

AKCİĞER İNFEKSİYONLARI VE HIV

DR. NURİYE TAŞDELEN FİŞGİN

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

OLGU

- 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

- 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

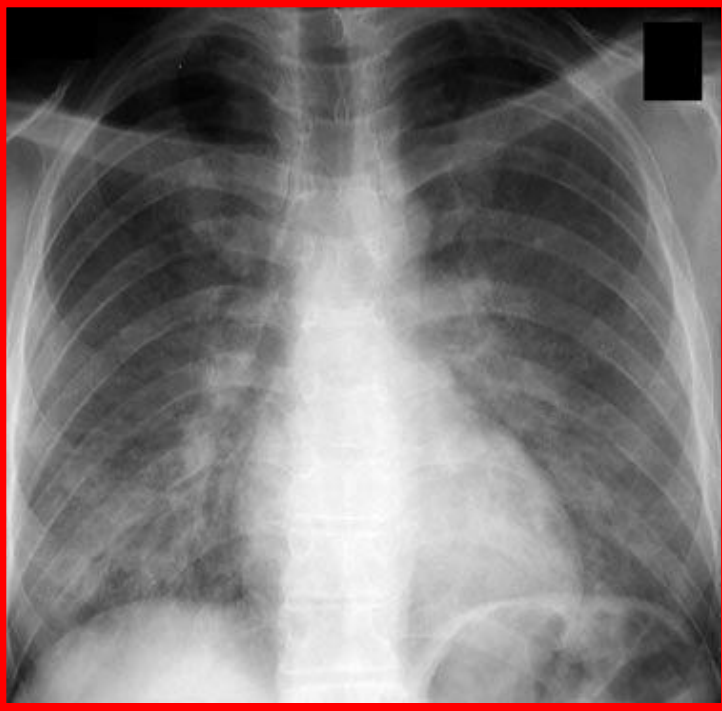
- Vücut ısı: **38.4°C**, Nabız: **108/dk**, TA: **110/70**, SS: **30/dk**
- Fizik muayenede;
 - Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, dispne mevcut, oryante, koopere
 - Baş-boyun: Her iki ön servikalde **1-1.5 cm boyutunda LAP**
 - KVS: **Kalp taşikardik**, ek ses ve üfürüm yok
 - SS: Her iki akciğerde 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-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: Aneljik

OLGU

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



OLGU-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-POZİTİF BULGULAR

- Ateş, taşikardi, takipne
- Genel durum orta, her iki ön servikalde 1-1.5 cm boyutunda LAP, her iki akciğerde orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmış, yer yer raller mevcut, karaciğer 1 cm ele geliyor,
- Pansitopeni, sedimentasyon ve CRP yüksekliği
- AST, ALT, GGT, LDH yüksekliği
- CD4: 40/mm³ (%10), viral yük: 1 890 000 kopya/mL
- Her iki akciğerde bazallerde daha belirgin olmak üzere düzensiz yaygın buzlu cam dansiteleri

Bundan sonra ne yapalım?

REVIEW

Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century

N. Benito*, A. Moreno#, J.M. Miro# and A. Torres^{†,+}

Etyolojik ajanlar	İnsidans (Pulmoner infiltrasyon)
<u>Bakteriyel pnömoni</u>	İnfeksiyon etkenleri içinde %60
➤ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakteriyel pnömonilerin %70'i
➤ <i>Haemophilus influenzae</i>	Bakteriyel pnömonilerin %10'u
➤ <i>Staphylococcus aureus</i>	Bakteriyel pnömonilerin %9'u
<u>PCP</u>	İnfeksiyon etkenleri içinde %20
<u>Mikobakteriler</u>	İnfeksiyon etkenleri içinde %18
➤ <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Mikobakterilerin %80'i
➤ <i>Mycobacterium kansasii</i> , MAC	Mikobakterilerin %20'si
<u>Virüsler</u> (CMV, influenza, Parainfluenza, RSV)	İnfeksiyon etkenleri içinde %5
<u>Mantarlar</u> (<i>Cryptococcus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>)	İnfeksiyon etkenleri içinde %2
<u>Parazitler</u> (<i>Toxoplasma gondii</i>)	İnfeksiyon etkenleri içinde %0.5

REVIEW

Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century

N. Benito*, A. Moreno#, J.M. Miro# and A. Torres^{†,‡}

PA akciğer grafisi yada CT anormallikleri	Akut veya subakut başlangıç	Kronik başlangıç
Fokal konsolidasyon	Herhangi bir mo, özellikle piyogenik bakteri Legionella infeksiyonu	Mikobakteri infeksiyonları Nocardiosis Fungal infeksiyonlar
Diffüz interstisyel infiltrasyon	PCP Bakteriyel infeksiyonlar İnfluenza CMV	Mikobakteri infeksiyonları Kriptokok infeksiyonlar Tokso plazmozis CMV
Nodul	Tüberküloz Kriptokok infeksiyonları	Nocardiosis Fungal infeksiyonlar
Adenopati	Tüberküloz	Mikobakteri infeksiyonları Endemik fungal infeksiyonlar

REVIEW

Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century

N. Benito*, A. Moreno#, J.M. Miro# and A. Torres^{†,‡,+}

PA akciğer grafisi yada CT anormallikleri	Akut veya subakut başlangıç	Kronik başlangıç
Kaviter infiltrasyon	Tüberküloz Fungal infeksiyonlar Anaerob infeksiyonlar <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Legionella infeksiyonu	Mikobakteri infeksiyonları Nocardiosis Fungal infeksiyonlar <i>Rhodococcus equi</i>
Plevral effüzyon	Piyojenik bakteri infeksiyonu Fungal infeksiyonlar Tüberküloz	Fungal infeksiyonlar Nocardiosis
Pnömotoraks	PCP	

OLGU

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

- Balgamda DFA *P.jiroveci*: Pozitif

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

OLGU

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

PCP-TANISAL YAKLAŞIM-Klinik Bulgular

- İlerleyici dispne
- Ateş
- Kuru öksürük
- Günler haftalar içinde bulgularda 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

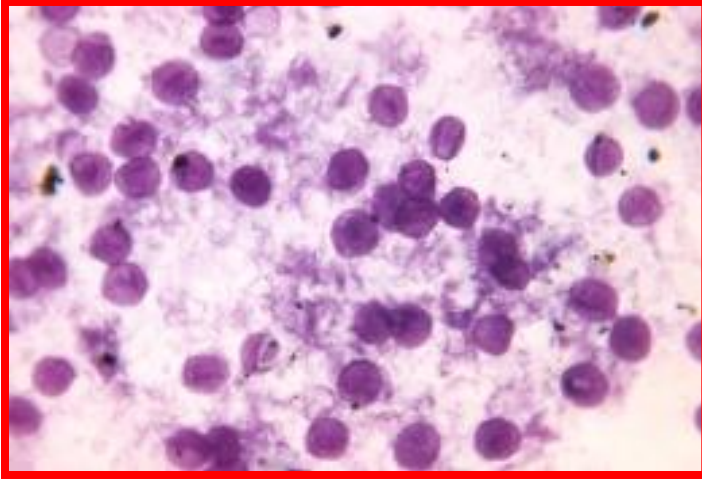
- Alveolar-arterial O_2 farkı ≥ 45 mm Hg

PCP-TANISAL YAKLAŞIM

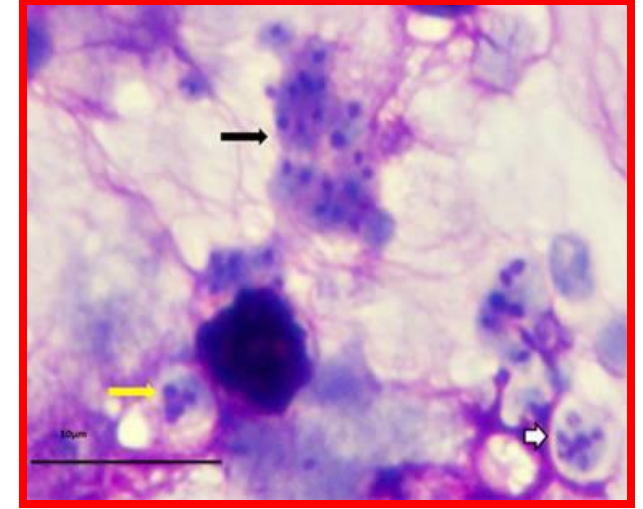
- ☐ **Balgam**
- ☐ **İndüklenmiş balgam (özüllüğü-%100, duyarlılığı %55-92)**
- ☐ **BAL (duyarlılığı-%90-98)**
- ☐ **Nazofaringeal aspirat**
- ☐ **Ağız yıkama sıvısı**
- ☐ **Trakeal aspirasyon veya bronşial fırçalama**
- ☐ **Akciğer biyopsisi**

PCP-TANISAL YAKLAŞIM

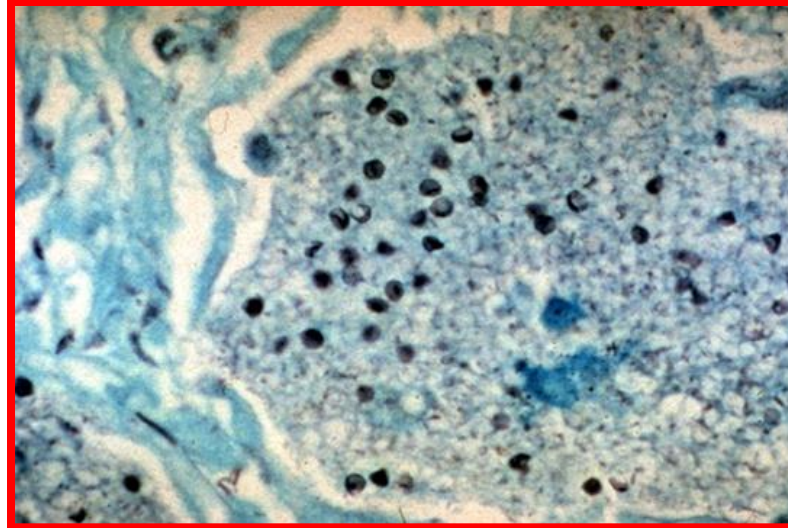
Toluidin mavisi O



Wright-Giemsa



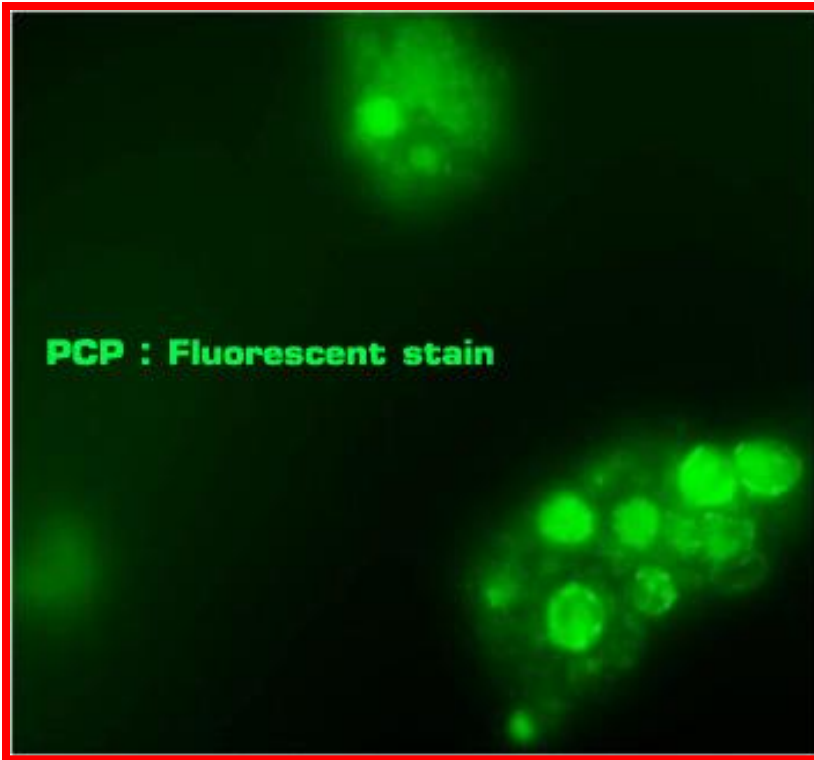
Metenamin gümüş (Gomori/Grocott)



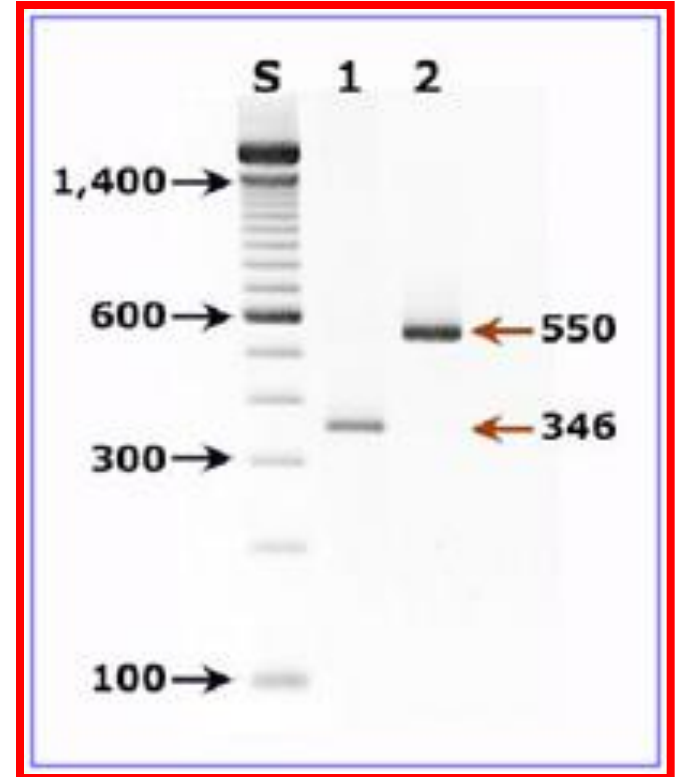
Kistlerin görülmesi
duyarlılığı %48-92

PCP-TANISAL YAKLAŞIM

Direkt floresans antikor

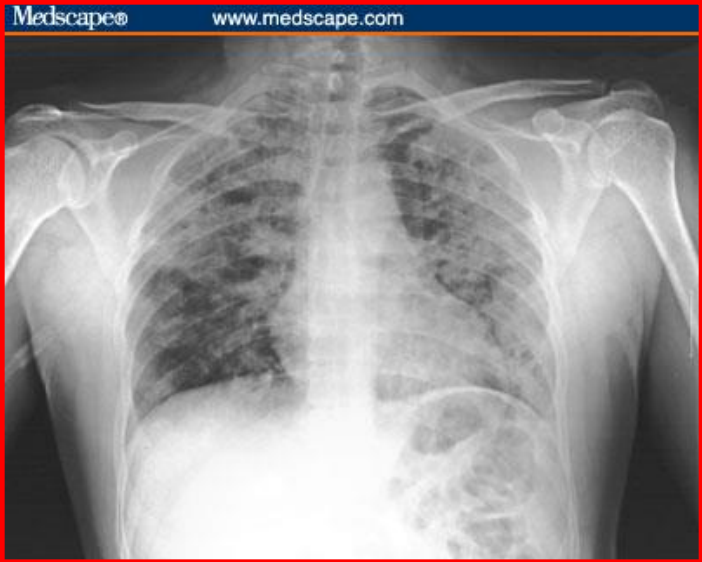


PCR

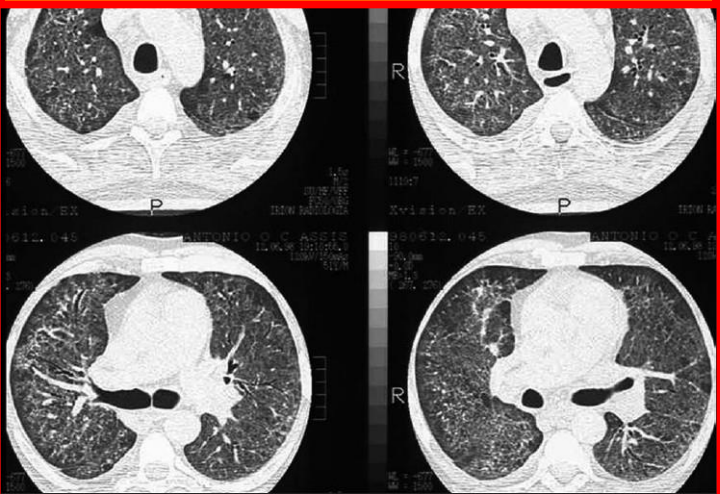


BAL'daki duyarlılığı daha yüksek

PCP-TANISAL YAKLAŞIM



➤ 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-TANISAL YAKLAŞIM

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

➤ Duyarlılık-%90-100

➤ Özgüllük-%65-100

➤ Laktat dehidrogenaz

➤ >500 mg/dl

➤ Duyarlılık-%78-100

➤ Özgüllük-%45-78

Demet S, J Clin Microbiol 2009

Karageorgopoulps DE, Clin Microbiol Infect 2013

Tasaka S, Chest 2007

Sax PE, Clin Infect Dis 2011

(1–3)-Beta-D-glucan in association with lactate dehydrogenase as biomarkers of *Pneumocystis pneumonia* (PcP) in HIV-infected patients

F. Esteves • C.-H. Lee • B. de Sousa • R. Badura • M. Seringa •
C. Fernandes • J. E. Gaspar • E. Antunes • O. Matos

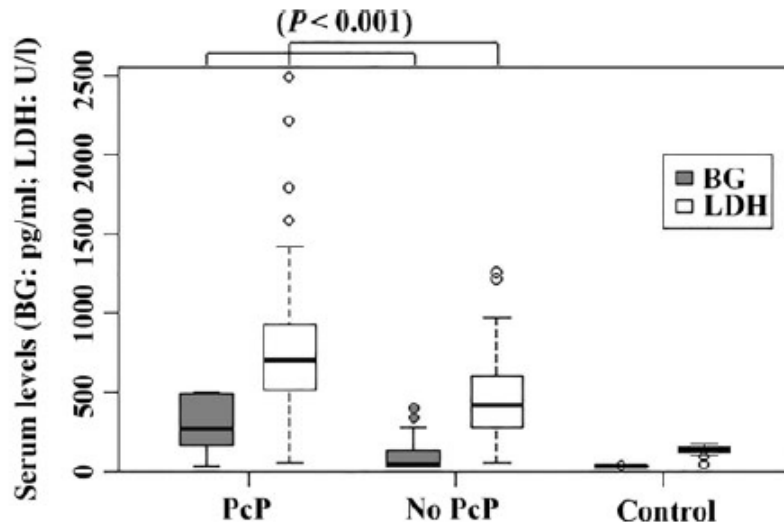


Table 2 BG and LDH median levels of different patient groups

Patient group (N)	Median BG levels (pg/ml)	Median LDH levels (U/l)
PcP positive (69)	270	707
PcP negative (31)	45	420
Colonized (12)	67	474
Other pulmonary disease (19)	36	419
Blood donors (negative control) (50)	31	141

➤ PCP tanısında; *P.jirovecii* belirteci olarak (1-3)-Beta-D-glukan ve konak belirteci olarak LDH düzeyinin ölçülmesi PCP tanısında kullanılabilir

PCP-TEDAVİ YAKLAŞIMI

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-TEDAVİ YAKLAŞIMI

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-TEDAVİ YAKLAŞIMI-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

OLGU-TAKİP SONUÇLARI

Tetkik	Mayıs 2013
BK	9700/mm ³
Hb	11.6 g/dL
Hct	%33.4
PLT	190 000/mm ³
Sedimentasyon hızı:	40 mm/saat
CRP	11 mg/L
BUN	6.3 mg/dl
AST	16 U/L
ALT	10 U/L
LDH	480 U/L
GGT	40 U/L
CD4	200/mm ³ (%18)
VY	32 000 kopya/ml

OLGU

Hasta Mayıs ayında taburcu edildi

- **Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet**
- **Lopinovir/ritonovir: 2x2 tablet**
- **Trimetoprim-sulfametoksazol: 1x1 fort tb**

OLGU-TAKİP SONUÇLARI

Tetkik	Haziran 2013	Eylül 2013
BK	8700/mm ³	6700/mm ³
Hb	12.8 g/dL	13.8 g/dL
Hct	%34.7	%35.8
PLT	220 000/mm ³	250 000/mm ³
Sedimentasyon hızı:	20 mm/saat	30 mm/saat
CRP	4 mg/L	5 mg/L
BUN	8.1mg/dl	7.3mg/dl
AST	19 U/L	40 U/L
ALT	14 U/L	34 U/L
LDH	220 U/L	130 U/L
GGT	35 U/L	30 U/L
CD4	330/mm ³ (%22)	400/mm ³ (%23)
VY	6450 kopya/ml	1250 kopya/ml

OLGU-İKİNCİ BAŞVURU

Hasta Ocak 2014 tarihinde öksürük, balgam, kilo kaybı, halsizlik nedeniyle kliniğimize yatırıldı

Vücut ısısı: **39°C**, Nabız: **120/dk**, TA: 120/50, SS: 23/dk

Fizik muayenede;

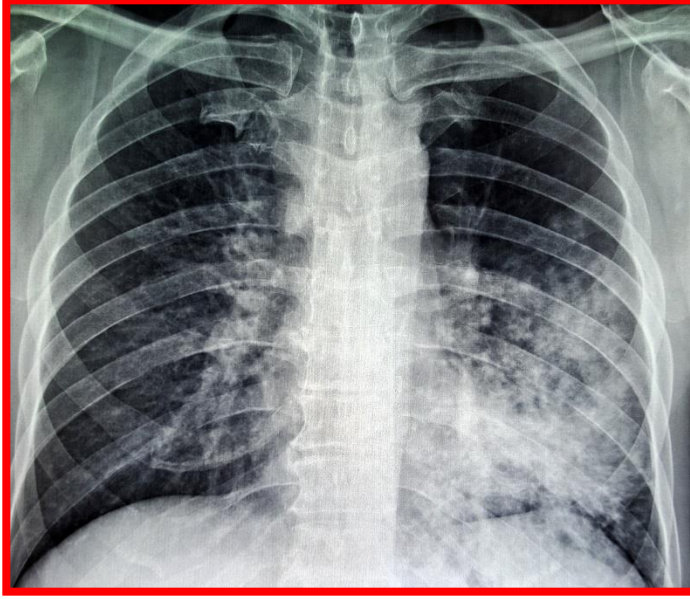
- Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, oryante, koopere
- Baş-boyun: Her iki ön ve arka servikalde 2-3 cm boyutunda LAP
- KVS: Doğal
- SS: Sol akciğerde solunum sesleri azalmış, ral ve ronküs yok
- Batın: Hepatomegali var, splenomegali yok, traube açık
- GÜS: Haricen doğal

OLGU-Ocak 2014

Tam kan sayımı	Biyokimya
BK: 8000/mm ³ (6700)	Glukoz: 117 mg/dl (112)
Hb: 13.6 g/dL (13.8)	BUN: 8.3 mg/dl (7.3)
Hct: %36 (35.8)	T. Bilirubin: 0.6 mg/dl (0.4)
PLT: 236 000/mm ³ (250 000)	AST: 41 U/L (40)
Sedimentasyon hızı: 81 mm/saat (30)	ALT: 38 U/L (34)
CRP: 15.7 mg/L (5)	LDH: 150 U/L (130)
	GGT: 33 U/L (30)
CD4: 270/mm ³ (%18)- (400 mm ³)- (%23)	
VY: 253 kopya/ml- (1250 kopya/ml)	

Parantez içindekiler Eylül 2013 sonuçları

OLGU-Ocak 2014



TORAKS CT: Sol akciğer lingular alanda konsolide alan saptandı.

BATIN CT: Hepatomegal, saptandı. Dalak 125 mm vertikal uzunlukta, parankimi homojendir. Dalakta dağınık yerleşimli 1 cm'den küçük nodüler hipodens lezyonlar dikkati çekti. Çöliak, portokaval, aortokaval, paraaortik ve her iki eksternal iliak grup ile inguinalde büyüğünün kısa çapı 11 mm olan çoğunluğu oval lenf nodları izlendi.

OLGU-Ocak 2014

- Ateş, taşikardi, genel durum orta, her iki ön ve arka servikalde 2-3 cm boyutunda LAP, sol akciğerde solunum sesleri azalmış,
- Sol akciğer lingular alanda konsolide alan
- Batında yaygın LAP, hepatosplenomegali

- ☐ Tam kan sayımı normal
- ☐ Sedimentasyon hız ve CRP yüksek
- ☐ CD4 düşmüş
- ☐ Viral yük düşmüş

ÖN TANILARIMIZ NELERDİR? YAKLAŞIM NASIL OLMALIDIR?

OLGU-Ocak 2014

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

- Balgamda DFA *P. jiroveci*: Negatif

- Kanda CMV PCR: Negatif

- Balgamda ARB: Pozitif
- Balgam Kültürü: *M.tuberculosis* üredi
- Balgamda *M.tuberculosis* PCR: Pozitif

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM-Klinik

Akciğer Tüberküloz

Plevral Tüberküloz

Miliyer Tüberküloz

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Kemik-Eklem Tüberkülozu

Tüberküloz Perikardit

Deri Tüberküloz

İntraabdominal Tüberküloz

Tüberküloz Lenfadeniti

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM-Klinik

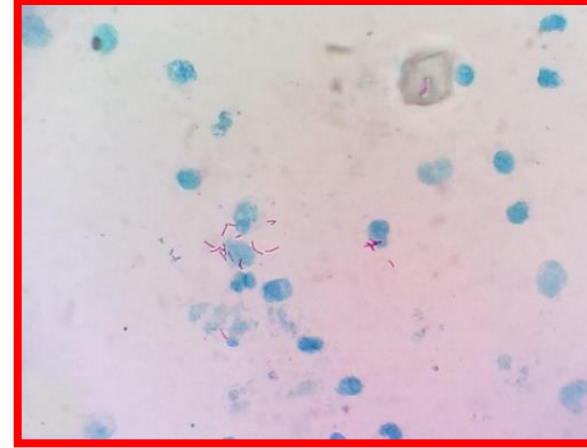
Pulmoner Tüberküloz

- $CD4 > 200/mm^3$ olduğunda kavite olsun ya da olmasın akciğer infiltrasyonu üst loblarda belirgin
 - Ateş, gece terlemesi, öksürük, hemoptizi
- Tüberküloz granülomu oluşur
- İmmünoşüpresyon 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

■ TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM



Farklı günlerde alınmış sabah balgamu

Yaymanın duyarlılığı %35-70

Tüberküloz-HIV koinfeksiyonunda yayma negatifliği %24-61

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM



- Kültür altın standart
- 4-8 haftada sonuçlanır

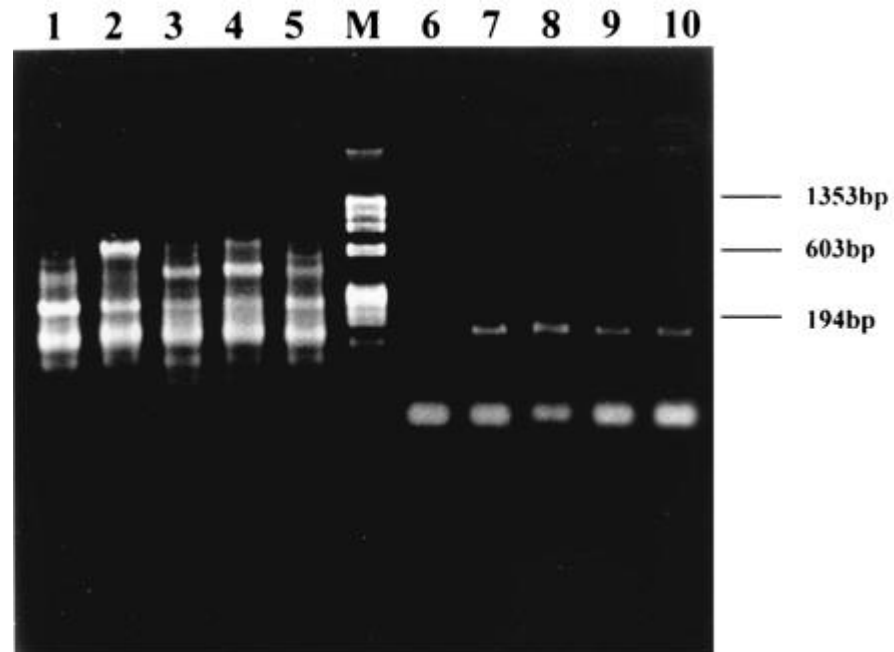
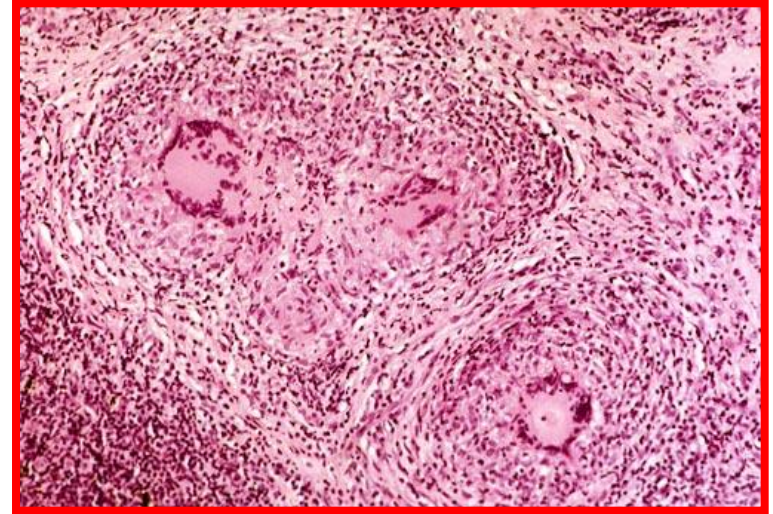
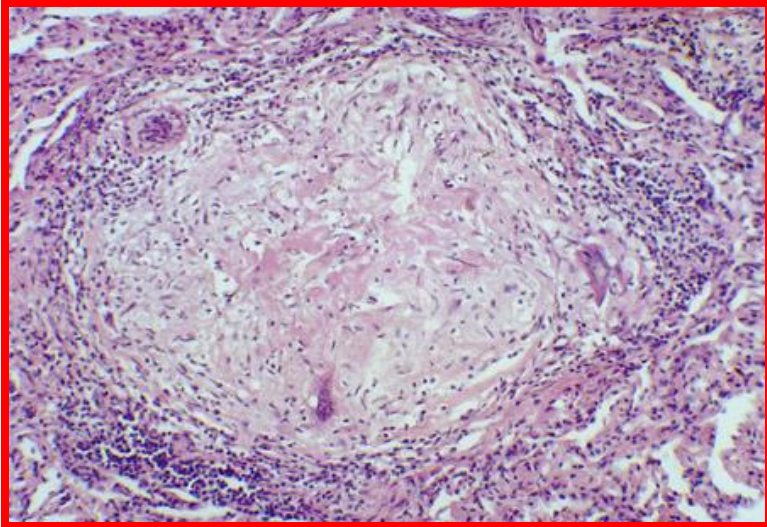
**Dissemine
tüberkülozda kan veya
balgam kültürü**

Kültürün duyarlılığı %19-96

Kültürün özgüllüğü %100

Rewata L, Acta Med Indones. 2009
Padmapriyadarsini C, J Med Res. 2011
Benito N, Eur Respir J 2012
Corbett EL, World Health Organ 2010

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM



TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM

- Xpert MTB/RIF testi
- Nükleik asid amplifikasyon testi
- Rifampisin direnci-hızlı sonuç

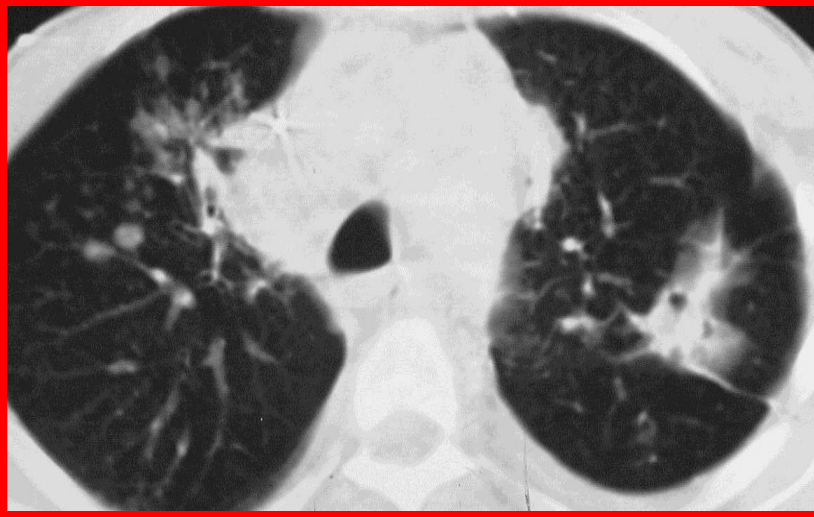
- DSÖ- 2010 yılında-endemik bölgelerde
- 2011'de 550 000 test yapılmış
- 2014'te 4.8 milyon test yapılmış

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

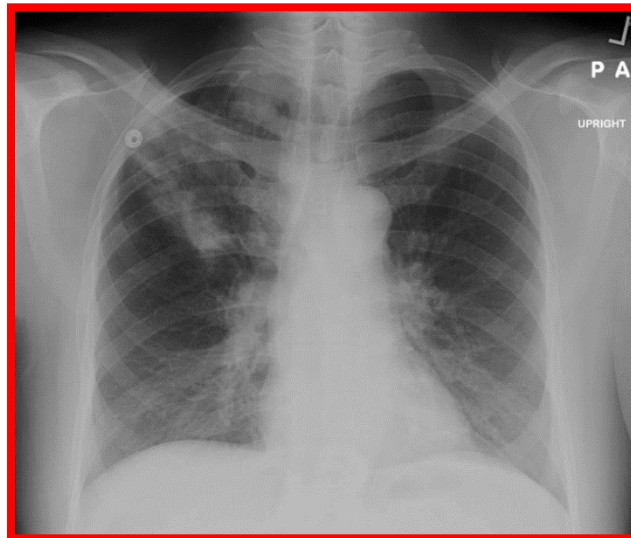
- İdrar Xpert MTB/RIF testi alternatif
- Özellikle $CD4 < 50/mm^3$ olan hastalarda balgam testi ile birlikte duyarlılık artmakta

TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM

Sol üst lobda kavite



Plevral effüzyon, multipl
mediastinal lenf nodu



TÜBERKÜLOZ-TANISAL YAKLAŞIM

133 HIV+Tüberkülozlu hastanın akciğer grafisi değerlendirilmiş

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

MAC-TANISAL YAKLAŞIM

- Coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte %7-12 arasında bildirilmekte
- $CD4 < 50 / mm^3$ olan hastalarda infeksiyon gelişmekte
- Dissemine MAC gelişen hastaların %20-40'da;
 - Ciddi AIDS ile ilişkili immünsüpresyon
 - ART kullanımının olmaması
 - Kemoprofilaksi kullanmaması

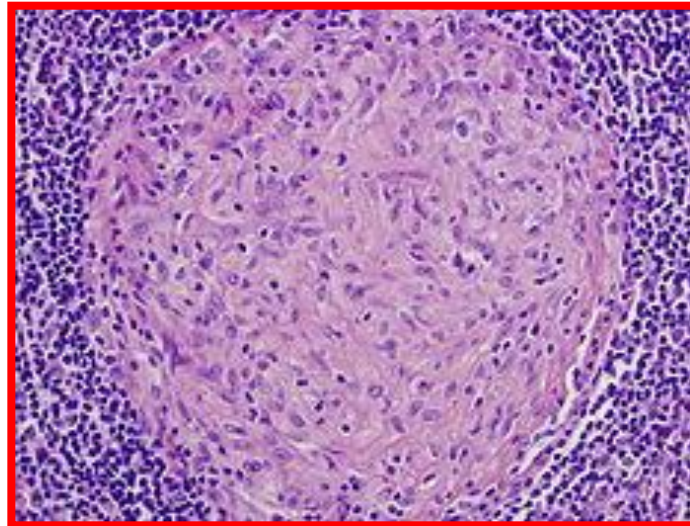
MAC-TANISAL YAKLAŞIM

- **Tipik olarak dissemine infeksiyon**
- **Semptomlar nonspesifik**
 - **Ateş: %78**
 - **Kilo kaybı: %100**
 - **Öksürük: %78**
 - **İshal: %44**
 - **Gece terlemesi**
- **Genellikle lokal infeksiyon**
 - **En sık LAP (servikal, intraabdominal, mediastinal)**
- **Anemi, ALP ve LDH yüksekliği**
- **Akciğer radyolojisinde anormallik %25**
- **Bilateral, alveolar veya nodüler infiltrasyon, hiler ve/veya mediastinal LAP**

MAC-TANISAL YAKLAŞIM

- **Ardışık iki balgam örneği**
- **Kan veya lenf nodu kültürü**
- **BACTEC sisteminde 7-10 günde kültürde üreme**
- **Kemik iliği kültüründe daha erken üreme**
- **Histopatolojik tanı**

Chin DP.J Infect Dis. 1994
Race EM.Lancet. 1998
Currier JS. Ann Intern Med. 2000
Kilby JM. Am J Med. 1998
Hussong J.Am J Clin Pathol. 1998
Pantongrag-Brown L.Clin Radiol. 1998



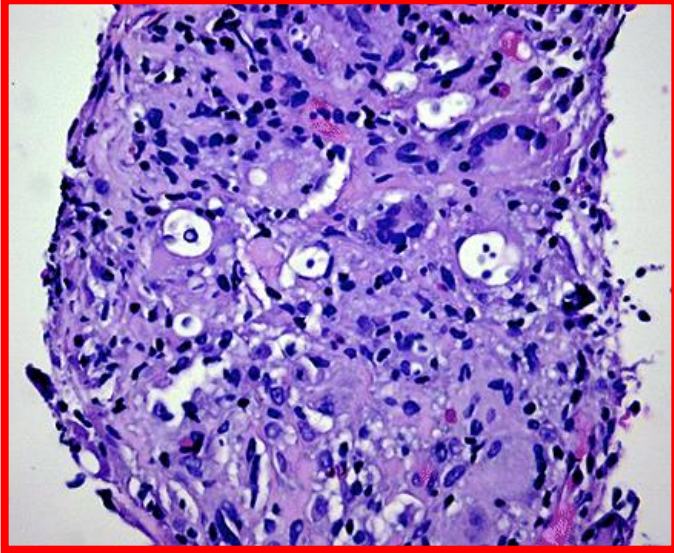
KRIPTOKOK-TANISAL YAKLAŞIM

- Akciğer infeksiyonu diğer konaklara göre daha akut seyirli
- $CD4 < 100 \text{ mm}^3$ olduğunda semptomlar daha ciddi ve disseminasyon fazla

- Kriptokok pnömonisi sıklıkla diffüz bilateral interstisyel infiltrasyon şeklinde
 - PCP'yi taklit eder
- Tek taraflı interstisyel infiltrasyon, fokal konsolidasyon, nodül, kavite, plevral effüzyon ve hiler LAP

Benito N, Eur Respir J 2012
Cartwright, E. Clin Infect Dis 2008
Pappas PG. Clin Infect Dis. 2001
Meyohas MC. Clin Infect Dis. 1995

KRIPTOKOK-TANISAL YAKLAŞIM



Benito N, Eur Respir J 2012
Cameron ML.Rev Infect Dis. 1991
Cartwright, E. Clin Infect Dis 2008
Friedman EP.Clin Radiol. 1995
Pappas PG. Clin Infect Dis. 2001

- Tanıda;
 - Balgam kültürü
 - Kan kültürü-%75↑ pozitif
 - Serumda kriptokok antijeni
 - %56-70 pozitiflik oranı
 - Dissemine infeksiyonda pozitif
 - Akciğer infeksiyonunda negatif
 - Akciğer infeksiyonu olan hastada disseminasyonun değerlendirilmesi için kan ve BOS'ta antijen bakılmalı
- Radyografi
- Histopatoloji

ASPERGİLLOZİS-TANISAL YAKLAŞIM

- **İnvaziv infeksiyon için risk faktörleri**
 - **Nötropeni**
 - **Kortikosteroid kullanımı**
 - **Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı**
 - **Altta yatan akciğer hastalığı**
 - **CD4<100/mm³**
 - **AIDS ile ilişkili diğer fırsatçı infeksiyon öyküsü**
 - **ART kullanmama**

ASPERGİLLOZİS-TANISAL YAKLAŞIM

- HIV hastalarında %1 civarında, son yıllarda sıklık daha da azalmış
- En sık invaziv akciğer hastalığı (>%80)
- Daha az sıklıkla trakeabronşial hastalık

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

Benito N, Eur Respir J 2012

Miller WT Jr, Chest 1994

Walsh TJ, Clin Infect Dis 2008

ASPERGİLLOZİS-TANISAL YAKLAŞIM

- **Nekrotizan pnömonide;**
 - Ateş
 - Öksürük
 - Göğüs ağrısı
 - Hemoptizi
 - Hipoksi
- **Akciğerde diffüz, fokal veya kavitel infiltrasyon**
- **Halo ve hava-hilal görüntüsü invaziv hastalıkta anlamlı**

- **Trakeabronşit;**
 - **Obstrüktif bronşiyal aspergillozis**
 - **Ülseratif trakeabronşit**
 - **Pseudomembranöz trakeabronşit**

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
Benito N, Eur Respir J 2012
Miller WT Jr, Chest 1994
Walsh TJ, Clin Infect Dis 2008

ASPERGİLLOZİS-TANISAL YAKLAŞIM

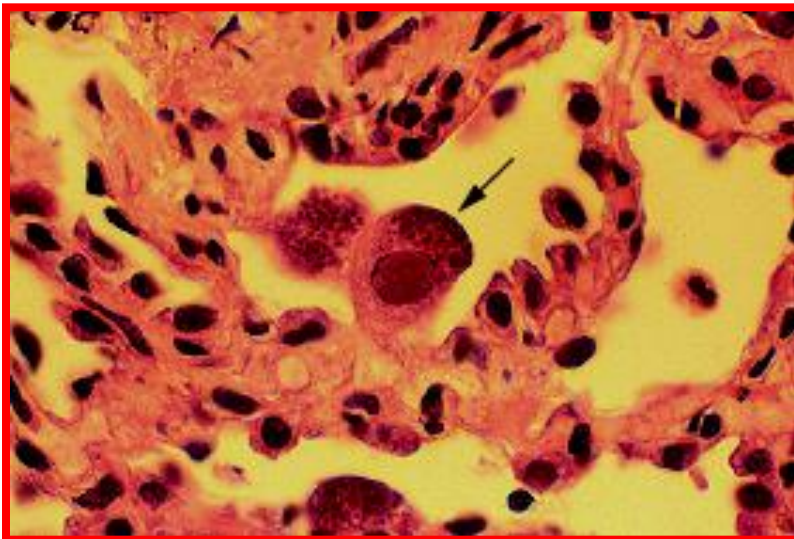
- **İnvaziv formda kültür**
 - **Nazofaringeal sekresyon, balgam ve BAL kontaminasyon veya kolonizasyon**
- **Histopatolojik tanı**
- **Galaktomannan HIV için formilize edilmemiş**

CMV TANISAL YAKLAŞIM

- **CMV pnömonisi nadir**
- **Tanısı zor**
- **Klinik bulgular**
 - **Ateş**
 - **Öksürük**
 - **Dispne**
- **Radyolojik bulgular**
 - **Diffüz interstisyel infiltrasyon**
- **Diğer patojenlerin saptanmaması**

CMV-TANISAL YAKLAŞIM

- CMV PCR pozitifliği veya BAL'dan kültür
- CMV antijenemi testi pozitifliği
 - Duyarlılığı %50-61
- Akciğer biyopsisinde pnömonitis ve sitopatik etkinin gösterilmesi
 - BAL kültürü ve CMV PCR'den daha spesifik



Salomon N. AIDS. 1997
Wallace JM, Chest. 1987
Uberti-Foppa C. Chest. 1998
Hayner CE, Chest. 1995

OLGU-İKİNCİ BAŞVURU

- **Hastaya Tüberküloz tanısı ile**
 - Pirazinamid 500 mg 2x2 tb
 - Etambutol 500 mg 1x3 tb
 - Isoniazid 300 mg 1x1 tb
 - Rifabutin 150 mg 1x1 tb başlandı

**TEDAVİ YAKLAŞIMINI NASIL
DEĞERLENDİRİYORSUNUZ?**

TÜBERKÜLOZ-HIV/AIDS KOİNFeksiYON TEDAVİ YAKLAŞIMI



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

- ART tedavisinin ivedilikle başlanması önemli
- 8 haftayı geçirilmemesi önerilmekte

- 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

NRTİ-RİFAMİSİNLER

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

NNRTİ-RİFAMİSİNLER

- 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

Lopez-Cortes LF. Clinical pharmacokinetics. 2002

Cohen K. Antivir Ther. 2009

Ramachandran G. Antimicrob Agents Chemother. 2009

PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ-RİFAMİSİNLER

- **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
Schmitt C. Archives of drug information. Mar 2009
<http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf>.
http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf. 108.
Sekar V. Antimicrob Agents Chemother. 2010
Ford SL. Antimicrob Agents Chemother. 2008

İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ-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

Wenning LA. Antimicrob Agents Chemother. 2009

Grinsztejn B. Infect Dis. 2014

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

Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013

İNTEGRAZ İNHİBİTÖRLERİ-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

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

Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013

ÖZETLERSEK

	Rifampisin	Rifabutin
Efavirenz	Her iki ilaçta standart dozda	Rifabutin 450 mg/gün
Lopinovir/ritonavir	Çift doz Lopinovir/ritonavir (800 mg/200 mg: 12 saatte bir)	Rifabutin 150 mg/gün
Darunovir/ritonavir	Önerilmemekte	
Raltegravir	Raltegravir 2x800 mg	Her iki ilaçta standart dozda
Dolutegravir	Dolutegravir 2x50 mg	Her iki ilaçta standart dozda
Elvitegravir	Önerilmez	Rifabutin 150 mg/gün

IRIS

(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

- HIV infekte hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immun sistemin restorasyonu sonucu oluşan klinik bir durum
- Önemli derecede mortalite ve morbidite ile ilişkili- özellikle de ileri immünsüpresyon olan hastalarda ART başlanması
- Tüberküloz-IRIS, Kriptokok-IRIS, Kaposi sarkomu-IRIS
- Mortalite %0-15: SSS'de mortalite yükselmekte
 - Kriptokok menenjit-IRIS:%20.8
 - SSS-TB-IRIS:%75'e kadar çıkmakta

HIV İNFEKTE BİREYLERDE IRIS NEDENLERİ

İnfeksiyöz Nedenler	Noninfeksiyöz Nedenler
➤ <i>Mycobacteria</i> spp ➤ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ➤ <i>Mycobacterium avium</i> complex	❖ Romatolojik/Otoimmün Hastalıklar ❖ Romatoid artrit ❖ SLE ❖ Sarkoidoz
➤ CMV	❖ AIDS ilişkili lenfoma
➤ Herpes Virusler	❖ Gullain-Barre' Sendromu
➤ <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Histoplasmosis capsulatum</i>	
➤ <i>Pneumocystis jirovecii</i>	
➤ Toxoplasmosis	
➤ HBV, HCV	
➤ Progressif multifokal lökoensefalopati	
➤ Parvovirus B19	
➤ <i>Strongyloides stercoralis</i> ve diğer parazitler hastalıkları	

IRIS-Risk Faktörleri

	Risk Faktörleri
Konak ilişkili	➤ ART başlangıcında CD4 hücre sayısının düşük olması ➤ Genetik yatkınlık: HLA-A, -B44, -DR4: Herpes virüs-IRIS ilişkili ➤ TNFA-308I, IL-6174G: TB-IRIS ilişkili
Patojen ilişkili	✓ Fırsatçı infeksiyonun ağırlığı ✓ ART öncesi viral yükün yüksek olması
Tedavi ilişkili	❑ HIV viral yükün hızlı baskılanması ❑ Fırsatçı infeksiyonlar için başlanan tedaviden kısa süre sonra ART başlanması

Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases and the Literature Overview

Case Reports in Infectious Diseases
Volume 2013, Article ID 323208, 7 pages

Klaudija Viskovic¹ and Josip Begovac²

Tüberküloz tedavisi başlandıktan ilk üç ay içinde başlanan ART tedavisi

TB-IRIS

Tüberküloz tanısı

ART başlanmadan

önce

Tüberküloz tedavisinin
başlangıç cevabı

▪ ART başlanmadan önce
Tüberküloz tedavisi sonucunda hastanın durumunun
stabilleşmesi

Klinik Bozulmanın Alternatif Durumlarla Dışlanması

- Tüberküloz ilaç direnci nedeniyle tüberküloz tedavi başarısızlığı
- Tüberküloz tedavisine uyumsuzluk
- Diğer fırsatçı enfeksiyonlar veya maligniteler
- İlaç toksisitesi veya etkileşimi

Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases

Klaudija Viskocic

TB-IRIS

Case Reports in Infectious Diseases
Volume 2013, Article ID 323208, 7 pages

Klinik Kriterler

Major kriterler

- Yeni ortaya çıkan veya büyüyen lenf nodu, soğuk apse veya diğer dokularda tutulum
- Radyolojik olarak yeni veya kötüleşen bulgular
- Yeni veya kötüleşen SSS tüberkülozu
- Yeni veya kötüleşen serozit

Minor kriterler

- ❖ Yeni ortaya çıkan genel semptomlar veya semptomlarda kötüleşme
 - Ateş
 - Gece terlemesi
 - Kilo kaybı
- ❖ Yeni ortaya çıkan respiratuvar semptomlar veya semptomlarda kötüleşme
 - Öksürük
 - Dispne
 - Stridor
- ❖ Yeni ortaya çıkan veya kötüleşen karın ağrısı ile birlikte olan batın semptomları
 - Peritonit
 - Hepatomegali
 - Splenomegali
 - Batında lenfadenopati

En az bir major
veya
iki minor kriter