif bulundu. HIV ensefalopatisi tanısı alan bir olgunun BOS örneğinde ise yüksek titrede HIV RNA saptandı. Ayrıca bir olguda mikobakteri kültüründe üreme saptanarak tüberküloz santral sinir sistemi tutulumu doğrulandı. Kriptokok menenjiti tanısı alan beş olgunun ikisinde BOS kriptokok antijeni pozitif olarak saptanmıştır. Diğer üç olguda ise BOS antijeni negatif, kanda kriptokok antijeni ise pozitif bulunması sonrası tedaviye başlanmıştı, kranial bulguların düzelmesi nedeniyle tanı almışlardı. PML tanısı alan üç olgunun ikisinde BOS'ta JC virüs pozitifliği saptandı. Diğer olguda ise etiyoloji açısından alternatif nedenler ekarte edildikten sonra, radyolojik görüntüleme bulgularının PML ile uyumlu bulunması üzerine tanı konulmuştu (Tablo 6).

Tablo 6: BOS örneklerinin mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler test sonuçları

	Etken Adı	**n**
BOS Kültürü(n=21)	*Cryptococcus neoformans*	2
	Streptococcus pneumoniae	1
BOS Toxoplasma PCR(n:21)	*Toxoplasma gondii*	3
PCR Paneli (n=21)	*Cryptococcus neoformans*	2
	JC virus	2
	HHV-7	1
	CMV	1
BOS VDRL Titresi (n:21)	*Treponema pallidum*	1
BOS HIV-RNA PCR(n:1)	HIV-1	1
Mikobakteri Kültürü (n:21)	*Mycobacterium tuberculosis*	1
BOS Tüberküloz PCR (n:21)	*Mycobacterium tuberculosis*	1

*VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

Malignite şüphesi ile beş hastanın intrakraniyal kitle lezyonlarından biyopsi yapılmıştı. Bu biyopsilerin patolojik incelemesinde; iki hastada toksoplazma enfeksiyonu ile uyumlu olan granülasyon dokusu gelişimi ve plazmosit içeriği zengin histiyosit infiltrasyonu saptandı. Bir hastada nekrotizan granülomatöz inflamasyon izlenmiş olup, bu bulgular tüberküloz menenjiti ile uyumlu değerlendirildi. Bir diğer hastada ise şiddetli inflamatuvar yanıt ve abse formasyonu saptanmış olup, histopatolojik bu görünüm bakteriyel abse lehine yorumlandı. Sonuncu hastada ise Epstein–Barr virüsü (EBV) ile ilişkili primer santral sinir sistemi lenfoması lehine histopatolojik bulgular gözlenmişti. Bu olguda tümör hücrelerinde EBER (EBV-encoded RNA) in situ hibridizasyon pozitifliği, ayrıca CD20 ve CD30 immünohistokimyasal boyaları ile B-hücre fenotipi doğrulandı.

Tüm olguların radyolojik görüntüleme bulguları aldıkları intrakraniyal patoloji tanılarını destekler nitelikteydi.

İntrakraniyal tutulumu olan 49 hastadan 34'ünde eşlik eden en az bir fırsatçı enfeksiyon saptandı. En sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon %20,6 oranıyla PCP pnömonisi ve candida özofajit olup, bunları Kaposi sarkomu ve sifiliz takip etmekteydi (Tablo 7).

Tablo 7: İntrakraniyal tutuluma eşlik eden diğer fırsatçı enfeksiyonlar

		n	%
Fırsatçı Enfeksiyonlar (n=34)	PCP pnömonisi	7	20,6
	Candida özofajit	7	20,6
	Kaposi sarkomu	5	14,7
	Sifiliz	5	14,7
	CMV Retiniti	4	11,8
	Akciğer tüberkülozu	2	5,9
	Zona	2	5,9
	Splenik kandidiyaz	1	2,9
	Lenfoma	1	2,9

*PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi; CMV: Sitomegalovirüs

Antiretroviral tedavi (ART) rejimleri arasında en sık tercih edilenler Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid (BIC/TAF/FTC) ve Dolutegravir /Lamivudin/ Tenofovir disoproksil fumarat (DOL/3TC/TDF)'idi. Diğer ART rejimleri Tablo 8'te belirtilmiştir. Yeni tanı HIV enfeksiyonu olan dört hastaya antiretroviral tedavinin başlanması geciktirilmişti. Bu hastalardan ikisinde kriptokok menenjiti tanısı mevcuttu, ve takiplerinde iki hastanında öldüğü görüldü. Diğer iki hasta ise yabancı uyruklu olup sağlık sigortalarının bulunmaması nedeniyle ART başlanamamıştı. Ayrıca tüberküloz menenjit tanısı olan dört hastada, anti-tüberküloz tedavi başlandıktan yaklaşık 2 hafta sonra ART başlanmıştı.

Tablo 8: Hastaların ART rejimleri

		n	%
ART(n:45)	**BIC/FTC/TAF***	19	43,1
	DOL /3TC/TDF^	19	43,1
	RAL /FTC/TDF"	7	15,9

* Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamide, ^ Tenofovir disoproksil fumarat/Lamivudin/Dolutegravir, "Tenofovir disoproksil fumarat//Emtrisitabin/Raltegravir

Hastaların ortalama yatış süresi 44.71±48.31 gün; intrakraniyal patolojiye ait şikâyetin başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre ortalama 10.24±7.76 gün olarak bulundu (Tablo 9).

Hastaların 33'üne yatış sırasında, 10'una ise yatış öncesinde antiretroviral tedavi başlanmıştı. Yeni tanı alan 33 olguda, intrakraniyal patolojiye ait şikâyetin başlangıcı ile ART başlama zamanı arasındaki süre 1 ile 35 gün arasında değişmekte olup, ortalama 9,9 ± 7,3 gün ve medyan 8 gün olarak hesaplandı. Takipli hasta grubunda ise ART başlanma zamanı ile nörolojik semptomların ortaya çıkışı arasındaki süre 0 ile 50 gün arasında değişmekte olup, ortalama 15,8 ± 18,3 gün ve medyan 6,5 gün olarak bulundu. Bu gruptaki hastaların 6'sında ilaç uyumsuzluğu saptandı. Bu olgularda ART başlanmış olmasına rağmen, ilaçların düzensiz kullanımı nedeniyle $CD4^+$ T lenfosit sayısı ortalama 74 hücre/mm^3 düzeyinde bulundu. Ölen 16 hastada, intrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile ölüm arasındaki süre 2 ile 226 gün arasında değişmekte, ortalama 49,95 ± 63,47 gün ve medyan 32 gün olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: Klinik süreçlere ait zaman aralıkları

	Min-Max	Ort±SS (medyan)
Yatış süresi(n:49)	2-264	44,71±48,31 (30)
İntrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile tedavisi arası geçen süre (n:49)	1-35	10,24±7,76 (8)
Yeni tanı hastalarda intrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile ART arası geçen süre (n:33)	1-35	9,9 ± 7,3 (8)
Takipli hastalarda intrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile ART arası geçen süre (n:10)	0-50	15,8 ± 18,3(6,5)
İntrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile ölüm arası geçen süre (n:16)	2-226	49,95±63,47 (32)

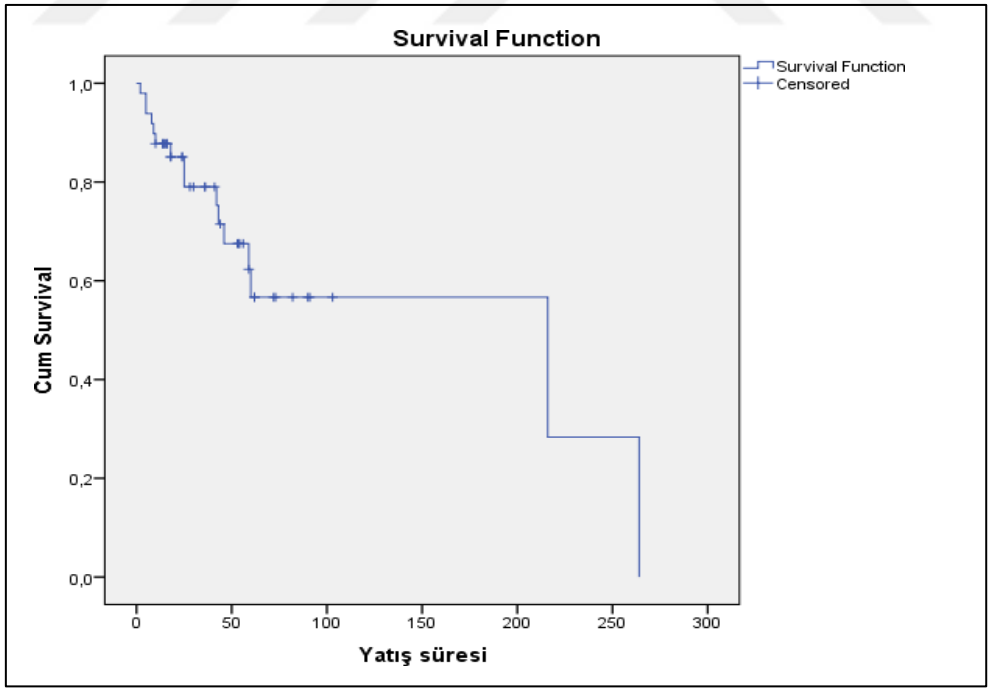
İntrakraniyal tutulumu olan ve ART tedavisi almakta olan hastaların 11'inde (%22,4) İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuar Sendromu (IRIS) geliştiği saptandı. IRIS gelişen hastalarda nedenler incelendiğinde; Toksoplazma ensefaliti üç olguda; Kaposi sarkomu ve tüberküloz menenjiti ise ikişer olguda IRIS gelişimine neden oldu. Ayrıca kriptokok menenjiti, progresif multifokal lökoensefalopati, zona ve sitomegalovirüs birer olguda IRIS ile ilişkiliydi.

Servis takibi sırasında 26 hastada (%53,1) yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Yoğun bakıma alınan bu hastaların 15'i (%57,7) öldü.

4.2. Morbidite ve mortalite verileri

Çalışmamızda hastaların mortalite verileri toplanırken yatış sırasında 30 günlük mortalite, taburculukta ölüm-sağ kalım olarak değerlendirildi. Servis takibinde ilk 30 günlük mortalite oranı %18,4 (9 hasta) olarak bulundu. Toplam yatış süresindeki ölüm oranları değerlendirildiğinde ölüm oranının %32.7'ye (16 hasta) yükseldiği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 49 olgunun yatış süresindeki sağ kalım analizi Kaplan–Meier eğrisi ile değerlendirildi. Ortalama sağkalım süresi 216 ± 113,6 gün olup, %95 güven aralığı 43–243 gün, medyan sağkalım süresi ise 198 gün olarak hesaplandı. Kaplan–Meier sağkalım eğrisi incelendiğinde, erken dönemde mortalite oranının yüksek olduğu belirlendi (Şekil 3). Özellikle ilk 30 gün içerisinde sağkalım olasılığında belirgin bir azalma izlendi. Yüzüncü günden itibaren sağ kalan hastalarda eğrinin plato çizdiği ve ölüm hızının belirgin şekilde azaldığı gözlendi. İki yüzüncü günden sonra sağ kalan olgularda sağkalım olasılığında anlamlı bir değişim izlenmedi ve son ölümün 264. günde meydana geldiği belirlendi.



Şekil 3: İntrakraniyal Tutulumu Olan HIV Hastalarında Kaplan–Meier sağkalım eğrisi

Sağ kalan 33 hastanın 9'unda sekel geliştiği tespit edildi (Tablo 10). En sık görülen sekel bulgular arasında epilepsi ilk sıradaydı (5 hasta, %10,2). Bunun dışında, birer hastada (%2) ataksi, hemipleji ve hemiparezi gelişti.

Ölüm nedenleri intrakraniyal patolojilere bağlı ve HIV enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili olmayan sekonder nedenlere bağlı ölüm olarak iki başılıkta incelendi. 6 olguda (%37,5) mortalitenin doğrudan intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak geliştiği saptandı. Bu altı hastanın 4'ünde ölüm ilk 30 günde gerçekleşti. 10 olguda ise (%62,5) ölümün HIV enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili olmayan sekonder nedenlere bağlı olduğu belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Prognoz özellikleri ve mortalite nedenleri

		n	%
Yatışta ilk 30 günlük mortalite	**Var**	9	18,4
	Yok	40	81,6
Yatış Süresindeki Prognoz	**Ölüm**	16	32,7
	Sağ	24	49
	Sekel	9	18,4
İntrakraniyal patolojilere bağlı Ölüm Nedenleri	**PML'ye bağlı progresif nörolojik kötüleşme**	2	12,5
	HIV ensefaliti ile ilişkili beyin ödemi	1	6,3
	Toksoplazma ensefaliti olgusunda parankim içi kanama	1	6,3
	Kriptokok menenjiti olgusunda BOS basınç artışı	1	6,3
	Miliyer yayılım gösteren TBC menenjit olgusunda nörolojik kötüleşme	1	6,3
HIV enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili olmayan ölüm nedenleri	**Nazokomiyal enfeksiyonlar**	4	25
	Sepsis ve multiorgan yetmezliği	3	18,8
	Gastrointestinal kanama	2	12,5
	Kardiyak arrest	1	6,3

4.3. Mortalite için risk faktörlerinin analizleri

Çalışmamızda intrakraniyal tutulumu olan hastalarda gelişen mortalite olarak, yatış süresince gelişen mortalite verileri esas alındı. Mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla bivariate (ikili) analizler yapıldı ve bu analizler sırasında anlamlı bulunan risk faktörleri ile multivariate analiz (çok faktörlü analizi) yapılarak gerçek risk faktörleri ortaya konulmaya çalışıldı.

4.3.1. Bivariate (İkili) Analiz Sonuçları

Hastaların yaşları ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı ikili analizde yatış sırasında ölen bireylerin yaş ortalaması 45.31±15.31 iken, sağ kalan grupta bu değer 41.00±9.77 olarak belirlendi. Ölen hasta grubunda ortalama yaş daha yüksek görünmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.237) (Tablo 11).

Hastaların cinsiyetleri ile mortaliteleri arasındaki ilişki incelendiğinde ölen hasta grubunda kadın cinsiyetin (%43.8) sağ kalanlara göre (%15.2) daha fazla olduğu gözlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, kadın cinsiyetin mortalite açısından daha yüksek risk taşıyabileceğini düşündürdü (p: 0.036) (Tablo 11).

Yapılan ikili analizde mortalite ile cinsel yönelim açısından belirgin bir fark saptanmadı. Ölen ve sağ kalan grupların cinsel yönelimi arasında dağılım farkı gözlense de mortaliteyi etkileyen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p: 0.218) (Tablo 11).

Ölen hasta grubunda sigara kullanımı %31.3 iken, sağ kalanlarda %63.6 bulundu. Ancak bu ters ilişki yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.068) (Tablo 11).

Madde kullanımı ölen hasta grubunda %12.5, sağ kalan hasta grubunda %27.3 bulundu. Sağ kalan grupta madde kullanımı daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.216) (Tablo 11).

Ölen hasta grubunda alkol kullanım oranı %18.8, sağ kalan hasta grubunda ise %33.3'tü. Sağ kalan bireylerde alkol kullanımının daha yüksek olmasının mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. (p: 0.238) (Tablo 11).

Kronik hastalık varlığının mortalite üzerine etkisi araştırıldığında, sırayla ölen ve sağ kalan hastaların oranlarının benzer olduğu ve istatistiki olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı (p: 0.488) (Tablo 11).

Ölen ve sağ kalan hasta grubunda benzer oranda yeni HIV enfeksiyonu tanısı alan hasta vardı. (Sırasıyla %87,5, %75,8) (p: 0.289). Santral sinir sistemi tutulumu gelişmeden önce HIV enfeksiyonu tanısı alma oranı, ölen grupta %12,5, sağ kalan grupta ise %24,2 olarak saptandı. Her ne kadar sağ kalanlarda önceden HIV enfeksiyonu tanısı almış birey oranı daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0.289) (Tablo 11).

BOS bulguları ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı ikili istatiksel analizlerde; BOS glukozu, BOS proteini ve BOS hücre sayılarının ortalamaları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (Sırayla p: 0.647, p: 0.231, p: 0.358) (Tablo 11).

Çalışmada, intrakraniyal tutuluma eşlik eden diğer fırsatçı enfeksiyonların varlığı ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde sağ kalan 33 hastanın 18'inde (%54,5), ölen 16 hastanın ise 9'unda (%56,3) eşlik eden en az bir fırsatçı enfeksiyon varlığı saptandı. Her iki grup arasında fırsatçı enfeksiyon görülme oranları benzer olup, fırsatçı enfeksiyon varlığının mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı görüldü (p: 0,891) (Tablo 11).

İntrakraniyal tutuluma yol açmayan diğer fırsatçı enfeksiyonlar etiyolojik açıdan incelendiğinde PCP pnömonisi ölen hasta grubunda %30, sağ kalanlarda %12,5 oranında saptanmıştır. Candida özofajit oranları iki grupta da benzer düzeydedir (%20 ve %20,8). Bu iki enfeksiyon ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (PCP pnömonisi için (p: 0.330); candida özofajit için (p: 0.670)) (Tablo 11). Diğer eşlik eden fırsatçı enfeksiyon türlerinde ise vaka sayıları gruplar arası karşılaştırma yapmaya olanak vermediği için hesaplanamadı.

Tablo 11: Mortalite için risk faktörlerinin ikili analiz sonuçları

		Mortalite		
		Ölen(n:16)	Sağ(n:33)	
		n (%) / (Ort±SS) (min-max)	n (%)/Ort±SS (min-max)	p
Yaş		45,31±15,31(27-75)	41±9,77(23-60)	[1]0,237
Cinsiyet	Erkek	9 (%56,3)	28 (%84,8)	**[2]0,036***
	Kadın	7 (%43,8)	5 (%15,2)	
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel (n:18)	9 (%64,3)	9 (%32,1)	[3]0,218
	Homoseksüel (n:6)	1 (%7,1)	5 (%17,9)	
	Biseksüel (n:18)	4 (%28,6)	14 (%50)	
	Bilinmiyor (n:7)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
Sigara kullanımı		5 (%31,3)	21 (%63,6)	[4]0,068
Madde kullanımı		2 (%12,5)	9 (%27,3)	[2]0,216
Alkol kullanımı		3 (%18,8)	11 (%33,3)	[2]0,238
Kronik hastalık Varlığı		4 (%25)	10 (%30,3)	[2]0,488
Yeni Tanı HIV Enfeksiyonu		14 (%87,5)	25 (%75,8)	[2]0,289
Takipli HIV Enfeksiyonu*		2 (%12,5)	8 (%24,2)	[2]0,289
BOS MN Hücre Sayısı		25,9±67,99 (4)	12,91±17,76 (5)	[2]0,358
BOS PNL Hücre Sayısı		68,25±55,97 (72)	82,79±93,4(52)	[2]0,839
BOS Glukoz		43,7±17,98 (49,5)	41,91±22,74 (44)	[2]0,647
BOS Protein		1254,3±1701,05 (539,5)	2330,55±4516,93 (785)	[2]0,231
PCP Pnömonisi		3 (%30)	4 (%12,5)	[2]0,330
Candida Özofajiti		2 (%20)	2 (%20,8)	[2]0,670

*[1]Student t Test [2]Fisher's Exact Test [3]Fisher Freeman Halton Test [4]Continuity (Yates) Düzeltmesi *p<0.05*

* Daha önce tanı almış tedavi başlanmış olgular

Ölen hastalarda ortalama HIV RNA düzeyi 1.046.500 kopya/mL, sağ kalanlarda ise 2.863.188 kopya/mL olarak saptandı. Plazma HIV RNA düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,670) (Tablo 12).

Ölen hasta grubunda ortalama CD4 düzeyi daha düşük olmasına rağmen (68.25 vs. 82.79), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.839) (Tablo 12).

Tablo 12: Mortalite ile HIV-RNA ve CD4 sayısı ikili karşılaştırma sonuçları

	Mortalite		**p**
	Ölen	**Sağ**	
	Ort±SS (Ortanca)	**Ort±SS (Ortanca)**	
HIV RNA	1046500±815795,32 (849000)	2863188,73±8159567,45 (963000)	0,670
CD4	68,25±55,97 (72)	82,79±93,48 (52)	0,839

Mann Whitney U Test

Mortalite ile klinik süreçler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, hastanede yatış süresi ölen grupta daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,277). Benzer şekilde, intrakraniyal tutulum şikâyetlerinin başlangıcı ile uygun tedaviye başlanması arasındaki süre mortalite üzerinde anlamlı bir etki göstermedi (p=0,455). Ölen ve sağ kalan hastalar arasında intrakraniyal tutulum tanısından itibaren ART başlama süresi farklılık göstermesine karşın bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,989). Ayrıca intrakraniyal tutulum tanısı ile ölüm arasındaki süre açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,457) (Tablo 13).

Tablo 13: Mortalite ile klinik süreçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi

	Mortalite		p
	Ölen	Sağ	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Yatış süresi	52,31±76,27 (25)	41,03±27,05 (36)	0,277
İntrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile tedavisi arası süre	11,5±8,09 (9)	9,64±7,65 (7)	0,455
İntrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile ART arası süre	10,24 ± 7,76 (8)	9,9 ± 7,3 (8)	0,641
İntrakraniyal şikâyetin başlangıcı ile ölüm arası süre	51,31±70,98 (25,5)	45,6±34,87 (35)	0,457

Yatıştan önce tedavi başlanmış 10 hastanın altısında ilaç uyumsuzluğu vardı. İkili analizde ilaç uyumsuzluğu ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.649). Hastaların aldığı ART rejimi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p: 0.190) (Tablo 14).

İntrakraniyal tutulumu olan olgularda yoğun bakım ihtiyacı mortalite ile ilişkili bulundu (81.3% vs. 39.4%) (p: 0.014). Mortalite ile IRIS gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Mortalite ile ART rejimi, IRIS gelişimi, Yoğun Bakım ihtiyacı arasındaki ilişkinin istatistiksel karşılaştırılması

	Mortalite		p
	Ölen	Sağ	
	n (%)	n (%)	
ART REJİMİ			
BIC/FTC/TAF	4 (%36,4)	14 (%42,4)	[2]0,190
DOL/3TC/TDF	3 (%27,3)	15 (%45,5)	
RAL/FTC/TDF	3 (%27,3)	4 (%12,1)	
Yoğun bakım ihtiyacı	13 (%81,3)	13 (%39,4)	**[3]0,014***
IRIS gelişimi	3 (%18,8)	8 (%24,2)	[1]>0.05

[1]Fisher's Exact Test *[2]Fisher Freeman Halton Test* *[3]Continuity (Yates) Düzeltmesi *p<0.05*

Çalışmada değerlendirilen 49 hastada, intrakraniyal tutulum etiyolojilerine göre takip süresi boyunca mortalite incelendiğinde, kriptokok menenjiti tanısı alan beş hastanın tamamının öldüğü saptandı ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0,002). PML (progresif multifokal lökoensefalopati) tanısı alan hastalarda mortalite oranı yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p = 0,245). Benzer şekilde Toxoplazma ensefaliti, HIV ensefalopatisi, Nörosifiliz ve Tüberküloz menenjiti tanısı alan hastalarda mortalite açısından istatistiksel bir fark gözlenmedi (Tablo 15).

Lenfoma, CMV ensefaliti, bakteriyel menenjit ve intrakraniyal apse olgularının tamamı sağ kalmıştı (p>0.05). Her biri düşük sayıda hasta ile temsil edilen bu hasta gruplarında istatistiki bir yorum yapılamadı (Tablo 15).

Tablo 15: İntrakraniyal tutulum nedenlerine göre mortalitenin karşılaştırılması

Etiyoloji	Ölen (n)	Sağ (n)	p
Kriptokok menenjiti	5	0	**0.002**
Toksoplazma ensefaliti	5	13	0.754
PML	2	1	0.245
HIV ensefalopatisi	2	3	>0.05
Nörosifiliz	1	8	0.238
Tüberküloz menenjiti	1	3	>0.05
Lenfoma	0	2	-
CMV ensefaliti	0	1	-
Bakteriyel menenjit	0	1	-
İntrakraniyal apse	0	1	-

Fisher's Exact Test

4.3.2. Multivariate (Çok değişkenli) Logistik Regresyon Analiz Sonuçları

İntrakraniyal tutulumu olan hastalarda mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bu analizde, mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülen ve ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler modele dahil edildi. Oluşturulan çok değişkenli modelde cinsiyet, yoğun bakım ihtiyacı, kriptokok menenjiti tanısı yer aldı (Tablo 16).

Cinsiyet, yoğun bakım yatışı, kriptokok menenjiti değişkenlerinin mortalite üzerindeki etkileri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, model istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.005$). Modelin açıklayıcılık katsayısı Nagelkerke R^2 ile hesaplandı ve sınıflama başarısı %77,6 idi.

Bivariate analizlerde anlamlı bulunan cinsiyet değişkeninin mortalite üzerindeki etkisinin çok değişkenli logistik regresyon analizinde ortadan kalktığı görüldü ($p = 0.119$). Buna karşın, yoğun bakım yatışı değişkeninin anlamlı olduğu görüldü ($p = 0.022$). Yoğun bakım ihtiyacı olmayan bireylerin mortalite riski daha düşüktü (OR = 0.180; 95% CI: 0.041–0.784). Bu bulgu, yoğun bakım ihtiyacının mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğunu gösterdi (Tablo 16).

Ayrıca, kriptokok menenjiti tanısının mortalite üzerinde anlamlı etkisi olduğu ve mortaliteyi yaklaşık 6,5 kat arttıran bir risk faktörü olduğu saptandı (OR = 6.400; 95% CI: 1.321–31.018; $p = 0.002$) (Tablo 16).

Bu bulgular, intrakraniyal tutulumu olan HIV ile enfekte hastalarda özellikle kriptokok menenjitinin ve yoğun bakım ihtiyacının mortalite açısından belirleyici prognostik faktörler olduğunu ortaya koydu.

Tablo 16: Mortaliteye etki eden faktörlerin lojistik regresyon ile değerlendirilmesi

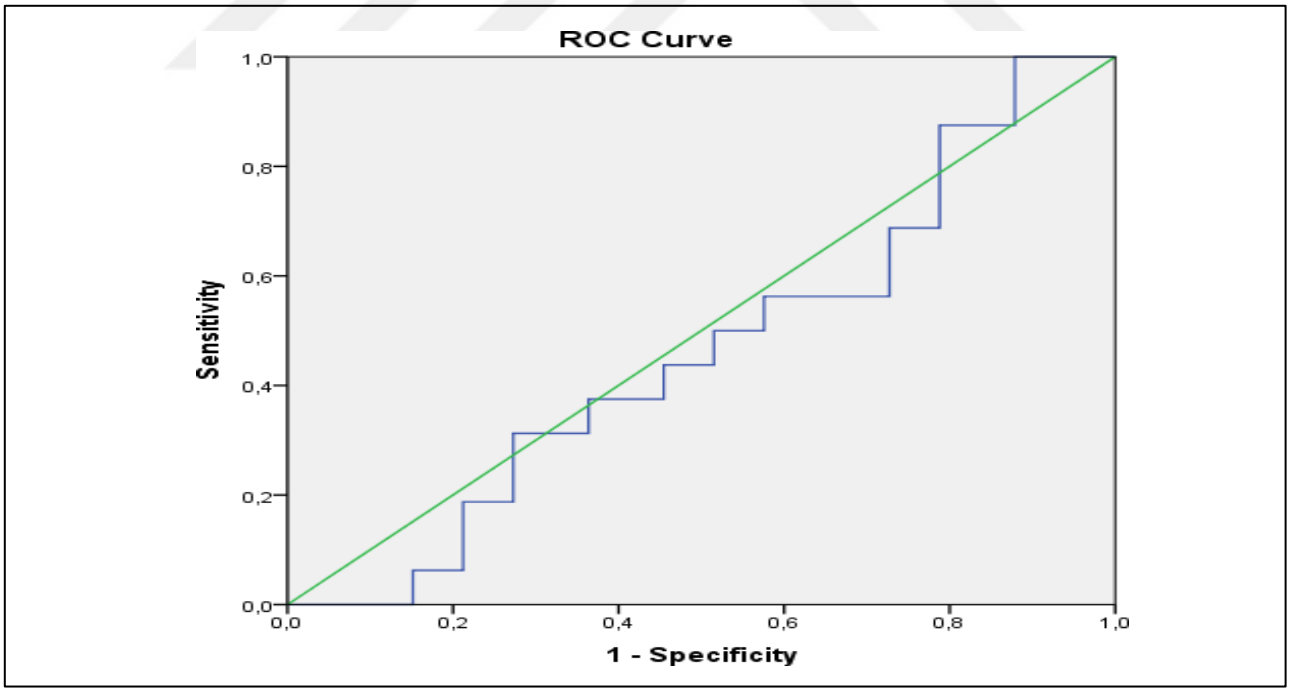
	OR	%95 CI*	p
Kadın cinsiyet	3,219	0,740-13,999	**0,119**
Yoğun Bakım İhtiyacı	0,180	0,041-0,784	**0,022***
Kriptokok menenjiti	6.400	1.321–31.018	**0,002***
Constant	0,673		0,404

**p<0.05*, CI: Confidence Interval

3)ROC ANALİZİ

Daha önce yapılan çalışmalarda HIV RNA düzeyi, CD4 sayısı ve intrakraniyal enfeksiyon etkenlerinin mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olup, bu ilişkinin bizim kohortumuzda geçerli olup olmadığını farklı bir istatistiksel yöntemle test etmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirildi. Bu analiz sonucunda HIV RNA düzeyinin mortaliteyi ayırt etme gücü anlamlı bulunmamıştır (AUC: 0.462; p: 0.670; SE:0.086; %95 CI:0.294-0.630). Elde edilen AUC değeri 0.5'in altında olup, HIV RNA'nın mortaliteyi ayırt etmede kullanılabilir bir biyobelirteç olmadığını gösterdi.

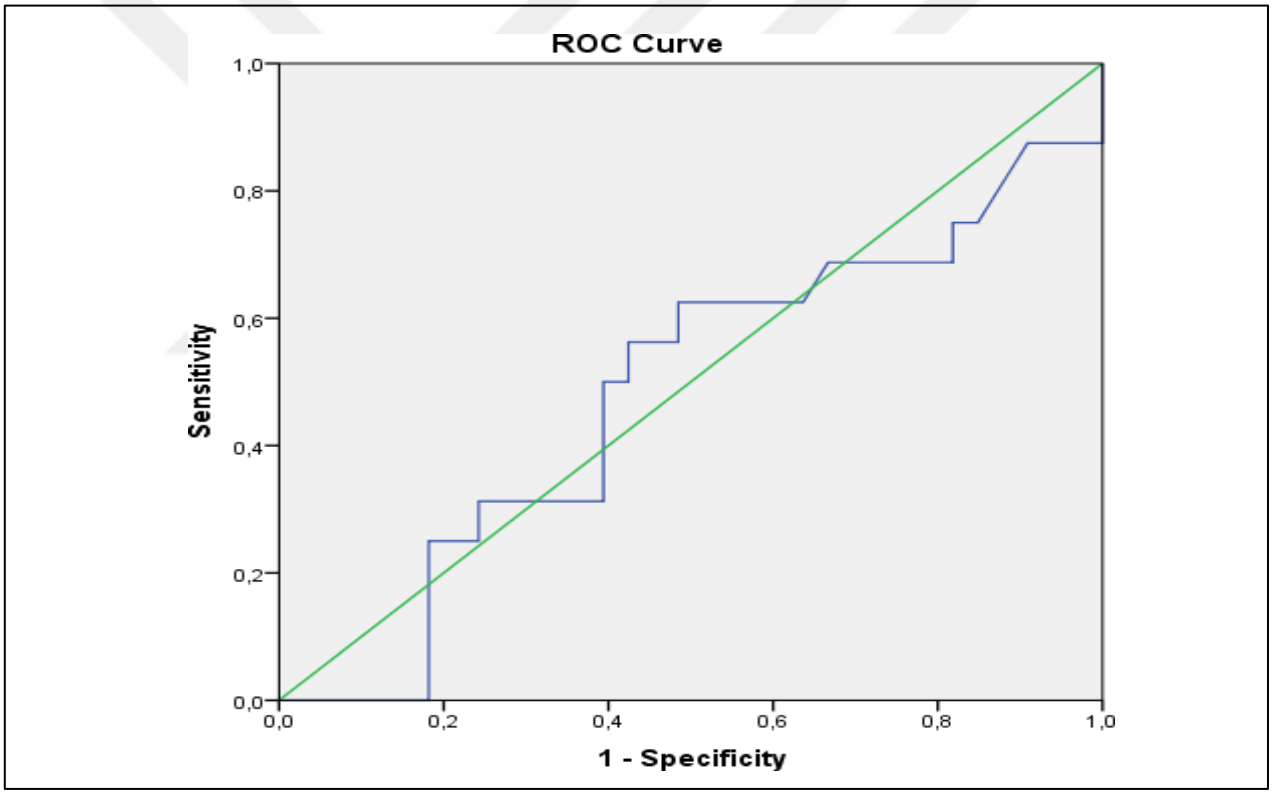
Mortaliteye göre yapılan ROC analizi sonucunda, HIV RNA düzeyi için en uygun cut-off değeri ≥866.500 olarak belirlendi. Bu eşik noktasında testin duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %48.5 olarak hesaplandı (Şekil 4).



Şekil 4: Ölen hastalarda HIV RNA için ROC eğrisi

ROC analizi sonucunda CD4 düzeyinin mortaliteyi ayırt etme gücü anlamlı bulunmadı (AUC: 0.482; p: 0.839; SE:0.091; %95 CI:0.304-0.660). Elde edilen AUC değeri 0.5'in altında olup, CD4'ün mortaliteyi ayırt etmede kullanılabilir bir biyobelirteç olmadığını gösterdi

Mortaliteye göre yapılan ROC analizi sonucunda, CD4 düzeyi için en uygun cut-off değeri ≥57.5 olarak belirlenmiştir. Bu eşik noktasında testin duyarlılığı %62.5, özgüllüğü ise %51.5 olarak hesaplandı (Şekil 5).



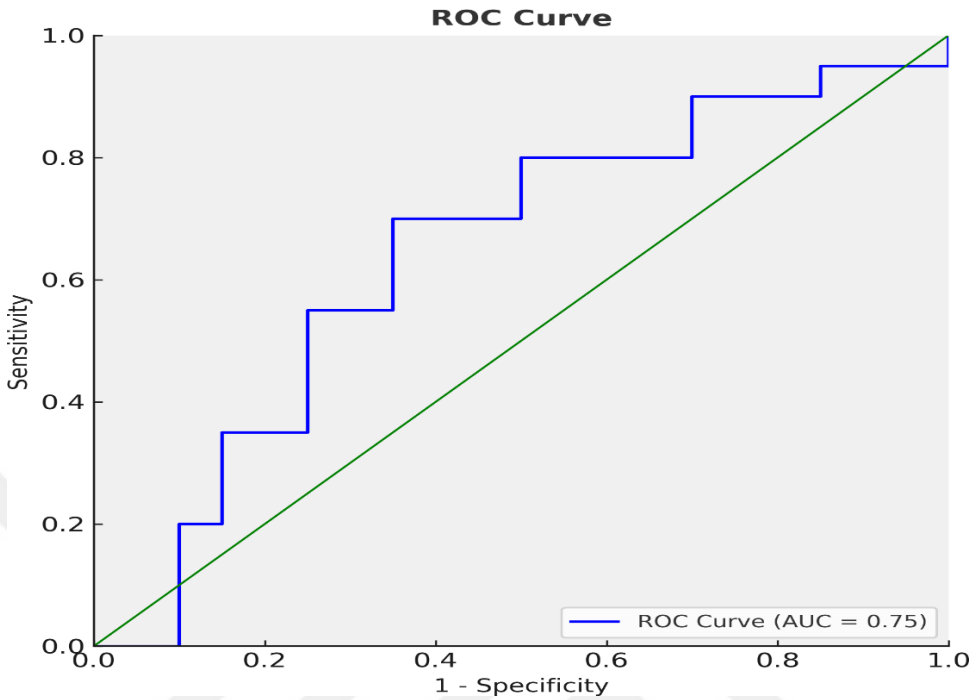
Şekil 5: Ölen hastalarda CD4 için ROC eğrisi

CD4, HIV RNA ve intrakraniyal tutulumların mortalite üzerindeki etkisine ilişkin yapılan ROC analizinde, CD4 hücre sayısı (<57,5 hücre/mm³), HIV RNA düzeyi (≥866.500 kopya/mL) ve intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonlar (kriptokok menenjiti, toksoplazma ensefaliti ve PML) değişkenlerinden oluşan bir modelin mortaliteyi öngörme gücü ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 6).

Tek değişkenli analizlerde toksoplazma ensefaliti ve PML mortalite ile anlamlı bulunmamakla birlikte, CD4 ve HIV RNA düzeyleriyle birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı gücü artıran bileşenler olarak yer aldı. Elde edilen AUC (Area Under the Curve) değeri 0,75 olarak saptandı. Bu değer, modelin mortaliteyi ayırt etmede orta ile iyi düzey arasında bir ayırıcı güce sahip olduğunu gösterdi.

Youden indeksine göre en uygun kesim noktası 0,19 olarak belirlendi; bu eşikte modelin duyarlılığı %100, özgüllüğü %55 olarak hesaplandı. Bu sonuç, modelin tüm mortal olguları doğru şekilde saptayabildiğini, ancak sağ kalan bireylerin yaklaşık yarısını yüksek risk grubunda değerlendirdiğini gösterdi.

ROC analizinden elde edilen bulgular, ileri immün yetmezlik (düşük CD4 hücre sayısı) ve yüksek vireminin (HIV RNA ≥866.500 kopya/mL), özellikle kriptokok menenjiti gibi fırsatçı intrakraniyal enfeksiyonlarla birlikteliğinde mortalite riskini belirgin biçimde artırdığını ortaya koydu. Bu durum, HIV ile ilişkili intrakraniyal tutulumlarda, immün sistem baskılanmasının düzeyi ile enfeksiyon etkeninin tipi arasındaki ilişkinin, mortalite üzerinde belirleyici bir rol oynadığını gösterdi (Şekil 6).



Şekil 6: CD4, HIV RNA ve İntrakraniyal Tutulumların Mortalite Üzerindeki Etkisine Yönelik ROC Eğrisi

5.TARTIŞMA

HIV ile yaşayan bireylerde intrakraniyal tutulum, önemli morbidite ve mortalite ile seyreden bir klinik tablo olup, intrakraniyal tutulumun klinik özelliklerini, etyolojik dağılımını ve mortalite ile ilişkili faktörlerini ayrıntılı olarak ele alan çalışma sayısı sınırlıdır. Mevcut çalışmalar, nörolojik komplikasyonların özellikle ileri immünsüpresyon döneminde daha sık görüldüğünü ve demografik özelliklerin ülkelere göre değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, 2021–2024 yılları arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatarak takip edilen, HIV ile yaşayan ve intrakraniyal tutulumu bulunan toplam 49 hasta değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı 42.41 ± 11.88' idi ve hastaların çoğu (%75.5) erkek cinsiyetteydi. Bu dağılım, HIV ile yaşayan bireylerde nörolojik komplikasyonların bildirildiği birçok kohortla benzerlik göstermektedir. Nörolojik tutulumu olan HIV ile enfekte 227 hastada yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde olguların büyük çoğunluğunun (%69.9) erkek olduğu bulunmuştur (91). Bunun yanında literatürde HIV ile yaşayan intrakraniyal tutulumu olan bireylerde kadın oranının belirgin şekilde daha yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Xulu ve arkadaşlarının (92) 418 HIV pozitif hastayı içeren çalışmasında katılımcıların %77,8'inin kadın olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet farklılığının hem bölgesel hem de çalışmanın yapıldığı hastanenin demografik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği düşünülmüştür.

Literatürde intrakraniyal tutulumla başvuran HIV pozitif bireylerde komorbidite sıklığının çalışmalara göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiş olup, 148 hastayı içeren bir seride kronik hastalık oranının %22,3 olarak bildirildiği, en sık diyabetes mellitus saptandığı görülmüştür (93). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kronik hastalık oranı %28,6 bulunmuş olup, literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

İntrakraniyal tutulum gelişen HIV ile yaşayan bireylerde belirgin immünsüpresyon ve yüksek viral yük izlenmektedir. Coleman ve ark. (94), serebral toksoplazmozis tanısı alan hastalarda medyan CD4 sayısını 25 hücre/μL, medyan HIV RNA düzeyini ise 132.696 kopya/mL olarak raporlamışlardı. Benzer şekilde, Engsig ve ark. (95)'nın PML gelişen bireyleri değerlendirdiği çalışmada medyan CD4 düzeyi 50 hücre/μL olup viral yükün yaklaşık 80.000–100.000 kopya/mL aralığında seyrettiği bildirilmişti. Çalışmamızda laboratuvar verileri incelendiğinde, literatürle benzer şekilde HIV RNA düzeyinin ortalama 2.269.984 ± 6.733.095 kopya/mL, $CD4^+$ T lenfosit sayısının ise 78.0 ± 82.8 hücre/mm^3 olduğu görülmüştü.

HIV ile ilişkili intrakraniyal tutulumu olan 49 hastamızda, intrakraniyal patolojiler arasında toksoplazma ensefalitinin (%36,7) en sık görülen etken olduğu saptandı. Bu bulgu, literatürde bildirilen oranlarla büyük ölçüde uyumluydu. Lanjewar ve arkadaşları (96) ileri evre HIV olgularında toksoplazmanın en sık intrakraniyal patoloji olduğunu ve oranların genellikle %30–40 arasında değiştiğini belirtmişti. Avrupa'da yürütülen bir başka çalışmada ise Cinque ve çalışma grubu (97) toksoplazmayı en sık intrakraniyal patoloji olarak rapor etmişti. Çalışmamız verileri mevcut literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Nörosifiliz HIV ile ilişkili intrakraniyal enfeksiyonlar arasında sık görülen bir diğer hastalıktır. Ghanem (98), HIV pozitif bireylerde nörosifiliz riskinin HIV negatif bireylere kıyasla yaklaşık iki kat arttığını bildirmiştir. Öte yandan, ABD'de Seattle merkezli bir kohortta yürütülen başka bir çalışmada CD4 düzeyi 350 hücre/μL'nin altında olan HIV pozitif bireylerde nörosifiliz gelişme olasılığının anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir (99). Yayınlanan bir derlemede nörosifiliz, HIV ile ilişkili intrakraniyal enfeksiyonlar arasında %1–3 oranında bildirilen bir patoloji olarak tanımlanırken, çalışmamızda nörosifiliz %18,4 oranında en sık ikinci intrakraniyal patoloji olarak bulundu (100). Çalışmamızda nörosifiliz oranının yüksek bulunması, ülkemizde son yıllarda sifiliz insidansındaki artış ile ilişkilendirilebilir (101).

Literatürde HIV ile yaşayan bireylerde kriptokok menenjiti prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, Tenforde ve arkadaşları (102) tarafından Afrika ülkelerini kapsayan geniş meta-analizde kriptokok menenjiti prevalansının %4–12 arasında değiştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, sistematik bir derlemede de HIV ile yaşayan bireylerde kriptokok menenjiti prevalansının %3–13 arasında değiştiği rapor edilmiştir (103). Bu bulgular birlikte

değerlendirildiğinde, çalışmamızda kriptokok menenjitinin görülme sıklığı (%10,2) literatür verileri ile uyumluydu.

Clifford ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmada HIV ile ilişkili ensefalopati oranının %10–15 aralığında görüldüğü ve CD4 düzeyinin 200 hücre/μL'nin altında olmasının HIV ile ilişkili nörolojik komplikasyon riskini belirgin biçimde artırdığı ifade edilmiştir. Bu veri çalışmamızda saptanan HIV ensefalopatisi sıklığıyla (%10,2) uyumlu bulunmuştur.

Literatürde, HIV ile ilişkili santral sinir sistemi enfeksiyonlarının AIDS'e bağlı ölümlerin önemli bir kısmından sorumlu olduğu ve bu enfeksiyonların AIDS mortalitesinin %15–25'ini oluşturduğu bildirilmiştir (105). HIV ile ilişkili intrakraniyal tutulum bulunan hastalarda hastane içi mortalite oranı çalışmamızda %32,7 olarak saptandı. Atasoy ve arkadaşlarının (106) HIV ile ilişkili SSS enfeksiyonları değerlendirdiği çalışmada ise hastane içi mortalite oranı benzer şekilde %32,4 olarak rapor edilmiştir. Bu bulgular, çalışmamızdaki mortalite oranının literatürdeki verilerle uyumlu olduğunu ve HIV ile ilişkili intrakraniyal patolojilerin halen ciddi mortalite riski taşıdığını göstermiştir.

Sağkalım analizimizde mortalite oranının özellikle erken dönemde belirgin olarak yüksek olduğu ve ilk 30 gün içinde sağkalım olasılığında keskin bir düşüş izlendiği görüldü. Patel ve arkadaşlarının (107) Afrika'da yürüttükleri çalışmada mortalitenin özellikle 2. ve 10. Haftalar arasında çok yüksek olduğunu ve sağkalım eğrisinde erken dönemde hızlı bir düşüş gözlendiğini bildirmiştir. Benzer şekilde kriptokok menenjitli HIV pozitif hastalarda yapılan sağkalım analizinde antiretroviral tedavi alan hastalarda uzun dönem sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu, tedavi almayanlarda ise medyan sağkalım süresinin anlamlı derecede kısaldığı gösterilmiştir (108). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda gözlenen erken dönem mortalitenin literatürde bildirilen sağkalım paternleri ile uyumlu olduğu görüldü.

Literatürde IRIS'in mortalite üzerindeki etkisine dair farklı sonuçlar bildirilmişti. Boulware (109), kriptokok menenjiti sonrası gelişen IRIS'in yaklaşık %20 oranında görüldüğünü ve erken ART ile mortalitenin anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Buna karşın, TB-IRIS'e ilişkin verilerde Meintjes (110) bu durumun mortaliteyi her zaman artırmadığını ve birçok olguda mortalitenin belirgin şekilde etkilenmediğini bildirmiştir. Haddow (111), etiyolojiye bağlı bazı IRIS formlarının daha ağır klinik seyir gösterebildiğini vurgulamıştı. Buna ek olarak, Shelburne

ve çalışma arkadaşları (112) IRIS gelişiminin altta yatan fırsatçı enfeksiyonun tipi ve hastanın başlangıç immün durumu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştu. IRIS gelişen hastalar çalışmamızdaki olguların %22,4'ünü oluşturuyordu. Çalışmamızda IRIS gelişimi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlılığı ve IRIS etkenlerinin heterojenliği ile ilişkili olabileceği şeklinde değerlendirildi.

Güncel klavuzlarda önerildiği şekilde, hastalarımıza başlangıç tedavisi olarak iki NRTI + bir INSTI içeren üçlü antiretroviral tedavi rejimleri (TDF/3TC/DOL, TDF/3TC/RAL, BIC/FTC/TAF) başlanmıştı. Serimizde farklı üçlü ART rejimleri kullanılmış olmasına karşın mortalite açısından istatistiksel fark saptanmaması ($p = 0.190$), başlangıç rejimleri arasında klinik sonuçlar yönünden anlamlı bir farklılık olmadığına işaret eden çalışmaları desteklemekteydi. Dolutegravir temelli tedavi alan bireyleri kapsayan prospektif bir kohort analizinde, mortalitenin esas olarak başlangıç immün durumu, viral yük düzeyi ve tedaviye başlanma zamanı gibi klinik parametrelerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (113). Tusch ve ark. (114) tarafından yapılan meta-analizde ise INSTI içeren tüm başlangıç tedavilerinin mortalite açısından benzer düzeyde etkili olduğu; klinik sonuçların büyük ölçüde virolojik baskılanmanın korunması ve tedaviye uyum ile şekillendiği bildirilmiştir. Güncel uluslararası ART rehberleri, yüksek genetik bariyere sahip üçlü rejimlerin eşdeğer etkinlik sunduğunu ve rejim seçiminin mortaliteyi tek başına belirleyen bir faktör olmadığını vurgulamaktadır (115). Öte yandan, sadece HIV ile ilişkili intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonlarda farklı antiretroviral rejimlerin mortalite üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran kapsamlı çalışmaların bulunmamaktadır. Çalışmamızda INSTI temelli rejimler arasında mortalite farkı saptanmamış olup, bu veri literatüre katkı sağlaması açısından önemli bulunmuştur.

Mortalite ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla çalışmamızda yapılan bivariate analizde, kadın cinsiyet, yoğun bakım ihtiyacı ve kriptokok menenjiti değişkenlerinin anlamlı bulunduğu görüldü ($p = 0.005$). Çok değişkenli analizde ise cinsiyetin mortalite için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı ($p = 0.119$) tespit edildi. İntrakraniyal tutulumu olan HIV hastalarını değerlendiren çeşitli çalışmalarda ise kadın cinsiyetin daha yüksek mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Örneğin Nalintya'nın (116)2021'de derlediği kohort analizinde, kadın hastalarda 10 haftalık mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir; ancak bu ilişkinin hemoglobin düzeyi modele dahil edildiğinde zayıfladığı belirtilmiştir. Ayrıca,

2023 yılında HIV ile enfekte kriptokokkal menenjit tanısı almış 419 erişkin hastayı içeren bir çalışmada kadın cinsiyetin 18 haftalık sağkalım oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (117). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde; bizim çalışmamızda da kadın cinsiyetin bivariate analizde anlamlı, çok değişkenli analizde istatistiksel anlamını kaybetmiş olması, mortalite riskinin cinsiyetten ziyade diğer klinik ve immünolojik faktörlerle daha güçlü biçimde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yapılan çok değişkenli analizde, yoğun bakım ihtiyacının ve kriptokok menenjiti tanısının mortalite açısından anlamlı birer risk faktörü olduğu tespit edildi ($p = 0.022$). Baltalı ve ark. (118), yoğun bakım ünitesine kabul edilen HIV pozitif bireyleri değerlendirdikleri çalışmalarında mortalite oranını %69,3 olarak bildirmiş ve yoğun bakım ihtiyacının HIV ile ilişkili ağır klinik tabloları ve yüksek mortalite riskini yansıtan güçlü bir belirteç olduğunu yayınlamıştır. Doan (119), kriptokok menenjitinin HIV pozitif bireylerde ciddi mortalite ile seyrettiğini bildirmiştir. Global analizlerde kriptokok enfeksiyonuna bağlı mortalite oranının %37'ye ulaştığı, hatta bazı bölgelerde %70'e kadar yükselebildiği gösterilmiştir (120,121). Torres-Urazán ve çalışma arkadaşları (122), Bogotá'da HIV ile ilişkili SSS fırsatçı enfeksiyonlarını değerlendirdikleri kohortta kriptokok menenjitinin mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü olduğunu bildirmiş ve yoğun bakım gereksinimi ile birlikte en güçlü prognostik belirteçlerden biri olarak tanımlamıştır. HIV ile ilişkili intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonları değerlendiren 15 yıllık prospektif Romanya kohortunda; PML, kriptokok menenjiti gibi SSS enfeksiyonlarının mortaliteyi anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca CD4 sayısının <100 hücre/μL olması, yüksek viral yük (>100.000 kopya/mL), ART uyumsuzluğu, yoğun bakım gereksinimi ve eşlik eden komorbid enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel sepsis) mortalite riskini artıran önemli prognostik belirteçler olarak tanımlanmıştır (123). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızla benzer şekilde kriptokok menenjiti tanısı ve yoğun bakım ihtiyacının güçlü mortalite belirteçleri olduğu anlaşılmaktadır.

Mortalite ile ilişkili laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesini içeren çalışmalar, intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonların seyrinde immün yetmezliğin düzeyi ile vireminin belirleyici rol oynadığını göstermekteydi. Letang ve arkadaşlarının (124), HIV ile ilişkili nörolojik tutulum nedeniyle yatırılarak izlenen 592 hastayı değerlendirdikleri geniş kohortta mortalite oranının bir yıl içinde %38'e ulaştığı, kriptokok ve tüberküloz menenjitinin en yüksek mortalite ile seyrettiği, mortal seyreden olgularda viral yükün çoğunlukla 100.000 kopya/mL'nin üzerinde bulunduğu ve medyan CD4 düzeyinin 95 hücre/mm³ olarak rapor edildiği bildirilmişti. Çalışmamızda yapılan ROC analizinden elde edilen bulgular, ileri immün yetmezlik (düşük CD4 hücre sayısı) ve yüksek vireminin (HIV RNA ≥866.500 kopya/mL), özellikle kriptokok menenjiti gibi fırsatçı intrakraniyal enfeksiyonlarla birlikteliğinde mortalite riskini belirgin biçimde artırdığını ortaya koydu. Bu bulgu da literatür verileri ile uyumlu bulundu.

6.SONUÇ

HIV ile yaşayan bireylerde intrakraniyal tutulum, morbidite ve yüksek mortalite riski ile seyreden önemli bir klinik tablodur. Çalışmamızda intrakraniyal fırsatçı enfeksiyonlar arasında toksoplazma ensefaliti en sık görülen etken olurken, kriptokok menenjiti mortalite riskini arttıran enfeksiyon olarak belirlenmiştir.

Lojistik regresyon analizinde kriptokok menenjiti ve yoğun bakım ihtiyacının mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, ileri immünsüpresyon altında gelişen intrakraniyal enfeksiyonların klinik gidişinin hızlı kötüleşebildiğini ve özellikle kriptokok menenjitinin HIV ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar arasında yüksek riskli bir tablo olduğunu ortaya koymaktadır.

Sağkalım analizinde mortalitenin büyük ölçüde erken dönemde gerçekleştiği saptanmıştır. İlk 30 gün içerisinde gözlenen belirgin mortalite, intrakraniyal tutulum gelişen bireylerde klinik seyrin hızla değişebildiğini ve erken dönemin hastalık yönetiminde kritik bir zaman dilimi olduğunu göstermektedir.

Nörosifiliz oranının beklenenin üzerinde bulunması ise çalışmanın dikkat çekici bulgularından biridir. Bu durum, HIV enfeksiyonu ile görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların tanı ve takip süreçlerinde daha geniş bir değerlendirme gerekliliğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız Türkiye'de HIV ile yaşayan bireylerde intrakraniyal enfeksiyonların dağılımı, mortalite ile ilişkili faktörler ve sağkalım özelliklerine ilişkin güncel veriler sunmakta; bu hasta grubunda erken dönemde gelişen klinik kötüleşmenin önemine dikkat çekmektedir. Elde edilen veriler, HIV ile ilişkili nörolojik komplikasyonların tanınması ve yönetilmesinde farkındalığın artırılmasına katkı sağlamaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). HIV basics — What is HIV? Geneva: UNAIDS; 2024. Accessed 2024 Oct 14. https://www.unaids.org/

2. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS – Key facts. Geneva: WHO; 2024. Accessed 2024 Nov 22. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. Geneva: UNAIDS; 2024. Accessed 2024 Nov 5. https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet

4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS Update 2024: The Urgency of Now. Geneva: UNAIDS; 2024. Accessed 2024 Dec 18. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024

5. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014. Accessed 2024 Sep 3. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf

6. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Fast-Track: Ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS; 2014. Accessed 2024 Aug 27. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report

7. Bain LE, Nkoke C, Noubiap JJ. 90-90-90 for HIV: A transformative agenda to leave no one behind. *BMJ Glob Health.* 2017;2(2):e000227. doi:10.1136/bmjgh-2016-000227.

8. Klimik HC. 90-90-90 hedefleri bağlamında tek merkez HIV/AIDS kohortu değerlendirmesi. *Klimik Derg.* 2019;32(4):363–67. Accessed 2024 Sep 11. https://www.klimikdergisi.org/wp-content/uploads/2021/01/822090-90-908221-hedefleri-baglaminda-tek-merkez-hivaids-kohortu-degerlendirmesi.pdf

9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı 2019–2024. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2019. Accessed 2024 Oct 7. https://hsgm.saglik.gov.tr/

10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de HIV/AIDS İstatistikleri – 2024 Yıllık Raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2024. Accessed 2024 Nov 19. https://hsgm.saglik.gov.tr/

11. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Human Immunodeficiency Virus Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2022.

12. Walker BD. HIV Pathogenesis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

13. National Institutes of Health (NIH). HIV Structure and Genome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2024. Accessed 2024 Oct 9. https://www.niaid.nih.gov/

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Basics: Structure and Replication. Atlanta: CDC; 2024. Accessed 2024 Oct 23. https://www.cdc.gov/hiv/

15. HIV Replication and Maturation. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

16. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS Update 2023. Geneva: UNAIDS; 2023. Accessed 2024 Oct 16. https://www.unaids.org/

17. World Health Organization (WHO). Blood Safety and HIV Transmission. Geneva: WHO; 2024. Accessed 2024 Nov 12. https://www.who.int/

18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Occupational Exposure to HIV: National Guidelines for Healthcare Workers. Atlanta: CDC; 2023. Accessed 2024 Dec 4. https://www.cdc.gov/hiv/

19. World Health Organization (WHO). Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV (PMTCT). Geneva: WHO; 2023. Accessed 2024 Dec 12. https://www.who.int/

20. Fauci AS, Lane HC. HIV Disease: AIDS and Related Disorders. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2022.

21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute HIV Infection – Clinical Features. Atlanta: CDC; 2023. Accessed 2024 Dec 18. https://www.cdc.gov/hiv/

22. National Institutes of Health (NIH). HIV Infection – Clinical Latency. ClinicalInfo HIV Guidelines; 2024. Accessed 2024 Dec 22. https://clinicalinfo.hiv.gov/

23. World Health Organization (WHO). HIV Clinical Staging and Case Definitions. Geneva: WHO; 2022. Accessed 2024 Dec 26. https://www.who.int/

24. Volberding PA, Martin JN. AIDS and HIV Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

25. Grant I, Sacktor N, McArthur JC. HIV neurocognitive disorders. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

26. Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury in HIV infection. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(1):33-41. doi:10.1038/35049000.

27. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;303:159-89. doi:10.1007/3-540-30764-1_6.

28. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol.* 2005;4(9):543-55. doi:10.1016/S1474-4422(05)70165-4.

29. World Health Organization (WHO). HIV-associated neurocognitive disorders. Geneva: WHO; 2023. Accessed 2024 Dec 29. https://www.who.int/

30. Sacktor N. HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Nat Rev Neurol.* 2018;14:651-63. doi:10.1038/s41582-018-0068-7.

31. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive impairment persists in the era of combination antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 2011;17(3):191-202. doi:10.1007/s13365-010-0006-6.

32. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Opportunistic infections and CNS mortality in HIV. Geneva: UNAIDS; 2023. Accessed 2024 Dec 27. https://www.unaids.org/

33. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder—pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):234-48. doi:10.1038/nrneurol.2016.27.

34. Nath A. Pathobiology of HIV neuropathy. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:447-60. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092254.

35. Kaul M, Lipton SA. Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia. *Curr HIV Res.* 2006;4(3):287-99.

36. Sacktor N, Wong M, Nakasujja N. The International HIV Dementia Scale: screening for HIV dementia. *AIDS.* 2005;19(13):1367-74. doi:10.1097/01.aids.0000194798.66670.6e.

37. Cysique LA, Brew BJ. MRI and neuroimaging findings in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol.* 2009;15(3):190-8. doi:10.1080/13550280902973952.

38. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):976-86. doi:10.1016/S1473-3099(13)70150-7.

39. Lucas S. Historical and current issues in HIV encephalitis, and the role of neuropathology in HIV disease: a pathological perspective. *J Neurol.* 2023;270(3):1337-45. doi:10.1007/s00415-022-11503-2.

40. Daliparty VM, Balasubramanya R. HIV Encephalitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Accessed 2025 Jan 5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555894/

41. Şenocak E, Karli Oğuz K, Ozgen B, Kurne A, Ozkaya G, Unal S, et al. Imaging features of CNS involvement in AIDS. *Diagn Interv Radiol.* 2010;16(3):193-200. doi:10.4261/1305-3825.DIR.2182-08.1.

42. Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl 3):S294-306. doi:10.1086/533419.

43. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 12.1: Opportunistic Infections. Brussels: EACS; 2024. Accessed 2024 Nov 15. https://eacs.sanfordguide.com

44. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

45. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in AIDS. *N Engl J Med.* 1992;327:1643–8.

46. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis. 1992;15(2):211–22. doi:10.1093/clinids/15.2.211.

47. Vitor RWA, et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1451–3.

48. Şenocak E, Karli Oğuz K, Ozgen B, et al. Imaging features of CNS involvement in AIDS. Diagn Interv Radiol. 2010;16(3):193–200. doi:10.4261/1305-3825.DIR.2182-08.1.

49. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):873–81. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8.
50. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2010;50(3):291–322. doi:10.1086/649858.
51. Loyse A, Wainwright H, Jarvis JN, et al. Cryptococcal meningitis: improving the evidence base. Clin Infect Dis. 2012;55(6):754–64. doi:10.1093/cid/cis490.
52. World Health Organization (WHO). Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease. Geneva: WHO; 2022. Accessed 2025 Jan 8. https://www.who.int/
53. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 12.1: Opportunistic Infections – *Cryptococcal meningitis*. Brussels: EACS; 2024. Accessed 2025 Jan 8. https://eacs.sanfordguide.com

54. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2011 Jul 21;365(3):248–60. doi:10.1056/NEJMra1109346.

55. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? N Engl J Med. 2006 Jun 8;354(23):2521–30. doi:10.1056/NEJMra052849.

56. Clifford DB, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with PML. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):167–77. doi:10.1016/S1474-4422(12)70314-5.

57. Tan CS, Koralnik IJ. Progress in understanding progressive multifocal leukoencephalopathy and JC virus. J Infect Dis. 2010 Jan;201(1):1–9. doi:10.1086/648611.

58. Marais S, Pepper DJ, Marais BJ, Torok ME. HIV-associated tuberculous meningitis–diagnosis, treatment, and outcome. Lancet Infect Dis. 2010;10(7):489–500. doi:10.1016/S1473-3099(10)70141-4.

59. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. Lancet Neurol. 2013;12(10):999–1010. doi:10.1016/S1474-4422(13)70168-6.

60. Bahr NC, Marais S, Caws M, van Crevel R, Wilkinson RJ, Tyagi JS, et al. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment: International consensus guidelines. Lancet Infect Dis. 2022;22(10):e343–e361. doi:10.1016/S1473-3099(22)00154-3.

61. Patel VB, Theron G, Lenders L, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculous meningitis. Lancet Infect Dis. 2013;13(2):150–6. doi:10.1016/S1473-3099(12)70269-8.

62. Torok ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. Br Med Bull. 2015;113(1):117–31. doi:10.1093/bmb/ldu040.

63. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone treatment for tuberculous meningitis. N Engl J Med. 2004;351(17):1741–51. doi:10.1056/NEJMoa040573.

64. Schoeman J, Donald PR, van Zyl LE, et al. Tuberculous meningitis: long-term neurological outcomes. J Trop Pediatr. 2005;51(3):181–5. doi:10.1093/tropej/fmh103.

65. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Pathogenesis, diagnosis, and management. Infect Dis Clin North Am. 2013;27(2):341–55. doi:10.1016/j.idc.2013.02.005.

66. Ghanem KG. Neurosyphilis in the modern era: Challenges in diagnosis and management. Curr Infect Dis Rep. 2010;12(3):254–62. doi:10.1007/s11908-010-0113-7.

67. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *Arch Neurol.* 2004;61(4):473–478. doi:10.1001/archneur.61.4.473.

68. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid VDRL in neurosyphilis diagnosis: A systematic review. Sex Transm Dis. 2012;39(4):291–7. doi:10.1097/OLQ.0b013e318247875d.

69. Brightbill TC, Ihmeidan IH, Post MJ, Berger JR, Katz DA. Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: Neuroimaging findings. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16(4):703–11.

70. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1.

71. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. AIDS. 2008;22(10):1145–51. doi:10.1097/QAD.0b013e32830162bf.

72. Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected patients. J Clin Virol. 2003;26(1):1–12. doi:10.1016/S1386-6532(02)00268-5.

73. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ. Cytomegalovirus disease in patients with AIDS. Infect Dis Clin North Am. 1994;8(2):419–40.

74. Portegies P, Solod L, Cinque P, et al. Neurological complications of HIV-1 infection and AIDS. J Neurol. 1994;241(6):321–34. doi:10.1007/BF00870961.

75. Aylward EH, Henderer JD, McArthur JC, et al. Magnetic resonance imaging in AIDS patients with CNS complications: CMV encephalitis. AJNR Am J Neuroradiol. 1990;11(6):1269–74.

76. Jacobson MA, Mills J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med. 1988;108(4):585–94. doi:10.7326/0003-4819-108-4-585.

77. Nightingale S, Winston A, Letendre S, et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. Lancet Neurol. 2014;13(11):1139–51. doi:10.1016/S1474-4422(14)70137-1.

78. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 12.1: Opportunistic Infections – CMV. Brussels: EACS; 2024. Accessed 2025 Jan 10. https://eacs.sanfordguide.com

79. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology. Curr Opin Infect Dis. 2006;19(1):14–8. doi:10.1097/01.qco.0000200294.71620.3a.

80. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, et al. Risk factors for CNS involvement in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2000;18(19):343–8. doi:10.1200/JCO.2000.18.19.343.

81. Hoffmann C, Wolf E. CNS lymphoma in HIV—diagnosis and treatment. AIDS Rev. 2013;15(3):133–41.

82. Batchelor TT, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2591–2603. doi: 10.1056/NEJMra055587

83. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical characteristics and treatment. Semin Oncol. 2000;27(4):442–53.

84. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(6):984–992. doi: 10.3174/ajnr.A2171

85. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, et al. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with HIV-related primary central nervous system lymphoma. Clin Infect Dis. 1995;21(4):955–8.

86. Little RF, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome–related lymphoma with dose-adjusted EPOCH chemotherapy. J Clin Oncol. 2003;21(24):4761–69. doi:10.1200/JCO.2003.08.151.

87. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 12.1: Malignancies in people with HIV. Brussels: EACS; 2024. Accessed: 12 January 2025. https://eacs.sanfordguide.com

88. Skiest DJ. Primary central nervous system lymphoma in HIV infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2000;2:381–87.

89. Berger JR, Prima R. HIV-associated primary central nervous system lymphoma. *J Neurovirol.* 2000;6(Suppl 1):S122–S128. doi: 10.3109/13550280009013114

90. Bower M, Gazzard B, Mandalia S, et al. A prognostic index for systemic AIDS-related non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med. 2005;143(4):265–73. doi:10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005.

91. Suryapraba I, et al. Profile of HIV/AIDS patients with neurological manifestations. Magna Neurologica. 2024.

92. Xulu KR, Peltzer K, Williams JS. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder among HIV-positive patients. HIV AIDS (Auckl). 2014;6:101–7. doi:10.2147/HIV.S55304.

93. Kongsiriwattanakul S, Suankratay C. Central nervous system infections in HIV-infected patients hospitalized at King Chulalongkorn Memorial Hospital. J Med Assoc Thai. 2011;94(5):551-8.

94. Coleman BN, Beardsley J, Jones SC, et al. Persistence of human immunodeficiency virus–associated cerebral toxoplasmosis lesions in successfully treated patients. Open Forum Infect Dis. 2023;10(5):ofad161. doi:10.1093/ofid/ofad161.

95. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients. J Infect Dis. 2009;199(1):77–83. doi:10.1086/595567.

96. Lanjewar DN, Shetty CR. Pathology of AIDS: An autopsy study of 233 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2001;44(2):135–140.

97. Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections in HIV-infected patients. J Clin Virol. 2003;26(1):1–12. doi:10.1016/S1386-6532(02)00268-5.

98. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. Clin Infect Dis. 2009;48(6):816–21. doi:10.1086/597334.

99. Marra CM, Deutsch R, Collier AC, et al. Neurocognitive impairment in HIV-infected individuals with syphilis. Neurology. 2004;63(8):1417–21. doi:10.1212/01.WNL.0000141852.82106.BB.

100. Thakur KT, Cherry CL, Solomon T, Benatar M, Brew BJ. Global HIV neurology: a comprehensive review. J Neurovirol. 2019;25(6):889–902. doi:10.1007/s13365-019-00791-3.

101. Keser E, Bolat S, Bulut C, Geyik B, Sezgin S, Karaosmanoğlu HK, et al. Burden of syphilis among people living with HIV: a large cross-sectional study from Türkiye. Balkan Med J. 2025;42(1):78–85.

102. Tenforde MW, Gertz AM, Lawrence DS, Wills NK, Guthrie BL, Farquhar C, et al. Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2020;23(1):e25416. doi:10.1002/jia2.25416.

103. Muzazu SGY, Dinga J, Turner A, Maluleke K, Mashamba-Thompson T. Prevalence of cryptococcal meningitis among people living with HIV and predictors of mortality in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2022;9:989265. doi:10.3389/fmed.2022.989265.

104. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. Lancet Infect Dis. 2013;13(11):976–86. doi:10.1016/S1473-3099(13)70269-X.

105. Thakur KT, Mateyo K, Hachaambwa L, Kayamba V, Muyoyeta M, Bositis M. CNS infections in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(3):267–72. doi:10.1097/QCO.0000000000000652

106. Atasoy-Tahtasakal C, Sevgi DY, Öncül A, Diktaş H, Dökmetaş İ. Evaluation of central nervous system infections in HIV/AIDS patients: A seven-year retrospective analysis. *Klimik Derg.* 2023;36(2):138–43. doi:10.36519/kd.2023.4174.

107. Patel S, Chanda D, Hachaambwa L, Kapata N, Muyoyeta M. High mortality in HIV-associated cryptococcal meningitis patients treated with amphotericin B-based therapy under routine care conditions in Africa. BMC Infect Dis. 2018;18:596. doi:10.1186/s12879-018-3521-2.

108. Chottanapund S, Ngamjarus C, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Survival time of HIV-infected patients with cryptococcal meningitis. J Med Assoc Thai. 2007;90(11):2275-81.

109. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Haughey KG, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2487–98. doi:10.1056/NEJMoa1312884.

110. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):516–23. doi:10.1016/S1473-3099(08)70184-1.

111. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1–infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):791–802. doi:10.1016/S1473-3099(10)70170-5.

112. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005;19(4):399–406. doi:10.1097/01.aids.0000163931.10237.74.

113. Buju RT, Akilimali PZ, Tran NT, Kamangu EN, Mesia GK, Kayembe JMN, Situakibanza HN, et al. Determinants of Survival of HIV Patients Receiving Dolutegravir: A Prospective Cohort Study in Conflict-Affected Bunia, Democratic Republic of Congo. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10220. doi:10.3390/ijerph191610220.

114. S Tusch E, Reekie J, Pelchen-Matthews A, Young J, d'Arminio Monforte A, Stephan C, et al.; RESPOND Consortium. Mortality using raltegravir versus other integrase strand-transfer inhibitors in people with HIV in Europe and Australia: a prospective multicentre study. *EClinicalMedicine.* 2025;70:102412. doi:10.1016/j.eclinm.2025.102412.

115. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services (DHHS); 2024. Accessed 2025 Mar 1. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv

116. Nalintya EO, Meya DB, Lofgren S, Rajasingham R, Boulware DR, Rhein J, et al. Impact of biological sex on cryptococcal meningitis mortality in Uganda and South Africa. Med Mycol. 2021;59(7):687-95. doi:10.1093/mmy/myaa108.

117. Okurut S, Rhein J, Nabeta HW, Kiggundu R, Musubire AK, Rajasingham R, et al. Divergent neuroimmune signatures in the cerebrospinal fluid predict differential gender-specific survival among patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Front Immunol.* 2023;14:1275443. doi:10.3389/fimmu.2023.1275443.

118. Baltalı S, Karaman Ş, Öztürk A, Atalan MH, Uçar ŞK, Kaya EI. Evaluation of HIV patients in the intensive care unit: a single-center experience. *Behçet's Med Bull.* 2024;29(7):1–11. doi:10.4274/BMB.galenos.2024.2024-07-059.

119. Doan TT, Ta NTD, Bui HN, Do TV, Nong VM, Pham TN, et al. Determinants of mortality in HIV-associated cryptococcal meningitis in Vietnam: implications for optimizing management in resource-limited settings. *Clin Infect Dis Pract.* 2025;27:100497. doi:10.1016/j.clinpr.2025.100497.

120. Malli IA, Gaitanaki E, Papadopoulos A, Voutsinas D, Kapsimali V, Papadopoulou M, et al. The outcomes of cryptococcal disease in HIV-positive individuals following COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2025;63(7):728–35.

121. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):873–81. doi:10.1016/S1473-3099(17)30245-8.

122. Torres-Urazán WE, Sierra-Moncada JE, Santofimio-Gómez C, et al. Characterisation and variables associated with mortality in a population with HIV and central nervous system opportunistic infections in a Colombian public hospital in Bogotá. *Neurol Perspect.* 2023;3(3):148–56.

123. Oprea C, Ianache I, Vasile S, Costescu C, Tardei G, Nica M, Umlauf A, Achim C, et al. Brain opportunistic infections and tumors in people living with HIV—still a challenge in the efficient antiretroviral therapy era. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):865. doi:10.3390/medicina59050865.

124. Letang E, Müller MC, Ntamatungiro AJ, Kimera N, Faini D, Furrer H, *et al.* Incidence and predictors of mortality among patients with HIV-associated neurological disease. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1154–62.