

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

---

**HIV VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTE ENFEKSİYONU OLAN  
HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

---

**YAZAR**

Dr. Merve TAŞKIRAN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

İSTANBUL  
Mart, 2016

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

---

**HIV VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTE ENFEKSİYONU OLAN  
HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

---

**TEZ DANIŞMANI**

Uzm. Dr. Fatma SARGIN  
Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU

**YAZAR**

Dr. Merve TAŞKIRAN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

İSTANBUL  
Mart, 2016

## **Yazar Bildirimi**

"HIV VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTE ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN İNCELENMESİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Merve TAŞKIRAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Mart, 2016

İmza:

---

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Gilead, Abbott, Pfizer firmaları ile müteaddit defalar kongrelere katıldım.

*Dr. Merve TAŐKEDAN*



## *Teşekkür*

---

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan saygı değer hocalarım; klinik anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.M.Haluk VAHABOĞLU'na, eğitim görevlimiz Uzm.Dr.Saadet YAZICI'ya, emekli eğitim görevlimiz Doç. Dr.Nail ÖZGÜNEŞ'e, tezimin her aşamasında yardımlarını ve güler yüzünü esirgemeyen değerli tez danışmanım Uzm.Dr.Fatma SARGIN'a, hayatta her anlamda her birini ayrı örnek aldığım, çok sevdiğim uzman abla ve abilerime, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire, laborant ve personel arkadaşlarıma, attığım her adımda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen can dostlarıma, her zaman sonsuz hoşgöruları ve sevgileriyle beni kucaklayan, mutluluk kaynağım canım ailemin tüm fertlerine teşekkür ederim.

Dr. Merve TAŞKIRAN

[mervetaskiran03@hotmail.com](mailto:mervetaskiran03@hotmail.com)

# Özet

## HIV VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTE ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİNİN İNCELENMESİ

**AMAÇ.** Tüberküloz, HIV ile enfekte hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Bu çalışmada beş farklı enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından takip edilen HIV(+) hasta grubunda HIV/TB birlikte enfeksiyonu (BE) olan hastaları belirlemek ve demografik özelliklerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

**YÖNTEM.** İstanbul ilindeki beş ayrı 3. basamak eğitim hastanesinin enfeksiyon hastalıkları klinikleri tarafından 1996-2016 yılları arasında takip edilen HIV(+) hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tüberküloz birlikte enfeksiyonu olan hastalar belirlendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumları, tüberküloz formları, bazal CD4 sayıları ve virüs yükleri, HIV enfeksiyonu tanı ve antiretroviral tedavi (ART) başlama tarihleri, tüberküloz tanı ve tedavi başlama tarihleri ve mortalite durumları incelendi.

**BULGULAR.** Çalışmaya katılan toplam 1383 HIV(+) hastanın 66'sında (% 4.8) HIV/TB BE saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması  $39 \pm 9.3$  (ortalama  $\pm$  SS) olarak bulundu. 57'si (% 86) erkek, 9'u (% 14'ü) ise kadındı. Birlikte enfeksiyonu olan hastaların yedisi erkek biri kadın olmak üzere 8'i (%12) üniversite mezunu idi. Grup içindeki 8 kişi (% 12) ölmüştü. Yaşayanlarla ölenler karşılaştırıldığında yaşayanlar belirgin şekilde daha gençti ( $p=0.005$ ). Ölenlerin CD4 lenfosit sayısı yaşayanların CD4 lenfosit sayısına göre belirgin şekilde düşüktü ( $p=0.031$ ). Ölenlerde ART başlama süresi yaşayanlara göre daha kısa idi ( $p=0.043$ ). TB ile BE olan 66 hastanın 41'i (% 62) ekstrapulmoner, 25'i (% 38) pulmoner TB idi. Ekstrapulmoner tüberkülozu olanlardan 20'si yaşarken 5'i ölmüştü. Pulmoner tüberkülozu olan vakalardan ise 38'i yaşarken 3'ü ölmüştü ( $p=0.125$ ). TB BE olanlarla olmayanlar arasında yapılan çoklu analizde kadın cinsiyet ve yaşın mortalite ile ilişkili olduğu görüldü.

**SONUÇ.** Birey ve toplum sağlığı açısından HIV ve TB BE'nun erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** HIV; tüberküloz; CD4 lenfosit sayısı; viral yük; fırsatçı enfeksiyonlar



# *Abstract*

## **ASSESSMENT OF THE DEMOGRAPHIC FEATURES OF HIV/TB CO-INFECTED PATIENTS**

**OBJECTIVE.** Tuberculosis (TB) is the most common opportunistic infection in HIV positive patients. The aim of this study is to identify cases and demographic features of HIV(+) patients from five infectious disease outpatient clinics with TB co-infection recruited.

**METHODS.** The charts of the HIV(+) patients, followed-up from 1996 to 2016 at five infectious disease clinics of tertiary care training hospitals in Istanbul, were screened retrospectively. Patients with tuberculosis co-infection were identified. Age, gender, educational status, clinical form of tuberculosis, baseline CD4 lymphocyte cell counts, viral loads, dates of HIV diagnosis and institution of ART, dates of TB diagnose and beginning of TB treatment were evaluated.

**RESULTS.** A total of 66 (4.8%) of 1383 patients were co-infected with TB. The mean age of these patients was 39±9.3 (mean±SD) years while 57 (86%) of the patients with TB co-infection were male and 9 (14%) were female. A total of eight patients, consisting of 7 male and one female sex, were university graduates. Eight patients (12%) with TB co-infection died. When comparing survivors to died patients, survivors were significantly younger (p=0.005). The CD4 count was markedly lower in the patients that died (p=0.031). The interval between diagnosis and institution of antiretroviral therapy was significantly shorter in patients that died (p=0.043). Extrapulmonary TB was detected in 41 (62%) and pulmonary TB in 25 (38%) of 66 patients with TB co-infection. 20 patients with extrapulmonary TB survived and 5 died, while 38 with pulmonary TB survived and 3 died (p=0.125). In multivariate analysis of patients with and without TB, female gender and age was related to increased mortality risk.

**CONCLUSION.** Considering the health of individuals and society, early diagnosis of HIV and TB is of crucial importance.



**Keywords:** HIV; tuberculosis; CD4 lymphocyte count; viral load; opportunistic infections



---

## İçindekiler

---

<b>Şekil Listesi</b>	<b>ix</b>
<b>Tablo Listesi</b>	<b>x</b>
<b>Kısaltmalar</b>	<b>xi</b>
<b>1 GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1 İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ . . . . .	3
2.1.1 VİRÜS YAPISI . . . . .	3
2.1.2 VİRÜS REPLİKASYONU . . . . .	4
2.2 HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SEYRİ . . . . .	5
2.3 TÜBERKÜLOZ . . . . .	9
2.4 HIV-TB KOENFEKSİYONU . . . . .	11
<b>3 YÖNTEM</b>	<b>15</b>
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI . . . . .	15
3.2 TANIMLAR . . . . .	15
3.3 ÇALIŞMA . . . . .	16
3.4 İSTATİSTİK YÖNTEMLER . . . . .	17
<b>4 BULGULAR</b>	<b>18</b>
<b>5 TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>27</b>
5.1 TARTIŞMA . . . . .	27
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI . . . . .	31
5.3 SONUÇ . . . . .	32
<b>Kaynaklar</b>	<b>33</b>
<b>Etik Kurul Onay Formu</b>	<b>41</b>

---

## Şekil Listesi

---

2.1	Dünyada bölgelere göre HIV(+) vaka sayısı (WHO Verileri) . . . . .	3
2.2	HIV virüsünün yaşam döngüsü . . . . .	5
4.1	Cinsiyet Dağılımı . . . . .	20
4.2	Tüberkülozun Klinik Formları . . . . .	21
4.3	TB BE olan hastalarda ölen ve yaşayanların CD4 lenfosit sayıları	23
4.4	Yaş ve TB BE'nun ölüm üzerine etkileşimi . . . . .	26



---

## Tablo Listesi

---

2.1 HIV enfeksiyonu ve AIDS srveyans olgu tanımlaması için sınıflama sistemi (CDC) . . . . .	9
4.1 Kohortun genel özellikleri . . . . .	18
4.2 Eğitim Seviyesi . . . . .	20
4.3 Cinsiyete Göre Eğitim Seviyesi . . . . .	20
4.4 TB BE olan vakaların kohort ile kıyaslamalı özellikleri . . . . .	21
4.5 Mortaliteye Etkili Faktörler . . . . .	23
4.6 TB BE olan vakaların kontrollerle kıyaslamalı özellikleri . . . . .	24
4.7 TB BE olanların lme etki eden faktörler açısından çoklu analizi	25

ART .....	Antiretroviral Tedavi
ART GZ .....	Hastalık tanısı ile ART başlama zamanı arasında geçen zaman
BYBYBS .....	Bağışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu
BE .....	Birlikte enfeksiyon (koenfeksiyon)
CCR5 .....	Kemokin (C-C motif) Reseptör 5
CDC .....	Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
CD4 .....	Yardımcı T Lenfosit Yüzey Molekülü (Başkalaşım Kümesi)
CMV .....	Sitomegalovirüs
CXCR4 .....	Kemokin (C-X-C motif) Reseptör 4
CYPA4 .....	Sitokrom p 450 3A4
DSÖ .....	Dünya Sağlık Örgütü
EİYS .....	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
Gp120 .....	Glikoprotein 120
Gp41 .....	Glikoprotein 41
HAART .....	Yüksek Etkinlikli Antiretroviral Tedavi
HIV .....	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
İTP .....	İdiopatik Trombositopenik Purpura
NNRTI .....	Non Nükleozid Revers Transkriptaz
NTM .....	Tüberküloz Dışı Mikobakteri
PGL .....	Persistan Generalize Lenfadenopati
RT .....	Revers Transkriptaz
TB .....	Tüberküloz
TB BE .....	Tüberküloz Birlikte Enfeksiyonu

### GİRİŞ ve AMAÇ

Tüberküloz (TB), HIV ile enfekte hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyonlardandır ve önemli ölüm sebeplerinden biridir (1). HIV enfeksiyonu, CD4 lenfosit sayısında azalmaya yol açar ve hücresel bağışıklık yanıtını zayıflatır (Global tb report 2014/CDC).

HIV (+) hastalarda latent tüberküloz reaktivasyonu ile aktif tüberküloz gelişme riski artmıştır (2). *M. tuberculosis*'in dünya genelinde popülasyonun yaklaşık üçte birinde latent olduğu düşünülmeyle birlikte latent tüberkülozu olan sağlıklı kişilerin yıllık aktif tüberküloz geliştirme riskleri % 0.1'dir (3, 4). Ayrıca HIV enfeksiyonu, karşılaşma sonrası tüberkülozun hızlı ilerlemesi için de önemli bir risk faktörüdür (5–8). Aktif TB enfeksiyonu ile HIV virüs sayısı belirgin şekilde artar, CD4 hücre oranında ve HIV koreseptörleri olan CCR5 ve CXCR4'ün anlatımında artış görülür ki bunlar da hastalığın hızlı ilerlemesine neden olabilir (9–11). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 global tüberküloz raporuna göre 2013 yılında gelişen 9 milyon tüberküloz vakasının 1.1 milyonu HIV (+) iken, ölümlerle sonuçlanan 1.5 milyon tüberküloz vakasının 360.000'inin HIV (+) olduğu saptanmıştır. Aynı raporda ülkemiz verilerine baktığımızda ise 2013 yılı tüberküloz insidans hızı 100.000'de 20, nokta prevalans hızı 100.000'de 23 olarak belirlenmiştir ve 2013 yılında rapor edilen 13409 tüberküloz vakasından 8787'sinin HIV serolojisi bilinmekte olup, vakaların 32 tanesinin (%0.23) HIV (+) olduğu saptanmıştır (12).

HIV TB BE olan hastalarla ilgili ülkemizde daha önce yayınlanmış bilgi çok azdır. Bu çalışmada İstanbul'da 5 ayrı 3. basamak eğitim hastanesinin enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde takip edilen 1383 HIV(+) hastadaki tüberküloz BE olan hastaları belirlemek, vakaların demografik özellikleri, bazal CD4 sayıları ve virüs yükleri gibi prognostik özelliklerini incelemek amaçlanmıştır.

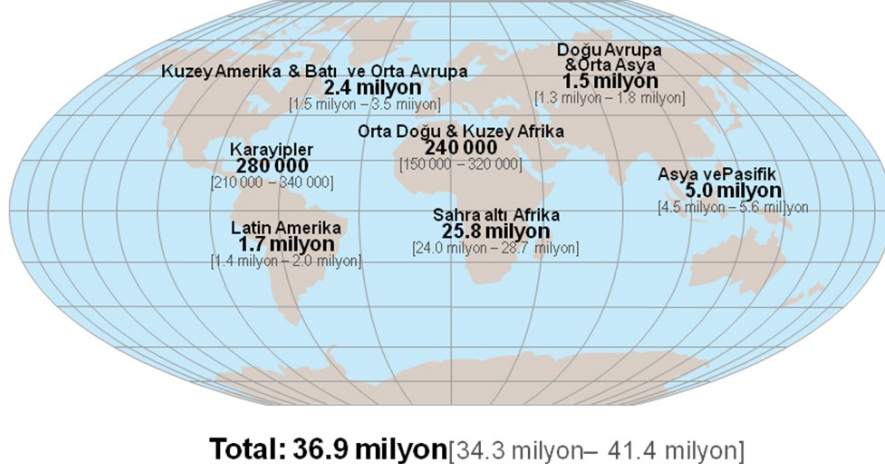
### GENEL BİLGİLER

Edinsel immün yetmezlik sendromu (EİYS), Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından ilk kez Amerika'da 1981 yılında beşi *Pneumocystis carinii* pnömonisi tanısı almış homoseksüel erkek olmak üzere 31 kişide bildirilmiştir. AIDS etkeninin 1983 ve 1984 yıllarında Fransa'da Pasteur Enstitüsü'nde Luc Montagnier ve arkadaşları ile Amerika'da Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde Robert Gallo ve arkadaşları tarafından izole edilmesi ve 1985 yılında serolojik testlerin geliştirilmiş olması ile birlikte hastalığın tanısı kolaylaşmıştır (13).

1987 yılında antiretroviral ajanların kullanıma girmesi ve 1996 yılında HAART (Highly Active Anti Retroviral Therapy) adı verilen kombinasyon rejimlerinin uygulanması ile birlikte hastalık tedavisi oldukça gelişmiş (14) ve böylece ek komorbid hastalığı olmayan ve uygun, düzenli tedavi alan HIV enfeksiyonlu hastalar genel popülasyon ile aynı yaşam beklentisine sahip olmuşlardır (15).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2014 yılında tüm dünyada HIV(+) vaka sayısı 36.9 milyona ulaşmıştır. Global tüberküloz raporunda 2014 yılında 2 milyon yeni HIV enfeksiyonu ve 1.2 milyon EİYS'ye bağlı ölüm bildirilmiştir. 2014 yılında gelişen 9.6 milyon tüberküloz vakasının 1.2 milyonu HIV(+) iken, ölümle sonuçlanan tüm TB vakalarının %25'ini HIV ile ilişkili TB'den ölümler oluşturmuştur. HIV/TB koenfeksiyonları sebebiyle ölenler 2004 yılında 570.000 sayısı ile pik yapmışken 2014'te 390.000'e düşmüştür(%32). Ayrıca HIV (+) TB vakalarının %74'ü Afrika bölgesinde saptanmıştır.

Tüm dünyada bölgelere göre HIV (+) vaka sayısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Dünyada bölgelere göre HIV(+) vaka sayısı (WHO Verileri)

## 2.1. İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ

Başlangıçta lenfadenopati bir hastadan izole edildiği için "lenfadenopati ilişkili virüs", T lenfositlerine olan tropizmi nedeniyle "insan T-lenfotropik virüsü" gibi isimlerle anılan virüs, Ulusal Virüs Taksonomi Komitesi tarafından günümüzde kullanılan "insan immün yetmezlik virüsü" olarak adlandırılmıştır (13). Genetik ve serolojik özelliklerine göre HIV-1 ve HIV-2 olarak isimlendirilen virüslerin nükleik asit serileri % 40 oranında benzerlik göstermektedir (13, 16). HIV-1, Afrika, Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da yaygın iken HIV-2, özellikle Batı Afrika'da, daha az sıklıkla Avrupa'nın bazı ülkelerinde ve ABD'de görülmektedir (17). Prevalansı daha düşük olan HIV-2'nin HIV-1'e göre virülansı düşüktür. HIV-2 enfeksiyonunda, hastalığın oluşma süresi daha uzun iken klinik bulgular daha geç ortaya çıkar ve mortalite daha düşüktür (16–18).

### 2.1.1 VİRÜS YAPISI

HIV, Retroviridae ailesinin *Lentivirus* genusuna ait, 100-120 nm çapında, zarflı, diploid, pozitif tek sarmallı RNA içeren bir virüstür. Revers transkriptaz enzimi aracılığı ile viral RNA'yı DNA'ya çevirerek konakçı genetik materyaline entegre etme özelliğine sahiptir (HIV Disease, Medscape). Viral zarf yüzeyinde dışarıya uzanan ve çıkıntı olarak ifade edilen, konak hücreye bağlanmayı sağlayan kompleks proteinler yer alır. Her virüste ortalama 72 adet glikoprotein kompleksi bulunur ve bu kompleksler non-kovalent bağlarla



birleşmiş, eksternal glikoprotein (gp120) ile transmembran protein (gp41) trimerleri olmak üzere iki kısımdan oluşur (13, 19, 20).

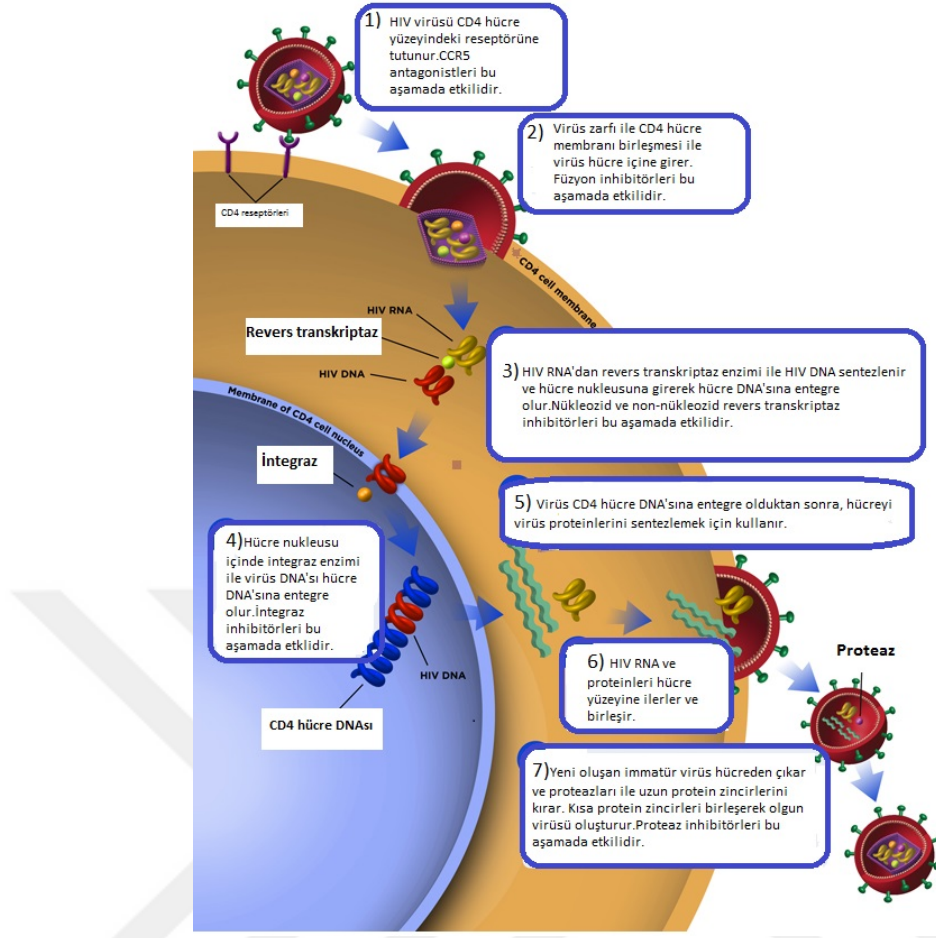
HIV replikasyonu, grup spesifik antijen (*gag*), polimeraz (*pol*) ve zarf (*env*) olmak üzere üç gene bağlıdır (13). Bu genlerin yanısıra iki düzenleyici protein (transkripsiyonel transaktivatör-*tat* ve virüs gen ekspresyonunu düzenleyici-*rev*), dört yardımcı protein (negatif efektör-*nef*, viral enfektivite faktörü-*vif* ve viral proteinler r [*vpr*] ve u [*vpu*]) de virüste bulunur; kopyalama, hücre içi taşınma, viral RNA dönüşümünün kontrolü ve enfektivitenin devamını sağlama gibi önemli görevleri vardır (16, 21).

### 2.1.2 VİRÜS REPLİKASYONU

HIV'in replikasyon döngüsü hem viral hem de konak hücre faktörlerine bağlıdır (22). Virüsün vücuttaki hedefi T hücreleridir. T hücre yüzeyinde bulunan CD4 reseptörü ile HIV'in yüzey glikoproteinleri arasında kimyasal bir bağ oluştuktan sonra gp120, konak hücre yüzeyinde bulunan CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerine bağlanır (19, 23, 24). Bağlanma sonucu gp120 ve gp41'de bir seri değişiklik olur (25, 26). Bu değişiklikler sonrasında virüs zarfı ile hücre membranı arasında füzyon oluşur (16).

Füzyon sonucu hedef hücrenin sitoplazmasına salınan kapsid yapısının içerisindeki RT enzimi diploid RNA genomunu dsDNA haline çevirir. Öncelikle RNA ipliği RT enziminin ribonükleaz H (RNaz H) fonksiyonu tarafından parçalanır ve DNA iplikleri sentezlenir. İntegraz enzimi, virüs DNA'sının içine girerek kademeli bir kesme işlemi yapar ve viral DNA'yı konak hücre DNA'sına birleştirir, bu işleme entegrasyon adı verilir. Konak hücre DNA'sına giren HIVDNA'sına provirüs denir. Provirüs replikatiftir ve virüs bu safhaya ulaşırsa enfeksiyon kalıcıdır. Provirüs bu entegrasyon işlemini yaptığında yıllarca sessiz kalabilir veya yeni virüsler yapabilir (13, 16, 19, 27-29).

HIV'in yaşam döngüsü Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2: HIV virüsünün yaşam döngüsü (<https://aidsinfo.nih.gov>).

## 2.2. HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SEYRİ

HIV virüsü vücuda alındıktan sonra hastalık belli evrelerle seyrederek.

- ① Virüsün bulaşması
- ② Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV enfeksiyonu)
- ③ Serokonversiyon (Antikor oluşması)
- ④ Asemptomatik Dönem
- ⑤ Erken Semptomatik Dönem
- ⑥ Geç Semptomatik Dönem (AIDS)
- ⑦ İleri Evre

HIV, cinsel temasla, kan ve kan ürünleri ile ve anneden bebeğe olmak üzere üç temel yolla bulaşır. Virüsün alınmasından sonraki bir ila altı haftalık dönem akut HIV enfeksiyonu olarak adlandırılır. Ateş, lenf bezlerinde

büyüme, farenjit, deri döküntüleri, kas ve/veya eklem ağrısı, ishal, baş ağrısı, bulantı ve kusma, karaciğer ve dalak büyümesi gibi belirtiler görülür ve bu bulgular 2-4 hafta içerisinde geçer. Hasta bu dönemden itibaren bulaştırıcıdır. Vakaların çoğunda virüsün alınmasından sonraki 6-12 hafta içinde virüse karşı antikorlar oluşur. Bu, serokonversiyon dönemidir. Bu dönemden sonra kişilerde hiçbir belirti ve bulgunun olmadığı, fizik muayenenin genellikle normal olduğu asemptomatik dönem başlar. Vakaların % 20-30'u ortalama 1,5-5 yıl içerisinde bir sonraki döneme geçebilmesine rağmen bu dönem 6,5-13 yıl (ortalama 8-10 yıl) sürer. Hastanın yaşı, virülans faktörleri, virüsün alınma yolu bu süreyi etkileyebilmektedir. Fizik muayenede %40-50 vakada yaygın lenfadenopati saptanabilir, bu büyümlerin HIV enfeksiyonundan olduğunun belirlenebilmesi için, kasık dışında en az iki ayrı bölgede olması, büyüklüklerinin 0.5-2 cm çapında olması ve 3 aydan daha uzun bir süre büyük kalması gerekmektedir. Klinik yönden latent bir dönem olmasına rağmen lenfatik dokularda virüs çoğalmaya devam etmekte ve CD4 hücre sayısı progresif olarak azalmaktadır. Hastaların doktora başvurmalarına neden olan belirtilerin başladığı dönem ise erken semptomatik dönemdir. En sık halsizlik, baş ağrısı, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, nedeni bilinmeyen ateş, bir aydan daha uzun süren ve tedavi edilemeyen ishal, seboreik dermatit, yaygın ve sık herpes virüs enfeksiyonları, ağızda mantar enfeksiyonları görülür. Geç semptomatik dönemde (EİYS) ise bağışıklık yetmezliği belirgin hale gelir, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserler ortaya çıkabilir ([HIV İnfeksiyonunun Klinik Özellikleri ve Tedavisi \(HATAM\)](#)). EİYS, CD4 hücre sayısının 200/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi ya da CD4 hücre sayısından bağımsız olarak EİYS-tanımlayıcı hastalıkların ortaya çıkması olarak adlandırılır. CD4 hücre sayısının 50/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğü dönem ise ileri evredir (13).

HIV enfeksiyonunun kategorileri sağlıklı bir süreyans amacıyla CDC tarafından 1993 yılında gözden geçirilerek CD4 sayıları, konstitüsyonel semptomlar, fırsatçı enfeksiyonlar ve neoplaziler esas alınarak üç sınıfa ayrılmıştır.

**CDC Klinik Evrelemesi:**

**Kategori A:**

- Asemptomatik HIV enfeksiyonu
- Persistan generalize lenfadenopati (PGL)
- Akut primer HIV enfeksiyonu

**Kategori B:**

- Basiller anjiomatoz
- Orofarengeal candidiasis
- Vulvovajinal candidiasis (Persistan, sık veya tedaviye dirençli)
- Servikal displazi (orta veya ciddi)/servikal karsinoma in situ
- Konstitüsyonel semptomlar (38.5 C'e varan ateş, 1 aydan uzun süren ishal)
- Oral saçlı lökoplaki
- En az iki farklı atak veya birden fazla dermatomla seyreden herpes zoster (zona)
- İdiopatik trombositopenik purpura (İTP)
- Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tuba-ovarian abse ile komplike olan)
- Periferik nöropati

**Kategori C:**

- Bronş, trakea ve akciğerde candidiasis
- Özefageal candidiasis
- İnvaziv serviks kanseri
- Dissemine veya ekstrapulmoner coccidiomycosis
- Ekstrapulmoner cryptococcosis
- Kronik intestinal cryptosporidiosis (1 aydan uzun süren)

- CMV hastalığı(karaciğer, dalak veya lenf nodu hariç)
- CMV retinitisi(görme kaybıyla birlikte)
- HIV'e bağlı ensefalopati
- Herpes simpleks virüsüne bağlı 1 aydan uzun süreli ülser veya bronşit, pnömoni veya özefajit
- Dissemine veya ekstrapulmoner histoplasmosis
- Kronik intestinal isosporiasis (1 aydan uzun süren)
- Kaposi sarkomu
- Burkitt lenfoması
- Primer beyin lenfoması
- Dissemine veya ekstrapulmoner *Mycobacterium avium complex* veya *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu
- *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu
- Dissemine veya ekstrapulmoner *Mycobacterium spp.* enfeksiyonu
- *Pneumocystis carinii* pnömonisi
- Tekrarlayan pnömoni (12 ayda 2 ya da daha fazla epizod)
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Tekrarlayan salmonella septisemisi
- Serebral toksoplasmosis
- HIV enfeksiyonuna bağlı erime sendromu

**Tablo 2.1:** HIV enfeksiyonu ve AIDS srveyans olgu tanımlaması için sınıflama sistemi (CDC)

	Klinik Kategori		
	A	B	C
CD4 (+) T hücre kategorisi	Asemptomatik, akut HIV veya PGL	Semptomatik , non A non C	AIDS belirleyici durum
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

### 2.3. TÜBERKÜLOZ

Yüzyıllardır insanlarda rastlanan bir enfeksiyon hastalığı olan tüberküloz, en sık solunum yoluna ait bulgu vermesine rağmen çok çeşitli kliniklerle de ortaya çıkabilir (30, 31). *M. tuberculosis* aerobik, kapsülsüz, sporsuz, hareketsiz, 0.2-5 mikron genişliğinde, 2-4 mikron uzunluğunda bir bakteri olup hücre duvarının yaklaşık %40'ı lipitlerden oluşmuştur ve mikolik asit adı verilen yağ asidi, aside dirençli özellikten sorumludur (32, 33). Bölünmesi yavaş olduğu için katı besiyerlerinde gözle görülebilir çoğalmanın saptanması 3-8 hafta sürer (32). *Mycobacteriaceae* familyası, *Mycobacterium* cinsi içinde 50'den fazla tür tanımlanmış olmakla birlikte bunların 14 tanesinin insanda hastalık yaptığı bilinmektedir (33). İnsanda tüberküloz etkeni olan 7 tür bakteri *M. tuberculosis* kompleksi (*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.caprae*, and *M.pinnipedii*) adı altında tanımlanmıştır (34). Bu kompleks dışında kalan diğer mikobakteriler non-tüberküloz mikobakteriler (NTM) olarak isimlendirilir, doğada yaygın olarak bulunurlar, çoğu patojen olmamakla birlikte bağışıklığı baskılanmış kişilerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilirler (33).

*M.tuberculosis* basilleri 5-10 mikron boyutlarındaki küçük damlacıklarla inhalasyon yoluyla alınarak alveoler boşluklara ulaşırlar. Orta akciğer alanlarında subplevral terminal hava yollarına yerleşerek çoğalır ve alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Eğer bu aşamada basil sayısı az ve alveoler makrofajlar güçlü ise bakteriler temizlenir, fakat bakteri sayısı fazla ya da alveoler makrofajlar güçsüz ise mikobakteriler çoğalır ve enfekte makrofajlar parçalanır. Kemotaktik faktörlerin de yardımıyla bölgeye dolaşımdan lenfosit, monosit ve nötrofiller çağrılır, tüberkül denilen nodüler

granülomatöz yapı oluşur. Bu bölge histolojisinde makrofajların füzyonu ile oluşmuş, çok çekirdekli Langhans hücreleri görülür.

Basilin alınmasından 2-4 hafta sonra gecikmiş tipte aşırı duyarlılık ve hücrel bağışık yanıtı gelişir. Lezyon bölgesindeki basil sayısı az ise makrofajlar tarafından yok edilir ve minimal doku hasarı oluşur. Basiller hücrel bağışıklık yanıtı tarafından yok edilemez ise, gelişen geç tip aşırı duyarlılık yanıtı ile sitokin toksisitesi, kompleman aktivasyonu, iskemi, makrofajlardan salınan hidrolitik enzimler ve reaktif oksijen metabolitlerinin katkısıyla makrofajlar ve çevre dokular harap edilir, granülomların merkezinde kazeöz nekroz oluşur, bu ortamda bakteriler canlılıklarını sürdürebilirler fakat üreyemezler, yıllar boyu dormant halde kalırlar. Basilin akciğerde yerleştiği orta-alt loblardaki primer lezyon (Ghon odağı) ile, basilin yayılması sonucu komşu hiler ve paratrakeal lenf bezlerinde gelişen lezyon primer kompleks adını alır. Bu evrede basil çoğalması kontrol edilemezse, aşırı duyarlılık reaksiyonu ile hasar artar, kazeöz nekroz genişler, klinik tüberküloz tablosu ortaya çıkar (primer tüberküloz). Bu aşamada da enfeksiyon kontrol edilemezse kavite oluşumu gözlenir. Kazeöz odaktaki çok sayıda basilin hematogen yayılımı ile milier ve dissemine tüberküloz gelişebilir. Kazeöz nekroz alanlarında dormant halde yıllar boyu latent kalan basiller bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda reaktivasyon ile sekonder tüberküloz tablolarına sebep olur (33).

Tüberküloz dünya genelinde enfeksiyon hastalıkları arasında HIV enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta mortalite nedenidir. 2013 yılında dünya genelinde tüberküloz vaka prevalansı 11 milyon (10-13 milyon); 159/100000'e eşdeğer olarak saptanırken, insidans 9.0 milyon olarak bildirilmiştir. Dokuz milyonun 3.3 milyonunu 15 yaş ve üzeri kadınlar, 550000'ini 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Olguların dörtte biri, olgu ve ölüm sayılarının en yüksek olduğu Afrika'da bildirilmiştir. Olguların yarısından fazlası (% 56) Güneydoğu Asya'da ve batı Pasifik bölgelerindedir, Hindistan ve Çin, olguların sırasıyla % 24 ve % 11'inden sorumludur. 1990-2013 yılları arasında HIV (+) tüberküloz insidans hızı azalırken HIV(-) insidans hızı artma eğilimindedir. 2013 yılında gelişen yeni vakaların çoklu ilaç direnci oranı % 3.5 olup geçmiş yıllarla karşılaştırıldığında benzerdir. Mortalite ölçümlerine

göre ise 2013 yılında dünya genelinde 1.5 milyon ölümbildirilmiştir. Türkiye’de 2013 yılında tüberküloz insidansı 20-49/100000, mortalite ise 0-0.9/100000 olarak bildirilmiştir (12). Sağlık Bakanlığı 2013 Verem Savaş Raporu’na göre 2011 yılında Türkiye’de kaydedilen yeni tüberküloz vakalarının % 58.6’sı erkek, % 41.4’ü kadındır. 2011 yılında kayıtlara giren 15679 tüberküloz olgusundan 7241’ine (% 46) anti HIV testi yapılmış, 29 tanesinin (% 0.18) HIV (+) olduğu tespit edilmiştir. 2012 global tüberküloz raporunda Türkiye’de HIV durumu bilinen tüberküloz hasta oranı % 15-49, 2011 yılı tüberküloz hastalarında HIV prevalansı % 0-4 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de 2010 yılında kaydedilen tüberküloz hastalarında tedavi başarısı tüm olgularda % 89.9, yeni olgularda % 90.9, önceden tedavi görmüş hastalarda % 70.4 olarak saptanmıştır. Yeni olgulardaki tedavi başarısı konusunda Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa bölgesi ülkeleri arasında başarı sıralamasında dördüncü sırada yer almaktadır. Ölüm oranı ise tüm hastalarda % 3.1 (% 0.9 kadın, % 2.1 erkek), yeni hastalarda % 2.9 ve önceden tedavi görmüş hastalarda % 5.4 olarak bildirilmiştir. Tedavi terk oranları; tüm hastalarda % 2.7, yeni hastalarda % 2.3 ve önceden tedavi görmüş olanlarda % 7.5 olarak saptanmıştır (35).

#### **2.4. HIV-TB KOENFEKSİYONU**

HIV ile enfekte hastalar, latent tüberkülozun reaktivasyonu sonucu aktif tüberküloz gelişmesi açısından artmış bir riske sahiptir (2). Ayrıca HIV enfeksiyonu, TB basiline maruziyet sonrasında hastalığın hızlı ilerlemesinde de bir risk faktörüdür (5). HIV(+) hastalar başarılı bir antitüberküloz tedavi sonrasında bile, genellikle eksojenreenfeksiyona bağlı olarak, tekrarlayan TB enfeksiyonu açısından da artmış riske sahiptirler (36).

Tüberkülozun da HIV enfeksiyonunun seyri üzerinde negatif bir etkisi vardır, hastalığın EİYS’a hızlı progresyonuna ve ölüme yol açabilir (37, 38). Aktif TB varlığında plazmada HIV viremi artar (9). Diğer fırsatçı enfeksiyonlarda olduğu gibi, anti TB tedavi ile viremi geriler (39). Aktif TB enfeksiyonuna bağlı gelişen yaygın immün aktivasyon, HIV’in hedef hücreleri olan CD4 lenfosit oranında ve CCR5 ve CXCR4 koreseptörlerinin ekspresyonunda artışa yol açar (10, 11).



HIV ile enfekte hastalarda TB kliniği immünsüpresyonun derecesine bağlıdır. HIV enfeksiyonunun erken döneminde TB ile koenfekte olan hastalarda pulmoner TB, HIV negatif hastalardaki gibi akciğer apeksinde kavite ile kendini gösterir. Ateş, öksürük, gece terlemesi, halsizlik, kilo kaybı gibi semptomları vardır. İmmünite zayıfladıkça, kavite görülme olasılığı da azalır (40, 41). İleri evredeki HIV (+) hastalarda ekstrapulmoner ve dissemine TB gelişme riski fazladır (42–46). Ekstrapulmoner odaklar arasında birçok bölge görülebilse de en sık lenf nodları ve plevra tutulur (41, 47, 48). Dissemine TB, akciğere ait bulgular olmadan uzun süreli ateş ile kendini gösterebilir ve hastaneye yatırılan HIV (+) hastaların ölüm sebepleri arasında önemli bir yer tutar (49, 50).

HIV-TB koenfeksiyonu şüphesi olan hastalarda en önemli tanısal testler; tekrarlayan balgam yayma ve kültürleri ya da mümkünse lenf nodu aspirasyonudur. CD4 hücre sayısı düştükçe balgam yaymasında pozitif sonuç görülme olasılığı da azalır (51). Ekstrapulmoner tutulumu ait şüphenin olduğu hastalarda klinik bulgulara göre BOS, plevra, perikard, asit sıvısı örnekleri, lenf nodu örnekleme tanı amaçlı mikrobiyolojik çalışmaya alınmalıdır. CD4 hücre sayısı düşük (özellikle  $<100$  hücre/ $\mu$ l) olan hastalarda, dissemine TB sık görüldüğü için kan ve idrar kültürleri de alınmalıdır (52). Tüberkülin deri testinin anlamlılığı hastanın bağışıklık durumuna ve TB'un toplumdaki prevalansına bağlıdır (53).

Latent TB enfeksiyonlu kişiler asemptomatik ve bulaştırıcı değildir, fakat latent haldeki TB basili yıllar sonra reaktif olursa kişi semptomatik ve bulaştırıcı hale dönüşebilir. HIV ile enfekte hastalarda HIV negatif olanlarla karşılaştırıldığında reaktivasyon riski daha yüksektir (54). Latent TB enfeksiyonunun tedavisi aktif hastalığa progresyonun engellenmesi sonucu TB ilişkili morbidite ile mortalitenin azaltılması ve TB bulaşının azaltılması açısından önem taşır (55, 56). Etkinlik, güvenlik ve maliyet açısından bakıldığında, HIV enfekte hastalarda latent TB tedavisinde isoniazid tercih edilen ajandır (57).

Antiretroviral tedavide, hastanın komorbiditeleri, ilaç direnç profili, yan etkiler ve maliyet göz önünde bulundurularak nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz

inhibitörleri, integraz inhibitörleri, CCR5 reseptör antagonistleri ve füzyon inhibitörleri arasından seçim yapılır. Fakat TB tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimlerinden dolayı dikkatli olmak gerekir. Rifampisin hepatik CYP3A4 enzim indüksiyonu yaparak bu yolla metabolize olan proteaz inhibitörleri ve bazı non-nükleozid RT inhibitörlerinin yıkımını hızlandırır (58). Rifampisin temelli antiTB tedavilerle, 2 nükleozid analoguyla beraber efavirenz kullanımı tercih edilmektedir (59). Rifabutin temelli antiTB tedavilerle ise rifabutin dozu ayarlanarak, 2 nükleozid analogu ile bir proteaz inhibitörü ya da NNRTI kullanımı önerilmektedir.

ART, TB koenfeksiyonlu hastalarda mortalite ve morbiditeyi dramatik olarak azaltır. Fakat antiretroviral ve antitüberküloz tedavinin birlikte uygulanması ile ilaç etkileşimleri, toksisite, bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYBYS) nedeniyle TB semptomlarında kötüleşme gibi komplikasyonlar görülebilir (60). Bu nedenlerle kompleks bir yaklaşım gerektirir.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYBYS), ART başlanması ile gelişen immün yenilenme sonucu altta yatan enfeksiyöz patolojide gelişen paradoksik kötüleşmeyi tanımlar. Bu inflamatuvar reaksiyon genellikle kendi kendini sınırlasa da ciddi morbidite ve mortalite ile de sonlanabilir (61, 62). CD4 T hücrelerinde gelişen fonksiyonel yenilenme altta yatan hastalığa bağlı olarak çeşitli klinik manifestasyonlara yol açar. TB ile koinfekte hastalarda lenf nodlarında büyüme, intrakranial tüberkülozlarda genişleme, inatçı ateş, pulmoner infiltrasyonda artma, yeni serozit gelişimi görülebilir (61). BYYBYS gelişimi bazal CD4 sayısı ve TB tedavisi ile ART başlanması arasındaki süreyle ilişkili görünmektedir (62).

HIV ve tüberkülozun birlikte optimal tedavi zamanını planlamak hastanın immün durumuna bağlıdır. CD4 sayısı  $<50$  hücre/ $\mu$ l olan hastalarda erken ART yani TB tedavisinden sonraki iki hafta içinde ART başlanması, artmış BYYBYS riskine rağmen, ölüm oranlarını azaltması nedeniyle önerilmektedir. CD4 sayısı 50-220 hücre/ $\mu$ l olan hastalarda, hastanın klinik durumu ağır ise ART, TB tedavisinin 2-4 haftası içinde başlanabilir iken, hastanın klinik durumu iyi ise ART 8-12 haftaya ertelenebilir. CD4 sayısı  $>220$  hücre/ $\mu$ l olan hastalarda ise ART, TB tedavisinden 8-12 hafta sonra başlanabilir. Eğer,

hasta ART almakta iken tüberküloz tedavisi başlanacaksa ilaç ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak tedavi hemen başlanır (63–66).



---

## YÖNTEM

---

### 3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu çalışma, İstanbul'da HIV pozitif hasta takibi yapan merkezler tarafından oluşturulan ACTHIVIST grubunun veri tabanı kullanılarak yapılmıştır. ACTHIVIST İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinikleri tarafından oluşturulmuştur. Bu grup, Türkiye'de HIV pozitif bireylerin yoğun olarak yaşadığı büyük bir metropol olan İstanbul'da kayıtlı hastaların takip edildiği, üçü üniversite ikisi eğitim ve araştırma hastanesi olmak üzere beş büyük merkezden oluşmaktadır. Bu kohort adı geçen merkezlerin enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde 1996-2016 yılları arasında takip edilen HIV pozitif hastaların bilgilerinin prospektif olarak bir veri tabanına aktarılması ile oluşmuştur. Bu kohort sadece İstanbul'da takip edilen hastalardan oluşmasına rağmen Türkiye'de var olan HIV pozitif hastaların takip edildiği en büyük kohorttur.

Bu çalışma 2015 yılı sonu itibari ile veri tabanına bilgileri girilmiş 1383 HIV pozitif olgu temel alınarak yapılmıştır. TB ile BE hastalar tespit edilmiştir. Hastalara tüberküloz tanısı mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik bulguların değerlendirilmesi sonunda konmuştur. Çalışma için gerekli olan ancak veri tabanında bulunmayan bilgileri de içeren ayrı bir excel dosyası hazırlanmıştır. Bu dosya merkezlere gönderilmiştir. Merkezler eksik bilgileri hastaların dosyalarından, telefonla arayarak kendilerinden veya hastane bilgi işlem sistemlerinden tamamlamışlardır. Eksik bilgilerin tamamlandığı excel dosyası üzerinden istatistiksel çalışmalar yapılmıştır.

### 3.2. TANIMLAR

**Viral yük:** Belirli bir hacim içinde virüs miktarının sayısal bir ifadesidir.

**CD4 lenfosit sayısı:** Enfeksiyonlara karşı vücut savunmasında önemli bir rol oynayan T lenfosit alt grubunun ölçümüdür.

**Tüberküloz:** Genellikle *Mycobacterium tuberculosis* mikrobunun neden olduğu kronik seyirli ve granülomatöz karakterde, bakteriyel ve bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır.

**Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu(EİYS):** CD4 hücre sayısının 200/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi ya da CD4 hücre sayısından bağımsız olarak EİYS-tanımlayıcı hastalıkların ortaya çıkması olarak adlandırılır.

Çalışmaya beş merkezde enfeksiyon hastalıkları polikliniklerinde dosya ile takipli HIV(+) 18 yaş üstü erişkin hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan olguların demografik özellikleri, bazal CD4 sayıları ve viral yükleri, tanı ve tedavi tarihleri dosyalarından kaydedildi.

**Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:**

Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları tarafından takip edilen 18 yaşın üzerindeki HIV (+) olgular arasında her hangi bir zamanda aktif TB tanısı konulmuş hastalar çalışmaya alındı.

**Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:** HIV(+) ancak dosya oluşturulamamış ve çok veri eksikliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

### 3.3. ÇALIŞMA

HIV (+) hastaların dosyaları taranarak, mikrobiyolojik ve histopatolojik sonuçlar ya da görüntüleme sonuçları ile tanı konulmuş tüberküloz BE olan hastalar belirlendi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumları, bazal virüs yükleri ve CD4 sayıları, HIV tanı tarihleri, ART başlanma tarihleri, tüberküloz tanı tarihleri, antitüberküloz tedavi başlanma tarihleri, tüberküloz çeşitleri, mortalite durumları araştırıldı.

### 3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Çalışmanın verileri Stata 13.1 (StataCorp., Texas USA) ile analiz edildi. Kategorik veriler Ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher's exact test ile kıyaslandı. Devamlı veriler ise normal dağılım göstermeleri halinde Student's T testi veya normal dağılım olmadığında ise Wilcoxon rank-sum testi ile analiz edildi ve normal olmayan veriler "median - interquartile ratio" olarak verildi. Vakalar propensity score matching tekniği ile 1:3 oranında (seçilen kontroller değiştirilmeksizin) eşleştirildi. Bu nested cohortta ölüm açısından TB BE'nunun anlamlı olup olmadığı araştırıldı (67). Çoklu analizler lojistik regresyon ile yapıldı ve sonuçlar Odds-ratio olarak sunuldu.

## BULGULAR

Çalışma kohortumuz 1996-2016 yılları arasında takip edilen 1383 vakadan oluşmaktaydı. Kohortun demografik ve diğer özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1). Vakaların yaş ortalaması  $38.4 \pm 11.9$  (ortalama $\pm$ SS) idi. Cinsiyet dağılımına baktığımızda %85.9'u (n=1188) erkek, %14.1'i (n=195) kadınlardan oluşmaktaydı. Bazal CD4 sayıları 50'nin altında olan 146 (%10.6), 50-200 arası olan 241 (%17.4), 200-500 arası olan 631 (%45.6), 500'ün üzerinde olan 335 (%24.2) vaka mevcuttu. Hastaların bazal viral yükleri incelendiğinde HIV RNA %9.5'inde (n=132) <1 log kopya/ml, %2.4'ünde (n=33) 1-2 log kopya/ml, %4.4'ünde (n=61) 2-3log kopya/ml, %13.2'sinde (n=183) 3-4 log kopya/ml, %40'ında (n=553) 4-5 log kopya/ml, %20.5'inde (n=284) 5-6 log kopya/ml, %2.3'ünde (n=32) 6-7 log kopya/ml olarak saptandı. Hastalardan verilerine ulaşılabilenlerin 298 tanesinin (%21.5) antiHbcIgG pozitif, 16 tanesinin (%1.2) anti-HCV pozitif olduğu görüldü. Vakaların %27.4'ünde (n=379) VDRL pozitif saptandı. Hastaların ART başlanma zamanlarına bakıldığında ise %43'ünün (n=594) tedavisine başvurudan önce, %43.7'sinin (n=604) tedavisine başvuruda, %13.4'ünün (n=185) tedavisine başvurudan en az 30 gün sonra başladığı ortaya kondu.

**Tablo 4.1:** Kohortun genel özellikleri

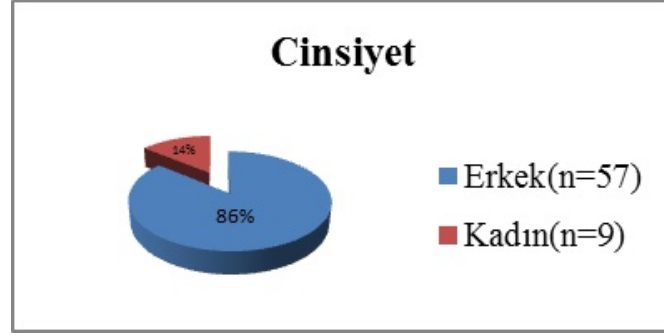
FAKTÖRLER		DEĞER
		n(%)
Yaş, ortalama (SS)		38.4 (11.9)
Cinsiyet	Erkek	1188 (85.9)
	Kadın	195 (14.1)
TB	Yok	1317 (95.2)

*Devam ediyor*

<b>FAKTÖRLER</b>		<b>DEĞER</b>
	Var	66 (4.8)
CD4 lenfosit sayısı	=<50	146 (10.6)
	>50; =<200	241 (17.4)
	>200; =<500	631 (45.6)
	>500	335 (24.2)
	Bilinmiyor	30 (2.2)
RNA (log10)	1	132 (9.5)
	2	33 (2.4)
	3	61 (4.4)
	4	183 (13.2)
	5	553 (40.0)
	6	284 (20.5)
	7	32 (2.3)
	Bilinmiyor	105 (7.6)
Anti-HBcIgG	Pozitif	298 (21.5)
	Negatif	596 (43.1)
	Bilinmiyor	489 (35.4)
Anti-HCV	Negatif	1191 (86.1)
	Bilinmiyor	176 (12.7)
	Pozitif	16 (1.2)
VDRL (RPR)	Negatif	768 (55.5)
	Bilinmiyor	236 (17.1)
	Pozitif	379 (27.4)
ART başlama zamanı	Başvurudan önce	594 (43.0)
	Başvuruda	604 (43.7)
	Başvurudan sonra (>30 gün)	185 (13.4)

Kohorttaki 1383 hastanın 66 tanesinde (%4.8) tüberküloz BE'u saptandı. TB ile BE olan vakaların 57'si (% 86) erkek, 9'u (% 14'ü) ise kadındı. (Şekil 4.1).





Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı

Eğitim durumları incelendiğinde ise % 26'sının (n=17) ilkokul mezunu, %15'inin (n=10) ortaokul mezunu, %23'ünün (n=15) lise mezunu, %12'sinin (n=8) üniversite mezunu olduğu görüldü (4.2).

Tablo 4.2: Eğitim Seviyesi

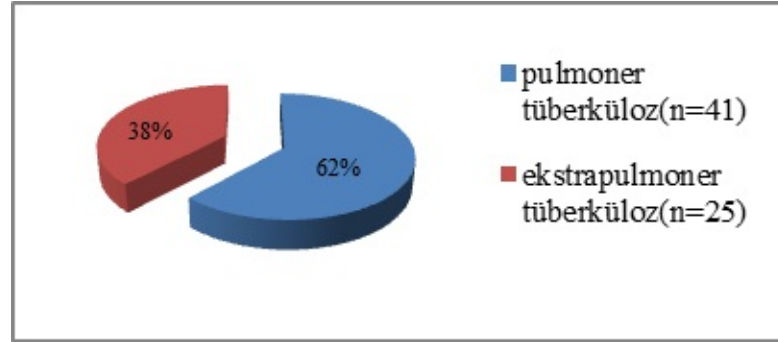
Eğitim	n(%)
İlkokul	17 (26%)
Lise	15 (23%)
Ortaokul	10 (15%)
Üniversite	8 (12%)
Bilinmiyor	16 (24%)

Hastaların cinsiyetlerine göre eğitim durumlarına bakıldığında ise verilerine ulaşılan 43 erkek hastanın %30.2'sinin (n=13) ilkokul, %23.3'ünün (n=10) ortaokul, %30.2'sinin (n=13) lise, %16.3'ünün (n=7) üniversite mezunu olduğu, 7 kadın hastanın %57.1'inin (n=4) ilkokul, %28.6'sının (n=2) lise, %14.3'ünün (n=1) üniversite mezunu olduğu belirlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Cinsiyete Göre Eğitim Seviyesi

Eğitim	n(%)				Toplam	Toplam (%)
	Erkek		Kadın			
İlkokul	13	30.2%	4	57.1%	17	34.0%
Lise	13	30.2%	2	28.6%	15	30.0%
Ortaokul	10	23.3%	0	0.0%	10	20.0%
Üniversite	7	16.3%	1	14.3%	8	16.0%
Total	43	100.0%	7	100.0%	50	100.0%

Hastaların tüberküloz formları irdelendiğinde %62 (n=41) akciğer, %38 (n=25) akciğer dışı tüberküloz olgusu saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Tüberkülozun Klinik Formları

BE olan grubun HIV tanısı almasından ART başlanmasına kadar geçen sürenin medyan değeri 61 gün (IQR, 20-396) idi. Tüberküloz tanısı ile antitüberküloz tedavi başlanması arasında geçen sürenin medyan değeri ise 38 (IQR,0-547) gün idi. Hastaların bazal viral yük ve CD4 sayıları değerlendirildi. Bazal CD4 sayıları medyan değeri 90 (IQR, 42-224) olarak belirlendi, bazal HIV RNA medyan değeri 1 log/ml olarak saptandı.

TB BE olan vakaların kohortun geri kalanı ile kıyaslamalı özellikleri tabloda görülmektedir (Tablo 4.4). Kısaca yaş ortalamaları arasında fark görülmemektedir. CD4 lenfosit sayıları TB BE olanlarda daha düşük ancak virüs yükü de düşük bulunmuştur. ART'nin TB BE olan grupta daha çok başvurudan önce başlanmış olması virüs sayısının düşük olmasını açıklayabilir. TB BE olanların arasında ölüm oranı daha yüksek görülmektedir.

Tablo 4.4: TB BE olan vakaların kohort ile kıyaslamalı özellikleri

FAKTÖRLER	n(%)		p
	KONTROL n=1317	TB BE* n=66	
Yas, ortalama (SD)	38 (12)	39 (9.3)	0.89
Cinsiyet			0.91
Erkek	1131 (85.9)	57 (86.4)	

Devam ediyor

## Bulgular

<b>FAKTÖRLER</b>		<b>KONTROL</b>	<b>TB BE</b>	<b>p</b>
	Kadın	186 (14.1)	9 (13.6)	
<b>CD4 Lenfosit sayısı</b>				<b>&lt;0.001</b>
	=<50	126 (9.8)	20 (30.8)	
	>50; =<200	217 (16.8)	24 (36.9)	
	>200; =<500	612 (47.5)	19 (29.2)	
	>500	333 (25.9)	2 (3.1)	
<b>RNA (log 10)</b>				<b>&lt;0.001</b>
	1	77 (6.3)	55 (90.2)	
	2	32 (2.6)	1 (1.6)	
	3	60 (4.9)	1 (1.6)	
	4	181 (14.9)	2 (3.3)	
	5	553 (45.4)	0 (0.0)	
	6	282 (23.2)	2 (3.3)	
	7	32 (2.6)	0 (0.0)	
<b>Anti-HBc IgG</b>				<b>0.91</b>
	Negatif	569 (66.6)	27 (67.5)	
	Pozitif	285 (33.4)	13 (32.5)	
<b>Anti-HCV</b>				<b>0.004</b>
	Negatif	1142 (98.9)	49 (94.2)	
	Pozitif	13 (1.1)	3 (5.8)	
<b>VDRL (RPR)</b>				<b>0.42</b>
	Negatif	741 (67.2)	27 (61.4)	
	Pozitif	362 (32.8)	17 (38.6)	
<b>ART başlama zamanı</b>				<b>&lt;0.001</b>
	Başvurudan önce	557 (42.3)	37 (56.1)	
	Başvuruda	595 (45.2)	9 (13.6)	
	Başvurudan sonra (>30 gün)	165 (12.5)	20 (30.3)	
<b>AKİBETİ</b>				<b>&lt;0.001</b>
	hayatta	1296 (98.4)	58 (87.9)	
	ölü	21 (1.6)	8 (12.1)	

\* TB BE, TB birlikte enfeksiyonu olanlar

TB BE olan hastaların %12'sinde (n=8) ölüm görüldü. Ölümle sonuçlanan 8 vaka yaşayan 58 vaka ile yaş, tüberküloz formu, bazal CD4 sayısı, HIV tanısı ile ART başlanması arasında geçen süre açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.5).

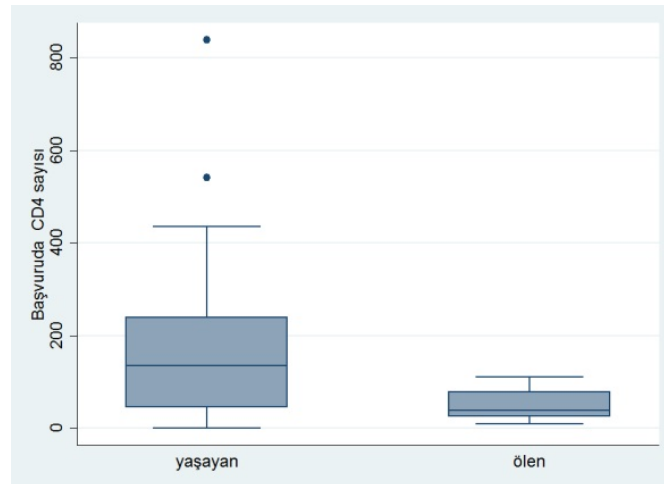
**Tablo 4.5:** Mortaliteye Etkili Faktörler

Faktör	Yaşayan n=58	Ölen n=8	p
Yas, median (IQR)	37 (30, 43) (n=58)	47 (43, 51) (n=8)	0.005
TB (pulmoner/ekstrapulmoner)			0.24
ekstrapulmoner	20 (34%)	5 (63%)	
pulmoner	38 (66%)	3 (38%)	
Bazal CD4 *, median (IQR)	135 (45, 240) (n=53)	40 (26, 80) (n=8)	0.031
ART GZ †, median (IQR)	68 (24, 547) (n=57)	9.5 (3, 25) (n=6)	0.043

\* CD4 lenfosit sayısı; † Hastalık tanısı ile ART başlama zamanı arasında geçen zaman ;

Yaşayanların yaş ortalaması 37, ölenlerin 47 idi, yaşayanlar belirgin şekilde daha gençti ( $p=0.005$ ). İki grupta da bazal CD4 sayılarının medyan değerlerinin 200'ün altında olduğu görüldü.

Yaşayanların bazal CD4 sayısı 135, ölenlerin ise 40 hücre/ $\mu$ l idi ve ölenlerin CD4 sayısı yaşayanlara göre belirgin şekilde düşüktü ( $p=0.031$ ) (Şekil 4.3). Yaşayanlarda ART'ye ortalama 68 günde başlanmışken ölenlerde 9.5 gün içinde başlanmıştı. Ölenlerde ART'ye başlama süresi yaşayanlara göre daha kısa idi ( $p=0.043$ ).



**Şekil 4.3:** TB BE olan hastalarda ölen ve yaşayanların CD4 lenfosit sayıları

BE olan 66 hastanın 41'i (% 62) ekstrapulmoner, 25'i (% 38) pulmoner tüberküloz idi. Ekstrapulmoner tüberkülozu olanlardan 20'si yaşarken 5'i

ölmüştü. Pulmoner tüberkülozu olan vakalardan ise 38'i yaşarken 3'ü ölmüştü.

TB BE enfeksiyonu olan 66 hasta CD4 lenfosit sayısı, HIV RNA yükü ve ART başlama zamanı açısından 1:3 oranında eşleştirildi. Kontrol grubunu oluşturan 198 girdinin TB BE olanlarla kıyaslanması tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6:** TB BE olan vakaların kontrollerle kıyaslamalı özellikleri

FAKTÖRLER	n(%)		p
	KONTROL n=198	TB HE* n=66	
Yas, ortalama (SD)	45 (12)	39 (9.3)	<0.001
Cinsiyet			<0.001
Erkek	125 (63.1)	57 (86.4)	
Kadın	73 (36.9)	9 (13.6)	
CD4 Lenfosit sayısı			0.58
=<50	82 (41.4)	21 (31.8)	
>50; =<200	79 (39.9)	31 (47.0)	
>200; =<500	31 (15.7)	12 (18.2)	
>500	6 (3.0)	2 (3.0)	
RNA (log 10)			0.95
1	176 (88.9)	60 (90.9)	
2	7 (3.5)	1 (1.5)	
3	3 (1.5)	1 (1.5)	
4	6 (3.0)	2 (3.0)	
6	6 (3.0)	2 (3.0)	
Anti-HBc IgG			0.013
Negatif	60 (45.1)	27 (67.5)	
Pozitif	73 (54.9)	13 (32.5)	
Anti-HCV			0.011
Negatif	175 (100.0)	49 (94.2)	
Pozitif	0 (0.0)	3 (5.8)	
VDRL (RPR)			1.00
Negatif	115 (61.2)	27 (61.4)	
Pozitif	73 (38.8)	17 (38.6)	
ART başlama zamanı			0.015
Başvurudan önce	145 (73.2)	37 (56.1)	

Devam ediyor

FAKTÖRLER	KONTROL	TB HE	<i>p</i>
Başvuruda	24 (12.1)	9 (13.6)	
Başvurudan sonra (>30 gün)	29 (14.6)	20 (30.3)	
Propensity Score, otalama (SS)	.54 (.26)	.54 (.27)	0.94
AKIBET			0.82
hayatta	176 (88.9)	58 (87.9)	
ölü	22 (11.1)	8 (12.1)	

\* TB HE, TB birlikte enfeksiyonu olanlar

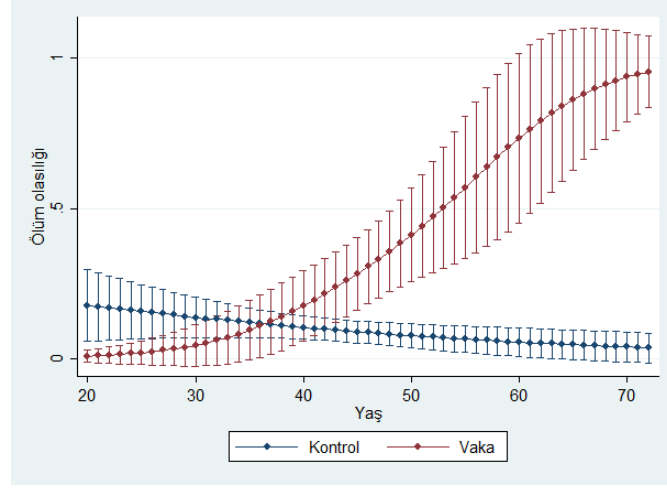
Vakaların kontrollerle eşleştirilmesinde kullanılan CD4 lenfosit sayıları ve virüs yükü vaka ve kontrollerde farklı bulunmamıştır. ART başlama zamanı ise farklı bulunmuştur. Fark başvurdan 30 gün ve daha sonra ART başlananların sayısının TB BE olanlarda fazla olmasındandır. İkili analizde ölüm TB BE olanlarla kontroller arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Ancak çoklu analizde TB BE olması ile yaşın etkileşimli olarak ölüm için anlamlı değişken olduğu görülmüştür (Tablo 4.7). Ayrıca ölümle ilişkili değişkenlerin çoklu analizle karşılaştırılmasında kadın cinsiyetinin ölüm ile ilişkili olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.7:** TB BE olanların ölüme etki eden faktörler açısından çoklu analizi

Değişkenler	OR *	95% CIs		<i>p</i>
		Low	High	
TB	< 0.001	< 0.001	0.05	0.0020
Yas	0.96	0.92	1.01	0.0980
TB + YAS	1.24	1.11	1.39	<0.001
Cinsiyet	18.63	5.43	63.97	<0.001

\* Odds Ratio;

TB BE olanların yaş aralıklarına göre ölüm açısından ilişkili olma olasılıkları Şekil 4.4'de görülmektedir.



**Şekil 4.4:** Yaş ve TB BE'nun ölüm üzerine etkileşimi

TB BE olanların olmayanlara göre ölümle ilişkisi yaş faktörü olmaksızın anlamlı değil iken yaş ile ilişkili incelendiğinde TB BE olanların yaşlarının ileri olması ile birlikte ölüm açısından bağımsız ilişkili değişken olduğu görülmektedir.

---

## TARTIŞMA ve SONUÇ

---

### 5.1. TARTIŞMA

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından 01 Ekim 1985 - 30 Haziran 2015 tarihleri arasında Türkiye’de bildirim yapılmış olan HIV/EİYS vakalarının sayısı 10475’tir. Kohorttaki 1383 HIV pozitif hasta Türkiye’deki vakaların yaklaşık olarak %13’ünü temsil etmektedir. Bugüne kadar Türkiye’den HIV pozitif bireyler arasında TB BE olan hastalarla ilgili detaylı bir bilgi sunulmamıştır. Çalışmamızın bu açıdan ilgi çekici olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 1383 HIV pozitif hasta arasından TB ile BE olan 66 hasta saptanmış ve prevalans %4.8 olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün global tüberküloz raporunda 2015 yılı sonu itibari ile dünya genelinde 1.5 milyon tüberküloz vakasının 360.000’inin (%24) HIV (+) olduğu saptanmıştır. Aynı raporda ülkemiz için 2013 yılında rapor edilen 13409 tüberküloz vakasından 8787’sinin HIV serolojisinin bilinmekte olduğu, vakaların 32 (%0.23)’sinin HIV (+) olduğu bilgisi verilmiştir (12). Gao ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde Çin’de TB hastaları arasında TB-HIV BE olan vakaların oranı %0.9, HIV pozitif bireyler arasında ise %7.2 olarak bildirilmiştir (68). Yine aynı grubun Çin dışındaki diğer ülke verilerini inceleyerek yaptığı diğer bir meta analizde ise TB’li vakalarda BE olanların oranının %2.93 ile %72.34 arasında değişmekte olduğu saptanmış ve ortalama %23.51 olarak bildirilmiştir. Bölgesel değerlendirmede ise Afrika ülkeleri için %31.25, Asya ülkeleri için %17.21, Avrupa ülkeleri için %20.11, Latin Amerika ülkeleri için %25.06, ABD için ise %14.8 olarak bildirildiği saptanmıştır. BE olan hastaların TB’li hastalara oranının HIV pozitif bireylere oranından daha yüksek saptandığı ancak farkın çok da belirgin olmadığı açıklanmıştır. Yine aynı çalışmada tüm bu oranların o toplumdaki TB ve HIV prevalansı ile ilişkili olduğuna da vurgu yapılmıştır. Ülkemiz için verilen



%0.23 ve çalışmamızda saptanan %4.8 oranlarının yukarıda bahsedilen çalışmalara göre çok düşük olması da Türkiye’de HIV prevalansının düşük olmasına bağlanabilir (69).

Çalışmamızda, TB BE olan vakalarda saptanan ölüm oranı %12 olmakla Uganda’da Chu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadaki %10 oranı ile benzerdir (70). Fakat hastaların başvuruındaki klinik durumlarının net bilinmemesi nedeniyle kohort için bu açıdan yorum yapılamayacağı için hastalar bazal CD4, viral yük ve ART’ye başlanma sürelerine göre eşleştirilmiştir. Bu eşleştirmede bir kontrol birden fazla kez kullanılabilir ve güçlü bir eşleştirme yöntemidir. Çalışmamızda TB BE olan vakalarda TB enfeksiyonu olmayanlarla bu yöntemle karşılaştırıldığında mortalite oranı daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen kontrollerle yapılan ikili analizde ölüm açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. 2010 yılında yapılan 15 kohort çalışmasını içeren Straetemans ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde de bizim çalışmamızı destekler nitelikte, TB BE olan grupta olmayanlara göre tüm sebeplere bağlı ölüm oranlarının 2 kat daha yüksek olduğu, fakat HAART kullanımının yüksek olduğu alt grup analizinde TB yerine TB dışı sebeplerin rol oynadığını ve TB BE olan vakaların olmayanlara göre ölüm açısından artmış bir riske sahip olmadığını göstermiştir (71). Ancak ölümle ilişkili değişkenlerin çoklu analizle karşılaştırılmasında ilerleyen yaş ve kadın cinsiyetin anlamlı değişken olduğu gösterilmiştir

TB/HIV Rio (THRio) kohortunda ise BE olan vakaların HIV pozitif bireylere oranı %10.5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki 476 BE olan vakanın %69’unun erkek, yaş ortalamasının 37, bazal CD4 sayısının 162 hücre/ $\mu$ l, bazal HIV RNA’nın 4,4 log olduğu, ART’ye ortalama 99 gün içinde başladığı ve mortalite oranının da %17 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da BE olan grubun yaş ortalaması ve erkek ağırlıklı olması THRio kohortundaki ile benzer bulunmuştur. CD4 sayıları ise çalışmamızda yaşayanlarda 135, ölenlerde 40 olarak bildirilirken THRio kohortunda 162 hücre/ $\mu$ l ile daha yüksek bulunmuştur. ART’ye başlama zamanı THRio kohortunda 99 gün iken bizim çalışmamızda yaşayanlarda 68, ölenlerde 9,5 gün olarak belirlenmiştir ki diğer kohort çalışmasına göre ART’ye daha erken başlanmıştır. Mortalite oranı %12 ile bizim çalışmamızda bazal CD4

sayılarının daha düşük saptanmış olması BE olan vakalara tanının geç konduğunu düşündürmektedir. Bizde ART'ye daha erken başlanmış olması da düşük CD4 sayıları ile tanı alan hastaların klinik durumlarının kötülüğü ile ilişkilendirilebilir.

Saraceni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ölüm riski CD4 sayısının düşüklüğü ile orantılı bulunmuştur. 2004-2006 yılları arasında Avrupa ve Arjantin'deki HIV/TB BE 1075 vakalık bir grupta yapılan kohort çalışmasında da CD4 sayısının 200'ün altında olması ile mortalite artışı ilişkili bulunmuştur (72). Çalışmamızdaki ölenlerle yaşayanlar bazal CD4 sayıları açısından değerlendirildiğinde 135 ve 40 bulunmuş olması da CD4 sayısının düşüklüğü ile ölüm arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Fakat Velasco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mortalite riski açısından HAART altındaki TB BE olanlarla olmayanlar arasında CD4 sayıları arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (73).

BE olan grubun da kohort genelindeki hastalar gibi erkek cinsiyet ağırlıklı olması, dünyada tüberkülozun yüksek endemisine ile görüldüğü Sahra Altı Afrika'nın çeşitli bölgelerinde yapılmış birçok çalışmayı desteklemektedir (74-76). Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılı Verem Savaş Raporu'nda 2011 yılında Türkiye'deki yeni tb vakalarının %58.6'sı erkek, %41.4'ü kadın olarak bildirilmiştir. BE olan grup cinsiyet açısından, Türkiye genelindeki tüberkülozlu hastalardan ziyade HIV pozitif hasta grubuna benzemektedir. Kohorttaki ve BE olan gruptaki bu belirgin erkek ağırlıklı cinsiyet son dönemde virüsün özellikle erkeklerle seks yapan erkekler arasında yayılıyor olması, ülkemizde erkeklerin kadınlara göre daha fazla sayıda cinsel partnerle daha özgür bir cinsel yaşama sahip olmaları gibi sebepleri düşündürmektedir. Erkek ağırlıklı kohortta BE olan vakaların da erkek ağırlıklı olması beklenen bir sonuçtur. Kohortta başvuruda CD4 sayısının >200 hücre/  $\mu$ l , HIV RNA değerlerinin > 5 log kopya/ml olmasının, hastaların erken dönemde başvurmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. TB BE olan vakaların kohortun geri kalanı ile kıyaslanmasında hem bazal CD4 sayılarının hem de viral yüklerinin daha düşük olması , ART'nin TB BE olan grupta daha çok başvurudan önce başlanmasına bağlı viral yükteki hızlı düşüşe bağlı olabilir. Hem kohortta hem de BE olan grupta yaş ortalamasının

38, 39 civarında olması da seksüel aktif dönemdeki bireylerin virüsle karşılaşma olasılığının daha fazla olması ile bağlantılı olabilir. Sağlık Bakanlığı 2013 yılı Verem Savaş Raporu'na göre tüberküloz vakalarının %59.3'ü akciğer, %36.8'i akciğer dışı organ tutulumu, %3.9'u hem akciğer hem de akciğer dışı organ tutulumu göstermiştir (35). 2012 yılında yapılan bir metaanalizde HIV enfeksiyonu ile ekstrapulmoner tüberküloz arasında güçlü bir ilişki olduğu, altgrup analizinde de CD4 sayısının 100'ün altına düşmesinin de ekstrapulmoner tüberküloz gelişmesinde güçlü bir etken olduğu belirlenmiştir (46). Pulmoner tüberküloz HIV enfeksiyonunun evresinden bağımsız olarak tüm dönemlerde en sık görülen prezentasyon olsa da, ileri derecede immünoşüpresyonu olan vakalarda, immünitesi sağlam HIV pozitif ya da HIV negatif bireylere göre, ekstrapulmoner TB daha sık görülür (77). Bizim çalışmamızda vakaların %62'si akciğer, %38'i akciğer dışı tüberküloz olarak belirlenmiştir ki bu da Türkiye genelinde bildirilen oranla benzerdir. Yani HIV pozitif grupta görülen TB enfeksiyonu beklenildiği gibi ağırlıklı olarak ekstrapulmoner formda değildir.

Ancak BE olan grupta ölenler ile sağ kalanlar karşılaştırıldığında ölenlerin daha yaşlı, ekstrapulmoner tüberküloz oranlarının daha yüksek, bazal CD4 sayılarının daha düşük, HIV tanısı ile ART başlanması arasında geçen sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. ART'nin bu grupta daha erken başlanmış olması da hastaların düşük CD4 sayısı, ileri evre hastalık ve ciddi seyirli bir klinik ile başvurmuş olmalarına bağlanabilir.

BE olan hastaların eğitim durumları ile cinsiyetleri birlikte ele alındığında erkek cinsiyetin eğitim durumlarının daha yüksek seviyede oldukları saptanmıştır. Bu ülkemizin sosyokültürel yapısı ile ilgili olarak erkek nüfusun daha çok okula gönderilmesine bağlı gözükmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu 2015 verilerine baktığımızda lise ve dengi okul mezunu olan 25 ve daha yukarı yaştakilerin toplam nüfus içindeki oranı %18.2 iken bu oran erkeklerde %22.2, kadınlarda %14.4, yüksekokul veya fakülte mezunu olan toplam nüfus oranı %12.9 olup bu oran erkeklerde %15.1 kadınlarda ise %10.7 olarak belirlenmiştir.

## **5.2. TEZİN KISITLILIKLARI**

Çalışmamızda hasta verilerinin önceden işlendiği dosyalar geriye dönük olarak taranmış olduğu için ulaşılamayan hastaların veri eksiklikleri tamamlanamamıştır. Tüberkülozun tanı konması zor bir hastalık olması ve kapsamlı bir yaklaşım gerektirmesi nedeniyle bazı hasta tanıları bakteriyolojik ya da histopatolojik olarak konfirme edilememiş, tsını klinik olarak konmuştur.



### **5.3. SONUÇ**

Tüberküloz her yönüyle her zaman dünyanın ve ülkemizin gündeminde olmuş bir enfeksiyon hastalığıdır. HIV enfeksiyonu ise dünyanın ve özellikle de ülkemizin yeni tanıştığı başka bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu iki enfeksiyon hastalığının birlikteliği; birbirinin seyri üzerinde yarattıkları olumsuzluklar, çok ilaç kullanımı, ilaç toksisitesi, ilaç direnci gibi bir çok sorunu da beraberinde getirmektedir. Ülkemizdeki HIV pozitif bireyleri yansıttığını düşündüğümüz kohort grubu içindeki TB/HIV BE grubun özelliklerini derlediğimiz bu çalışma ile Türkiye geneline ışık tutulmaya çalışılmıştır. Mortalite oranının yüksek olduğu bu grup için hem HIV hem de tüberküloz enfeksiyonunun erken tanı ve tedavisi birey ve toplum açısından da büyük önem taşımaktadır.

---

## Kaynaklar

---

1. Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. Tuberculosis and HIV coinfection: current state of knowledge and research priorities. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(Supplement 1):S1–S3.
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *New England journal of medicine*. 1989;320(9):545–550.
3. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC, et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Jama*. 1999;282(7):677–686.
4. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis Morbidity in the US Navy: Its Distribution and Decline 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*. 1974;110(5):572–580.
5. Corbett EL, Charalambous S, Moloi VM, Fielding K, Grant AD, Dye C, et al. Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):673–679.
6. Shuchman M. Improving global health? Margaret Chan at the WHO. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(7):653–656.
7. Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs Jr WR, et al. An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus: An Analysis Using Restriction-Fragment Length Polymorphisms. *New England journal of medicine*. 1992;326(4):231–235.
8. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *The Lancet*. 2006;368(9547):1575–1580.
9. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch C, Edmonds K, Spahlinger T, Hom D, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clinical & Experimental Immunology*. 2001;123(2):233–238.

10. Wolday D, Tegbaru B, Kassu A, Messele T, Coutinho R, van Baarle D, et al. Expression of chemokine receptors CCR5 and CXCR4 on CD4+ T cells and plasma chemokine levels during treatment of active tuberculosis in HIV-1-coinfected patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;39(3):265–271.
11. Vanham G, Edmonds K, Qing L, Hom D, Toossi Z, Jones B, et al. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co-activation with HIV infection. *Clinical & Experimental Immunology*. 1996;103(1):30–34.
12. Organization WH, et al. Global tuberculosis report 2014. 2014;.
13. Sulukan EE, Küçükoğlu K, Gül Hİ. AIDS Ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar;.
14. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss d P, Monforte Ad, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *The Lancet*. 2003;362(9377):22–29.
15. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. 2013;.
16. Lever AM. HIV: the virus. *Medicine*. 2009;37(7):313–316.
17. Özbal Y. HIV-1 infeksiyon patogenezi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29:228–34.
18. Levy JA, et al. HIV and the Pathogenesis of AIDS. ASM press Washington, DC, USA;; 2007.
19. Amarillas A. The Complete HIV/AIDS Teaching Kit: With CD-ROM. Springer Publishing Company; 2007.
20. Roux KH, Taylor KA. AIDS virus envelope spike structure. *Current opinion in structural biology*. 2007;17(2):244–252.
21. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of clinical virology*. 2005;34(4):233–244.
22. Lamb RA, Krug R, Knipe D. Fields virology. *Fields Virology*. 2001;1.
23. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*. 1998;393(6686):648–659.

24. Rollins B. Blood. *Chemokines*. 1997;90:909–28.
25. Doms RW. Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection. *Virology*. 2000;276(2):229–237.
26. Melikyan GB. Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm. *Retrovirology*. 2008;5(1):111.
27. Zhu K, Dobard C, Chow SA. Requirement for integrase during reverse transcription of human immunodeficiency virus type 1 and the effect of cysteine mutations of integrase on its interactions with reverse transcriptase. *Journal of virology*. 2004;78(10):5045–5055.
28. Bukrinsky MI, Haggerty S, Dempsey MP, Sharova N, Adzhubei A, Spitz L, et al. A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells. 1993;.
29. Bukrinsky MI, Haffar OK. HIV-1 nuclear import: in search of a leader. *Front Biosci*. 1999;4:D772–D781.
30. Pósa A, Maixner F, Mende BG, Köhler K, Oszás A, Sola C, et al. Tuberculosis in Late Neolithic-Early Copper Age human skeletal remains from Hungary. *Tuberculosis*. 2015;.
31. Pálfi G, Maixner F, Maczel M, Molnár E, Pósa A, Kristóf L, et al. Unusual spinal tuberculosis in an Avar Age skeleton (Csongrád-Felgyő, Ürmöstananya, Hungary): A morphological and biomolecular study. *Tuberculosis*. 2015;.
32. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier Health Sciences; 2014.
33. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. *İzmir, Asya Tıp Kitabevi*. 2005;.
34. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *International journal of systematic bacteriology*. 1997;47(4):1236–1245.
35. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı, Türkiye'de Verem Savaşı 2013 Raporu. 2013;.



36. Lahey T, MacKenzie T, Arbeit RD, Bakari M, Mtei L, Matee M, et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. *Clinical infectious diseases*. 2013;56(1):151–158.
37. Lopez-Gatell H, Cole S, Hessol N, French A, Greenblatt R, Landesman S, et al. Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus. *American journal of epidemiology*. 2007;165(10):1134–1142.
38. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(3):225–232.
39. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham N, Vlahov D, Klein RS, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *The journal of Immunology*. 1996;157(3):1271–1278.
40. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*. 1994;193(1):115–119.
41. Desforges JF, Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider Jr DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(23):1644–1650.
42. Holmes CB, Wood R, Badri M, Zilber S, Wang B, Maartens G, et al. CD4 decline and incidence of opportunistic infections in Cape Town, South Africa: implications for prophylaxis and treatment. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;42(4):464–469.
43. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1993;148(5):1292–1297.
44. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinical infectious diseases*. 2004;38(2):199–205.
45. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(1):75–81.

46. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AIBM. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191(1):27–34.
47. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*. 1991;70(6):384–397.
48. Hudson C, Wood R, Maartens G. Diagnosing HIV-associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(3):240–245.
49. Ansari N, Kombe A, Kenyon T, Hone N, Tappero J, Nyirenda S, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive patients in Botswana, 1997–1998. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(1):55–63.
50. Von Reyn C, Kimambo S, Mtei L, Arbeit R, Maro I, Bakari M, et al. Disseminated tuberculosis in human immunodeficiency virus infection: ineffective immunity, polyclonal disease and high mortality. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(8):1087–1092.
51. Cohen T, Murray M, Wallengren K, Alvarez GG, Samuel EY, Wilson D. The prevalence and drug sensitivity of tuberculosis among patients dying in hospital in KwaZulu-Natal, South Africa: a postmortem study. *PLoS medicine*. 2010;7(6):799.
52. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, Tasaneeyapan T, Dung NH, Lan NT, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(9):903–908.
53. Kerkhoff AD, Kranzer K, Samandari T, Nakiyingi-Miiró J, Whalen CC, Harries AD, et al. Systematic review of TST responses in people living with HIV in under-resourced settings: implications for isoniazid preventive therapy. 2012;.
54. Mazurek GH, Jereb JA, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro KG, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection, United States, 2010. 2010;.

55. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1–207.
56. Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, Weinfurter P, Yun L, Horsburgh CR. The scope and impact of treatment of latent tuberculosis infection in the United States and Canada. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(8):927–931.
57. Organization WH, et al. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011;.
58. Burger D, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(10):3336–3342.
59. Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, et al. Outcomes of nevirapine-and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *Jama*. 2008;300(5):530–539.
60. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196(Supplement 1):S63–S75.
61. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo DM, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(11):1709–1712.
62. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *Aids*. 2007;21(3):335–341.
63. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(16):1492–1501.
64. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults

- with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(16):1471–1481.
65. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(16):1482–1491.
66. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;163(1):32–39.
67. Dehejia RH, Wahba S. Propensity score-matching methods for nonexperimental causal studies. *Review of Economics and statistics*. 2002;84(1):151–161.
68. Gao L, Zhou F, Li X, Jin Q. HIV/TB co-infection in mainland China: a meta-analysis. *PLoS one*. 2010;5(5):e10736.
69. Gao J, Zheng P, Fu H. Prevalence of TB/HIV co-infection in countries except China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64915.
70. Chu R, Mills EJ, Beyene J, Pullenayegum E, Bakanda C, Nachega JB, et al. Impact of tuberculosis on mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Uganda: a prospective cohort analysis. *AIDS research and therapy*. 2013;10(1):1.
71. Straetemans M, Bierrenbach AL, Nagelkerke N, Glaziou P, van der Werf MJ. The effect of tuberculosis on mortality in HIV positive people: a meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5(12):e15241.
72. Podlekareva DN, Mocroft A, Post FA, Riekstina V, Miro JM, Furrer H, et al. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. *AIDS (London, England)*. 2009;23(18):2485–2495.
73. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;50(2):148–152.
74. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study

- in three countries in West Africa. *International Journal of Epidemiology*. 2005;34(4):914–923.
75. Hill PC, Jackson-Sillah D, Donkor SA, Otu J, Adegbola RA, Lienhardt C. Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic-based case control study in The Gambia. *BMC Public Health*. 2006;6(1):156.
76. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(4):448–455.
77. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24(2):351–376.
-

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.05.2015

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HIV ve Tüberküloz Koenfeksiyonlu Hastaların Demografik Verilerinin İncelenmesi ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Fatma Sargın			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
			ULUSAL	<input type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015/0065	Tarih: 27.05.2015			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ  
İmza:



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.05.2015

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HIV ve Tüberküloz Koenfeksiyonlu Hastaların Demografik Verilerinin İncelenmesi ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer ÇETİNKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih YAĞMUR	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Karar:  Onaylandı  Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ  
İmza:

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

**TEZ DEĞERLENDİRME FORMU**

**TEZ BAŞLIĞI:**

HIV VE TÜBERKÜLOZ BİRLİKTE ENFEKSİYONU OLAN HASTALARIN  
DEMOGRAFİK VERİLERİNİN İNCELENMESİ

**YAZAR:**

Dr. Merve TAŞKIRAN

**DANIŞMAN:**

Uzm. Dr. Fatma SARGIN

Prof. Dr. Haluk

VAHABOĞLU

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

İsim Soyad

İmza

Temizle Gönder **Yazdır**