

بررسی تظاهرات ریوی بیماران مبتلا به عفونت HIV در یک بیمارستان ارجاعی ریه
دکتر پیام طبرسی*^۱ - دکتر سید مهدی میرسعیدی^۱ - دکتر مجید امیری^۱ - دکتر پروانه بقایی^۲ - دکتر سید داود منصوری^۳ - دکتر
محمد رضا مسجدی^۴ - دکتر علی اکبر ولایتی^۵.

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری
۲. پزشک عمومی واحد سل و عفونتهای ریوی بیمارستان مسیح دانشوری
۳. فوق تخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بیمارستان مسیح دانشوری
۴. فوق تخصص بیماریهای ریه، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری
۵. فوق تخصص بیماریهای عفونی کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری

*نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابن شهید باهنر (نیاوران)، دارآباد، مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی (بیمارستان مسیح دانشوری)، کد پستی
۱۹۵۵۸۴۱۴۵۲، تلفاکس ۲۲۲۹۶۳۶۲، tabarsi@nritld0.ac.ir
دریافت مقاله: اسفند هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: خرداد هشتاد و پنج

چکیده

سابقه و هدف: اپیدمی ایدز علیرغم پیشرفتهای درمانی در طی ۲۰ سال گذشته یکی از معضلات بهداشتی عمده در قرن ۲۱ است. ریه افراد آلوده به HIV هدف عمده بسیاری از عفونتها و تومورها می باشد. این مطالعه با هدف تعیین تظاهرات ریوی در بیماران مبتلا به عفونت HIV در بیمارستان مسیح دانشوری تهران انجام گرفت.

مواد و روشها: طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۲ کلیه بیماران بستری در بیمارستان مسیح دانشوری که تشخیص ثابت شده عفونت با HIV داشتند وارد مطالعه شدند. از همه بیماران گرافی ریه، شمارش سلولی و فلوسیتومتری (CD8, CD4)، اسمیر و کشت خلط از نظر ارگانیسیم های معمول و BK و قارچ انجام شد. در موارد لزوم آسپیراسیون مایع پلور و بیوپسی پلور بعمل آمد. با نظر پزشک معالج CT اسکن ریه، برونکوسکوپی (BAL, TBLB) انجام شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد. یافته ها: ۵۵ بیمار با میانگین سن ($\pm SD$) $37/3 \pm 8$ سال بررسی شدند. شایعترین راه انتقال اعتیاد تزریقی بوده (۶۷/۳٪). در ۵۲ بیمار (۹۴/۵٪) سابقه مصرف سیگار وجود داشت. ۴۵ بیمار (۸۱/۸٪) سابقه مصرف اپیوم بصورت تزریقی داشتند و در ۴۵ نفر نیز سابقه زندان وجود داشت. شایعترین عفونت ریوی تشخیص داده شده سل (۸۵/۵٪) و بدنبال آن پنومونی باکتریال (۹/۱٪) بود. PJP (پنوموسیستیس ژیروسی) در ۳ بیمار تشخیص داده شد. شایعترین عفونتهای فرصت طلب همراه کاندیدیازدهانی (۷۰/۹٪)، آنسفالیت توکسوپلاسمایی (۹/۱٪) و رتینیت CMV (۳ بیمار) بودند. ۴۵ بیمار (۸۱/۸٪) از وضعیت HIV خود قبل از بستری خبر نداشتند و هیچکدام از بیماران داروی HAART و پروفیلاکسی قبل از بستری دریافت نمی داشتند. میزان مرگ و میر داخل بیمارستان، ۱۵ نفر بود. (۲۷/۳٪).

نتیجه گیری: شایعترین عفونت ریوی در این سری از بیماران سل بود. PJP با میزان پایین تر از کشورهای غربی اتفاق افتاد. جهت کاهش مورتالیته لزوم شروع به موقع HAART و پروفیلاکسی ضروری بنظر می رسد.

واژگان کلیدی: تظاهرات ریوی، عفونت HIV، بیمارستان ارجاعی

مقدمه

(۲۰). تخمین زده میشود که در جهان بیش از ۴۲ میلیون نفر انسان آلوده به HIV زندگی می کنند(۳). درایران بر

اپیدمی ایدز علیرغم پیشرفتهای درمانی در طی ۲۰ سال گذشته، یکی از معضلات بهداشتی عمده در قرن ۲۱ است)

عملکرد کلیه (BUN, Cr) و آنالیز و کشت ادرار، فلوسیتومتری جهت اندازه گیری لنفوسیت‌های CD4+ و CD8+ انجام شد و اسمیر و کشت خلط از نظر ارگانسیم های پیوژن، قارچ و باسیل کخ (BK) درخواست شد. در صورت شک به پلورال افیوژن، رادیوگرافی lateral decubitus درخواست شد و در صورت وجود سطح مایع بیش از 1cm، مایع پلور کشیده شد و جهت آنالیز بیوشیمی، سلول و اسمیر و کشت از نظر باکتری و قارچ و BK ارسال شد.

در موارد لزوم با نظر پزشک معالج، CT اسکن ریه انجام شد و در مواردیکه تشخیص حاصل نشد، برونکوسکوپی (BAL, TBLB) جهت رد TB، باکتری، قارچ و PJP انجام شد. جهت بیماریهای مختلف تعاریف زیر بکار رفت:

(۱) *پنومونی باکتریال*: بروز علائم بصورت حاد با سرفه و خلط و تب و لرز و درد سینه به همراه انفیلتراسیون ریوی در رادیوگرافی سینه و وجود یکی از دو کشت خون مثبت یا پاسخ به درمان آنتی بیوتیکی و عدم پیدا کردن تشخیص جایگزین

(۲) *آمپیم*: خارج شدن چرک در هنگام Tap مایع پلور با جدا کردن ارگانسیم در اسمیر یا کشت مایع پلور

(۳) *سل (TB)*: وجود علائم بالینی و رادیولوژیک منطبق بر سل ریه همراه با اسمیر یا کشت مثبت از نظر BK و یا پاتولوژی منطبق بر سل

(۴) *PJP*: وجود علائم بالینی و رادیولوژیک منطبق بر PJP به همراه مثبت بودن مایع BAL یا نمونه بافتی با استفاده از آنتی بادی مونوکلونال بر علیه PJP

مدت زمان پیگیری برای بیماران مبتلا به PJP و پنومونی باکتریال ۱ ماه و جهت بیماران مبتلا به سل در طول مدت درمان سل بود.

یافته ها با برنامه SPSS for windows (version 11) مورد آنالیز قرار گرفت و شاخصهای مرکزی برای متغیر کمی محاسبه گردید.

متغیرهای اسمی با chi-square و در مواقع لزوم Fisher's exact test بررسی شد. برای متغیرهای با پراکندگی غیر نرمال از تست Mann-Whitney U استفاده گردید. P-value کمتر از ۰/۰۵ بعنوان معنی دار آماری تعریف گردید.

طبق آخرین آمار وزارت بهداشت در ابتدای سال ۱۳۸۴ حدود ۱۰۰۰۰ نفر با HIV زندگی می کنند که شایعترین روش انتقال اعتیاد تزریقی بوده است ولی روش هتروسکسوال روبه افزایش است. تخمین زده میشود که شیوع HIV در معتادین تزریقی زندانی به حدود ۱۲٪ باشد (۴).

از ابتدای اپیدمی ایدز مشخص بود که ریه افراد آلوده با HIV هدف عمده بسیاری از عفونتها و تومورها می باشد (۵و۶). محدوده پاتوژنهایی که باعث عفونت در افراد آلوده به HIV می شوند بسیار وسیع است و عمدتاً شامل برونشیت حاد، پنومونی باکتریال، پنومونی پنوموسیستیس ژئرووسی (Pneumocystis Jiroveci Pneumonia=PJP) و سل می باشند (۷و۸).

در طی ۲ دهه گذشته بدنال استفاده از HAART (highly active antiretroviral therapy) طیف بیماریهای ریوی در بیماران آلوده با HIV تغییر کرده است. با این وجود طیف عفونتهای ریوی در این افراد در مناطق مختلف فرق می کند. بطوریکه در اروپا و آمریکای شمالی PJP یکی از علل عمده عفونتهای ریوی است ولی در کشورهای آفریقایی کماکان سل یک علت عمده مرگ و میر و ناخوشی است (۹). بنابراین لازم است هر کشوری طیف بیماریهای شایع ایجاد شده در افراد آلوده با HIV را شناسایی کند. در ایران نیز به علت اینکه عمده بیماران از وضعیت HIV خود با خبر نیستند، لذا از پروفیلاکسی مناسب آنتی بیوتیکی و درمان HAART محروم هستند. لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا تظاهرات ریوی در بیماران آلوده به HIV را در یک بیمارستان ارجاعی ریه در ایران بررسی کنیم.

مواد و روش ها

این مطالعه بین سالهای ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ در بیمارستان مسیح دانشوری، که بیمارستان ارجاعی ریه در ایران است، انجام گرفت. این بیمارستان مجهز به بخشهای ریه، جراحی توراکس، قلب، سل، رادیولوژی و آزمایشگاه رفرانس مایکوباکتریولوژی می باشد.

بیماران با تشخیص HIV اثبات شده (دارای دوتست الایزای و یک تست وسترن بلات مثبت) وارد مطالعه شدند.

جهت کلیه بیماران رادیوگرافی سینه، آزمایشات شمارش سلول های خونی، کشت خون در صورت وجود تب بالای ۳۸ درجه سانتیگراد، سطح سرمی الکترولیتها (سدیم و پتاسیم)،

یافته ها

۵۵ بیمار وارد مطالعه شدند. ۵۱ نفر (۹۲/۷٪) مرد بودند. راه انتقال احتمالی در ۳۷ بیمار اعتیاد تزریقی، ۱۱ بیمار اعتیاد تزریقی همراه مقاربت با غیر هم جنس، ۵ بیمار مقاربت با غیر هم جنس، یک بیمار مقاربت با هم جنس و یک بیمار انتقال خون بود.

در ۵۲ بیمار (۹۴/۵٪) سابقه مصرف سیگار وجود داشت. ۴۵ بیمار (۸۱/۸٪) سابقه مصرف هروئین بصورت تزریقی و ۴۵ نفر (۸۱/۸٪) سابقه زندان و ۳۱ نفر (۵۶/۴٪) سابقه مصرف الکل داشتند.

از ۵۵ بیمار مورد مطالعه ۴۷ نفر (۸۵/۵٪) سل ریوی، ۵ نفر (۹٪) پنومونی باکتریال و ۳ نفر (۵/۵٪) پنومونی پنوموسیستیس ژيرووسی داشتند. عفونت های خارج ریوی بیماران فوق شامل کاندیدیازیس دهانی ۳۹ مورد، آنسفالیت توکسوپلاسمایی ۵ مورد، رتینیت سیتومگالوویروسی ۳ مورد و پنومونی سیتومگالوویروسی، مننژیت کریپتوکوکی و ضایعات پوستی کریپتوکوکی هرکدام یک مورد بود. ۴۲ نفر از بیماران (۷۶/۴٪) هپاتیت C و ۱ نفر (۱/۸٪) هپاتیت B فعال همزمان داشتند. هیچ موردی از سیفلیس در بین بیماران دیده نشد. در بیماران سلی، ۳۳ مورد (۷۰/۲٪) فرم ریوی، ۶ مورد (۱۲/۸٪) پولورال و در ۸ مورد (۱۷٪) فرم ریوی و خارج ریوی به طور همزمان وجود داشت.

میانگین و میانه CD4 به ترتیب $172/37 \pm 178/59$ و ۱۲۳ بود. ۸۳٪ بیماران CD4 زیر ۳۵۰ داشتند. در ۴۵ مورد (۸۱/۸٪) بیماران قبل از بستری در بیمارستان از وضعیت HIV خود با خبر نبودند. هیچیک از بیماران قبل از بستری در بیمارستان رژیم HAART و پروفیلاکسی جهت PJP دریافت نمی کردند. بعد از تشخیص HIV در بیمارستان ۱۵ بیمار (۲۷/۳٪) درمان با رژیم HAART دریافت داشتند. ۱۵ نفر از بیماران (۱۳ بیمار در گروه بیماران سلی و ۲ بیمار در گروه بیماران غیر سلی) در مدت زمان پیگیری فوت نمودند (۲۷/۳٪). ۴ نفر از بیماران فوت شده رژیم HAART دریافت می کردند.

از نظر مرگ و میر در حین دوره پی گیری بین دو گروه دریافت HAART و کسانی که داروهای HAART دریافت نمی کردند و بین دو گروه دارای CD4 بالای ۲۰۰ و زیر ۲۰۰ و بین بیماران مسلول و غیر مسلول اختلاف معنی دار آماری به دست نیامد.

بحث

ریه یکی از ارگانهای مهم مورد هدف عوامل عفونی و غیر عفونی در بیماران آلوده به HIV می باشد. بروز و شیوع هر یک از تظاهرات تنفسی به دو فاکتور مهم بستگی دارد: (۱) درجه ضعف ایمنی که وابسته به افت تدریجی سلولهای CD4 می باشد. (۲) کشوری که بیمار در آن زندگی می کند (۱۰). به عنوان مثال در اروپا و آمریکا قبل از پروفیلاکسی پنوموسیستیس کارینی، این قارچ شایعترین عامل بیماری شدید ریوی بود در حالیکه در آفریقا پنومونی باکتریال و سل شایعترین تظاهر ریوی بودند (۱۱-۱۳). در گزارشات اخیر حتی در بین کشورهای مختلف آفریقایی تظاهرات ریوی متفاوت بوده است (۱۴). لذا ضروری بنظر میرسد که در کلیه کشورهای در حال توسعه با تعداد قابل توجه بیماران آلوده با HIV، الگوی تظاهرات ریوی تعیین شود چرا که در نوع برخورد با بیماران و رژیمهای پروفیلاکسی تاثیر عمده ای دارد (۱۰).

همانطور که در این مطالعه نشان داده شد بنظر می رسد که سل شایعترین تظاهر شدید ریوی در بیماران مبتلا به HIV در ایران است و این الگو شباهت فراوانی با الگوی کشورهای آفریقایی دارد (۱۵). بدنال پاندمی HIV شیوع سل در بسیاری از مناطق دنیا رو به افزایش نهاده است. سل در همه مراحل HIV اتفاق می افتد (۱۶ و ۱۷). هر چند در این مطالعه و مطالعات قبلی نشان داده شده است که اخیراً سل عمدتاً در مراحل پیشرفته تر عفونت HIV دیده میشود (۱۸). حدود یک سوم موارد سل در آفریقا همراه با عفونت HIV اتفاق می افتد. در ایالات متحده آمریکا نیز سل در افراد آلوده با HIV بخصوص در معتادان تزریقی شایع است (۱۹ و ۲۰). در مطالعه فوق نیز شاید یکی از علل بالا بودن میزان سل این باشد که اکثریت بیماران مورد بررسی معتادین تزریقی بودند.

هرچند سل در اکثر موارد در بیماران آلوده با HIV قابل درمان است. ولی بنظر میرسد که سل باعث تسریع سیر HIV میشود. وقوع سل در بیماران آلوده با HIV نشانگر ظهور سایر عفونتهای فرصت طلب می باشد و شانس مرگ و میر در این بیماران را بالاتر میبرد (۲۱ و ۲۲). در مطالعه ما نیز شیوع بالای عفونتهای فرصت طلب بخصوص آنسفالیت توکسوپلاسمایی، کاندیدیازدهانی و مننژیت کریپتوکوکی قابل توجه بود.

رخداد این وقایع طول عمر بیماران آلوده به HIV به چند دهه رسیده است و میزان مرگ و میر کاهش یافته است. در مطالعه ما بین دو گروهی که درمان HAART دریافت کرده بودند و گروهی که درمان آنتی رتروویرال دریافت نکرده بودند. اختلاف معنی داری از نظر مرگ و میر پیدا نشد. علت عمده این امر این بود که درمان HAART در این بیماران در زمان نقص ایمنی شدید ($CD4 < 200$) و علامت دار شروع شد و وقت کافی جهت تاثیر گذاری دارو وجود نداشته است. همانطور که مطالعات اخیر نشان می دهد شروع درمان HAART در مرحله انتهایی HIV تاثیر چندانی در مورتالیته نخواهد داشت (۲۷ و ۲۸). علت دیگر تعداد کم بیماران تحت درمان HAART می باشد که امکان نتیجه گیری قاطع را غیر ممکن می کند.

در انتها نکته جالب در این مطالعه این بود که اکثریت بیماران از وضعیت HIV خود با اطلاع نبودند در حالیکه در کشورهای پیشرفته این آمار حدود ۲۵ تا ۳۰٪ است (۲۹) و عدم اطلاع از وضعیت HIV فرصت شروع پروفیلاکسی و در صورت لزوم HAART را می گیرد. مرگ و میر بالای بیماران در این مطالعه احتمالاً ناشی از عدم اطلاع از وضعیت HIV، عدم دریافت پروفیلاکسی مناسب و عدم دریافت داروهای رتروویرال در زمان مناسب و قبل از ورود به مراحل پیش عفونت HIV است.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که شایعترین تظاهر ریوی ریوی در بیماران HIV در جمعیت ایرانی سل میباشد. هر چند بروز PJP و پنومونی باکتریال را نباید از نظر دور داشت. با توجه به این باید پروفیلاکسی های مورد نیاز جهت این بیماران انجام شود. هرچند این مطالعه در یک مرکز referral انجام شده است و لزوم انجام مطالعات چند مرکزی ضروری بنظر می رسد.

عفونت با پنوموسیستیسیس ژيرووسی (PJP) به عنوان یکی از عفونتهای فرصت طلب عمده در بیماران آلوده با HIV در کشورهای غربی مطرح است (۹ و ۳۳). ولی در مطالعه ما با وجود امکانات تشخیصی مناسب، تنها سه مورد عفونت با PJP به اثبات رسید. این آمار مشابه آمار کشورهای آفریقایی است (۱۱) و نشان می دهد که الگوی درگیری ریوی در ایران مشابه کشورهای آفریقایی است. نکته مهم در این میان توجیه این مسئله می باشد چرا که عمده این بیماران با ضعف ایمنی شدید مراجعه کرده بودند و پروفیلاکسی جهت PJP دریافت نمی کردند در نتیجه انتظار می رفت که موارد PJP حجم بیشتری از تظاهرات ریوی را تشکیل دهند. نکته جالب دیگر این است که موارد PJP در مرکز ما در بیماران غیر HIV که کورتون مصرف می کردند گزارش شده است، لذا ما در این مرکز مشکل تشخیصی نداریم.

شیوع پایین پنومونی باکتریال و آمپیم در مطالعه ما نسبت به مطالعات دیگر قابل توجه است. در اکثر مطالعات شایعترین تظاهر ریوی در بیماران آلوده با HIV پنومونی باکتریال می باشد (۹ و ۲۴). هر چند باید توجه داشت که مرکز انجام مطالعه، یک مرکز ارجاعی است و احتمالاً موارد پنومونی باکتریال حاد در سایر مراکز یا بصورت سرپایی مورد بررسی و درمان قرار گرفته اند. لذا موارد پنومونی در این مطالعه پایین تر از حد مورد انتظار است. نکته قابل توجه دیگر این است که در گیری ریوی عمدتاً توسط استاف اورئوس و باکتریهای گرم منفی بوده است که نشان می دهد در پنومونی در زمینه HIV باید به فکر این ارگانسیم ها بود.

با شروع درمان HAART دو رویداد مهم در بیماران آلوده به HIV اتفاق افتاد: (۱) کاهش وقوع عفونتهای فرصت طلب (۲) کاهش وقوع سل و پنومونی باکتریال (۲۳، ۲۵ و ۲۶). با

REFERENCES

1. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, et al. Surveillance for AIDS- defining opportunistic illnesses. 1992-1997; MMWR CDC surveill summ 1999 Apr 16; 48(2); 1-22.
2. Fauci AS. The AIDS epidemic consideration for the 21st century. N Engl J Med 1999; 341: 1046.
3. National intelligence concil. The next wave of HIV/AIDS epidemic: Nigeria, ethoypia, Russia, India and China, Washington. DC: NIC. 2002.
4. UNAIDS and WHO. AIDS epidemic update: December 2002. Geneva: UNAIDS. 2002.

5. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of HIV infection. *Am Rev respire Dis* 1990; 141: 1356-72; 1582 – 98.
6. White D, Matthay R. Non infectious pulmonary complications of infection with the HIV. *Am Rev Respir dis* 1989; 140: 1763 – 87.
7. Hoover D, Saab A, Bacellar H, Phair J, Deteis R, Anderson R ,et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS cohort study. *N Engl J Med* 1993; 329: 1922.
8. Sepkowitz K. Effect of HAART on natural history of AIDS- related opportunistis. *Lancet* 1998; 351: 228 -30.
9. Wolff AJ, Odonnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infecton in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120; 1888.
10. Mayaud C, Cadranel J. AIDS and lung in a changing world. *Thorax* 2001; 56: 423 – 426.
11. Murray J, Felton C, Garay S, Gottlieb M, Hopewell P, Stover D, et al. Pulmonary complications of the AIDS. *N Engl J Med* 1984; 310; 1682-8.
12. Mcleod D, Neill P, Robertson V, Latif A, Emmanuel J, ELS J, et al. Pulmonary diseases in patients infected with the HIV in Zimbabwe, central Africa. *Trans R Soc. Trop med Hyg* , 1989; 83(5): 624 – 7.
13. Lucas S, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, Ngbichi JM, Yebouel K, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African ceity. *AIDS* 1993; 7(12): 1569 -79.
14. Malin AS, Gwanzura L, Klein S, Robertson VJ, Musvaire P, Mason PR, et al. Pneumocystis carini pneumonia in Zimbabwe. *Lancet* 1995; 11: 346: 1258 – 61.
15. Corbett E, Wattc J, Walkec N, Maher D, Williams BG, Raviglione M, et al. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch intern Med* 2003; 163(9): 1009 - 21.
16. Lange C, Schaaf B, Dalhoff K. HIV and lung. *Pneumologie*. 2004 Jun; 58(6): 496 - 27.
17. Marquard T, Jablonowski H. Oppurtunistic diseases: current aspects in 2004. *MMW for tschr Med*. 2004 Apr. 26: 146 Spec No 1: 34 -6, 38.
18.
19. Friedman LN, Williams MT, Singh TB, Frienden TR. Tuberculosis, AIDS and death among substance abuses on welfare in New York city. *N Engl J Med* 1996; 334: 828- 833.
20. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complication of HIV infection. *Am J respire crit care med* 2001; 164: 2120 – 2126.
21. Munsiff SS, Alpert PL, Gourevitch MN, Chang CJ, Klein RS. A prospective study of tuberculosis and HIV disease progression. *J Acquir immune defic syndr* 1998; 19: 361-366.
22. Perneger TV, Sunder P, Lundgren JD, Hirschel B. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter Survivals? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. *Br Med J* 1995; 311: 1468 – 1471.
23. Mocroft A, Katalma C, Johnson A, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994 – 98: The EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291 – 6.
24. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisso RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J respir ctit care Med* 2000; 162: 64.

25. Paleela F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-600.
26. Ledergerber B, Eyger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. *JAMA* 1999; 282: 2220-6.
27. Palella FJ Jr, Deloria-knoll M, Chmiel JS, Modrman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4 cell strata. *Ann intern Med* 2003; 138:620-6.
28. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, Detels R, Wolinsky SM, Margolick JB, et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J epidemiol* 2003; 157: 738 – 46.
29. Scott MH. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 16: 1702 – 1710.