

5 Aralık Dünya Kadın Hakları Günü Kutlu Olsun.



Bir toplum erkek ve kadın denilen iki cins insandan meydana gelir. Mümkün müdür ki, bir toplumun yarısı topraklara zincirlerle bağlı kaldıkça, diğer kısmı göklere yükselebilsin!

Mustafa Kemal Atatürk



HIV

Fungal Enfeksiyonlar

Prof.Dr. İlkay Karaoğlu
Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Enf. Hast. ve Kl.
Mik. AD

İmmünsüpresyon
arttıkça

Fırsatçı
Enfeksiyonlar
artmakta

Fungal enfeksiyonlar



- Birçok mantar enfeksiyonu fırsatçı enfeksiyonlardır
- Genellikle zayıf bağışıklık sistemi olan insanları enfekte eder

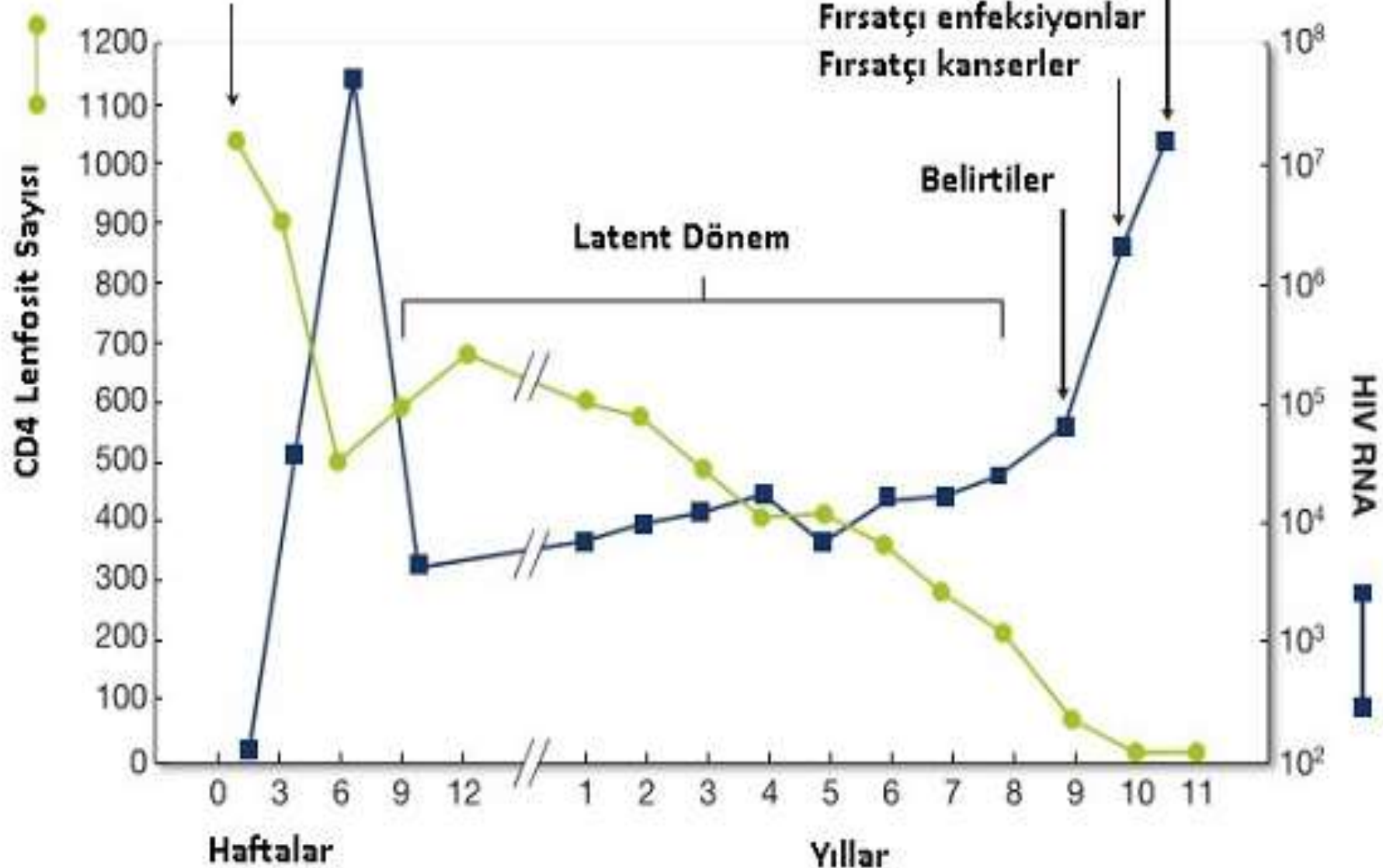
- HIV de en sık karşılaşılan fırsatçı mantar enfeksiyonları
- kriptokokoz, histoplazmoz ve pneumocystis pnömonisi (PCP), kandidiyaz

Akut HIV Sendromu gelişebilir

Virüsü başta lenfoid organlar olmak üzere vücuda hızla yayılmakta

ÖLÜM

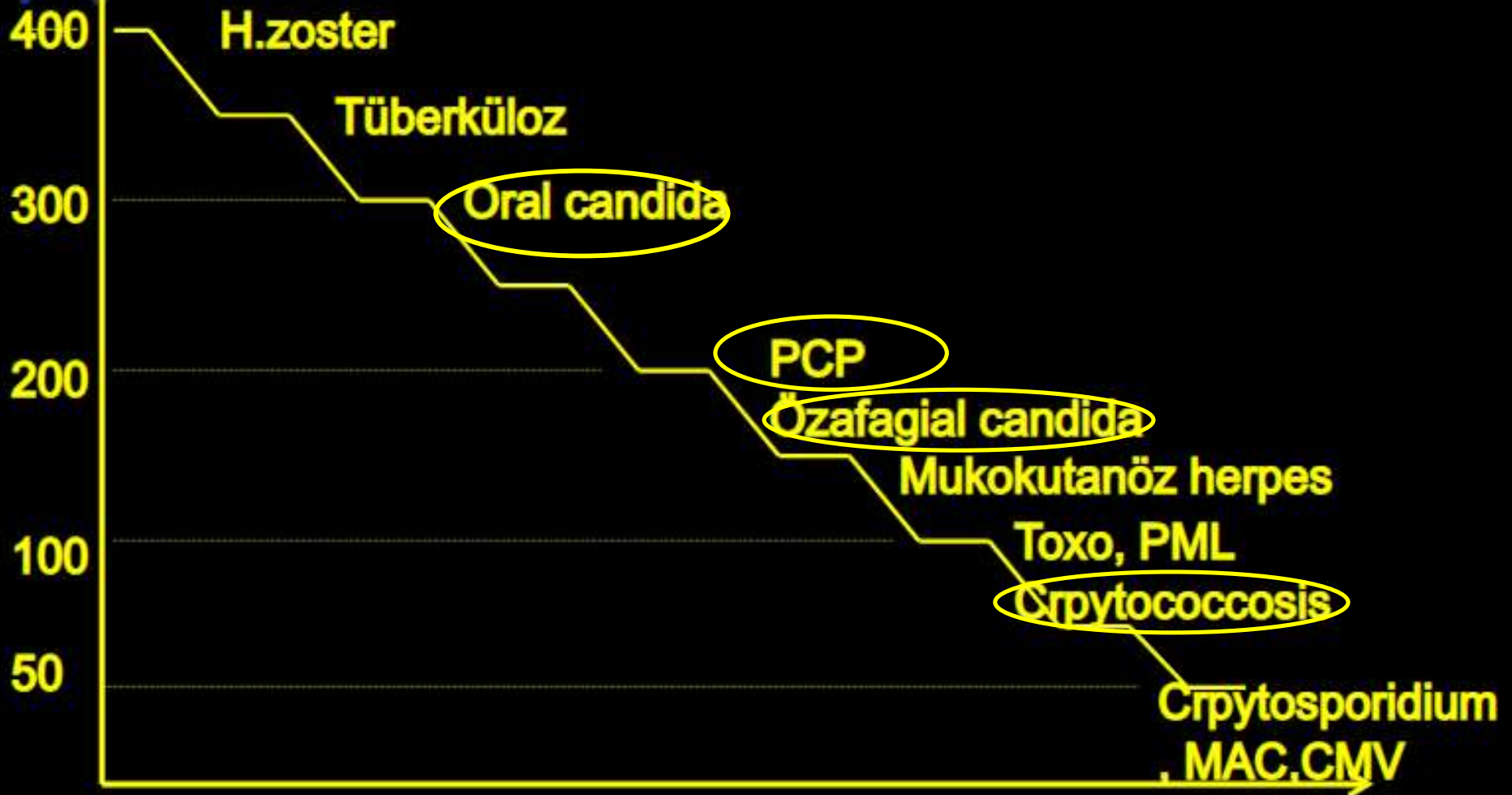
HIV primer enfeksiyon





CD 4 T lenfosit

Fırsatçı Enfeksiyonlar





NO SILENCE NO STIGMA JUST FACTS.

Sharing #TheTeaOnHIV is all about sharing the truth around HIV and empowering each other to have more open and honest conversations about it. 89% of adolescents living with HIV live in Africa.

This is a problem but we have the power to change this narrative. We can work together to ensure that everyone has access to youth-friendly care and support and stop new HIV infections once and for all. So, let's end the silence, get informed and start the conversation.  

Developed by the DHS Panel on Antismoking Guide
and Adolescents - A Working Group of the Office
Advisory Council (OAC)

How to Cite the Report and Abstract

Downloaded from www.sagepub.com



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

Version 9.1
October 2017

English

7.0000

EDITORIAL

SENAT KÖRGENDE - SENAT KURATKAN - FOLGEN KURATKAN
FERNAT TABAN - FERNAT ÜNİT

HIV/AIDS
TAMAM TALEM VE TERAVI
EL KITABI

Cryptococcus neoformans

- Cryptococcus neoformans, tüm dünyada çevrede yaşayan bir fungus
- Solunum yolu ile bulaşır,
- Ancak maruz kalan çoğu insan hastalanmaz.
- C. neoformans enfeksiyonları, sağlıklı olan insanlarda nadirdir;
- Çoğu vaka, bağışıklık sistemi zayıflamış HIV / AIDS (+) bireyler

Kriptokoksik menenjit

- Santral sinir sistemi kriptokokkozu
- subakut menenjit veya meningoansefalit
- Hastalarda belirtiler haftalardır, aylardır (1-120 gün) var olabilir.

- En sık görülen belirti;
- İki taraflı ve yaygın baş ağrısıdır.
- Ateş, kraniyal sinir felçleri, letarji, koma, hafıza kaybı
- Olguların %35'inde ateş olmayabilir,
- %8-25'inde nöbetler görülebilir.
- Ense sertliği bulgusu olguların sadece %30'unda vardır.

Kriptokoksik menenjit

- Kriptokoksik menenjitli olguların yaklaşık yarısında oküler belirti ve bulgular görülmektedir;

En sık rastlanan bulgular:
oküler felçler
papilödemdir.

- Görme kaybı optik sinirin infiltrasyonuna veya serebral ödem nedeniyle intrakraniyal basıncın artıp, oftalmik artere baskı yapmasına bağlı olabilir.

- Kriptokokal menenjitin önlenmesine yönelik yaklaşım

"hedefli tarama"

- Hedefe yönelik tarama programında, HIV bulaşmış hastalarda antiretroviral tedavi almaya başlamadan önce (ART) kriptokokal antijeni saptamak için TARAMA test kullanılır.
-
- Kriptokokal antijen pozitif ise flukonazol, menenjite dönüşmesini engellemek için önerilir.



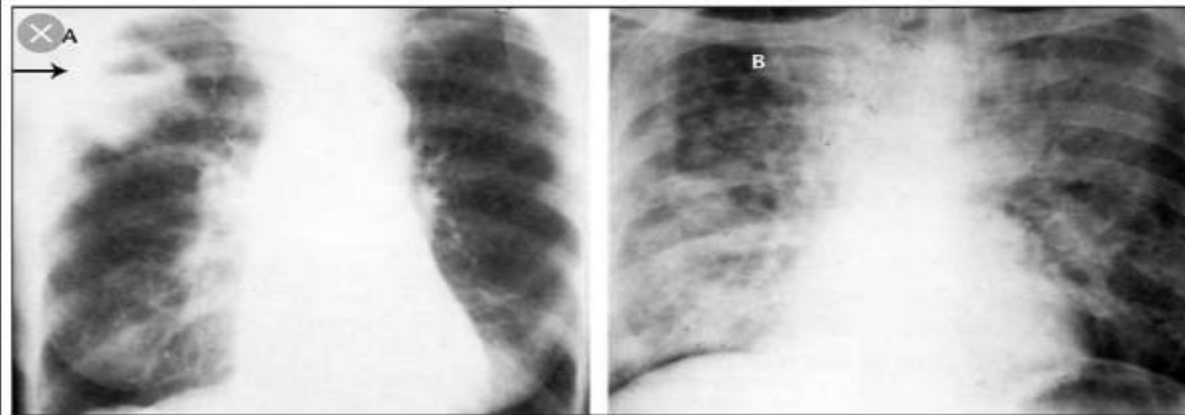
Serumda kriptokok antijeni meningeal tutulumu olan ve olmayan hastalarda semptomların ortaya çıkmasından haftalar-aylar önce pozitif, LP yapılmalı

Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum görülme sıklığı SSS ardından ikinci sıradadır.

Kriptokokal enfeksiyon ayrıca Pneumocystis pnömonisinden ayırt edilmesi zor

Asemptomatik kolonizasyondan solunum yetmezliğine neden olabilen pnömoniye kadar değişebilir



- Klinik tablonun şekillenmesinde hastanın immün durumu önemlidir
- İmmün sistemi sağlamısa pulmoner hastalık %30 asemptomatikdir

Pulmoner kriptokokkozda öksürük, ateş, kas ağrısı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, nefes darlığı, gece terlemesi olabilmekte, belirtiler özgül olmadığından tanı gecikebilmektedir.

Deri Tutulumu

-



Deri tutulumu sıklıkla kan yolu ile yayılımın ardından sekonder olarak görülür

Deri Tutulumu

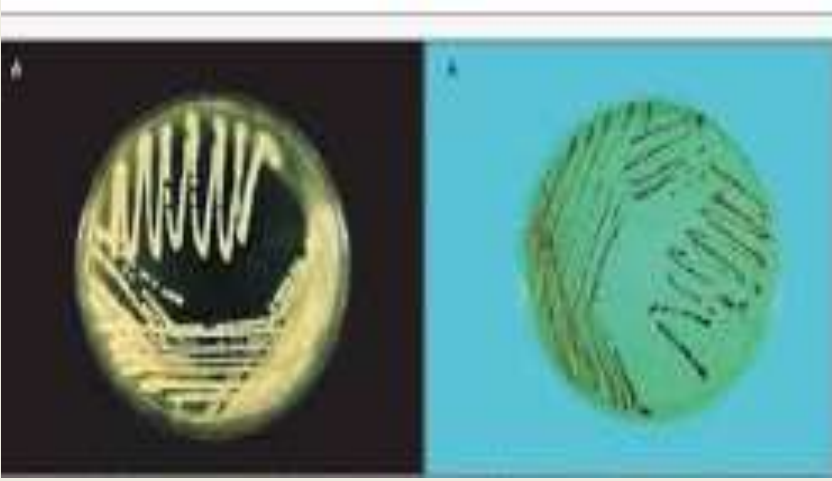
- Deri, enfeksiyonun en sık görüldüğü üçüncü bölgedir. Kriptokokkal menenjitli olguların yaklaşık %5'inde
- Deri tutulumu sıklıkla kan yolu ile yayılımın ardından sekonder
- Papül, vezikül, cilt altı apse, plak, sellülit, purpura, akne, drene olan sinüs, ülser, bül gibi birçok lezyon görülebilmektedir.

- Bunlar arasında en sık papül ve ortası ülserleşmekte olan makülopapül şeklindeki lezyonlar görülmektedir.
- Bazı lezyonların benzerliği nedeni ile hastalar yanlışlıkla
- molluskum kontagiyozum,
- bazal hücreli karsinom,
- akne vulgaris tanıları alabilir,

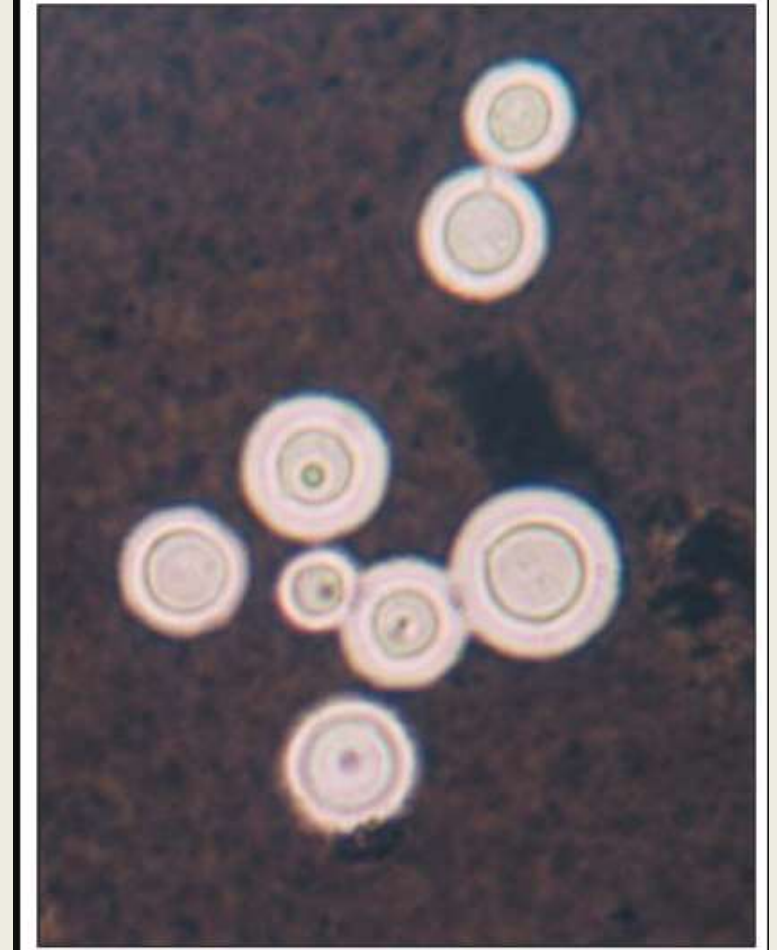
..... tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir

C. neoformans Enfeksiyonu Tanı ?

- Doku veya vücut sıvıları (kan, BOS, balgam gibi)
- Mikroskopi,
- Antijen testi
- Kültür
- BT, Akciğer, beyin veya vücudunuzun diğer bölümlerinin



Flora derg.org

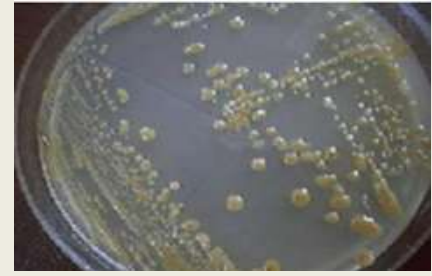
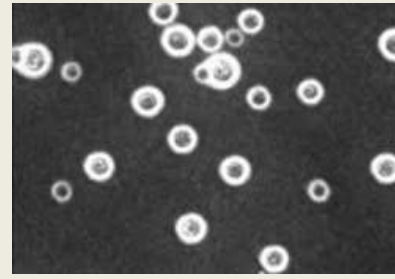


BOS örneğinde çini mürekkebi ile boyanmış kapsüllü *C. neoformans*'ın görünümü (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji arşivinden).

TANI

- Kriptokok enfeksiyonu olan olgudan elde edilen klinik örneklerin sıvı ise santrifüj edilmeleri ve Çini mürekkebi veya nigrosin ile boya
- Çini mürekkebi ile boyamada siyah zeminde kapsülün boyayı almaması nedeni ile beyaz tomurcuklanmış yapılar şeklinde görülürler.
- Bu yöntem sayesinde kriptokoksik menenjitli olan olguların %90'ından fazlasına tanı koyabilmek mümkündür.
- Kesin tanı için kültür gereklidir. Kriptokokal polisakkarit antijenini serumda veya BOS'da saptamaya yönelik testler olan lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay yöntemleri de tanı değeri çok yüksek

Kriptokok İnfeksiyonu



Serumda kriptokok antijeni meningeal tutulumu olan ve olmayan hastalarda semptomların ortaya çıkmasından haftalar-aylar önce pozitif, LP yapılmalı

•Kan kültürlerinin %55'i, •BOS kültürlerinin %95'i pozitif

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

BOS'ta kriptokok antijeni genellikle pozitif

- Semptomatik hafif-orta dereceli akciğer enfeksiyonları için, tedavi flukonazoldür.
- Merkezi sinir sistemi ve ciddi akciğer enfeksiyonları
- önerilen ilk tedavi, * flusitozin + amfoterisin B'dir.
- Enfeksiyon tedavisi ardından, nüksleri engellemek için uzun süre flukonazol
- En az 6 ay, antifungal ilaçlar alınması gerekir.

İndüksiyon Rejimi

- Yetişkinler, ergenler ve çocuklar için kısa süreli (2 hafta) indüksiyon rejimi

AmfoterisinB deoksikolat (1.0mg/kg/gün) + flusitozin (100mg/kg/gün, bölünmüş günde dört doz halinde),

- HIV (+), "kriptokokal menenjit tedavisinde tercih edilen seçenek
- Bazı insanlar da fungal büyümeyi (kriptokokomlar) gidermek için ameliyat gerekebilir.

İdame-Konsolidasyon

- Flukonazol (yetişkinler için günlük 800 mg, çocuklar ve gençler için günde 6-12 mg / kg / gün)

İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* veya Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün veya Amfoterisin B lipit kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün*
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta) Duyarlılık testlerine göre	Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO veya Posakonazol 200 mg 4x1 PO veya Flukonazol 800-1200 mg/gün PO
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO veya Itrakonazol PO 400 mg/gün veya Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV

**Flusitozine intolerans varsa sadece amfoterisin B preparatları kullanılabilir.*

EACS 2019

- 14 gün indüksiyon tedavisi, ardından 8 hafta konsolidasyon tedavisi, ardından en az 12 ay boyunca ikincil profilaksi.
- CD4 sayısı > 100 ise dur 3 ay boyunca saptanamayan hücreler / μL ve HIV-VL

Pre-emptive TEDAVİ

- CD4 sayımı <100 hücre / μL olan yeni tanı almış HIV-pozitif tüm kişilerde serum kriptokokal antijenin belirlenmesini destekler
- Kriptokokal antijen varsa tespit edildiğinde, CSF'nin kriptokokal menenjitisi ekarte etmek için incelenmesi gerekir. Menenjit ekarte edilirse, flukonazol 800 mg / gün po ile önleyici tedavi
- IRIS riskini azaltmak için ART ye başlamadan önce iki hafta tavsiye edilir.

	Drug	Dose	Comments
Pre-emptive therapy	fluconazole	1 x 800 mg/day po for 2 weeks followed by 1 x 400 mg/day po for 8 weeks	In case of: - positive cryptococcal serum antigen - asymptomatic individual - cryptococcal meningitis ruled out by CSF examination
Induction therapy	liposomal amphotericin B + flucytosine	3 mg/kg/day iv 4 x 25 mg/kg/day po	14 days - Then perform lumbar puncture (LP): if CSF culture is sterile, switch to oral regimen - Opening pressure should always be measured, when LP is performed - Repeated LPs or CSF shunting are essential to effectively manage increased intracranial pressure which is associated with better survival - Corticosteroids have no effect in reducing increased intracranial pressure, could be detrimental and are contraindicated - Flucytosine dosage must be adapted to renal function - Defer start of cART for at least 4 weeks - Amphotericin B deoxycholate may not be available in all European countries - Flucytosine may not be available in all European countries. Consider replacing it by fluconazole 2 x 400 mg/day during the induction phase - In resource-limited settings, a large RCT suggested that one week of amphotericin B + flucytosine or two weeks of fluconazole 1200 mg/d plus flucytosine may be acceptable induction regimens [10].
	or amphotericin B deoxycholate + flucytosine	0.7 mg/kg/day iv 4 x 25 mg/kg/day po	
Consolidation therapy	fluconazole	1 x 400 mg/day po (loading dose 1 x 800 mg 1 st day)	8 weeks. Repeated LP until opening pressure < 20 cm H ₂ O See Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs

- 14 gün
- - Sonra lomber ponksiyonu (LP) yapın:
- BOS kültürü steril ise, oral rejim
- - LP sırasında basıncı ölçün.
- - Tekrarlanan LP'ler artmış kafa içi basıncı etkin bir şekilde yönetmek için gerekli, daha iyi hayatta kalma ile ilişkili
- - Kortikosteroidlerin kafa içi basıncına etkisi yoktur,
- zararlı olabilir ve kontrendikedir
- - Flucytositozin dozu böbrek fonk göre ayarlanmalı
- - En az 4 hafta boyunca ART başlangıç erteleme
- - Günde 2 x 400 mg flukonazol ile değiştirmeyi düşünün.

Kandidiazis

- Orofarengeal Kandidiasis
- Tanı: tipik klinik görünüm,
- Tedavi: tüm azol tedavileri



Oropharyngeal Candidiasis

Diagnosis: typical clinical appearance, see [Drug-drug Interactions Between ARVs and Non-ARVs](#), for all azole therapies

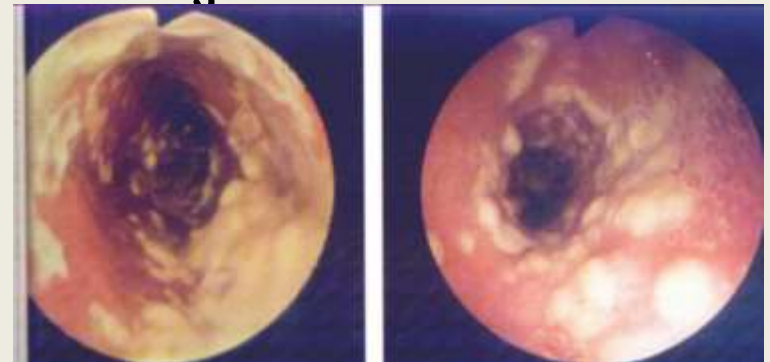
	Drug	Dose	Comments
Preferred alternatives	fluconazole	1 x 150-200 mg/day po	Once or until improvement (5-7 days)
	itraconazole	1-2 x 100-200 mg/day po (oral solution fasting)	7-14 days. Be aware of interactions with ARVs, see Drug-drug Interactions Between ARVs and Non-ARVs
	nystatin	3-6 lozenges at 400000 units (aprox. 4-6 mL)/day	7-14 days
	or amphotericin B	3-6 lozenges at 10 mg/day or oral suspension 1-2 g/day (in 2-4 doses)	

Kandida Özafajiti

- Kesin tanı: Endoskopide makroskopik inceleme, VEYA biyopsi histolojisi, VEYA mukozal yüzeyden numunenin sitolojisi

TANI

- 1. Son zamanlarda ortaya çıkan disfaji
- 2. Orofaringeal kandidiyazis



Oesophagitis

Definitive diagnosis: macroscopic inspection at endoscopy, OR histology of biopsy, OR cytology of specimen from the mucosal surface

Presumptive diagnosis: if 1. Recent onset of dysphagia AND 2. Oropharyngeal candidiasis

	Drug	Dose	Comments
Preferred alternatives	fluconazole	1 x 400 mg/day or 400 mg loading dose, then 200 mg/day po	3 days 10-14 days
	consider itraconazole or posaconazole or voriconazole or caspofungin	1-2 x 100-200 mg/day po (oral solution fasting) 2 x 400 mg/day po 2 x 200 mg/day po 1 x 70 mg iv/day, then 1 x 50 mg/day iv	10-14 days. Be aware of interactions with ARVs, see Drug-drug Interactions Between ARVs and Non-ARVs In cases of refractory disease, treat according to resistance testing. Adapt posaconazole and voriconazole dose according to MIC's of candida and drug trough levels.

Colour legend

- No clinically significant interaction expected
- These drugs should not be co-administered
- Potential clinically significant interaction that is likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
- Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required

Legend

- ↑ Potential increased exposure of the immunosuppressant
- ↓ Potential decreased exposure of the immunosuppressant
- ↔ No significant effect
- D Potential decreased exposure of ARV drug
- E Potential elevated exposure of ARV drug

Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs⁽¹⁾

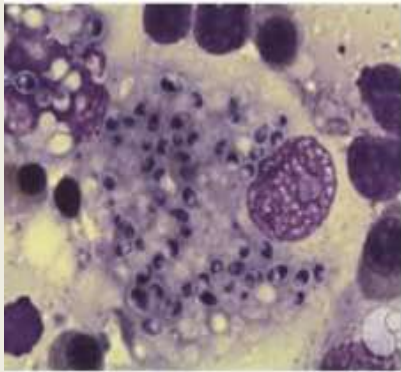
Non-ARV drugs	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Cardiovascular drugs	atorvastatin	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatin	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatin	↑	↑	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatin	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑	↑	↑	↑	↑	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	E	E
	warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
CNS drugs	diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	citalopram	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetine	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔
	sertraline	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔
	bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔
	pimozide	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carbamazepine	↓D	↓D	↓D	↑	↓D	↓27% D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	D	↔
Anti-infectives	lamotrigine	↔	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clarithromycin	↑E	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	E	E
	fluconazole	↑?	↔	↑?	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	E?	↔
	itraconazole	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	E	E
	rifabutin	↓D	↑	↓D	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	↔	↔	↔	↓D	↔	↔	↔	D	↔
	rifampicin	D	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D	D54%	D	D40%	D	↔	D	↔
	voriconazole	↑E	↓	↑E	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔
Other drugs	PPis	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
	H2 blockers	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
	alfuzosin	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	beclometasone	↑	↑	↑?	↓11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Klinik durum	İlk tercih	Alternatif	Diğer
Orofaringiyal kandidiyaz	Flukonazol 150-200 mg/gün	Itrakonazol günde 1-2 kez 100-200 mg	Nistatin gargara lokal olarak etkindir
Özefajit	Flukonazol (400 mg/gün)	Itrakonazol (200 mg/gün)	Dirençli olgularda vorikonazol ya da ekinokandin ¹
Vulvovaginal kandidiyaz	Flukonazol 300-400 mg/gün	Dirençli olgularda antifungal duyarlılık testine göre tercih yapılmalıdır	

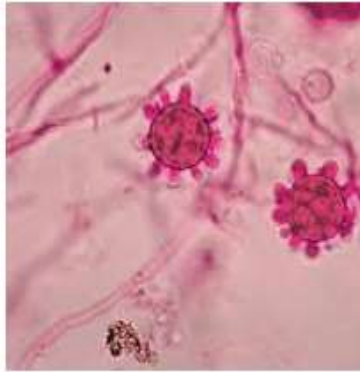
¹Dirençli olgularda posakonazol (2 x 400 mg) veya vorikonazol (6 mg yükleme dozunu takiben 3 mg/gün) veya kaspofungin (70 mg yükleme dozunu takiben 50 mg/gün) veya anidulafungin (200 mg yükleme dozunu takiben 100 mg/gün).

Histoplasma capsulatum

- Dünyanın özellikle bazı bölgelerinde bulunan ve infekte edici dozlarda alındığında sağlam kişilerde hastalık oluşturabilen toprak kaynaklı primer patojen bir mantardır.



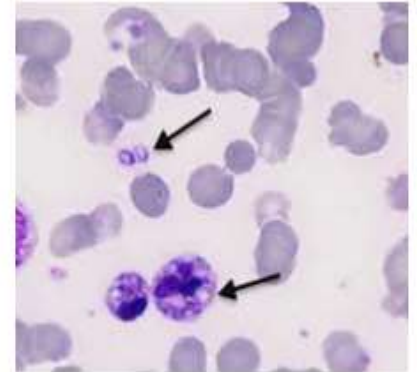
Bone marrow aspirate showing Histo...
imagebank.hematology.org



164: Histoplasmosis – Fungus F...
fungusfactfriday.com



Histoplasmosis | Types of Diseases | Fungal ...
cdc.gov



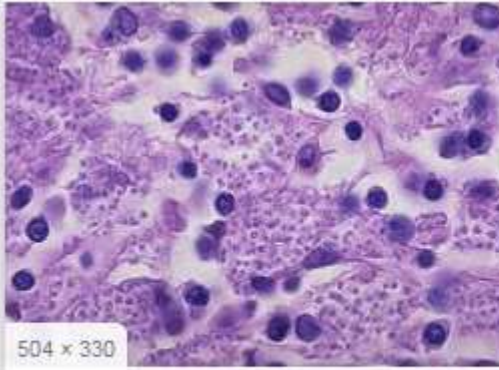
Systemic fungal infection by Histopl...
scielo.br

- Histoplazmoz tanısında ortaya çıkan güçlükler; çoğunlukla bu olguların belirtisiz kalması,

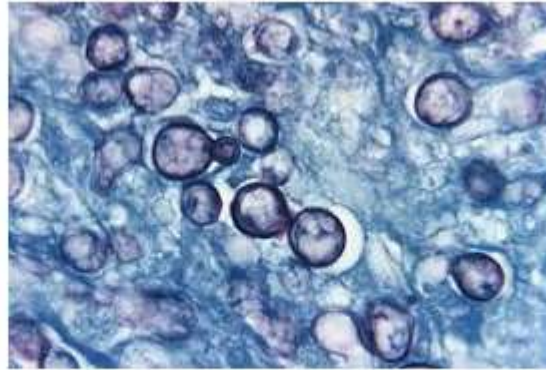
Belirti verenler içinde akciğer histoplazmozunu şeklinde seyredenlerin bir kısmı soğuk algınlığı, influenza, bir tablo içinde seyredip iz bırakmadan iyileşir.

- Kr. akciğer histoplazmozunu klinik bulguları özgün olmayıp çok defa tüberküloz veya sarkoidozu , malinite
-
- İmmünsüprese hastalarda , ateş, zayıflama, ağız ve boğazda yaralar, LAP, splenomegali, hepatomegali

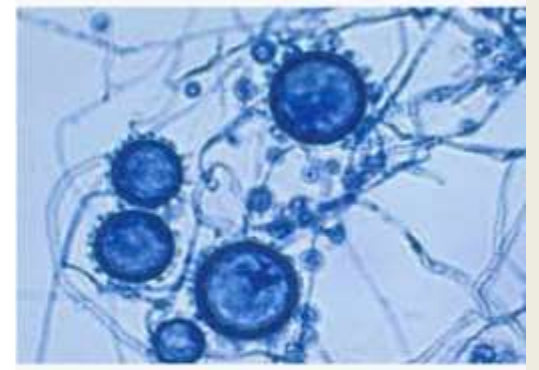
- Enfeksiyonların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, histoplazmozis, ağır bir maruziyet yaşayan, altta yatan bağışıklık defektine bağlı tedavi edilmeyen hastalarda ciddi veya hatta ölümcül olabilir.



Infection
webpath.med.utah.edu



File:Histoplasma capsulatum var. duboisii. PH...
en.wikipedia.org

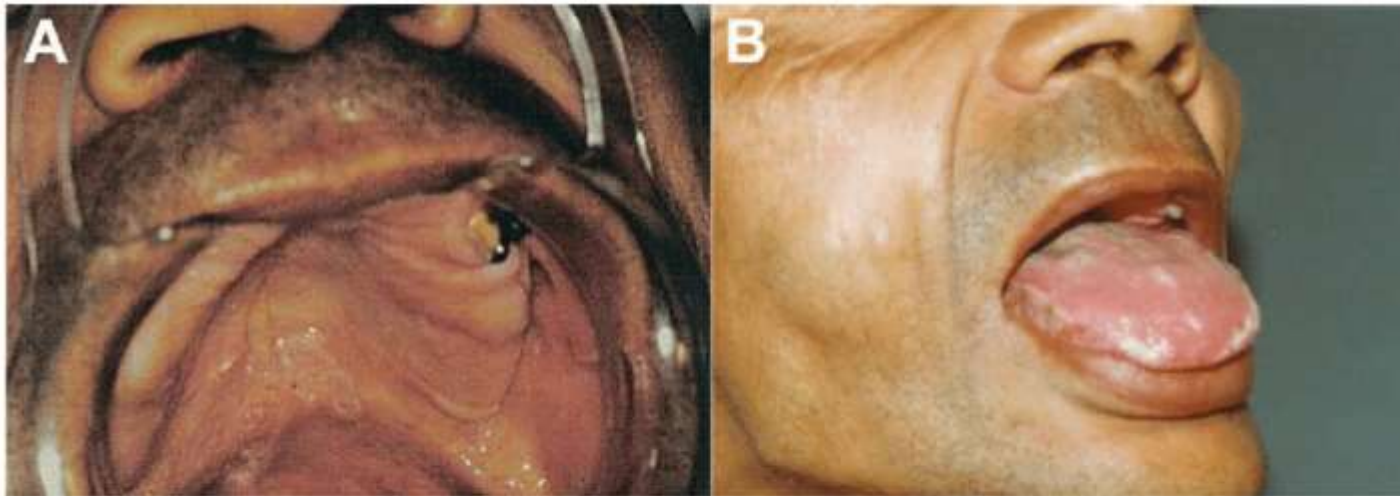


Histoplasma capsulatum | Fungi, Missouri, ...
pinterest.com



HIV (+)'lerde histoplazmozun en yararlı seroloji yöntemi antijen aranması *H. capsulatum* antijeni kanda %85, idrarda %95 oranında bulunmuştur.

- BOS ve BAL'da da antijen aranabilir. Ancak antifungal tedavi alanlarda idrarda antijen düzeyi düşer ve nükslerde ise artar.
- İdrarda histoplazma antijeni ,sistemik histoplazmozun saptanmasında ileri derecede duyarlı bulunmaktadır.



Lesions due to *Histoplasma capsulatum* into oral cavity of a HIV negative patient: A. palate lesion, B. tongue lesion.

[Chronic disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the mouth: Case report](#)



Figure 1. Photo shows the oropharyngeal lesion, with a granular surface and irregular margins mimicking carcinomatous changes. The black arrow identifies erythroplakic mucosal changes; the white arrow delineates central areas of leukoplakia and necrosis.



Figure 2. After 2 weeks of oral itraconazole, the lesion has regressed.

Oropharyngeal histoplasmosis in an HIV-negative patient Mohamedkazim Alwani, MD; Todd J. Wannemuehler, MD; Don-John Summerlin, DMD, MS; Marion E. Couch MD, PhD, FACS



Figure 1. Oral manifestations associated to PCM (1a, 1b, 1c) and histoplasmosis (1d, 1e, 1f).

Oral Manifestations Associated to Paracoccidioidomycosis and
Histoplasmosis Rommie Merino Alado ,Sofía Mata Essayag Jacinto Pined

Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*)

- Kesin Tanı:
 - Kanda, idrarda veya bronko-alveolar sıvıda antijen tespiti,
 - Pozitif mikroskopi/kan kültürü,
 - İdrar, bronko-alveolar sıvı, BOS veya doku biyopsisi.
-
- Not: Tipik olarak lenfatik pleositoz gösteren CSF, ve kültür negatiftir.
 - Histoplazma antijeninin veya antikorunun tespiti çok hassastır.

- Bununla birlikte, BOS' da negatif Histoplazma antijeni veya antikoru durumunda, SSS enfeksiyonu başka bir nedenle açıklanmamışsa, klinik bir teşhis mümkündür.

	Drug	Dose	Comments
Severe disseminated histoplasmosis	Induction therapy: liposomal amphotericin B Consolidation therapy: itraconazole	3 mg/kg/day iv 3 x 200 mg/day po for 3 days, then 2 x 200 mg/day po	For 2 weeks or until clinical improvement For at least 12 months
Moderate disseminated histoplasmosis	itraconazole	3 x 200 mg/day po for 3 days, then 2 x 200mg/day po	For at least 12 months
Histoplasma meningitis	Induction therapy: liposomal amphotericin B Consolidation therapy: itraconazole	5 mg/kg/day iv 2 x or 3 x 200 mg/day po	For 4-6 weeks For at least 12 months and until resolution of abnormal CSF findings. Measure plasma concentration of itraconazole.

Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs⁽¹⁾

Non-ARV drugs	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Cardiovascular drugs	atorvastatin	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluvastatin	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pravastatin	↑	↑	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatin	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amlodipine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑	↑	↑	↑	↑	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	E	E
	warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
CNS drugs	diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	citalopram	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetine	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sertraline	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	pimozide	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carbamazepine	↓D	↓D	↓D	↑	↓D	↓27%↓36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↓	↔	↔	D	↔
Anti-infectives	lamotrigine	↔	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clarithromycin	↑E	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	E	E
	fluconazole	↑?	↔	↑?	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	E?	↔
	itraconazole	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	E	E
	rifabutin	↓D	↑	↓D	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	↔	↔	↔	↓D	↔	↔	↔	D	↔
	rifampicin	D	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D	D54%	D	D40%	D	↔	D	↔
	voriconazole	↑E	↓	↑E	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔
	PPis	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔
	H2 blockers	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔
	alfuzosin	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	beclometasone	↑	↑	↑?	↓11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔

CD4 > 150 hücre / μ L

6 ay boyunca saptanamayan HIV-VL,

Negatif mantar kan kültürleri,

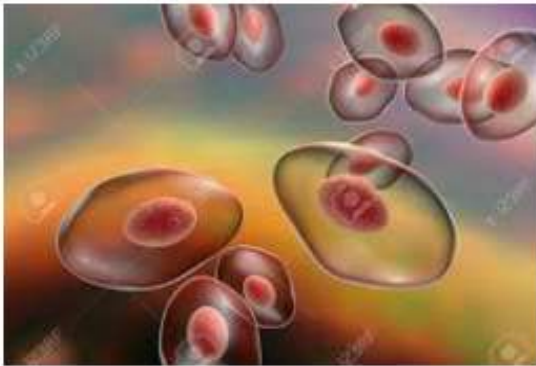
Histoplazma antijeni <2 μ g / L ve> 1 yıl boyunca

- Tedaviyi sonlandırır.

Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PCP)

- İnsidansı geçmiştekine göre dramatik olarak azalmakla beraber, HIV ile enfekte kişilerde sık görülen bir fırsatçı enfeksiyondur ve HIV ile ilişkili mortalitenin de önemli bir sebebidir.
- Nefes darlığı, ateş ve nonprodüktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar.

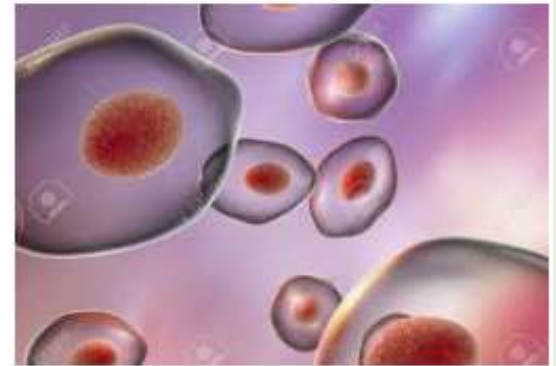
- *Pneumocystis jirovecii* tek hücreli, ökaryotik bir mikroorganizmadır. İlk tanımlandığında protozoon olarak kabul edilmiş sonra çalışmalar sonucu mantarlara benzer olduğu kanıtlanmıştır



Pneumocystis Carinii, Opportunistic Fungus...
123rf.com



Pneumocystis Jirovecii, Opportunistic ...
dreamstime.com



Pneumocystis Jirovecii, Formely Called P...
tr.123rf.com

- *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi gelişmesinde en temel risk faktörü immünosüpresyon düzeyidir;
- Hastalık CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olanlarda son derece ender (tüm PCP olgularının %5'inden az) görülür.

PCP için risk faktörü kabul edilmektedir.

- CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması,
- Daha önce PCP geçirilmiş olması,
- Ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü
- Plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması,

- En sık görülen radyografik özellik, bilateral interstisyel asiner infiltrasyonlardır.
- Pürülan sekresyon gözlenmez
- Hastalarda akciğerin difüzyon kapasitesinin düşer,
- Nodüler opasiteler, lenfadenopati ve plevral efüzyon bulunması, PCP ön tanısı ihtimalini azaltan radyografik bulgulardır.

TANI

- Hastalığın tanısı, solunum sisteminden alınmış değişik örneklerde mikroorganizmaların gösterilmesiyle konulur.
- *P. jirovecii* morfolojisini tanımlamak için Giemsa, Weigert, Papanicolau, Gomori-Grocott, Toluidine blue O gibi pek çok farklı boya kullanılabilir.
- Bu boyaların bir kısmı trofozoit formları boyarken bir kısmı sadece kist duvarını boyar

- Non-invaziv bir yöntem, en sık provoke balgam
- Tanıdaki duyarlılığı(%55-92),
- Bronkoalveoler lavaj sıvısında PCR
- Direkt floresan antikor (DFA) yöntemi yüksek duyarlılık ve özgüllük

TANI

- Pneumocystis jirovecii'nin tanı ve izleminde serum LDH düzeyinin de sınırlı kullanım alanı vardır.
- Özgüllüğü düşük olmakla birlikte, serum LDH düzeyi, PCP'li hastaların yaklaşık %90'ında yüksektir.
- PCP tanısıyla tedavi uygulanan bir hastada LDH düzeylerinin yükselmesi, kötü prognoz belirtisi olabilir.

Kesin tanı: öksürük ve dispne +

- İndükli balgamın sitolojisi / histopatolojisi (% 80'e kadar duyarlılık),
- bronkoalveolar lavaj (duyarlılık>% 95) veya
- bronkoskopik doku biyopsisi (duyarlılık>% 95)

- Ön tanı:
- CD4 sayısı <200 hücre / μL +
- Dispne / desatürasyonda +
- Öksürükte +
- Bakteriyel pnömoni kanıtı yok
- PCP uyumlu radyoloji -HRCT
- PCP tedavisine yanıt

Pneumocystis jirovecii pnömonisinin tedavisi

İlaçlar ve dozları	Süre
<i>Tercih edilen</i>	21 gün
Trimetoprim 15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
<i>Alternatif</i>	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
veya	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
veya	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
veya	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	



- Başvuru sırasında PaO₂ düzeyi <70 mmHg olan hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmasıyla enflamatuvar süreçlerin artması sonucunda solunum yetmezliği gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye, vücut ağırlığına bakılmaksızın 80 mg prednizolon eklenmeli ve bu tedaviye azalan dozlarda 21 gün devam edilmelidir.



	Drug	Dose	Comments
Preferred therapy	TMP-SMX	3 x 5 mg/kg/day TMP iv/po + 3 x 25 mg/kg/day SMX iv/po	
	+ prednisone if PaO ₂ < 10 kPa or < 70 mmHg, or alveolar/arterial O ₂ gradient > 35 mmHg. Start prednisone preferentially 15-30 min before TMP/SMX	2 x 40 mg/day po 5 days 1 x 40 mg/day po 5 days 1 x 20 mg/day po 10 days	Benefit of corticosteroids if started within 72 hours after start of treatment
Alternative therapy for <i>moderate to severe</i> <i>PcP</i>	primaquine	1 x 30 mg (base)/day po	Check for G6PD deficiency
	+ clindamycin	3 x 600-900 mg/day iv/po	
	or pentamidine	1 x 4 mg/kg/day iv (infused over 60 min.)	
	For each regimen: + prednisone , if PaO ₂ < 10 kPa or < 70 mmHg, or alveolar/ arterial O ₂ gradient > 35 mmHg. Start prednisone preferentially 15-30 min before TMP/SMX. Some experts recommend adding caspofungin to stand- ard treatment in persons with severe PcP (requiring intensive care unit admission)	2 x 40 mg/day po 5 days 1 x 40 mg/day po 5 days 1 x 20 mg/day po 10 days 1 x 70 mg iv day 1, then 1 x 50 mg/day iv	Benefit of corticosteroids if started within 72 hours after start of treatment
Alternative therapy for <i>mild to moderate</i> <i>PcP</i>	primaquine	1 x 30 mg (base)/day po	Check for G6PD deficiency
	+ clindamycin	3 x 600-900 mg/day po	
	or		
	atovaquone suspension	2 x 750 mg/day po (with food)	
	or		
	dapsone + trimethoprim	1 x 100 mg/day po 3 x 5 mg/kg/day po	Check for G6PD deficiency In case of rash: reduce dose of TMP (50%), antihistamines

- 1. Bazal CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olup, ART başlandıktan sonra artarak en az üç ay süreyle ≥ 200 hücre/mm³ olunca primer profilaksi kesilebilir.
- 2. Birey PCP için tedavi gördükten sonra sekonder profilaksi uygulanması önerilmektedir. Sekonder profilakside TMP-SMZ günde tek doz ya da çift doz kullanılmalıdır.
- 3. CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ iken PCP gelişirse, ART ile CD4 T lenfosit sayısındaki artış yanıtına bakılmaksızın profilaksi yaşam boyu sürdürülmelidir.

Primary prophylaxis

Start: if CD4 count < 200 cells/ μ L, CD4 percentage < 14%, oral thrush or relevant concomitant immunosuppression (see above)

Stop: if CD4 count > 200 cells/ μ L over 3 months or CD4 count 100-200 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 3 months

	Drug	Dose	Comments
Negative or positive serology for toxoplasmosis	TMP-SMX	1 double-strength tablet (ds) (800/160 mg) 3 x/week po or 1 single-strength tablet (ss) (400/80 mg) 1 x/day po or 1 ds tablet /1 x/day po	
Negative serology for toxoplasmosis	pentamidine	300 mg in 6 mL aqua 1 x inhalation/month	Does not prevent the rare extrapulmonary manifestations of <i>P. jirovecii</i>
Negative serology for toxoplasmosis	dapsone	1 x 100 mg/day po	Check for G6PD-deficiency
Negative serology for toxoplasmosis	atovaquone suspension	1 x 1500 mg/day po (with food)	
Positive serology for toxoplasmosis	dapsone	200 mg 1 x/week po	Check for G6PD-deficiency
	+ pyrimethamine	75 mg 1 x/week po	
	+ folinic acid	25-30 mg 1 x/week po	
Positive serology for toxoplasmosis	atovaquone suspension	1 x 1500 mg/day po (with food)	
	+/- pyrimethamine	75 mg 1 x/week po	
	+ folinic acid	25-30 mg 1 x/week po	

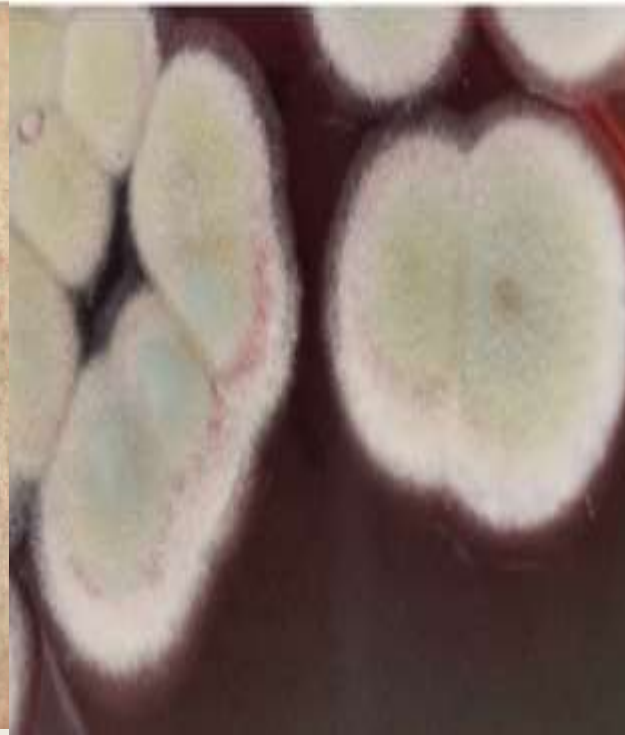
Secondary prophylaxis / Maintenance treatment

Stop: if CD4 count > 200 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 3 months

	Drug	Dose	Comments
Negative or positive serology for toxoplasmosis	TMP-SMX	800/160 mg x 3/week po or 400/80 mg qd po	
Negative serology for toxoplasmosis	pentamidine	300 mg in 6 mL sterile water x 1 inhalation/month	Not to use in the rare case of extrapulmonary manifestations of <i>P. jirovecii</i>
Negative serology for toxoplasmosis	dapsone	100 mg qd po	Check for G6PD-deficiency
Negative serology for toxoplasmosis	atovaquone suspension	1500 mg qd po (with food)	
Positive serology for toxoplasmosis	dapsone	200 mg/week po	Check for G6PD-deficiency
	+ pyrimethamine	75 mg/week po	
	+ folinic acid	25-30 mg/week po	
Positive serology for toxoplasmosis	atovaquone suspension	1500 mg qd po (with food)	
	+/- pyrimethamine	75 mg/week po	
	+ folinic acid	25-30 mg/week po	

Talaromycosis (former *Penicillium marneffei*)

- Asya'da yaşayan PLWHA'da tanıyı düşünün.
- (people living with HIV/AIDS)
- Teşhis: kanda, idrarda veya bronko-alveolar sıvıda antijen tespiti,
- pozitif mikroskopi,
- kan kültürü,
- idrar, bronko-alveolar kan veya diğer klinik örneklerde sıvı, BOS, doku biyopsisi, PCR.
- *Aspergillus galaktomanan* deneyleri, çapraz reaktivite ortaya çıktıkça yayılmış enfeksiyonları teşhis etmede yardımcı olabilir.



41 y, E , acil servise , Sautheast Asia

Ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, generalize cilt lezyonlarıyla.

CD4:2 /mL, balgam, cilt svab , kan kültüründe Talaromyces (Penicillium)marneffe'i)

Amphoteterisin B, veya Itrakanozol en kısa sürede başlanmalı

Talaromyces(Penicillium)marneffe infection, 2018,
IDCases

Treatment [7]

Consider diagnosis in PLWH who lived in Asia.

Diagnosis: antigen detection in blood, urine or broncho-alveolar fluid, OR positive microscopy, OR mycological culture of blood, urine, broncho-alveolar fluid, CSF or tissue biopsy or PCR in blood OR other clinical samples.

Aspergillus galactomannan assays may be helpful to diagnose disseminated infections as cross reactivity occurs.

	Drug	Dose	Comments
Severe disseminated talaromycosis	Induction therapy: liposomal amphotericin B	3 mg/kg qd iv	For 2 weeks or until clinical improvement
	Consolidation therapy: itraconazole	200 mg tid po for 3 days, then 200 mg bid po	For at least 10 weeks (followed by secondary prophylaxis)
Moderate talaromycosis	itraconazole	200 mg tid po for 3 days, then 200 mg bid po	For 8 weeks (followed by secondary prophylaxis)

Secondary prophylaxis / Maintenance therapy

Secondary prophylaxis: itraconazole 200 mg qd po

Stop: if CD4 count > 100 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 6 months, negative fungal blood cultures or negative PCR/ negative antigen



*TEŞEKKÜR
EDERİM*



Treatment [7]

Consider diagnosis in PLWH who lived in Asia.

Diagnosis: antigen detection in blood, urine or broncho-alveolar fluid, OR positive microscopy, OR mycological culture of blood, urine, broncho-alveolar fluid, CSF or tissue biopsy or PCR in blood OR other clinical samples.

Aspergillus galactomanan assays may be helpful to diagnose disseminated infections as cross reactivity occurs.

	Drug	Dose	Comments
Severe disseminated talaromycosis	Induction therapy: liposomal amphotericin B	3 mg/kg qd iv	For 2 weeks or until clinical improvement
	Consolidation therapy: itraconazole	200 mg tid po for 3 days, then 200 mg bid po	For at least 10 weeks (followed by secondary prophylaxis)
Moderate talaromycosis	itraconazole	200 mg tid po for 3 days, then 200 mg bid po	For 8 weeks (followed by secondary prophylaxis)

Secondary prophylaxis / Maintenance therapy

Secondary prophylaxis: itraconazole 200 mg qd po

Stop: if CD4 count > 100 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 6 months, negative fungal blood cultures or negative PCR/ negative antigen

- 12 hafta INH,
- 12 hafta boyunca 100 mg / gün flukonazol,
- 5 gün boyunca 500 mg / gün azitromisin ve
- Albendazol 400 mg tek doz genel fırsatçı enfeksiyonları (kriptokok menenjitisi dahil) ve mortaliteyi azaltabilir

- Aşağıdaki durumlarda PCP için primer profilaksi yapılması önerilmektedir:
- »» CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlar
- »» Orofaringiyal kandidiyaz saptananlar
- »» CD4 T lenfosit yüzdesi $<\% 14$ olanlar
- »» CD4 T lenfosit sayısı >200 ve <250 hücre/mm³ olan ve CD4 T hücresi takibi üç ay ara ile
- yapılamayacak kişiler

Cryptosporidiosis (*C. parvum*, *C. hominis*)

- TANI:
- AIDS tanımlayan kriptosporidyoz , yalnızca ciddi immün yetmezlik (CD4 sayısı <100 hücre / μL) ve kronik ishal durumunda düşün (4 haftadan fazla)
- Dokuda immünofloresan veya asitlefast strain boyası.
- ART'ın CD4 sayısı > 100 hücre / μL olan immün yeterliliği geri getirme indüksiyon tedavisi olarak kabul edilir
- Ek önlemler semptomatik tedavi, rehidrasyon ve elektrolit yönetimidir.
- Tüm antiprotozoal tedaviler, ağır vakalarda ART ye ek olarak kullanılabilir, ancak immün restorasyon olmadan protozoal eradikasyonu sağlamak için yeterli değildir.

Ciddi menenjit vakalarında ve yeterli tedaviye rağmen nüks durumunda uzun süreli baskılayıcı tedaviyi düşünün

Consider long-term suppressive therapy in severe cases of meningitis and in cases of relapse despite adequate treatment

	itraconazole	1 x 200 mg/day po	
	or fluconazole	1 x 400 mg/day po	

Cystoisosporiasis (*Cystoisospora belli*, formerly *Isospora belli*)

- AIDS'i tanımlayan sistoizosporiasisin (*cystoisosporiasis*) teşhisi, UV fluoresansı veya dışkı mikroskobu ile sadece kronik diyare (4 haftadan fazla) durumlarda yapılabilir.
- duodenum aspiratları veya bağırsak dokusu biyopsisi.
- Antiprotozoal tedavinin yanı sıra, ek önlemler semptomatik tedavi, rehidrasyon ve elektrolit yönetimidir.

Cystoisosporiasis (*Cystoisospora belli*, formerly *Isospora belli*)

	Drug	Dose	Comments
Preferred therapy	TMP-SMX	2 x 2 double-strength tablet (ds) (800/160 mg)/day po or 2 x 1 double-strength tablet (ds) (800/160 mg) /day po	Treat minimally 10 days, increase duration to 3-4 weeks if symptoms worsen or persist Treat minimally 10 days, increase dose to 2 x 2 ds tablet/day, if symptoms worsen or persist
Alternative therapy, if TMP-SMX is not tolerated	pyrimethamin + folinic acid or ciprofloxacin	1 x 50-75 mg//day po 1 x 10-15 mg//day po 2 x 500 mg/day po	10 days Monitor for myelotoxicity, mostly neutropenia, for pyrimethamin 7 days

- Lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat yerine tercih edilir.
- Amfoterisin B, eşdeğer etkinlik ve daha iyi güvenlik
- Bununla birlikte, lipozomal erişim Amfoterisin B düşük ve orta gelirli ülkelerde aşırı sınırlı kaldığından amfoterisin B deoksikolatın geleneksel form

Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PCP)

- CD4 <200 hücre / μL ,
- CD4 yüzdesi <% 14,
- oral kandidiyaz veya ilgili eşlik eden immünsupresyon

- En az 21 gün, daha sonra $CD4 > 200$ hücre / μL ve HIV-VL 3 ay boyunca tespit edilemeyene kadar ikincil profilaksi yapın.

Pneumocystis jirovecii için kemoprofilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar

1. Seçenek	TMP-SMZ günde tek doz PO ya da çift doz PO
2. Seçenek	TMP-SMZ haftada üç kez tek tablet PO veya Dapson günde bir defa 100 mg PO veya 50 mg tb 2x1 PO veya Dapson günde 50 mg PO + haftada bir primetamin 50 mg PO + haftada bir lökoverin 25 mg PO veya Dapson haftada bir 200 mg PO + primetamin 75 mg PO + lökoverin 25 mg PO veya Aerozolize pentamidin ayda bir 300 mg veya Atovakon günde 1500 mg PO
3. Seçenek	Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin (10 mg) günde bir PO