Özel konakta görülen enfeksiyonlar-1
HIV infekte hasta

Dr. M.Taner Yıldırmak
SBÜ-SB Okmeydanı EAH, İstanbul
Enf. Hast. ve Klinik Mik. Kliniği
2016.11.21-Bursa, Kidok

İLK ZAMANLARDA

BMJ 1987 Nisan

BRITISH MEDICAL JOURNAL VOLUME 294 25 APRIL 1987 1083

ABC of AIDS

MICHAEL W ADLER

DEVELOPMENT OF THE EPIDEMIC

Original names of virus

Human T lymphotropic virus type III (HTLV III)
Lymphadenopathy associated virus (LAV)
AIDS related/associated virus (ARV)

Now

Human immunodeficiency virus (HIV)

The first recognised cases of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) occurred in the summer of 1981 in America. Reports began to appear of *Pneumocystis carinii* pneumonia and Kaposi's sarcoma in young men, whom it was subsequently realised were both homosexual and immunocompromised. Even though the condition became known early on as the acquired immune deficiency syndrome, its cause and modes of transmission were not immediately obvious. The virus now known to cause AIDS in a proportion of those infected was discovered in 1983 and given various names. The internationally accepted term is now the human immunodeficiency virus (HIV). More recently a new variant has been isolated, in patients with west African connections—HIV-II/LAV-II.

Diseases at least moderately indicative of underlying cellular immune deficiency

Protozoa and helminthic	
Cryptosporidiosis	Diarrhoea for >1 month
Isosporiasis	Diarrhoea for >1 month
Pneumocystis carinii pneumonia	
Strongyloidosis	Pneumonia, CNS, or disseminated
Toxoplasmosis	Pneumonia or CNS
Fungal	
Aspergillosis	CNS or disseminated
Candidiasis	Oesophageal or broncho-pulmonary
Cryptococosis	Pulmonary, CNS, or disseminated
Histoplasmosis	Disseminated
Bacterial	
"Atypical" mycobacteriosis	(Species other than tuberculosis or lepra) disseminated
Viral	
Cytomegalovirus	Lung, gut, or CNS
Herpes simplex virus	Severe mucocutaneous disease > 1 month, pulmonary, gut, or disseminated
Progressive multifocal leucoencephalopathy	
Cancer	
Kaposi's sarcoma	No age restriction
Cerebral lymphoma	
Non-Hodgkin's lymphoma	Diffuse, undifferentiated, and of B cell or unknown phenotype
Lymphoreticular malignancy	>3 months after an opportunistic infection
Others	
Chronic lymphoid interstitial pneumonitis in child under 13	

NB Patients are excluded if they are anti-HIV negative and have normal T helper lymphocyte counts and normal T helper: T suppressor ratios.

AIDS was originally defined by the Centers for Disease Control in America as occurring in a person:

(*a*) with a reliably diagnosed disease that is at least moderately indicative of an underlying cellular immune deficiency—for example, Kaposi's sarcoma in a patient aged less than 60 years or an opportunistic infection.

(*b*) who has no known underlying cause of cellular immune deficiency or any other cause of reduced resistance reported to be associated with the disease.

This definition was used for surveillance purposes by most other countries. It was subsequently slightly modified in the light of the discovery of the causal agent and the development of laboratory tests to detect antibody and to include additional serious conditions (listed in the table). A further minor modification to take account of the changing clinical pattern will take place later this year.

Transmission of the virus

Sexual intercourse	—Anal and vaginal
Contaminated needles	—Intravenous drug abusers Needlestick injuries Injections
Mother → child	—In utero —At birth —? Breast milk
Organ/tissue donation	—Semen —Kidneys —Skin, bone marrow, corneas, heart valves, tendons, etc

HIV has been isolated from semen, cervical secretions, lymphocytes, cell free plasma, cerebrospinal fluid, tears, saliva, urine, and breast milk. This does not mean, however, that these fluids all transmit infection since the concentration of virus in them varies considerably. Particularly infectious are semen, blood, and possibly cervical secretions. The commonest mode of transmission of the virus throughout the world is by sexual intercourse. Whether this is anal or vaginal is unimportant. Other methods of transmission are through the receipt of infected blood or blood products and donated organs and semen. Transmission also occurs through the sharing or reuse of contaminated needles by injecting drug abusers or for therapeutic procedures and from mother to child. Transmission from mother to child occurs in utero and also possibly at birth. It is still uncertain whether the virus is transmitted through breast milk; only one case has been recorded of possible infection in this way.

BMJ 1987
Temmuz

ABC of AIDS

IAN V D WELLER

TREATMENT OF INFECTIONS AND ANTIVIRAL AGENTS

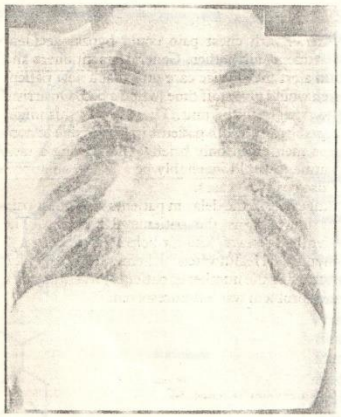
Treatment

— of complicating infections

— of the virus itself

The treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection has been largely limited to the treatment of its complications—namely, the opportunistic tumours and infections. Most of the infections are due to reactivation of latent organisms in the host or in some cases to ubiquitous organisms to which we are continuously exposed. In general the treatment of these infections suppresses rather than eradicates the organisms, so relapse is common when treatment is stopped. The side effects of many of the drugs used do not easily permit the long term treatment that is needed.

Protozoal infections



Pneumocystis carinii pneumonia—High dose intravenous co-trimoxazole for three weeks remains a standard first choice regimen for treating *P carinii* pneumonia, but once fever and symptoms have settled and blood gas values have improved the drug can be given by mouth from the second week. Side effects occur often, typically after seven to 10 days. Folinic acid (15 mg on alternate days) may be used to prevent cytopenia. If side effects are severe co-trimoxazole should be replaced by pentamidine. If possible this should be given by slow intravenous infusion to avoid hypotension and painful intramuscular sterile abscesses. Large controlled studies of prophylaxis have been conducted after first attacks of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Many doctors, however, use low dose co-trimoxazole two to four tablets daily or one tablet of pyrimethamine-sulphadoxine weekly (Fansidar), but sulphonamide sensitivity may be a problem with both these combinations. Monthly intramuscular pentamidine has also been used, and trials of pentamidine in an aerosol preparation are in progress.

Protozoal infections

Infection	*Drug*	*Dose*	*Duration*	*Route*	*Side effects*
Pneumocystis carinii pneumonia	Co-trimoxazole	20 mg/kg/day of trimethoprim	14-21 days	Intravenous then oral	Nausea, fever, rash, marrow suppression
	Pentamidine isethionate	4 mg/kg/day	14-21 days	Intravenous as slow single daily infusion	Hypotension, hypoglycaemia, renal failure, hepatitis, marrow suppression
	Pentamidine mesylate	2·5 mg/kg/day	14-21 days		
Toxoplasmosis	Sulphadiazine	2·4 g daily	Indefinite	Oral	As for sulphonamides
	Pyrimethamine	25 mg daily	Indefinite	Oral	
	Clindamycin	500 mg four times daily	Indefinite	Oral	
Isosporiasis	Co-trimoxazole	2 tablets four times daily	Indefinite	Oral	As for sulphonamides

Drugs 1997

Drugs 1997 Jan; 53 (1): 40-73
0012-6667/97/0001-0040/$34.00/0

© Adis International Limited. All rights reserved.

Drug Treatment of HIV-Related Opportunistic Infections

Michael E. Klepser and *Teresa B. Klepser*

Division of Clinical and Administrative Pharmacy, College of Pharmacy, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

Contents

Summary . . . 40
1. *Pneumocystis carinii* Pneumonia . . . 41
2. Toxoplasmosis . . . 45
3. Cryptococcosis . . . 49
4. Histoplasmosis . . . 53
5. Mycobacteriosis . . . 53
   5.1 *Mycobacterium tuberculosis* . . . 53
   5.2 *Mycobacterium avium* Complex . . . 55
6. Cytomegalovirus . . . 57
7. Coccidioidomycosis . . . 61
8. Isosporiasis . . . 64
9. Candidosis . . . 64
10. Kaposi's Sarcoma . . . 65
11. Herpes Simplex Virus . . . 65
12. Varicella Zoster Virus . . . 67
13. Treatment Recommendations . . . 68

Summary

The AIDS epidemic has led to the emergence of several disease entities which in the pre-AIDS era were rare or seemingly innocuous. Experience of treating these diseases varies. In some instances, such as *Pneumocystis carinii* pneumonia, there is an abundance of published literature to direct our course of action. However, for many of these newly recognised diseases our treatment experience is limited. Furthermore, in many instances, well controlled trials evaluating treatment modalities in the AIDS population are lacking. We have identified 13 disease entities (*P. carinii* pneumonia, toxoplasmosis, cryptococcosis, histoplasmosis, *Mycobacterium* tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex, cytomegalovirus, coccidioidomycosis, isosporiasis, candidosis, Kaposi's sarcoma, herpes simplex virus, and varicella zoster virus) and have reviewed the current literature with regard to their treatment.

Infection with HIV is characterised by a constellation of signs and symptoms; however, none is more striking than the progressive deterioration of host cellular immunity mediated by HIV. CD4+ lymphocytes, a primary component of human cellular immunity, serve as a surrogate marker of disease progression and an indicator of the extent of immunosuppression. As the host immune system wanes, infected individuals

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

Downloaded from http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 1/15/2016

Visit the AIDS*info* website to access the most up-to-date guideline.

Register for e-mail notification of guideline updates at http://aidsinfo.nih.gov/e-news.

Downloaded from http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 1/15/2016

416 sayfa

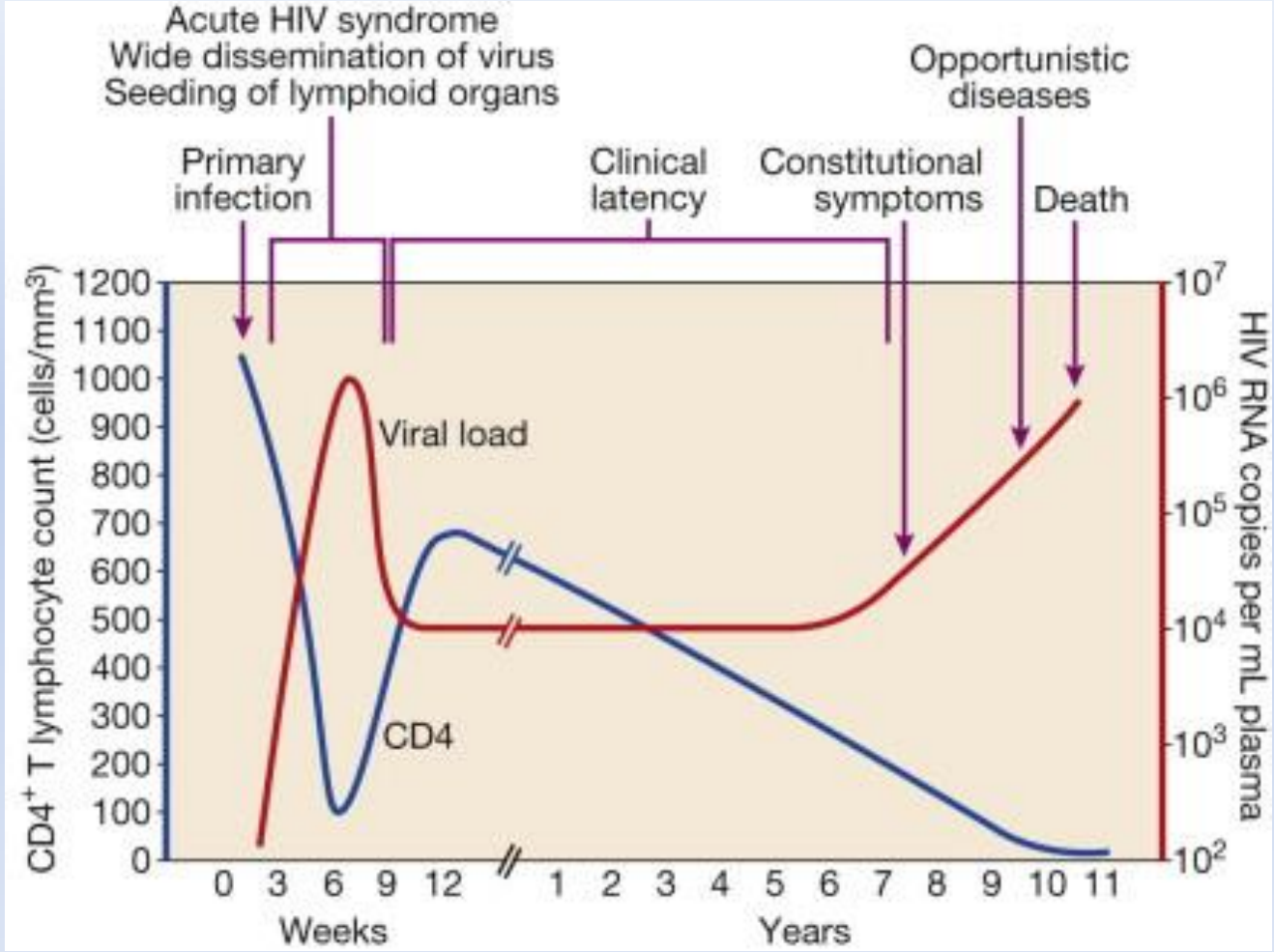
HIV infekte hastada bağışıklık

% CD4

>%28

%14-28

< %14



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

CD4 T hücre sayısının akut kaybı çok derin olabilir !!

Günümüzde..

- Antiretroviral tedavinin (ART) başarısı HIV ile birlikte görülen fırsatçı infeksiyonların azalmasına yol açmıştır
- CD4 sayısından bağımsız olarak erken ART başlanması önemlidir,
- ART'nin sağlayacağı immun düzelmenin yararı geç dönemde saptanan/başvuran hastalar için daha sınırlıdır
- Akut dönemdeki hastaya hemen tedavi başlanması immun kapasitenin korunması için çok değerlidir

Akut evre sınıflaması

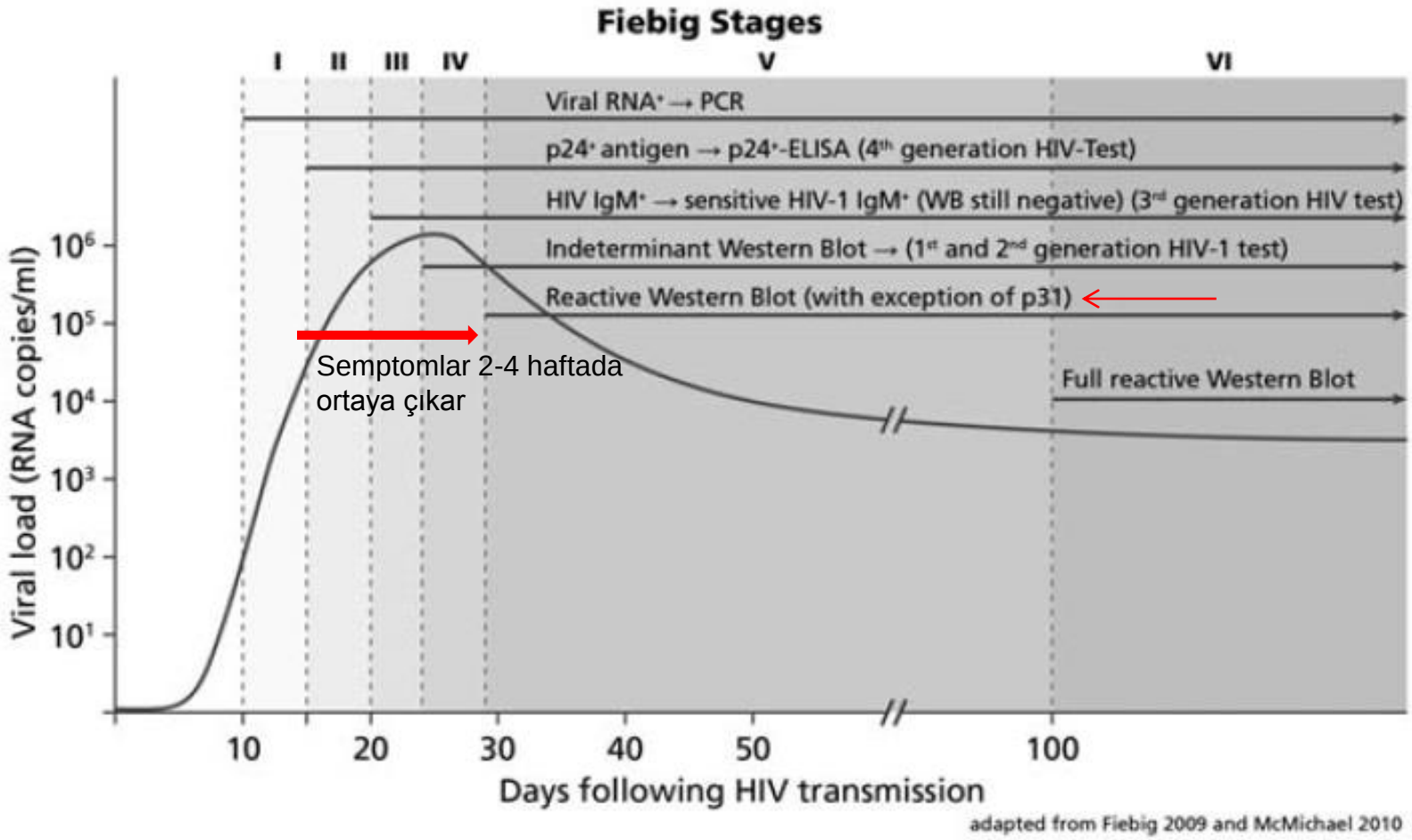


Figure 1: Fiebig stages of acute HIV infection

Bellek CD4 T hücre kaybının % 60-80 i erken infeksiyon döneminde olmaktadır *

CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı

CD4 T hücre sayısı, Fİ'ın kemoprofilaksisinde ve teşhisinde yol gösterir

CD4/CD8 oranı ve CD4 % si CD4 sayısındaki dalgalanmalara göre stabil

Table 3: Classification of HIV disease according to the CDC (1993)

Symptoms/ CD4 T cells	Asymptomatic or acute HIV disease	Symptomatic but not stage A or C	AIDS-defining illness*
>500/µl	A1	B1	C1
200–499/µl	A2	B2	C2
<200/µl	A3	B3	C3

* for AIDS-defining conditions please refer to Table 2

Table 4: Classification of HIV-disease according to the revised classification (2008)

Stage	AIDS-defining illness*	CD4 T cell count
1	None	>500/µl or ≥29%
2	None	200–499/µl or 14–28%
3 (AIDS)	Documented AIDS-defining illness	*or* <200/µl or <14%
unknown	No information available	No information available

* the AIDS-defining illnesses have remained unchanged and are listed in Table 2

Klinik kategori A ve B

Kategori A

- Asemptomatik HIV infeksiyonu
- Akut, semptomatik (primer) HIV infeksiyonu
- Persistan yaygın lenfadenopati

Kategori B

- Basiller anjiomatoz
- Pelvik infeksiyonlar, özellikle fallop tüpleri veya over apseleri
- *Herpes zoster* >1 dermatomu tutan veya tekrarlı
- İdiyopatik trombositopenik purpra (ITP)
- Sistemik semptomlar >1 ay süren ateş veya bir ay süren diyare
- Listerioz
- Oral hairy leukoplakia (OHL)
- Orofarengeal kandidiyaz (oral thrush)
- Vulvovajinal kandidiaz, ya kronik (>1 ay) veya tedavisi zor
- Servikal displazi veya *in situ* karsinoma
- Periferik nöropati

Kategori C
AIDS tanımlayıcı hastalıklar

- Kandidiaz bronş, trakea veya akciğerde
- Kandida özofajiti
- CMV infeksiyonu (KC, dalak, lenf nodu hariç)
- CMV retiniti (görme kaybıyla)
- HIV-ilişkili ensefalopati
- *Herpes simplex* infeksiyonları: kronik ülser (>1 ay); veya bronşit pnömoni, özofajit
- Histoplazmoz, yaygın veya AC dışı
- Isosporiaz, kronik, intestinal, >1 ay
- Kaposi sarcoma
- Koksidioidomikoz, yaygın veya AC dışı
- Kriptokokoz, AC dışı
- Kriptosporidioz, kronik, intestinal, >1 ay
- Lenfoma, Burkitt
- Lenfoma, immunoblastik
- Lenfoma, primary CNS
- *Mycobacterium avium complex veya M. kansasii, yaygın veya AC dışı*
- Mycobacterium, tanımlanamamış veya diğerleri
- *Pneumocystis pneumonia (PCP)*
- Pneumonia, bakteriyel, tekrarlı (>2 kez/yıl)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Salmonella Sepsisi, tekrarlı
- Tüberküloz
- Toksoplazmoz, serebral
- Wasting Syndrome
- Serviks karsinomu, invaziv

*WHO klinik sınıflaması gelir düzeyi düşük/orta ülkeler için düzenlenmiştir ve 4 kategoridir

Yaşın AIDS gelişim hızına etkisi CD4 sayısı,HIV RNA düzeylerine göre

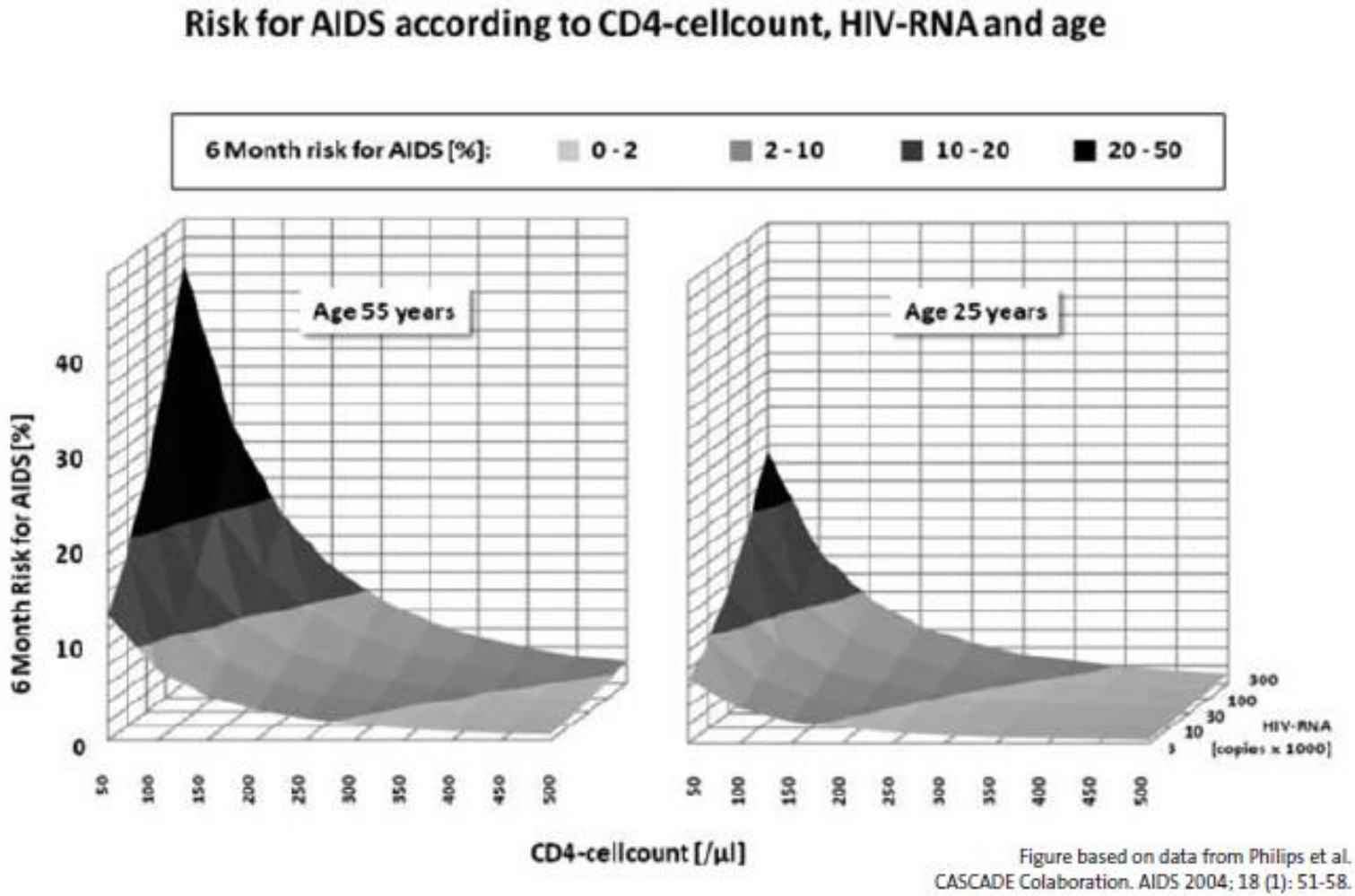
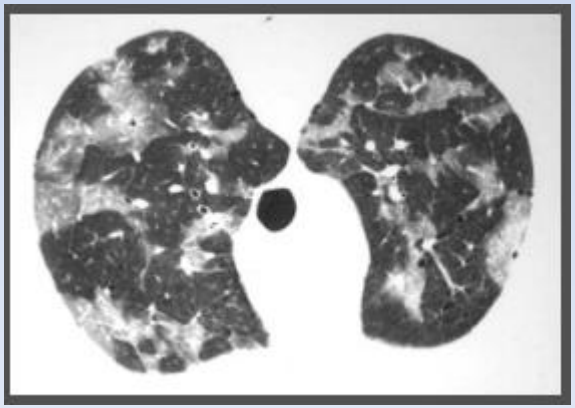


Figure 2: Risk for AIDS according to CD4-cellcount, HIV-RNA and age

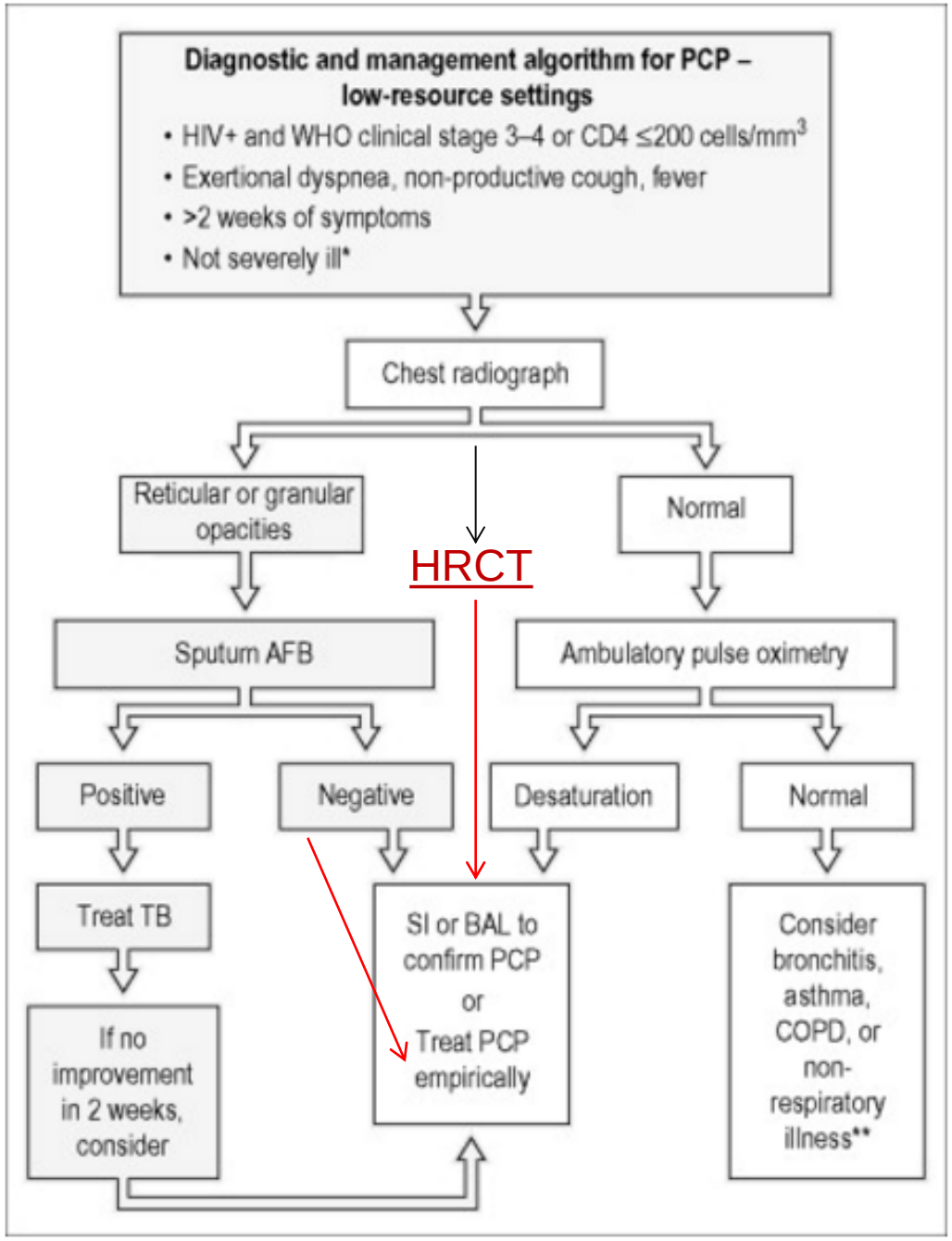
HIV ve PCP

CD4 sayısı <200 olan ve SXT profilaksi almayan nonspesifik tedaviye cevapsız pnömoni hastaları

- Bulgular
  - Kuru öksürük, ateş, dispne,
  - AC dinleme bulgusu NS'dir
- Mikrobiyolojik tanı imkanları kısıtlı
- PA grafi normal olabilir, HRCT veya AC-CT yararlı



HRCT: tipik yama tarzında buzlucam görüntüleri



>39 C, HR>120, RR>30
yürüme zorluğu.. TBC ?

PCP-tedavi

- Standart tedavi 21 gündür
- TMP-SXT ilk seçenek
  - 15-20 mg TMP/kg/günlük doz/iv 3-4 doza bölünür
    - 80mg TMP/ampul
    - Yaklaşık 9-12 ampul/gün (genelde 3x3 ampul/gün)
  - Hafif-orta olgularda 3x2 fort(DS)tbl/gün verilebilir
- Steroid ihtiyacı
  - O^2 saturasyonu <93%, PaO_2 <70 mmHg veya alveolar-arteriel oksijen gradienti >35 mmHg ise
  - Prednizon (veya metilprednizolon eşdeğeri)

    2x40mg /iv/gün 5 gün, takiben 5 gün 40mg/gün/iv, devamı 11 gün 20mg/gün/iv verilir

PCP-komplikasyonlar ve ayırıcı tanı

- Ayırıcı tanı
  - 4-8 günde düzelme olmazsa diğer tanılar akla gelmelidir. Tbc, bakteriyel, fungal..
- Komplikasyonlar
  - Mekanik ventilasyona giren hastalarda mortalite %60’ a kadar çıkabilir
  - PCP de ince duvarlı kistler ve pnömotosel %7 oranında görülür. Pnömotoraks gelişirse tüp drenaj ve operasyon gerekebilir

PCP’de-ART ve profilaksi

- ART tedavi almıyorsa
  - Bir an önce başlanır
- Proflaksi
  - Sekonder proflaksi
    - Tedavi sonrası 1 forte tbl/gün, CD4 3 ay >200 ise kesilebilir
    - Hasta CD4 >200 iken PCP geçirmişse ömür boyu profilaksi
  - Primer profilaksi
    - < 100-200 ise TMP-SXT 1 fort tbl/gün aşırı (haftada 3 gün) , <100 ise (her gün 1 tbl), CD4 6 ay >200 ise kesilebilir
    - Hastada orofarengeal kandidiaz öyküsü varsa primer profilaksi verilir

HIV ve tüberküloz spot bilgiler

- HIV^+ hastaların yıllık tüberküloz olma riski genel toplum riskine göre 3-12 kat fazladır
- TB hastalığı her CD4 düzeyinde görülebilir bağışık yetersizliği arttıkça hastalık riski artar
- CD4 sayısı >350 olanlarda klinik görünümleri bağışıklığı normal olanlarla benzerdir
- Aktif hastalık düşünülmüyorsa ilk başta latent tüberküloz riski yüksek olan hastaların ayırt edilerek reaktivasyonu önlemek için proflaksi verilmesi önemlidir

Latent TB infeksiyonu tanı ve tedavisi

- LTBİ tanımı gereği PPD testi > 5mm olan, klinik ve radyolojik olarak aktif TB düşünülmeyen HIV^+ hastaları ifade eder
- HIV^+ olanlarda CD4 sayısı <200 ise ve LTBİ tedavisi(proflaksi) verilmeyecekse, ART sonrası CD4 sayısı >200 olduğunda PPD tekrarı gerekir
- PPD anerjik olana eğer yakın temaslısında aktif TB yoksa profilaksi verilmez
- LTBİ saptananlara 6-9 ay profilaksi verilir
  - INH 300mg/gün + piridoksin25mg/gün

Tüberküloz ve HIV

- HIV^{+}de TB hastalığı riski artışına yol açan etkenler
  - Düşük CD4 sayısı, geç başvuru, düşük VKİ, anemi, vireminin varlığı, DM
- TB kliniği bağışıkyetmezliğin düzeyine ve tutulan sisteme göre değişir
  - Ateş, halsizlik, gece terlemeleri, kilo kaybı (genel)
  - Pulmoner, miliyer- disemine, akciğer dışı, menenjit vd
- CD4 sayısı <200 olanlarda hızlı ilerleyici sepsis send. ağır sistemik hastalık tablosu daha fazla görülür
- ART başlanan hastada bağışık düzelmeyle birlikte subklinik maskelenmiş TB aktif hale gelebilir

Tüberküloz ve HIV

- Tanı tedavi yaklaşımı HIV^{neg} olanlarla benzerdir, öncelikli hedef tüberkülozdur
- Lab tanısı
  - Radyoloji (atipik bulgular olabilir)
  - Mikroskopi, kültür, direnç testi (Kesin tanı)
  - NA testleri (dokudan PCR istenirse SF ile gönderilmeli)
  - Histopatoloji (atipik bulgular)
  - Lipoararbinomannan idrar tarama testi
    - CD4 sayısı ≤ 100 olan veya bilinmeyen
    - Ağır hastalarda öneriliyor
- Ayırıcı tanıda MAC veya diğer mikobakterilere !

Tüberküloz ve HIV tedavisi

- Ağır olgularda tanı için gerekli materyaller alındıktan sonra gecikmeden amprik tedavi başlanır
  - İlaç yan etkileri ve tedavi yanıtı takip edilir
- Kullandığı veya kullanacağı ART'ye göre TB tedavisi planlanır, standart olarak
  - Dörtlü INH/RIF/PZA/ETM 2 ay + 4-10 ay idame INH/RIF
- TB tedavisi başlanmış naiv hastada IRIS'i azaltmak için gecikmeli ART başlanır
  - CD sayısı ≤ 50 ise 2 hafta içinde
  - Diğer düzeylerde 4-8 haftada ART ye geçilir

Tüberküloz ve HIV tedavisi

TB ilacı	Günlük doz	TDF/FTC yanında seçilecek 3. ARV	Yorum
Rifampisin veya Rifabutin	>50 kg 600mg <50 kg 450mg 150mg/gün 300mg/gün	EFV600 (1x1) RAL400 (2x1-2), DTG50 (2x1) LPV200/r50 (PI) (2x2) DTG50 (1x1), RAL400 (2x1)	<60kg da 600mg/gün EFV >60kg da 800mg/gün EFV Üveit ve nötropeni !!
INH	5mg/kg (300mg)		
ETM	15mg/kg(15-20)	40-55kg/800mg, 56-75kg/1200mg, 76-90kg/1600mg	
PZA	25mg/kg(20-30)	40-55kg/1000mg, 56-75kg/1500mg, 76-90kg/2000mg	

Steroid kullanımı

- MSS infeksiyonu deksametazon 0.3-0.4mg/kg/gün başlanır, azaltarak 3 aya kadar
- Perikard tutulumunda prednizon veya prednizolon 60mg/gün/po, azaltarak 6 hafta

IRIS'de steroid gerekirse

RIF bazlı tedavide 1.5mg/kg/gün 2 hafta sonra azalt 0.75mg/kg/gün 2 hafta

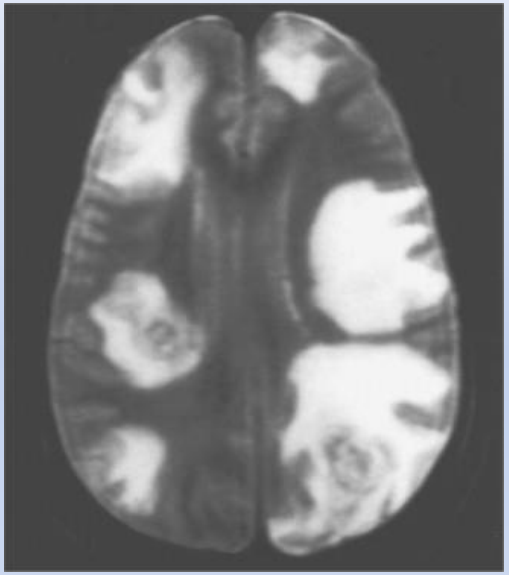
RFB + PI tedavide 1mg /kg/gün 2 hafta sonra azalt 0.5mg/kg/gün 2 hafta

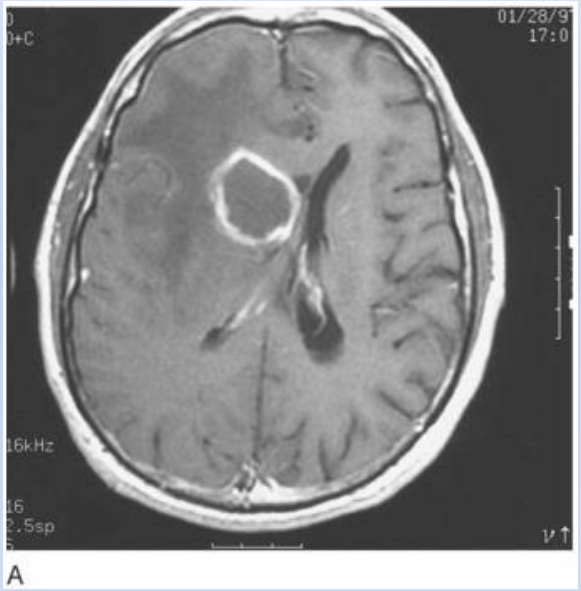
Serebral Toksoplazmoz

- Çoğunlukla latent infeksiyonun reaktivasyonudur
- İlk başvuruda kafa içi kitle/apse şüphesi ile müdahale edilip daha sonra HIV tanısı konuluyor
  - Gereksiz cerrahi girişim veya radyoterapi verilebilir!
  - Tokso-IgG ve anti-HIV bakılmalı !!
- Gecikilmezse medikal tedaviye iyi yanıt alınır
- Tanı serolojik ve radyolojiktir (MRI, nadiren histolojik inceleme gerekir)
- Ayırıcı tanıda MSS lenfoması, mikobakteri, mantar infeksiyonları, apse , PML düşülebilir.

Serebral Toksoplazmoz tanı tedavi korunma

MRI'da multifokal ödemin eşlik ettiği lezyonlar*





MRI Tedavi öncesi

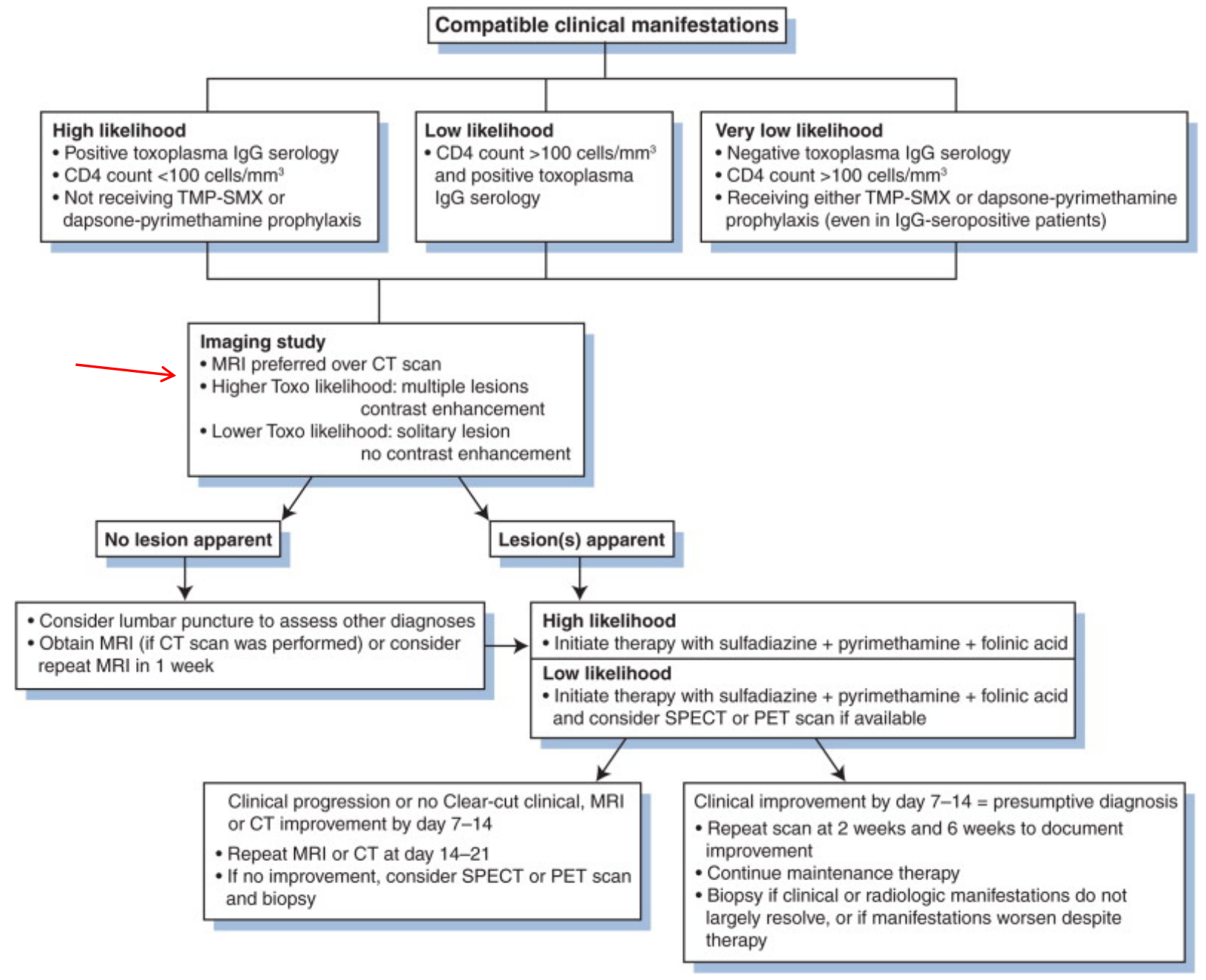
Tedaviden 3hft sonrası

Lenfoma ? Lezyonda thallium-201 SPECT taramasında tutulum yok.. Tokso IgG (+)

PML ? Gri değil beyaz cevheri tutar, kitle etkisi yapmaz, kontrast artışı yoktur

*AIDS Therapy,Third Edition,2008 ClinicalKey erişimli

Toksoplazmik ensefalit şüphesinde yaklaşım algoritması



Serebral Toksoplazmoz tedavi korunma

- Başlangıç tedavisi ≥6 hafta (1. ve 2. seçenekler)
  - Pyrimethamine 200mg yükleme dozunu takiben
  - ≤ 60 kg ise
    - Pyrimethamine 50 mg PO/gün + sulfadiazine 1000 mg PO x4 + leucovorin 10–25 mg PO/gün **(AI)**

1.

  - >60 kg ise
    - Pyrimethamine 75 mg PO daily + sulfadiazine 1500 mg PO q6h + leucovorin 10–25 mg PO gün

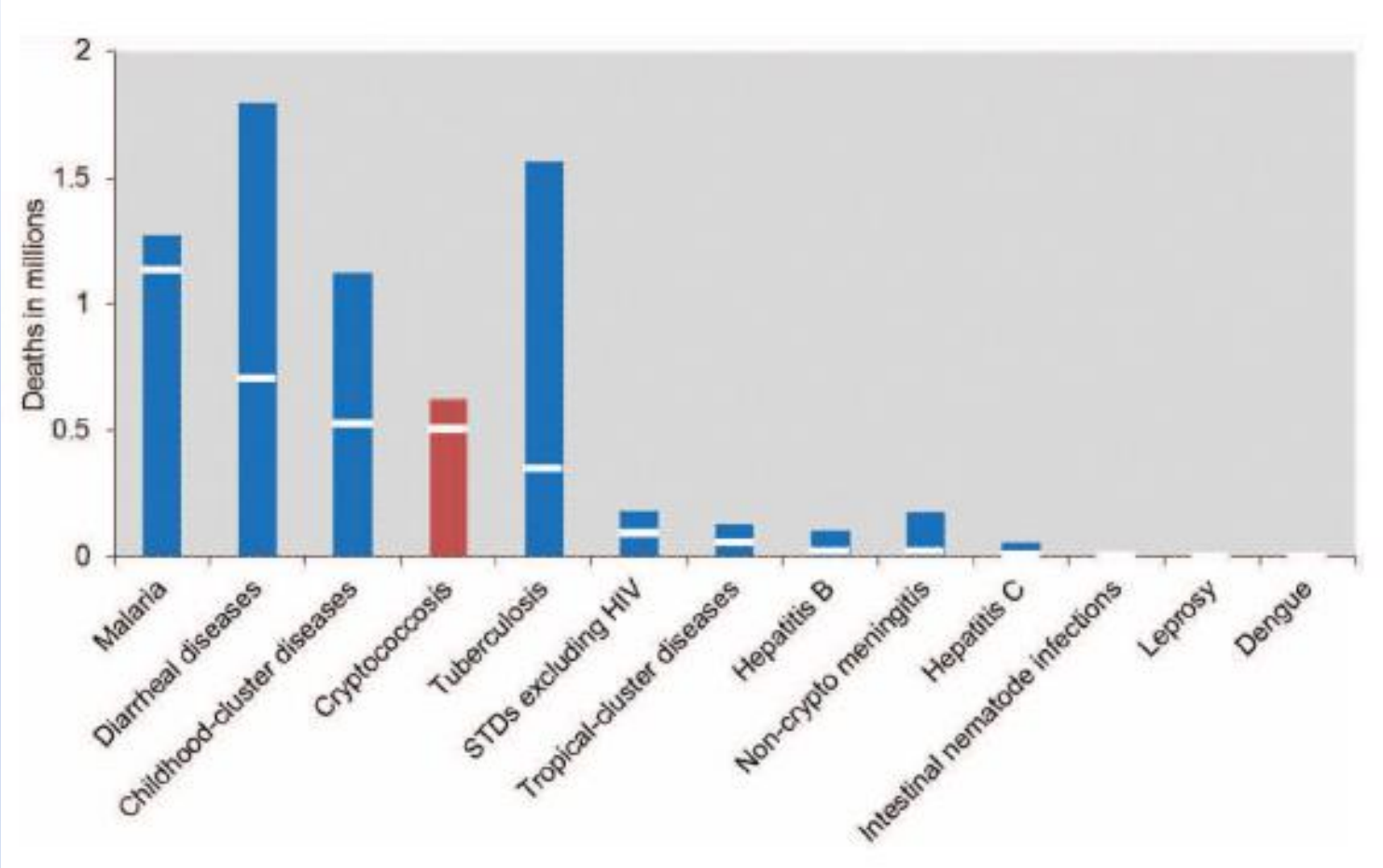
2.

  - Pyrimethamine (leucovorin) + clindamycin 600 mg IV or PO x4 **(AI)** veya
  - TMP-SXT(TMP 5 mg/kg)(IV veya PO) x 2 **(BI)**
- Kronik idame
  - TMP-SXT 2x1 fort tbl **(BIII)**
  - CD4 sayısı >200 süresi >6 ay olursa kesilir.
  - <200 olursa tekrar başlanır

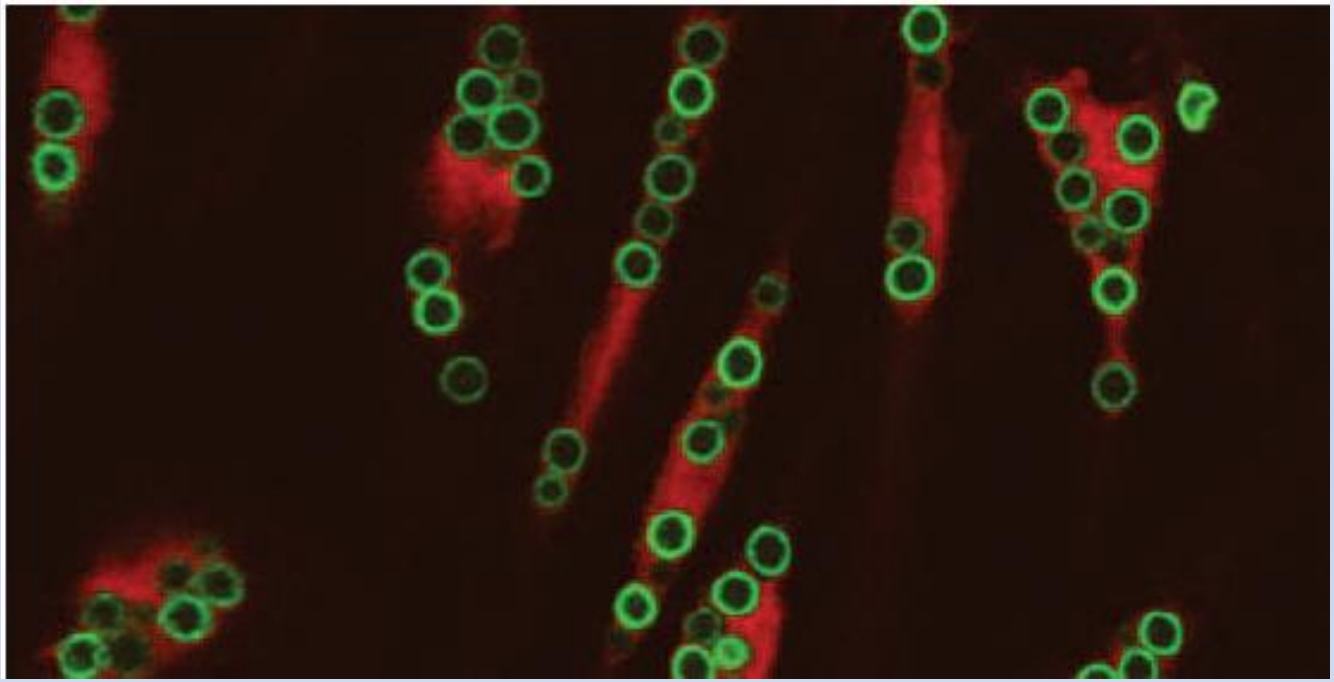
HIV ve kriptokokoz

- Disemine kriptokokoz ileri evre AIDS hastalarında yaşamı tehdit eden en önemli fungal hastalıktır
- Bir çok organ tutulabilir meningoensefalit en sık görülen klinik tablodur
- Kriptokokların 20 den çok türü var, *C.neoformans* başlıca insan patojenidir (*C.gattii* bir diğeri)
  - 34 milyon yıl önce genomları ayrışmış
  - İnsan soyu 2.3-2.4 milyon yıl önce ayrışmış (*Homo* cinsi)
  - İnsansı maymunlar 20 milyon yıl (*Hominidae* ailesi)
- Çevreden kurumuş maya veya spor olarak solunumla vücuda girer (pulmoner makrofajlar!)

İnfeksiyon hastalıklarından dünyada ölüm oranları, beyaz çizgiler Afrika'da görülen kısmı gösteriyor*

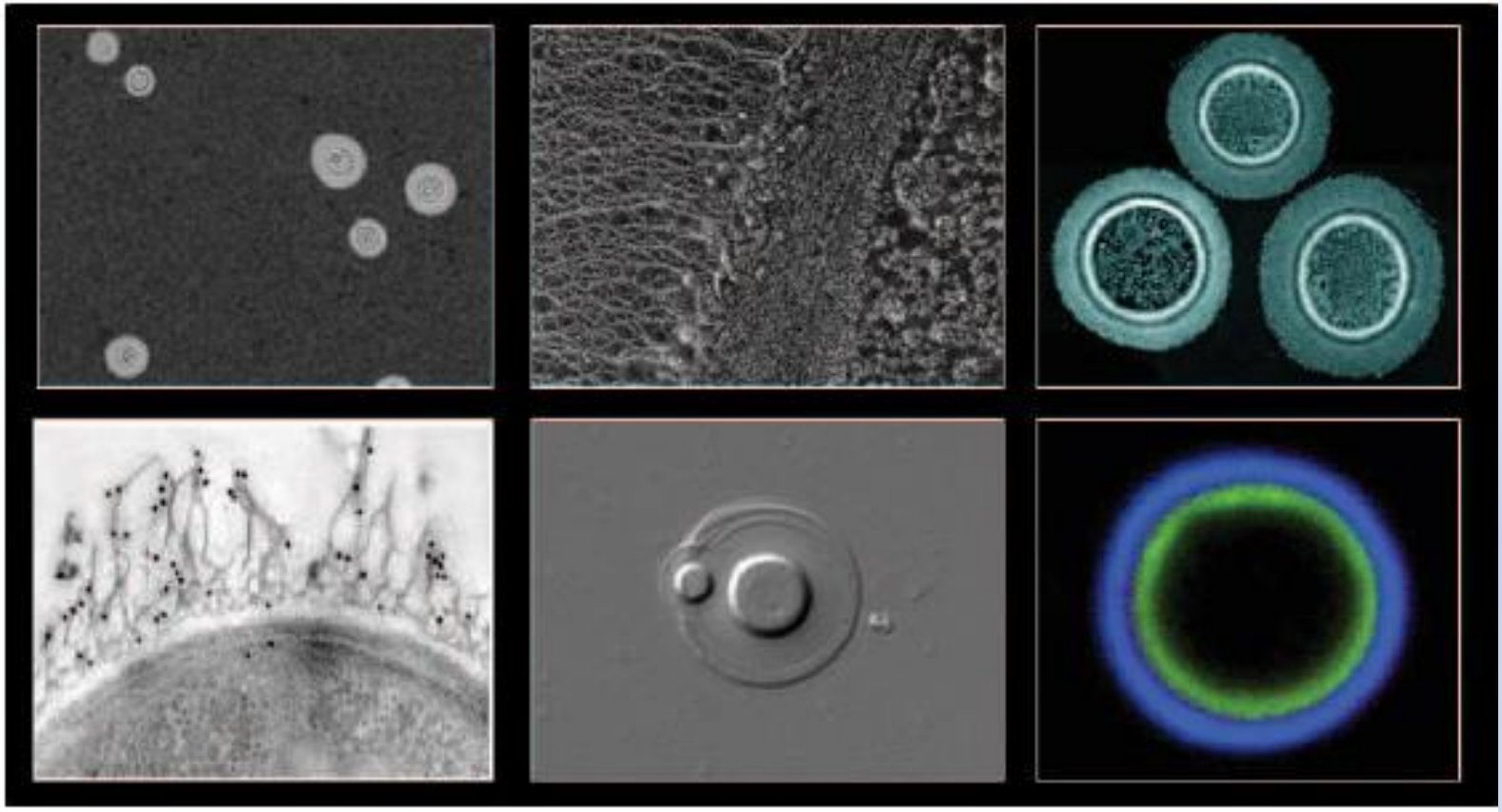


**Cryptococcus neoformans: Historical curiosity to modern* pathogen. *Yeast. 2014 February ; 31(2): 47–60. doi:10.1002/yea.2997.*



İnsan periferik kanında monositler içindeki kriptokoklar hücre sitozolü kırmızı maya kapsülleri yeşil renkte (konfokal mikrograf)

Kapsülü geniş ve hücre duvarı kalın olmasıyla bilinir



Kapsül görüntüleri: <u>üst sıra</u> çini mürekkebi boyama, elektron mikrograf kapsül lifleri, ince kesit üç hücre mikrografı, <u>alt sıra</u> immunelektron mikrograf (altınla konjuge kapsül antikorları bağlanmış), tomurcuklanan hücre, konfokal immunofloresan mikrograf kapsül mavi hücre duvarı yeşil

Primer infeksiyonda ilk tutulan organ akciğerlerdir ve sonra latent halde kalır. İmmun supresyonla aktif hale gelerek MSS'ne tropizm ile öldürücü hastalık yapar

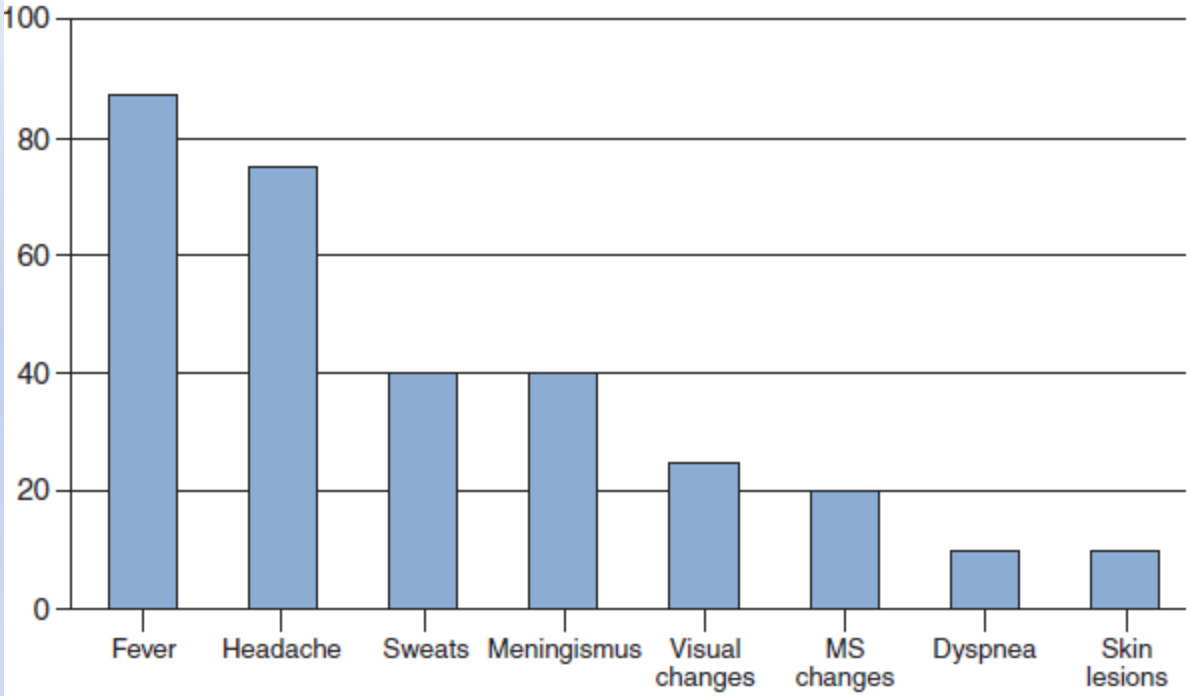


Figure 43-1 ■ Symptoms of cryptococcal meningitis. MS, mental status.

Kriptokok menenjitinde semptomlar subakut ve nonspesifik seyirlidir

Mental durum değişikliği varsa ve mantar yükü çoksa prognoz olumsuzdur

Kriptokok meningoensefalitinde tanı ve tedavi

- Kliniği uyumlu hastada..
- Kranial BT/MRI + gözdibi + LP
- Kan kültürü ve BOS kültüründe kolay ürer
  - BOS bulguları değişkendir, normal bulgular hastalığı dışlamaz
  - Çini mürekkebi boyamada görülür
  - Antijen testi yardımcıdır
  - PCR ve Multipleks PCR istenebilir
  - Besiyerleri SDS, Kanlı Agar, KK sıvı besiyeri
  - AC tutulumu varsa LDH >500 ıu, cilt lezyonlarına !

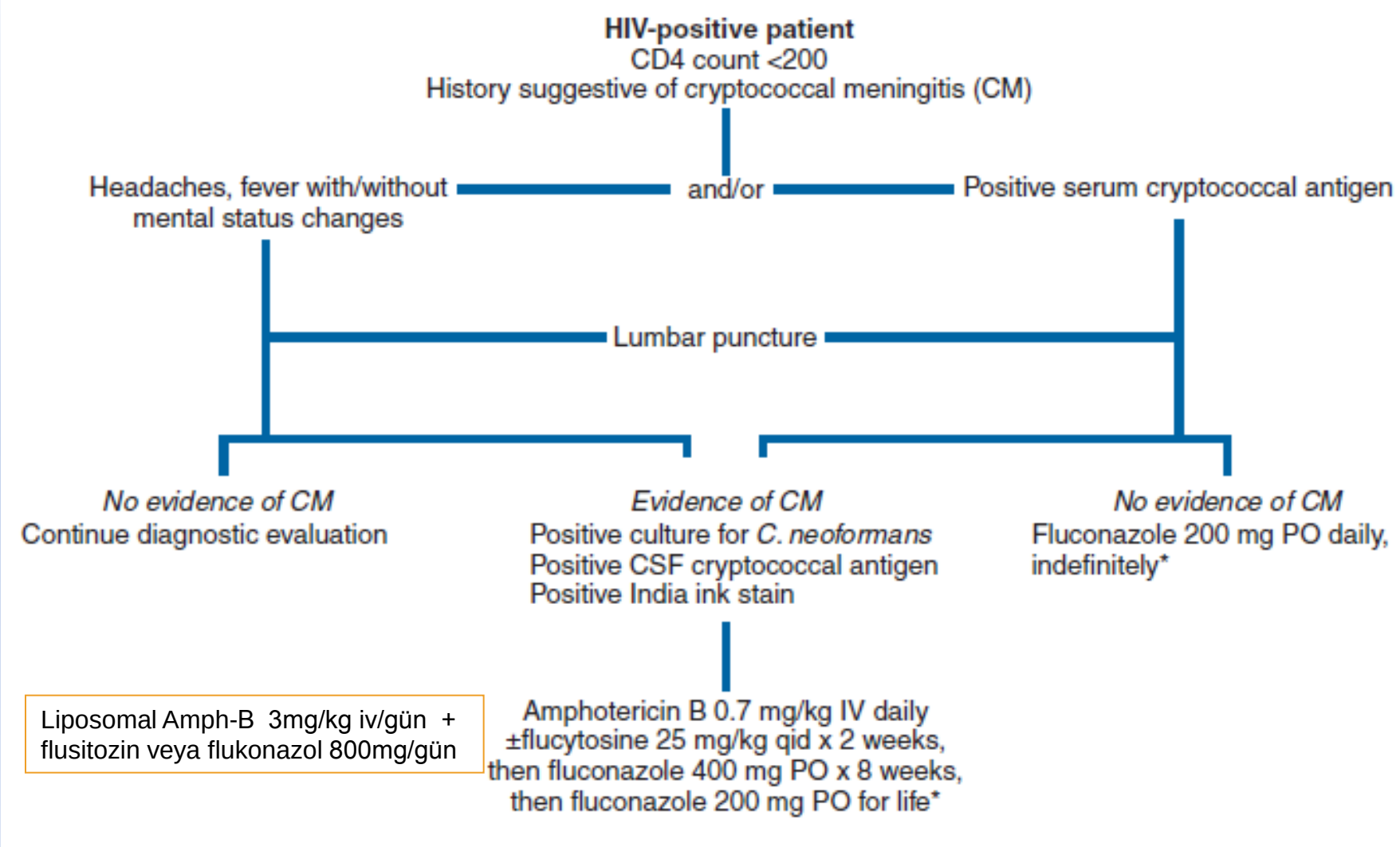
HIV+ hastalarda kan dolaşımı infeksiyonları etkenlerinin dağılımı

Causative Agent	Mean frequence % (range)	Setting of transmission %		Mean number of CD4+ (% of patients)		Outcome (mean crude mortality %)
		Community	Nosocomial	Any	<200	
Bacteria						
S. aureus	12 (2-28)	67	33	N.A.	N.A.	12
CONS	7 (0-26)	59	41	N.A.	N.A.	10
S. pneumoniae	13 (0-43)	77	23	41	59	9
NTS	15 (0-46)	80	20	30	70	34
E.coli	8 (0- 31)	65	35	N.A.	N.A.	15
P.aeruginosa	6 (0-30)	50	50	N.A.	N.A.	32
Others	24 (10-60)					
Total Bacteria	70 (16-100)					20
Mycobcateria						
M. tuberculosis	17 (0-54)	100	0	0	100	48
NTM	6 (0-17)	100	0	0	100	
Total Mycobacteria	20 (0-63)					48
Fungi						
Criptpcoccus spp	5 (0-21)	89	11	N.A.	N.A.	26
Candida spp	1 (0-3)	23	77	26	84	41
Total fungi	10 (0-44)					35
Total		78	22	5	95	30 (12-68)

Note. CONS: coagulase negative staphylococci; NTS: non typhoidal salmonella; NTM: non tubercular mycobacteria; N.A.: not available.

Bloodstream infections in HIV-infected patients.VIRULENCE, 2016, VOL. 7, NO. 3, 320–328
http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1158359

Kritokokal menenjit tanı ve tedavi algoritması



Liposomal Amph-B 3mg/kg iv/gün + flusitozin veya flukonazol 800mg/gün

* CD4 sayısı >100-200 ve süresi > 6ay ise profilaksi kesilebilir

*AIDS Therapy,Third Edition,2008, ClinicalKey erişimli

Kritokokal menenjitde tedavi basamakları

Basamak	İlaç ve doz	süre	yorum
İndüksiyon	Lip. Amp-B 3-4 mg/kg/gün/iv + flusitozin 4x25mg/kg/gün/po veya flukonazol 800mg/po-iv/gün	14 gün	BOS kontrolde üreme yoksa 2. basamağa geç, Nefrotoksiteye !!
Konsolidasyon	Flukonazol 1x800 mg/gün/po 1. gün 1x400 mg/gün/po sonra	8 hft	BOS basıncı <20mm Hg ½ başlangıç değeri ise 3. basamağa geç
Profilaksi/idame	Flukonazol 1x200 mg/po/gün	12 ay	CD4 sayısı >100 süresi 3-6 ay ise kesilebilir !
ART 5 hafta sonra başlanır			
IRIS gelişirse steroid eklenir			
Pre-emtiv tedavi : kanda antijen (+) BOS da temiz ise flukonazol, 800mg 2hf + 400mg 8hf			

CMV retiniti ve HIV

- Hastalık genelde latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucunda CD4 sayısı <50 olanlarda ortaya çıkar
- CMV IgG (+) dir, kanda CMV PCR(+) beklenir
- CD4 sayısı >100 ise tanı şüphelidir (HSV, VZV, Sy,Toks)?
- Hastada şikayeti görme keskinliği azalması, görme alanı kaybı veya göz önünde hareketli yeni artefaktlar olabilir
- Deneyimli bir göz uzmanı retina muayenesi ile tanı konur, karasız kalınırsa hasta amprik tedavi ile üst merkeze gönderilmelidir

CMV retiniti ve HIV

- Tedavi edilmezse tek taraflı hastalık her iki göze yayılarak körlüğe yol açar
- Başta haftalık fundoskopik takip yapılır
- İndüksiyon tedavisi 21 gün
  - Gansiklovir , 2 x 5 mg/kg /gün/iv (ağır olgular) ± göz içi implantı
  - Valgansiklovir tbl 450 mg (2 x 2tbl/gün/po, tok)
  - Fosckarnet iv, sidofovir iv etkindir
- İdame/sekonder profilaksi
  - Valgansiklovir tbl 450 mg , Valcyte® (1x2 tb/gün/po, tok)
  - İdame CD4 sayısı > 100-150 ve süresi > 6 ay ise kesilir
- ART hemen başlanır, gerekirse steroid verilir
- Rutin primer profilaksi önerilmez.

HIV ve Sifiliz

- HIV^+ hastalarda Sy bulaş olasılığı yüksektir
- Sy varlığı diğer CYBH'lar gibi HIV bulaşını artırır
- Reenfeksiyon mümkündür partner tanı tedavisi önemlidir
- Sifiliz evreleri ve yaklaşık süreleri
  - Primer (1ay)
  - Sekonder (>1 <6 ay)
  - Latent <1 yıl ve >1 yıl

  En çok bu evrelerde karşılaşıyoruz
  - Tersiyer (KVS ve gummöz) 10 yıl

Nörosifiliz (her evrede görülebilir)

Syphilis (Last updated December 17, 2015; last reviewed December 17, 2015)

Sifiliz lab. tanısı ve tedavisi

- Siflizin(Sy) HIV^{+} hastalardaki kliniği çoğunlukla HIV ^{negatif} hastalarla benzerdir
- Lab. tanı nontreponemal (RPR/VDRL*) ve treponemal testler(TPHA) ile serolojiktir
  - RPR +/ TPHA+
- RPR titresinin saptanması tedavi yanıtının takibinde önemlidir. Sy tedavisi verilen hastalarda RPR titresi 3,6,9,12 ve24. ay bakılır
- VDRL ^{negatif} bulunan HIV hastalarında risk durumuna göre 6-12 ayda bir test tekrarlanır

Nörosifiliz tanısı

- Her evrede şu semptomlarla fark edilebilir
  - Kranial sinir tutulumları
  - İşitme ve görme bozukluğu
  - Menenjit, inme
  - Mental durumda akut veya kronik değişimler
  - Vibrasyon(derin duyu) hissinde azalma
- Normal bireyleden farklı olarak üveit ve menenjit daha sık olabilir
- HIV^+ bireyde erken sifilizde daha sık bulgu olarak oküler tutulumun yüksek olduğu belirtiliyor

Nörosifiliz tanısı

- *Klinik bulguları olan hastalarda* LP endikedir
  - BOS bulguları olmalı
    - Mononükleer hücre artışı (6-200 hücre/mm3)
    - Protein artışı
  - BOS-VDRL pozitif olmalıdır
    - Negatifse BOS FTA-ABS düşünülebilir (spesifitesi düşük)
    - RPR kullanılmaz
- Hastada başlangıçta sadece RPR titresi 1/≥32 diyerek klinik bulgu olmaksızın LP önerilmiyor
- Ancak latent Sy tedavi yanıtı izlerken serolojik gerileme olmadıysa reinfeksiyon veya nörosifilizi ekarte etmek amacıyla LP yapılabilir. (BOS normalse 3x 2.4 /im/haftada)

Sifiliz tedavisi

- Erken dönem (primer,sekonder, erken latent)
  - Benzathine penicillin G 2.4 million U IM, 1 doz
  - Alternatif Doxycycline 100 mg 2x1/PO, 14 gün
- Geç dönem(tersiyer ve gummöz de dahil) >1 yıl
  - Benzathine penicillin G 2.4 million U/IM/haftada bir, 3 kere
- Nörosifiliz
  - Penisilin G, 18–24 milyon U/gün, 6x3–4 milyon U, IV/gün infüzyonla, 10-14 gün
    - Sonra haftada bir 2.4 benzatin pen.haftada bir x 3 kez (CIII)
  - Oküler sifiliz varsa BOS normal olsa da nörosifiliz gibi tedavi edilir

Sifiliz partner tedavisi

- Cinsel eşi sifiliz tanısı alan(primer, sekonder veya erken latent) kişi primer sifiliz geçirir.. Hastayla cinsel teması..
  - 3 ay içinde olmuşsa primer gibi (1x2.4/im tek doz)
    - Serolojisi negatif olsa da
  - >3 ay olmuşsa sekonder gibi(1x2.4/hafta 3 kez)
    - Serolojik test sonuçları yoksa veya test için gelmiyorsa da

HIV ve AŞILAR

Immunization Schedule for Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected Adults

Vaccine ↓ Indication →	HIV Infection CD4+ T lymphocyte count <200 cells/μL	HIV Infection CD4+ T lymphocyte count ≥200 cells/μL
Influenza *	1 dose IIV† annually	
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) *	Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 yrs	
Varicella *	Contraindicated	2 doses
Human papillomavirus (HPV) Female *	3 doses through age 26 yrs	
Human papillomavirus (HPV) Male *	3 doses through age 26 yrs	
Zoster	Contraindicated	
Measles, mumps, rubella (MMR) *	Contraindicated	1 or 2 doses
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)	1 dose followed by a booster at 5 years	
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13) *	1 dose	
Meningococcal *	1 or more doses	
Hepatitis A *	2 doses	
Hepatitis B *	3 doses	

Aşıyla önlenebilen Fİ lar

Patojen	Aşı endikasyonu	Birincil aşı tercihi*	Diğer seçenek
Streptococcus pneumoniae	• Hiç aşılanmamış ise CD4 düzeyinde bakılmaksızın • takiben ikinci aşı CD4 sayısı >200 ise CD4 sayısı <200 ise yapılır	**PCV13** 0,5 ml/im yapılır **+** **PPV23** 0,5 ml/ sc,im aşısı ***8 hafta sonra*** CD4 sayısı >200 olana kadar beklenebilir	**PPV23** 0,5 ml /sc,im
	• **PPV23** aşılı ise	**+ PCV13** ***1 yıl*** *sonra* yapılır	
	• Tekrar aşılama	İlk PPV23 üzerinden ≥5 yıl geçmişse tekrar rapel yapılır	
İnfluenza A/B virus	• Tüm HIV+ hastalar	Her yıl mevsimsel inaktif aşı	

* **PCV13:** pnömokal konjuge aşı-13 tip içerir, **PPV23:** pnömokokal polisakkarit aşı-23 tip içerir

Bazı fırsatçı infeksiyonların tedavisi sırasında ART tedavi zamanlaması

Fırsatçı infeksiyon	**ART başlama zamanı**
• Kriptosporidiyozis • Mikrosporidiyozis • PML	ART başlangıç tedavisinin bileşenidir gecikmeden başlanır
• PCP • MAC • Toksoplazmozis	Fİ tedavisi sırasında yaklaşık 2 hafta içinde ART başlanır
Tüberküloz	• CD4 hücre sayısı < 50 ise TB tedavisinden iki hafta sonra • CD4 hücre sayısı >50 ise TB tedavisinden 8-12 hafta sonra ART
Kriptokok menenjitinde	Fİ tedavisinden yaklaşık 5 hafta sonra ART başlanır

HIV ve diğer infeksiyonlar

- Anlatılanlar
  - PCP
  - TBC
  - Toksopazma ensefaliti
  - Kriptokok menenjiti
  - CMV retiniti
  - Sifiliz
- Anlatılmayanlar
  - VZV
  - HSV
  - Bartonelloz
  - MAC
  - HPV
  - HBV
  - HCV
  - CYBH
  - Kandidiyaz
  - Histoplazmoz
  - Koksidioidomikoz
  - İsosporiaz

HIV+ hasta takibinde doğru yolu/yöntemi bulmak,az hata yapmak için okuma önerileri

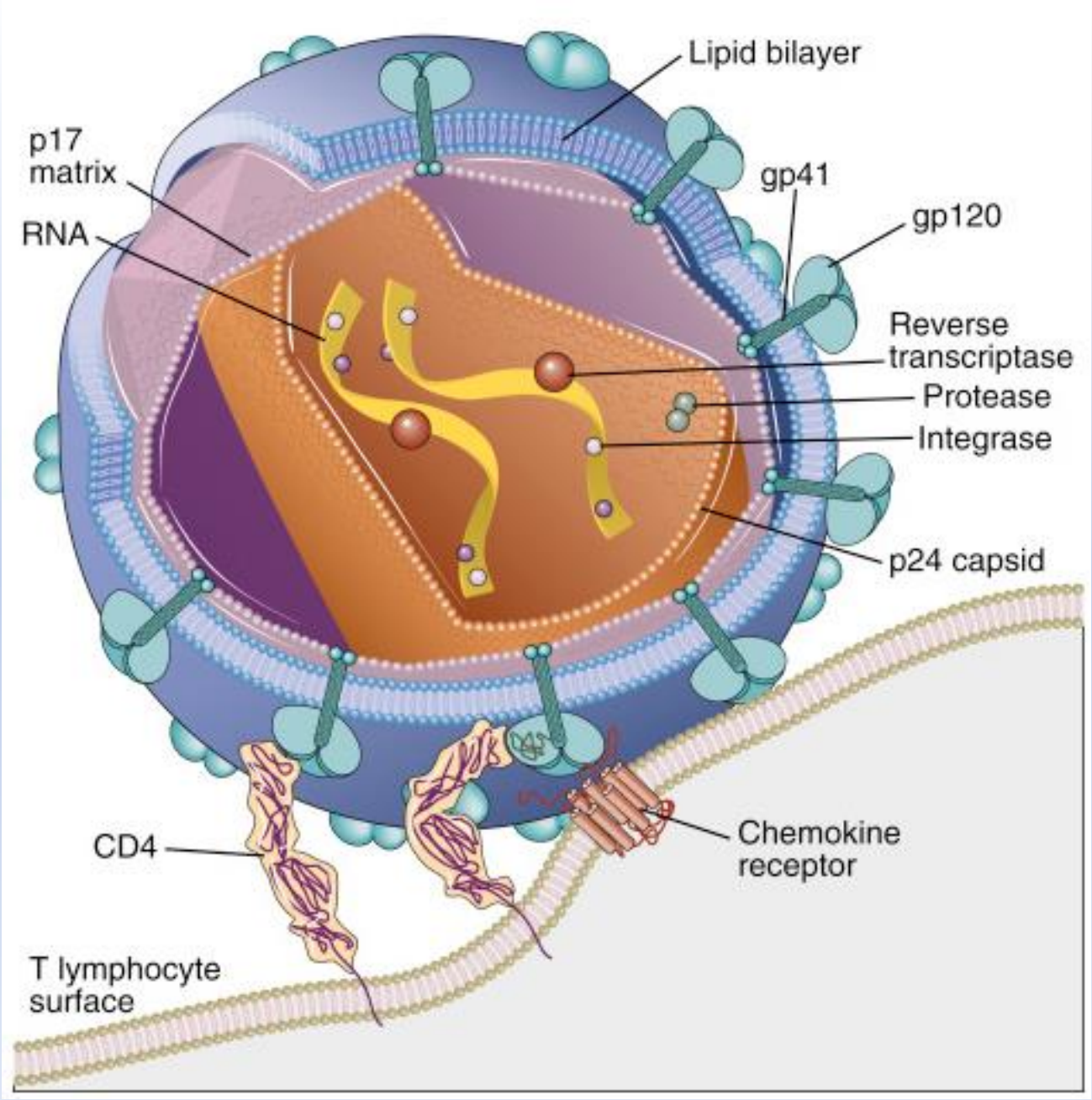
- Bilgiler hızla değişiyor ve artıyor, ancak bilgiye ulaşmak da o derece kolaylaşıyor
- Kılavuzlar
  - DHHS, EACS, SB vs
  - UpToDate, Medscape vs
  - https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0
- Kitaplar
  - HIV 2015/2016 Hoffmann/Rockstroh -765 sayfa (https://hivbook.com/) açık erişim
  - ClinicalKey (kurumsal erişim+ev+cep)
    - AIDS Therapy (2008), Mandell (2015), HIV AIDS Medicine Sande's(2013) vs
- Dergiler
  - Makaleler reviewlar, meta analizler vs
- Kurs, simpozyum ve kongreler

+
Deneyim
+
Güncelleme

Bunun kolay bir yolu yok !

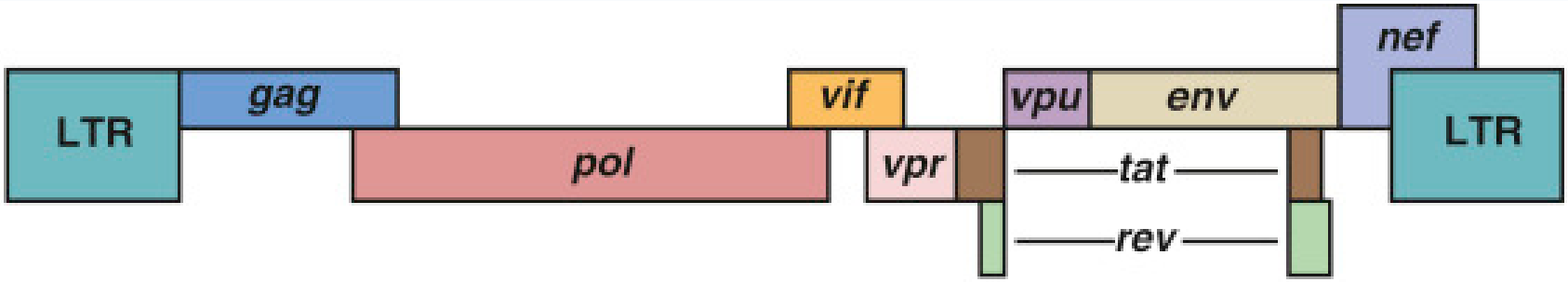
http://www.klimik.org.tr/calisma-gruplari/hivaids-calisma-grubu/yararli-linkler/

Bilim kovalıyor



HIV kaçıyor

HIV 1'in yapısı



LTR	Transcription of viral genome; integration of viral DNA into host cell genome; binding site for host transcription factors
gag	Nucleocapsid core and matrix proteins
pol	Reverse transcriptase, protease, integrase, and ribonuclease
env	Viral coat proteins (gp120 and gp41)
vif	Overcomes inhibitory effect of host cell enzyme (APOBEC3G), promotes viral replication
vpr	Increases viral replication; promotes HIV infection of macrophages; blocks cell cycle progression
tat	Required for elongation of viral transcripts
rev	Promotes nuclear export of incompletely spliced viral RNAs
vpu	Downregulates host cell CD4 expression; enhances release of virus from cells; counteracts host restriction factor tetherin
nef	Downregulates host cell CD4 and class I MHC expression; enhances intracellular signaling to facilitate viral replication

HIV-1genomu

1964’de 6 genin bir araya gelip kurduğu folk müzik grubu (1963-1980

Ateş böceği ….kovaladıkça kaçan, ateş böceğimmisin?