

# 12. HIV ve Akciğer

**Prof. Dr. Nurhayat SAYDAM**

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Özel MedicalPark Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

1981'den itibaren tanınan Human Immunodeficiency Virus (HIV)/insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, bulaşıcı olan ve bulaşıcı olmayan birçok solunum hastalık riskini arttırmaktadır. HIV ile enfekte kişilerin prognozu, etkili antiretroviral tedavi (ART) verilmesi, komplikasyonların tedavi ve önlenmesi ile dramatik bir değişime uğramıştır. 1996'da kombine ART'nin kullanılmaya başlanması ile bazı enfeksiyonların görülme riski azalmış, ancak tamamen yok olmamıştır. Bununla birlikte, komplikasyonların büyük bir kısmı ART almayanlarda ortaya çıkar. Etkili tedavi alanlarda, özellikle *Pneumocystis jirovecii* (daha önceden *Pneumocystis carinii*) pnömonisi (PCP) ve daha az oranda da bakteriyel pnömoni sıklığı azalır. Daha uzun süre yaşayan HIV ile enfekte bireylerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Hodgkin lenfoma, konstriktif bronşiyolit, bronşektazi ve akciğer kanseri gibi enfeksiyon dışı durumlarda artış saptanmaktadır. Bazen de kişi HIV ile enfekte olduğunu bilmeden, ilk olarak akciğer problemleri ile hekime başvurmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Küresel tahminlere göre 2022 yılında 39 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (1). Yeni HIV enfeksiyonları 1995'den beri %59 azalarak, 3.2 milyondan 2022'de 1.3 milyona düşmüş, AIDS'e bağlı ölüm oranı ise 20 yılda 2 milyondan 630.000'e gerilemiştir (1). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 1985 yılından Kasım 2022'ye kadar geçen dönemde, %82'si erkek olmak üzere toplam 36.630 kişi HIV ile enfekte olmuş, aynı yıl 2971 yeni tanımı bildirmişti (2).

Akciğer tutulumu araştırılırken, epidemiyolojik özellikler de önemlidir. Örneğin; aktif tüberküloza (TB) olası herhangi bir maruziyet, endemik bir ülkeye seyahat öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Sağlık tesisleri, hapishaneler ve evsiz barınakları da TB bulaşığı açısından potansiyel kaynaklardır.

HIV hastalarında en sık rastlanan iki akciğerle-ilişkili komplikasyon; bakteriyel pnömoni ve PCP'dir. Görülme sıklığı CD4 hücre sayımı azalmasıyla ters orantılı olarak artar. Daha az sıklıkla sitomegalovirüs (CMV), *Aspergillus*, kriptokoklar ve herpes simpleks virüs (HSV) görülür. Kombine ART'nin kullanımıyla beraber, en dramatik sayıca azalma, profilaksi uygulanmasından bağımsız olarak PCP'de saptanmıştır (3). Bakteriyel pnömoni görülme sıklığı da azalmakla beraber, ART ile CD4+ hücre sayısı normale gelen hastalarda bile normal popülasyona göre çok daha yüksektir (4). Uzun-süreli profilaksi amacıyla *Pneumocystis* için trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ve *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) için makrolid verilmesi, muhtemelen bakteriyel pnömoni insidansını azaltmaktadır (5). Ancak TMP-SMX uygulanması bir yandan da dirençli bakterilerle, özellikle pnömokoklarla kolonizasyonun artmasına neden olmaktadır (6).

## FİZYOPATOLOJİ

Tedavi verilmezse, HIV kademeli ve telafisi mümkün olmayan bir şekilde bağışıklık sisteminin birçok bileşeninde hem sayıca eksiklik hem de fonksiyon bozukluğuna yol açar. HIV CD4+ lenfosit ve makrofajlara tropiktir. HIV enfeksiyonu aynı zamanda B hücre fonksiyonunu da bozarak, poliklonal aktivasyon, hipergamaglobulinemi ve kusurlu spesifik antikor yanıtına yol açar. İmmün yetmezlik ve kronik inflamasyon nedeniyle erken mortalite ve pulmoner hastalıklar dahil komorbiditeler gelişir (7). Bu süreçte solunum sisteminde mukosilyer fonksiyon ve akciğerde patojenlere karşı doğal ve kazanılmış bağışıklık tepkileri bozulur. Akciğerde alveoler makrofajlar, T hücreleri ve fibroblastlar HIV ile enfekte olur (8).

### HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA AKCIĞERE AİT HASTALIK NEDENLERİ

Akciğerler, HIV morbidite ve mortalitesinin başlıca hedef organlarından birisidir ve enfeksiyöz olan veya olmayan birçok komplikasyonları içerir. Bu komplikasyonlardan bazıları AIDS'i tanımlayan hastalıklar olup (örneğin; *Pneumocystis pnömonisi*), bazıları HIV ile ilişkili hastalıklar (örneğin; bakteriyel pnömoni), bazıları ise HIV ile ilişkisi olmayıp, ancak HIV ile enfekte hastalarda daha sık görülen hastalıklardır (örneğin; akciğer kanseri, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve KOAH] (Tablo 1). Ancak özellikle PCP ve bakteriyel pnömonilerin nispeten daha sık görüldüğü göz önünde tutularak, başlangıç ampirik tedavinin bu etkenleri hedef alması akıllıca bir yaklaşım olacaktır.

#### 1. Enfeksiyöz Nedenler

##### 1. Bakteriler

**a. En sık görülen bakteriyel etkenler:** Günümüzde ART'nin erken başlatılması, bakteriyel pnömoni insidansını belirgin şekilde azaltsa da hala normal popülasyondan daha yaygındır. Kolaylaştırıcı faktörler arasında sigara içimi, damardan uyuşturucu kullanımı, yaşla beraber artan KOAH, kalp hastalığı ve kanser gibi durumlar yer alır (9).

HIV ile enfekte kişilerde de toplum kökenli pnömoni (TKP) etkenleri olarak en sık *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus* türleri görülür. Damardan uyuşturucu kullananlarda *Staphylococcus aureus*, ilerlemiş AIDS'li kişilerde *Pseudomonas aeruginosa* da ilerlemiş AIDS'li kişilerde TKP'nin önemli bir nedenidir. TKP etkenleri arasında *Legionella* türleri, *Rhodococcus hoagii* (daha önce *R. equi*) ve *Nocardia* türleri de yer alır. Hastane kaynaklı pnömonilerde en sık etkenler ola-

**Tablo 1. HIV enfeksiyonu olan hastada pulmoner hastalık nedenleri.**

#### ENFEKSİYONLAR

##### Bakteriyel

Mikroorganizma tespit edilemeyen, ancak antibakteriyel tedaviye yanıt veren durumlar

*Streptococcus pneumoniae*

*Haemophilus species*

*Staphylococcus aureus*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Enterobacteriaceae*

*Legionella* spp.

*Nocardia* spp.

*Rhodococcus equi*

Diğer bakteriler

##### Mikobakteriyel

*Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium avium* complex

*Mycobacterium kansasii*

Diğer mikobakteriler

##### Fungal

*Pneumocystis jirovecii* (daha önceden *P. carinii*)

*Cryptococcus neoformans*

*Histoplasma capsulatum*

*Coccidioides immitis*

*Aspergillus species* (en sık *A. fumigatus*)

*Blastomyces dermatitidis*

*Talaromyces marneffeii* (daha önceden *Penicillium marneffeii*)

Diğer mantarlar

##### Viral

Sitomegalovirüs

Diğer virüsler

##### Parazitik

*Toxoplasma gondii*

*Strongyloides stercoralis*

*Microsporidia* spp.

*Cryptosporidium parvum*

Diğer parazitler

#### MALİGNANSİLER

Kaposi sarkomu

Non-Hodgkin lenfoma

Bronkojenik karsinoma/akciğer kanseri

#### İNERSTİSİYEL PNÖMONİTLER

Lenfositik (lenfoid) interstisiyel pnömonit

Nonspesifik interstisiyel pnömonit

#### DİĞER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Astım

Pulmoner arter hipertansiyonu

Sarkoidoz

İmmün rekonstriksiyon inflamatuvar sendromu

Konjestif kalp yetmezliği

Abakavir hipersensitivitesi

rak *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* ve *Klebsiella pneumoniae* saptanır (10).

Klinik özellikler normal popülasyona benzer. Ancak HIV ile enfekte kişilerde pnömokokkal bakteremi ve invaziv hastalık riski normal popülasyona göre 100 kat artar (11). Bakteremi gelişme riskini arttıran faktörler arasında, alkol ve sigara kullanımı, yakın zamanda hastaneye yatış ve eşlik eden hastalıkların varlığı yer alır (12). ART alanlarda ve pnömokok aşısı olanlarda invazif pnömokok hastalığı riski azalır (13). İnvaziv pnömokok hastalığı ile başvuran ve serolojisi bilinmeyen bireylere HIV testi yapılmalıdır. CD4+ T hücre sayısı azaldıkça bakteriyel pnömoni insidansı ve bakteriyemi sıklığı artar. Radyolojik görüntüleme bir segment veya lobda lokalize opasiteler, özellikle de hava bronkogramları içeriyorsa, bakteriyel pnömoniyi düşündürmelidir. *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu pnömonili hastalarda yaygın opasiteler görülür (14).

Tanısal yaklaşım normal popülasyon ile aynıdır (15). Bakteremi riski nedeniyle, özellikle CD4+ hücre sayısı düşük olanlardan kan kültürleri alınmalıdır (16). Plevral efüzyonlu hastalarda ampiyem endişesi varsa torasentez yapılmalıdır. Pnömomokkal idrar antijen testi ile erken ve spesifik tanı koymak mümkündür. Serum prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeyleri, bakteriyel pnömonili hastalarda akciğer tüberkülozlu hastalara göre daha yüksektir. Prokalsitonin viral değil bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak arttığından, seviyeler bazen bakteriyel pnömoninin biyobelirteçleri olarak kullanılır (17).

TKP'li hastaların tedavisi, HIV ile enfekte olan ve olmayan kişilerde benzerdir. Antimikrobiyal ajanın seçimine, balgam Gram-boyama sonuçlarına, eşlik eden hastalıklara (örneğin; KOAH, konjestif kalp yetmezliği, alkol kullanımı), klinik ve radyografik görünüm ve pnömoninin ciddiyetine göre karar verilmeli ve hemen başlanmalıdır. Başlangıç ampirik tedavisi sık görülen *S. pneumoniae* ve *Haemophilus türlerine* etki eden ajanlardan seçilmelidir. Antibiyotik seçiminde bölgesel direnç paternleri göz önüne alınmalıdır. Makrolidlere karşı pnömokok direncinin artması nedeniyle, HIV ile enfekte hastalarda, özellikle MAC için zaten makrolid profilaksisi alıyorsa, makrolid ile ampirik monoterapi önerilmemektedir (15). Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisi alan hastaların, penisilin ve TMP-SMX'e dirençli pnömokok ile enfekte olma ihtimali akılda tutulmalıdır (18). CD4+ T hücre sayımı 100 hücre/ $\mu$ L'nin altında olan hastalar için, özellikle yakın zamanda hastaneye kaldırılma, nötropeni veya geniş spektrumlu an-

timikrobiyal kullanımı öyküsü varsa, *P. aeruginosa*'yı kapsayan tedavi verilmelidir. CD4+ T hücre sayısı 200/ $\mu$ L'nin altında olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar da dikkate alınmalıdır.

Önlem olarak; HIV ile enfekte hastalara pnömokok aşısı yapılmalıdır. İlk olarak 13 valanlı konjuge pnömokok aşısının ardından sekiz hafta veya daha sonra 23 valanlı konjuge aşısı uygulanır. Eğer kişi 23 valanlı pnömokok polisakkarit aşısını almıyorsa, 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı en az bir yıl sonra yapılmalıdır. Yirmiyüç valanlı pnömokok polisakkarit aşısının tekrar dozu ilkinden beş yıl sonra yapılmalı, diğer dozu ise 65 yaşından sonra verilmelidir. İnfluenza bakteriyel pnömoni için önemli bir risk faktörü olduğundan, her yıl sonbahar aylarında influenza aşısı mutlaka uygulanmalıdır.

**b. Diğer bakteriler:** *Legionella* pnömonisi, nadir görülür. Toplum veya hastane kökenli olabilir. Akciğer filminde tipik olarak bilateral alveoler opasiteler görülür. Ek olarak gastrointestinal sistem (GİS) ve merkezi sinir sistemi gibi akciğer dışı tutulum da görülebilir. En sık rastlanan etken *Legionella pneumophila*'dır. İdrarda antijen testi ile sadece *L. pneumophila* serogrup 1 tespit edilebilir. Tedavide solunum kinolonları (levofloksasin, moksifloksasin) veya azitromisin tercih edilir.

*R. hoagii (equi)* genellikle HIV hastalarında akciğer enfeksiyonuna yol açar (19). Vakaların çoğu, CD4+ T hücre sayısı 100 hücre/ $\mu$ L'den az olduğunda ortaya çıkar (20). Akciğer grafisinde TB veya nokardiyozi taklit edebilen kaviter lezyonları veya bakteriyel pnömoniyi taklit edebilen fokal konsolidasyon alanları görülür. Kesin tanı balgam, kan, bronkoskopi ve plevral sıvı örneklerinde etkenin gösterilmesiyle konur (20). Optimum tedavi rejimi ve süresi belli değildir (19). Genellikle kinolonlar, rifampisin ve azitromisin gruplarından ikisi ile kombine antimikrobiyal tedavi, minimum iki ay-sıklıkla altı ay süreyle tavsiye edilir. Relaps yaygın olduğu için CD4 hücre sayısı 200 üzerine çıkana dek azitromisin ve levofloksasinle sekonder profilaksi endikedir.

*Nocardia asteroides*, HIV ile enfekte hastalarda en sık rastlanan *Nocardia türüdür* ve genellikle akciğer tutulur. Çoğu vaka, CD4+ T hücresi sayımı 200 hücre/ $\mu$ L'den az olduğunda ortaya çıkar (21). Semptomlar sıklıkla tüberkülozu taklit eder. Görüntülemelerde genellikle kaviter lezyonlar veya özellikle akciğerin üst bölgelerinde lobar veya multilobar opasiteler saptanır. Balgam veya bronkoskopi ile pulmoner nokardiyoz tanısı konabilir. Modifiye asit-fast basil (AFB)



boyası ile erken tanı mümkündür. Pnömoni tedavisinde; dört haftalık imipenem-silastatin ve amikasin kombine tedavisinden sonra, uzun süre TMP-SMX verilmelidir.

## 2. Mikobakteriler

**a. *Mycobacterium tuberculosis*:** TB, dünya çapında HIV'i komplike eden en yaygın fırsatçı enfeksiyondur. AIDS salgını, dünya çapında tüberkülozun belirgin şekilde artmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2022 yılında 10.6 milyon yeni TB vakası olduğunu, bunun %6.3'ünün HIV hastası olduğunu açıklamıştır (22). TB, HIV ile enfekte kişilerde önde gelen ölüm nedeni olmakla beraber, tüberküloz nedeniyle ölüm oranında tedrici bir azalma mevcuttur; 2022 yılında 167.000'e kadar gerilemiştir (22). HIV enfeksiyonu, hem primer TB hastalığının gelişme riskini, hem de latent tüberküloz enfeksiyonunun (LTBE) aktifleşme sıklığını arttırmıştır. ART'ye rağmen TB hastalık riski, HIV ile enfekte olmayan insanlardan daha fazladır.

En azından izoniyazid ve rifampisine direnç olarak tanımlanan çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB), HIV ile enfekte kişiler için adeta bir kabustur. Direnç sıklığı HIV hastalarında ve özellikle CD4+ T hücre sayısı düşük olanlarda veya ART almayanlarda daha fazladır. Direnç gelişimine yol açan faktörler; yetersiz başlangıç tedavi rejimi, hastanın reçete edilen rejime uymaması ve başarısız bir rejime tek bir ilacın eklenmesidir.

TB, HIV enfeksiyonunun en yaygın ilk belirtisidir (23). Bu nedenle, tüberküloz tanısı alan bir kişiye aynı zamanda HIV testi yapılmalıdır. HIV varlığında akciğer dışı TB görülme riski artar (24). TB, CD4+ lenfosit sayısından bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun seyri boyunca gelişebilir, ancak sayı azaldıkça TB insidansı artar. CD4+ T hücre sayısı normale yakın olan erken HIV hastalarında TB tablosu reaktivasyonu düşündürülen tarzda ve akciğerle sınırlı iken, ilerlemiş HIV hastalığı olanlar tipik olarak primer akciğer tüberkülozuna benzeyen, sıklıkla yaygın veya akciğer dışı tüberküloz bulgularıyla başvurur (25).

HIV enfeksiyonunun erken evrelerinde, akciğer grafisinde, bağışıklığı yeterli kişilere benzer şekilde üst zonda sıklıkla kavitasyonla birlikte opasiteler saptanır. Ancak CD4+ T hücrelerinin aşırı tükenmesi durumunda TB sıklıkla orta ve alt akciğer bölgesinde opasiteler ile ortaya çıkar, yaygın opasiteler ve miliyer patern görülür. CD4+ lenfosit sayısı azaldıkça kavitasyon yerine intratorasik lenfadenopati görülme sıklığı artar.

Tüberküloza tanısız yaklaşım, HIV ile enfekte olan ve olmayan kişilerde aynıdır; kültür veya nükleik asit amplifikasyonu yoluyla basilin izolasyonu gereklidir. Üç balgam örneği ARB açısından incelenmeli ve kültüre yollanmalıdır (15). Kan kültürleri spesifiktir ve özellikle CD4+ lenfosit sayısı 200 hücre/ $\mu$ L'nin altında olan kişilerden alınmalıdır.

TB tedavisi normal popülasyon ile benzerdir. İzoni-azid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol ile pirodoksine şeklinde dördümlü antitüberküloz ilaç tedavisi başlanır (15). Doğrudan gözetimli ve günlük tedavi rejimi önerilir. Rifampisine şüpheli veya doğrulanmış direnç varsa, başlangıç rejimine moksifloksasin/levofloksasin ve bir aminoglikozid veya kapreomisin dahil edilmeli ve bir TB uzmanına danışılmalıdır (15). Tedavi sonrası nüks oluşabilir (26). Antitüberküloz ilaçlardan kaynaklanan toksisite riski yüksektir. Antifungal ilaçlar ve antiretroviral ilaçlarla anti-TB ilaçların etkileşimleri ciddi sorunlar doğurabilir. Özellikle rifampisin en yüksek etkileşime sahiptir. HIV proteaz inhibitörleri (PI'ler) ve bazı non-nükleosid reverse transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler), esas olarak hepatik sitokrom P-450 (CYP) enzim sisteminin indüksiyonu veya inhibisyonu (veya her ikisi) ile ilişkili olarak özellikle rifampin ile etkileşir. 103 PI alan kişilerde rifabutun, daha az güçlü bir CYP 3A4 indükleyicisi olduğundan rifampisine tercih edilir. Tüberküloz tedavisi ve ART'nin sırayla değil, eş zamanlı olarak verilmesi, ölüm oranlarını azaltır, balgam yaymaları ve kültür daha hızlı bir şekilde negatifleşir (15). ART alan kişiler TB tedavisi sırasında ART kullanımına devam etmelidir.

ART ve anti-TB tedavisine başlanan hastalarda, klinik ve radyografik özelliklerin alevlenmesi olarak ortaya çıkan paradoksal bir reaksiyon olan "bağışıklığın düzelmesine bağlı enflamatuvar sendrom "Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)" gelişebilir. IRIS; yüksek ateş, solunum semptomlarının kötüleşmesi, tutulan lenf bezlerinin boyut ve enflamasyonunda artış, yeni lenfadenopati, santral sinir sistemi lezyonlarının büyümesi, akciğer parankim infiltrasyonlarının kötüleşmesi, yeni ya da artan plevra sıvısı ve karın içi ya da retroperiton bölgede apse gelişimi ile karakterizedir. IRIS tanısı konmadan önce, tedavi başarısızlığı, lenfoma, yeni gelişen bir enfeksiyon gibi durumlar ekarte edilmelidir. Tedavisinde kortikosteroidler dahil, anti enflamatuvar ilaçlar kullanılır. Apse ya da plevra sıvı drenajı gerekebilir.

Sağlık kuruluşlarında, HIV enfeksiyonu olan ve tüberkülozla uyumlu belirti veya semptomları olan tüm

kişiler, üç balgam yayması veya moleküler testler negatif çıkana kadar solunum izolasyonuna tabi tutulmalıdır. İlaça dirençli TB'nin bulaşmasının önlenmesi özellikle önemlidir.

HIV ile enfekte kişilerde latent TB'nin aktif forma ilerleme riski yüksektir, o nedenle HIV enfeksiyonu tanısı konan kişiler tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) salınım testi (IGST) ile LTBE açısından test edilmelidir (15). LTBE testi pozitif olan herhangi bir kişi, aktif TB'yi düşündüren semptomlar ve göğüs radyografik bulguları açısından taranmalı ve LTBE tedavisi yalnızca aktif TB kanıtı olmayanlara verilmelidir (15). Yeterli LTBE tedavisi ile, TB reaktivasyon riski neredeyse tamamen ortadan kalkar (15,27). TDT 5 mm ve üzeri olanlar, IGST pozitif olanlar ve daha önce LTBI veya aktif TB tedavisi almamış kişiler ve aktif TB hastası ile yakın temasta bulunanlar mutlaka tedavi görmelidir (15). Standart tedavi dokuz ay boyunca izoniazid (günde 300 mg) artı piridoksindir. Alternatif tedavi dört ay izoniazid (artı piridoksin) artı rifampisindir. Anergjik veya ppd negatif kişilerde koruyucu tedavi önerilmez (15,27).

**b. *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC):** MAC, *M. avium* ve *M. intracellulare* dahil olmak üzere birçok ilgili *Mycobacterium* türünden oluşur. En sık etken *M. avium*'dur. ART kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır (28). MAC, su ve toprakta yaygın olarak bulunur. Enfeksiyonun bulaşması esas olarak GİS'den ve bazen de akciğerler yoluyla olur (29). Kişiden kişiye bulaşma nadirdir. İzole akciğer hastalığı seyrek olup, genellikle ateş, gece terlemesi, yorgunluk, anoreksi ve kilo kaybından oluşan yaygın MAC hastalığı görülür.

Basil solunum yolu sekresyon kültüründe üretilse dahi akciğer grafisi tipik olarak normaldir (29). Nadiyen soliter veya çoklu pulmoner nodül, bazen de pnömoni içermeyen endobronşiyal lezyonlar saptanır (30). Bu endobronşiyal lezyonlar, biyopside birçok ARB ile birlikte submukozal "inciler" gibi görünür. ART alan bir hastada izole pulmoner MAC gelişmesi, IRIS'ı akla getirmelidir. Balgam veya BAL sıvısında MAC'ın üretilmesi her zaman hastalık olduğunu göstermez (29). MAC enfeksiyonunun patolojik bulguları karakteristiktir ancak kesin tanı koydurmaz.

Tedavide, makrolid (klaritromisin veya azitromisin) ve etambutol (15 mg/kg/gün) kombinasyonu verilir. İlerlemiş AIDS, yüksek mikobakteriyel yükü olan veya ART alamayan hastalarda üç veya dördüncü ajan olarak; rifabutin (günde 300 mg), bir aminoglikozid veya solunum florokinolonu tedaviye eklenebilir (15). Basilin suda yaygın olmasına rağmen, maruzi-

yetten kaçınmaya ilişkin özel bir öneri yoktur (15). Gaytada veya solunum örneğinde MAC varlığı yaygın hastalığın habercisi olmasına rağmen rutin tarama önerilmez.

Mevcut kılavuzlara göre, CD4+ lenfosit sayısı 50 hücre/ $\mu$ L'nin altında olan, yaygın MAC'a dair klinik kanıt bulunmayan ve tamamen baskılayıcı bir ART uygulayan hastalara MAC primer profilaksisi verilmelidir (15). Hemen ART tedavisine başlanan hastalarda ise primer profilaksi önerilmez (15). Profilakside azitromisin (haftada bir kez 1200 mg veya haftada iki kez 600 mg) veya klaritromisin (günde iki kez 500 mg) yer alır. Yaygın MAC öyküsü olan bireyler, 12 aylık makrolid bazlı sekonder profilaksi/kronik idame tedavisi almalıdır.

**c. *Mycobacterium kansasii*:** AIDS salgınıyla beraber tüm dünyada vakalarda dramatik bir artış gözlenmiştir (31). *M. kansasii* akciğer hastalığı klinik olarak tüberkülozdan ayırt edilemez, kişiden kişiye bulaş gösterilmemiştir. Enfeksiyon çevresel kaynaklı olup, musluk suyundan bulaş ihtimali yüksektir. Vakaların çoğunda tipik olarak CD4+ lenfosit sayısı 100 hücre/ $\mu$ L'den azdır (32). *M. kansasii*'nin akciğer radyografik bulguları farklılık gösterir. Genellikle TB'ye benzer şekilde alveolar opasiteleri, yaygın opasiteleri ve kaviteleri içerir. En sık akciğer orta ve alt loblara yerleşir (33). Teşhis, bakterinin izolasyonuna ve ardından kültür yoluyla tanımlanmasına dayanır. Ancak bazen kolonizasyonu temsil edebilir.

Tedavide azitromisin (günde 250-500 mg) veya klaritromisinden birisi (günde 1000 mg) ile, beraberinde rifampisin (günde 600 mg) artı etambutol (günde 15 mg/kg) uygulanır. Alternatif tedavi; izoniazid (günde 300 mg), rifampisin (günde 600 mg) ve etambutolden (günde 15 mg/kg) oluşur (34). İlaç etkileşimleri dikkate alınmalı, PI veya NNRTI kullananlarda rifampisinden kaçınılmalı ve yerine rifabutin verilmelidir. Tüm *M. kansasii* suşları dirençli olduğu için pirazinamid tedavide kullanılmaz. Hastaların kültürleri negatifleştikten sonra en az 12 ay tedavi görmesi gereklidir. *M. kansasii* için önerilen herhangi bir önleme stratejisi yoktur.

### 3. Mantarlar

**a. *Pneumocystis jirovecii*:** PCP, genel insidansı azalmış olmasına rağmen, hala en yaygın AIDS-tanımlayan fırsatçı enfeksiyonlardandır. ART kullanımı ve *Pneumocystis* profilaksisi vaka sayısını önemli ölçüde azaltmıştır, ancak özellikle HIV enfeksiyonunun farkında olmayan kişiler ve ART veya *Pneumocystis* profilaksisine uymayan veya bunlara yanıt vermeyen

kişiler arasında ciddi bir risk olmaya devam etmektedir. Etkenin in vitro kültürü yapılamaz. Muhtemelen PCP hastalarından ev ve hastane temaslarına, *Pneumocystis* içeren bir aerosolün solunması yoluyla bulaşmaktadır. Risk faktörleri arasında CD4+ lenfosit sayısının 200 hücre/ $\mu$ L'den az olması, PCP öyküsü ve orofaringeal kandidiyaz yer alır (35).

HIV hastalarında, diğer immünsüprese kişilerden farklı olarak, genellikle birkaç hafta süren uzun süreli bir prodromal dönem vardır (36). Bu süre, PCP'yi tipik olarak belirtileri üç ila beş gün süren piyoenik pnömoniden ayırır. Klasik bulgusu ateş, kuru öksürük ve dispnedir. Yüksek ateş, titreme, pürülan balgam ve plöretik göğüs ağrısı nadirdir ve PCP'yi piyoenik pnömoniden ayırt ettirir. İnspiratuvar ral saptanması artan mortalite riskini gösterir (36).

Görüntüleme klasik olarak bilateral, simetrik retiküler opasiteler veya granüler opasiteler saptanır. Toraks BT'de buzlu cam opasite şeklinde görülür. Oluşan pnömatoseller nedeniyle hasta pnömotoraksa yatkın hale gelir. İntratorasik lenfadenopati ve plevral efüzyonlar çok nadir görüldüğü için, eğer saptanırsa, bakteriyel pnömoni, tüberküloz, fungal pnömoni veya pulmoner Kaposi sarkomu gibi alternatif veya eşlik eden başka tanılar araştırılmalıdır.

PCP tanısı, *P. jirovecii* kistlerinin veya trofik formlarının (veya her ikisinin) boyalı solunum örneklerinde mikroskopik olarak görülmesine dayanır. Kistler metenamin gümüşü ve toluidin mavisi-O boyası ile hem kistik hem de trofik formlar Giemsa ve Diff-Quik boyaları ile saptanır. Monoklonal antikolar da kullanılmaktadır. PZR diğer yöntemlere göre daha duyarlı ancak daha az spesifiktir. İndüklenmiş balgam ile yapılan testler negatif gelirse, akciğer grafisinde en çok etkilendiği görülen lobdan BAL yapılmalıdır (37). Yaygın radyografik hastalıkta BAL genellikle sağ orta loba yapılır. Serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyi artar, ancak normal olması tanıyı ekarte ettirmez.

Hafif, orta ve şiddetli PCP'li hastalarda 21 günlük TMP-SMX tedavisi verilir. TMP dozuna göre ayarlanır (15-20 mg/kg/gün, üç veya dört günlük doza bölünerek, oral veya intravenöz uygulanır) (15). İlacın yan etki riski yüksektir, nadiren Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi tablolar nedeniyle tedavi kesilebilir. Alternatif tedavi rejimleri; intravenöz pentamidin, klindamisin artı primakin, TMP artı dapson veya tek başına atovakuon'dur (15). Ekinokandinler de tedavide etkilidir. TB'de olduğu gibi, *Pneumocystis* ve ART'ye başlanan hastalarda klinik ve radyolojik olarak geçici bir alevlenme görülebi-

li (38). Bu durumda IRIS tanısı dışlanmalıdır. Paradoksal reaksiyonları olan hastalarda nadiren ART'nin kesilmesi gerekir ve semptomatik tedavi önerilir. Kortikosteroidler, şüpheli veya kanıtlanmış PCP'li hastalara, eğer arteriyel PO<sub>2</sub> düzeyi 70 mmHg'nin altındaysa verilmelidir. Teşhisin doğrulanmasına bakılmaksızın, anti-*Pneumocystis* tedavisiyle eşzamanlı olarak başlatılmalıdır.

İnsan *Pneumocystis*'inin doğal rezervuarı hala bilinmediği için hastaların standart uygulama olarak izolasyonu önerilmemektedir (15).

Hastalığın önlenmesi önemlidir. CD4+ lenfosit sayısı 200 hücre/ $\mu$ L'nin altında olan erişkinler (ART kullananlar dahil) primer profilaksi almalı, daha önce PCP geçirmiş kişilere ise sekonder profilaksi uygulanmalıdır (15). Profilaksiye, ART sonucunda en az üç ay boyunca CD4+ lenfosit sayıları 200 hücre/ $\mu$ L'nin üzerine çıkana dek devam edilmelidir. Profilakside standart seçenekler; TMP-SMX, dapson, atovakuon süspansiyonu ve aerosolize pentamidindir (15). TMP-SMX, primer ve sekonder profilakside ilk seçenektir. *T. gondii* immünglobulin G antikoru pozitif olan hastalara pirimetamin eklenmelidir.

**b. Diğer mantarlar:** *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Talaromyces marneffeii* toprakta yaşayan mantarlardır, genellikle topraktan aerosol yolla bulaşır. Giriş kapısı akciğer olduğu halde pulmoner tutulum ön planda değildir. Vakaların çoğu CD4+ lenfosit sayısı 200 hücre/ $\mu$ L'den az olan hastalarda gelişir. Öksürük ve dispne şikâyeti olan hastaların akciğer grafisinde genellikle bilateral yaygın interstisyel opasiteler saptanır. Bazen PCP'den ayırımı zor olur. Blastomikozda ve koksidioidomikozda difüz interstisyel veya milier tutulum görülür. Serolojik testler genellikle tanıya duyarlıdır. Testleri pozitif olanlarda titreler hastalık aktivitesini yansıttığı için, tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalıdır (39). Balgam, BAL sıvısı veya TBB'nin doğrudan muayenesi, kültürü ve biyopsi histolojisi tanı koydurur. Tedavide genel yaklaşım iki hafta amfoterisin B tedavisi sonrasında flukonazol veya itrakonazol ile en az 12 ay idame tedavisidir. Vorikonazol ve posakonazol alternatif tedavilerdir. Ekinokandinler tedavide etkisizdir.

Kriptokokkozun en sık belirtisi menenjittir. İzole pnömoni nadirdir. Plöretik göğüs ağrısı ve produktif öksürük varlığı, PCP'den ayırımında yardımcı olur. Tedavinin indüksiyon aşamasında amfoterisin B ve flusitozin iki hafta kombine olarak uygulanır. Sonra idame tedavisine geçilir. Primer profilaksi önerilmez (15).



Histoplasma kuş veya yarasa dışkılarıyla zengin toprakta bulunur. Aerosolize olan mikrokonidyumların solunmasıyla, genellikle klinik olarak sessiz olan primer akciğer enfeksiyonu gelişir. Maruziyetten iki hafta sonra, bağışıklık sistemi normal kişilerin yarısında ateş, titreme, miyalji, non-produktif öksürük ve göğüs ağrısından oluşan gribe benzer bir sendrom gelişir, ve kendiliğinden düzelir. Ancak HIV ile enfekte kişilerde ilerleyerek dissemine histoplazmoz gelişir.

Koksidiodomikoz da grip benzeri semptomlarla seyreder, çoğunlukla teşhis edilemez ve önceden sağlıklı olan bireylerin çoğu kendiliğinden iyileşir. HIV ile enfekte kişilerde fokal veya yaygın pnömoni, cilt hastalığı, menenjit, karaciğer veya lenf nodu tutulumu veya ölümcül olabilen yaygın hastalık şeklinde seyreder. Kesin tanı mantarın kültür yoluyla izolasyonu ve tanımlanması veya sitolojik veya histolojik preparatlarda patognomonik dev küreciklerin tanımlanmasıyla konur.

Talaromikozun klinik görünümü TB'ye benzer. En sık görülen semptomlar haftalarca süren ateş, kilo kaybı, öksürük ve yaygın göbekli papüler deri lezyonlarıdır. Anemi önemli bir laboratuvar bulgusudur. Tanı organizmanın kan veya kemik iliği aspirat kültürlerinden izole edilmesiyle konur. Doku örneklerinin mikroskopisi maya yüklü makrofajları tespit edebilir. Tipik olarak *Aspergillus* için kullanılan galaktomannan testi ile çapraz reaksiyona girerek yalancı pozitif sonuç verebilir.

*Aspergillus* türleri tüm dünyada yaygındır, en sık görülen etken *A. fumigatus*'tur. İnvazif aspergilloz, özellikle hematolojik malignansi veya organ transplantasyonu olan hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açar, ancak HIV ile enfekte hastalarda nadir görülen bir sorundur. Kolonizasyondan, trakeobronşit, obstrüktif bronşiyal aspergilloza ve invazif aspergilloza kadar akciğer hastalığının tüm spektrumu gözlenebilir (40). İnvazif aspergillozlu hastaların çoğunda CD4+ lenfosit sayısı 100 hücre/ $\mu$ L'nin altındadır. Hastalık için risk faktörleri, nötropeni ve/veya monositopeni ve kortikosteroid veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile belirlenen fagosit sayısında ve fonksiyonunda azalmadır. Aspergillozlu hastalar tipik olarak ateş, öksürük, nefes darlığı ve bazen de hemoptizi veya plöretik göğüs ağrısıyla başvurur. Görüntüleme bulguları değişkendir ve tek taraflı veya iki taraflı opasiteleri, kaviter lezyonlar, nodüler ve plevral bazlı opasiteleri ve plevral efüzyonları içerir (41). Kesin tanı doku invazyonunun gösterilmesi ve balgam, BAL sıvısı

veya perkütanöz aspiratlardan alınan örneklerde kültürde üretilmesi ile olur. Serum veya BAL örneklerinde galaktomannan antijen testi, diğer immüno-suprese hastalarda invazif pulmoner aspergillozun tanısında yararlıdır, ancak HIV hastalarında etkinliği net değildir. Tedavide vorikonazol önerilir (15). Alternatif ajanlar arasında amfoterisin, kaspofungin ve posakonazol yer alır. Antifungal azoller spesifik sitokrom P-450 enzimlerini inhibe ettiğinden, ART ilaçlarıyla etkileşimler dikkate alınmalıdır. Tedavinin hemen başlatılmasına rağmen prognoz kötüdür; bunun büyük ölçüde nedeni, aspergillozun neredeyse her zaman ilerlemiş HIV hastalığının geç bir komplikasyonu olmasıdır.

#### 4. Virüsler

**a. Sitomegalovirüs:** Viral enfeksiyonlar arasında en önemli ajan CMV'dir. Herpesviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsü olan CMV'ye maruz kalma riski yaşla birlikte artar. HIV ile enfekte hastalarda CMV hastalığı esas olarak latent enfeksiyonun reaktivasyonundan kaynaklanır. Retina, GİS ve sinir sisteminde ciddi enfeksiyonlara yol açarken, akciğerde de patolojilere neden olur. CMV solunum salgılarıyla saçıldığı için BAL sıvısındaki varlığı akciğer hastalığını göstermez. İkili akciğer enfeksiyonu keşfedildiğinde, CMV'ye değil, eşlik eden hastalığa yönelik tedavi genellikle klinik düzelmeye sonuçlanır (42).

CMV pnömonisinin en sık görülen semptomları öksürük, nefes darlığı ve ateştir. Semptomlar bir aya kadar devam edebilir. Çoğu vaka CD4+ lenfosit sayısı 50 hücre/ $\mu$ L'nin altında olan hastalarda görülür (43). Radyolojik olarak retiküler veya buzlu cam, alveolar ve nodüler opasiteler saptanır (43).

CMV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde derhal antiviral tedaviye başlanmalıdır. CMV hastalığının bir uç organda tedavisi, etkilenen tüm organları tedavi eder, ancak tedavinin süresi tutulan organ sistemine göre farklılık gösterebilir. CMV akciğer hastalığının tanısı için tek kesin kriter, biyopside akciğerlerde yaygın spesifik sitopatik değişikliklerin gösterilmesidir. CMV pnömonisi şüphesi olan hastaların herhangi bir göz şikâyeti olmasa bile retina muayenesi yapılmalıdır.

Şiddetli pnömoni tedavisinde intravenöz gansiklovir veya foskarnet önerilir (15). Daha hafif pnömoni için oral valgansiklovir verilebilir, ancak veriler yetersizdir (15). Tedaviye klinik iyileşme sağlanana kadar devam edilmelidir. Akut hastalık düzeldikten ve etkili ART'ye başlandıktan sonra sürekli tedavi önerilmez.

**b. Diğer herpesvirüsler:** CMV dışındaki herpesvirüslerden kaynaklanan semptomatik pulmoner viral enfeksiyon nadirdir. Herpes simpleks virusu sıklıkla BAL sıvısından elde edilir, ancak genellikle üst solunum yolu taşıyıcılığından kaynaklanan bir kontaminanttır, nadiren alt solunum yolunu tutar. Akciğerde fokal pnömoniye veya diffüz interstisyel pnömoniye neden olur (44). Fokal pnömoniler sıklıkla nekrotizan trakeobronşit ile ilişkilidir. Diffüz tutulum ise HSV'nin hematojen yayılmasından kaynaklanır. Varisella-zoster virusu, nadiren pnömoniye yol açar. Epstein-Barr virusunun ise bu hastalığıdaki rolü belirsizdir.

**c. İnfluenza:** AIDS'li yetişkinlerde gribe bağlı ölüm oranı genel popülasyona göre artmıştır. Grip semptomları ve klinik seyir normal popülasyona benzer. Antiviral tedaviye derhal başlanmalıdır. HIV ile enfekte olan tüm kişilere yıllık olarak inaktif veya rekombinant grip aşısı yapılmalıdır (15).

**d. Koronavirüs hastalığı 2019:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) hastalığının etkeni Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2)'dir. 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan kentinden başlayarak pandemiye yol açmıştır. HIV ile enfekte kişiler, HIV ile enfekte olmayan kişilerle benzer enfeksiyon riski altındadır. Şu ana kadar ortaya çıkan veriler, bu hastalık grubunda farklı bir risk ya da hastalık şiddeti saptamamıştır (45).

## 5. Parazitler

**a. Toxoplasma gondii:** En sık görülen parazitik enfeksiyondur. Toksoplazmoz, *T. gondii* içeren çiğ veya az pişmiş et yenildiğinde, ya da kedi dışkısı ile temas edildiğinde insanlara bulaşır. Konjenital enfeksiyona yol açar. HIV hastalarında vakaların çoğu latent enfeksiyonun reaktivasyonundan kaynaklanır. Bu nedenle, toksoplazmoz önleminin anahtarı, henüz enfekte olmayanlar için maruziyetin önlenmesi ve halihazırda seropozitif olanlar için profilaksidir. Toksoplazmanın seroprevalansı ülkemizde %60'ın üzerindedir.

*T. gondii* HIV hastalarında ensefalit ve fokal beyin apsesine yol açar. Akciğer tutulumu nadirdir. Toksoplazmoz, CD4+ lenfosit sayısı 50 hücre/ $\mu$ L'den az olduğunda ortaya çıkar. Akciğer grafisinde; ya PCP'den ayırt edilemeyen ince bir retikülonodüler tarzda ya da TB veya mantar pnömonilerinde görülene benzer kaba nodüler tarzda bilateral opasiteler görülür (46). Pulmoner toksoplazmoz tanısı genellikle bronkoskopi ve BAL sıvısının incelenmesiyle konur. *T. gondii* Giemsa boyama, PCR amplifikasyonu ve kültür yoluyla tespit

edilebilir. Pulmoner toksoplazmoz tedavisi merkezi sinir sistemi toksoplazmozunun tedavisiyle aynıdır. Birinci basamak tedavi, primetamin artı sülfadiazin artı lökovorindir (15). Alternatif tedavide klindamisin artı lökovorin ile pirimetamin uygulanır (15).

**b. Diğer parazitler:** Genel olarak, HIV ile enfekte kişilerde pulmoner helmint enfeksiyonları nadirdir. Eş zamanlı bağırsak hastalığı olan HIV ile enfekte hastalarda hem pulmoner kriptosporidiyoz hem de pulmoner mikrosporidiyoz bildirilmiştir. Bunlar aspirasyon veya hematojen yayılmadan kaynaklanabilir (47). En sık görülen solunum semptomları öksürük, dispne ve plöritik göğüs ağrısıdır (47). *Strongyloides stercoralis* akciğer hastalığının tanısı balgam veya bronkoskopi ile konulabilir (48). *Strongyloides* hiperenfeksiyon sendromu HIV ile enfekte hastalarda da rapor edilmiştir ancak bu durum parazitin endemik olduğu ülkelerde dahi nadirdir (49).

## II. Enfeksiyon Dışı Nedenler

### 1. Maligniteler

**a. Kaposi Sarkomu:** AIDS'i tanımlayan en yaygın HIV ile ilişkili malignitedir. İnsidansı ART ile önemli ölçüde azalmıştır. KS, insan herpes virüsü 8 (HHV8; aynı zamanda KS ile ilişkili herpes virüsü olarak da adlandırılır) ile ilişkili anjiyoproliferatif bir tümördür. KS en sık mukokutanöz tutulumla ortaya çıkar. Lenf nodları, GİS ve akciğerler de tutulabilir. Pulmoner tutulum, CD4+ lenfosit sayısı tipik olarak 100 hücre/ $\mu$ L'den az olduğunda ortaya çıkar. ART döneminde ilave risk faktörleri arasında, CD4+ T hücre sayısından bağımsız olarak CD4/CD8 oranının 0,5 veya daha az olması veya CD8+ T hücre sayısının 1000/ $\mu$ L'den fazla olması yer alır (50).

Pulmoner KS, karakteristik olarak merkezi veya perihiler dağılımlı bilateral opasitelerle kendini gösterir. Tipik akciğer grafisi bulguları arasında peribronşiyal manşet (bronş çevresinde kalınlaşma) ve "tramvay yolu" (birbirine paralel- kıvrımlı çizgiler) opasiteleri (yaklaşık %90); lineer opasiteler ve plevral efüzyon yer alır (51). Toraks BT bulguları, sıklıkla interlobüler septal kalınlaşma, plevral efüzyon, peribronkovasküler buzlu cam opasitesi ve nodülariteyi içerir. Radyolojik bulgular pulmoner KS tanısını düşündürse de hiçbir bulgu KS için tanısal değildir. Pulmoner KS şüphesi varsa, tanı doğrulanmalıdır.

Tanı genellikle bronkoskopi ile konulur. Karakteristik endobronşiyal, kırmızı veya menekşe renkli, düz veya hafif kabarık lezyonların gözlenmesi akciğer tutulumunun teşhisi için yeterlidir. Görünür endobronşiyal



lezyonu olmayan şüpheli vakalarda TBB gerekebilir. BAL'da HHV8 tespit edilebilir. Plevral efüzyonlar (varsa) eksüdatiftir. Plevral inceleme tanıda yararlı değildir. KS galyum taramalarında negatiftir. Bunun tersine, fırsatçı enfeksiyonlar ve NHL galyumu tutar.

ART'ye yanıt olarak tümörlerin boyutu ve sayısı gerileyebilir ve bu nedenle KS'li tüm hastalara kombine ART önerilir (52). Daha ilerlemiş hastalarda intralezyonel veya sistemik kemoterapi gerekir. Maligniteler arasında KS, ART'ye başlanan hastalarda IRIS ile ilişkili olma olasılığı en yüksek olanıdır.

**b. Hodgkin dışı lenfoma:** HIV ile ilişkili NHL'lerin neredeyse tamamı B hücreli kökenlidir. Çoğunluk, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu ile ilişkilidir. HIV ile enfekte hastaların çoğunda, başvuru anında hastalık ileri evrededir. Karaciğer, dalak, kemik iliği, meninkler, GİS ve perikard tutulumu sıktır. İntratorasik tutulum daha az oranda görülür ve genellikle otopsi sırasında saptanır. Bazen etkilenen tek bölge akciğer olur. NHL gelişimi için risk faktörleri; uzun süreli HIV viremi, yakın zamanda bağışıklık sisteminin baskılanması, CD4+ T hücre sayısının özellikle 50 ila 100 hücre/ $\mu$ L'nin altına düşmesidir (53).

En yaygın akciğer radyografisi bulguları parankimal nodüller, nodüler opasiteler veya kitleler, lobar opasiteler ve yaygın interstisyel opasitelerdir (54). Bilateral pleural efüzyon ve bilateral hiler ve mediastinal adenopati sık görülür. Tanı için sitoloji veya biyopsi örneklerinde malign lenfositler gösterilmelidir. Plevral sıvı eksüdatiftir, lenfositik baskındır ve sıklıkla çok yüksek LDH düzeylerine sahiptir. NHL'de akciğer tutulumu sistemik hastalığın bir parçası olarak tedavi edilir. ART ile kemoterapinin kombine edilmesi ile sağkalım büyük oranda artmıştır.

**c. Primer efüzyon lenfoması:** Klasik primer efüzyon lenfoması, ayrı bir nodal veya ektranodal kitlenin yokluğunda plevra, perikard ve periton dahil vücut boşluklarında izole efüzyonlarla ortaya çıkan farklı bir NHL alt tipidir (55). Nadir bir hastalık olan bu tümörler neredeyse yalnızca HIV ile enfekte homoseksüel erkeklerde bulunur. HIV enfeksiyonu genellikle ilerlemiş durumdadır ve CD4+ lenfosit sayısı 200 hücre/ $\mu$ L'den azdır (55). Tanı, pleural sıvı histolojisi ve tüm vakalarda bulunabilen HHV8'in tanımlanmasıyla konulur. Primer efüzyon lenfomalarında genellikle klasik B hücreli ve T hücreli belirteçleri yoktur. Tedavi seçenekleri ART ve sistemik kemoterapiyi içerir. Antiviral tedavi, immünomodülatör ajanlar veya proteazom inhibitörleri de denenmiştir. Prognoz kötüdür ve ortalama sağkalım yaklaşık altı aydır.

**d. Multisentrik Castleman hastalığı:** Multisentrik Castleman hastalığı (MCH), plazma hücre tipinde nadir görülen bir lenfoproliferatif hastalıktır. 290. genellikle HHV8 koenfeksiyonu vardır. Sistemik semptom ve bulguları lenfomayı taklit edebilir. Akciğer tutulumunda öksürük, dispne ve fizik muayenede raller saptanır. Akciğer grafisinde mediastinal lenfadenopati ve daha nadiren bilateral pleural efüzyonlarla birlikte retiküler ve/veya nodüler interstisyel paternler yer alır (56). Toraks BT'de bronkovasküler nodülarite, konsolidasyon ve mediastinal lenfadenopati saptanır. Tanı, patolojik olarak konur. Prognoz genellikle kötüdür ve hastalık tekrarlayabilir. Tedavi seçenekleri uzman görüşüne dayanmaktadır ve eğer hasta halihazırda kullanmıyorsa ART'nin başlatılması, rituximab'ı ve tutulumun derecesine bağlı olarak potansiyel olarak sistemik kemoterapiyi içerir. ART tedavisine başlanmasıyla bazıları ölümcül olan IRIS vakaları bildirilmiştir.

**e. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:** İnsidansı normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu artan insidansın, HIV enfeksiyonundan mı yoksa artan sigara kullanımı gibi diğer potansiyel karıştırıcı faktörlerden mi kaynaklandığı konusu tartışmalıdır. HIV hastalarında KS ve NHL gibi AIDS-tanımlayan kanserler azalırken, AIDS-tanımlamayan kanserler-özellikle 50 yaş ve üzeri olanlarda artmıştır ve önde gelen bir ölüm nedenidir (57). HIV ile enfekte hastalar, biraz daha genç yaşlarda akciğer kanserine yakalanırlar. Çoğu sigara içicisidir. Bronkojenik karsinomun karakteristik görünümü ve radyografik bulgularında farklılık yoktur. Benzer şekilde, adenokarsinom en sık bildirilen patolojik tiptir. Tarama yapılmadığı takdirde tüm hastaların neredeyse %70'ine evre III/IV tanısı konur.

Akciğer kanseri herhangi bir CD4+ lenfosit sayısında gelişebilir. Kanser tanısından önceki zaman içinde daha düşük bir CD4/CD8 oranının yansıttığı bağışıklık düzensizliği, akciğer kanseri riskini artırır (58). HIV viral yükü ve ART kullanımı ile akciğer kanseri riski arasında net bir ilişki yoktur. Daha önce geçirilmiş akciğer hastalığı ve akciğer enfeksiyonları, özellikle bakteriyel pnömoni ve tüberküloz, daha sonraki akciğer kanseri riskini artırır. Pnömoninin, akciğer kanserine de zemin hazırlayan akciğerdeki bağışıklık eksikliğini mi yansıttığı, yoksa pnömoninin karsinogenezi teşvik eden mekanizmaları tetikleyip tetiklemediği belirsizdir. Teşhis ve tedavi normal popülasyonla benzerdir. Yeni immünoterapilerin rolü tartışılmakla beraber, yapılan çalışmalar yararlı olduğunu ve yan etki profilinin kabul edilebilir oldu-

ğunu göstermektedir (59). HIV hastalarında akciğer kanseri riskini azaltmak için sigaranın bırakılmasına da öncelik verilmelidir.

**2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon:** HIV ile enfekte popülasyonda PAH sıklığı yaklaşık %0,5 oranında artmıştır. Bunun nedenleri arasında HIV viral proteinleri, altta yatan HIV'e bağlı kronik inflamasyon ve HIV ile enfekte kişilerde yasa dışı uyuşturucuların (örneğin; kokain, metamfetamin) kullanımı yer alır. Hayvan modeli çalışmalarında, statin kullanımı inflamasyonu azaltmış ve PAH gelişmesini önlemiştir (60). Klinik özellikler HIV ile enfekte olmayan hastalardaki idiyopatik PAH bulguları ile aynıdır. Tanı için, idiyopatik PAH'ta olduğu gibi, yüksek pulmoner arter basıncı doğrulanmalı ve sekonder nedenler ekarte edilmelidir. Optimal tedavi belirsizdir. Genel olarak hastaların ART alması gereklidir, böylece HIV RNA düzeyleri HIV ile ilişkili immün aktivasyon ve inflamasyon azalacaktır. Yasadışı uyuşturucu kullanımının durdurulması da çok önemlidir. PAH'a özgü tedavi için bir uzmana yönlendirilmelidir. Tedavide farklılık yoktur. Ritonavir veya kobisistat içeren bir ART rejimi alan hastalarda, bazı endotel reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri için doz ayarı gerekebilir.

**3. Obstrüktif akciğer hastalığı:** KOAH'ın alt fenotipleri olan amfizem ve kronik bronşit HIV ile enfekte olan hastalarda yaygın olarak görülür (%15-20). KOAH prevalansı, CD4+ hücre sayısı düşük ve HIV viral yükü yüksek olan HIV'li bireylerde daha yüksektir (61). ART'ye rağmen devam edebilen kronik inflamasyon ve immün aktivasyon KOAH gelişiminde rol oynar. Hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri daha yüksektir. HIV'in KOAH'ın klinik seyri üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. KOAH alevlenme oranları HIV'lilerde daha yüksek olabilir ve mortalite riskini arttırır.

HIV ile enfekte bireylerde, HIV enfeksiyonundan önce veya HIV'in başlangıcından sonra astım gelişebilir. HIV ile enfekte hastalar metakoline karşı daha fazla bronşiyal aşırı duyarlılığa sahiptir. Astımla ilişkili risk faktörleri arasında; 200 hücre/ $\mu$ L'nin üzerinde CD4+ lenfosit sayısı olması, kadın cinsiyeti ve obezite yer alır (62).

Genel olarak astım ve KOAH tedavisi, HIV ile enfekte olmayan popülasyondaki tedaviye benzerdir. Antiretroviraller ve solunum ilaçları arasındaki ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Pİ'lar, özellikle de ritonavir, inhale veya intranasal flutikazonun ve

diğer inhale kortikosteroidlerin sistemik düzeylerini artırarak Cushing sendromuna veya adrenal süpresyonuna yol açabilir (63). Beklometazon en az etkileşime sahiptir ve güçlendirilmiş rejimler (kobisistat, ritonavir) ve çoğu PI dahil olmak üzere güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile kombine olarak kullanıldığında tercih edilen inhale kortikosteroiddir. HIV'li bireylerde KOAH için inhale kortikosteroid kullanımı sırasında oral kandidiyaz ve bakteriyel pnömoni açısından dikkatli olunmalıdır (64). Uzun etkili  $\beta$ -agonistlerden olodaterol ve formoterol ile antiretroviral ilaçlar arasında anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir. Ancak salmeterol farklı antiretrovirallerle etkileşime girerek QTc uzamasına neden olabilir. Uzun veya kısa etkili muskarinik antagonistlerin (ipratropium veya tiotropium) anlamlı bir ilaç etkileşimleri yoktur ve KOAH için ilk seçilecek tedavilerdir.

#### 4. İnterstisyel pnömonitler

**a. Lenfositik interstisyel pnömoni:** En dikkat çekici özelliği HIV ile enfekte çocuklarda görülmesidir. Yetişkinlerde nadirdir. Akciğer grafisinde orta ve alt zonlarda baskın olan bilateral retikülonodüler interstisyel opasiteler ile karakterizedir (65). Hiler veya mediastinal lap görülebilir. Toraks BT'de peribronkovasküler küçük (2 ila 4 mm) nodüller veya yaygın buzlu cam opasite alanları vardır. Kesin tanısı biyopsi ile histopatolojik doğrulama ile olur. HIV ile enfekte yetişkinlerle ilgili çok az çalışma vardır. O nedenle ne kesin tedavi ne de tedavinin faydası belirlenememiştir. Yalnızca ART'ye yanıt veren vakalar bildirilmiştir (66).

**b. Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni (NSIP):** NSIP, histolojik olarak mononükleer hücrelerin, ağırlıklı olarak lenfositlerin ve plazma hücrelerinin peribronşiyoler ve perivasküler interstisyuma infiltrasyonu ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. Klinik özellikleri PCP'ninkilerden ayırt edilemez; ancak NSIP, CD4+ lenfosit sayımlarının 200 hücre/ $\mu$ L'den fazla olduğu durumlarda ortaya çıkabilir. Akciğer grafisi de PCP'ye benzer şekilde, nonspesifik yaygın bir interstisyel patern gösterir. Tanısı hem histolojik doğrulamayı hem de diğer etyolojilerin dışlanmasını gerektirir. Genellikle tedavisiz düzeler veya stabil hale gelir (67). Gerekli olan tek şey gözlemdir, ancak hasta ciddi şekilde hastalanırsa, genellikle farklı bir hastalık (genellikle enfeksiyöz) aramak için bronkoskopi ve biyopsi tekrarlanmalıdır.

**5. Sarkoidoz:** ART kullanımını sarkoidoz gelişmesi ile ilişkilendiren çok sayıda sarkoidoz veya sarkoid benzeri hastalık bildirimleri vardır (68). HIV'deki sarkoidozun IRIS'in bir belirtisi olup olmadığı tartış-

malıdır. Vakaların yaklaşık %75'inde CD4+ lenfosit sayısı 200 hücre/ $\mu$ L'nin üzerindedir (68). Klinik ve radyolojik bulgular her iki popülasyonda aynıdır. Akciğerlerde ve tutulan diğer organlarda granülomatöz inflamasyon karakteristiktir. Dokulardan boyama ve kültürler alınmalı ve sarkoidoz tanısı koymak için mikroorganizmalar (örneğin; mikobakteriler, mantarlar) açısından negatif olduğu gösterilmelidir. Yüksek oranda CD4+ lenfosit içeren lenfositik alveolit ile karşılaşılabılır (380). Hastalığın yönetimi, HIV ile enfekte olmayan sarkoidozlu kişilerle aynıdır.

**6. Bağışıklığın düzelmesine bağlı enflamatuvar sendrom “(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS))”:** IRIS, bağışıklık sisteminin baskılandığı bir dönemden sonra bağışıklık sisteminin iyileşmesine bağlı olarak klinik durumun paradoksal bir şekilde kötüleşmesini tanımlar. Tipik olarak HIV ile enfekte hastalarda ART tedavisine başlandıktan sonra gelişir. Aşırı bir konakçı inflamatuvar yanıtıdır. Birçok enfeksiyon, sarkoidoz, otoimmün durumlar ve tümörler neden olabilir (70). Enfeksiyöz tetikleyiciler arasında başta mikobakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere, PCP ve *Cryptococcus* gibi mantar enfeksiyonları ve CMV enfeksiyonu yer alır. Vakaların çoğu ART başlangıcından sonraki ilk bir ila üç ay içinde görülür (70).

Tanı koyarken, klinik durumun kötüleşmesine neden olan alternatif nedenler mutlaka dışlanmalıdır. IRIS sıklıkla akut fırsatçı enfeksiyon tedavisine yakın bir zamanda ART'ye başlanmasıyla ilişkilidir (71). CD4+ hücre sayısı çok düşük olan (genellikle 100 hücre/ $\mu$ L'den az) bireylerde ART başlatıldığında IRIS olasılığı daha yüksektir, ancak daha yüksek CD4+ hücre sayımlarında TB'ye yanıt olarak da gelişebilir. ART'ye hızlı virolojik ve immünolojik yanıt oluştuğunda da IRIS gelişme olasılığı artar. IRIS riskine rağmen, ART'ye fırsatçı enfeksiyonun tedavisine başladıktan hemen sonra veya eş zamanlı olarak başlanmalıdır, çünkü bu strateji sağkalımı artırmaktadır (72).

IRIS gelişen hastalarda, ART'ye genel olarak devam edilmelidir, ancak vaka bazında karar vermek gerekir (15). İnflamasyonu azaltmak için nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar kullanılabilir. Aşırı inflamatuvar yanıtın özellikle zararlı olabileceği durumlarda (örneğin; TB menenjitinde veya merkezi sinir sistemini ilgilendiren veya hava yolunun bozulmasına neden olanlar gibi yaşamı tehdit eden diğer lezyonlarda) steroidler endikedir. Ancak optimum steroid dozu belirsizdir. Orta derecede şiddetli paradoksal TB-IRIS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, iki hafta

boyunca günde 1,5 mg/kg prednizon ve bunu takip eden iki hafta boyunca günde 0,75 mg/kg prednizon ile tedavi edilen hastalarda sonuçlar iyileşmiştir (73).

#### KAYNAKLAR

1. UNAIDS. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: Global AIDS Update 2023*. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. HIV/AIDS İstatistik [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [Erişim Kasım 2022]. <https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>
3. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. 2001;120:1888-1893
4. Gingo MR, Balasubramani GK, Kingsley L, et al. The impact of HAART on the respiratory complications of HIV infection: longitudinal trends in the MACS and WHHS cohorts. *PLoS ONE*. 2013;8:e58812.
5. Navin TR, Rimland D, Lennox JL, et al.: Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2000; 181: pp. 158-164.
6. Rodriguez-Barradas MC, Tharapel RA, Groover JE, et al.: Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among human immunodeficiency virus-infected adults: prevalence of antibiotic resistance, impact of immunization, and characterization by polymerase chain reaction with BOX primers of isolates from persistent *S. pneumoniae* carriers. *J Infect Dis* 1997; 175: pp. 590-597.
7. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008;214(2):231-241.
8. Beck JM. Abnormalities in host defense associated with HIV infection. *Clin Chest Med*. 2013;34(2):143-153.
9. Attia EF, McGinnis KA, Feemster LC, et al. Association of COPD with risk for pulmonary infections requiring hospitalization in HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70: 280-288.
10. Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. *Infection*. 2006;34:9-16.
11. Daley CL. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Semin Respir Infect*. 1993;8:104-115.
12. Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:1533-1540.
13. Yin Z, Rice BD, Waight P, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. *AIDS*. 2012; 26(1):87-94.
14. Baril L, Astagneau P, Nguyen J, et al. Pyogenic bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected inpatients: a clinical, radiological, microbiological, and epidemiological study. *Clin Infect Dis* 1998; 26:964.



15. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf).
16. Jordano Q, Falco V, Almirante B, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1623-1628.
17. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. *Clin Infect Dis*. 2008;47(suppl 3):S127-S132.
18. Pemba L, Charalambous S, von Gottberg A, et al. Impact of cotrimoxazole on non-susceptibility to antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates among HIV-infected mineworkers in South Africa. *J Infect*. 2008;56:171-178.
19. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi*: an emerging pathogen. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1379-1385.
20. Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. *Chest*. 2003;123:1970-1976.
21. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. *Nocardiosis* in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis*. 1994;18:348-353.
22. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022.
23. Dierberg KL, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med*. 2013;34(2):217-228.
24. Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2004;38:25-31.
25. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine*. 1991;70:384-397.
26. Kang'ombe CT, Harries AD, Ito K, et al. Long term outcomes in patients registered with TB in Zomba, Malawi: mortality at 7 years according to initial HIV status and type of TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:829-836.
27. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: joint statement of the American thoracic Society/Centers for disease control and prevention/council of the infectious diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:S221-S247.
28. Collins LF, Clement ME, Stout JE. Incidence, Long-term outcomes, and healthcare utilization of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and disseminated mycobacterium avium complex from 1992-2015. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx120.
29. Horsburgh Jr CR, Metchock BG, McGowan Jr JE, et al. Clinical implications of recovery of *Mycobacterium avium* complex from the stool or respiratory tract of HIV-infected individuals. *AIDS*. 1992;6:512-514.
30. Mehle ME, Adamo JP, Mehta AC, et al. Endobronchial *Mycobacterium avium*-intracellular infection in a patient with AIDS. *Chest*. 1989;96:199-201.
31. Agizew T, Basotli J, Alexander H, et al. Higher-than-expected prevalence of non-tuberculous mycobacteria in HIV setting in Botswana: implications for diagnostic algorithms using Xpert MTB/RIF assay. *PLoS One*. 2017;12:e0189981.
32. Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ, et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. *Ann Intern Med*. 1998;129:698-704.
33. Cattamanchi A, Nahid P, Marras TK, et al. Detailed analysis of the radiographic presentation of *Mycobacterium kansasii* lung disease in patients with HIV infection. *Chest*. 2008;133:875-880.
34. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/ IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
35. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary complications of HIV infection study group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:60-66.
36. Kales CP, Murren JR, Torres RA, et al. Early predictors of in-hospital mortality for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1987;147:1413-1417.
37. Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et al. Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination: is early bronchoscopy useful? *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1866-1871.
38. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, et al. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis*. 2002;35:491-493.
39. Galgiani JN, Ampel NM. *Coccidioidomycosis* in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1990;162:1165-1169.
40. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:654-662.
41. Staples CA, Kang EY, Wright JL, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology*. 1995;196:409-414.
42. Jacobson MA, Mills J, Rush J, et al. Morbidity and mortality of patients with AIDS and first-episode *Pneumocystis carinii* pneumonia unaffected by concomitant pulmonary cytomegalovirus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:6-9.
43. Salomon N, Gomez T, Perlman DC, et al. Clinical features and outcomes of HIV-related cytomegalovirus pneumonia. *AIDS*. 1997;11:319-324.
44. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, et al. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med*. 1982;97:813-820.
45. Sigel K, Swartz T, Golden E, et al. Covid-19 and people with HIV infection: outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin Infect Dis*. 2020.

46. Goodman PC, Schnapp LM. Pulmonary toxoplasmosis in AIDS. *Radiology*. 1992;184:791-793.
47. Clavel A, Arnal AC, Sanchez EC, et al. Respiratory cryptosporidiosis: case series and review of the literature. *Infection*. 1996;24:341-346.
48. Schainberg L, Scheinberg MA. Recovery of *Strongyloides stercoralis* by bronchoalveolar lavage in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;87:486.
49. Ferreira MS, Nishioka Sde A, Borges AS, et al. Strongyloidiasis and infection due to human immunodeficiency virus: 25 cases at a Brazilian teaching hospital, including seven cases of hyperinfection syndrome. *Clin Infect Dis*. 1999;28:154-155.
50. Poizot-Martin I, Lions C, Cheret A, et al. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in the French DAT/AIDS cohort between 2010 and 2015. *AIDS*. 2019.
51. Gruden JF, Huang L, Webb WR, et al. AIDS-related Kaposi sarcoma of the lung: radiographic findings and staging system with bronchoscope correlation. *Radiology*. 1995;195:545-52.
52. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, et al. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1209-1215.
53. Hernandez-Ramirez RU, Qin L, Lin H, et al. Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicentre cohort study. *Lancet HIV*. 2019;6:e240-e249.
54. Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B, et al. The pulmonary manifestations of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Chest*. 1996;110:729-736.
55. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, et al. Pleural and peritoneal lymphoma among people with AIDS in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:418-421.
56. Guihot A, Couderc LJ, Agbalika F, et al. Pulmonary manifestations of multicentric Castlemans disease in HIV infection: a clinical, biological and radiological study. *Eur Respir J*. 2005;26:118-125.
57. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011;117:1089-96.
58. Sigel K, Wisnivesky J, Crothers K, et al. Immunological and infectious risk factors for lung cancer in US veterans with HIV: a longitudinal cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4:e67-e73.
59. Uldrick TS, Goncalves PH, Abdul-Hay M, et al. Assessment of the safety of pembrolizumab in patients with HIV and advanced cancer—a phase 1 study. *JAMA Oncol*. 2019;5:1332-9.
60. Rabacal W, Schweitzer F, Rayens E, et al. Statin treatment prevents the development of pulmonary arterial hypertension in a nonhuman primate model of HIV-associated PAH. *Sci Rep*. 2019;9:19832.
61. Fitzpatrick ME, Gingo MR, Kessinger C, et al. HIV infection is associated with diffusing capacity impairment in women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64:284-288.
62. Gingo MR, Wenzel SE, Steele C, et al. Asthma diagnosis and airway bronchodilator response in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol*. 129(3):708-714.e708.
63. St Germain RM, Yigit S, Wells L, et al. Cushing syndrome and severe adrenal suppression caused by fluticasone and protease inhibitor combination in an HIV-infected adolescent. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:373-377.
64. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-789.
65. Oldham SA, Castillo M, Jacobson FL, et al. HIV-associated lymphocytic interstitial pneumonia: radiologic manifestations and pathologic correlation. *Radiology*. 1989;170:83-87.
66. Innes AL, Huang L, Nishimura SL. Resolution of lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV infected adult after treatment with HAART. *Sex Transm Infect*. 2004;80:417-418.
67. Sattler F, Nichols L, Hirano L, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:912-917.
68. Morris DG, Jasmer RM, Huang L, et al. Sarcoidosis following HIV infection: evidence for CD4+ lymphocyte dependence. *Chest*. 2003;124:929-935.
69. Naccache JM, Antoine M, Wislez M, et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:2009-2013.
70. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:1615-1627.
71. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*. 2007;21:335-341.
72. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.
73. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.







