

HIV Pozitif Hastada Akciğerde Fırsatçı Enfeksiyonlar

Dr. Adalet Aypak
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Öğrenim hedefleri...

- HIV + hastada en sık görülen solunum sistemi fırsatçı enfeksiyonları
- Ayırıcı tanıları
- Tanı ve tedavileri

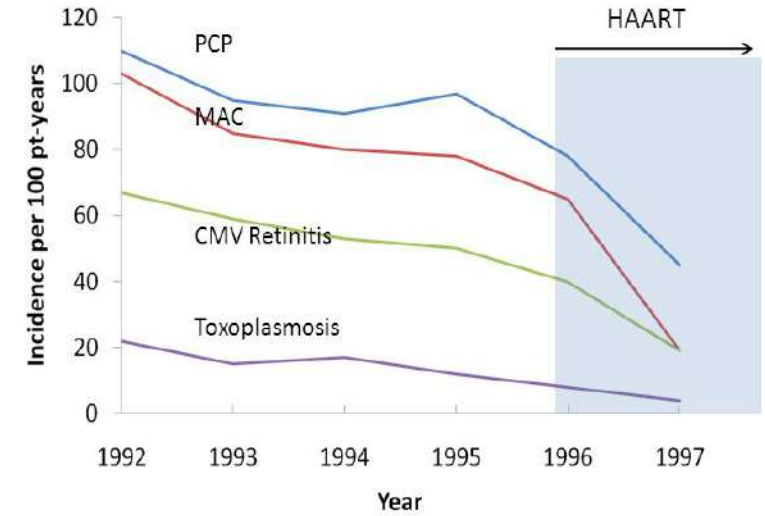
HIV& Pulmoner Fırsatçı Enfeksiyonlar

- HIV pandemisi- 21. yüzyılın en önemli global halk sağlığı sorunu
- ART kullanıma girmesinden sonra AIDS ilişkili fırsatçı enfeksiyonların insidansında dramatik bir azalma oldu
- Pulmoner hastalıklar mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni

HIV& Pulmoner Fırsatçı Enfeksiyonlar

- HIV enfekte kişilerde pulmoner hastalıkların spektrumu geçtiğimiz dekatta değişti
- *Pneumocystis pneumoniae*(PCP) en yaygın AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyon
- Profilaktik ve ART ile beraber insidansı azaldı

Impact of HAART on the Incidence of Opportunistic Infections



HIV& Pulmoner Fırsatçı Enfeksiyonlar

- HIV/AIDS ilk tanımlandığında; solunum sistemi en sık etkilenen bölgeydi..
- Alt solunum yolu enfeksiyonunda 25 kat artış
- Otopside akciğerlerde %100 etkilenme
- HAART'lı dönemden sonra %70 etkilenme

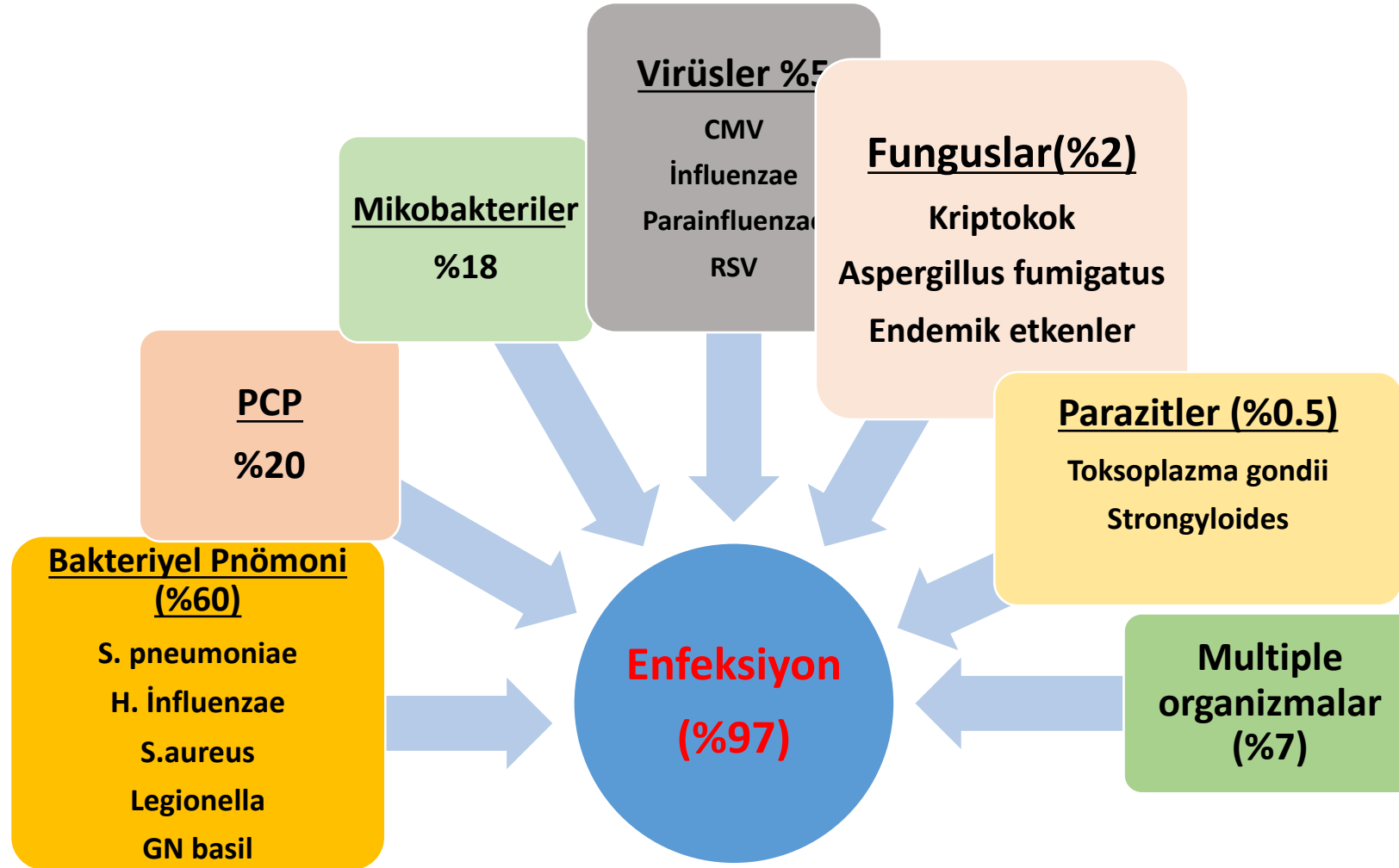
HIV& Pulmoner Fırsatçı Enfeksiyonlar

- PCP , CD4 <100 yıllık risk %40-50
 - Antibiyotik profilaksisi ile PCP görülme riski 9 kat azalmış
- Toxoplasmoz , CD4 <100 yıllık risk %30
 - Antibiyotik profilaksisi ile toxoplasma %3 den az
- Mycobacterium avium complex (MAC), CD4 <50 yıllık risk %40

Epidemiyoloji

- Afrika: Tüberküloz>Toplum kökenli pnömoni>PCP
- Batı Avrupa: PCP yaygın
- Doğu Avrupa: Tüberküloz
- Endemik bölge: Endemik funguslar

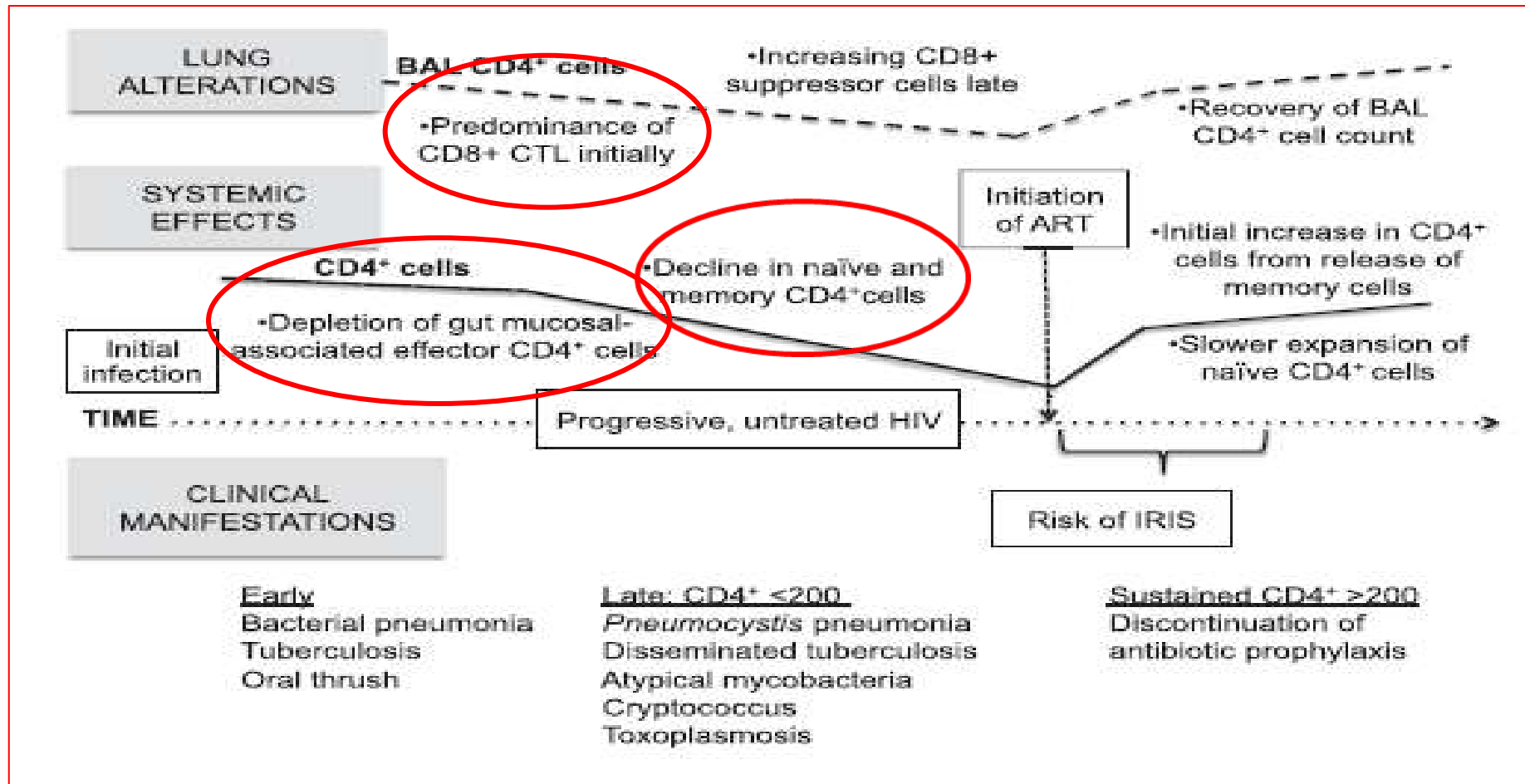
HIV& Pulmoner Fırsatçı Enfeksiyonlar



Patogeneez

HIV-Associated Lung Infections and Complications in the Era of Combination Antiretroviral Therapy

Kristina Crothers¹, Bruce W. Thompson², Kathryn Burkhardt², Alison Morris³, Sonia C. Flores⁴, Philip T. Diaz⁵, Richard E. Chaisson⁶, Gregory D. Kirk⁷, William N. Rom⁸, and Laurence Huang⁹, for the Lung HIV Study



OLGU-1

- 40 yaşında, erkek hasta
- İki haftadır:
 - Ateş
 - Nefes darlığı
 - Öksürük
 - İştahsızlık, kilo kaybı

OLGU-1

- **Öykü:**
 - On yıl önce ilk başvuru, İstanbul'da takipli??
 - Sekiz yıl önce Dermatoloji'ye zona zoster nedeni ile yatırılmış
 - HIV pozitifliği saptanmış, takipsiz
 - Tanı anında
 - CD4: 230 hücre/mL
 - Viral Yük: 72.000 kopya/mL
 - Eşi HIV+, düzenli takipli

OLGU-1

- Özgeçmiş/Soygeçmiş : 20 paket yıl /sigara
- Bilinen ek hastalık yok
- Düzenli olarak antidepresan kullanıyor
- Hayvancılıkla uğraşıyor

OLGU-1

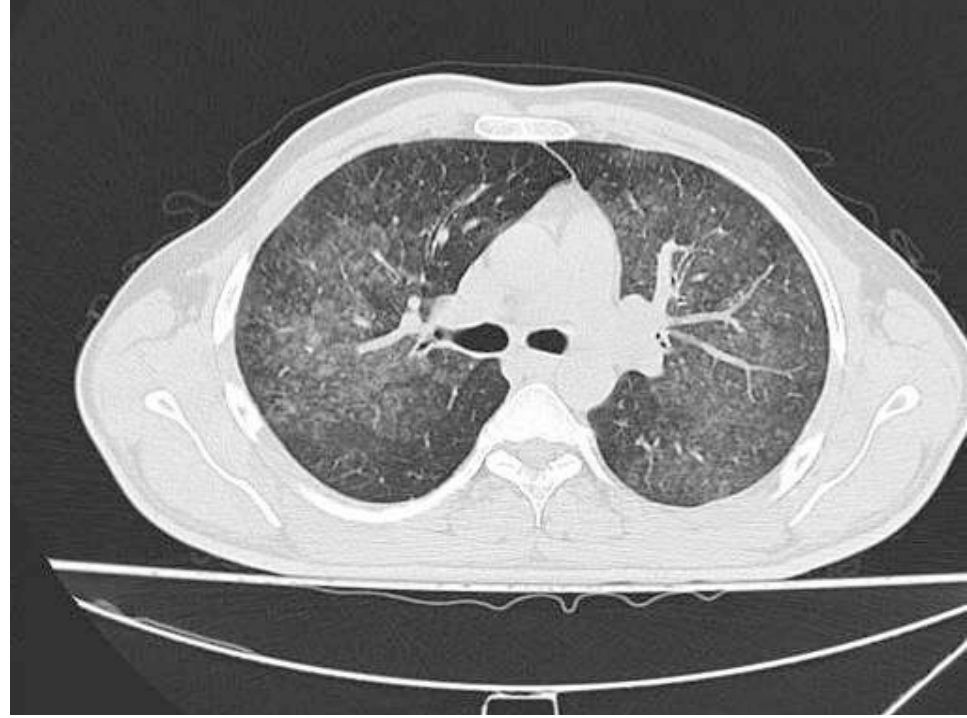
- Fizik Muayenesinde: Solunum sıkıntısı ve bilateral ralleri var
- Beyaz küre:4200/ μ L, %66 nötrofil
- CRP: 24 mg/dL
- LDH:500 mg/dL
- **CD4:38** hücre/ μ l (%4)
- CD8:792 hücre/ μ l (%78)
- CD4/CD8:0.05
- **HIV RNA:2.130.000** kopya/ml

Arteriel kan gazı: pO₂:46mmHg,
pCO₂: 26 mmHg
pH: 7,58

OLGU



Akciğer Grafisinde İki Taraflı
Retikülonodüler İnfiltrasyonlar



Toraks Yüksek Rezolüsyonlu BT'de Santralde Belirgin İki Taraflı
Yaygın Buzlu Cam Görünümü

OLGU-1

- CMV IgG: Pozitif
- CMV IgM: Negatif
- Toxoplasma IgG: Pozitif
- Toxoplasma IgM: Negatif
- Quantiferon: Negatif
- PPD: Anergjik
- **Anti HBc total : Pozitif**
- HBV DNA: Negatif
- VDRL-RPR: Negatif
- TPHA:Negatif

OLGU-1

- Trimetoprim/sulfametaksazol
- ART
- CPAP (Continuous positive airway pressure)

OLGU-2

- 39 yaş, kadın hasta
- 10 gündür kuru öksürük, ateş, nefes darlığı
- Bilinen akciğer hastalığı yok
- Güvercin besleme öyküsü var
- 15 paket yıl/sigara

OLGU-2

- Fizik muayene: Bilateral inspiratuar raller
- Beyaz küre: 6700/ μ L, %76 nötrofil
- CRP: 10 mg/dl,
- Sedimentasyon: 57 mm/h
- IgE: 422 U/L,
- Arteriyel kan gazında pH: 7,45, pO₂: 75 mmHg, pCO₂: 32 mmHg

Kan kültüründe *Salmonella* spp üredi

OLGU-2



Akciğer Grafisinde İki Taraflı
Yaygın Retiküler Dansite Artışı



Toraks BT'de İki Taraflı,
Santralde Belirgin Buzlu Cam Görünümü.

OLGU-2

- Hipersensitivite pnömonisi? tanısı ile metilprednizolon başlandı
- Klinik ve radyolojik progresyon
- Oral aftlar, herpes labialis
- Seftriakson, asiklovir başlandı. Steroid dozu azaltıldı

OLGU-2

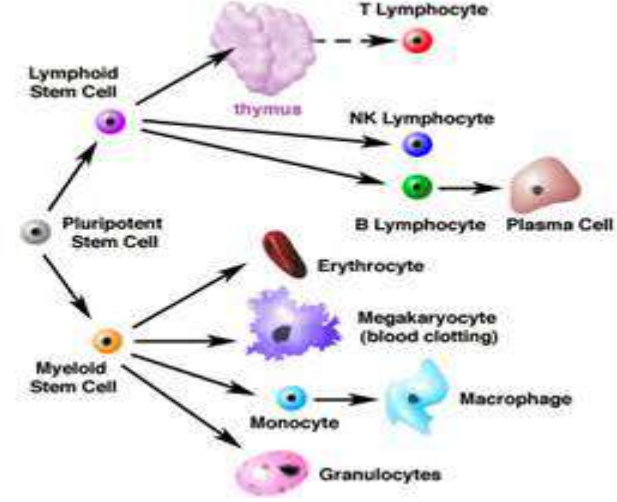
- Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu:
 - PCP? İle kotrimaksazol başlandı
- Solunum yetmezliği ilerledi
- YB ünitesinde non-invaziv mekanik ventilasyon sırasında pnömotoraks gelişmesi üzerine exitus..
- HIV serolojisi pozitif...

Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi (PCP)

- Protozoal özellikler taşıyan atipik bir fungus
- Bulaş:
 - İnhalasyon yolu
 - Reaktivasyon
 - Vertikal

Risk grupları

- HIV-AİDS hastaları
- Glukokortikoid kullanımı
- Diğer immüsupresif ajanlar
 - Antirejeksiyon medikasyon
 - Purin analogları(fludarabin)
 - İnfliximab
- Kanser (hematolojik kanserler)
- Hematopoetik kök hücre nakli (allojenik)
- Solid organ transplantasyonu
- İnflamatuvar durumların tedavisi (Wegener)
- Ciddi malnütrisyon
- Primer immün yetersizlikler (Ciddi kombine immün yetmezlik)
- Prematürite

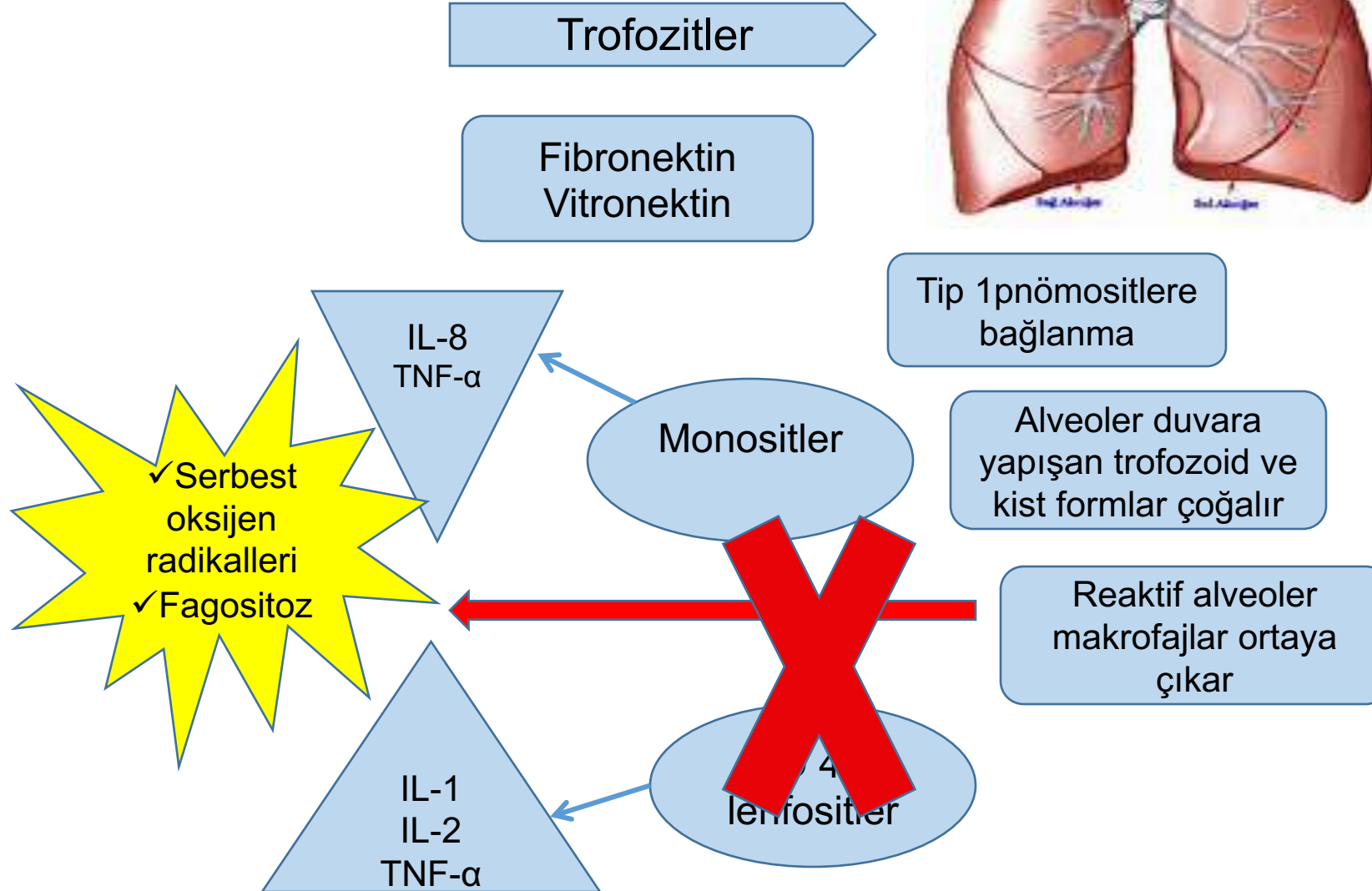
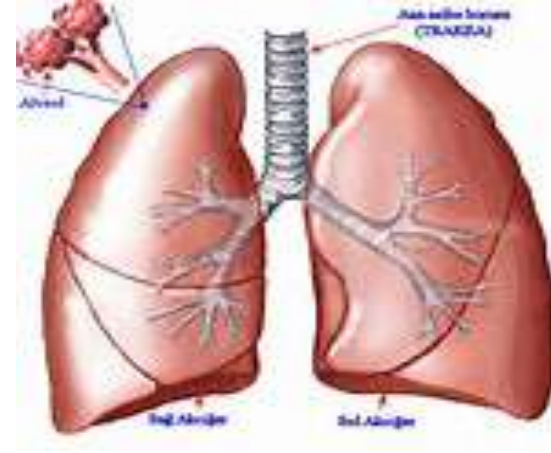


Hücresel immünitede bozukluk

HIV pozitif hasta için risk faktörleri

- Risk Faktörleri:
 - CD4 hücre sayısının $200/\text{mm}^3$ altında
 - CD4 lenfosit oranının $< \%14$
 - Öncesinde PCP öyküsü
 - Oral kandidiyazis
 - Tekrarlayan bakteriyel pnömoni öyküsü
 - Kilo kaybı
 - Yüksek viral yük

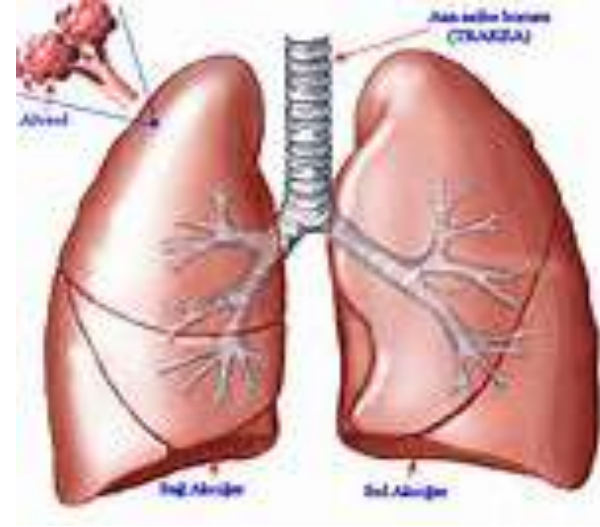
Patogenez



Patogenez

- Tip 1 pnömositlere bağlanma

Yaygın alveoler hasar



- Alveoler lümen proteinöz eksuda ile dolar
- Mononükleer hücre infiltrasyonu
- Sürfaktan fosfolipitlerinde azalma
- Alveoler septalarda ödem, kalınlaşma ve fibrozis

Akciğer kompliyansı ve gaz değişimi bozulur

Hipoksi

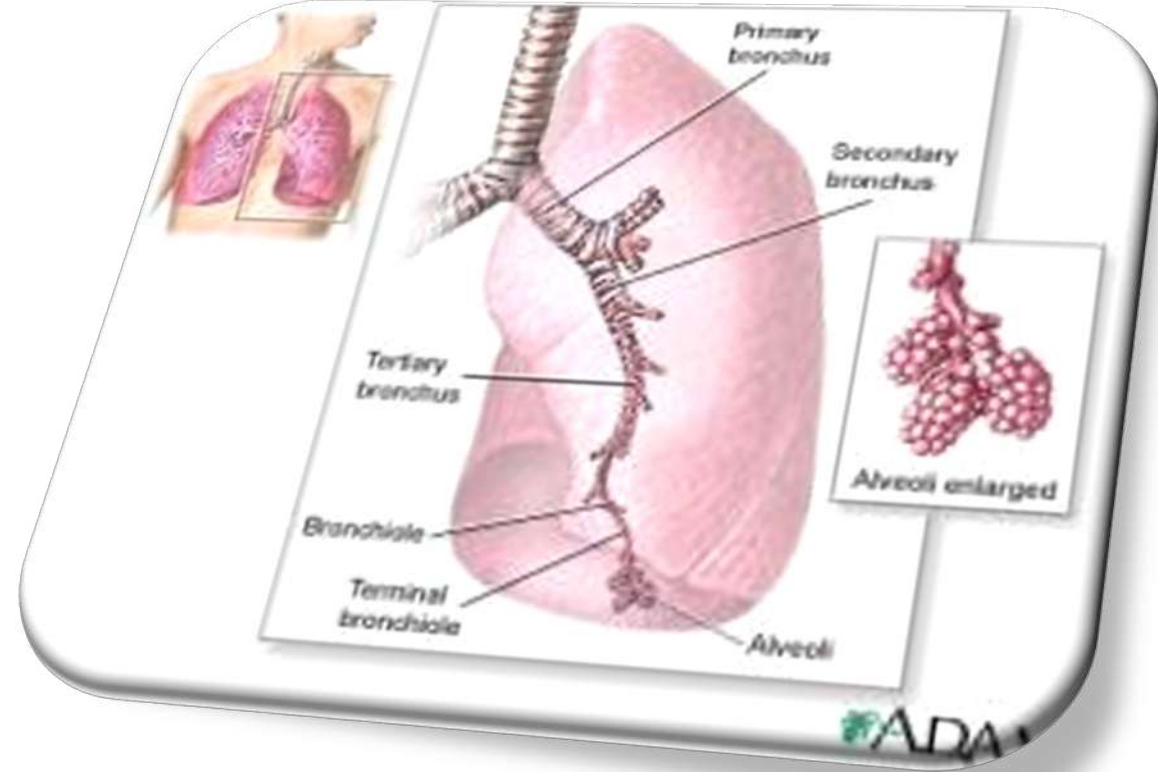
Alveoler O₂
gradiyentinde↑

Respiratuar
alkaloz

Vital kapasite↓
Difüzyon kapasitesi ↓
Alveoler kapiller blok

Semptomlar

- **Artan efor dispnesi** (%95)
- **Ateş** (>%80)
- **Öksürük** (%95)
- Takipne
- Siyanoz
- Göğüs ağrısı
- Kilo kaybı
- Titreme
- Hemoptizi (nadir)



Klinik

- Subakut seyir
- Ortalama yakınma süresi 3 hafta (2 hafta - 2 ay)
- **Ateş, kuru öksürük, progresif dispne**
- Yorgunluk, titreme, göğüs ağrısı
- %5-10 asemptomatik
- Nadiren extrapulmoner tutulum

Semptomlar

HIV(+) hastalar



Subakut, yavaş seyir
Geç prezentasyon
Semptomlar birkaç hafta sonra çıkar
Ciddi seyirli değil

Diğer immünsüpresyonu olan hastalar



Ciddi seyirli
Hızlı Seyirli



Erken prezentasyon

Fizik Muayene

- Pulmoner sistem:
 - Raller duyulabilir (%50), yarısı normal
 - Takipne
 - Ateş
- Ekstrapulmoner bulgular
 - SSS
 - Kemik iliği(nekroz ve pansitopeni)
 - Lenfadenopati
 - Göz(retinada pamuk atılmış manzarası)
 - Tiroid (hızlı büyüyen kitle)
 - Gastrointestinal sistem

Ayırıcı tanı

- Akut Restpiratuar Distres Sendrom
- Cytomegalovirus enfeksiyonları
- Lenfositik interstisyel pnömoni
- Mycoplazma enfeksiyonları
- Viral pnömoniler
- Legionellozis
- Tüberküloz
- *Mycobacterium avium complex* (MAC) enfeksiyonları
- Pulmoner emboli

Ayırıcı tanı

- Eşlik eden pnömoni: (%28-71)

S.aureus

Gram negatif basil

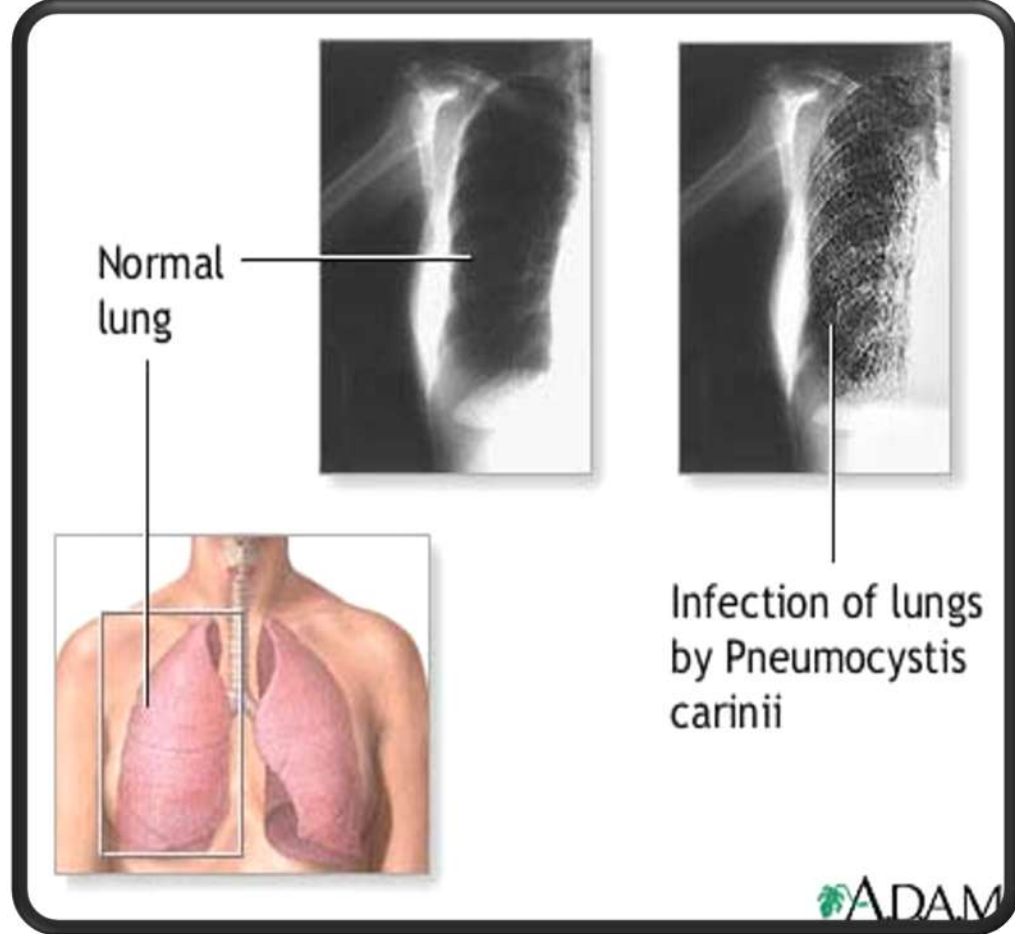
Aspergillus spp.

- Kök Hücre Nakli sonrası: %50-CMVpnömonisi

Tanı

Tedavi edilmeyen hastalarda mortalite %100

- Balgam incelemesi
- Bronşial lavaj
- Kan gazı
- Göğüs X-ray
- Akciğer biyopsisi



Laboratuvar Tanı

1. Boyama

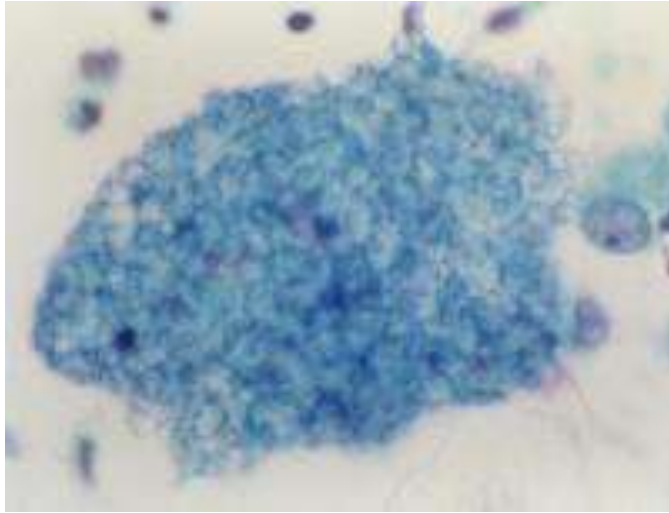
Klinik Örnekler;

- **BAL**
- Balgam (indüklenmiş)
- Bronşiyal fırçalama
- Trakeal aspirat sıvısı
- Transbronşiyal biyopsi ile alınan doku
- Açık toraks **akciğer biyopsileri**yle alınan doku

Laboratuvar Tanı

- **Kültürde üremez**
- **Boyama**
 - Trofozoid form
 - Gram-Weigert
 - Wright-Giemsa
 - Modifiye Papanicolaou boyası
 - Hücre duvarı ve kistik formlar
 - Calcofluor white
 - Cresyl echt violet
 - Gomori methenamine silver
 - Toluidine blue

Laboratuvar Tanı



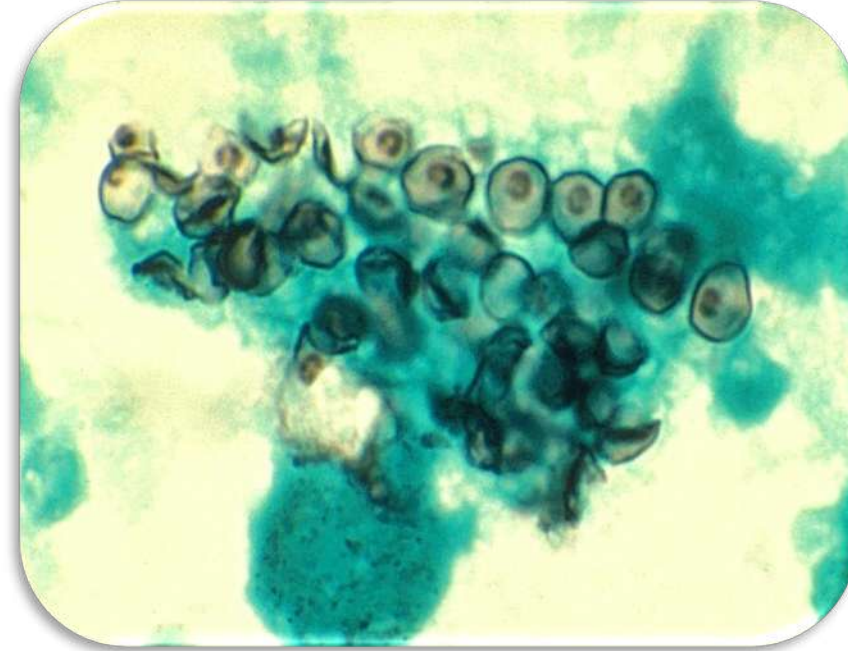
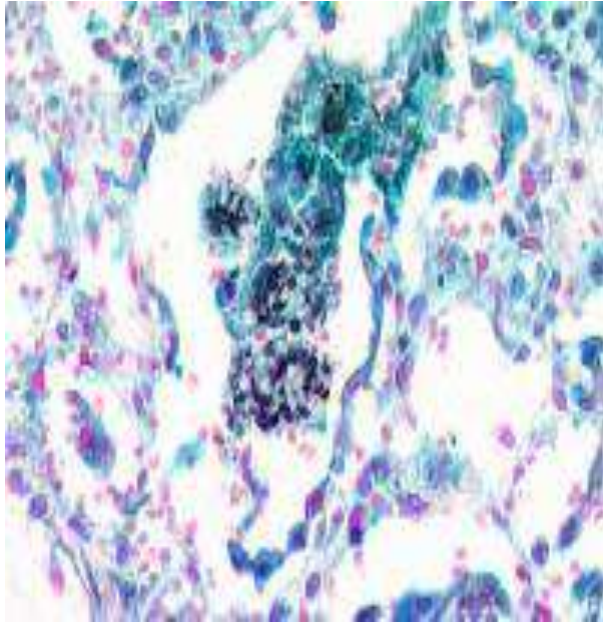
Papanicolaou smear



Giemza

Pneumocystis jirovecii trofozoiti

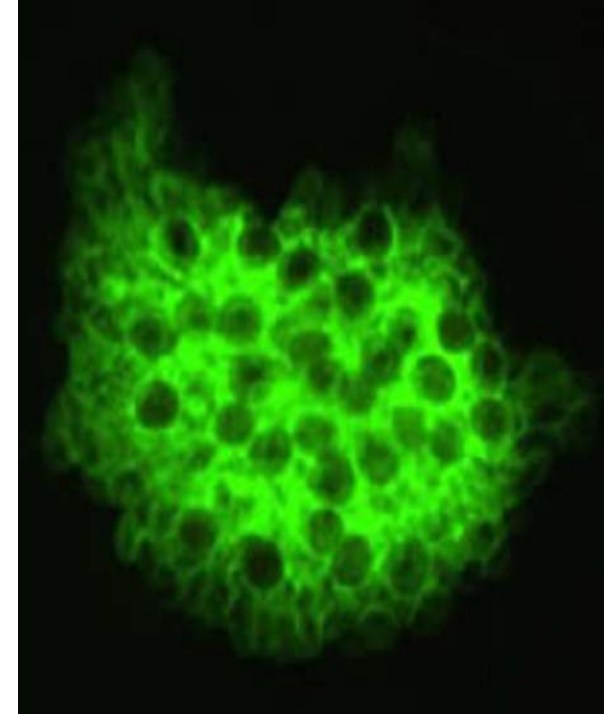
Laboratuvar Tanı



Laboratuvar Tanı

2. Direk florasan antikör boyaması

- Trofozoid ve kistik formları gösterir
- En yaygın kullanılan teknik
- Kolay uygulanır
- Kısa sürede sonuç alınır
- Duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir (**altın standart yöntem**)
- Florasan mikroskobu pahalı, kullanım sınırlı



Laboratuvar Tanı

3.Moleküler yöntemler

- PCR
- Q-PCR
 - Balgam/BAL
 - Kan
 - Nazofarengeal aspirat
- Özellikle HIV dışı immünsüpreselerde tercih edilmeli
- Konvansiyonel boyamalardan daha faydalı

Laboratuvar Tanı



Avantajları

Duyarlılıkları yüksek
Değişik örneklerden
çalışılabilir



Dezavantajları

Zaman alıcı
Kontaminasyon olasılığı var

Laboratuvar Tanı

• Beta-D-glukan

- Fungusların hücre duvar komponenti
- İnvaziv fungal infeksiyonlarda faydalı (*Candida*, *Aspergillus* spp)

- ✓ PCP'den şüphelenilen 295 hasta
- ✓ Vaka kontrol çalışması
- ✓ BAL'da PCP aranması için mikroskopi
- ✓ Serumda PCP aranması için beta-D-glukan testi

- ✓ beta-D-glukan assay sensitivitesi %92, spesifitesi %86

- ✓ beta-D-glukan assay PCP için spesifik değil
- ✓ Tanıda yardımcı olabilir (indüklenmiş balgam veya BAL sonucunu beklerken)

Laboratuvar Tanı

- **PCR-BAL**
- **PCR+ β -Dglukan: ppd daha iyi**

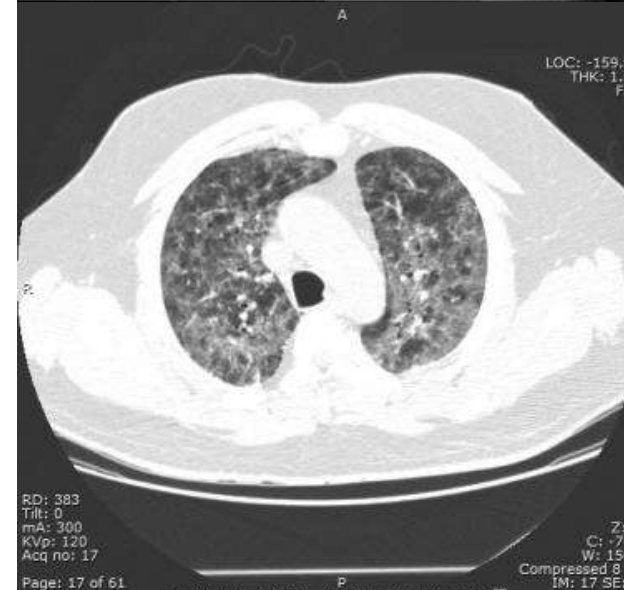
Radyolojik bulgular

PAAG:

- Diffüz, bilateral, intersrisyel infiltrat (%60-80)

HRCT:

- Buzlu cam görünümü ve kistik lezyonlar
- **Altın standart** ancak özgün değil



Radyolojik bulgular

Tipik olmayan radyolojik görünümeler:

- Lober infiltrasyon
 - Soliter veya multipl nodüller
 - Kavitasyonlar
 - Pnömosel
 - Pnömotoraks
 - İnce duvarlı tek-çok kistler
 - Kitle
 - Lenf nodu genişlemeleri,
 - Ters –halo
-
- **Proflektik aerosol pentamidin** kullananlarda üst loblarda infiltrasyon ve pnömotoraks insidansında artış gözlenir

Radyolojik bulgular



Üst loblarda pnömatosel



Aerosolize pentamidin
kullanımı sonrası üst loblarda
infiltrasyon

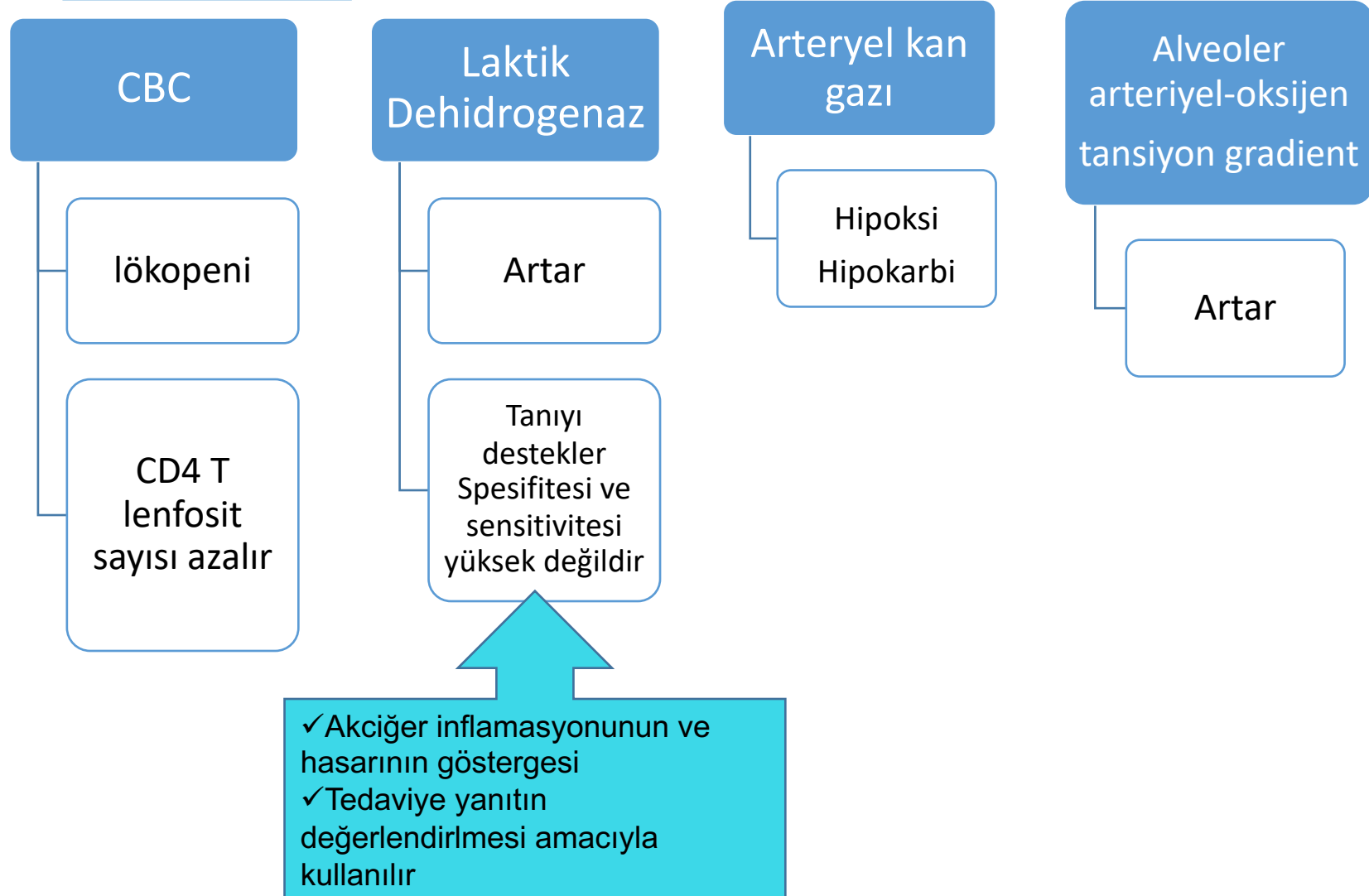
Radyolojik bulgular

- **Nükleer Görüntülemeler**

- 18 F-fludeoxyglukoz-positron emisyon tomografi (FDG-PET)
- Konvansiyonel görüntülemelere paralel sonuçlar
- Bilateral FDG uptake'i görülür
- Erken tanı sağlayabilir(PAAG normal olduğu dönemde)
- Kullanımı kısıtlı
- Maliyeti yüksek

Laboratuvar Tanı

Kan testleri



Laboratuvar Tanı

- Plazma **S-adenosylmethionine (SAM)**
- Duyarlı bir test
- Düşük plazma düzeyi
- Seri SAM konsantrasyonları PCP'nin klinik seyrine paralellik gösterir

Davis JL, Huang L. *Pneumocystis Pneumoniae*. Global HIV/AIDS medicine, 2008, chapter 29. pp:309-321.

Skelly M, Hofman J. S-adenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii pneumoniae*. Lancet 2003; 361.1267-8.

Tedavi

Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX)

- 15-20 mg/kg Trimetoprim oral/iv (3-4 doza bölünmüş)
- Biyoyararlanımı çok iyi
- Alveolar-arteriyel oksijen gradiyent \geq 45 mmHg
- PO₂ <60 mmHg
- Respiratuar yorgunluk
- Oral medikasyonu alamama



İV tercih edilir

Tedavi

- TMP-SMX alerjisi
- Desensitizasyon
- Ciddi alerji hikayesi
 - Stevens-Johnson Sendromu
 - Toksik epidermal nekroliz

✓ Tedavide verme
✓ Desensitizasyon
yapma

Tedavi

Trimetoprim-Sulfametoksazol Yan Etkileri:

- Döküntü
- Ateş
- Nötropeni
- Hiperkalemi
- Transaminaz yüksekliği
- Fotosensitivite
- Serum kreatininde yükselme

Tedavi

Alternatif ilaçlar:

- Klindamisin+Primakin
- Trimetoprim+ Dapson
- Atovaquan
- İV Pentamidin

Tedavi

Hafif Hastalık

- Klindamisin+Primakin
 - 3x900 mg iv 30 mg (baz)/gün po
 - 4X600 mg iv
 - 3x600 mg po
 - 4x450 mg po
- Trimetoprim (5 mg/kg TMP)+ Dapson 100 mg/ gün
- Atovaquan süsp. 2x750 mg (yemekle birlikte alınmalı)

Tedavi

Ilımlı Hastalık

- Klindamisin+Primakin

3x900 mg iv 30 mg (baz)/gün po

4X600 mg iv

3x600 mg po

4x450 mg po

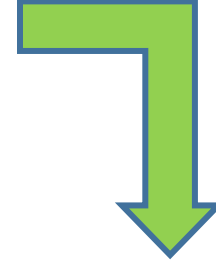
- Trimetoprim (5 mg/kg TMP)+ Dapson 100 mg/ gün

Tedavi

• Ciddi Hastalık

- Klindamisin (iv)+ Primakin(po)
3x900 mg iv 30 mg (baz)/gün po
4X600 mg iv
- İV Pentamidin 4 mg/kg/gün

- Hastane şartlarında yakın takiple
- Hipotansiyon
- Hipoglisemi
- Nefrotoksisite
- Pankreatit



- Tercih edilmeli
- En efektif alternatif ajan
- Daha az toksik

Tedavi

Ekinokandinler ?

- İn-vitro etkili
- Kaspafungin ile tedavi edilen hastalarda breakthrough görülmüş
- Deneyim az

Kamboj M, Weinstock D, et al. Progression of *P. Jiroveci* pneumoniae in patients receiving echinocandin therapy. CID 2006;43:92
ECIL-5

Tedavi süresi

- Non-HIV enfekte hastalarda yeterli çalışma yok..
- Fulminan seyir ve kötü sonuçlandığı için
- **21 gün** tedavi önerilir

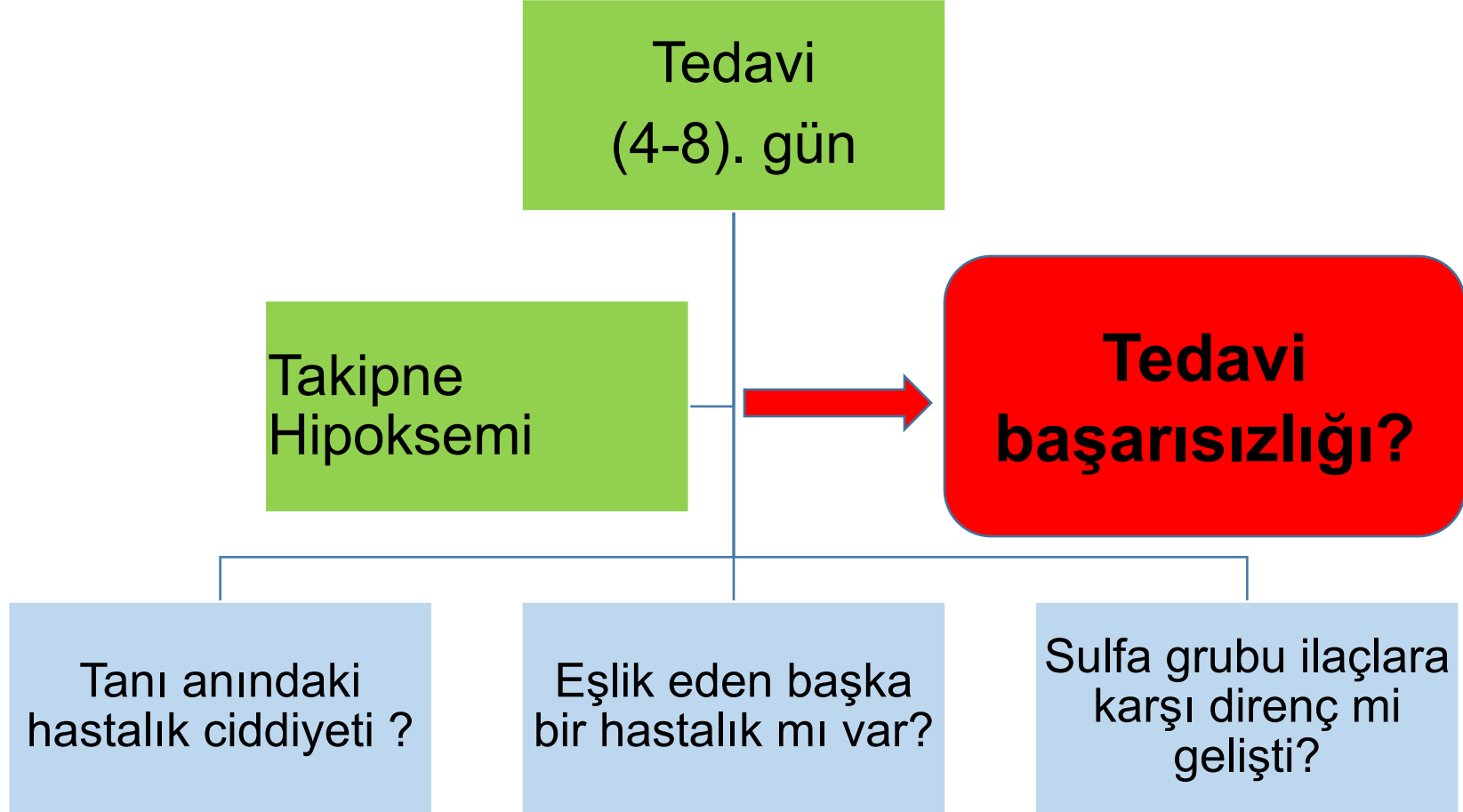
HIV(+) hastalar

- Daha fazla organizma yükü ve daha yavaş klinik cevap
- 14 günlük tedavi relaps oranı daha fazla

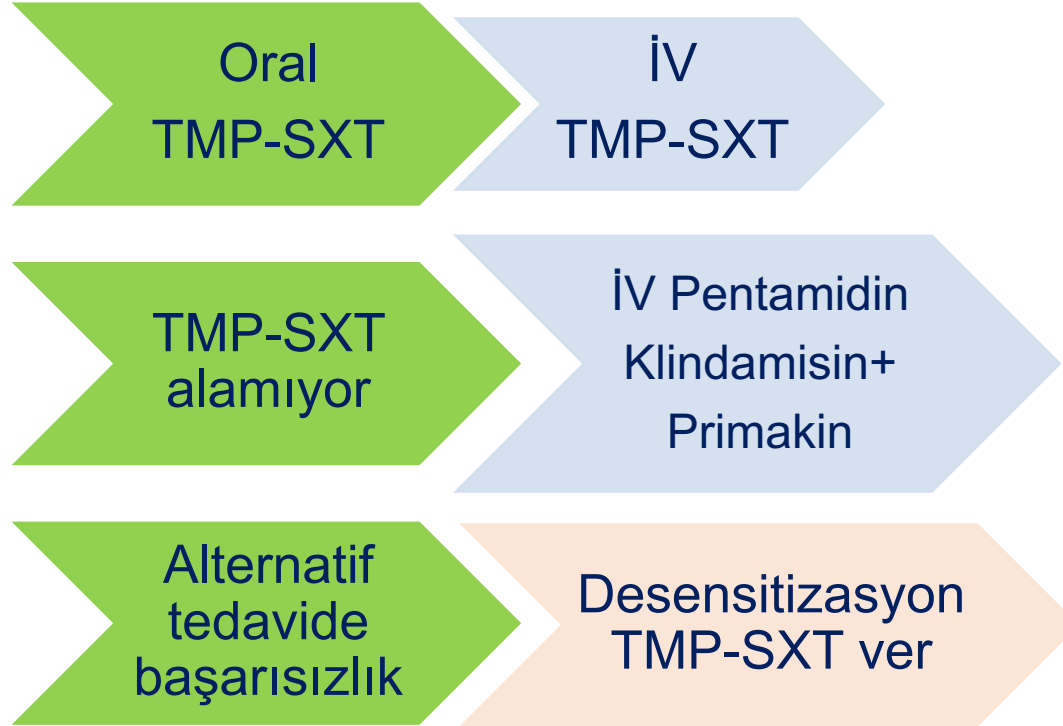
Limper AH et al. *P. carini* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1204.

Kovacs JA et al. *P. carini* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 1984; 100:663.

Tedavi Başarısızlığı



Tedavi Modifikasyonu



Glukokortikoid ekleyelim mi?

- Orta ve ciddi şiddetteki hastalarda;
Oda havasında:
- $PaO_2 \leq 70$ mmHg
- Alveoler-arteriyel (A-a) oksijen gradiyenti ≥ 35 mmHg
- \pm Pulse oksimetricde hipoksemi (oda havası O_2 saturasyonu $< \%92$)



EKLEYELİM

Prednizon:

2x40 mg tb, 5 gün

1x40 mg tb, 5 gün

1x20 mg tb, 11 gün

Glukokortikoid ekleyelim mi?

- Rutin uygulama?
- Akciğerdeki inflamasyon derecesi fazla ise uygulanmalı !

	HIV+	HIV-
Altta yatan hastalık	Evet	Hayır
Kortikosteroid kullanımı	Hayır	Evet (%90)
Tanı öncesi semptomların süresi	Uzun (3-5 hafta)	Kısa (4-8 gün)
Ateş, öksürük, nefes darlığı	+++	+++
Hipoksemi	+	++
LDH yüksekliği Spesifite ve sensitivite	Yüksek Yüksek	Düşük Orta
BAL özelliği	Kist sayısı fazla Nötrofil sayısı az	Kist sayısı az Nötrofil sayısı belirgin
Mortalite	%0-20	%28-50 HKHN sonrası*

Tedavi ve izlem

- Mortalite oranı yaklaşık %10-20 arasında
- PCP tanısı koyulduktan sonraki 2 hafta içinde ART'ye başlanmalı

Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

- **Primer Profilaksi:** HIV enfeksiyonlu erişkin ve gebe hastalara
 - CD4<200/mm³ (AI)
 - Orofarengeal kandidiyazis (AII)
 - CD4<%14 (BII)
 - AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü (BII)
 - CD4>200/mm³ fakat <250/mm³ ve CD4 sayısının her 3 ayda bir ölçülemeyeceği olgular(BII)
- Hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler gelişmedikçe ve klinik olarak hastanın durumu stabil ise TMP-SMX profilaksisine devam edilmeli

Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

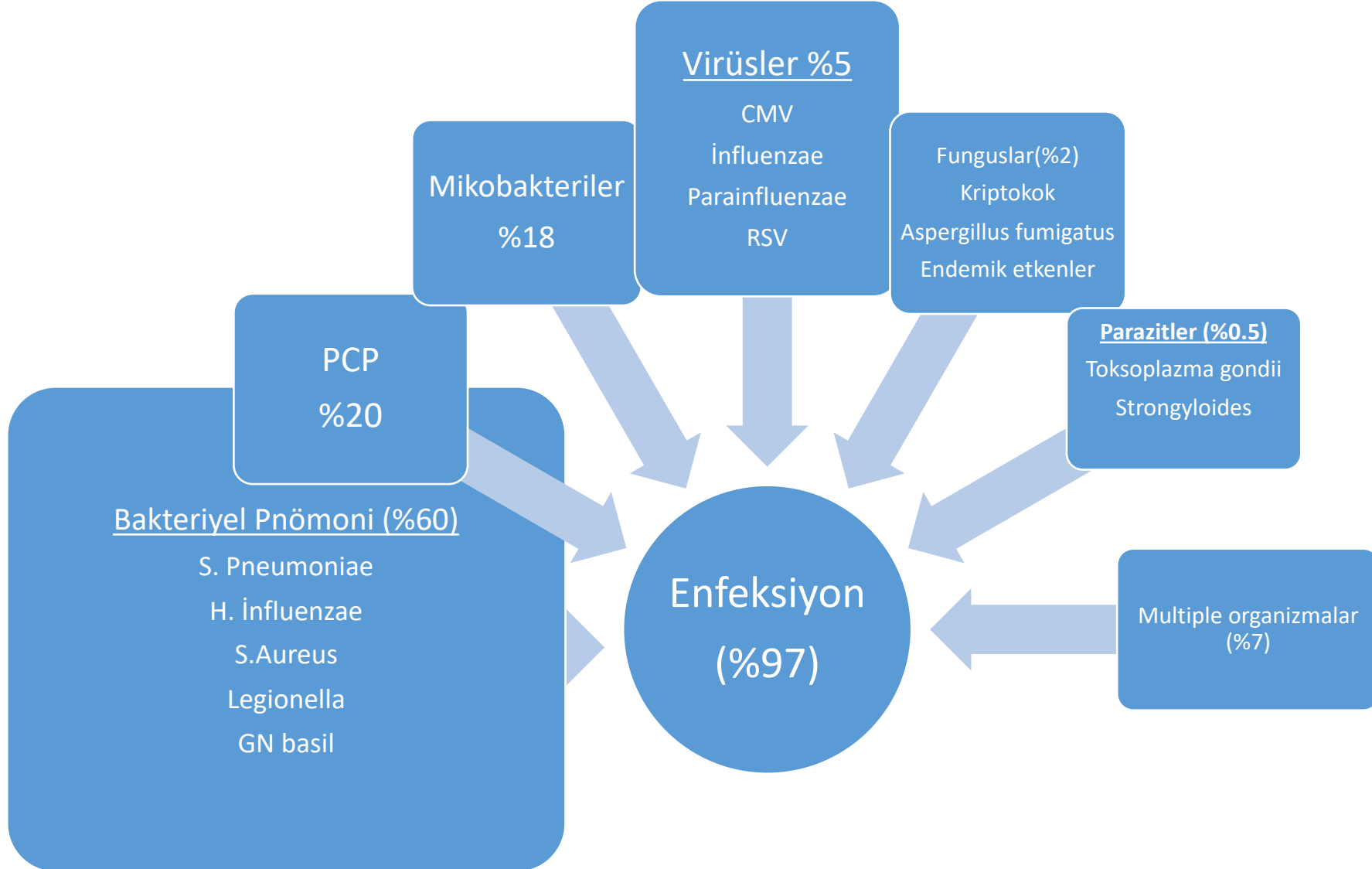
Tercih edilen tedavi	TMP-SMX fort tab 1x1/gün PO (AI) veya TMP-SMX tab 1x1/gün PO (AI)
Alternatif tedavi	TMP-SMX fort tab 1x1/haftada 3 kez PO (BI) veya Dapson 1x100 mg/gün PO veya 2x50 mg/gün PO (BI) veya Dapson 1x50 mg/gün PO+ (primetamin 50 mg+lökoverin 25mg)/ hafta PO (BI) veya (Dapson 200 mg+primetamin 75 mg+lökoverin 25 mg)/hafta PO (BI) veya Pentamidin (aerosol) 300 mg/ay, Respigard nebulizer II ile (BI) veya Atovakuon 1500 mg/gün PO (yemeklerle birlikte) (BI) veya (Atovakuon 1500 mg+ primetamin 25 mg+ lökoverin 10 mg) /gün (yemeklerle birlikte) (CIII)

Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi

Primer profilaksiyi sonlandırma ve yeniden başlama kriterleri	Sekonder profilaksiyi sonlandırma ve yeniden başlama kriterleri
<ul style="list-style-type: none">▶ ART ile >3 ay süresince CD4>200/mm³ ise profilaksi sonlandırılır (AI).▶ CD4 100-200/mm³ ve 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir (BII).▶ CD4<100/mm³ ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII).▶ CD4 100-200/mm³ ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII). Bu koşullarda en az 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanmayabilir (BII).	<ul style="list-style-type: none">▶ ART ile >3 ay süresince CD4>200/mm³ ise profilaksi sonlandırılır (AII).▶ CD4 100-200/mm³ ve 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir (BII).▶ PCP, CD4 >200/mm³ ikengeliştirse ömür boyu profilaksi uygulanır (BIII).▶ CD4<100/mm³ ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII).▶ CD4 100-200/mm³ ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII). Bu koşullarda en az 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanmayabilir (BII).▶ PCP, CD4 >200/mm³ iken yinelediyse ömür boyu profilaksi uygulanır (BIII).

Bakteriyel Pnömoni

- HIV enfekte hastada hastaneye başvurularda en sık konulan tanı
- Bakteriyel **pnömoni insidansı 10 kat artar**
 - İv drug
 - Sigara kullanımı
 - İleri yaş
 - Viral yük
 - Önceki tekrarlayan pnömoniler



Bakteriyel Pnömoni

- **CD4<400 hücre/mL-----Bakteriyel Pnömoni (%80)**
- **CD4<300 hücre/mL-----Tekrarlayan Pnömoniler**
- Tekrarlayan bakteriyel pnömoni----**AİDS tanımlayıcı hastalık (CDC-1992)**
- Ortalama CD4 lenfosit sayısı: 200 hücre/mL
- Median viral yük düşük

Bakteriyel Pnömoni (BP)

- HAART kullanıyor olmak **CD4<200** hücre/mL- olanlarda BP insidansını önemli ölçüde azaltıyor
- Nazokomiyal BP< Toplum kökenli BP
- S. aureus (iv drug, septik emboli)
- P. aeruginosa.. CD4<50 hücre/mL---TKP
- Legionella...40 kat sık

Bakteriyel Pnömoni

- **Klinik:** HIV- hasta ile benzer
- **Radyoloji:** Tek taraflı segmenter ya da lobar konsolidasyon
- **H.influenza:** bilateral infiltrasyon (PCP ile karışır)
- *Pseudomonas* spp. ve *S.aureus*'da kavitasyon
- *Rhodococcus/Nocardia* spp.. Tek ya da çoklu nodül veya kitle

Tüberküloz

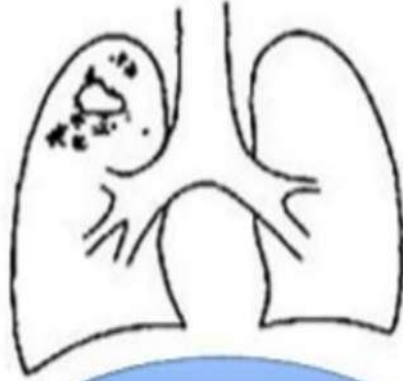
- HIV + hastaların 1/3'i *M.tuberculosis* ile infekte
- Düşük ve orta gelirli ülkelerde mortalite sebebi
- Hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir

- HAART kullanımıyla risk azaldı
 - 4,5 yıl HAART kullanımı
 - CD4>500 hücre/mm³
 - Risk azalıyor

Tüberküloz Klinik

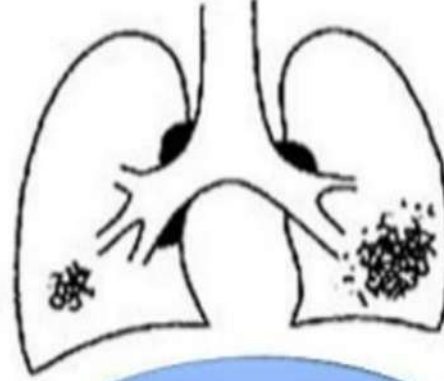
CD4>350-400 hücre/mm³
Klinik HIV – ile aynı
Akciğer ile sınırlı
Reaktivasyon
Üst zonda
fibronodüler infiltrasyon+/-
kavitasyon

CD4>350-400



Erken HIV enfeksiyonu

CD4<200



Geç HIV enfeksiyonu

CD4<200 hücre/mm³
-Primer Tüberküloz
-Orta ve alt zonlarda infiltrasyon
-Lenf nodlarında büyüme
-Milier patern
-Kavitasyon
-Normal X-ray

-Ekstrapulmoner ve dissemine tüberküloz

Tanı

- Balgam örneği kültürü ve yayması----**Altın standart**
- Balgamda ARB %30-89 +
- Kültür pozitif ise---%85-100
- CD4<100----Dissemine tüberküloz
 - Kan ve idrar kültürleri alınmalı

- ✓ Tekrarlayan balgam örnekleri
- ✓ En az üç örnek
- ✓ Farklı günlerde
- ✓ Sabah

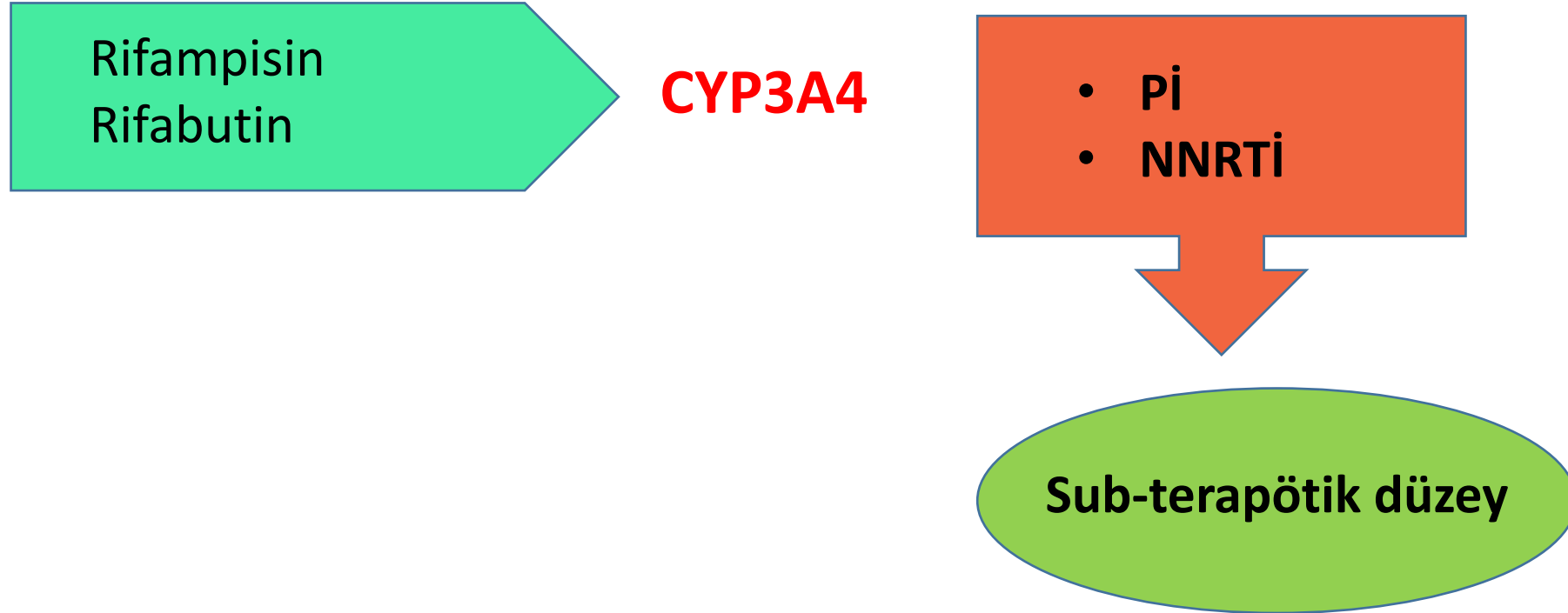
- ✓ Kültür en sensitif yöntem
- ✓ Bütün izolatlarda primer ilaçlara duyarlılık çalışmalı....

Tanı

- **PCR**
- Hızlı tanı
- ARB +-----%95 sensitivite
- ARB-/ekstrapulmoner tüberküloz ---- düşük sensitivite
- Spesifite....%95

Tedavi

- HIV- bireyler ile aynı
- İlaç etkileşimlerine ve toksisiteye dikkat..



Tedavi

- İdame tedavide RİF yoksa 2-4 kat artan rekürrens
- Rifampin içeren Anti TB tedavi+ Efavirenz bazlı ART

Mycobacterium Tuberculosis

Latent TB tedavisi

- Önerilen
 - INH 300 mg/gün, PO + pridoksin 25-50 mg/gün, PO (9 ay)
- Alternatif
 - RIF 600 mg/gün, PO, 4 ay
 - RBT (ART'ye göre doz ayarlaması yapılarak), 4 ay

TB tedavisi

- İlaç duyarlı TB
 - INH + (RIF/RBT) + PZA + EMB (2 ay) ve devam tedavisi INH + (RIF/RBT)
- Tedavi süreleri
 - Akciğer TB: 6 ay
 - Akciğer TB, 2 ay tedaviye rağmen kültür pozitifliği devam ediyorsa; 9 ay
 - Santral sinir sistemi TB; 9-12 ay
 - Kemik eklem TB; 6-9 ay
 - Diğer bölgeleri tutan ekstrapulmoner TB; 6 ay

İlaca dirençli TB varlığında

- ÇİD TB takip yapan merkezlere hastaların yönlendirilerek tedavilerinin planlanması

Mycobacterium Tuberculosis

	Anti TB	ART	Öneri
Önerilen tedavi	INH + rifampisin + pirazinamit + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + Raltegravir	Piridoksin eklenmeli, raltegravir dozu 2x400/800 mg/gün,
	INH + rifampisin + pirazinamit + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + Efavirenz	Piridoksin eklenmeli, tedavi başarısı izlenmeli
Alternatif tedavi	INH + rifabutin + pirazinamid + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + lopinavir/ritonavir	Piridoksin eklenmeli, rifabutin dozu 150 mg/gün veya 300 mg haftada 3 olmalı
	INH + rifampisin + pirazinamit + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + dolutegravir	Piridoksin eklenmeli, dolutegravir dozu 2x50 mg/gün olmalı

Tedavi ve İzlem

- **ART BAŞLAMA ZAMANI**
- **CD4<50 hücre**----Erken HAART başlanmalı (2 hafta)
- **CD4>50 hücre**----TB tedavisi başlandıktan 8 hafta sonra HAART verilmeli
- **CD4<500 hücre**----TB tedavisinin tamamlanmasını bekleme!!!

Mycobacterium Avium Complex (MAC)

- Yaygın MAC hastalığı insidansı %20-40
- Çoklu organ tutulumu ile seyreder
- Semptomlar; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, ishal ve abdominal ağrı
- Laboratuvar tetkiklerinde, anemi ve karaciğer alkalen fosfataz düzeyinde yükselme
- Fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati

MAC

- CD4<50 hücre/mm³
- %25 hastada anormal radyografi
- Bilateral, alt loblarda infiltrasyon
- İki balgam örneğinde pozitiflik pulmoner enfeksiyonu düşündürür
- Klaritromisin+Etambutol
- Rifabutin/siprofloksasin/amikasin + Yaygın hastalık
- Süre: HIV- ve CD4>100 hücre/mm³-→> 6 ay

Mycobacterium Avium Complex (MAC)

Yaygın MAC hastalığı primer profilaksisi

Hemen ART başlanacak hastalara, CD4 sayısından bağımsız olarak, MAC profilaksisi önerilmez.

Primer profilaksi başlama endikasyonu

Viral yükte tam bir baskılama sağlayan ART kullanmayan hastalar, klinik değerlendirmeye dayanarak (bazı hastalarda mikobakteriyel kan kültürünü de içeren) yaygın MAC hastalığı dışlanan, $CD4 < 50/mm^3$ olanlar

Tercih edilen tedavi

Azitromisin 1200 mg/hafta oral, veya

Klaritromisin 500 mgx2 /gün oral, veya

Azitromisin 600 mgx2/hafta oral

Alternatif tedavi

Rifabutin 300 mg/gün oral, bazı ARV ilaçlar ile doz ayarlaması gerekebilir.

Not: Rifabutin kullanılmaya başlanmadan önce aktif tüberküloz dışlanmalıdır.

Primer profilaksi kesilme endikasyonu

Efektif ART başlanması

Primer profilaksinin yeniden başlanması

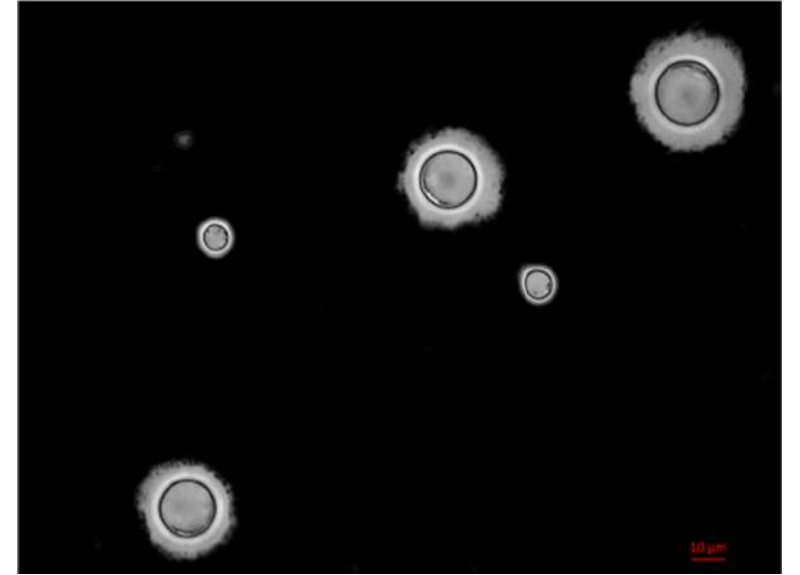
$CD4 < 50/mm^3$ (sadece viral yükte tam bir baskılama sağlayan ART almayanlarda)

Fungal Enfeksiyonlar

- Endemik funguslar
 - Histoplasma capsulatum
 - Coccidioides immitis
 - Blastomyces dermatitis
- CD4<100 hücre/mm³
- Amfoterisin B ve triazoller

Fungal Enfeksiyonlar

- Kriptokokkal Pnömoni
- Bilateral diffüz intersitisyel pnömoni (PCP ile karışır)
- BAL değerli
- Serum kriptokok antijeni
- Kan ve BOS kültürleride alınmalı



Fungal Enfeksiyonlar

- İnvaziv aspergillozis nadir
 - CD4<100 hücre/mm³
 - Nötropeni
 - Kortikosteroid kullanımı

Viral Enfeksiyonlar

- İnfluenza
- İnsan metapnömo virüs
- CMV
 - CD4<50 hücre/mm³
 - Diğer patojenlere eşlik eder
- Tanı: Pulmoner intersitisyel infiltrat
 - Akciğerde CMV inklüzyon cisimciklerinin ve sitopatik etkisinin görülmesi
 - Kliniği açıklayacak başka etkenin olmaması

Paraziter etyoloji

- Toksoplazma gondii
- CD4<100 hücre/mm³
- BAL örneği sensitivite? ve spesifite?

KLİNİK değerlendirme

- Epidemiyolojik ve çevresel değerlendirme:
 - R.equi-at besleyenler
 - C.neoformans-mağara, güvercin
- Aktif TB ile temas öyküsü/endemik bölge
- Pulmoner histoplazmozis ve koksidioidomikozis (endemik bölgeye seyahat)
- İv ilaç kullanımı
- Uzamış nütropeni (GN enfeksiyon, aspergillozis)
- Önceki enfeksiyonlar ve antimikrobiyal kullanım öyküsü (reaktivasyon)
- Fırsatçı enfeksiyon profilaksisi
- ART hikayesi
- CD4 sayısı

Fizik muayene

- Deri bulguları: pulmoner ilişkili bakteriyel, fungal, viral ve neoplastik hastalıklar
- Molloskum benzerilezyonlar+baş ağrısı+ ateş= kriptokokoz
- Göz değerlendirmesi: Fundus ve optik diskte bulgular: viral, fungal ve mikobakteriyel infeksiyon
- Lenf nodunda büyüme: TB, lenfoma

CD4 sayısı

- Konak savunmasındaki bozukluğun derecesi
- Hastalığın evresi
- Pulmoner hastalık tipi

- ✓ **CD4 > 500 hc/microL: Erken**
- ✓ **CD4 200-400 hc/microL : orta**
- ✓ **CD4: 100-200 hc/microL : İleri**
- ✓ **CD4 < 100 hc/microL : Geç evre**

CD4 sayısı

- Sinüzit ve bronşit: herhangi bir CD4 sayısı
- Bakteriyel pnömoni ve TB: Erken HIV infeksiyonu/CD4>500 hücre/mm³
- PCP, Dissemine fungal hastalık, CMV infeksiyonu: CD4<200 hücre/mm³

Radyolojik Görüntülemeler

- **Göğüs x-ray**
- **CT**
- Nükleer görüntülemeler
- Galyum sitrat(67 gallium)—PCP için sensitif
- Talyum- 201----Kaposi sarkomu
- PET---malignite (HIV RNA yüksek ise yanlış pozitif değerler olabilir)

Etiyoloji	Akut/subakut başlangıç	Kronik süreç
Fokal konsolidasyon	Piyojenik bakteriler, Legionella	Mikobakteriozis Nokardiozis Fungal(Aspergillozis, Endemik fungal inf, Kriptokoklar)
Diffüz interstisyel infiltrasyon	P. Jirovecci Bakteriler (H.influenzae) CMV, influenzae	Fungal pnömoni(kriptokok) Tokso plazmozis CMV
Nodül	Tüberkülozis Fungal(kriptokokozis, aspergillozis) Bakteri	Nokardiozis Fungus
Adenopati	Tüberkülozis	Mikobakteriozis Endemik fungal enfeksiyon

Etiyoloji	Akut/subakut başlangıç	Kronik süreç
Kaviter infiltrasyon	Tüberkülozis S.aureus (İDU) Fungus Anaeroblar P. aeruginosa, Legionellozis	Mikobakteriozis Endemik fungal enfeksiyon Mikobakteriozis Nokardiozis Fungus <i>Rhodococcus equi</i>
Plevral efüzyon	Piyojenik bakteriler Funguslar Tüberkülozis	Fungus Nokardiozis
Pnömotoraks	P. jirovecci	

Fizyolojik Testler

- Pulse oksimetri/arteryel kan gazı analizi:
 - Egzersiz ilişkili desatürasyon
 - (A-a) oksijen gradienti
- CO difüzyon kapasitesi
 - Pulmoner parankimal hastalık

Spesifik Tanı Testleri

- Antikor, antijen ve beta –D-glukan
- Histoplazma polisakkarit Ag
- Kriptokokkal Ag
- Galaktomannan
- 1-3-beta –D-glukan

PCR

- Respiratuar virüsler
- Pneumocystis
- Tüberküloz
- CMV

Tek taraflı lobar infiltrasyon

- İki set kan kültürü
- Balgam/DTA (boyama ve kültür)
İndüklenmiş balgam (Fungus ve mikobakteri)
- Üriner Ag test (Legionella pneumophila serogrup 1 S. Pneumoniae)
- Plevral efüzyon: Boya, aerobik ve anaerobik bakteri, fungal, mikobakteri kx

Radyolojik/klinik tanı

Tanı yok
Tedaviye yanıt yok

Tedaviyi tamamla

Multiple, bilateral veya diffüz infiltrasyon

- İndüklenmiş balgamda P. Jirovecii için spesifik test
- Fiberoptik bronkoskopi: P. Jirovecii için boyama, kültür (bakteri, fungus, mikobakteri, virüs)
- Viral antijen tesbiti
- Moleküler yöntemler (virüs, mikobakteri)
- Sitolojik çalışmalar

Tanı yok
Ampirik tedavi ile iyileşme yok

- CT- rehberliğinde iğne biyopsisi
- Akciğer biyopsisi
- Patolojik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler

Spesifik Tedavi

Etiyolojik tanı

cystoisosporiasis
cytomegalovirus retinitis
candidiasis
toxoplasmosis

Opportunistic Infections

microsporidiosis
coccidioidomycosis
TB
cryptosporidiosis
salmonellosis
histoplasmosis
HSV infection

Mycobacterium avium complex
pneumonia