

# HIV ile İnfekte Hastalarda Periferik Nöropati Prevalansı

## Peripheral Neuropathy Prevalence in HIV-Infected Patients

Ramazan Altun<sup>1</sup> , Sabahattin Ocak<sup>2</sup> , Mehmet Çabalak<sup>2</sup> , Emine Esra Okuyucu<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Defne Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği, Hatay, Türkiye; <sup>2</sup>Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye; <sup>3</sup>Medicana International Ankara Hastanesi, Nöroloji Polikliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada HIV ile infekte bireylerde periferik nöropati (PN) prevalansının araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Prospektif, tek merkezli bu çalışma, Nisan-Aralık 2022 döneminde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş aralığındaki HIV tanısı doğrulanmış 50 hasta dâhil edilerek gerçekleştirildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları hastane otomasyon sisteminden alındı. Periferik nöropati varlığını araştırmak için hastalara elektromyografi (EMG) yapıldı ve "Douleur neuropathique 4" (DN4) ağrı ölçeği uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların 44 (%88)'ü erkek, 6 (%12)'si kadın olup yaş ortalaması  $37.5 \pm 14.0$  yıl idi; 35 (%70)'inin heteroseksüel, 12 (%24)'sinin homoseksüel, 3 (%6)'ünün biseksüel olduğu tespit edildi.  $CD4^+$  T lenfosit hücre sayısı ortalaması  $675.96 \pm 271.91$  hücre/mm<sup>3</sup> idi. HIV-RNA'sı negatif olan hasta sayısı 46 (%92), HIV-RNA'sı pozitif olan hasta sayısı ise 4 (%8) olarak saptandı. Elektromyografi verileri sonucunda PN tespit edilen 17 (%34) hastanın 8 (%47.1)'inde semptom vardı. Kadınlarda, 45-65 yaş arası ve ilkökul mezunu hastalarda PN daha yüksek sıklıkta görüldü (sırasıyla  $p=0.014$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.009$ ). DN4 ağrı ölçeğine göre hastaların tamamı dört ve altında puan aldı.

**Sonuç:** HIV ile ilişkili PN, HIV enfeksiyonunun yaygın bir nörolojik komplikasyonudur. Çalışmamızda da HIV tanılı hastaların %34'ünde PN saptadık. Hastalığın hızlı bir şekilde teşhis edilmesinin yanı sıra morbidite ve mortalite sonuçlarının azaltılabilmesi için klinisyenlerin HIV enfeksiyonunda görülen PN'ler hakkında bilgi sahibi olması son derece önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** HIV, periferik nöropati, elektromyografi, DN4

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the prevalence of peripheral neuropathy (PN) in HIV-infected individuals.

**Methods:** This prospective, single-center study included a total of 50 patients with confirmed HIV diagnosis, aged between 18 and 65, who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic of Hatay Mustafa Kemal University Hospital between April 2022-December 2022. Demographic, clinical and laboratory findings of the patients were recorded from the hospital automation system. Electromyography (EMG) was performed on the patients to investigate the presence of PN. The "Douleur Neuropathique 4" (DN4) questions pain scale was applied.

**Results:** Forty-four (88.0%) patients were male and 6 (12.0%) were female. The mean age was  $37.5 \pm 4.0$  years. Of the patients, 35 (70%) were heterosexual, 12 (24%) were homosexual, and 3 (6%) were bisexual. The mean  $CD4^+$  T lymphocyte cell count of the patients was  $675.96 \pm 271.91$  cells/mm<sup>3</sup>. Forty-six (92.0%) of the patients were HIV-RNA negative and 4 (8%) patients were HIV-RNA positive. Peripheral neuropathy was detected in 17 (34%) of the patients. Eight (47.1%) of 17 patients with PN had symptoms. Peripheral neuropathy was found to be higher in female patients, patients aged 45-65 years, and patients who were primary school graduates (respectively;  $p=0.014$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.009$ ). All patients (100%) scored 4 or less according to the DN4 pain scale.

**Conclusion:** HIV-associated PN continues to be a common neurological complication of HIV infection. It is important for clinicians to be aware of PN's seen in HIV infection. Rapid diagnosis and recognition of these patients is important to reduce morbidity and mortality outcomes.

**Keywords:** HIV infection, peripheral neuropathy, electromyography, DN4

## GİRİŞ

HIV ile ilişkili periferik nöropati (PN), HIV enfeksiyonunun en yaygın komplikasyonlarından biridir; aynı zamanda antiretroviral tedavi (ART)'nin bir yan etkisi olarak da ortaya çıkabilir. HIV enfeksiyonu ile ilişkili PN, yaygın olarak ayak tabanlarında başlar ve simetrik olarak yükselir; kol ve bacakların distal kısımlarında yer alan yanma veya bıçak saplanma ağrısı, parestezi, uyuşma veya kas güçsüzlüğü gibi duyuşal semptomlarla karakterizedir. HIV enfeksiyonu veya ART sonucu ortaya çıkan klinik tablolar çok benzerdir (1-3). Pek çok çalışmada HIV'in kendisine bağlı nöropati ile farklı risk profillerine sahip ART rejimlerine bağlı nöropati arasında ayırım yapılmaması nedeniyle HIV ile ilişkili PN insidansı ve prevalansı büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Antiretroviral tedavi alan hastalar ile yapılan kesitsel çalışmalarda, HIV pozitif hastaların %16-50'sinde HIV ile ilişkili PN bildirilmiştir (4-6). 2014 yılında yapılan ve 21 çalışmayı kapsayan sistematik incelemede, genel prevalansın %6.9 ile %10 arasında değiştiği tahmin edilmiştir (7,8). Otuz yedi kesitsel ve kohort çalışmanın sistematik incelemesinde ise; PN prevalans oranları %1.2 ile %69 arasında bildirilmiştir. Aynı çalışmada, HIV pozitif hastalar arasında yıllık nöropati gelişiminin 100 kişi başına 0.7 ile 39.7 arasında değiştiği, daha yaşlı bireylerde ve şiddetli hastalığı olanlarda nöropati riskinin daha yüksek olduğu da ifade edilmiştir (9).

HIV ile ilişkili PN, HIV enfeksiyonunun erken evrelerinde yaygın olarak görülmez; çoğunlukla CD4<sup>+</sup> lenfosit sayısı 200 hücre/µl'den az olan kişileri etkiler (10). Periferik nöropati sakatlığa neden olabileceği gibi nöropatik ağrıya da neden olarak bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (11). Hastaların %16 ile %50'si PN'den etkilenir ve sıklıkla distal ağırlıklı duyu kaybı, parestezi ve nöropatik ağrı semptomları görülür (12,13). Distal simetrik polinöropati, HIV enfeksiyonu olan hastalarda en sık görülen periferik nöropatidir (14,15) ve bu hastalarda nörotoksik antiretroviral ilaçların kullanımını daha da sınırlayabilir. Klasik olarak ayakların distalinden başlayan ve hastalığın ileri evrelerinde elleri içine alacak şekilde kademeli olarak yukarı çıkan duyu kaybı ile kendini gösterir; uyuşma veya karıncalanma hissi ile de kendini gösterebilen bir duyuşal anormallik halidir. Nöropatik ağrı, genellikle geceleri daha kötü ve rahatsız edici bir şekilde ortaya çıkabilir. Ayak kaslarında hafif bir tutulum görülür. İntrinsik el kası fonksiyonu hastalığın geç dönemlerine kadar iyi korunur. Ayaklarda ve ellerde duyuşal işlevin tüm modalitelerinde eşit bir bozulma vardır. Ayak bileği tendon refleksi yavaştır veya yoktur; diz refleksi normaldir. Bununla birlikte, abartılı bir diz sarsıntısının varlığı, miyelopati gibi bir merkezi sinir sistemi bozukluğunun var olduğuna işaret edebilir (16).

Tedavinin ana dayanağı, pregabalin gibi ajanlarla nöropatik ağrının giderilmesidir. Yüksek düzeyde aktif ART, hastaların bazılarında semptomları iyileştirebilir (17). Diğer yanda, izoniazid, metronidazol, dapsone gibi HIV ile ilişkili durumların tedavisinde kullanılan eşzamanlı nörotoksik ilaçların kesilmesi gerekebilir (18).

HIV ile infekte hastalarda PN'nin sıklık oranı değişmekte olup prevalansı hakkında özellikle ülkemizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda HIV ile infekte bireylerde PN prevalansının araştırılması amaçlandı.

## YÖNTEMLER

Prospektif olarak ve tek merkezli gerçekleştirilen çalışmaya, Nisan-Aralık 2022 döneminde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş aralığındaki HIV tanısı doğrulanmış 50 hasta dâhil edildi. Diyabet tanısı almış, BUN/kreatinin oranı yüksek, hepatit C pozitif, B12 düzeyi düşük, tiroid fonksiyon testleri bozuk, serum protein elektroforez ve immünoelektroforez değerleri anormal, sifilis pozitif ve lamuvidin kullanan kişiler çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, medeni durum, eğitim düzeyi, alkol kullanımı, sigara kullanımı, madde kullanımı, cinsel yönelimi, ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar), klinik durumu (hastalığın süresi, tedavi süresi ve nöropatik ağrı semptomları) ve laboratuvar test sonuçları (HIV RNA düzeyi, CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayısı, açlık kan şekeri değeri, "Venereal Disease Research Laboratory" - *Treponema pallidum* hemagglütinasyon (VDRL-TPHA) test sonucu, B12 düzeyi, folat düzeyi, anti-HCV sonucu, kreatinin değeri, trigliserid düzeyi, serum protein elektroforez sonuçları) Microsoft Excel dosyasına kaydedildi.

Ağrı anketlerinin sübjektif olmasından dolayı tanıyı desteklemek için ısı, basınç, elektriksel uyarım ile elde edilen duyuşal eşik ve ağrı eşiği değerlerinin incelendiği elektromiyografi (EMG) kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda da Medelec Synergy model EMG cihazı (Viasys Healthcare, ABD) ile hastaların kol ve bacaklarına ince elektrotlar (kablolar) bağlanarak düşük dozda elektriksel uyarılar verildi ve periferik sinir kalınlığı, sinir kılıfının hasarlı olup olmadığı, sinirin elektriksel akımının normal olup olmadığı değerlendirildi. Hastalar EMG sonuçlarına göre nöropatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelendi. Diğer yanda hastaların nöropatik ağrı durumunu değerlendirmek için EMG'nin yanı sıra "Douleur neuropathique 4" (DN4) ağrı ölçeği de kullanıldı.

DN4 ağrı ölçeği klinisyenler tarafından uygulanan bir ankettir; semptomlarla ilgili yedi madde (ağrının özellikleri ve vücut bölgesinde hissedilen ağrının tipi) ve klinik muayeneyle ilgili üç madde (ağrı bölgesindeki muayene bulguları ve ağrı bölgesinin fırçalanması ile ortaya çıkması) içerir. Her pozitif maddeye 1 puan, her negatif maddeye ise 0 puanı verilir; 10 üzerinden 4 veya daha fazla toplam puan nöropatik ağrı olduğunu gösterir.

Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülen çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14 Mart 2022 tarih ve 01 karar numarasıyla onay alındı. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hastalardan da onam alındı.

## İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Sürekli verilerin normallik varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve değişim katsayısına göre değerlendirildi. Sürekli veriler, ortalama değer, standart sapma, ortanca değer, minimum ve maksimum; kategorik veriler ise frekans (n) ve yüzde (%) şeklinde verildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız grup t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki istatistiksel farklılık Pearson  $\chi^2$  testi veya Fisher kesin testi ile belirlendi. İstatistiksel analizlerde anlamlı düzey olarak  $p < 0.05$  değerleri kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza, HIV enfeksiyonu tanısı alıp takip ve tedavi edilen 50 hasta dâhil edildi; 44 (%88)'ü erkek, 6 (%12)'si kadın olup yaş ortalaması 37.5±14 yıl idi. Hastaların 10 (%20)'u 18-24 yaş arasında, 25 (%50)'i 25-44 yaş arasında ve 15 (%30)'i 45-65 yaş arasındaydı; 21 (%42)'i evli, 29 (%58)'u bekardı; 18 (%36)'nin eğitim düzeyi ilköğretim, 17 (%34)'sinin üniversite, 13 (%26)'ünün liseydi ve 26 (%52)'sinin mesleğinin işçi olduğu belirlendi. Hastaların cinsel yönelimlerine bakıldığında; 35 (%70)'i heteroseksüel, 12 (%24)'si homoseksüel, 3 (%6)'ü biseksüeldi. Tedavilerine bakıldığında; 31 (%62)'inin tenofovir alafenamid / emtrisitabin + biktetgravir (TAF/FTC+BIC), 14 (%28)'ünün tenofovir disoproksil fumarat / emtrisitabin + dolutegravir (TDF/FTC+DTG) ve 2 (%4.0)'sinin tenofovir alafenamid / emtrisitabin / elvitegravir / kobisistat (TAF/FTC/EVG/COBI) kullandığı belirlendi. Ortalama hastalık süresi 3.6±3.2 yıldır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Değişkenler		n (%)
Cinsiyet	Erkek	44 (88)
	Kadın	6 (12)
Yaş (yıl)	Ortalama ± SS	37.5± 14
	Ortanca (min.-mak.)	34 (19-65)
Yaş	18-24 yaş	10 (20)
	25-44 yaş	25 (50)
	45-65 yaş	15 (30)
Boy (cm)	Ortalama ± SS	172.7 ± 7.5
	Ortanca (min.-mak.)	17.03 (150-189)
Hastalığın Süresi (yıl)	Ortalama ± SS	3.6 ± 3.2
	Ortanca (min.-mak.)	3 (0-16)
ART Kullanım Süresi (yıl)	Ortalama ± SS	3.5 ± 3.2
	Ortanca (min.-mak.)	2.5 (0-16)
Medeni Durum	Evli	21 (42)
	Bekar	29 (58)
Eğitim Durumu	İlkokul	18 (36)
	Ortaokul	1 (2)
	Lise	13 (26)
	Üniversite	17 (34)
	Lisansüstü	1 (2)
Meslek	İşsiz	1 (2)
	İşçi	26 (52)
	Kamu çalışanı	9 (18)
	Sağlık çalışanı	3 (6)
	Öğrenci	4 (8)
	Emekli	2 (4)
	Ev kadını	5 (10)
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	35 (70)
	Homoseksüel	12 (24)
	Biseksüel	3 (6)
ART Kullanımı	Yok	3 (6)
	TAF/FTC+BIC	31 (62)
	TDF/FTC+DTG	14 (28)
	TAF/FTC/EVG/COBI	2 (4)

**SS:** Standart sapma, **ART:** Antiretroviral tedavi, **TAF:** Tenofovir alafenamid fumarat, **FTC:** Emtrisitabin, **BIC:** Biktegravir, **TDF:** Tenofovir disproksil fumarat, **DTG:** Dolutegravir, **EVG:** Elvitegravir, **COBI:** Kabisistat.

**Tablo 2.** Hastaların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		
B12 Vitamini (pg/ml)	Ortalama ± SS	387.1 ± 110.1
	Ortanca (min.-mak.)	386.5 (215-710)
Folat (ng/ml)	Ortalama ± SS	8.3 ± 2.5
	Ortanca (min.-mak.)	8.4 (4.4-15.0)
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	Ortalama ± SS	91.9 ± 7.7
	Ortanca (min.-mak.)	91 (78-113)
Kreatinin (mg/dl)	Ortalama ± SS	0.9 ± 0.1
	Ortanca (min.-mak.)	0.9 (0.6-1.1)
Trigliserid (mg/dl)	Ortalama ± SS	149.8 ± 90.6
	Ortanca (min.-mak.)	122.5 (39-497)
CD4 <sup>+</sup> T Lenfosit Hücre Sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )	Ortalama ± SS	675.96 ± 271.91
	Ortanca (min.-mak.)	652 (79-1500)
CD4 <sup>+</sup> T Lenfosit Hücre Sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> ), n (%)	<350	5 (10.0)
	>350	45 (90.0)
HIV-RNA, n (%)	Negatif	46 (92.0)
	Pozitif	4 (8.0)
Anti-HCV, n (%)	Negatif	50 (100)
	Pozitif	0 (0)
VDRL-TPHA, n (%)	Negatif	50 (100)
	Pozitif	0 (0)

**SS:** Standart sapma, **VDRL:** "Venereal Disease Research Laboratory", **TPHA:** *Treponema pallidum* hemaglutinasyon.

**Tablo 3.** Hastalarda Periferik Nöropati Varlığının Değerlendirilmesi (n=50)

Değişkenler		n (%)
EMG	Nöropatisi olmayan hasta	33 (66.0)
	Nöropati saptanan hasta	17 (34.0)
Semptom	Yok	9 (52.9)
	Var	8 (47.1)
DN4 Ölçeği	Nöropatisi olmayan hasta (<4 puan)	50 (100)
	Nöropati saptanan hasta (≥4 puan)	0 (0)
Elektroforez	Negatif	50 (100)
	Pozitif	0 (0)

**EMG:** Elektromyografi, **DN4:** "Douleur Neuropathique 4".

**Tablo 4.** EMG'ye Göre Periferik Nöropati Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Değişkenler		Periferik Nöropati n (%)		p*
		Var (n=17)	Yok (n=33)	
Cinsiyet	Erkek	12 (27.3)	32 (72.7)	<b>0.014</b>
	Kadın	5 (83.3)	1 (16.7)	
Boy (cm)	Ortalama ± SS	170.8±9.4	173.7±6.3	0.215**
Yaş (yıl)	18-24	1 (10)	9 (90)	<b>&lt;0.001</b>
	25-44	4 (16)	21 (84)	
	45-65	12 (80)	3 (20)	
Eğitim Durumu	İlkokul	11 (61.1)	7 (38.9)	<b>0.009</b>
	Ortaokul	0 (0)	1 (100)	
	Lise	2 (15.4)	11 (84.6)	
	Üniversite	3 (17.6)	14 (82.4)	
	Lisansüstü	1 (100)	0 (0)	
Meslek	İşsiz	0 (0)	1 (100)	0.056
	İşçi	8 (30.8)	18 (69.2)	
	Kamu çalışanı	1 (11.1)	8 (88.9)	
	Sağlık çalışanı	1 (33.3)	2 (66.7)	
	Öğrenci	1 (25)	3 (75)	
	Emekli	2 (100)	0 (0)	
	Ev kadını	4 (80)	1 (20)	
Cinsel Tercih	Heteroseksüel	16 (45.7)	19 (54.3)	0.122
	Homoseksüel	1 (8.3)	11 (91.7)	
	Biseksüel	0 (0)	3 (100)	
Hastalık Süresi (yıl)	0-3 yıl	7 (23.3)	23 (76.7)	0.138
	4-7 yıl	7 (46.7)	8 (53.3)	
	8 yıl ve üzeri	3 (60)	2 (40)	
ART Kullanımı	Yok	1 (33.3)	2 (66.7)	0.339
	TAF/FTC+BIC	8 (25.8)	23 (74.2)	
	TDF/FTC+DTG	7 (50)	7 (50)	
	TAF/FTC/EVG/COBI	1 (50)	1 (50)	
Sigara Kullanımı	Yok	12 (46.2)	14 (53.8)	0.078
	Var	5 (20.8)	19 (79.2)	
Alkol Kullanımı	Yok	10 (31.3)	22 (68.8)	0.757
	Var	7 (38.9)	11 (61.1)	

\*Pearson  $\chi^2$  veya Fisher's kesin testi, \*\*Bağımsız grup t testi.

SS: Standart Sapma, ART: Antiretroviral viral tedavi, TAF: Tenofovir alafenamid fumarat, FTC: Emtrisitabin, BIC: Biktegravir, TDF: Tenofovir disoprosilfumarat, DTG: Dolutegravir, EVG: Elvitegravir, COBI: Kabisistat.

**Tablo 5. EMG'ye Göre Hastaların Bazı Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler		Periferik Nöropati n (%)		p*
		Var (n=17)	Yok (n=33)	
Trigliserid Düzeyi	<150 mg/dl	12 (37.5)	20 (62.5)	0.548
	>150 mg/dl	5 (27.8)	13 (72.2)	
CD4 <sup>+</sup> T Lenfosit Hücre Sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )	<350	3 (60.0)	2 (40.0)	0.209
	>350	14 (31.1)	31 (68.9)	
HIV-RNA	Negatif	16 (34.8)	30 (65.2)	0.580

\*Pearson  $\chi^2$  veya Fisher kesin testi.

Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde eşlik eden bir komorbiditye yoktu; 24 (%48)'ü sigara, 8 (%36)'i alkol kullanmakta olup bir kişinin keyif verici madde kullanımı olduğu belirlendi. B12 vitamini düzeyi ortalaması 387.1±110.1 pg/ml, folat düzeyi ortalaması 8.3±2.5 ng/ml ve açlık kan şekeri düzeyi ortalaması 91.9±7.7 mg/dl idi. Hastaların tamamında kreatinin düzeyi normal aralıkta olup ortalaması 0.9±0.1 mg/dl olarak saptandı. Trigliserid referans aralığı 150 mg/dl'nin üzerinde olan hasta sayısı 18 (%36) ve trigliserid düzeyi ortalaması 149.8±90.6 mg/dl idi. CD4<sup>+</sup>T lenfosit hücre sayısı ortalaması 675.96±271.91 hücre/mm<sup>3</sup> olarak saptandı; CD4<sup>+</sup>T lenfosit hücre sayısı <350 (geç dönem) olan hasta sayısı 5 (%10), hücre sayısı >350 olan (erken dönem) hasta sayısı 45 (%90) idi. Hastaların 46 (%92)'sinin HIV-RNA'sı negatif olup 4 (%8) hasta HIV-RNA pozitif. Anti-HCV ve VDRL-TPHA testleri tüm hastalarda negatifti (Tablo 2).

Elektromiyografi sonuçlarına göre hastaların 17 (%34)'sinde PN tespit edildi; PN tespit edilen 8 (%47.1) hastada yanma, ağırlı soğuk hissi, elektrik şokları, karıncalanma, iğnelenme, uyuşma ve kaşıntı gibi semptomların bir veya birkaçı görüldü. DN4 ağrı ölçeği kullanıldığında ise hastaların tamamı dört ve altında puan aldı; bu sonuca göre hastalarda nöropatik ağrı tespit edilemedi. Sebepi bilinmeyen (idiopatik) veya gizli nöropati varlığında serum protein elektroforezi kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki serum protein elektroforezi sonuçlarında hiçbir hastada monoklonal bant gözlenmedi (Tablo 3).

Elektromiyografi sonuçlarına göre PN saptanan ve saptanmayan hastaların sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 4'te özetlendi. Kadın, 45-65 yaş arası ve ilkokul mezunu hastalarda PN daha yüksek sıklıkta saptandı (sırasıyla;  $p=0.014$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.009$ ); ancak aynı gruplar arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.056$ ,  $p=0.122$ ,  $p=0.138$ ,  $p=0.339$ ,  $p=0.078$ ,  $p=0.757$ ) (Tablo 4).

Laboratuvar verileri (trigliserid, CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı ve HIV-RNA varlığı) arasında yapılan karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.548$ ,  $p=0.209$ ,  $p=0.508$ ) (Tablo 5).

## İRDELEME

Çalışmamızda PN varlığını araştırmak için HIV enfeksiyonu tanılı hastalara EMG yapıldı ve DN4 ağrı ölçeği uygulandı. Elektromiyografi sonuçlarına göre hastaların 17 (%34)'sinde PN tespit edilmiş olup bu hastaların 8 (%47.1)'inde semptom görüldü. DN4 ağrı ölçeği puanlarına göre ise hastaların hiçbirinde nöropatik ağrı saptanmadı. Bu nedenle HIV ile ilişkili PN'nin asemptomatik olabileceğini düşünüyoruz.

Antiviral tedavi öncesi dönemde HIV ile ilişkili PN için risk faktörleri arasında; düşük CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı, yüksek viral yük ve ileri yaş bulunmaktadır (19,20). Antiretroviral tedavi alınan dönemde ise; ileri yaş, uzun boy, düşük CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı, HIV enfeksiyonu süresi ve nörotoksik ilaçların kullanımı (stavudin gibi) risk faktörleridir (12, 21-24). Çalışmamızda ileri yaş (45-65 yaş arası) hastalarda PN prevalansı daha yüksek bulundu. Çalışmamızla benzer şekilde ileri yaşın PN için bir risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (4, 12, 25, 26).

Çalışmamızda kadın hastalarda PN prevalansı daha yüksek idi. Kadınların PN gelişiminden daha fazla etkilendiği daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (27-30). Fakat bu sonuç kadınların PN gelişimine daha duyarlı olduğu anlamına gelmeyebilir. Kadınların hastalıkla karşılaşılmasında daha sağlıklı bir şekilde sağlık hizmeti alma arayışına girmeleri veya çalışmamızdaki kadın sayısının az olması kadınlarda daha yüksek bir teşhis oranına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı ile PN arasında ilişki bulunmadı. Bu durum CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı düşük olan hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabilir. Artan CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayıları tedaviye bağlı olarak immün yetmezlik veya viral kontrolden sorumlu olabilir. Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) tedavi rejimi altındaki hastalar üzerinde yapılan araştırmalar genellikle PN ile ilişkili düşük CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre seviyeleri gösterirken; NRTI ve proteaz inhibitörlerini içermeyen daha sonraki çalışmalarda, CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre seviyeleri ile PN arasında bir ilişki bildirilmemiştir (31,32). Çalışmamızda PN saptanan HIV ile infekte hastaların %47.1'i TAF/FTC+BIC, %41.2'si TDF/FTC+DTG ART kombinasyonu kullanıyordu. Gruplar arasında (TAF/FTC+BIC ve TDF/FTC+DTG) rejimleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Bu nedenle, alta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

Çalışmamızda boy uzunluğu ile PN arasında ilişki bulunamadı. Yapılan çalışmalarda uzun boyun PN için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir; bu durum basit bir şekilde artan sinir uzunluğunun ve dolayısıyla daha geniş bir akson yüzey alanının nörolojik hasar için daha büyük bir risk oluşturmasından kaynaklanmaktadır (13,33-35). Chen ve arkadaşlarının (13) 522 HIV enfeksiyonu tanılı hastada PN prevalansını araştırdığı çalışmada, PN prevalansı %52.8 olarak saptanmış olup kadın cinsiyet, ileri yaş ve uzun boy risk faktörleri olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda ilkokul mezunu hastalarda PN prevalansı yüksek bulundu. Yüksek eğitim düzeyi hem sağlıklı yaşam tarzı hem de ilaca uyumlu birlikte hastalıklarla başa çıkma konusunda doğru bir farkındalığa yol açabilir. Bu nedenle yüksek eğitim düzeyine sahip hastalarda PN gelişme

riskinin daha düşük olduğunu söyleyebiliriz. Pires ve arkadaşlarının (36) 2022 yılında 64 HIV pozitif hasta ile yaptıkları çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde ilkökul mezunu olan hastalarda nöropati prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır; ancak CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı, viral yük, hastalık süresi ile PN arasında ilişki bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı, viral yük, hastalık süresi ile PN arasında ilişki saptanmadı. Son yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiş olmasının nedeni, günümüzde hastaların ART'ye daha iyi uyum göstermesi sonucunda CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayısı ve viral yükte hızlı bir şekilde düzelme olması olabilir.

Çalışmamızda sigara kullanımı ile PN arasında ilişki bulunamadı. Benevides ve arkadaşlarının (32) 2017 yılında HIV pozitif 150 hasta ile yaptıkları çalışmada, PN prevalansı %31.3 olarak saptanmışken yaşlı hastalarda ve sigara içenlerde PN prevalansı daha yüksek bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sigara kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle bir ilişki bulunmamış olabilir.

Puplampu ve arkadaşlarının (33) 2019 yılında 525 HIV pozitif hasta ile yapmış oldukları çalışmada, PN prevalansı %17.7 olarak saptanmıştır. Söz konusu çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde CD4<sup>+</sup> T lenfosit hücre sayısı, sigara ve alkol kullanımı ile PN arasında ilişki bildirilmemiştir.

Metabolik sendrom (MetS) terimi, ateroskleroz ve mikrovasküler hastalık için risk faktörlerinin birlikteliğini yansıtır; obezite, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve dislipidemileri içerir; HIV ile infekte kişilerde MetS prevalansı, kullanılan tanıma bağlı olarak %25-96 arasında değişmektedir (37,38). Çalışmamızda HIV enfeksiyonu tanılı hastaların 18 (%36)'inde trigliserid düzeyi >150 mg/dl olarak saptanmış olup trigliserid yüksekliği ile PN arasında ilişki bulunamadı. Ances ve arkadaşlarının (39) HIV ile ilişkili PN'de metabolik sendrom bileşenlerini değerlendirdikleri çalışmada, HIV pozitif ve PN'si olan 130 hasta incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda 40-49 yaş aralığındaki hastalarda yüksek trigliserid düzeyleri PN için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; kesitsel, tek merkezli ve örnekleme küçük bir çalışma olmasıdır. Ayrıca, çalışmanın yürütüldüğü bölgedeki hastalar genel olarak geç tıbbi yardım istediği için HIV enfeksiyonunun ortalama süresine ilişkin bilgilerin yanlış olma ihtimali de vardır.

HIV ile ilişkili PN, HIV enfeksiyonunun yaygın bir nörolojik komplikasyonudur. Çalışmamızda da HIV tanılı hastaların %34'ünde PN saptadık. Sonuç olarak; hastalığın hızlı bir şekilde teşhis edilmesinin yanı sıra morbidite ve mortalite sonuçlarının azaltılabilmesi için klinisyenlerin HIV enfeksiyonunda görülen PN'ler hakkında bilgi sahibi olması son derece önemlidir.

### Hasta Onamı

Çalışmaya katılan hastalardan onam alınmıştır.

### Etik Kurul Kararı

Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14 Mart 2022 tarih ve 01 karar numarasıyla onay alınmıştır.

### Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

### Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – U.A., O.S., M.Ç.; Tasarım – U.A., O.S.; Denetleme – U.A., O.S., M.Ç., E.E.O.; Kaynak ve Fon Sağlama – U.A., O.S.; Malzemeler/Hastalar – U.A., M.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme – U.A., O.S., M.Ç., E.E.O.; Analiz ve/veya Yorum – U.A., O.S., M.Ç., E.E.O.; Literatür Taraması – U.A., O.S., M.Ç., E.E.O.; Makale Yazımı – U.A., O.S., M.Ç.; Eleştirel İnceleme – U.A., O.S., M.Ç., E.E.O.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J PeripherNerv Syst.* 2001;6(1):21-7. [\[CrossRef\]](#)
- Schütz SG, Robinson-Papp J. HIV-related neuropathy: current perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2013;5:243-51. [\[CrossRef\]](#)
- Anziska Y, Helzner EP, Crystal H, et al. The relationship between race and HIV-distal sensory polyneuropathy in a large cohort of US women. *J Neurol Sci.* 2012;315(1-2):129-32. [\[CrossRef\]](#)
- Morgello S, Estanislao L, Simpson D, et al; Manhattan HIV Brain Bank. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol.* 2004;61(4):546-51. [\[CrossRef\]](#)
- Dubey TN, Raghuvanshi SS, Sharma H, Saxena R. HIV neuropathy in pre-HAART patients and it's correlation with risk factors in Central India. *Neurol India.* 2013;61(5):478-80. [\[CrossRef\]](#)
- Centner CM, Little F, Van Der Watt JJ, et al. Evolution of sensory neuropathy after initiation of antiretroviral therapy. *Muscle Nerve.* 2018;57(3):371-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kudel I, Hopps M, Cappelleri JC, et al. Characteristics of patients with neuropathic pain syndromes screened by the painDETECT questionnaire and diagnosed by physician exam. *J Pain Res.* 2019;12:255-68. [\[CrossRef\]](#)
- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654-62. [\[CrossRef\]](#)
- Ghosh S, Chandran A, Jansen JP. Epidemiology of HIV-related neuropathy: a systematic literature review. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(1):36-48. [\[CrossRef\]](#)
- Sevigny J, Estanislao L. HIV Neurology. In: Brust CMJ, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2008.* 47th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008: 463.
- Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB, et al; CHARTER Study Group. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol.* 2010;67(5):552-8. [\[CrossRef\]](#)
- Evans SR, Ellis RJ, Chen H, et al. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. *AIDS.* 2011;25(7):919-28. [\[CrossRef\]](#)
- Chen H, Clifford DB, Deng L, et al. Peripheral neuropathy in ART-experienced patients: prevalence and risk factors. *J Neurovirol.* 2013;19(6):557-64. [\[CrossRef\]](#)
- Jakobsen J, Smith T, Gaub J, Helweg-Larsen S, Trojborg W. Progressive neurological dysfunction during latent HIV infection. *BMJ.* 1989;299(6693):225-8. [\[CrossRef\]](#)
- Chavanet PY, Giroud M, Lancon JP, et al. Altered peripheral nerve conduction in HIV-patients. *Cancer Detect Prev.* 1988;12(1-6):249-55.
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *NeurolClin.* 2010;28(1):253-75. [\[CrossRef\]](#)
- Martin C, Solders G, Sönnnerborg A, Hansson P. Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients: a pilot study. *Neurology.* 2000;54(11):2120-7. [\[CrossRef\]](#)
- Estanislao L, Geraci A, Di Rocco A, Simpson DM. HIV myelopathy, peripheral neuropathy and myopathy. In: Nath A& Berger JR, eds. *Clinical Neurovirology.* 1st ed. Boca Raton: CRC Press, 2003: 283.
- Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology.* 1999;52(3):607-13. [\[CrossRef\]](#)

20. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *Arch Neurol.* 1999;56(1):84-9. [[CrossRef](#)]
21. Cherry CL, Affandi JS, Imran D, et al. Age and height predict neuropathy risk in patients with HIV prescribed stavudine. *Neurology.* 2009; 28;73(4):315-20. [[CrossRef](#)]
22. Goulee H, Wadley AL, Cherry CL, et al. Polymorphisms in CAMKK2 may predict sensory neuropathy in African HIV patients. *J Neurovirol.* 2016;22(4):508-17. [[CrossRef](#)]
23. Affandi JS, Price P, Imran D, Yunihastuti E, Djauzi S, Cherry CL. Can we predict neuropathy risk before stavudine prescription in a resource-limited setting? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(10):1281-4. [[CrossRef](#)]
24. Nakamoto BK, McMurtray A, Davis J, et al. Incident neuropathy in HIV-infected patients on HAART. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26(7):759-65. [[CrossRef](#)]
25. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, et al. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology.* 2006;66(6):867-73. [[CrossRef](#)]
26. Banerjee S, McCutchan JA, Ances BM, et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS.* 2011;25(2):F1-6. [[CrossRef](#)]
27. Collins PY, Berkman A, Mestry K, Pillai A. HIV prevalence among men and women admitted to a South African public psychiatric hospital. *AIDS Care.* 2009;21(7):863-7. [[CrossRef](#)]
28. Nwabueze SA, Adogu PO, Adinma ED, et al. Determinants of subjective health status of HIV positive mothers in NAUTH Nnewi. *Niger J Med.* 2012;21(4):381-6.
29. Gómez-Olivé FX, Angotti N, Houle B, et al. Prevalence of HIV among those 15 and older in rural South Africa. *AIDS Care.* 2013;25(9):1122-8. [[CrossRef](#)]
30. Kimanga DO, Ogola S, Umuro M, et al; KAIS Study Group. Prevalence and incidence of HIV infection, trends, and risk factors among persons aged 15-64 years in Kenya: results from a nationally representative study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66 Suppl 1(Suppl 1):S13-26. [[CrossRef](#)]
31. Evans SR, Clifford DB, Kitch DW, et al. Simplification of the research diagnosis of HIV-associated sensory neuropathy. *HIV Clin Trials.* 2008;9(6):434-9. [[CrossRef](#)]
32. Benevides MLACSE, Filho SB, Debona R, Bergamaschi ENC, Nunes JC. Prevalence of peripheral neuropathy and associated factors in HIV-infected patients. *J Neurol Sci.* 2017;375:316-20. [[CrossRef](#)]
33. Puplampu P, Ganu V, Kenu E, et al. Peripheral neuropathy in patients with human immunodeficiency viral infection at a tertiary hospital in Ghana. *J Neurovirol.* 2019;25(4):464-74. [[CrossRef](#)]
34. Luma HN, Jua P, Donfack OT, et al. Late presentation to HIV/AIDS care at the Douala general hospital, Cameroon: its associated factors, and consequences. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):298. [[CrossRef](#)]
35. Sharath Kote GS, Bhat AN, Thajuddeen K, Ismail MH, Gupta A. Peripheral insensate neuropathy-is height a risk factor? *J Clin Diagn Res.* 2013;7(2):296-301. [[CrossRef](#)]
36. Pires KL, Baranda MSM, Brum TMA, Pessôa B, Pupe CCB, Nascimento OJMD. HIV-associated painful neuropathy: where are we? *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(6):607-15. [[CrossRef](#)]
37. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet.* 1999;353(9170):2093-9. [[CrossRef](#)]
38. Fantoni M, Del Borgo C, Autore C, Barbaro G. Metabolic disorders and cardiovascular risk in HIV-infected patients treated with antiretroviral agents. *Ital Heart J.* 2002;3(5):294-9.
39. Ances BM, Vaida F, Rosario D, et al; CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research (CHARTER) Metabolic Study Group. Role of metabolic syndrome components in HIV-associated sensory neuropathy. *AIDS.* 2009;23(17):2317-22. [[CrossRef](#)]