

Özel konakta görülen enfeksiyonlar HIV infekte hasta

Dr. M. Taner Yıldırım
SB Okmeydanı EAH, İstanbul
2019.10.07-Ankara, Kidok

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

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.

ABC of AIDS

IAN V D WELLER

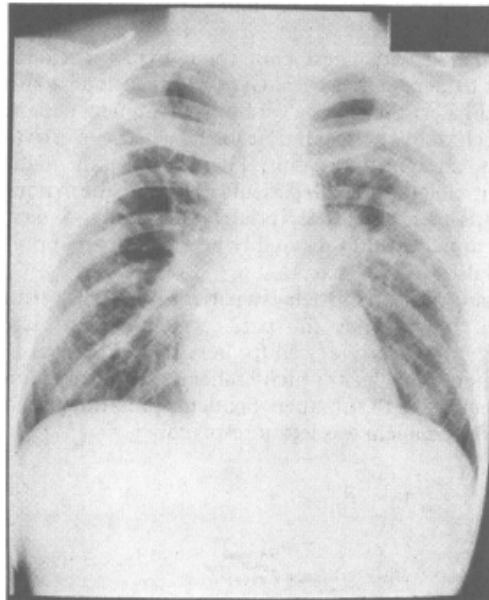
TREATMENT OF INFECTIONS AND ANTIVIRAL AGENTS

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.

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. <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonia	41
2. Toxoplasmosis	45
3. Cryptococcosis	49
4. Histoplasmosis	53
5. Mycobacteriosis	53
5.1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	53
5.2 <i>Mycobacterium avium</i> 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 <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 9/10/2019

Visit the AIDSinfo website to access the most up-to-date guideline.

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

*Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic
Infections in Adults and Adolescents with HIV. 15 Mayıs 2019*

Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 9/10/2019

OFFERING INFORMATION ON HIV/AIDS
TREATMENT, PREVENTION, AND RESEARCH

Search AIDSinfo



Home

Guidelines

Understanding HIV/AIDS

Drugs

Clinical Trials

Research

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV

Home > Guidelines > Adult and Adolescent Opportunistic Infection

The information in the brief version is excerpted directly from the full-text guidelines. The brief version is a compilation of the tables and boxed recommendations.

Enter Search Term(s)



What's New

[Introduction](#)[Bacterial Enteric Infections](#)[Bacterial Respiratory Disease](#)[Bartonellosis](#)[Candidiasis](#)[Chagas Disease](#)[Coccidioidomycosis](#)[Cryptococcosis](#)[Cryptosporidiosis](#)[Cystoisosporiasis \(Isosporiasis\)](#)[Cytomegalovirus](#)[Hepatitis B Virus](#)[Hepatitis C Virus](#)[Herpes Simplex Virus](#)[Histoplasmosis](#)[Human Herpesvirus-8](#)[Human Papillomavirus](#)[Leishmaniasis](#)

Brief Version

Full Version

What's New in the Guidelines

Updates to the Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV

The *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV* document is published in an electronic format that can be easily updated as relevant changes in prevention and treatment recommendations occur.

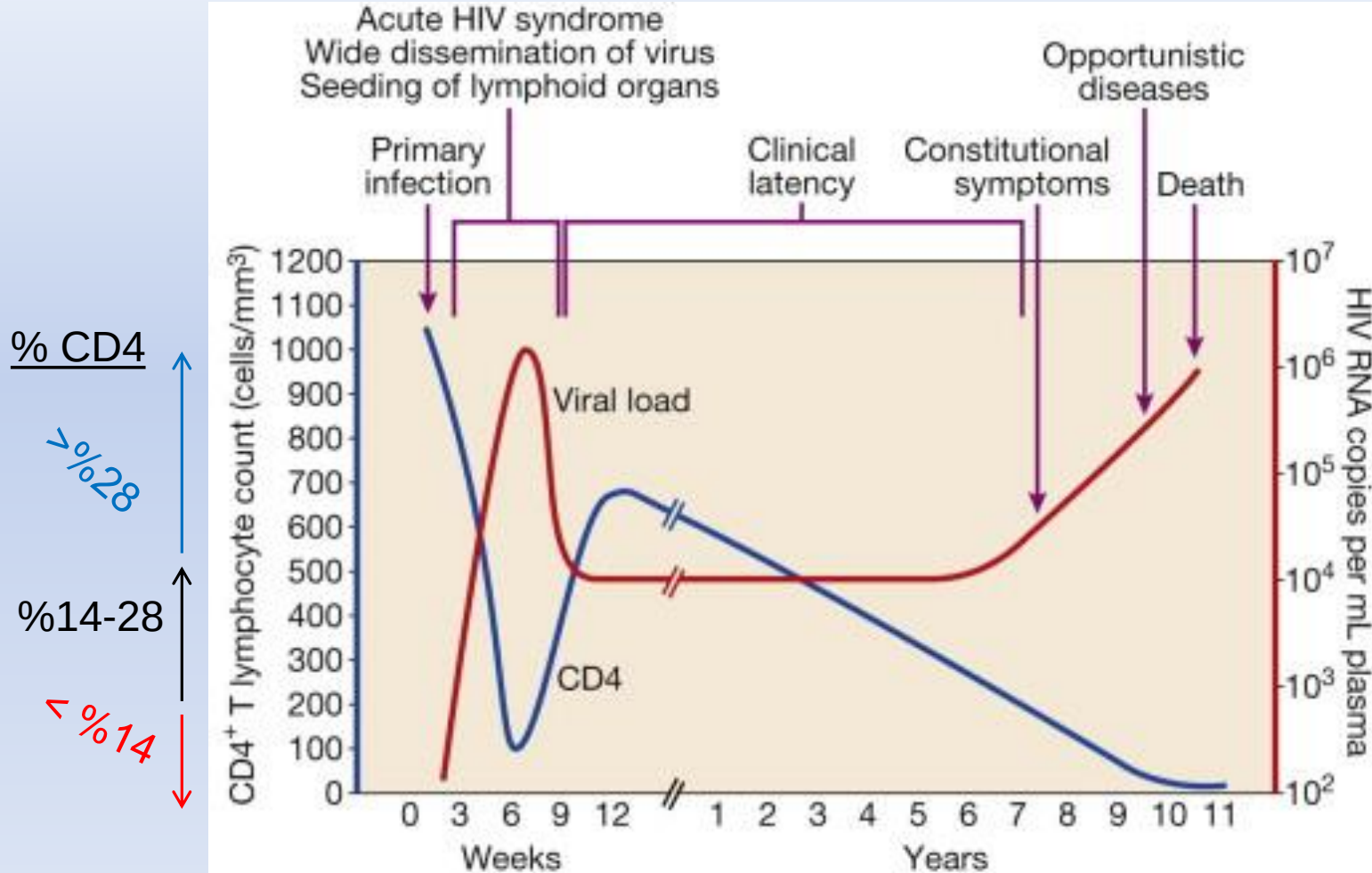
The editors and subject matter experts are committed to timely changes in this document because so many health care providers, patients, and policy experts rely on this source for vital clinical information.

All changes are developed by the subject matter groups listed in the document (changes in group composition are also promptly posted). These changes are reviewed by the editors and by relevant outside reviewers before the document is altered. Major revisions within the last 6 months are as follows:

September 5, 2019

1. **Varicella-Zoster Virus Disease:** The Panel updated the text, epidemiology, and references throughout the section and made the following key changes:
 - Guidance on the use of two available vaccines (recombinant zoster vaccine [RZV, Shingrix] and zoster vaccine live [ZVL, Zostavax]) to prevent herpes zoster (shingles) in persons with HIV aged 50 years and older is provided.
 - RZV (Shingrix) is recommended to prevent herpes zoster using a two-dose schedule (intramuscular injection at Month 0 and Month 2) for adults with HIV aged 50 years and older.
 - RZV is preferred over ZVL (Zostavax) for prevention of herpes zoster.
 - If RZV is not available or cannot be given because of allergy or intolerance, ZVL can be given as a single subcutaneous dose among adults with CD4 counts ≥ 200 cells/mm³. ZVL is **contraindicated** for persons with CD4 counts < 200 cells/mm³.
 - The clinical description and section on the treatment of ocular complications of varicella-

HIV infekte hastada bağışıklık



Günümüzde..

- Antiretroviral tedavinin (ART) başarısı HIV ile birlikte görülen fırsatçı infeksiyonların azalmasına yol açmıştır. Ancak gecikmiş olgu sorunu halen var
- 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 ART tedavi** başlanması immun kapasitenin korunması için çok değerlidir

Akut evre sınıflaması

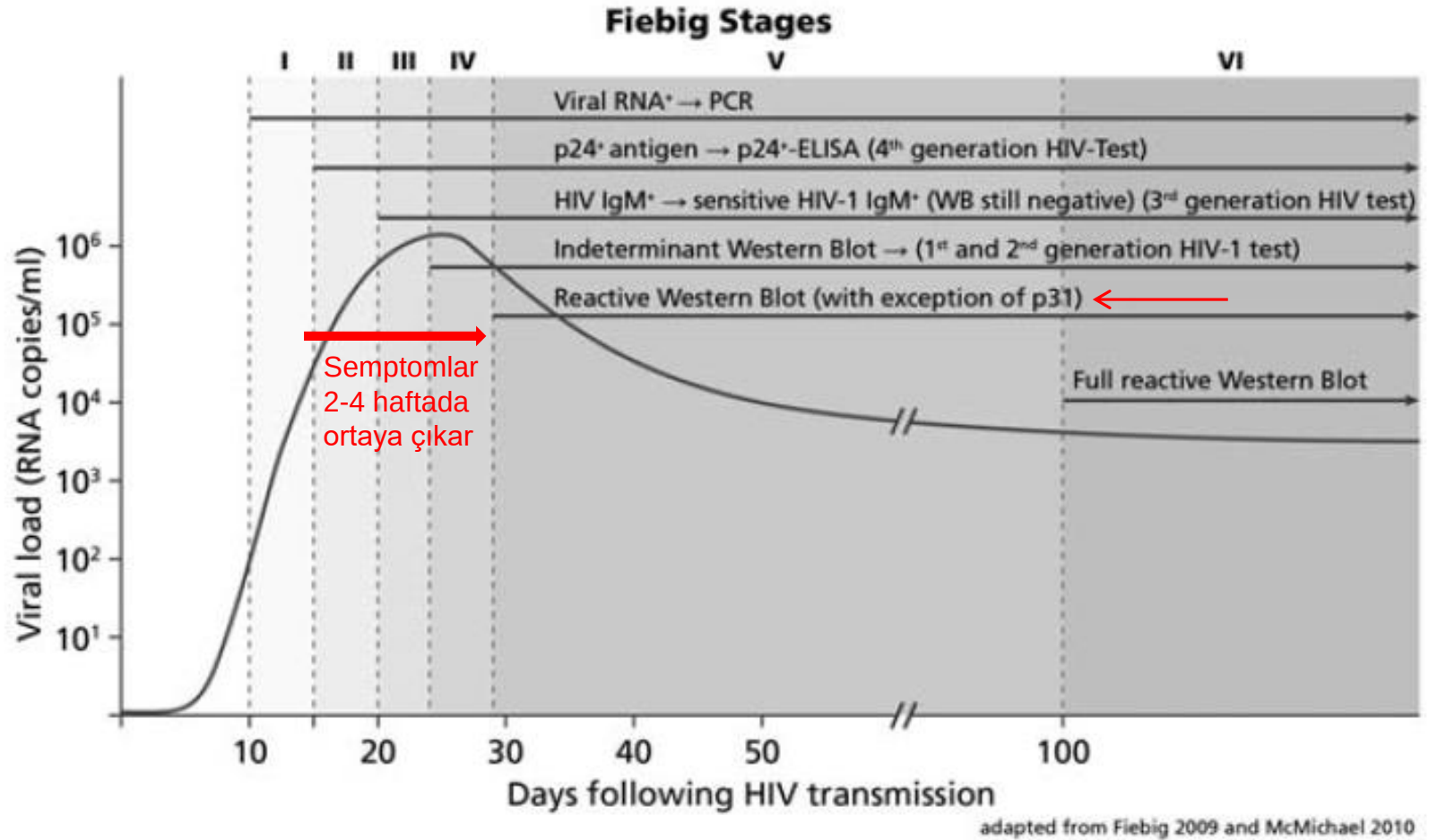


Figure 1: Fiebig stages of acute HIV infection

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

Erken HIV infeksiyonu Fiebig evrenlenmesi

Fiebig evresi	Kümülatif süre/gün	HIV RNA	P24 antijeni	ELİSA	Western blot
1	5	+	-	-	-
2	10	+	+	-	-
3	14	+	+	+	-
4	19	+	+/-	+	indetermine
5	88	+	+/-	+	+ (p31 negatif)
6	belirsiz	+	+/-	+	+ (p31 pozitif)

CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı

CD4 T hücre sayısı, Fi'in 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/ μ l	A1	B1	C1
200–499/ μ l	A2	B2	C2
<200/ μ l	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/ μ l or $\geq$ 29%
2	None	200–499/ μ l or 14–28%
3 (AIDS)	Documented AIDS-defining illness	or <200/ μ l 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 tekrarlayan
- 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 enfeksiyonu** (KC, dalak, lenf nodu hariç)
- **CMV retinit** (görme kaybıyla)
- HIV-ilişkili ensefalopati
- **Herpes simplex** enfeksiyonları: kronik ülser (>1 ay); veya bronşit pnömoni, özofajit
- **Histoplazmoz**, yaygın veya AC dışı
- **Sistotoisporiyaz**, kronik, intestinal, >1 ay
- Kaposi sarcoma
- **Koksidiodomikoz**, 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 (PML)**
- **Salmonella Sepsisi**, tekrarlayan
- **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

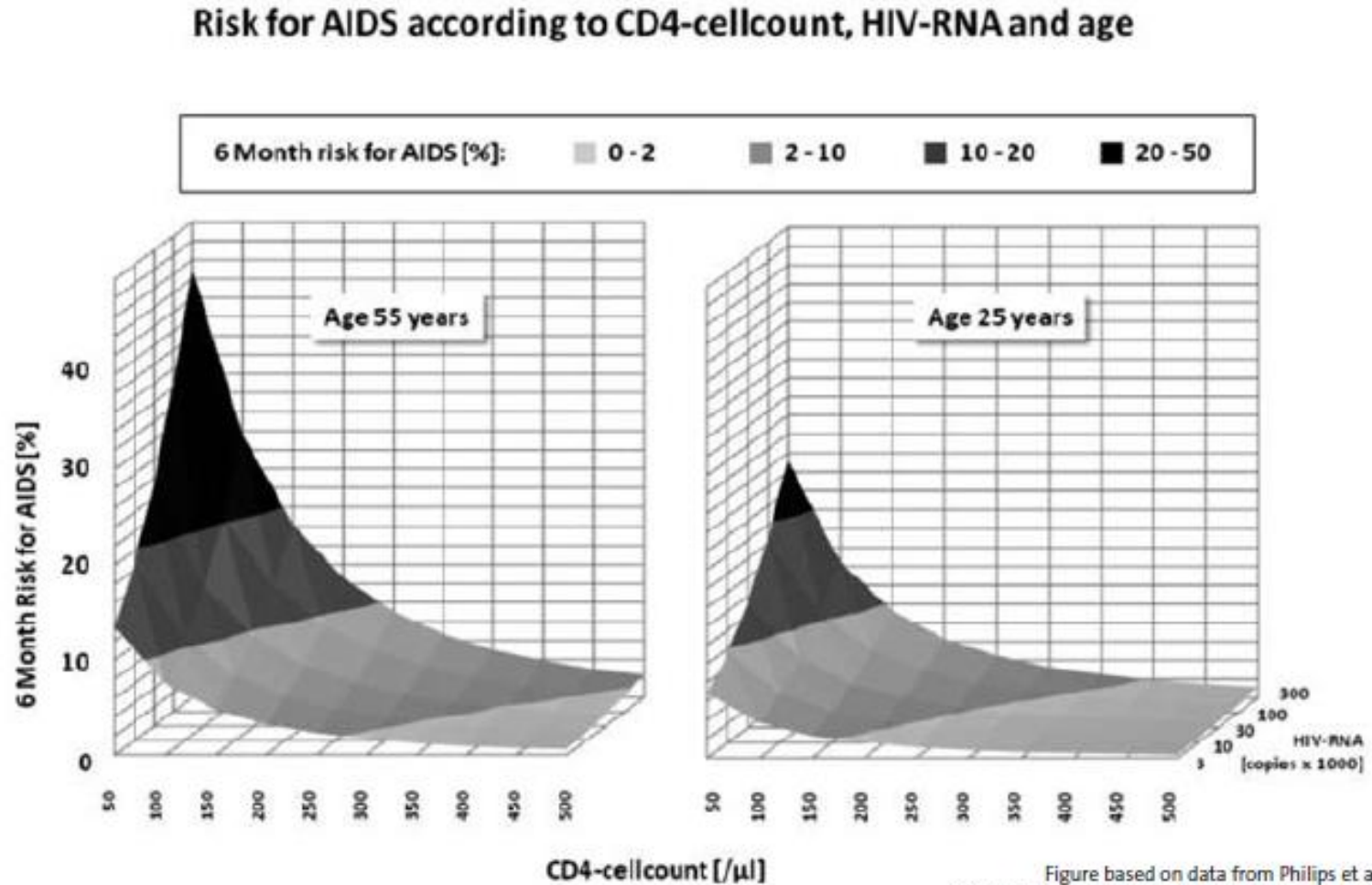


Figure based on data from Phillips et al.
CASCADE Collaboration. AIDS 2004; 18 (1): 51-58.

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

1-HIV ve PCP

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

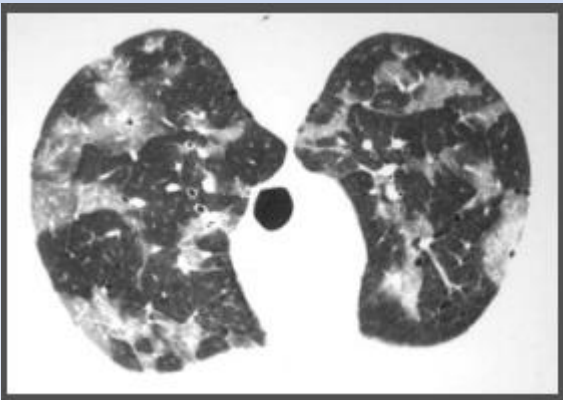
– Bulgular

- Kuru öksürük, ateş, dispne,
- AC dinleme bulgusu NS'dir

– Mikrobiyolojik tanı imkanları kısıtlı

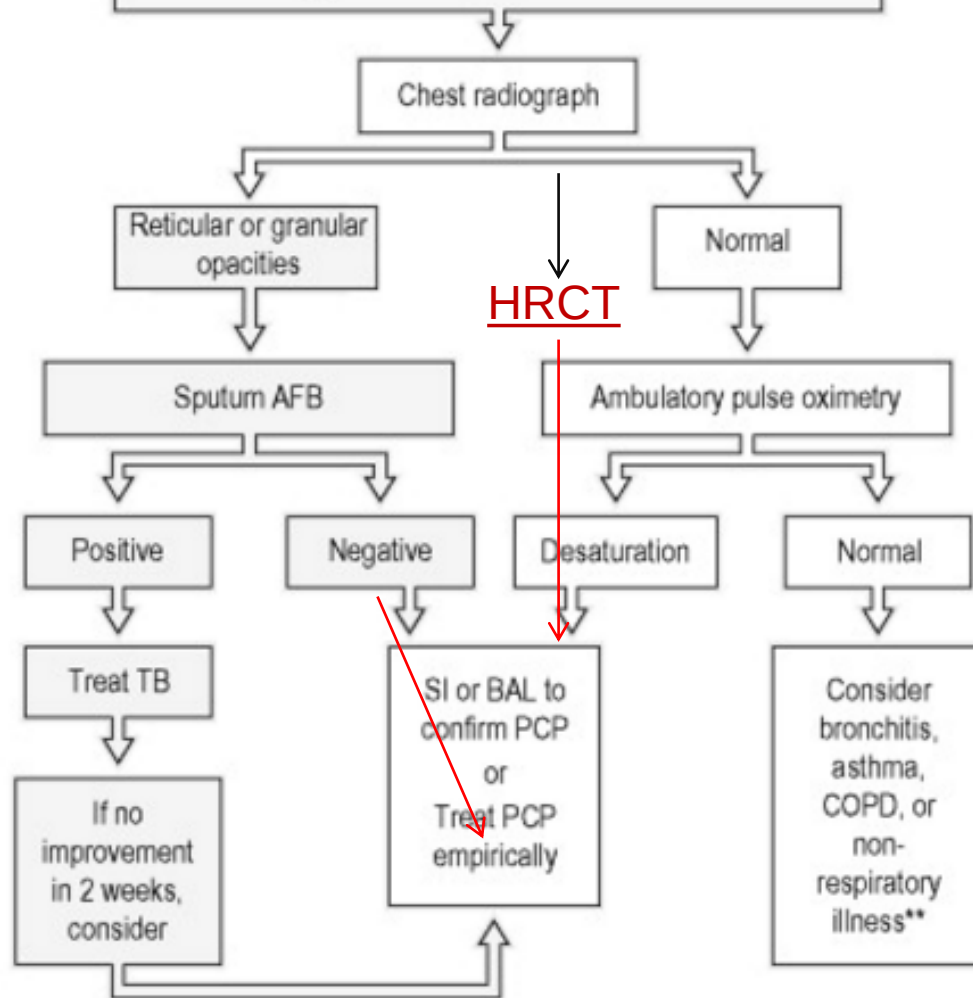
– PA grafi normal olabilir, HRCT veya AC-CT yararlı

HRCT: tipik yama tarzında buzluca görüntüleri



Diagnostic and management algorithm for PCP – low-resource settings

- HIV+ and WHO clinical stage 3–4 or CD4 ≤ 200 cells/mm³
- Exertional dyspnea, non-productive cough, fever
- >2 weeks of symptoms
- Not severely ill*



>39 C, KTA>120, SS>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
 - O₂ saturasyonu <93%, PaO₂ <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 de ayırıcı tanı ve komplikasyonlar

- Ayırıcı tanı
 - 4-8 günde düzelme olmazsa diğer tanılar akla gelmelidir. Tbc, bakteriyel, fungal.. ve hatta viral
- 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

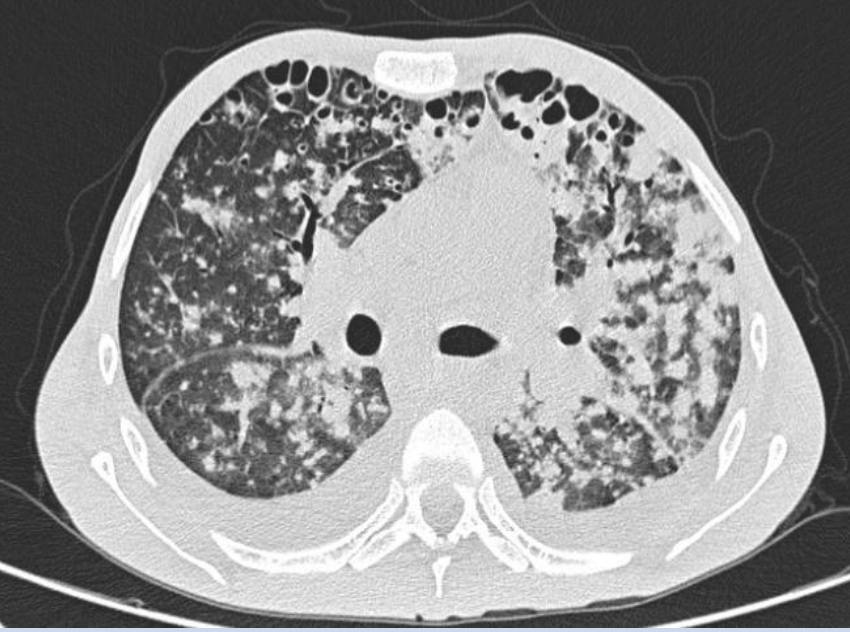
PCP'de-ART ve profilaksi

- ART tedavi almıyorsa bir an önce başlanır
- Profilaksi **TMP-SMX**
 - Sekonder profilaksi verilmesi ve kesilmesi
 - Tedavi sonrası 1 forte tbl/gün,
 - CD4 >200 >3 ay ise kesilebilir(AI)
 - CD4 100-200 arasında ve HIV RNA (-), 3-6 ay ise kesilebilir
 - Hasta CD4 >200 iken PCP geçirmişse ömür boyu profilaksi??
 - Primer profilaksi verilmesi kesilmesi
 - CD4 < 200 veya <%14 ise 1 forte tbl/gün
 - CD4 >200 >3 ay ise kesilir (AI)
 - CD4 100-200 arasında ve HIV RNA (-), 3-6 ay ise kesilebilir(BII)

Olgu-1

- MM, bilinen kronik hastalık anamnezi olmayan 35 yaşında erkek hasta zayıflama, öksürük ve genel durum bozukluğu nedeniyle başvurdu
- Kaşektik görünümde (BMI: 15.6) şuur açık, ateş: 38.4 C, orofarengeal kandidiyazis ve boyunda LAP, hepatomegali, alt eksteremitelerde güç kaybı vardı. KVS ve AC dinleme bulgusu doğaldı
- BK:3500/mm³, Hb.9.4g/dL, Plt: 93.000/mm³ , Sed:125mm/h, CRP:172, AST/ALT:108/53, Kreatinin:1.18, Anti-HIV pozitif bulundu

Olgu-1



AC tomografisinde tüm akciğer parankiminde PCP düşündüren peribronşial buzlu cam tarzında ve kistik görünümde infiltrasyonlar saptandı.

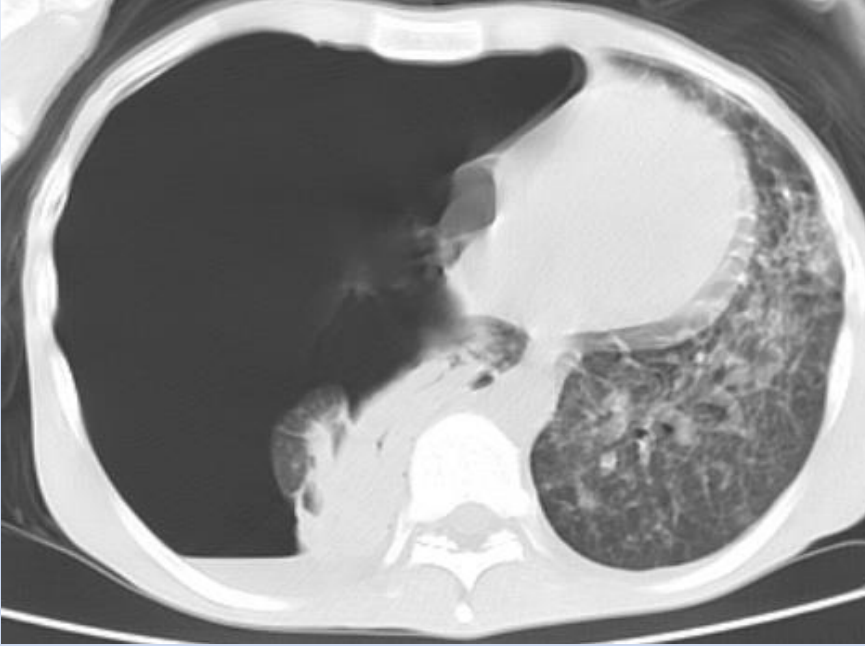
AIDS ve fırsatçı AC enfeksiyonu tanısıyla yatırıldı.

CD4T hücre :21/mm³ ,

HIVRNA:1.16 milyon/kopya

Amprik tedavi(TMP-SXT, klaritromisin, meropenem, flukonazol) başlandı, 7.günde ateşi düştü genel durumu düzeldi. TMP-SXT tedavisi 21 güne tamamlandı CRP: 16 ya geriledi. 24. günde ani dispne gelişti..

Olgu-1



Sağda pnömotoraks nedeniyle tüp torakostomi yapıldı. **25.gün ART başlandı**, 3 gün sonra tekrar ateş ve CRP yükseldi (**IRIS?**) Periferik kan TBC kültürü(BD-MGIT) alındı 1 hafta sonra kan kültüründe üreme sinyali görüldü (MAC ??). **ART kesildi...** 1 hafta sonrasında ***M.tuberculosis complex*** saptandı 30.günde çekilen göğüs tüpü 10 gün sonra tekrar takıldı. Tüp drenajında ARB(+) bulundu. Hasta 81 gün tüp drenajla izlendi, **93. gün taburcu** edildi

İleri evre hastalarda fırsatçı infeksiyonlar bir arada veya ardışık görülebilir

2-HIV ve yaygın *M.avium* complex (MAC) hastalığı

- Etken çevresel olarak solunum veya sindirim yoluyla bulaşır. Erişkinlerin %7-12 enfekte olduğu saptanmış
- MAC hastalarından yakın temasla veya insandan insana hastalık bulaşmaz
- Hastalık özellikle CD4 T hücre sayısı < 50 olanlarda görülür
- Kemoproflaksi ve ART almayan ileri evre AIDS olgularında MAC hastalık insidansı %20-40 dır

Yaygın MAC hastalığı klinik, tanı, tedavi

- ART almayan AIDS olgularında hastalık tipik çoklu organ tutulumu şeklindedir
 - Semptomlarda hektik ateş, aşırı gece terlemeleri, iştahsızlık, kilo kaybı ve diyare
 - Fizik muayenede erime, hepatosplenomegali, jeneralize LAP, periferik LAP daha azdır
 - Laboratuvar bulgularında derin anemi, alkalen fosfataz yüksekliği dikkat çeker
- Kesin tanıda tbc uyumlu kan kültürleri yararlıdır
 - Lenf bezi, Kİ, doku biyopsi kültürleri, gaitada ARB..

Yaygın MAC hastalığı tedavi, profilaksi

- Tedavi en az iki ilaçla 12 ay verilir
 - Klaritromisin 2x500mg(azitromisin 500-600mg) + etambutol 15mg/kg/gün ± rifabutin ± amikasin
 - Bulgular düzelmiş ve >6 ay CD4 T hücresi >100 ise tedavi kesilebilir, tekrar <100 hücre olursa tedavi yeniden başlanır(kronik idame tedavisi)
 - ART bir an önce(2 hafta içinde) başlanır, bakteremi olmaksızın kötüleşmede IRIS akla gelir
- Primer profilakside
 - CD4 <50 ise azitromisin 1200mg /hafta veya klaritromisin 2x500mg/gün verilir. CD4 sayısı 3 ay süreyle >100 ise profilaksi kesilir

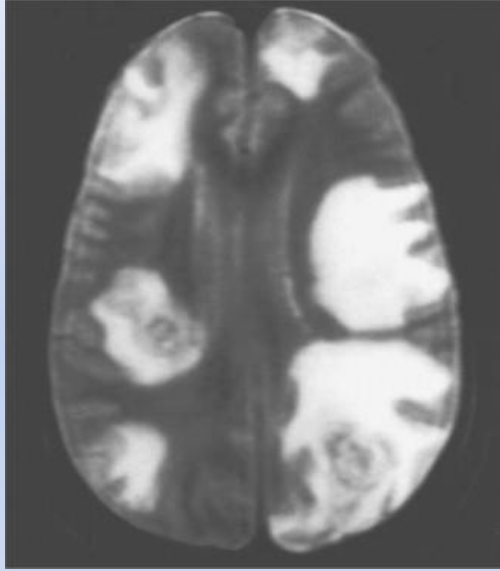
3-Serebral Toksoplazmoz

(Toksoplama ensefaliti)

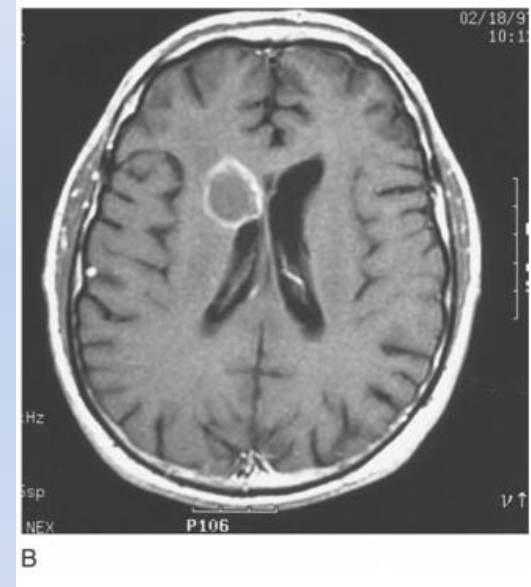
- Çoğunlukla latent infeksiyonun reaktivasyonudur
- İlk başvuruda kafa içi kitle/apse şüphesi ile müdahale edilip daha sonra HIV tanısı konuluyor
 - Gereksiz cerrahi girişim veya radyoterapi verilebilir!!
 - Tokso-IgG ve anti-HIV bakılmalı !!
- Gecikilmezse medikal tedaviye iyi yanıt alınır
- Tanı serolojik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

Serebral toksoplazmoz tanısı

MRI'da multifokal ödemin eşlik ettiği lezyonlar*



MRI Tedavi öncesi

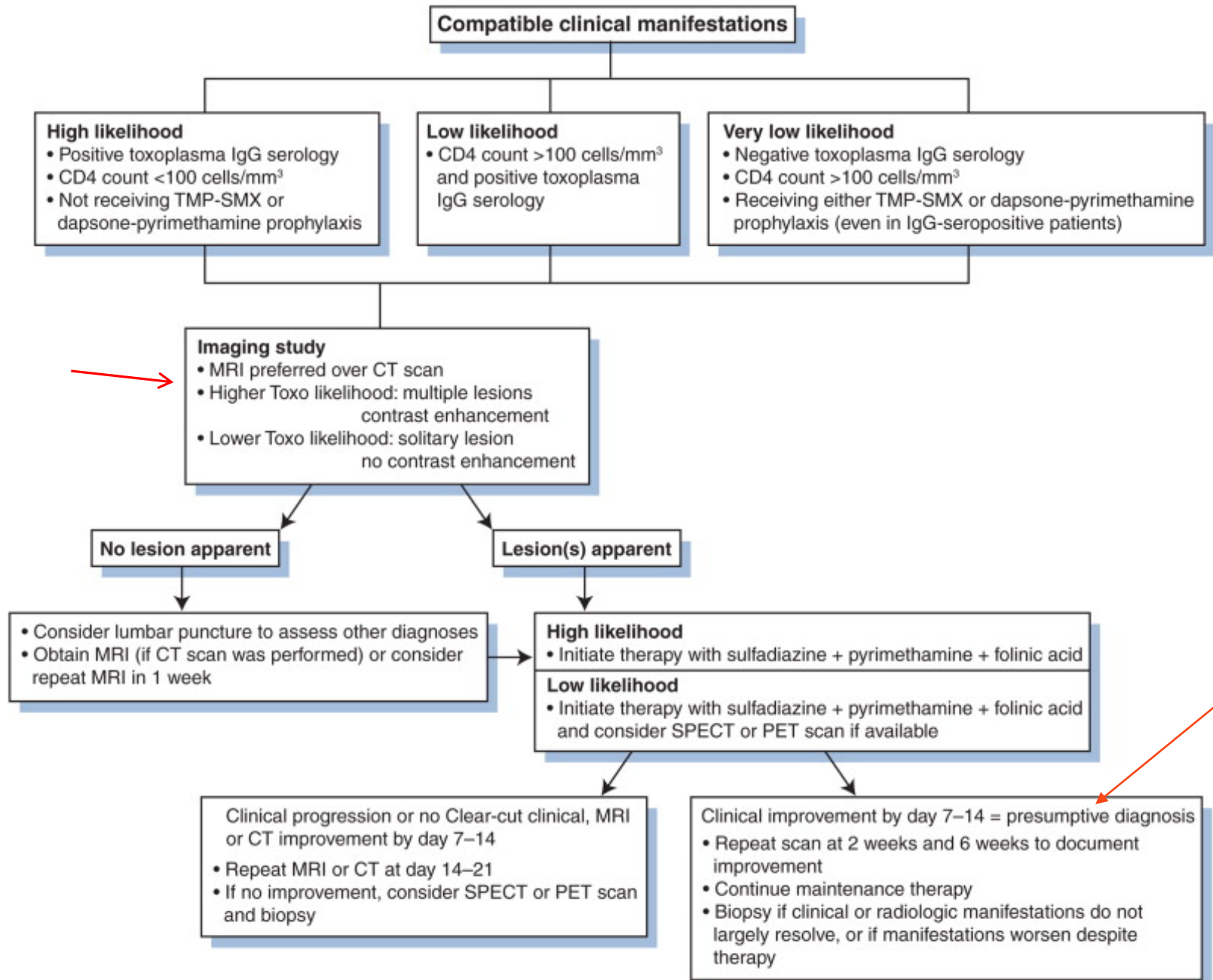


Tedaviden 3hft sonrası

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

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

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

1.

- Pyrimethamine 50 mg PO/gün + sulfadiazine 1000 mg PO x4 + leucovorin 10–25 mg PO/gün **(AI)**

- >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)**

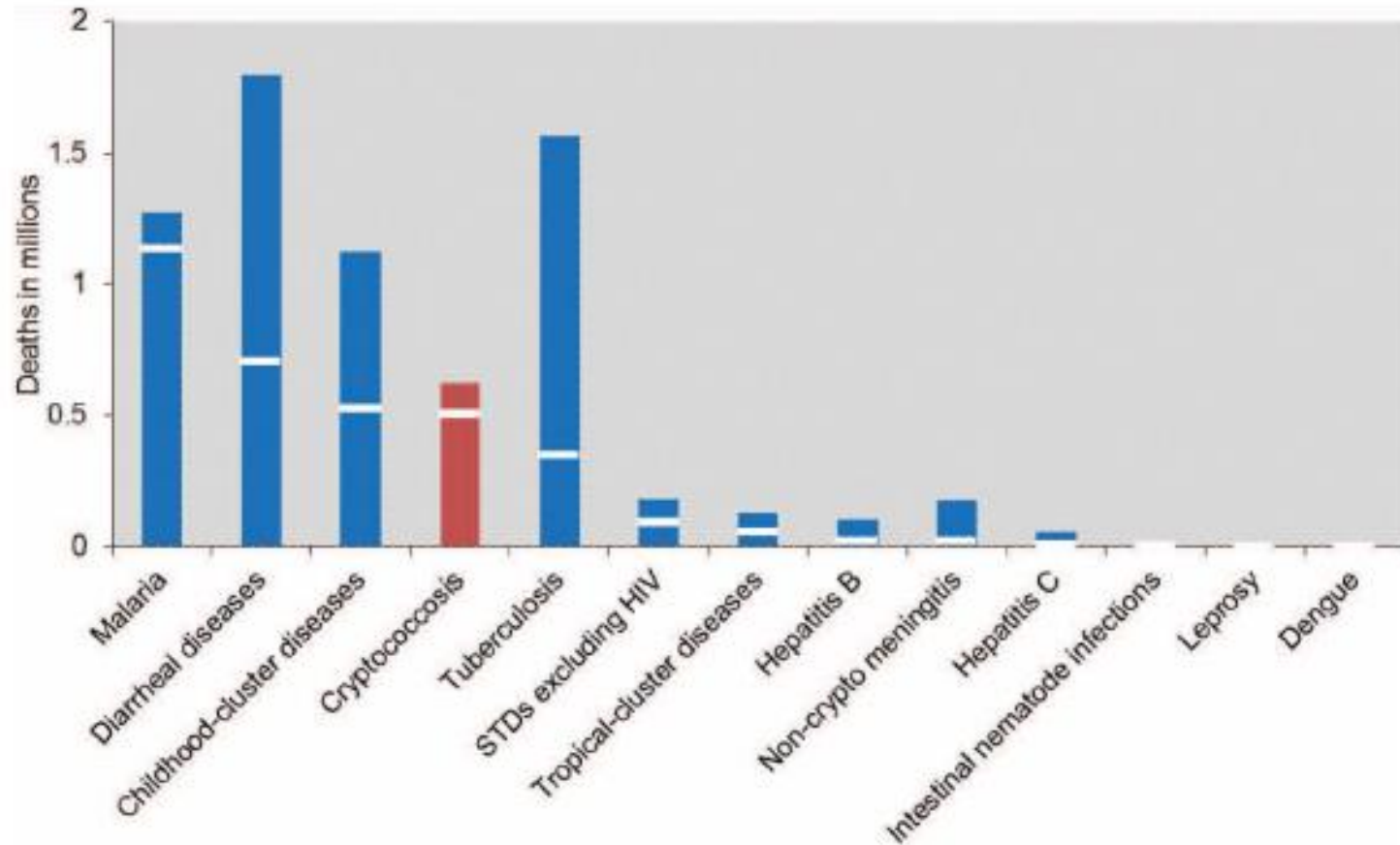
- CD4 sayısı >200 süresi >6 ay olursa kesilir

- <200 olursa tekrar başlanır

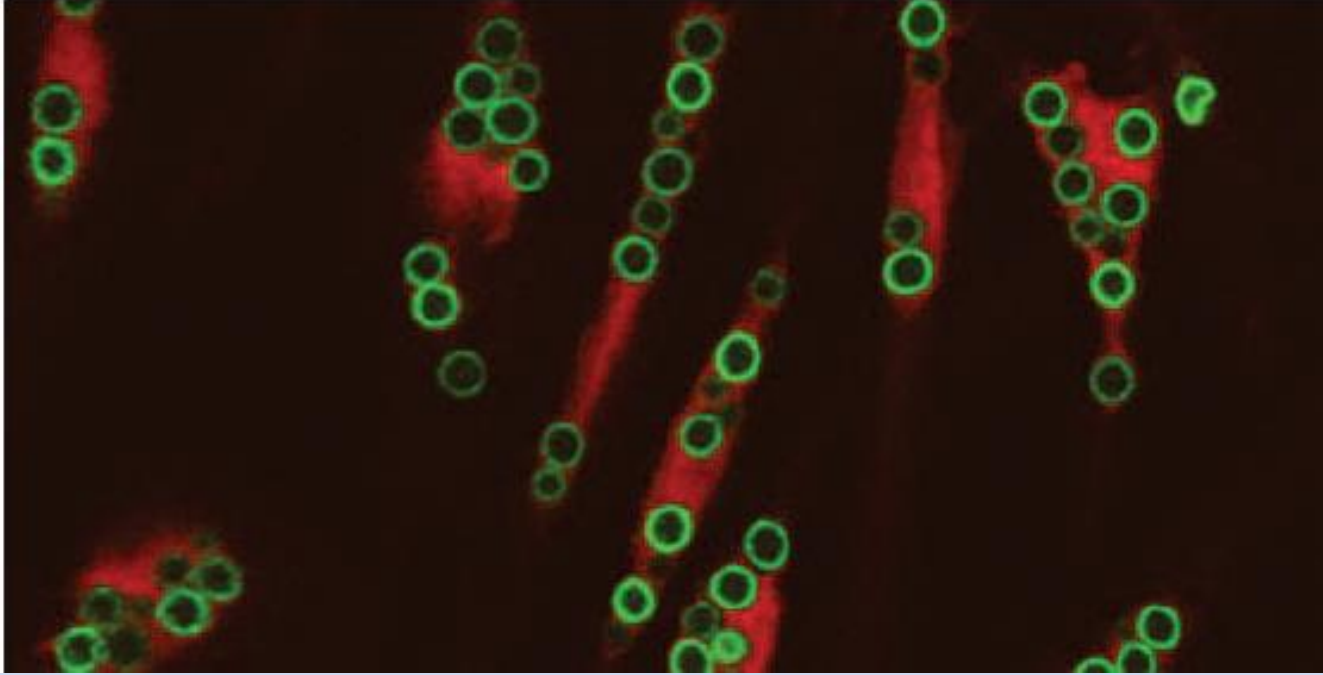
4-HIV ve kriptokokoz

- 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 ayrılmış
 - İnsansı maymunlar 20 milyon yıl (*Hominidae* ailesi)
 - İnsan soyu 2.3-2.4 milyon yıl önce ayrılmış (*Homo* cinsi)
- Çevreden kurumuş maya veya spor olarak solunumla vücuda girer (pulmoner makrofajlar!)

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

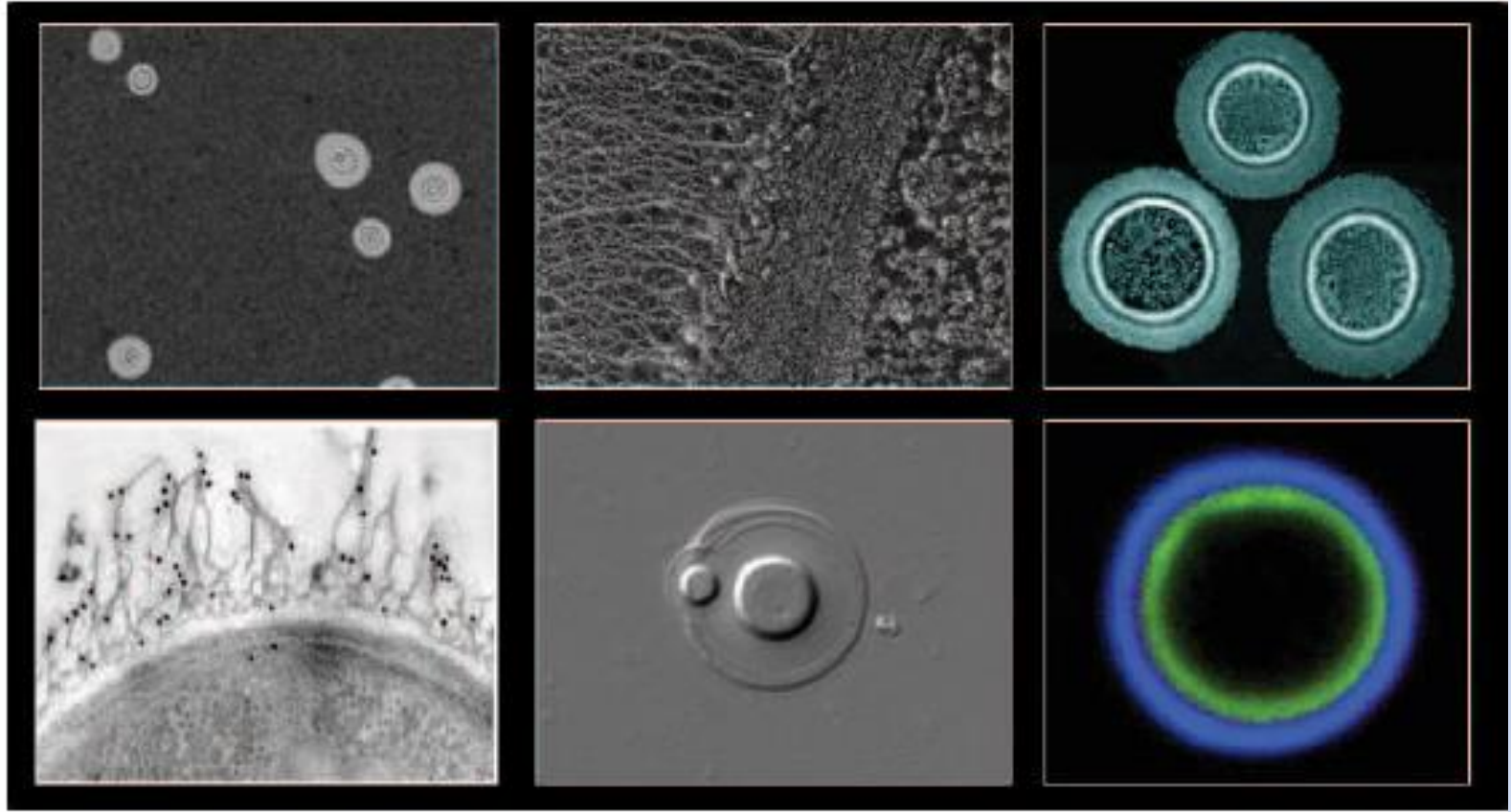


**Cryptococcus neoformans*: Historical curiosity to modern pathogen. *Yeast*. 2014 February ; 31(2): 47–60. doi:10.1002/yea.2997.



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

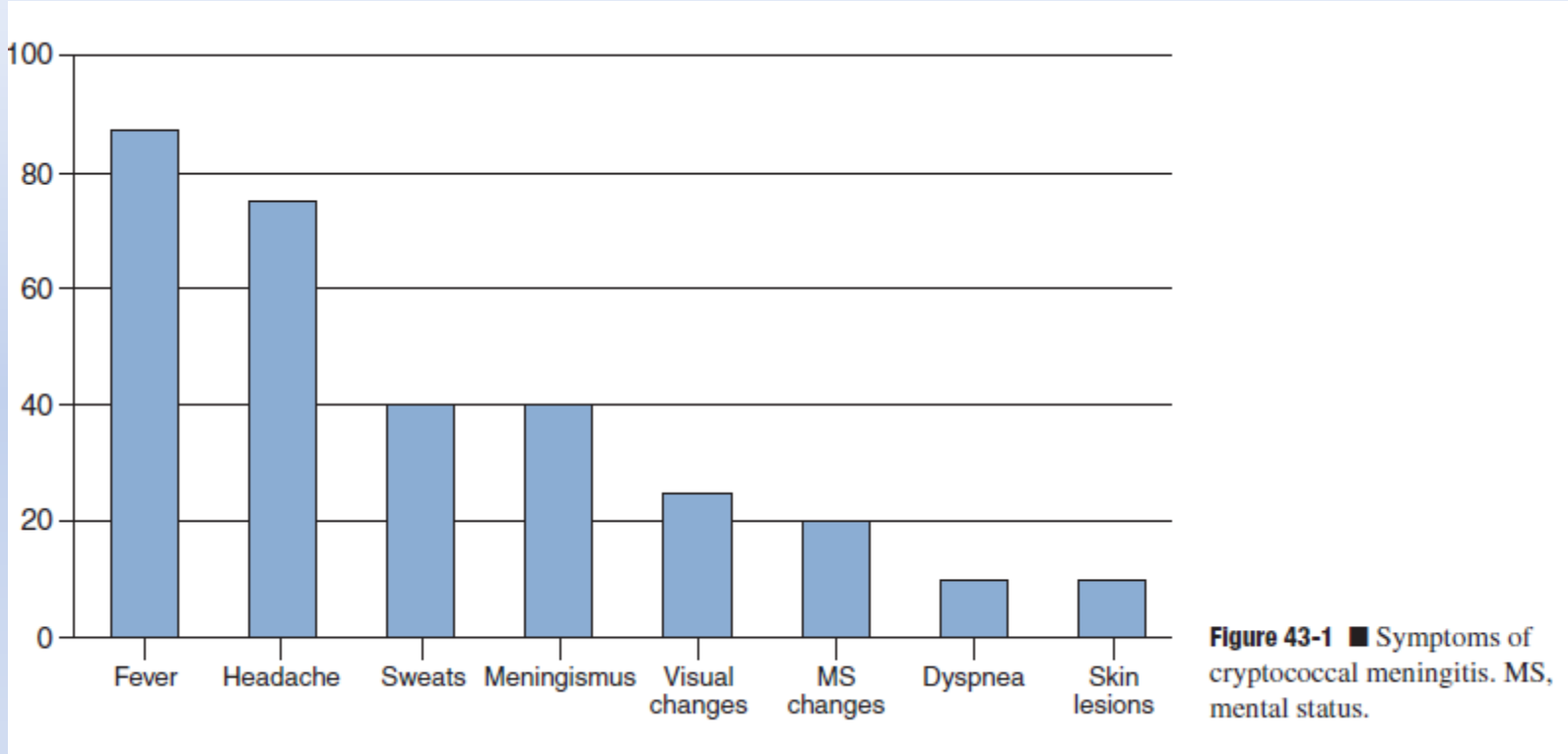
Kapsülü geniş ve hücre duvarı kalın olmasıyla bilinir



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

Kriptokok menenjitinde semptomlar subakut ve nonspesifik seyirlidir

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



Mental durum değişikliği varsa ve mantar yükü çoksa prognoz olumsuzdur

Kriptokok meningoensefalitinde tanı

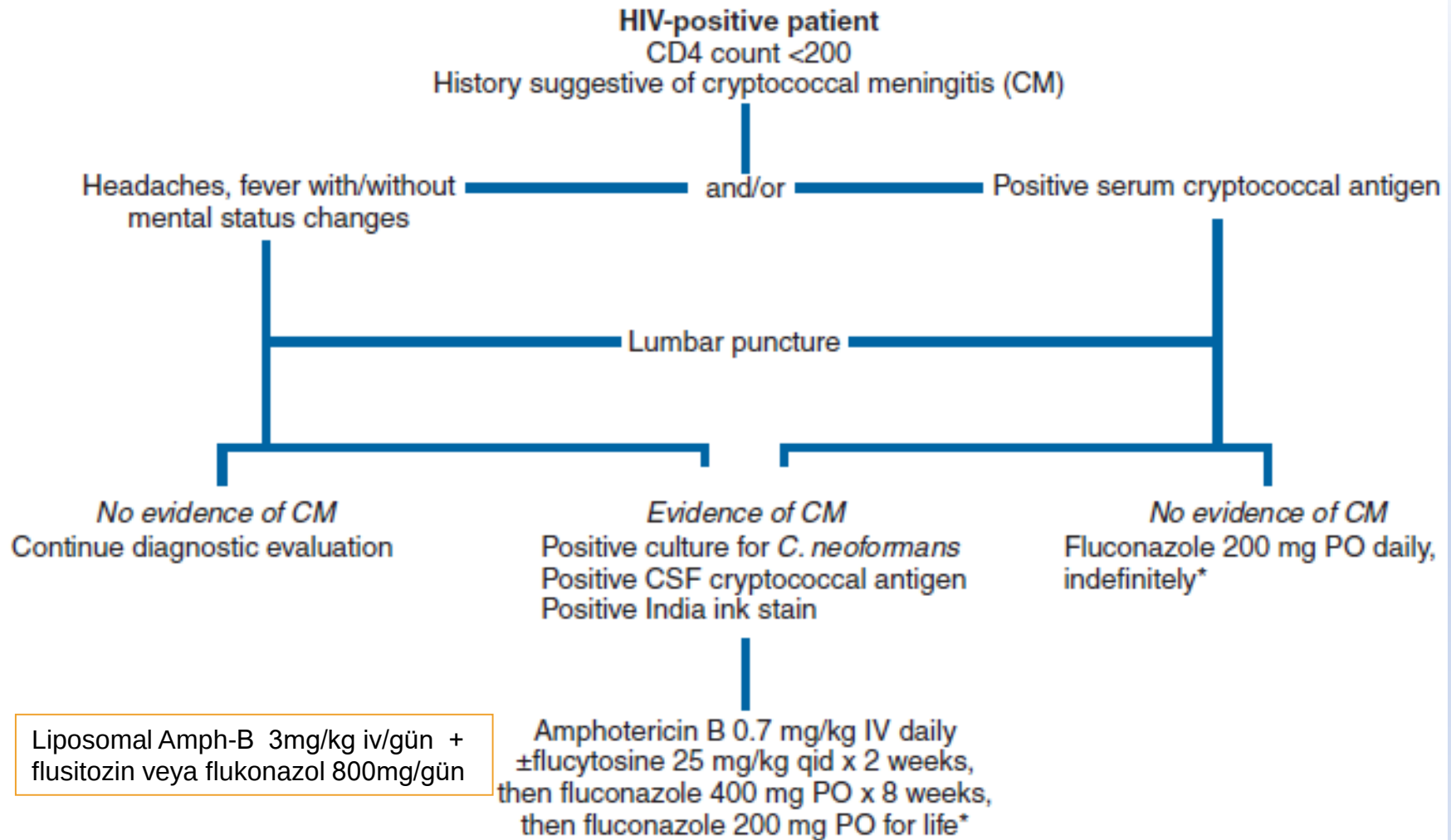
- Kliniği uyumlu hastada..
- Kranial BT/MRI + gözdibi + LP
- Kan kültürü ve BOS kültüründe kolay ürer
 - BOS bulguları değişkendir, normal bulgular hastalığı dışlamaz
 - Çini mürekkebi boyamada görülür
 - Antijen testi yardımcıdır
 - PCR ve Multipleks PCR istenebilir
 - Besiyerleri SDS, Kanlı Agar, KK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

HIV+ hastalarda kan dolaşımı infeksiyonları etkenlerinin dağılımı

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

Kriptokok menenjit tanı ve tedavi algoritması



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

Kriptokok menenjitisi 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-emptiv tedavi : kanda antijen (+) BOS da temiz ise flukonazol, 800mg 2hf + 400mg 8hf			

5-Immun reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

ART başlandıktan sonra bağışık yanıtın artmasıyla ortaya çıkan önceden bilinen-**Paradoxical IRIS** veya subklinik/ latent infeksiyonla ilişkili -

Unmasking IRIS beklenmedik kötüleşmedir

IRIS in şiddetini belirleyen iki temel değişken

- ART öncesi derin CD4 hücre kaybı
- ART sonrası viral baskılanmanın ve bağışık düzelmenin derecesidir

IRIS tanı kriterleri

- AIDS tablosunda düşük CD4 T sayısı genellikle <100 . Tüberkülozda >200 olsa da görülebilir
- ART ye olumlu virolojik ve immünolojik cevap
- Dışlanması gerekenler
 - Dirençli fırsatçı infeksiyon veya süperinfeksiyon
 - İlaç allerjisi, yan etkisi veya etkileşimi
 - Yetersiz ilaç düzeyi (alım eksikliği, malabsorbsiyon..)
- Kliniğin inflamatuvar bulgularla uyumlu olması
- ART başlanması ve klinik bulguların çıkışı arasında **zamansal ilişki**

IRIS le ilgili patojenler

Semptomlar yaygın/lokal

- *M.tuberculosis* +++
- *M.avium complex* ++
- *Cytomegalovirus* ++
- *C.neoformans* +++
- JCV +
- *P.jirovecii* +

Yorum; sıklık ve çıkış zamanı

- HIV(-) de %2, HIV(+) de %36
10-180 gün sonra
- 1-8 hafta sonra
- %16-33 hastada
Median 11 ay (1ay -4 yıl)
- 2-5 ayda çıkabilir
- 3-6 haftada
- Sık değil , 1 hafta içinde

6-CMV retinitisi 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 kalırsa hasta ampririk tedavi ile üst merkeze gönderilmelidir

CMV retinitinde tedavi, izlem

- 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.

7-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
 - Tersiyer (KVS ve gummöz) 10 yıl

En çok bu evrelerde karşılaşıyoruz

Nörosifiliz (her evrede görülebilir)

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 ve 24. 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

- LP klinik bulguları olan hastalarda endikedir !!!
 - BOS bulguları olmalıdır !!!
 - Mononükleer hücre artışı (6-200 hücre/mm³)
 - Protein artışı
 - BOS-VDRL pozitif olmalıdır
 - Negatifse BOS FTA-ABS düşünülebilir (spesifitesi düşük)
 - RPR kullanılmaz
- Hastaya ilk vizitte sadece RPR titresi 1/≥32 diyerek klinik bulgu olmaksızın LP önerilmiyor !!!
- Ancak latent Sy tedavi yanıtı izlerken serolojik gerileme olmadıysa; 1-reinfeksiyon 2-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 bu yaklaşım geçerlidir

8-Progressif multifokal lökoensefalopati (PML)

- AIDS hastasında fırsatçı bir demyelinizan MSS infeksiyonudur. Oligodentrositlerin litik infeksiyonudur
 - Etkeni polyma virüs JC virus (JCV) dur.
- Primer infeksiyonu çocuklukta asemptomatik geçirilir ve kronik taşıyıcılıkla devam eder
- Dünyada yaygındır seroprevelansı erişkinlerde %39-69 dur, normal konakta idrarda viral DNA %20-30 pozitifdir

PML epidemiyoloji

- ART öncesi AIDS olgularında %3-7 rastlanır ve fatal seyrederken ART ile CD4 T hücre sayıları 100-200 e ulaşanlarda fırsatçı MSS infeksiyonları önlenmektedir
 - PML, ART sırasında IRIS tablosuyla ortaya çıkabilir
- HIV infeksiyonu dışında ender görülür, ancak diğer immun baskılayıcı tedavi veya hastalıkların komplikasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır
 - Organ nakli sonrası immun baskılayıcı tedavilere veya natalizumab efaluzimab, rituximab gibi monoklonal antikorların kullanımına bağlı olgular bildirilmiştir

PML klinik

- Fokal nörolojik hastalık ayırıcı tanısında yer alır. Genellikle sinsice ilerleyici bir tablodur. Lezyonlar farklı beyin alanlarını tutabilir ve hastaya özgü farklı belirtiler olur
 - Ör; oksipital lobda (hemianopsi), frontal ve pariyetal lobda (afazi hemiparezi, hemisensoryal bozukluklar), serebeller pedinkül ve derin beyaz cevherde (dismetri, ataksi)
- Parsiyel hafif bir bozukluk ilerleyici bir hal alır (bir bacakta güçsüzlük hemipareziye dönüşür)

PML ayırıcı tanı

- Demyelinizasyonun seyrinde bu durum haftalar içinde ortaya çıkar.
 - Ancak önde gelen diğer fokal bozukluklardan toksoplazmik ensefalit ve primer MSS lenfomada kliniğin oturması saatler ve günler içinde meydana gelir
- Baş ağrısı ve ateş hastalığın özelliği değildir diğer infeksiyöz nedenleri düşündürür. Yaklaşık %20 olguda kortekse yakın lezyonlarda nöbet olabilir

PML radyolojik tanı

- IRIS olmadığında görüntüleme ile ayırt edilebilir tipik olarak daha çok beyaz cevheri tutar, kontrastlanma ve kitle etkisi yapmaz
- Nadiren ani başlangıçlı lezyon difüzyon MRI da parlak görüntü verir inmeyi taklit edebilir. Yavaş ilerleyici tablo ile ayırt edilir
- Başlangıçta klinik ve radyolojik görüntüleme ile olası tanı konur
 - Lezyonlar T2 ağırlıklı sekansta hiperintens(beyaz), T2 sekansta hipointens (koyu) görünür

PML kesin tanı

- İlk adım BOS da JCV DNA sının PCR ile gösterilmesidir
 - ART almayan hastaların %70-90 ında pozitifdir, viral yük prognozla ilişkili bulunmuştur
 - ART alanların %60 ında pozitifdir
- JCV-PCR negatifse ve şüphe devam ediyorsa BOS da VZV-PCR ile VZV ensefaliti, EBV-PCR ile primer MSS lenfoma dışlanabilir
- Bazen beyin biyopsi ile kesin tanı konabilir

ART sırasında PML-IRIS

- ART başlanan hastalarda bir hafta bir ay içinde PML ortaya çıkabilir
 - Klasik PML den farkı daha hızlı seyirli olup MRI da kontrast artışı, ödem ve kitle etkisi olabilir
- Bu durum düşük CD4 sayısı ve yüksek viral yükü olanlarda daha çok olasıdır
- PML tedavisinde etkin ART başlanması ve sürdürülmesi dışında özgün bir tedavi yoktur
 - PML-IRIS saptanırsa ART ile birlikte 1g/iv/gün pulse steroid (metil prednizolon) 3-5 gün verilip 60mg/gün idame azaltılarak 1-6 haftada kesilir

Olgu-2

- 39 yaşında erkek hastaya asemptomatik HIV enfeksiyonu (evre-A2) tanısı konuldu
 - CD4 T hücre: 206, HIV RNA: 1.56 milyon kopya/ml
- TDF/FTC/EGV/COBI başlandı. İki hafta sonra ifade güçlüğü şikayeti başlayan hastada fizik muayene bulgularında özellik saptanmadı.
 - İnflamatuvar markırlar, kan sayımı, biyokimya normal
 - Kranial MRI da hiperintens alanlar görüldü,
 - Tanısal amaçlı LP yapıldı. BOS da 8 lökosit, 37 eritrosit, glukoz:46 (KŞ.96), protein:102, gram/çini boyama negatif ve kültürde üreme yok, tbc PCR (-)

Olgu-2

- MRI bulgularında nöroradyolojik görüş
 - PML IRIS yönünde bulgular var, PCNSL düşük olasılık, HSV ve toksoplazma değil, enfarkt yok
 - BOS'da JCV PCR negatif bulundu
- Nörolojik görüş
 - MR tekrarı JC virüs negatifse beyin biyopsi önerildi
- Tümör Konseyi
 - PCNSL düşünülmeyi, tanısal biyopsi önerildi

Olgu-2

- Hastanın konuşma ve hatırlama gücü arttı
 - ART 4. haftada, CD T hücre:319
- MR kontrol, PET CT
 - MR infra ve supratentorial nöral parankimde multifokal asimetrik tarzda önceki incelemeye kıyasla progresyon gösteren ve yeni gelişen bulgular
 - PET CT de cross serebellar diasizis, solda belirgin frontal korteksde aktivite azalışı
- LP kontrol
 - BOS: 3 lökosit, 1 eritrosit, glikoz:57, protein:86
Multiplex-PCR(-), JCV PCR tekrarı(-)

Olgu-2

- Hastaya asiklovir eşliğinde, pulse steroid (1g/gün) tedavisi 10 gün verildi, 64mg/gün prednol ile ayaktan takibe alındı
 - 5. günden itibaren hastanın bulguları düzelmeye başladı 30.gün taburcu edildi
- 4 hafta sonra şiddetli baş ağrısı ile gelen hastaya MRI çekildi,
 - Sinüs trombozu saptandı, ateş nedeniyle alınan kan kültürlerinde *S.paratyphi B* üredi, ART 11. haftada CD4 T sayısı: 413, HIV RNA: 258 kopya/ml

ART başlanan HIV infekte hastada **PML-IRIS**'in steroid ile tedavisi sırasında gelişen serebral venöz tromboz + salmonella bakteremisi tedavi edildi

9-Bartonelloz

- Bartonella türleri(24) farklı klinik tablolar yapar
 - Kedi tırmığı hastalığı, retinit, siper humması, tekrarlayan bakteremi, endokardit, basiler anjiomatöz(BA) ve basiler peliöz hepatit
- Son iki şekline immun baskılanmış kişilerde rastlanır. HIV infekte olanlarda *B.henselae* ve *B.quintana* etken olarak saptanmıştır
 - Daha çok geç dönem($CD4 < 50$) olgularda görülür
- BA de *B.henselae etkense* kedi teması öyküsü vardır. *B.quintana* için vektör vücut bitleridir

Bartonelloz klinik

- BA lezyonları her organ sistemini tutabilir. En çok cilt lezyonları fark edilir. Kaposi sarkomu ve piyojenik granülom vb ile karışabilir.
- BA hematojen disemine infeksiyona işaret eder, ateş gece terlemesi kilo kaybı eşlik eder
- Bartonella infeksiyonu ileri evre AIDS ($CD4 < 100$) nedeni bilinmeyen ateş olgularında ayırıcı tanıda akla gelmelidir
- Endokardite daha çok *B. quintana* neden olur

Bartonelloz tanı ve tedavi

- Tanı biyopsi ile desteklenir. Serolojik testler HIV infekte kişilerde yeterli olmayabilir
 - Kültür pozitif olguların %25 inde seroloji negatif
 - Seroloji pozitifse titre ile tedavi yanıtı izlenebilir
- Tedavi en az 3 ay verilir
 - BA, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit de doksisisiklin 2x100mg/po
 - MSS tutulumu varsa doksisklin 2x100mg/po/gün ile birlikte rifampisin 2x300mg/po/gün verilir
 - Nüks olursa dox supresyon tedavi CD4 T sayısı >200, 6 ay süreyle veya dört kat titre azalıncaya kadar
 - ART tedavi: MSS tutulumu ve retinit varsa 2-4 hafta sonra önerilir (IRIS bildirilmemiş)

10-HIV ve mukokutanöz kandidiyaz

- Kandida türleri maya yapısında GİS florası elemanlarıdır. İmmun baskılanmış konaklarda başlıca mukokutanöz infeksiyonlara yol açarlar.
 - Genellikle CD4 sayısı ≤ 200 olduğunda görülür.
- Orofarengeal kandidiyaz
 - Tat alma değişikliği veya dilde yanma şeklinde başlar. Dil ve ağız mukozasındaki beyaz plaklar ağrısız ve mukozaya yapışkan değildir. Kandidal plak sürtmeyele uzaklaşır
 - Oral hairy lökoplaki lezyonu bu şekilde kaldırılamaz

Kandidiyaz klinik

- Özafajit
 - Yutma sırasında ağrı, yutma güçlüğü, retrosternal şikayetler ve bulantı vardır
 - Tedavi yanıtsızlığı gözlenirse olası antifungal direnç yanında CMV ve HSV gibi diğer etkenler de dikkate alınarak endoskopi ve biyopsi düşünülebilir.
 - ART bir an önce başlanır
- Vulvovajinal
 - Orofarengeale göre daha az komplike seyreder

Kandidiyaz, tedavi

- Orofarengeal: Flukonazol 100mg/gün po 1-2 hafta
- **Özofageal**: Flukonazol 2-3 hafta **200-400 mg/gün iv**
 - Caspofungin 50mg, Micafungin 150mg, Anidulafungin 200mg yükleme 100mg/gün idame, Vorikonazol, Posakonazol..
- Vulvovajinal Tek doz 150 mg po ve topikal tedavi
 - Gebelik ilk trimestirde flukonazol embriyopati yapar ciddi olgularda amfoterisin B verilir
- Primer kandidal antifungal profilaksi önerilmez. Sekonder profilaksi de rutin olarak önerilmez,
 - %4-5 oranda ciddi ve sık tekrarlayan hastalarda ART altında bağışık durumu düzelene kadar ($CD4\ T \geq 200$) bazı seçilmiş olgularda verilebilir(Flukonazol 3x300mg/hafta)

11-Kriptosporidioz

- Protozoa üyesi bir parazittir. Başlıca üç tipi insanda hastalık yapar
 - *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium meleagridis*
- Ookistlerin alınmasıyla ince barsak mukozasını infekte eder, semptomatikse diyareye yol açar.
 - Gelişmekte olan ülkelerde ishal AIDS olgularında %74'e varan oranda saptanır
 - CD4 sayısı <100 ise uzamış ciddi hastalık ve barsak dışı tutulum görülebilir

Kriptosporidioz

- İnfekte insan veya hayvan gaitasından fekal oral yolla bulaş sık görülür
 - Ookistler su kaynaklarını kontamine ederse standart klorlamaya yeterli olmaz. Suda risk varsa 1 dk kaynatma, filtre kullanımı temizlenme sağlar
- Hastalık semptomsuz olabileceği gibi kolera benzeri diareye kadar değişir.
 - Ateş 1/3 olabilir, genelde malabsorbsiyon vardır
 - Safra yolu ve pankreatik kanal infekte olursa uzun süreli hastalık sklerozan kolanjit ve pankretite yol açabilir. Pulmoner tutulum rapor edilmiş

Kriptosporidioz

- Tanı: genelde gaitada ookistlerin direkt modifiye EZN veya IFA ile gösterilmesidir.
 - Elisa, multipleks PCR, doku biyopsisi de tanıda kullanılır
- Tedavide asıl amaç ART ile CD4 >100 olmasını sağlamaktır.
 - Semptomatik tedavi dışında tek başına etkin antiparaziter ilaç yok. Opium tentürü>Loperamid kullanılabilir
 - Nitazoksanid >paromimisin kullanılabilir

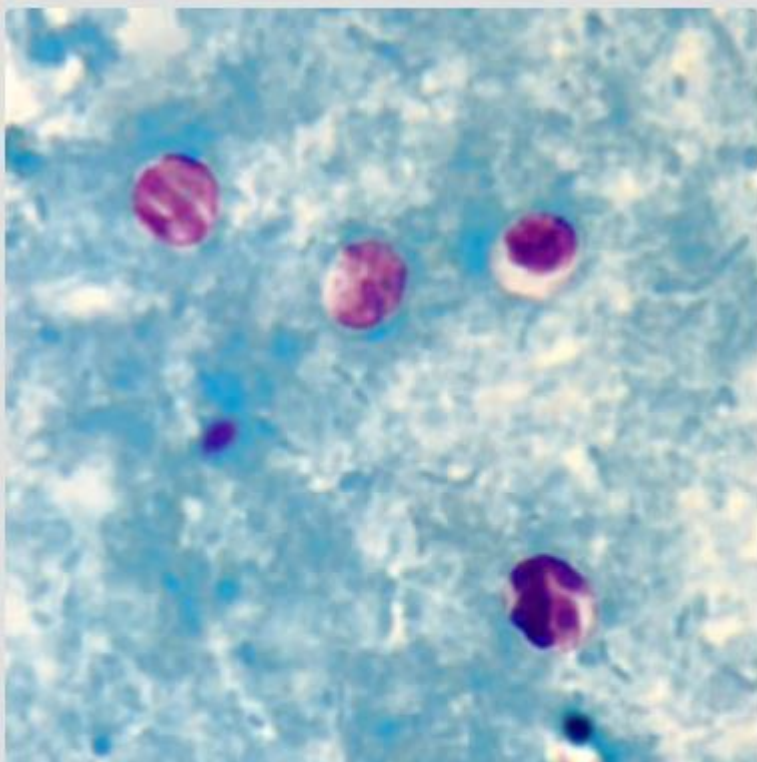


Figure C: *Cryptosporidium* sp. oocysts stained with modified acid-fast.

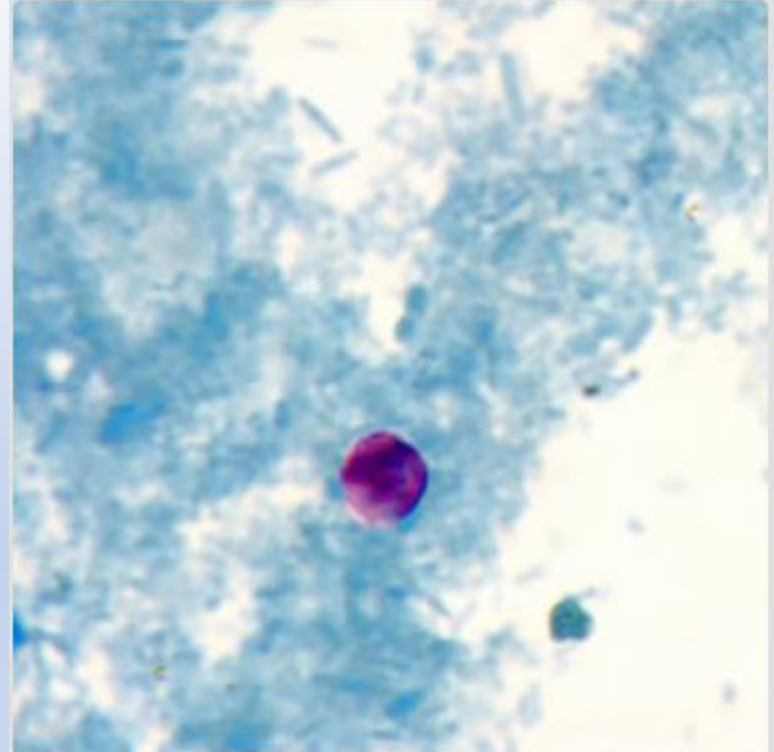


Figure D: *Cryptosporidium* sp. oocyst stained with modified acid-fast.

1. Türkiye’de 115 HIV’li erişkinde *Cryptosporidium spp.* ve *Cyclospora cayetanensis*’ in saptanması amacıyla klasik yöntemler (formol-eter presipitasyon ve mEZN) ile PCR’ı karşılaştıran araştırma bulgularına göre;

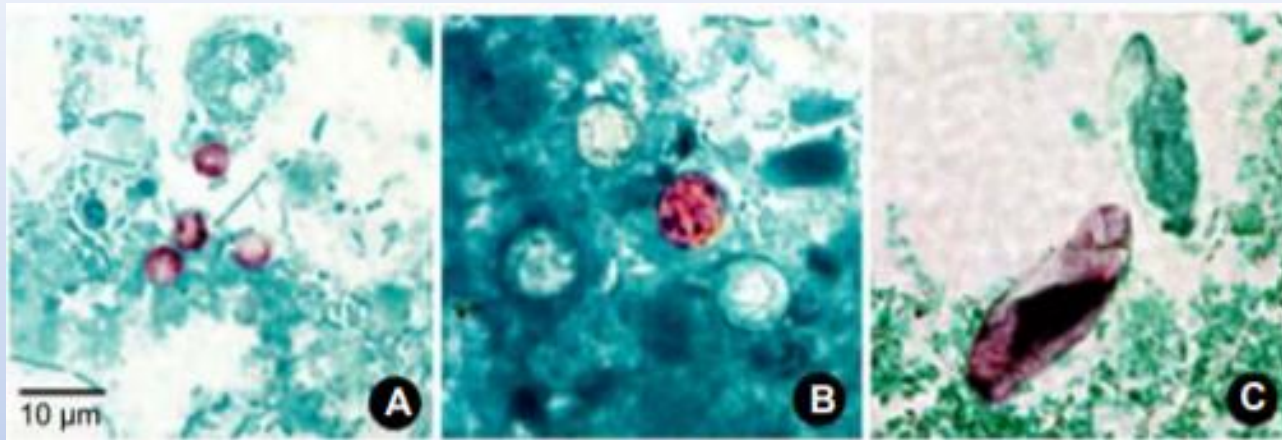
Protozoa	Boyama	PCR (%)	Pozitif olgularda CD4 sayısı
<i>Cryptosporidium spp</i>	2/115	3/115 (2.6)	64-182-287
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1/115	3/115 (2.6)	176-271-669

2. Türkiye’den 90 hastada 5 paraziti araştıran diğer bir araştırmada (*Blastocystis spp*, *Dientamoeba spp* *E.histolytica* ve *Cryptosporidium spp*) *Cryptosporidium spp.* moleküler yöntemle 3/90 hastada (%3.3) ve çoklu parazit varlığı ise %7.7 bulunmuş. ART almayan, ishal olan, VY yüksek olan ve MSM’lerde daha sık parazit saptanmış.

1-Kirkoyun Uysal H, Adaş GT, Atalık K et al. The Prevelence of *Cyclospora cayetanensis* and *Cryptosporidium spp.* in Turkish Patients Infected with HIV. *Acta Parasitologica* 2017;62;557-564
2- Akgül Ö, Kart Yaşar K, Sapmaz B. et al. Ziledeki HIV/AIDS olgularındaki İntestinal Parazitlerin Konvansiyonel ve Moleküler Yöntemler ile Saptanması. *Mikrobiyol Bul* 2018;52: 273-283

12-Sistotoisosporiyaz

- Etkeni protozoa olan Cystoisospora belli tropik ve subtropik bölgelerde immun baskılanmış kişide sulu kan içermeyen diyare yapar akalküloz kolesistit ve reaktif artrit de bildirilmiştir
- HIV'li kişilerde CD4 <50 olanlarda beklenir, TMP-SXT profilaksi alanlarda daha az rastlanır
- Tanı: ookistin modifiye EZN boya ile görülmesi ile konur. En az 3 örnek gerekir
- Tedavide 10 günlük **TMP-SXT** DS 2x1 verilir



Oocysts in stool smears stained with modified acid-fast stain:

- A** *Cryptosporidium* sp.
- B** *Cyclospora cayetanensis*
- C** *Cystoisospora belli*

https://www.cdc.gov/dpdx/resources/pdf/benchAids/Coccidia_benchaid.pdf

13-Varicella zoster virüs

- Toplumda >20 yaş kişilerin >95% den fazlası Varicella-zoster virus 'a karşı bağışıklıdır.
- Latent VZV nin reaktivasyonu herpes zoster (zona) şeklinde ortaya çıkar
- HIV'li bireylerde ART öncesi dönemlerde zona insidansı 15 kat yüksek iken ART sonrası topluma göre halen 3 kat fazladır
- CD4 sayısı <200 olanlarda risk daha yüksektir
- ART başlangıcını izleyen ilk 6 ayda IRIS'e benzer mekanizmayla zona artışı saptanmıştır

Herpes zoster (zona)

- Önce ağrı 8-12 saat sonra kutanöz lezyonlar makülopapüler döküntü, veziküller ortaya çıkar. 3-5 gün yeni vezikül oluşumu sürer. Sonra püstüler ve kabuklu hale gelirler. Kabuklar 2-3 hafta kalır
- Dermatom dağılım önceliği
 - Torasik > Kranial > Lumbal > sakral
 - (%40-50) (%20-25) (%15) (%5)
- HIV'li hastalarda %20-30 nüks görülebilir
- Yaklaşık %10-15 post herpetik nöralji olur

Herpes zoster

- En ciddi komplikasyonlardan biri göz tutulumudur, herpes zoster oftalmikus
 - Keratit
 - Anterior üveit
 - ARN ve PORN
- Burun ucunda vezikül görülmesi (**Hutchinson belirtisi**) hastalığın trigeminal sinirin nasosiliyer dalını kapsadığını gösterir, göz tutulumuna işaret eder

Herpes zoster

- Alın ve kafa derisindeki lezyonlar çıktığında göz bulguları normal olsa da stromal keratit ve anterior üveit cilt lezyonları iyileştikten sonra da meydana gelebilir. Kontrolde dikkat !!
- Erken VZV tedavisi göz tutulumu sıklık ve şiddetini azaltır
- VZV nekrotizan retinopatinin iki şekli var !!
 - Akut retinal nekroz (ARN)
 - Progresif dış retinal nekroz (PORN), bu tablo CD4<100 olan HIV hastalarında saptanıyor

Herpes zoster

- CD4 <200 olan hastalarda komplikasyonlar daha sıktır disemine herpes zoster görülebilir
 - Su çiçeğinden ayırımında seroloji yardımcı olabilir (VZV IgM pozitifliği)
- Nörolojik sendromlar görülebilir çeşitli karmaşık tablolara yol açabilir
 - MSS vaskülit, ventrikülit, myelit, myeloradikülit, karnial sinir tutulumları ..vs
- Diğer etiyolojilerin ayırımında lezyon kurutu PCR için kullanılabilir. VZV tanısında lezyondan PCR yapılması en özgül ve duyarlı testtir.

Herpes zoster

- Primer korunma
- Çocuklarda CD4 % ≥ 15 olanlarda primer aşılama (varivax)
- Erişkinde VZV seroloji negatifse CD4 ≥ 200 ise 3ay arayla 2 doz önerilebilir ! CD4 < 200 ise kontrendikedir !!
- Aşı VariZIG den 5 ay sonra, asiklovirden 3 gün sonra yapılabilir

Herpes zoster

- VZV duyarlı HIV 'lide maruziyet sonrası özellikle CD4 <200 ise proflaksi önerilir
 - VariZIG 96 saat içinde belki 10 güne kadar verilebilir üç hafta korurur temini zor(AIII)
 - IVIG 400mg/kg da koruyabilir
 - Temas sonrası 7-10 gün içerisinde 5-7 gün süreyle asiklovir veya valasiklovir verilebilir (BIII)
- Herpes zoster reaktivasyonu önlenmesi için uzun süreli asiklovir kullanım rutinde önerilmez

Herpes zoster

- HZ önlenmesinde iki aşı var ≥ 50 yaş normal konakta onaylı
 - Canlı Zostavax[®] (ZVL)
 - HIV'li CD4 ≥ 200 olanlarda uygulanabilir(BIII)
 - CD4 < 200 ise kontrendikedir
 - Cansız rekombinan subünit Shingrix (RZV)
 - FDA 2017'de onaylamış, 0 ve 2. ay im **deltoide** iki doz HIV'li kişilerde de kullanılıyor (ACIP'de henüz öneri yok!)

Varisella, Herpes zoster, tedavi

- Varisella'da bir an önce ilk hafta içinde
 - Valasiklovir 3x1g/gün veya famsiklovir 3x500mg/gün (AII), asiklovir 5x800mg/gün (BII) 5-7 gün verilir
 - Ciddi komplike varisellada iv asiklovir başlanır 7-10 gün verilir organ tutulumu yoksa düzelme varsa orale geçilebilir
- Zona'da
 - Bir hafta içinde yukarıdaki oral tedavilerden biri başlanır 7-10 gün verilir
 - Organ tutulumu varsa iv tedavi 10-14 gün
 - ARN de tedavi uzundur ≥ 14 hafta , PORN da prognoz kötü

15- 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, açıklama
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- 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 aşıli ise	+ PCV13 1 yıl sonra yapılır	
	Tekrar aşılama	İlk PPV23 üzerinden ≥5 yıl geçmişse tekrar rapel yapılır	
Influenza A/B virus	Tüm HIV+ hastalar	Her yıl mevsimsel inaktif aşı	
VZV	Yaşı >50 HIV+ hastalar	[RZV, Shingrix], iki doz im (0, 2). [ZVL, Zostavax] tek doz sc, eğer CD4 ≥ 200 ise	

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

ART başlanırken ilk başta ilaç etkileşimleri gözden geçirilir

Latent TB infeksiyonu tanı ve tedavisi

- **LTBİ** tanımı gereği PPD testi $> 5\text{mm}$ 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

HIV⁺ hasta takibinde doğru yolu/yöntemi bulmak, az hata yapmak için kaynak çok

- Bilgiler hızla değişiyor ve artıyor, ancak bilgiye ulaşmak da o derece kolaylaşıyor
- Rehberler
 - EACS, DHHS
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>
 - SB-2019 HIV/AIDS tanı tedavi rehberi** pdf 352 sayfa
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi.pdf
 - UpToDate, Medscape vs
- Kitaplar
 - HIV/AIDS tanı izlem ve tedavi el kitabı** (HIV/AIDS platformu yayını-182 sayfa)
https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/11/HIV_AIDS-El-Kitab%C4%B1.pdf
 - HIV 2015/2016** Hoffmann/Rockstroh -765 sayfa (<https://hivbook.com/>) açık erişim
 - ClinicalKey (kurumsal erişim)
 - Dergiler,
 - Makaleler, derlemeler
- Kurs, simpozyum ve kongreler +
Deneyim+Güncelleme
<http://www.klimik.org.tr/calisma-gruplari/hivaids-calisma-grubu/yararli-linkler/>