

ÖNEMLİ FIRSATÇI İNFEKSİYONLARA YAKLAŞIM

Dr. Nuriye Taşdelen Fışgın

T.C.Sağlık Bakanlığı

İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

OLGU-1

- **30 yaşında erkek hasta**
- **Ateş, sinirlilik, baş ağrısı şikayeti ile başvurdu**
- **Şikayetleri 1-2 haftadır varmış, son 2 gündür ateşi yükselmiş**
- **3 yıl önce HIV pozitifliği saptanmış-Takiplere gelmemiş**
- **CD4 ve viral yük daha önce bakılmamış**
- **Antiretroviral tedavi almamış**

OLGU-1

- Sigara 1.5 paket/gün/12 yıl
- Alkol ve madde bağımlılığı yok

Baş ağrısı: var

Çift görme-bulanık görme: yok

Dengesizlik: bir haftadır, zaman zaman var

Ağızda beyaz plak-yutma güçlüğü: yok

Öksürük-balgam: Yok

Bulantı-kusma-ishal: yok

Dizüri-genital akıntı- genital ülser: yok

Halsizlik, iştahsızlık: var

Kilo kaybı: son 1 ayda 10 kilo kayıp

OLGU-1

- Vücut ısı: **39.°C**, Nabız: **120/dk**, TA: **110/70**, SS: **28/dk**
- Fizik muayenede;
 - Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, oryante, koopere
 - Baş-boyun: Her iki ön servikalde 1 cm boyutunda LAP
 - Ense sertliği yok, Kernig ve Brudzinski yok
 - KVS: **Kalp taşikardik**, ek ses ve üfürüm yok
 - SS: Solunum sesleri doğal, ral-ronküs yok
 - Batın: Hepatosplenomegali yok, traube açık
 - GÜS: Haricen doğal

OLGU-1

Tam kan sayımı	Biyokimya	Diğer
BK: 1800/mm³	Glukoz: 108 mg/dl	HBsAg: (-)
Hb: 11 g/dL	BUN: 9.3 mg/dl	antiHBs: (-)
Hct: %30	T. Bilirubin: 0.4 mg/dl	antiHBcIgG: (-)
PLT: 170 000/mm³	AST: 34 U/L	antiHCV: (-)
Sedimentasyon hızı: 47 mm/saat	ALT: 23 U/L	antiHAV IgG: (+)
CRP: 50 mg/L	ALP:110 U/L	Toxo IgM/IgG:(-)/(+)
	GGT: 45 U/L	CMV IgM/IgG:(-)/(+)
	LDH: 220 U/L	
	TG:182 mg/dl	HSV 1 IgM/IgG: (-)/(+)
	T.Kolesterol: 190 mg/dl	HSV 2 IgM/IgG:(-)/(-)
	HDL/LDL: 37/136 mg/dl	RPR:(-)
		PPD: Analjik

OLGU-1

Tetkik	Sonuç
CD4	32/mm ³ (%9)
Viral yük	1 090 000 kopya/mL

Kranial BT normal olması üzerine hastaya LP yapıldı

Hücre sayısı (/mm ³)	Hücre tipi	Protein (mg/dl)	BOS/Kan Glukoz (mg/dl)
90	%80 Lenfosit	89	35/108

- Çini mürekkebi incelemesinde kapsüllü mantar görüldü
- ARB negatif
- BOS ve kan kültüründe *Cryptococcus neoformans* üredi
- Tüberküloz kültüründe üreme olmadı

OLGU-1

- **Klasik Amfoterisin B 0.7 mg/kg/gün**
- **Allerji gelişmesi üzerine Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg/gün**
- **Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet**
- **Lopinovir/ritonavir: 2x2 tablet**

Kriptokok İnfeksiyonu

- Semptomlar yavaş seyirli: 1-2 haftada başlar
- En sık semptom: ateş, halsizlik, baş ağrısı
- Daha az sıklıkla ense sertliği, fotofobi, kusma
 - Hastaların 1/3-1/4
- Koma ve ölüm nadir
- Dissemine hastalıkta
 - Öksürük, dispne, cilt döküntüsü
 - Görme ve işitme kaybı bildirilmiş

Kriptokok İnfeksiyonu

Başlangıçta ateşle ilişkili konfüzyon ve letarji

Hastaların %24'ünde mental durumda değişiklik, %6'sında fokal nörolojik defisit

Dissemine hastalıkta: takipne, molluscum contagiosuma benzer cilt lezyonları



Artmış intrakranial basınca bağlı diastolik hipertansiyon

Kriptokok infeksiyonu

**BOS hücre sayısı 50 mm³'ün altında
Mononükleer hücre hakim
Protein hafif yüksek
Şeker genellikle düşük**

**Kan kültürlerinin %55 pozitif
BOS kültürlerinin %95'i pozitif
Hastaların %25-30'unda BOS bulguları
normal olsa da kültürde üreme var**

**BOS'un çini mürekkebi ile boyanması
%60-80'inde pozitif**



Graybill JR. Clin Infect Dis 2000;30(1):47
Garlipp CR. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1997;39(6):323
French N. AIDS 2002;16:1031

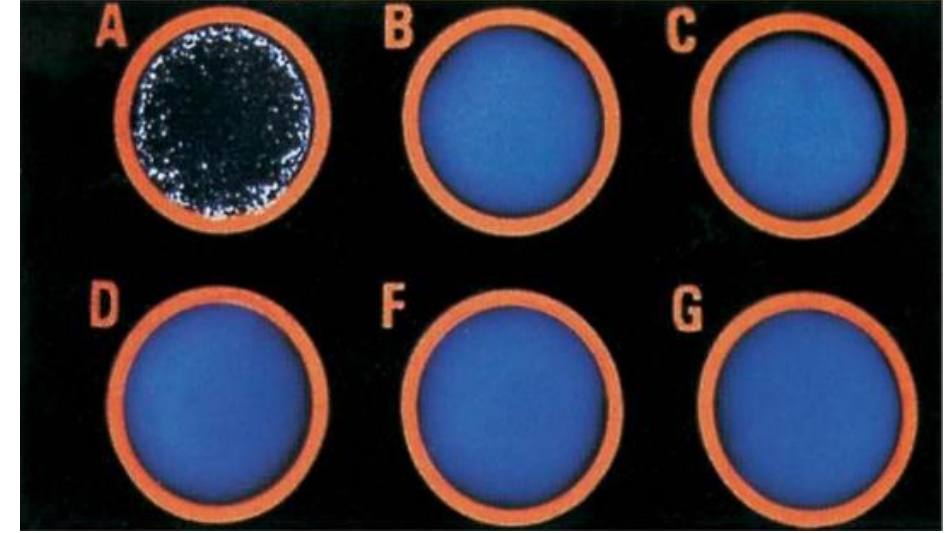
Kriptokok infeksiyonu

Kriptokok antijeni serum ve BOS'ta saptanabilir

Kullanılan yöntemler

- Lateks aglütinasyon testi,
- ELISA,
- LFA (lateral flow assay)

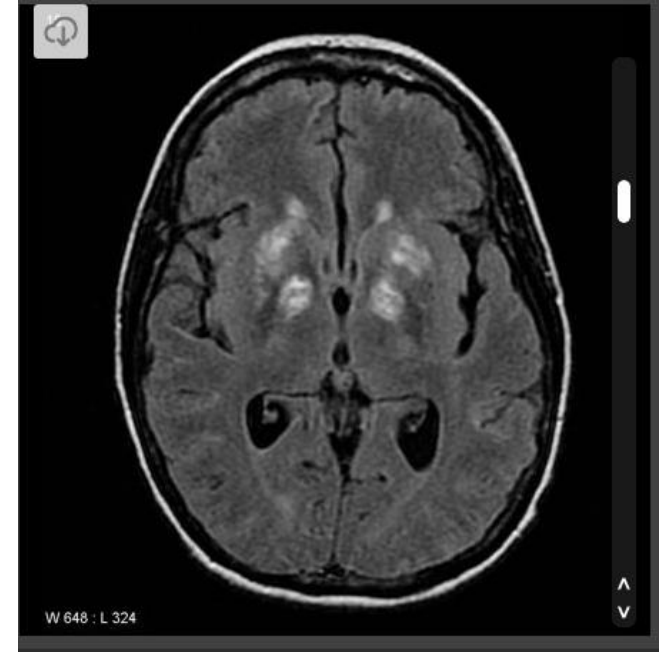
Lateks aglütinasyon testi BOS'ta yüksek sensitivite (%93-100) ve spesifiteye (%93-98) sahip



Antijen titresi genellikle mantar yükü ile korelasyon gösterir
Ancak akut infeksiyonun yönetiminde yararlı değil
Klinik cevapla titre düzeyi korelasyon göstermez

Kriptokok İnfeksiyonu

- Meningeal veya parankimal tutulum
- Perivasküler alana yayılım
- Bazal ganglionları tutan parankimal kriptokokoma (toruloma)
- Jelatinöz psödokistler
- CT
 - Diffüz atrofi
 - Hidrosefali ve kitle lezyonları (%10)
 - %40'lara varan oranda nonspesifik, normal
- MR
 - Perivasküler bölgede genişleme
 - Bazal ganglionlarda psödokistler



Kriptokok İnfeksiyonu

- Akut mortalite %6-15
- Kötü prognostik faktörler
 - Anormal mental durum
 - BOS ag titresi >1:1024
 - BOS lökosit sayısı <20/microL

Brouwer AE. Lancet 2004;363(9423):1764

Lortholary O. AIDS 2006;20(17):2183

Saag MS. N Engl J Med 1992;1992(2):83

Kriptokok İnfeksiyonu-Tedavi

İndüksiyon Tedavisi

14 gün

- Lipozmal Amfoterisin B 3 mg/kg/gün ve flusitozin 4x25 mg/kg/gün po
- Klasik Amfoterisin B 0.7 mg/kg/gün ve flusitozin 4x25 mg/kg/gün po

İdame Tedavisi

- Flukonazol 400 mg/gün

8 hafta

Sekonder Profilaksi

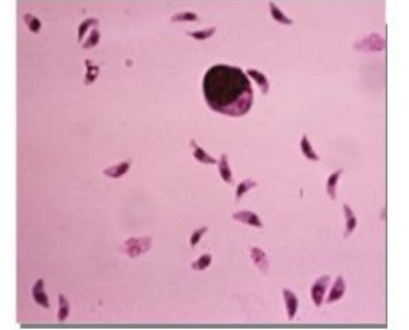
- Flukonazol 200 mg/gün

En az 12 ay tedavi

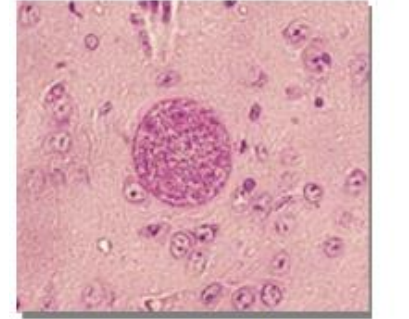
En az 3 ay
CD4>100/mm³

Serebral Toksoplazmoz

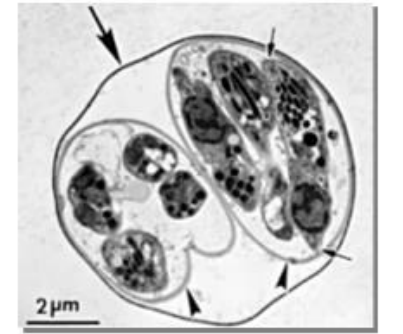
- *Toxoplasma gondii*, intrasellüler bir protozoa
 - Ensefalit
 - Pnömoni
 - Dissemine infeksiyon
- Dünya nüfusunun 1/3'ü infekte
- Toksoplazma serokonversiyonu
 - ABD'de %11
 - Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'daki ülkelerde %50-80
- Türkiye'de seroprevalans değişken (%24-62)
- HIV pozitif olgularda %52



Toxoplasma gondii trofozoiti



Toxoplasma gondii doku kisti



Toxoplasma gondii ookisti

Jones JL. Am J Trop Med Hyg 2007;77:405-10

Aydın OA. Türkiye Parazitolo Derg 2011;35:65-7

Serebral Toksoplazmoz

- Primer infeksiyon - asemptomatik
- HIV enfekte kişilerde - latent infeksiyonun reaktivasyonu
- ART öncesi profilaksi almayan seropozitif HIV enfekte bireylerde toksoplazma ensefaliti gelişme oranı %33



CD4 sayısı **200** hücre/mm³'ün altında

CD4 sayısı **50** hücre/mm³'ün altında olanlar daha riskli

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2013

Gangneux RF. Clin Microbiol Rev 2012;25:264-96

Naqi R. J Pak Med Assoc 2010;60:316-8

Serebral Toksoplazmoz-Semptom ve Bulgular

- Halsizlik
- Mental durumda değişiklik
- Nöbet
- Kranial sinir tutulumu
- Sensoriyal bozukluk
- Serebellar disfonksiyon
- Meningismus
- Nöropsikiyatrik bozukluk

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Wong B, *Ann Intern Med.* 1984;100(1):36-42.

Luft BJ, *Lancet.* 1983;1(8328):781-784.

Luft, B.J., *Infect. Dis.*15, 211–222.

The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study

Tesfaye Berhe¹, Yilma Melkamu² and Amanuel Amare^{1*}

AIDS Research and Therapy 2012, **9**:11

Serebral Toksoplazmozis Tanı kriterleri;

- Baş ağrısı, ateş, sensoriyel değişiklikler
- Fokal nörolojik bozukluk
- Toksoplazma IgG (+)'liği
- BT/MR'da beyinde halka lezyonlarının görülmesi
- CD4 hücre sayısının <200/mm³
- Toksoplazmoz tedavisine yanıt

Eylül 2002-Ağustos 2009 arası

347 HIV (+) hasta

Nörolojik Bozukluğu Olan HIV Pozitif Hastada Görülen Semptomlar

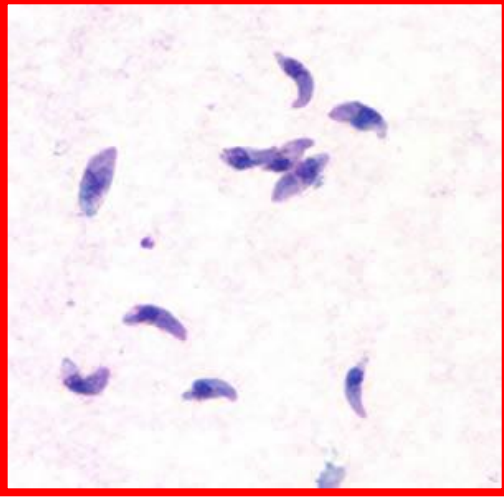
Semptomlar	Serebral Toksoplazmozis n:127 (%36.6)	Tüberküloz menenjit n:78 (%22.5)	Kriptokok menenjit n:77 (%22.2)	Bakteriyel menenjit n:24 (%6.9)
Baş ağrısı	60 (47.2%)	51 (65.4%)	71 (92.2%)	16 (66.7%)
Duygu durumunda değişiklik	74 (58.3%)	57 (73.1%)	28 (36.4%)	18 (75%)
Meninks irritasyon bulguları	17 (13.4%)	45 (57.7%)	49 (63.6%)	19 (79.2%)
Nöbet	54 (42.5%)	27 (34.6%)	21 (27.3%)	6 (25%)
Fokal defisit	83 (65.4%)	9 (11.5%)	5 (6.5%)	1 (4.2%)
Ateş	25 (19.7%)	31 (39.7%)	30 (39%)	14 (58.3%)

Serebral Toksoplazmoz-Tanı

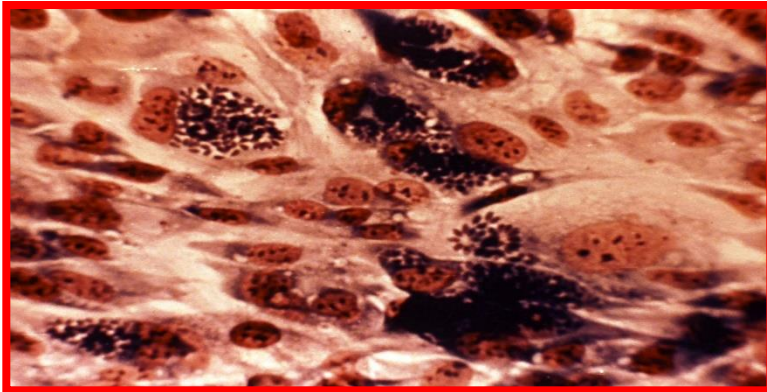
- Parazitin izolasyonu
- Histopatolojik tanı
- Serolojik testler
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)
- Görüntüleme yöntemleri

Serebral Toksoplazmoz-Tanı-Parazit İzolasyonu

Fare periton sıvısı yaymasında
saptanan *Toxoplasma gondii* takizoitleri



- Fare inokulasyonu veya hücre kültürü
- Akut enfeksiyonda kan ve vücut sıvılarından izolasyon



HeLa kültüründe *Toxoplasma gondii*

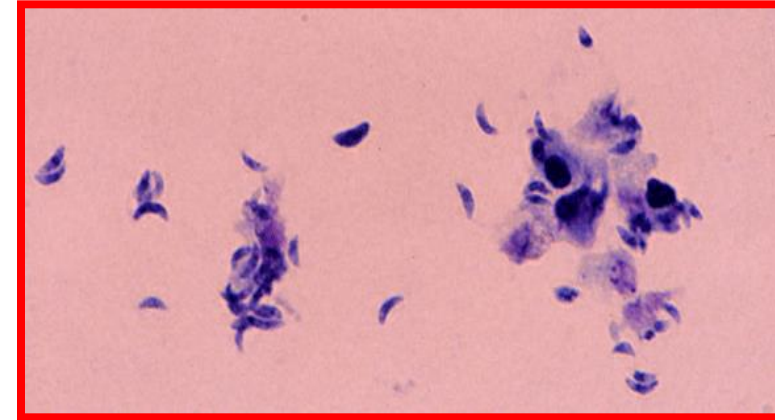


Fibroblast kültürü

Serebral Toksoplazmoz-Histopatolojik Tanı

Histolojik Tanı

- Doku kesitlerinde
- Vücut sıvılarında
 - BOS
 - Amnion Sıvısı
 - BAL
- Hematoksilen-eozin boyası
- İmmünoperoksidaz



T. gondii-takizoit

Serebral Toksoplazmoz-Tanı-Serolojik Testler

- Sabin Feldman Boya Testi (SFBT)
- ELISA
- İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)
- Aglütinasyon testi
- Ig G avidite testi
- Ig M immunosorbent aglütinasyon testi (ISAGA)

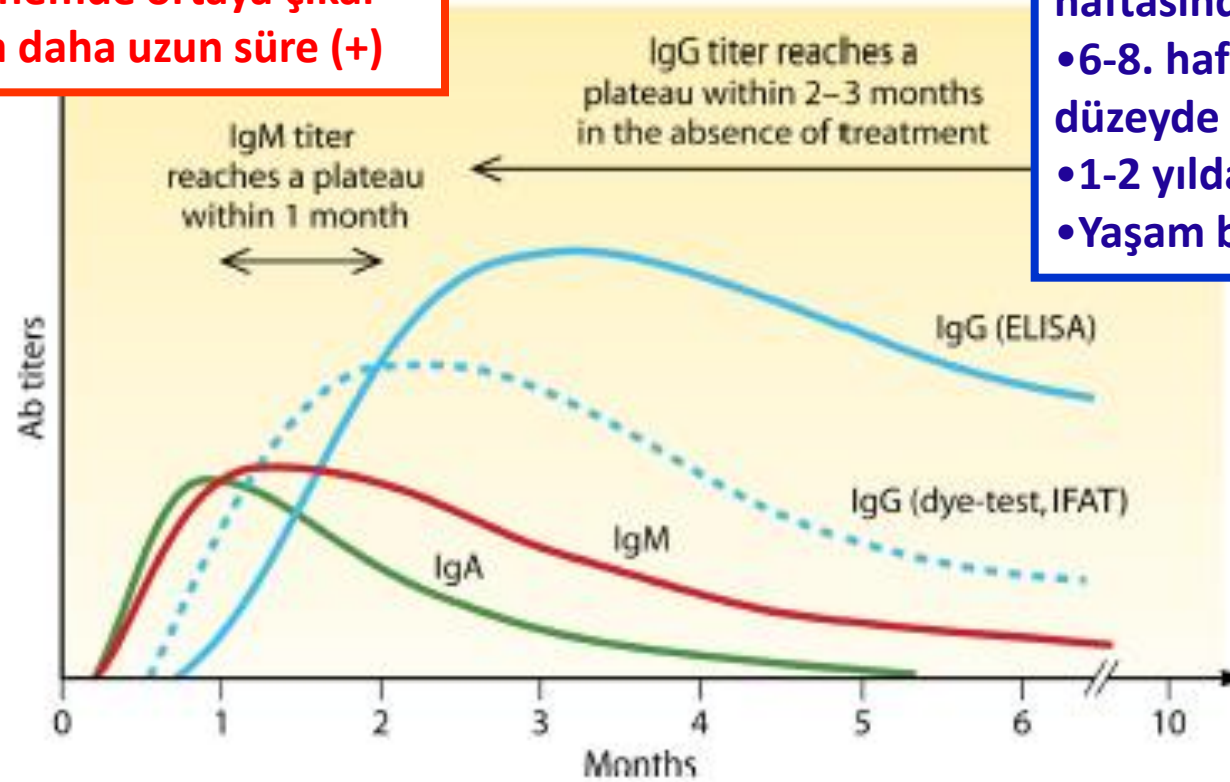
Antikor Yanıtı

IgM

- Erken dönemde ortaya çıkar
- 1 yıl veya daha uzun süre (+)

IgG

- Enfeksiyonun ilk 1-2. haftasında ortaya çıkar
- 6-8. haftalarda en üst düzeyde
- 1-2 yılda azalır
- Yaşam boyu pozitif



► Hastalar arasında ve kullanılan serolojik teknikler nedeniyle farklılıklar olabilir

► IgM enfeksiyondan yıllar sonrada saptanabilir

Serebral Toksoplazmoz-Tanı-PZR

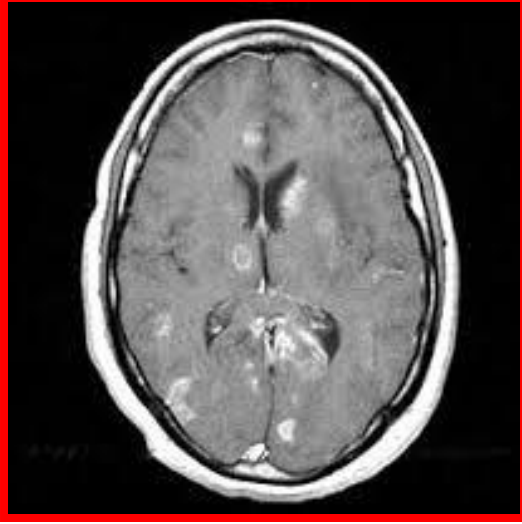
- Konjenital
- Oküler
- Serebral
- Yaygın
Toxoplazmozda



Vücut sıvısı ve dokularda
T. gondii DNA'sı saptanır

BOS incelemesinde PZR sensitivite %11 – 77
spesifite %96-%100

Serebral Toksoplazmoz-Radyolojik Tanı

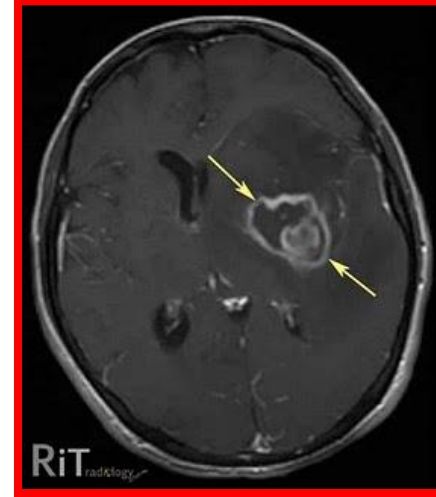
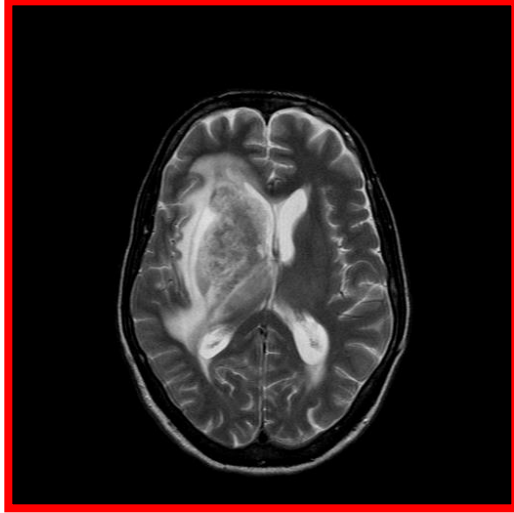


Multipl kontrastlanma gösteren halka lezyonları

Korteks-gri cevherde ve bazal ganglionlarda

Sıklıkla ödem eşlik eder

Serebral Toksoplazmoz-Radyolojik Tanı



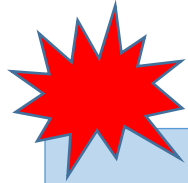
- Beyinde tek lezyon
- Diffüz ensefalit

Serebral Toksoplazmoz-Tanı

- Olası başka bir tanı yoksa
- İki haftalık toksoplazmoz tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme varsa



**Ampirik tanıya
güven**



**Beyin biyopsisi
ne zaman???**

**Toksoplazma
seronegatif**

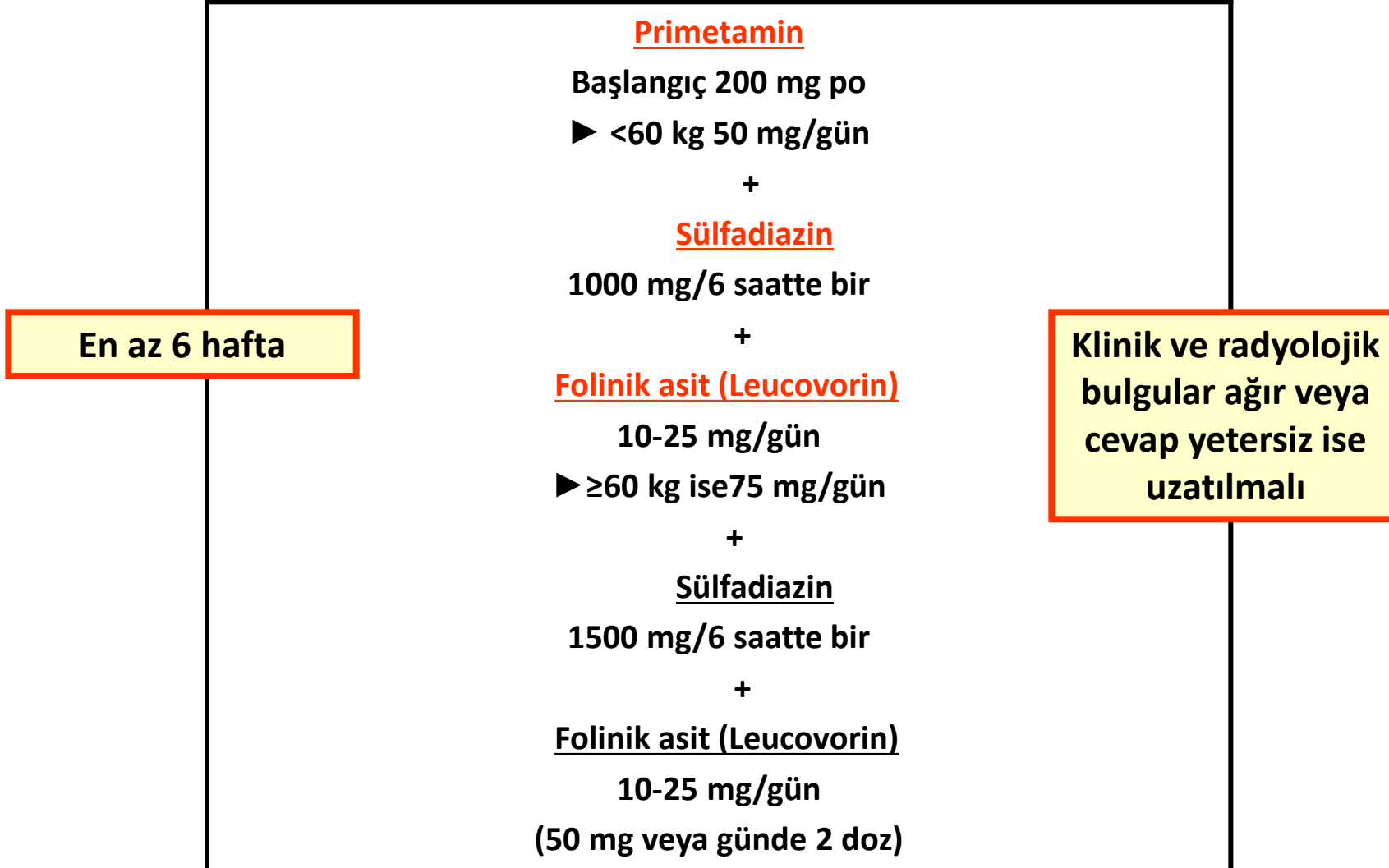
**İki hafta tedaviye
yanıt yok**

**Tedavi altında
kötüleşen**

**Histopatolojik
incelemede
toksoplazmoz kanıtlanan
hastalarda**

**alternatif tedaviye
geçilmesi düşünülür**

Tedavi-Akut İnfeksiyon



Tedavi-Akut infeksiyon

► Primetamin (Folinik asit)
► Klindamisin
600 mg iv-po/6 saatte bir

► TMP-SMX
(TMP 5 mg/kg ve SMX 25 mg/kg)
iv-po
Günde 2 kez

► Primetamin (Folinik asit)
► Atovaquane
1500 mg/günde 2 kez

► Sülfadiazin
1000-1500 mg/6 saatte bir
► Atovaquane
1500 mg/günde 2 kez

► Atovaquane
1500 mg/günde 2 kez

► Primetamin (Folinik asit)
► Azitromisin
900-1200 mg/gün

Tedavi-Diğer

Dexamethasone 4 mg/günde 3 kez

- Fokal lezyon
- Beyin ödemi

Antikonvülsif tedavi

- Nöbet öyküsü
- Akut tedavi boyunca
- Nöbet profilaksisi gereksiz

Sekonder Profilaksi-Kronik Tutma Tedavisi

- ▶ Primetamin-po
25-50 mg/gün
- ▶ Sülfadiazin-po
2000-4000 mg/gün
- ▶ Folinik asit (Leucovorin)-po
10-25 mg/gün

- ▶ TMP-SMX fort tb /günde 2 kez

- ▶ Atovaquane
750-1500 mg/günde 2 kez
- ▶ Sülfadiazin-po
2000-4000 mg/gün

- ▶ Klindamisin-po
600/8 saatte bir
- ▶ Primetamin
25-50 mg/gün
- ▶ Folinik asit (Leucovorin)-po
10-25 mg/gün

- ▶ Atovaquane
750-1500 mg/günde 2 kez
- ▶ Primetamin
25 mg/gün
- ▶ Folinik asit (Leucovorin)-po
10 mg/gün

- ▶ Atovaquane
750-1500 mg/günde 2 kez

Sekonder Profilaksi

CD4 sayısı en az 6 ay
>200 hücre/mm³



profilaksi kesilir

Tekrar <200 hücre/mm³



sekonder profilaksi
yeniden başlanır

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

- **Polyomavirus JC'nin reaktivasyonu**
- **SSS'nin ciddi demyelinizan hastalığı**
- **Yetişkinlerin %86'sında antikor pozitif**
- **JC virüs böbrek ve lenfoid organlarda latent kalır**
- **Hücresel immün yetmezlik durumunda beyne yayılır**
- **Myelin üreten hücreler olan oligodendrositlerde litik infeksiyon oluşturur**

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

- Hematolojik kanser hastalarında prevalansı %0.07
- Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda %0.8
- HAART öncesi ABD ve Avrupa'da prevalans %1-5

Power C. Neurology 2000;54(3):743

Martinez AJ. Mod Pathol 1993;6(1):25

PML-Klinik

- **Klasik form**
 - Progressif
 - Multifokal
 - Beyaz cevher tutulumu
- **Atipik prezentasyon**
 - Tek lezyon
 - Progresyon yok
 - Gri cevher tutulumu

PML-Klinik

- Subakut nörolojik defisit
- Mental durumda bozulma
- Motor defisit (hemiparazi, monoparazi)
- Ataksi
- Çift görme
- Konvulsiyon-%18 hastada
- Genellikle progressif ve fatal seyir

PML-Tanı

- Klinik
- Radyoloji
- BOS'ta JC virüs DNA'sının PCR ile gösterilmesi
 - ART alanlarda %60, almayanlarda %90 oranında

Berger JR. Neurology 2013;80(15):1430

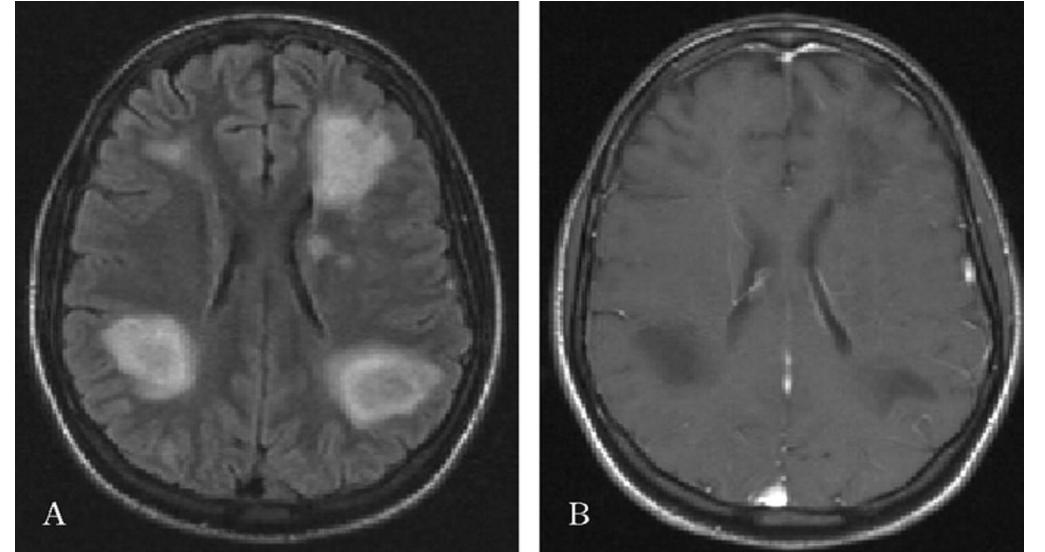
Koralnik IJ. Neurology 1999;52(2):253

De Luca A. AIDS 2008;22:1759-67

PML-Radyolojik Tanı

PML lezyonları

- MR'da tipik olarak
 - çok sayıda bilateral,
 - asimetrik,
 - **kontrast tutmayan** demyelinizan lezyonlar şeklinde
 - kitle etkisi yok



PML-Tanı-Patoloji

Beyin biyopsisi altın standart

Sensitivitesi %64-96, spesifitesi %100

Tipik histolojik triad-Diğer nörolojik hastalıklarda görülmez

- **Demyelinizasyon**
- **Biçimsiz astrositler**
- **Genişlemiş oligodendroglial çekirdekler**

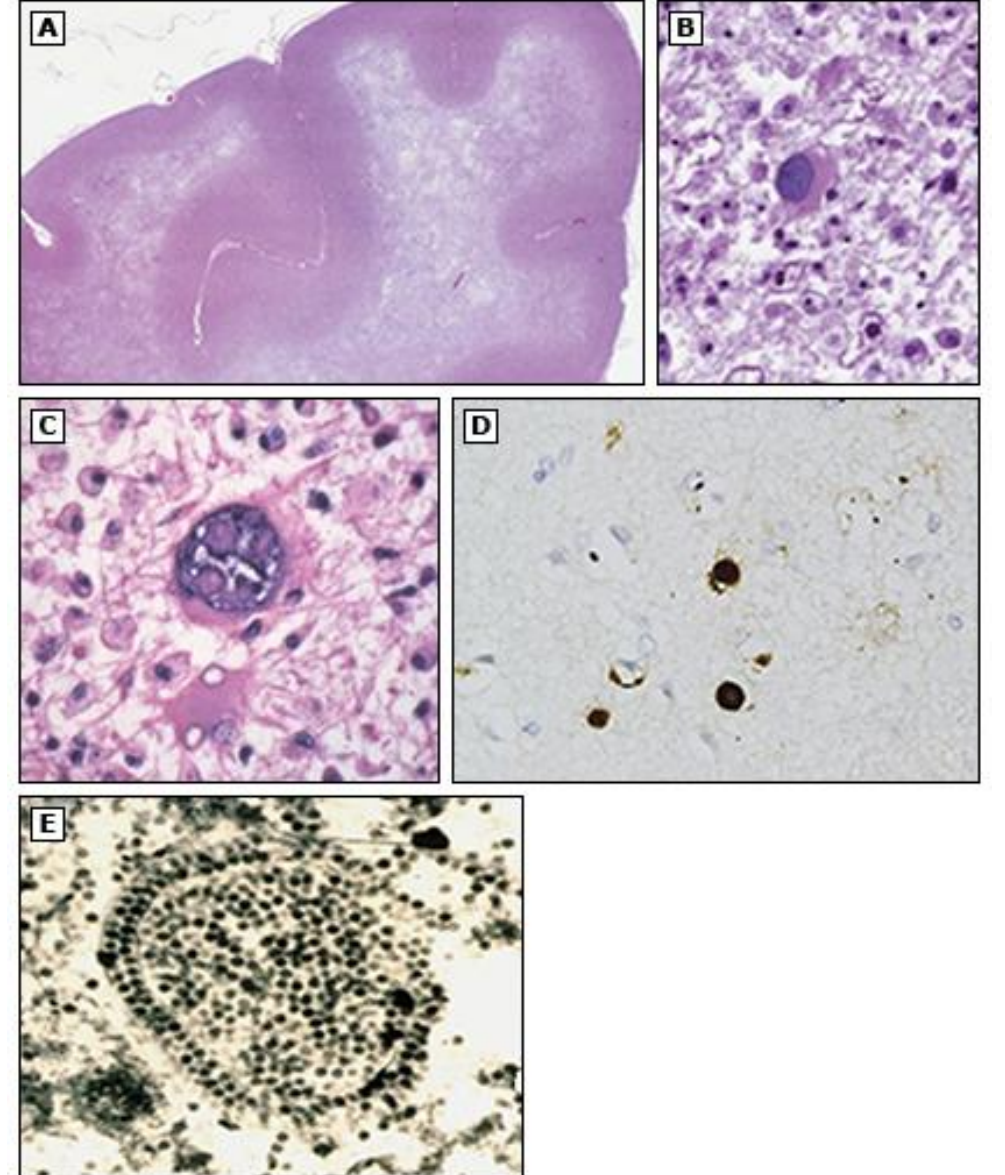
A- Demyelinizasyon

B- Büyümüş oligodendrosit hücreler

C- Büyük şekildiz astrositler

D- Oligodendrositlerin nükleusları

E- İnfekte oligodendrositlerin nükleuslarında JC virüs virion toplulukları



PML-Tedavi

- **Cytarabine**

- 57 HIV+PML hastası
- İntravenöz ya da intratekal

- **Etkin ART kullanımı PML hastalarında yaşam süresini uzatmaktadır**
-

- **İn vitro, JC virüs replikasyonunu ve çoğalmasını azalttığı bildirilmiştir.**

- **Cidofovir**

- Yapılan çalışmalarda ART kullanımından daha üstün bulunmamış

- **Topotecan**

- 11 hastanın 3'ünde tedaviye yanıt-MR'da lezyonlarda %10 gerileme
- Ağır yan etki-anemi, lökopeni,trombositopeni

Hall CD. N Engl Med, 1998;338 (19):1345

Hou J. J Neuroviral, 1998;4 (4):451

Wyen CD. J Acquir Immune Defic Syndr,2004;37 (2):1263

Berenguer J. Clin Infect Dis,2003;36 (8):1047

Royal W.J Neuroviral, 2003;9(3):411

OLGU-2

- **41 yaşında erkek hasta**
- **Evli, pazarcı**
- **On gündür olan öksürük, yeni başlayan eforla artan nefes darlığı, halsizlik şikayeti ve son iki aydır 7 kg kilo kaybı nedeniyle dış merkeze başvurmuş**
- **Pnömoni tanısı ile amoksisilin-klavuronik asit ve klaritromisin tedavisi almış**
- **Şikayetlerinde düzelme yok**
- **Yapılan tetkiklerinde anti HIV ve doğrulma testi pozitif gelmesi üzerine hastanemize gönderilmiş**

OLGU-2

- Sigara 2 paket/gün/10 yıl
- Alkol ve madde bağımlılığı yok

Baş ağrısı: yok

Çift görme-bulanık görme: yok

Ağızda beyaz plak-yutma güçlüğü: yok

Öksürük: Var

Balgam: Beyaz renkli, pürülan özellikte değil

Hemoptizi: yok

Bulantı-kusma-ishal: yok

Dizüri-genital akıntı- genital ülser: yok

Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı: var

OLGU-2

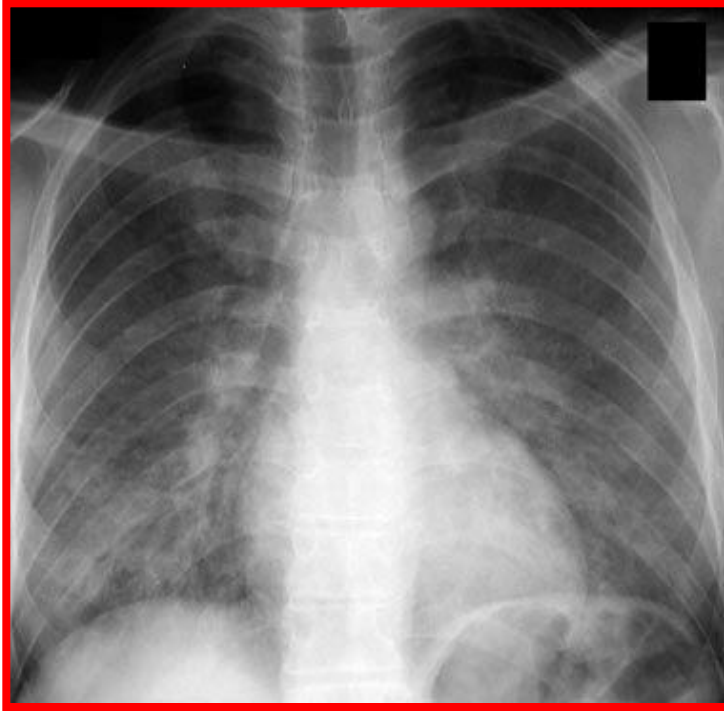
- **Vücut ısısı: 38.4°C, Nabız: 108/dk, TA: 110/70, SS: 30/dk**
- **Fizik muayenede;**
 - **Genel durum orta, düşkün görünümde, dispne mevcut, oryante, koopere**
 - **Baş-boyun: Her iki ön servikalde 1-1.5 cm boyutunda LAP**
 - **KVS: Kalp taşikardik, ek ses ve üfürüm yok**
 - **SS: Her iki akciğerde orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmış, yer yer ral duyulmakta, ronküs yok**
 - **Batın: Karaciğer 1 cm ele geliyor, splenomegali yok, traube açık**
 - **GÜS: Haricen doğal**

OLGU-2-Nisan 2013

Tam kan sayımı	Biyokimya	Diğer
BK: 2800/mm³	Glukoz: 108 mg/dl	HBsAg: (-)
Hb: 10 g/dL	BUN: 9.8 mg/dl	antiHBs: (-)
Hct: %29	T. Bilirubin: 0.3 mg/dl	antiHBcIgG: (-)
PLT: 118 000/mm³	AST: 100 U/L	antiHCV: (-)
Sedimentasyon hızı: 68 mm/saat	ALT: 95 U/L	antiHAV IgG: (+)
CRP: 110 mg/L	ALP:110 U/L	Toxo IgM/IgG:(-)/(+)
	GGT: 88 U/L	CMV IgM/IgG:(-)/(+)
	LDH: 630 U/L	
	TG:195 mg/dl	HSV 1 IgM/IgG: (-)/(+)
	T.Kolesterol: 199 mg/dl	HSV 2 IgM/IgG:(-)/(-)
	HDL/LDL: 37/146 mg/dl	RPR:(-)
		PPD: Analjik

OLGU-2

Tetkik	Sonuç
CD4	40/mm ³ (%10)
Viral yük	1 890 000 kopya/mL



OLGU 2-RADYOLOJİ YORUMU

Toraks CT-Nisan 2013

Paratrakeal , subkarinal, bilateral hiler, en büyükleri subkarinal 7x12 mm boyutunda olmak üzere **birkaç adet lenf nodu izlendi.**

Her iki aksiller bölgede de büyüğü sağda aksiyel boyutu **9x16 mm olan lenf nodları** izlendi.

Her iki akciğerde bazallerde daha belirgin olmak üzere **düzensiz yaygın buzlu cam dansiteleri, septal belirginlikler** izlendi.

OLGU-2

- Balgam Kültürü: Üreme yok
- Kan Kültürü: Üreme yok

- Balgamda DFA *P.jiroveci*: Pozitif

- Balgamda ARB: Negatif
- Balgamda *M.tuberculosis* PCR: Negatif

OLGU-2

- **Trimetoprim-sulfametoksazol: 3x4 ampul iv**
 - **TMP:15 mg/kg/gün**
- **Prednizolon: 40 mg günde iki kez**
- **Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet**
- **Lopinovir/ritonavir: 2x2 tablet**

PCP-Tanısal Yaklaşım-Klinik Bulgular

- İlerleyici dispne
- Ateş
- Kuru öksürük
- Günler haftalar içinde bulgulara kötüleşme

Hipoksi

Hafif

- $PO_2 \geq 70$ mmHg
- Alveolar-arterial O_2 farkı < 35 mm Hg

Orta

- Alveolar-arterial O_2 farkı ≥ 35 ve < 45 mm Hg

Ağır

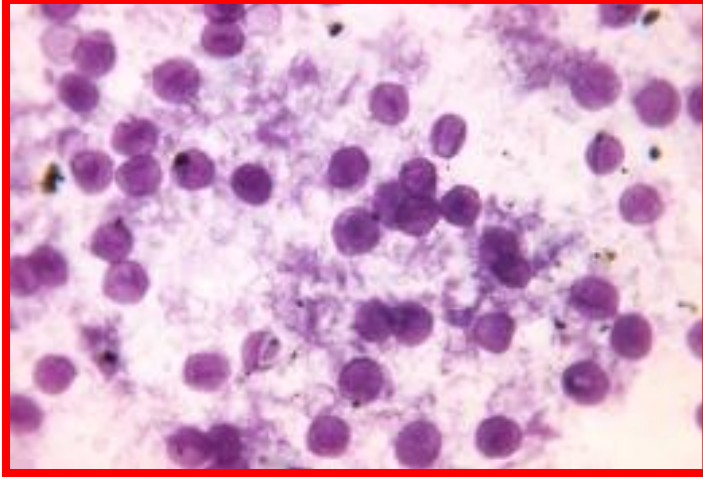
- Alveolar-arterial O_2 farkı ≥ 45 mm Hg

PCP-Tanısal Yaklaşım

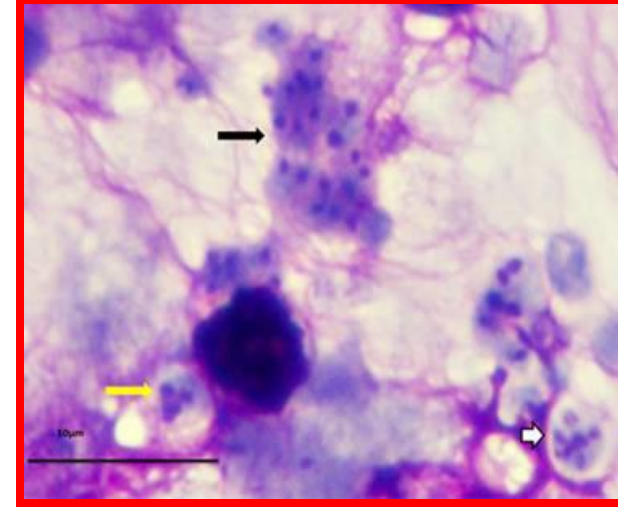
- ☐ Balgam
- ☐ İndüklenmiş balgam
 - ☐ (özellüğü-%100, duyarlılığı %55-92)
- ☐ BAL (duyarlılığı-%90-98)
- ☐ Nazofaringeal aspirat
- ☐ Ağız yıkama sıvısı
- ☐ Trakeal aspirasyon veya bronşial fırçalama
- ☐ Akciğer biyopsisi

PCP-Tanısal Yaklaşım

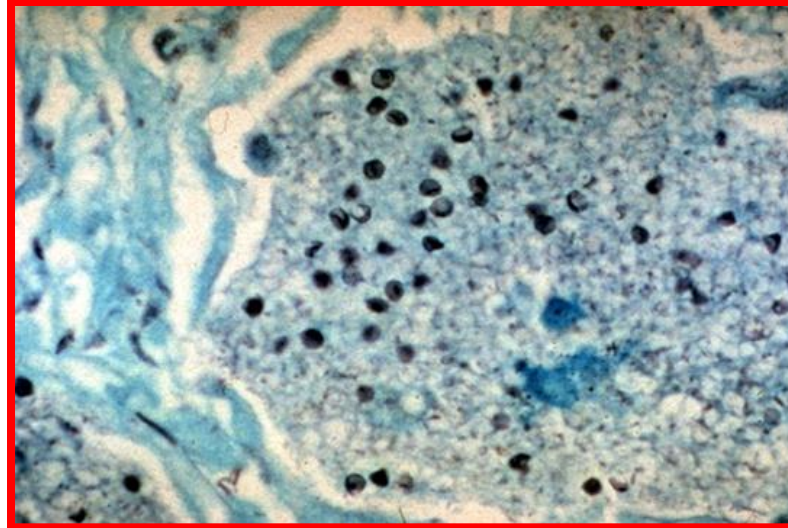
Toluidin mavisi O



Wright-Giemsa



Metenamin gümüş (Gomori/Grocott)



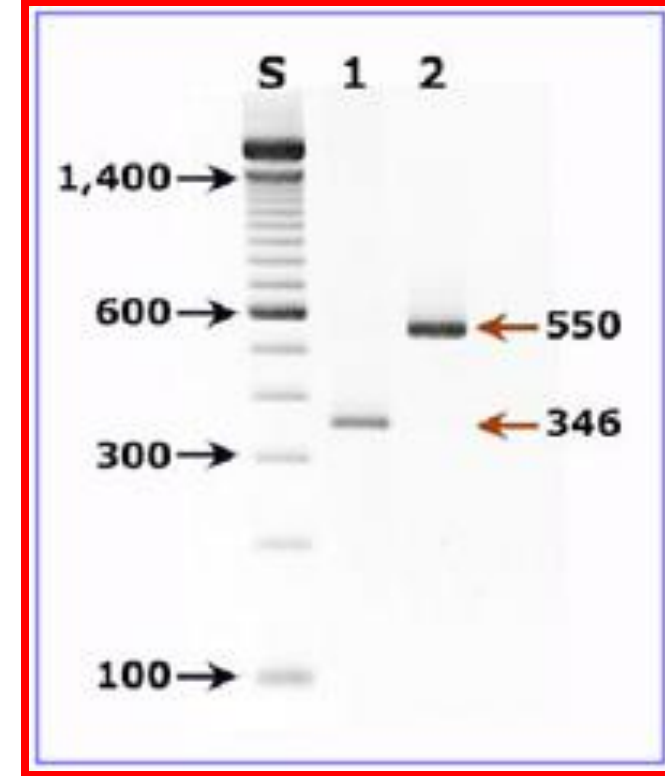
Kistlerin görülmesi
duyarlılığı %48-92

PCP-Tanısal Yaklaşım

Direkt floresans antikor

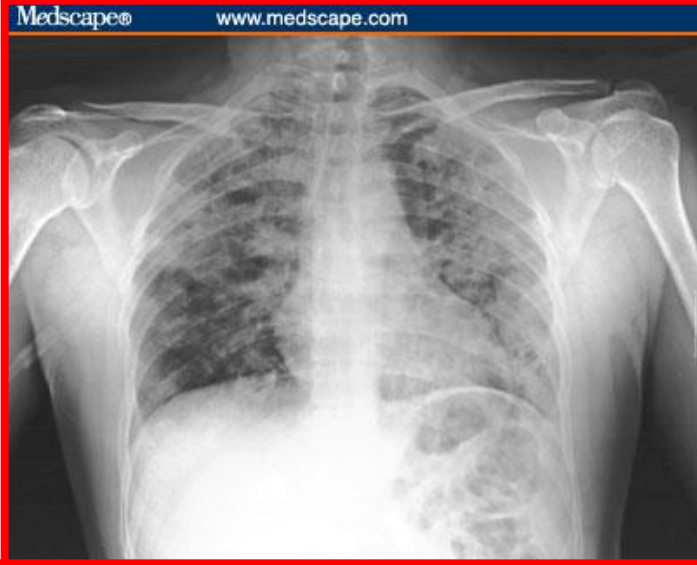


PCR

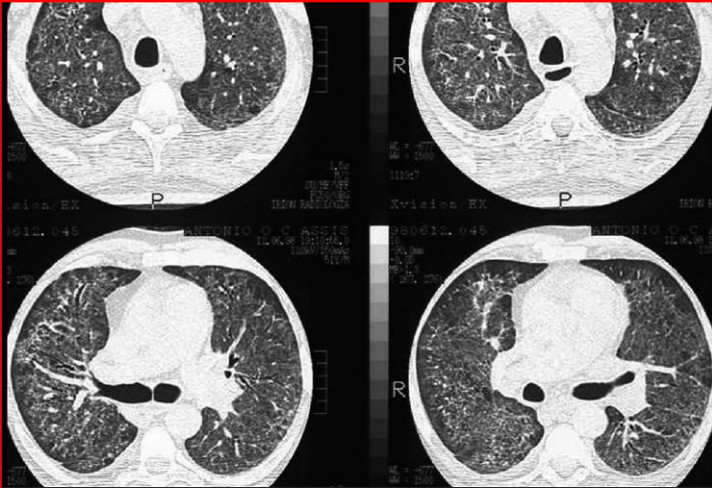


BAL'daki duyarlılığı daha
yüksek

PCP-Tanısal Yaklaşım



➤ HRCT duyarlılık-%100,
özgüllük-%89



- Hastaların ¼'ünde başlangıçta akciğer grafisi normal
- Tipik görüntü perihiler infiltrasyon
- Kelebek görüntüsünde bilateral, simetrik interstisyel infiltrasyon
- Daha az sıklıkla tek taraflı veya asimetrik opasite
- İnce duvarlı kistler veya pnömosel %10-20'sinde görülebilir
- Pnömotoraks
- Kavitasyon, intratorasik adenopati ve plevral effüzyon nadirdir

PCP-Tanısal Yaklaşım

➤ (1-2)-Beta-D-glukan serumda ölçülebilir

➤ Duyarlılık-%90-100

➤ Özgüllük-%65-100

➤ Laktat dehidrogenaz

➤ >500 mg/dl

➤ Duyarlılık-%78-100

➤ Özgüllük-%45-78

PCP-Tedavi Yaklaşımı

TMP-SMX

Orta-Ağır Olgular

- (TMP 15-20 mg ve SMX 75-100 mg)/kg/gün
- İntravenöz-Klinik düzelme sağlanınca oral tedavi
- 6 veya 8 saatte bir
- 21 gün

Hafif-Orta Olgular

- (TMP 15-20 mg ve SMX 75-100 mg)/kg/gün
- Oral tedavi
- 8 saatte bir
- 2 fort tablet günde 3 kez
- 21 gün

PCP-Tedavi Yaklaşımı

Alternatif

Orta-Ağır Olgular

- **Pentamidin** 3-4 mg/kg/gün iv (en az 60 dakika infüzyon)
- **Primakin** 30 mg/gün po + **Klindamisin** iv 600 mg 6 saatte bir veya 900 mg 8 saatte bir veya po 450 mg 6 saatte bir veya 600 mg 8 saatte bir

Hafif-Orta Olgular

- **Dapson** 100 mg/gün po + **TMP** 15 mg/kg/gün
- **Primakin** 30 mg/gün po + **Klindamisin** po 450 mg 6 saatte bir veya 600 mg 8 saatte bir
- **Atovaquon** 750 mg po günde iki kez

PCP-Tedavi Yaklaşımı-Kortikosteroid

- Orta-ağır PCP olgularında
 - $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg
 - Alveolar-arterial O_2 gradient ≥ 35 mmHg
- Prednizolon
 - Erken başlanmalı
 - PCP tedavisinin ilk 72 saati içinde

1-5. gün	40 mg po günde iki kez
6-10 gün	40 mg po günde bir kez
11-21 gün	20 mg po günde bir kez

Tüberküloz-Epidemiyoloji

- 2013 yılında 9 milyon yeni tüberküloz olgusu
- Bunlardan 1.1 milyonu (%12.2) HIV (+) ve 360 000'i kaybedilmiş
- Ülkemizde 2013 yılında kayıtlı tüberküloz hasta sayısı ise 13 409'dur
- Tüberküloz hastalarının %65.5'ine (n:8787) HIV testi yapılmış olup 32 hastada HIV (%0.24) saptanmıştır

World Health Organization Tuberculosis Report 2014.

http://www.who.int/tb/publication/global_report/en/

<http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/haberler/855-24-Mart-I>

<http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/etkinlikler/guncel-istatistikler/869-tb.html>

HIV-Tüberküloz

- HIV/AIDS'te aktif tüberküloz gelişme riski yaklaşık olarak 20 ila 37 kat artmakta
- Latent tüberkülozu olan kişiler, yüksek riskli grup içinde aktif tüberküloz gelişimi açısından majör rezervuar
- HIV infekte kişilerde latent tüberkülozun aktif tüberküloza progresyon gösterme oranı %30 iken, normal popülasyonda bu oran %10 civarında

Souza JM. Biomed Res Int. 2014;2014:294963

Lawn SD. Clin Dev Immunol. 2011;2011

Horsburgh CR Jr. N Engl J Med. 2011 Apr 14;364(15):1441-8

Selwyn PA, N Engl J Med. 1989 Mar 2;320(9):545-50.

TÜBERKÜLOZ-KLİNİK

Pulmoner Tüberküloz

- $CD4 > 200/mm^3$ olduğunda kavite olsun ya da olmasın akciğer infiltrasyonu üst loblarda belirgin
 - Ateş, gece terlemesi, öksürük, hemoptizi
- Tüberküloz granülomu oluşur
- İmmünosüpresyon geliştikçe atipik pulmoner prezentasyon veya tüberküloz plöriti
- Hematojen ve lenfatik yayılım
 - Dissemine infeksiyon
 - Ekstrapulmoner tüberküloz

Dissemine Tüberküloz

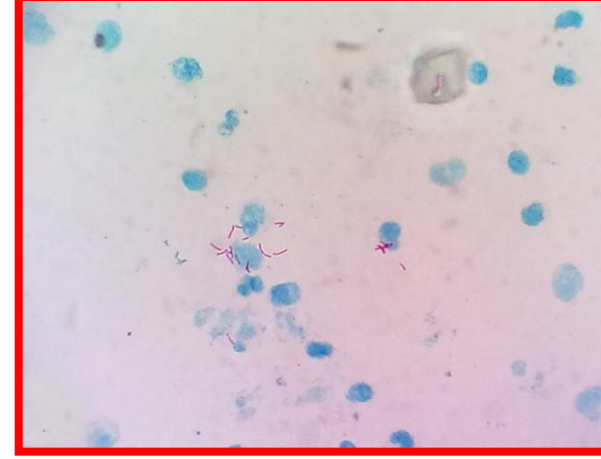
- $CD4 < 200/mm^3$ olduğunda multipl küçük granüler lezyonlar
- Ateş
- Kilo kaybı
- Batında asit, karın ağrısı

Ekstrapulmoner Tüberküloz

- Sıklıkla lenf nodu ve plevra tutulumu
- Ekstratorasik lenf nodları tutulumu %18-22
 - Sıklıkla servikal (%84) ve aksiller (%18)
- 464 ekstrapulmoner tutulumu olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada HIV (+) 199 hasta
 - Dissemine infeksiyon
 - Genitoüriner tutulum-genellikle dissemine infeksiyonla birlikte
 - İntraabdominal tutulum

Jones BE. Am Rev Respir Dis:1993;148(5):1292
Shafer RW. Medicine. 1991;70(6):384

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM



**Farklı günlerde alınmış sabah
balgamı**

Tüberküloz-HIV koinfeksiyonunda smear negatifliği %24-61

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM



- Kültür altın standart
- 4-8 haftada sonuçlanır

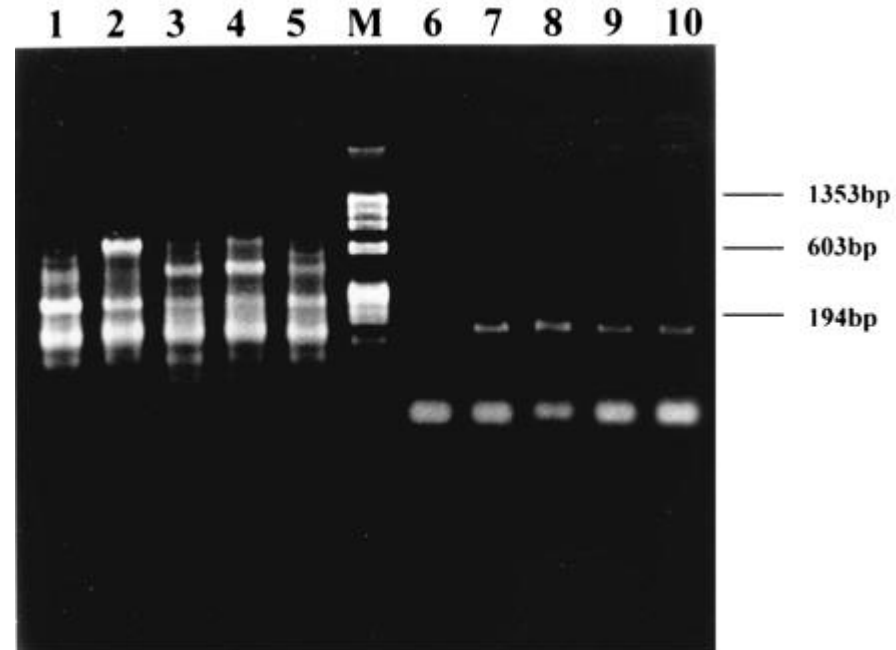
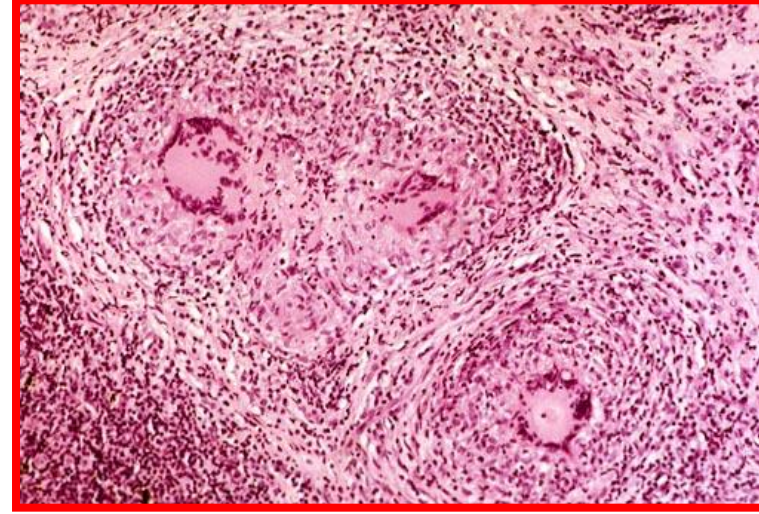
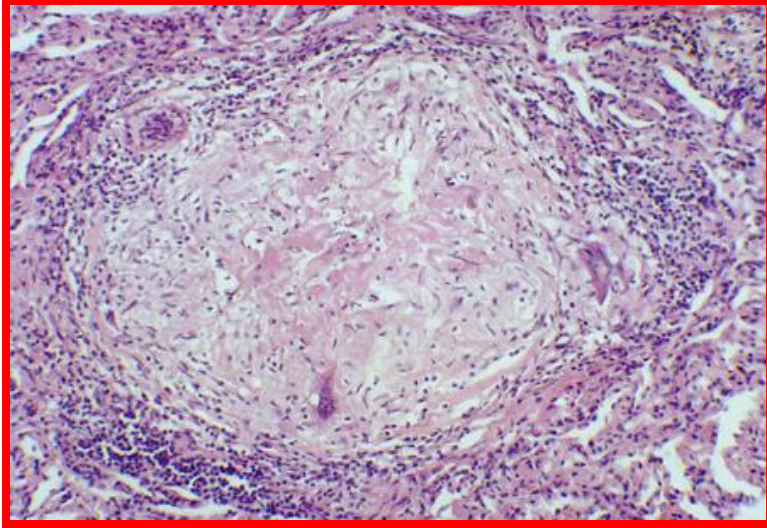
Dissemine
tüberkülozda kan veya
balgam kültürü

Kültürün duyarlılığı %19-96

Kültürün özgüllüğü %100

Rewata L, Acta Med Indones. 2009;41:57
Padmapriyadarsini C, J Med Res. 2011;134:850
Benito N, Eur Respir J 2012;39:730-45
Corbett EL, World Health Organ 2010;88:13

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM



TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM

- Xpert MTB/RIF testi
- Nükleik asid amplifikasyon testi
- DSÖ- 2010 yılında-endemik bölgelerde
- Rifampisin direnci-hızlı sonuç

- Pozitif smear varlığında duyarlılığı yüksek
- Negatif smear varlığında pozitiflik %70 civarında
- Ekstrapulmoner hastalıkta duyarlılık düşük

- İdrar Xpert MTB/RIF testi alternatif
- Özellikle $CD<50/mm^3$ olan hastalarda balgam testi ile birlikte duyarlılık artmakta

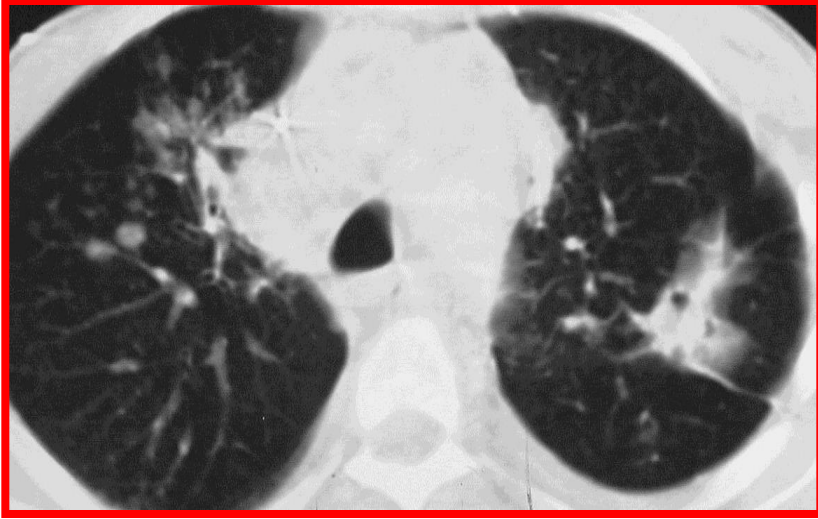
TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM

- **Lipoarabinomannan** mikobakteri hücre duvarında immunomodulator lipid
- İki önemli avantajı vardır
 - HIV/TB koinfeksiyonunda duyarlılığı artmıştır
 - İdrarda saptanır

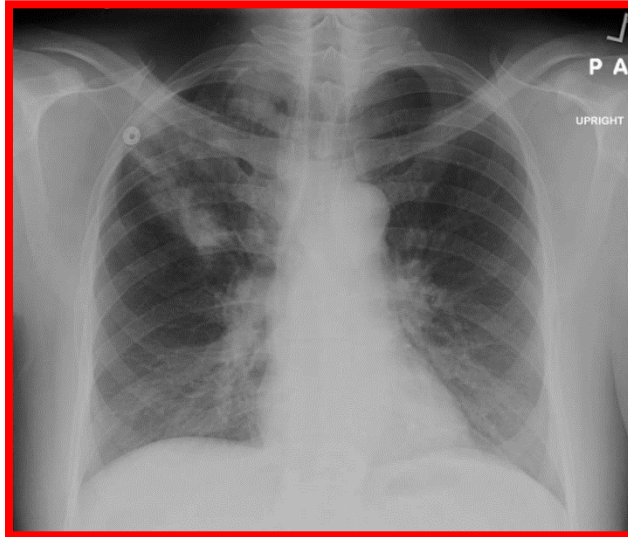
- Özgüllüğü yüksek, duyarlılığı CD sayısına bağlı
 - CD sayısı düştükçe duyarlılığı artmakta
- TB-LAM ve Xpert MTB/RIF testi idrarda birlikte yapıldığında %70 duyarlı

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM

Sol üst lobda kavite



Plevral effüzyon, multipl
mediastinal lenf nodu



Tüberküloz-Tanısal Yaklaşım

- 133 HIV+Tüberkülozlu hastanın Akciğer grafisinin değerlendirmesi;
- Primer tüberküloz tipik görüntü-%36
 - Plevral effüzyon, intratorasik lenfadenopati, orta ve alt zonlarda kavitasyon olmadan konsolidasyon
- Reaktivasyon tüberküloza uygun patern-%29
 - Üst zonların apikal ve posterior konsolidasyon, endobronşial yayılım, bronşektazi
- Miliyer patern-%4
- Tüberküloz için atipik anormallik-%13
 - PCP'yi düşündüren diffüz infiltrasyon
- Minimal değişiklik-%5
- Normal grafi-%14

NRTİ-Rifamisinler

- **Rifampisin standart dozda kullanılabilir**
- **Rifabutin standart dozda kullanılabilir**

NNRTİ-Rifamisinler

- **Rifampisin-Efavirenz**

- **Efavirenzli** tedavi **tercih edilmeli**
- Önceki çalışmalarda özellikle >60 kg kişilerde yüksek doz efavirenz önerisi varken son çalışmalarda standart dozda verilmesi önerilmekte

- **Rifabutin-Efavirenz**

- Rifabutin AUC ↓38%;
- **Rifabutin 450 mg/gün**

Boulle A. JAMA. Aug 6 2008;300(5):530-539.

Lopez-Cortes LF.Clinical pharmacokinetics. 2002;41(9):681-690

Cohen K. Antivir Ther. 2009;14(5):687-695.

Ramachandran G. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(3):863-868.

Proteaz İnhibitörleri-Rifamisinler

- **Rifampisin lopinovir** konsantrasyonunu etkilemekte, **yüksek doz ritonovir** kullanılabilir ancak hepatotoksik yan etki önemli
- Rifabutin lopinovir-ritonovir, atazanavir konsantrasyonlarına az etki etmekte
- Darunavir, fosamprenavir konsantrasyonlarına orta düzeyde etki etmekte
- **Rifabutin 150 mg**

Haas DW. J Acquir Immune Defic Syndr. Mar 1 2009;50(3):290-293.

Schmitt C. Archives of drug information. Mar 2009;2(1):8-16.

<http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf>.

http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf. 108.

Sekar V. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4440-4445.

Ford SL. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(2):534-538

İntegraz İnhibitörleri-Rifampisin

- Raltegravir serum konsantrasyonunu %40-61 azaltmakta
 - Raltegravir AUC ↓ 40%, Cmin ↓ 60%
- **Günde 2 kez 800 mg raltegravir** kullanımı uygun
- Günde 2 kez 400 mg raltegravir tedavisi ile ilgili çalışmalarda efavirenze alternatif kullanılabileceği bildirilmekte
- **Elvitegravir-cobisistat** ile rifampisin kullanımı **önerilmemektedir.**
- **Dolutegravir günde iki kez** kullanılabilir

Pham PA.J Antimicrob Chemother. 2011;66(2):235

Wenning LA. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(7):2852

Grinsztejn B. Infect Dis. 2014;14(6):459

http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm (Accessed on April 20, 2015)

Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Jan;62(1):21-7.

İntegraz İnhibitörleri-Rifabutin

- Raltegravir serum konsantrasyonunu önemli oranda etkilenmemekte
- Raltegravir-rifabutin standart dozda kullanılabilir
- Dolutegravir serum konsantrasyonunu önemli oranda etkilenmemekte-her iki ilaçta standart dozda
- Elvitegravir düzeyini düşürmekte-Rifabutin 150 mg

Brainard DM. J Clin Pharmacol. 2011 Jun;51(6):943-50

http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm

(Accessed on April 20, 2015)

Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Jan;62(1):21-7.

TÜBERKÜLOZ-HIV/AIDS KOİNFEKSİYONA YAKLAŞIM



EACS
EUROPEAN ASSOCIATION OF CLINICAL SPECIALISTS

- $CD4 < 50/mm^3$ ise anti tüberküloz tedaviyi başla ART 2 hafta geciktir
- $CD4 > 50/mm^3$ ise anti tüberküloz tedaviyi başladıktan 8-12 hafta sonraya kadar ART ertelenebilir

- Birinci seçenek ART: Efavirenz+Tenofovir/Emtristabin
Raltegravir+Tenofovir/Emtristabin
- Alternatif:
 - Tenofovir/Emtristabin+PI/r: Rifabutin (150 mg) rifampisin yerine kullanılmalı
 - Tenofovir/Emtristabin+Dolutegravir (2x1): Rifampisinle kullanılabilir

Tüberküloz-Steroid Kullanımı

Kortikosteroid tedavisi SSS ve perikard tutulumlarında önerilmekte

SSS Tutulumu

- Deksametazon 0.3-0.4 mg/kg/gün 2-4 hafta, daha sonra her hafta 0.1 mg/kg'a gelene kadar 0.1 mg/kg azaltarak devam, daha sonra her gün 4 mg, 1 mg/hafta olana kadar-**toplam 12 hafta**

Perikard Tutulumu

- Prednizolon 60 mg/gün, her hafta 10 mg azaltılır
toplam 6 hafta

SON SÖZ

- HIV/AIDS yönetimi zor bir hastalıktır
- Hasta ilk başvuruda farklı fırsatçı enfeksiyonlarla gelebilir
- Birden fazla fırsatçı enfeksiyon bir arada olabilir
- Tedavi yaklaşımları hızla güncellenmektedir

HASTALIK YOKTUR HASTA VARDIR