

# HIV ile Yaşayan Bireylerde Fırsatçı İnfeksiyonlar

Dr. Asuman İnan

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Klimik KUTEP, 6 Aralık 2022, İstanbul

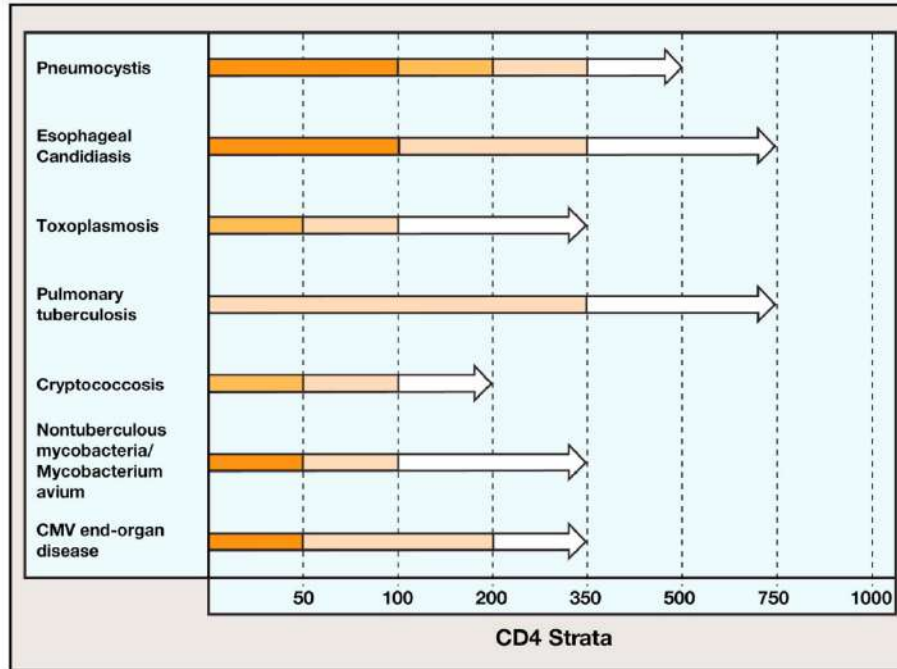
A word cloud on a light yellow background featuring various opportunistic infections. The words are in different colors (blue, green, brown) and sizes. The largest words are 'Opportunistic Infections' in blue. Other prominent words include 'tuberculosis' in blue, 'histoplasmosis' in green, and 'coccidioidomycosis' in green. Smaller words include 'candidiasis', 'cryptosporidiosis', 'Mycobacterium avium complex', 'pneumonia', 'salmonellosis', 'cystoisosporiasis', 'cytomegalovirus retinitis', 'toxoplasmosis', 'microsporidiosis', and 'HSV infection'.

**Opportunistic Infections**

cystoisosporiasis  
candidiasis  
toxoplasmosis  
cytomegalovirus retinitis  
coccidioidomycosis  
TB  
cryptosporidiosis  
microsporidiosis  
tuberculosis  
salmonellosis  
histoplasmosis  
HSV infection  
*Mycobacterium avium* complex  
pneumonia

## Pathogen-specific T cell susceptibility to HIV influences the natural history of opportunistic infections

Kapil K. Saharia<sup>1</sup> and Richard A. Koup<sup>2,\*</sup>



CD4 sayısından bağımsız sık görülenler:

**Tüberküloz**  
**Pnömonok pnömonisi**  
**Zona**

# Olgu 1

- S.Ö, 59 yaş, Erkek
  - Gemilerde aşçı olarak çalışıyor
  - 1 yıldır aralıklı baş ağrısı ve konuşma bozukluğu
  - 1 haftadır bu yakınmaları artmış
  - Beyin BT'sinde kitle saptanması üzerine Beyin Cerrahisi Kliniği'ne yatırılmış
  - Anti-HIV testi pozitif bulunan hasta kliniğimize nakil alındı
- Genel durumu iyi, şuur açık, koopere olan hastada, orofarenkste beyaz plaklar ve sol fasiyal paralizi bulguları saptandı.

# HIV ile İnfekte Bireylerde MSS İnfeksiyonlarına Yaklaşım

Assess for impending herniation with clinical exam and CT or MRI ¶

In parallel, obtain the following bloodwork:

- HIV viral load and CD4 count
- Syphilis testing (eg, IgG, RPR)
- Serum cryptococcal antigen
- *Toxoplasma gondii* serology (if no previous positive results available)
- Bacterial and fungal blood cultures

**Common etiologies of CNS lesions in patients with HIV and low CD4 counts: \*\***

- Toxoplasmic encephalitis
- Bacterial/fungal brain abscess
- Primary CNS lymphoma
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- HIV-associated encephalopathy
- Tuberculoma †

No impending  
herniation

Impending  
herniation present

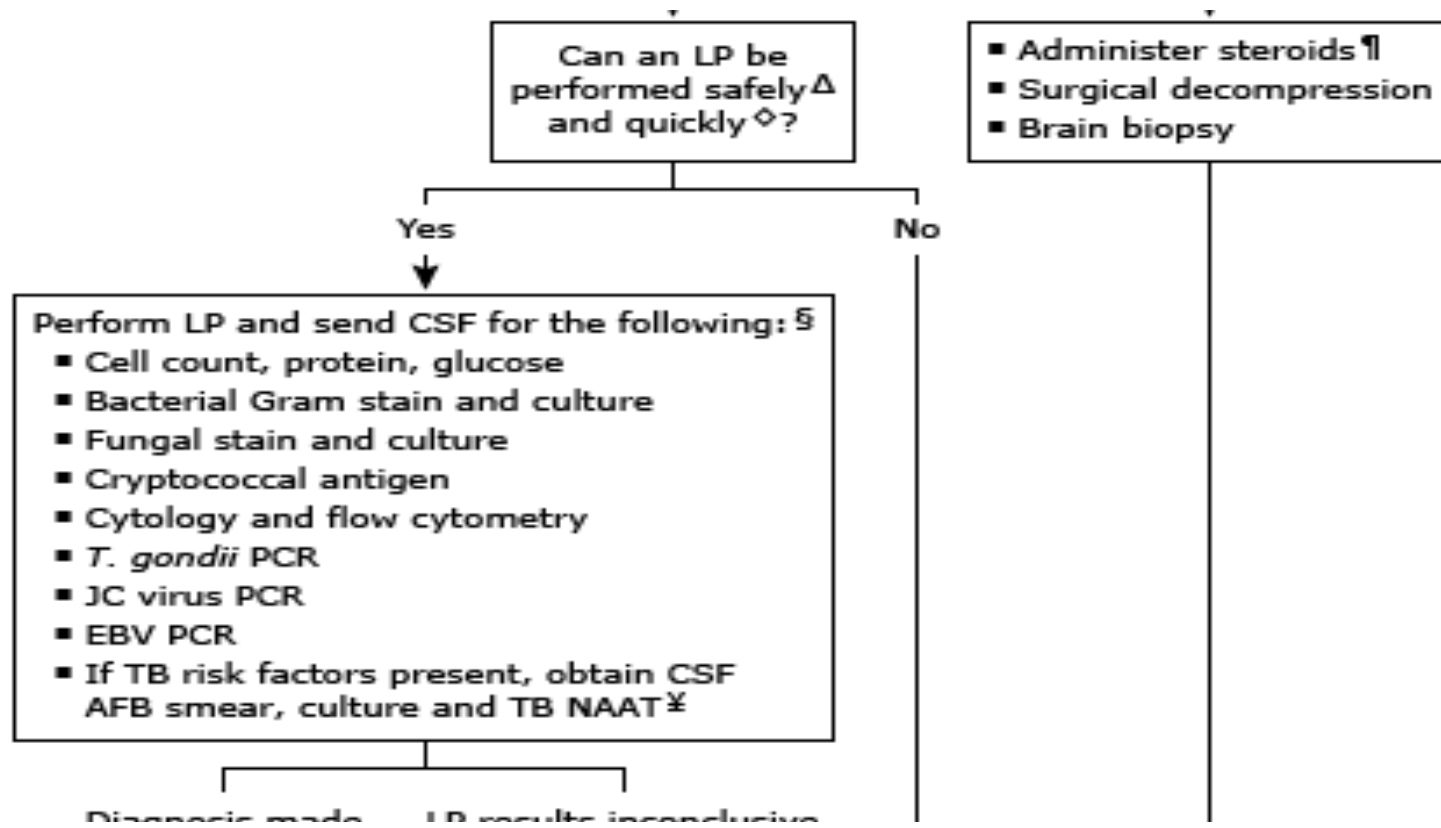
Can an LP be  
performed safely Δ  
and quickly ◇?

- Administer steroids ¶
- Surgical decompression
- Brain biopsy

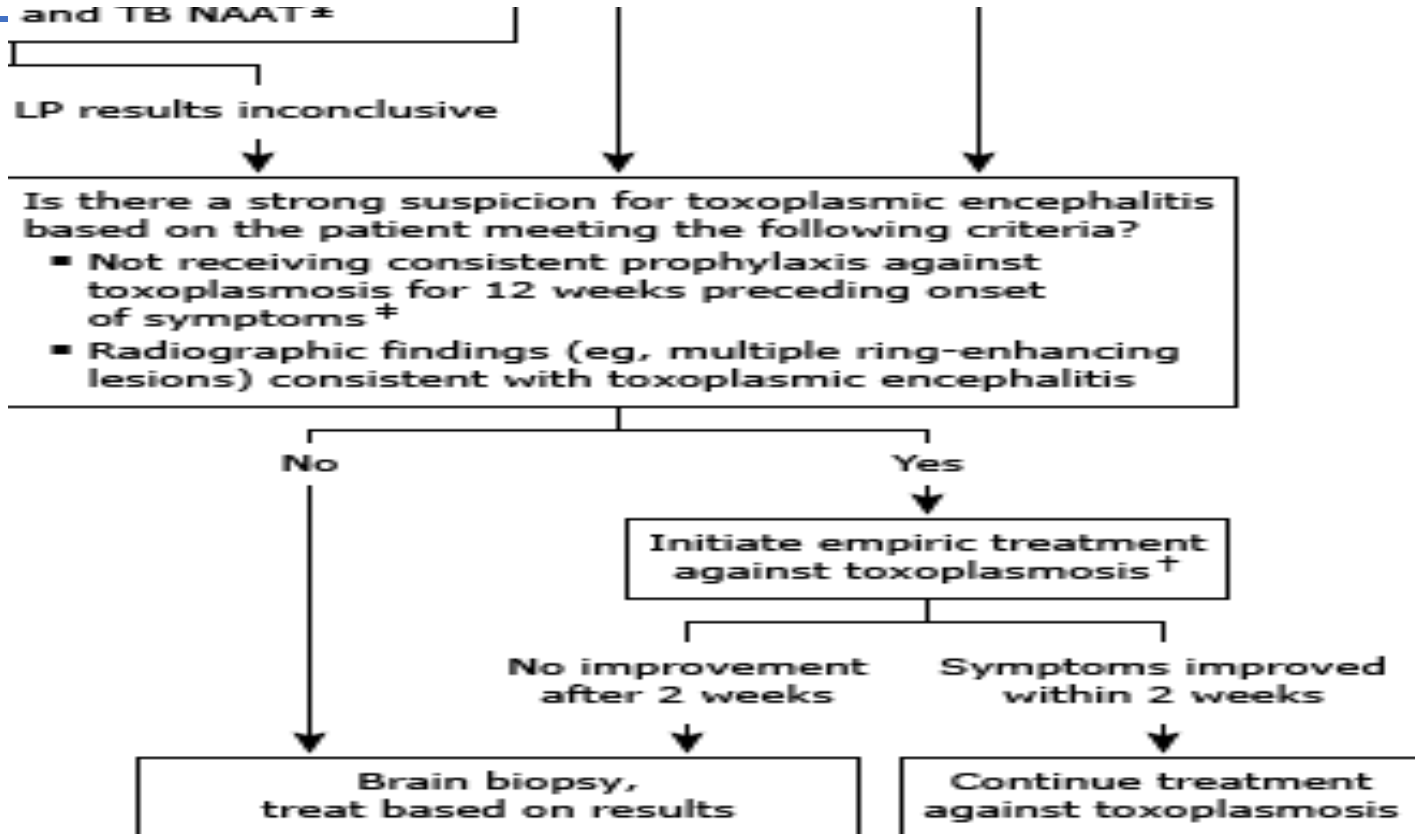
Yes

No

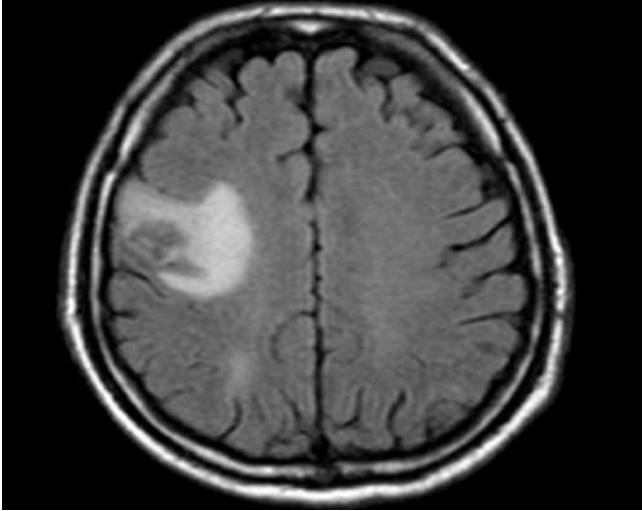
# HIV ile İnfekte Bireylerde MSS İnfeksiyonlarına Yaklaşım



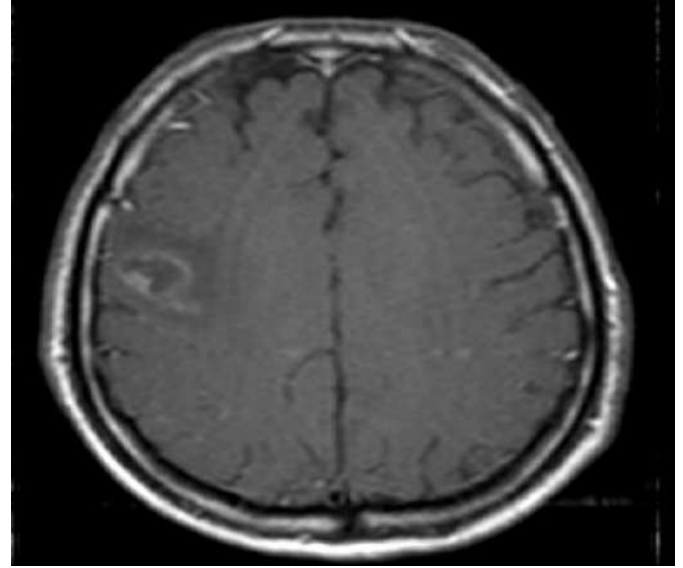
# HIV ile infekte bireylerde MSS infeksiyonlarına Yaklaşım



# Olgu 1



Toksoplazma IgG(+)

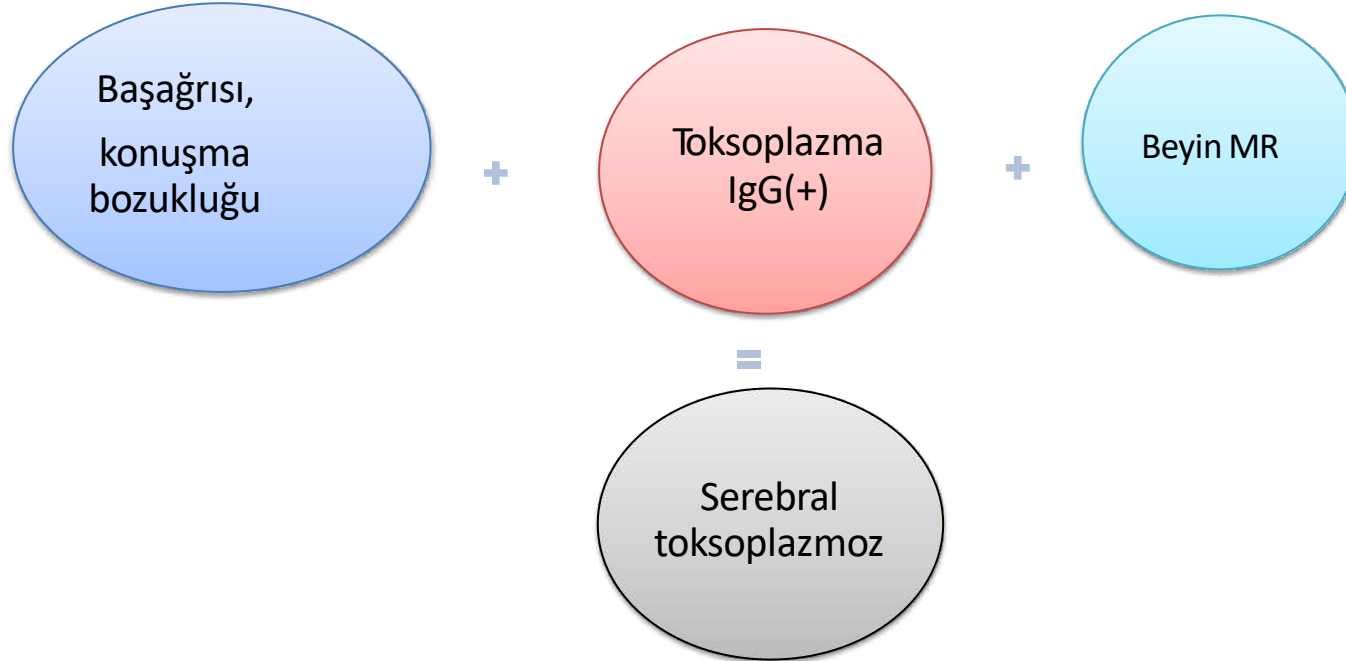


- Beyin MR'ında
- Sağ sentrum semiovale düzeyinde 7x6 mm boyutunda nodüler, periferik kontrastlanma gösteren,
- Sağ parietal apekte 8 mm çapında,
- Fronto-pariyetal bölgede 8 mm çapında aynı özellikleri gösteren
- Çok sayıda lezyon saptandı.,




# Olgu 1

---



# Rehberler


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

 Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.

**How to Cite the Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines:**

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/content/topic-details?id=62523&tid=62523>. Accessed [insert date]. [Include page numbers, volume number, etc. if applicable.]

It is emphasized that concepts relevant to HIV management evolve rapidly. The Panel has a mechanism to update recommendations on a regular basis, and the most recent information is available on the AIDSinfo website (<http://aidsinfo.nih.gov>).



Access AIDSinfo mobile site

 **EACS**  
European  
AIDS  
Clinical  
Society

**11**

**GUIDELINES**

Version 11.1  
October 2022

*English*

**HIV/AIDS**  
TANI İÇLEM VE TEDAVİ  
EL KİTABI

# Toksoplazma Ensefaliti

---

- Toksoplazma infeksiyon prevalansı

ABD'de %11

Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'daki ülkelerde  
%50-80

Jones JL. Am J Trop Med Hyg 2007;77:405-10

- Türkiye'de seroprevalans değişken (%24-62)

HIV pozitif olgularda %52

Aydın OA. Türkiye Parazitol Derg 2011;35:65-7

# Toksoplazma Ensefaliti

---

- Primer infeksiyon asemptomatik
- HIV infekte kişilerde latent infeksiyonun reaktivasyonu
- *T. gondii* seronegatif olanlarda toksoplazmoz nadir

CD4 sayısı >200 hücre/mm<sup>3</sup> nadir

CD4 sayısı 50 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olanlar daha riskli

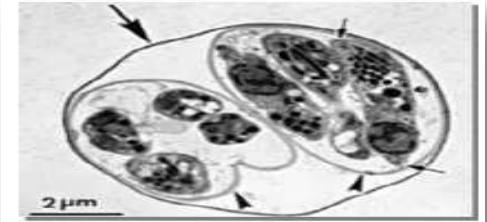
# Toksoplazma Ensefaliti: Bulaş

- En sık doku kistlerini içeren çiğ ya da az pişmiş etlerin yenilmesi ile
- İnfekte kedilerin dışkılarıyla atılan ookistlerin, kontamine el, su ve besinlerle oral yolla alınmasıyla

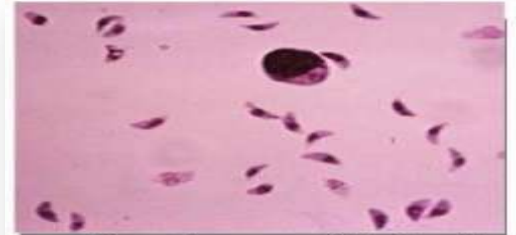
- Daha nadiren kabuklu deniz hayvanlarınının çiğ yenmesi ile bulaşabilir
- Primer enfeksiyonların yarısında belirlenebilen bir risk faktörü yoktur
- Organizma kişiden kişiye temas yoluyla bulaşmaz.



*Toxoplasma gondii* doku kisti



*Toxoplasma gondii* ookisti

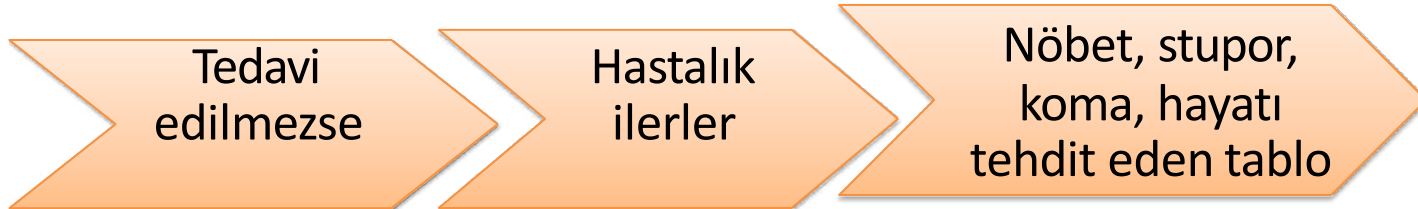


*Toxoplasma gondii* trofozoiti

# Toksoplazma Ensefaliti Klinik



- Fokal defisitlere bağlı nöbet, hemiparezi, afazi
- Serebral ödeme bağlı konfüzyon, demans, letarji
- Bazen fokal olmayan bulgular: Psikiyatrik semptomlar



# Toksoplazma Ensefaliti Klinik

---

- Toksoplazmoz beyinde tek bir lezyon veya yaygın ensefalit şeklinde de ortaya çıkabilir.  
Yaygın ensefalit hızlı ilerleyici ve mortal seyretmeye eğilimlidir.

- Koryoretinit,
- Pnömoni
- Diğer organ tutulumları ise nadir görülür

# Toksoplazma Ensefaliti Tanı

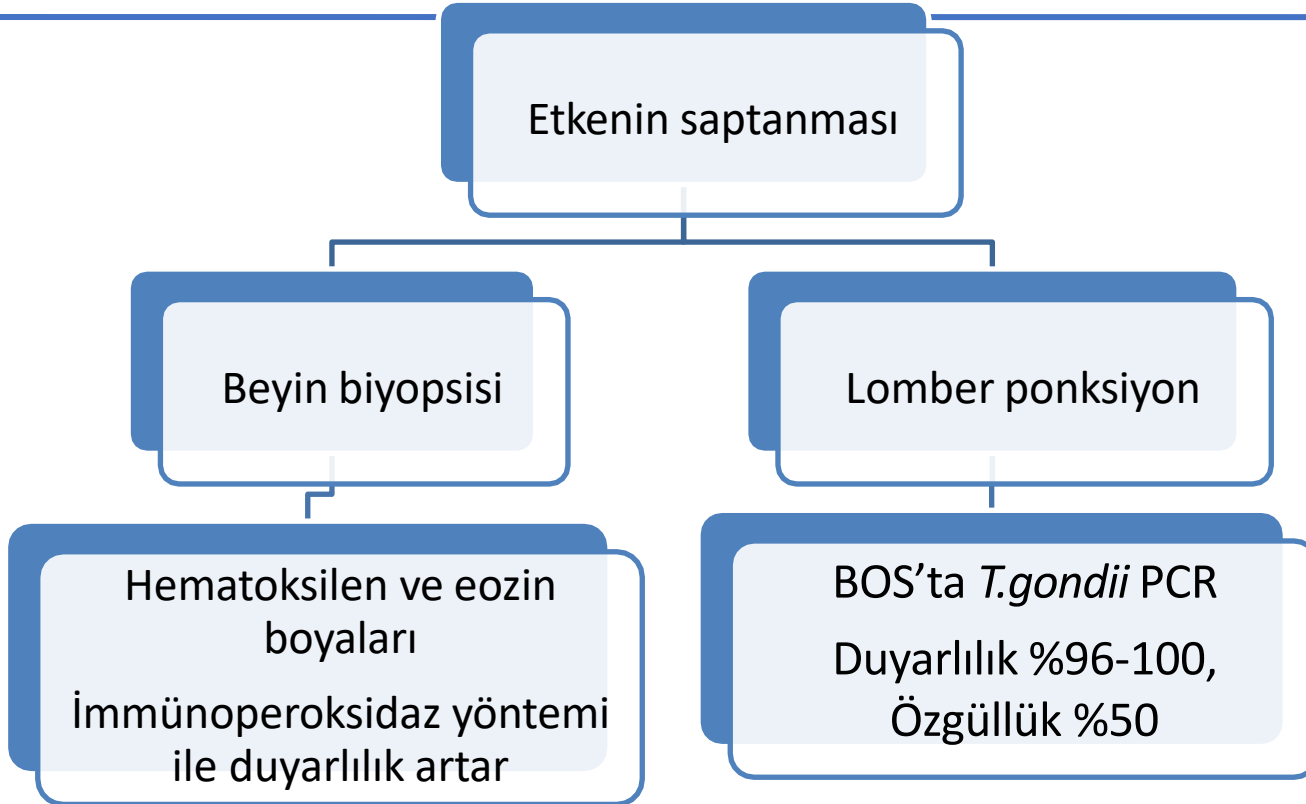
---

## Serebral Toksoplazmoz Kesin Tanısı

- Uygun klinik bulgular
- Görüntüleme yöntemleri ile tek veya çok sayıda kitle lezyonu
- Klinik örnekte mikroorganizmanın saptanması



# Toksoplazma Ensefaliti Tanı



# Toksoplazma Ensefaliti Tanı

---

Toksoplazma IgG olguların hemen hepsinde pozitif

Toksoplazma IgM genellikle negatif

Antikor titreleri kantitasyonu tanı için  
kullanılmaz

- Mononükleer pleositoz ( $<60$  hücre/mm<sup>3</sup>)
- Hafif artan protein, hafif azalan glukoz

# Radyolojik Tanı

Tomografi veya  
MR

- Beyaz cevherde bir ya da çoğunlukla birden fazla
- Tipik halka şeklinde kontrast tutan,
- İzodens ya da hipodens lezyonlar
- Sıklıkla eşlik eden ödem görünümü

MR, BT'den daha duyarlı

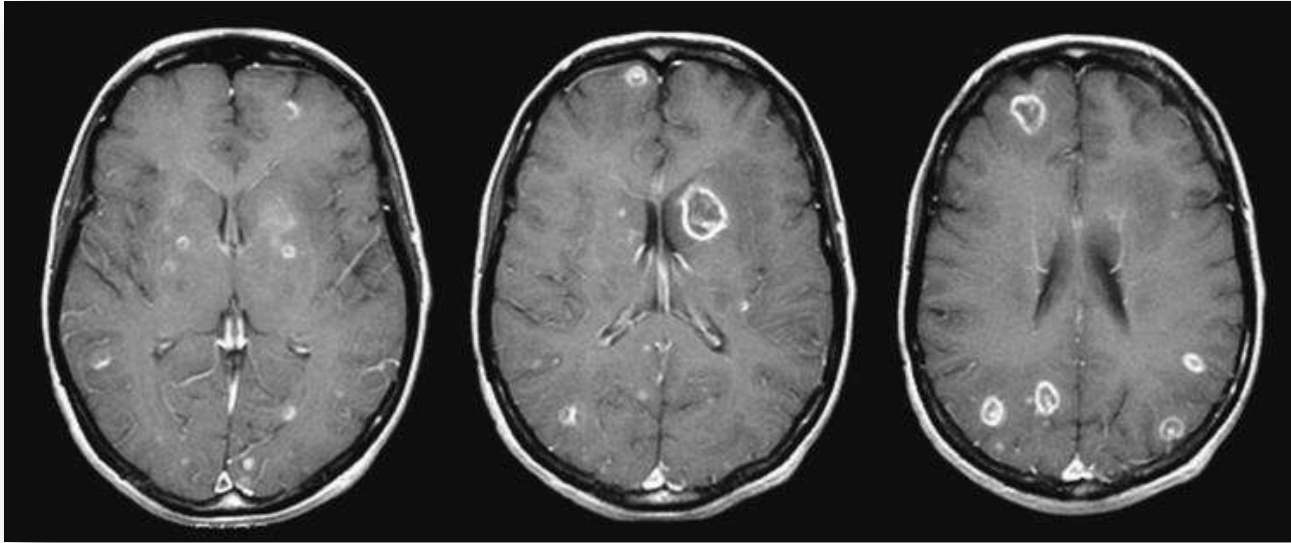
Levy RM. J Acquir Immune Defic Syndr 1990;3:461-71

MR'da sıklıkla BT'de görüldenden daha fazla sayıda  
lezyon

Ciricillo SF. Neurosurg 1990;73:720-4

# TE Radyolojik Tanı

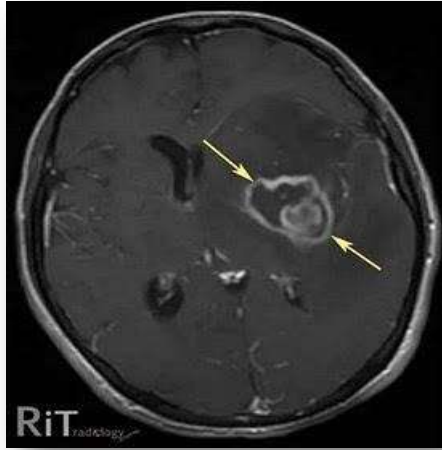
---



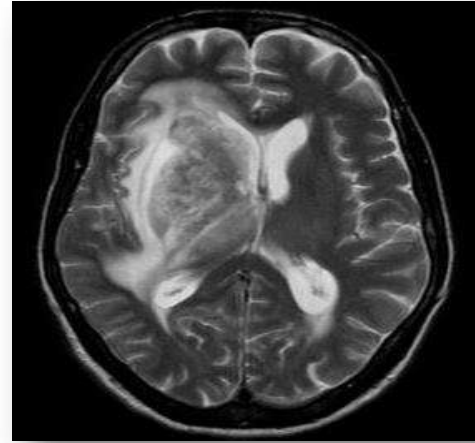
Faudi AS, Kasper DL, Braunwald E, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition.

# TE Radyolojik Tanı

---



Beyinde tek lezyon



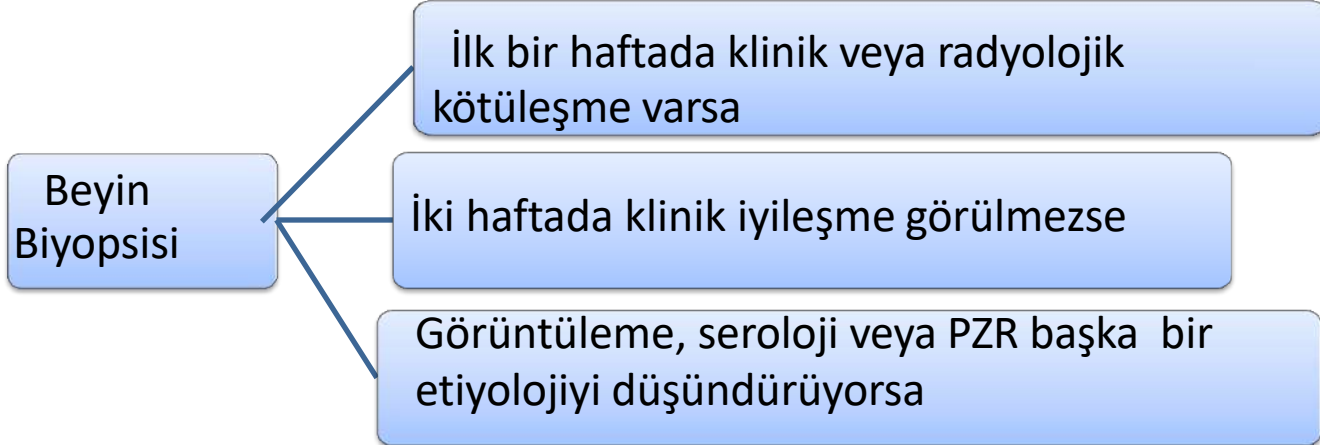
Akut nekrotizan ensefalit

Gray F. J Neurol 1989

Pott H. Int J STD & AIDS 2013;24:70-2

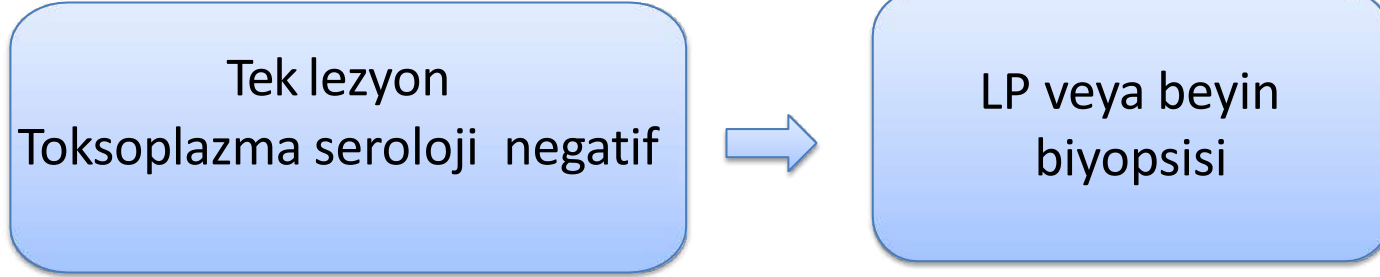
# Toksoplazma Ensefaliti Tanı

Olası Tanı  
Başka bir olası tanı yoksa  
Klinik ve radyolojik iyileşme varsa Toksoplazma  
IgG pozitif ise



# Toksoplazma Ensefaliti Tanı

---



Tan IL. Lancet Neurol 2012;11:605-17

# Toksoplazma Ensefaliti Tedavi

İlk Seçenek	Alternatif
Primetamin 200 mg başlangıç dozu, sonra •≤ 60 kg Primetamin 50 mg/gün po+ sulfadiazin 1000 mg 4x1 + folinik asit 10-15 mg/gün po/iv •>60 kg Primetamin 75 mg/gün, sülfadiazin 1500 mg 4x1 + folinik asit 10-15 mg/gün	Primetamin-folinik asit + klindamisin 600 mg 4x1
	<b>TMP-SMX</b> (TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg) 2x1 iv/po
	Atovakon 1500 mg 2x1 + primetamin-folinik asit
	Atovakon 1500 mg 2x1 + sülfadiazin
	Atovakon 1500 mg 2x1
	Primetamin-folinik asit+ azitromisin 900- 1200 mg/gün

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2022



# Toksoplazma Ensefaliti Tedavi



## TE ART Bařlama Zamanı

---

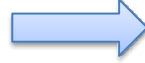
- Toksoplazmozis olgularında ART'nin başlama zamanı konusunda kesin veri yok
- Toksoplazmozis tedavisine başlandıktan sonra 2-3 hafta içinde ART başlanması önerilmekte

# TE Sekonder Proflaksi

---

6 hafta tedavinin ardından sekonder proflaksi başlanır

CD4 sayısı >200  
hücre/mm<sup>3</sup>, viral yük 6 ay  
negatif ise



Proflaksi kesilir

# TE Sekonder Proflaksi

Tercih edilen	Alternatif
Primetamin 25-50 mg/gün + sülfadiazin 2000-4000 mg/gün + lökoverin 10-25 mg/gün	Klindamisin 600 mg 3x1 + (Primetamin 25-50 mg + lökoverin 10- 25 mg) /gün
	<b>TMP-SMX çift tb 1x1</b>
	Atovakon 750-1500 mg 2x1 + (primetamin 25 mg + lökoverin 10 mg) /gün
	Atovakon 750-1500 mg 2x1 + sülfadiazin 2000-4000 mg/gün
	Atovakon 750-1500 mg 2x1

# TE Tedavi Yan Etkiler

İlaç	Yan etki
Primetamin	Döküntü, bulantı, kemik iliği baskılanması ( Lökovorin dozu arttırılır)
Sülfodiyazin	Döküntü, ateş, lökopeni, hepatit, bulantı, kusma, diyare, renal yetmezlik, kristalüri
Klindamisin	Ateş, döküntü, bulantı, ishal (PME dahil), hepatotoksisite
TMP/SXT	Döküntü, ateş, lökopeni, trombositopeni, hepatotoksisite
Atovakon	Bulantı, kusma, diyare, döküntü, başağrısı, hiperglisemi, ateş

# IRIS

- ART başlandıktan sonra infeksiyon bulgularının kötüleşmesiyle seyreden inflamatuvar bozukluk.
- IRIS gelişmesi ile SSS infeksiyonu bulgularının kötüleşmesi iyi tanımlanmış, özellikle TB ve kriptokok için
- IRIS-toksoplazma az sayıda olgu bildirilmiş  
CD4 sayısı artışına paralel beyin ödeminde artma  
ART ve toksoplazmoz tedavisinin devamı ve steroid dozunun arttırılması öneriliyor

- Tanı konulmamış olgularda maskelenmiş infeksiyon ortaya çıkabilir  
65 olguluk bir seride 3 olgu ART tedavisinden sonra ortaya çıkmış  
(ortalama 41 günde, ortalama CD4 sayısı: 222/mm<sup>3</sup>)

Lawn SD. Current Opin Infect Dis2007; 20-482-86.

Tremont-Lukas IW. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 691-95.

# Primer profilaksi

---

CD4 <200 hücre/mm<sup>3</sup>  
<%14, veya tekrarlayan  
oral kandidiyazis



Profilaksi başlanır

CD4 > 100 hücre/mm<sup>3</sup> HIVRNA 3 ay  
negatif ise



Profilaksi kesilir

CD4 100-200 hücre/mm<sup>3</sup>



Tekrar başlanabilir

# Primer profilaksi

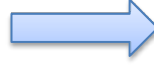
İlk Seçenek	Alternatif
TMP-SXT çift tb/gün	TMP-SXT çift tb/haftada 3 gün
	TMP-SXT tb/gün
	Dapson 50 mg/gün + (primetamin 50 mg + lökoverin 25 mg) /hafta
	(Dapson 200 mg + primetamin 75 mg + lökoverin 25 mg) /hafta
	Atovakon 1500 mg/gün
	(Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin 10 mg) /gün



# Olgu 1

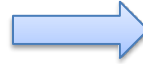
---

Serebral  
toksoplazmoz



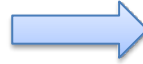
TMP/SXT 5/25 mg/kgx2 İV

HIVRNA: 861000  
kopya/ml  
CD4 sayısı: 98/mm<sup>3</sup>



Tenofovir/emtrisitabin  
Lopinavir/ritonavir

Kandida özefajiti



Flukonazol

# Olgu 1

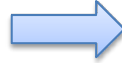
---

MR'da ödem



Deksametazon

Nöbet ?

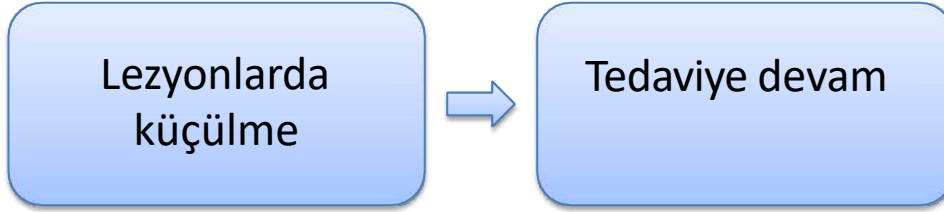


Levetirasetam

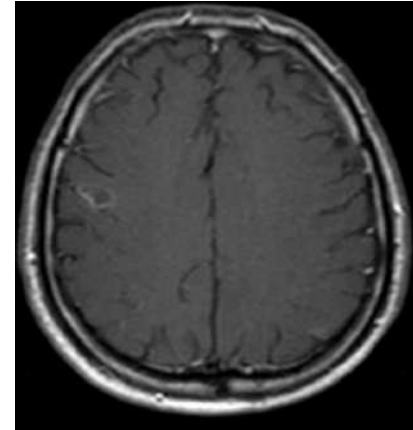
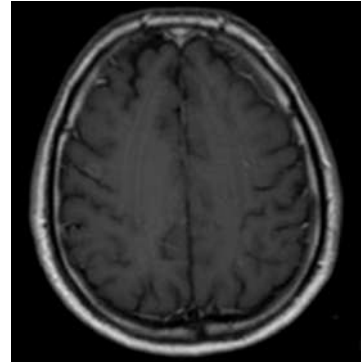
# Olgu 1

---

- İki hafta sonra çekilen beyin MR



- Nöroloji konsültasyonu:  
levetirasetam ile antikonvülzan  
tedaviye devam, EEG ile izlem



# Olgu 1

---

- Beyin MR aylık izlem 3.ayda düzelme tam değil
- 4. ayda MR normal sınırlarda

TMP/SXT çift tablet 2x2  
ile tedavi 5 ay

TMP/SXT çift tablet 2x1 ile  
sekonder profilaksi

# Toksoplazmoz Korunma

---

- İlk tanı anında IgG bakılır, negatif ise,
- Çiğ veya az pişmiş et yenilmemesi, istiridye, midye gibi çiğ kabuklu deniz ürünleri tüketilmemesi,
- Çiğ et, toprak, bahçe ile temas sonrası ellerin yıkanması,
- Sebze ve meyvelerin iyice yıkanmadan yenilmemesi,
- Evde kedi besleniyorsa dışkı ve çöplerinin başka biri tarafından günlük temizlenmesi, mümkün değilse eldiven giyilmesi ve ellerin iyice yıkaması,
- Kedilerinin sokak kedileri ile temasının engellenmesi, önerilmelidir.



Zoobi Doobi

Sonu Nigam, Shreya Ghoshal



Beni seçti, geldi yerleşti  
kucağıma 🐱



Everything at Once

Lenka



Covid günlerimde en  
özlediklerimden 🐱

Kızı kıza derin mevzulardan  
konuştuk:)

Herkesi Liked, İzledim (Herkesi) Post -  
Kategori: 5



# Toksoplazma Ensefaliti Ayırıcı Tanı

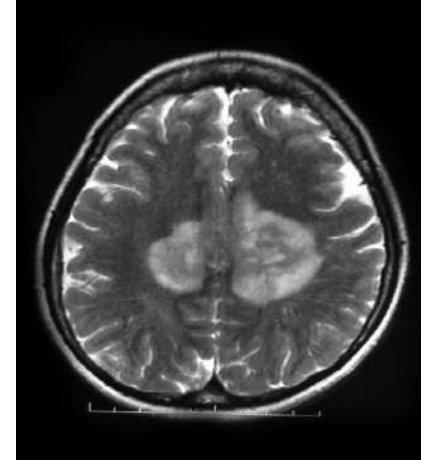
---

- SSS lenfoması
  - Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- } en sık

- Tüberküloz
- Kriptokok infeksiyonu
- CMV infeksiyonu
- Nokardiya
- Beyin apseleri

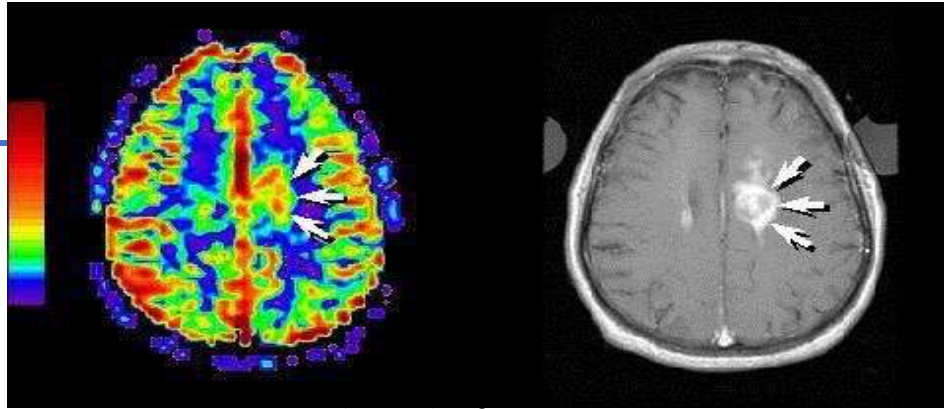
# Primer SSS lenfoması

- Klinik ve radyolojik bulgular benzer, ayırım zor
- Lokalizasyona bağlı klinik bulgular
- Ateş çoğunlukla olmaz
- Epileptik nöbet ilk bulgu olabilir
- Tek lezyon, ama 2-4 lezyon da olabilir
- PET veya SPECT kullanılabilir

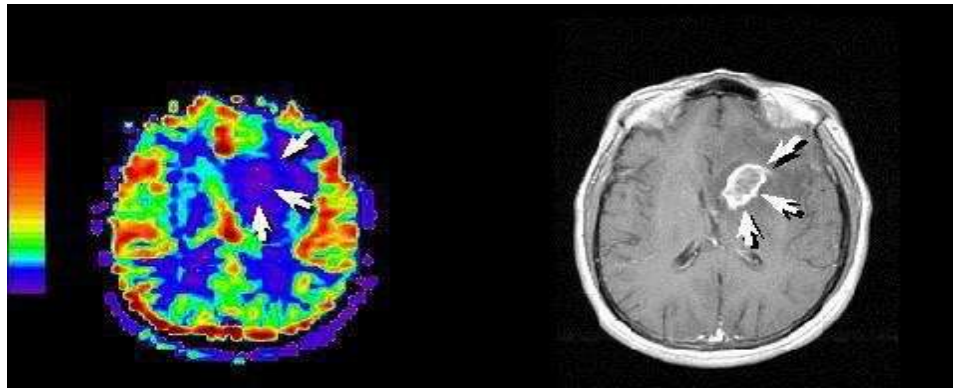


- Beyin biyopsisi ile doku tanısı altın standart
- BOS'ta EBV-PCR tanıda yardımcı
- Duyarlılık %83-100, özgüllük %93-100





Primer beyin lenfoması



Toksoplazmoz

# Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

---

JC virüs

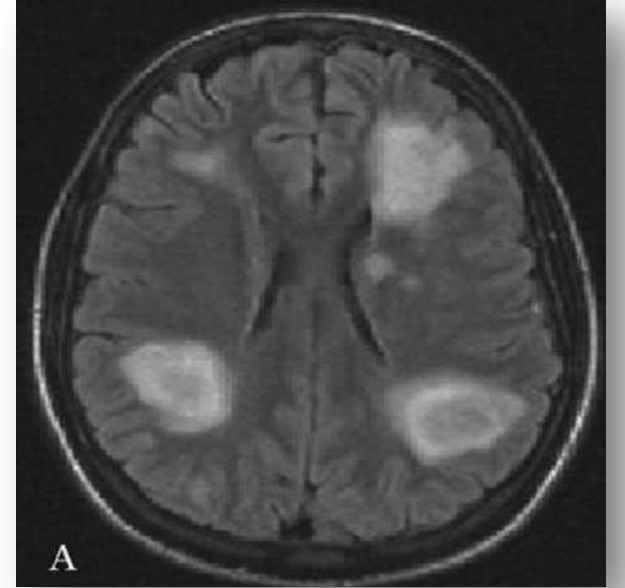
- Reaktivasyon
- Çoğunlukla beyaz cevherde, fokal demyelinizan lezyonlarla karakterize fırsatçı infeksiyon

- Sinsi başlayan ve giderek ilerleyen fokal nörolojik bulgular
- Hemiparezi, hemianopsi,, dismetri, ataksi
- Konuşma ve görme bozuklukları
- Ateş ve başağrısı nadir: toksoplazmozun aksine

# PML

- MR'da  
tek soliter lezyon olarak başlar, her yeri tutabilir  
çok sayıda bilateral,  
asimetrik,  
kontrast tutmayan demyelinizan lezyonlar  
kitle etkisi yok

- BOS'ta  
PCR ile JCV DNA  
duyarlılık %80, özgüllük %90



# Kriptokok İnfeksiyonu

---

HIV infeksiyonu  
+  
Meningoensefalit bulguları  
Ateş  
Baş ağrısı  
Konfüzyon  
Letarji



Kriptokok  
infeksiyonu

# Kriptokok infeksiyonu

Meningeal veya parankimal tutulum

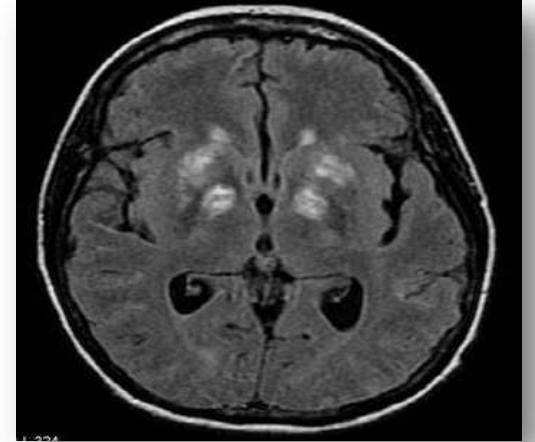
- Perivasküler alana yayılım
  - Bazal ganglionları tutan parankimal
- Kriptokokoma: nadir

BT

- Diffüz atrofi
- Hidrosefali ve kitle lezyonları (%10)
- %40'lara varan oranda nonspesifik, normal

MR

- Perivasküler bölgede genişleme
- Bazal ganglionlarda psödokistler



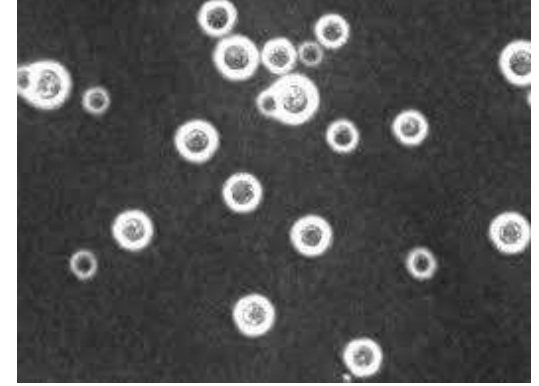
# Kriptokok infeksiyonu

- 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
- Duyarlılık %93-100, özgüllük %93-98

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



- Açılış basıncı  $\geq 25$  cm H<sub>2</sub>O
- Protein düzeyi yüksek
- Normal veya düşük glukoz düzeyi
- Lenfosit karakterinde pleositoz
- %25-30 olguda BOS normal

# Kriptokok İnfeksiyonu: Tedavi

Başlangıç tedavisi (en az 2 hafta)

- **Lipozomal amfoterisin B (3-4 mg/kg İV) ve flusitozin (25 mg/kg PO),4x1**
- Amfoterisin B deoksikolat (0.7 mg/kg) + flusitozin
- **Lipozomal amfoterisin B (3-4 mg/kg iv) + flukonazol 800-1200 mg IV**

Konsolidasyon tedavisi (en az 8 hafta)

- Flukonazol (400 mg IV)

İdame tedavi (en az 1 yıl)

- Flukonazol (200 mg PO)

Antifungal tedavi CD4 T hücre sayısı >100 hücre / $\mu$ L ve HIV viral yük 3 aydır saptanamaz düzeyde ise kesilir

# Kİ: İnttrakraniyel basınç artışı

- Konfüzyon
- Bulanık görme
- Papilödem
- Alt ekstremitte klonusu

## ❖ Lomber ponksiyon yoluyla BOS drenajı

❖ 20 ila 25 mL BOS alınması

❖ Açılış basıncı  $<20$  cm H<sub>2</sub>O olarak normalleşene kadar günlük olarak tekrarı

❖ Tolere edemeyen hastalarda şant veya ventrikülostomi

❖ Steroid, asetazolamid önerilmez





# Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

## Definition

<b>Paradoxical IRIS</b>	<b>Paradoxical worsening</b> of symptoms during the ART-induced immune-reconstitution period in association with inflammatory signs (by physical exam, imaging or tissue biopsy), after exclusion of the expected course of a treated/untreated OI or drug toxicities
<b>Unmasking IRIS</b>	<b>New onset</b> of symptoms during the ART-induced immune-reconstitution period in association with inflammatory signs (by physical exam, imaging or tissue biopsy), after exclusion of the expected course of a treated/untreated OI or drug toxicities

## Prevention

<b>Cryptococcal meningitis:</b>	
<b>paradoxical IRIS</b>	Start therapy with <b>amphotericin B plus flucytosine</b> and defer start of ART for at least 4 weeks.
<b>unmasking IRIS</b>	Determine serum cryptococcal antigen in persons newly HIV-diagnosed with CD4 counts < 100 cells/ $\mu$ L. If cryptococcal antigen is detected, exclude active cryptococcal disease, and, in particular, examine CSF to rule out cryptococcal meningitis. If meningitis is ruled out, start pre-emptive therapy. For details, see below the specific section on <a href="#">cryptococcal disease</a>

## When to start ART in persons with Opportunistic Infections (OIs)

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
Tuberculosis	As soon as possible within two weeks of starting TB treatment, regardless of CD4 count	For details, see ART in TB/HIV Co-infection section, page 20
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in persons with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ $\mu$ L	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment for TB meningitis
Cryptococcal meningitis	Defer initiation of ART for at least 4 weeks (WHO recommends a delay of 4-6 weeks and some specialists recommend a delay of 6-10 weeks in severe cryptococcal meningitis)	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment



# CMV

---

## CMV infeksiyonu için risk faktörleri

- CD4 sayısı  $<50/\text{mm}^3$
- Hastanın ART almaması
- HIV RNA  $>100.000$  IU/ml olması

# CMV

---

- HIV infekte hastalarda CMV'ye bağlı demans
  - ventriküloensefalit
  - poliradikülomyelopati
- CT veya MR'da periventriküler tutulum
  - CMV'ye bağlı ventriküloensefalit
- Klinik bulgular
  - Letarji, poliradikülopati, transvers myelit

# CMV

## CMV nörolojik tutulum

- Klinik bulgular
- Görüntüleme
- PCR ile BOS'ta ve beyin dokusunda CMV'nin gösterilmesi, sensitivite ve spesifite yüksek

## MR

- Ventrikülit, menenjit, enfarkt,
- Hidrosefali, serebral atrofi



# Mukokütanöz kandidiyaz

- Orofaringeal ve özefajial kandidiyazis sık
- Öz.CD4<200/mm<sup>3</sup>



# Mukokütanöz kandidiyaz





# Mukokütanöz kandidiyaz

Primer profilaksi: Önerilmez.

Tedavi: Flukonazol 100 mg /gün PO, 1-2 hafta

özefajit için 100-400 mg PO veya IV, 2-3 hafta

- Alternatifler (orofaringeal için):
  - Nistatin süspansiyon 4 X 4-6 mL/gün PO
  - Klotrimazol pastil 5 X 10 mg/gün PO
  - Mikonazol 1 x 50 mg tbl/gün PO (mukoadezif)
  - İsavukonazol 50-100 mg/gün PO (özefajit için)

- Alternatifler (özefajit için):
  - Vorikonazol 2 x 200 mg / gün PO/IV
  - Caspofungin 1 x 50 mg /gün IV
  - Mikafungin 1 x 150 mg /gün IV
  - Anidulafungin 1 x 50 mg /gün IV (100 mg yükleme sonrası)
  - Lipozomal AmB 3-4 mg/kg/gün IV



## Olgu 2

---

- 38 yaş erkek hasta
- Son 3 ayda 7 kg kilo kaybı
- 3 gün önce başlayan ateş, öksürük, nefes darlığı, görme bulanıklığı yakınmaları ile başvurdu.

### Fizik muayene

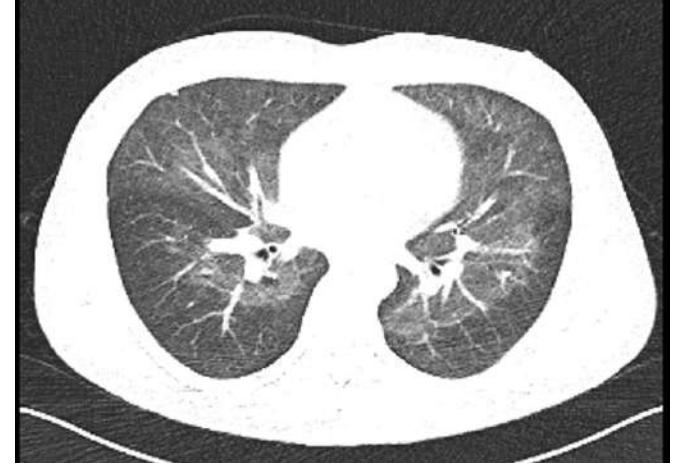
- Ateş 38.2 °C , solunum sayısı 30/dk
- Akciğer oskültasyonu: bilateral ince raller
- Oksijen ihtiyacı 4 L/dk

### Laboratuvar bulguları

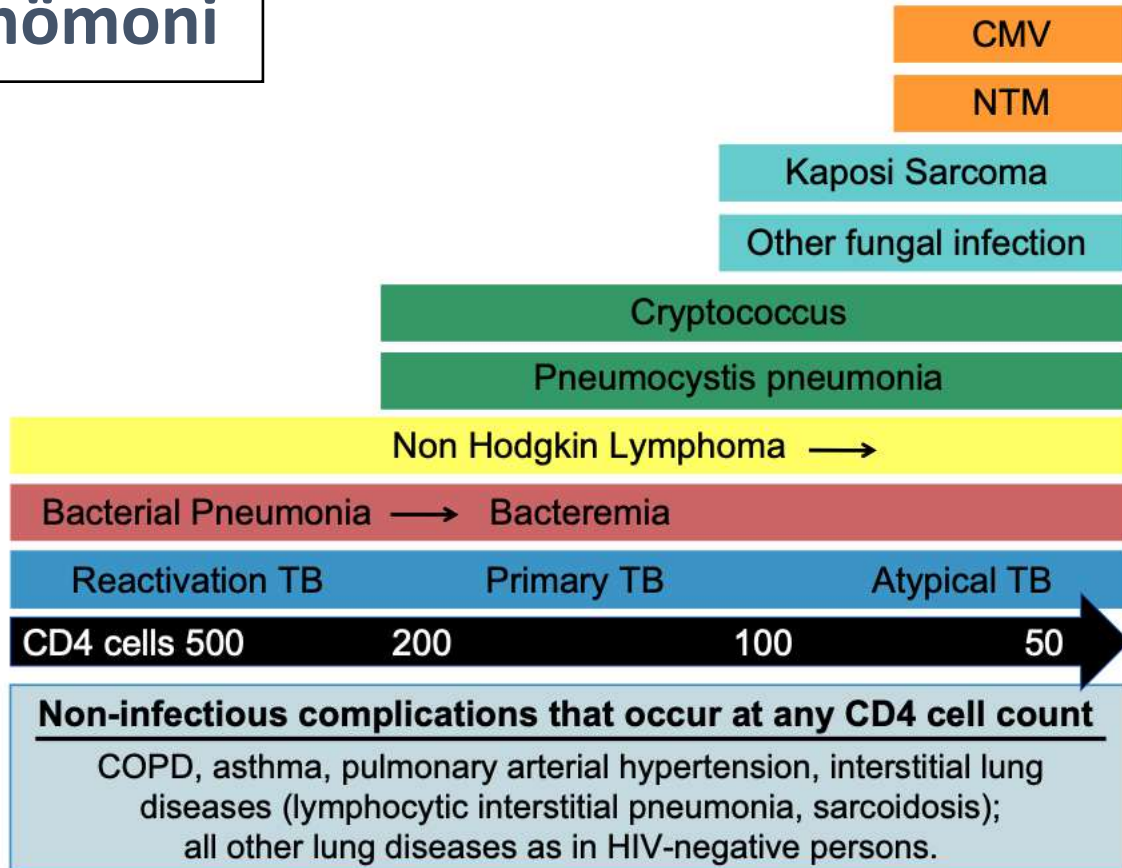
- BK: 13.000 (%81 PNL)
- CRP: 130 (N.<5)
- AntiHIV(+)

## Toraks Bilgisayarlı Tomografi:

- Her iki akciğerde medialden periferere doğru **kelebek tarzı buzlu cam görünümü**
- Atipik pnömonik infiltrasyon?



# HIV + Pnömoni



# Toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP)

- HIV ile yaşayan bireylerde daha sık
  - ART almıyor olması riski daha da arttırıyor
- CD4 sayısından bağımsız olarak HIV ile yaşayan bireylerde en sık enfeksiyonlar arasında
- Bakteriyel pnömoni HIV tanısı koyduran ilk belirti olabilir
- Tekrarlayan pnömoni (  $\geq 2$  atak/yıl)  
AIDS-tanımlayıcı durumlardan biri

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus spp*
- ***Mycobacterium tuberculosis***
- ***Pneumocystis jirovecii***
- Diğer fırsatçı enfeksiyonlar (endemik funguslar,..)
- Respiratuvar virüsler (Influenza, SARS-CoV-2,...)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*

# TKP – Tanısal yaklaşım

---

- Kan kültürleri (en az 2 set)
  - Bakteremi riski yüksek
- Balgam Gram-boyaması ve kültür
  - Mümkünse antibiyotik başlamadan önce veya 12-18 saat içinde
- *L. pneumophila* ve *S. pneumoniae* için üriner Ag testleri
- Solunum virüslerine yönelik PCR testleri

## Olgu-2 devam

---

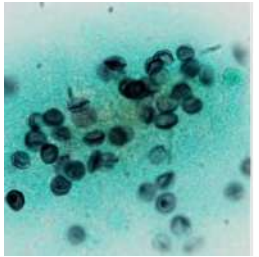
- Kan, balgam kültürleri alındı, bronkoskopi planlandı ancak yapılamadı.
- Ampirik olarak TMP-SXT (TMP: 5mg/kg) 3 x 1 IV ve metilprednizolon 2 x 32 mg IV başlandı.
- HIV-RNA: 1.258.317 kopya/ml.
- CD4 sayısı: 50 / $\mu$ L (%13) olarak geldi.



# *Pneumocystis Jirovecii*

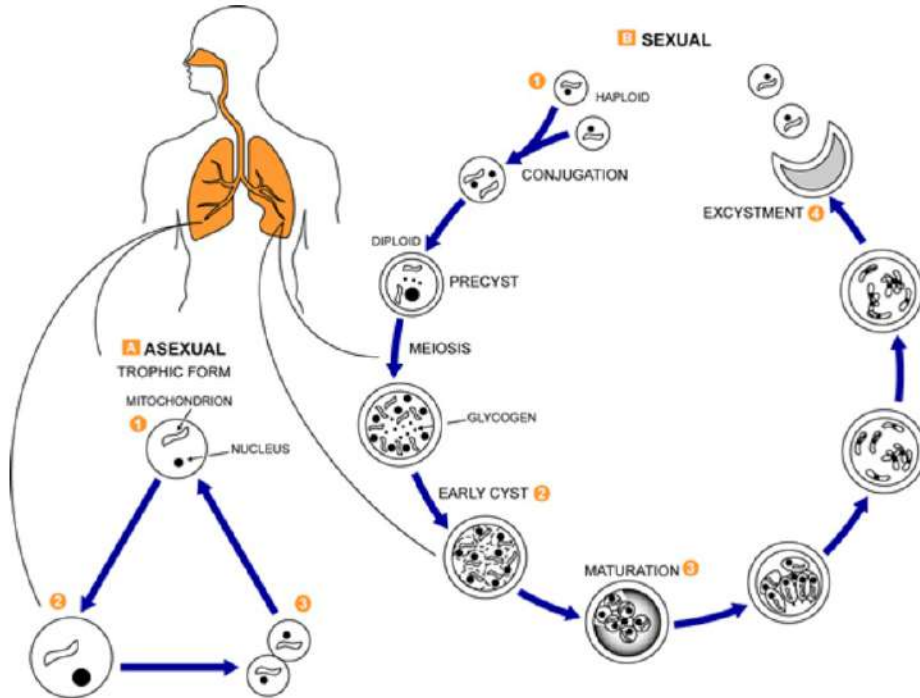
---

- Ribozomal RNA analizine göre fungus olarak tanımlanan fırsatçı patojen
- Mantar besiyerinde üremez
- Anti-protozoan tedaviye duyarlı
- Anti-fungal ilaçlara duyarlı değil
- Hücre duvarı ergosterol içermez, kolesterol içerir



# *Pneumocystis Jirovecii*

## Life Cycle



Trofik  
(Trofozoid)

Prekist  
(Sporozoid)

Kist

# PJP – Risk faktörleri

---

- CD4 <200/mm<sup>3</sup> (%90)
- CD4 <%14
- Önceden PCP atağı
- Oral kandidiyazis
- Reküran bakteriyel pnömoni
- İstemsiz kilo kaybı
- Yüksek HIV RNA yükü

# *P. jirovecii*

---

Yaklaşık üç haftadır devam eden yavaş yavaş artan semptomlar

- Ateş (%80-100)
- Öksürük (%95)
- Nefes darlığı (%95)
- Yorgunluk
- Titreme
- Göğüs ağrısı
- Kilo kaybı

Hastaların yaklaşık %5-10'u asemptomatik  
Oral kandidiyazis birlikteliği sık

## ***P. Jirovecii***

---

- Hipoksemi (en karakteristik)
- Eforla oksijen desaturasyonu
- Artmış LDH >500 mg/dL

# PJP: Akciğer grafisi

Olguların dörtte birinde akciğer grafisi normal

En yaygın radyografik anormallik yaygın, bilateral, interstisyel veya alveolar infiltrasyon

Buzlu cam, **kelebek paterni** tipik

Üst lobta infiltrasyon ve **pnömotoraks** da görülebilir

Daha az yaygın olarak

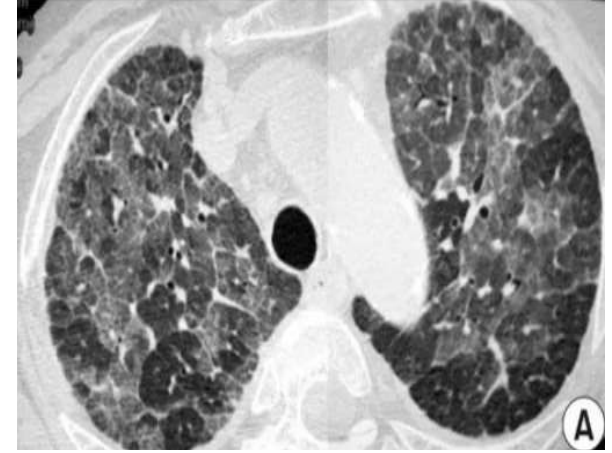
- Lobar veya segmental infiltrasyon
- Kist
- Nodul
- Plevral effüzyon



<https://emcrit.org/ibcc/pjp/>

# PJP: Akciğer tomografisi

- Buzlu cam görünümü (perihiler veya orta bölgelerde)
- Septal kalınlaşmalar
- Pnömosel
- Plevral efüzyon ve lenfadenopati (nadir)



## Atipik tutulum

- Konsolidasyon
- Kavitasyon

# PJP – Tanı

- Kesin tanı: Doku, BAL sıvısı veya indüklenmiş balgam örneğinde histopatolojik veya sitopatolojik olarak organizmanın gösterilmesi
  - Transbronşiyal ve açık akciğer biyopsilerinin duyarlılığı %95-100 , BAL %90-99, indüklenmiş balgam %50-%90.
- PZR – oldukça duyarlı ve spesifik
  - Yüksek organizma yükü hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir.
  - Ancak, kolonizasyonu aktif hastalıktan ayıramayabilir.
- 1,3  $\beta$ -D-glucan yükselir.
  - Spesifik değil.
  - Düşük seviye PCP olasılığını azaltır.

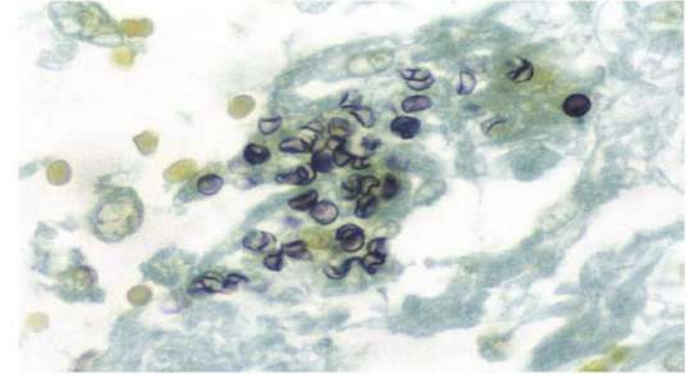


FIGURE 13.7. Gomori's methenamine silver (GMS) stain shows the typical round and collapsed crescent or boat-shaped cyst forms of *Pneumocystis*.



# PJP Primer Profilaksi

	İlaç	Yorum
Toksoplazma pozitif veya negatif	<b>TMP-SMX</b> 80/400 mg PO 160/800 mg PO 160/800 mg PO haftada 3 gün/hafta PO	
Toksoplazma serolojisi negatif	<b>Pentamidin</b> 300 mg inhaler /ay	Ekstra pulmoner bulguları önlemez
	<b>Dapson</b> 100 mg PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	<b>Atovakon susp</b> 1500 mg (yiyeceklerle birlikte)	
Toksoplazma serolojisi pozitif	<b>Dapson</b> 200 mg/hafta PO <b>+primetamin</b> 75 mg/hafta PO <b>+folinik asid</b> 25-30 mg/hafta PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	<b>Atovakon susp</b> , 750 mg, 2x1 PO <b>+primetamin</b> 75 mg/hafta PO <b>+folinik asid</b> 25-30 mg/hafta PO	

CD4 <200 hücre/mm<sup>3</sup>, <%14, veya tekrarlayan oral kandidiyazis , profilaksi başlanır

CD4 sayısı >**100** hücre /  $\mu$ L ve 3 ay boyunca HIV viral yük saptanmıyorsa profilaksi sonlandırılır

	İlaç	Yorum
Önerilen tedavi	<b>TMP-SMX</b> , 5 mg/kg , 3x1 TMP için IV / PO	Myelotoksik etkili
	+prednizolon 40 mg PO 2x1, 5 gün 40 mg PO 1x1, 5 gün 20 mg PO 1x1, 10 gün	PaO <sub>2</sub> <10 kPa veya <70 mmHg, A-a O <sub>2</sub> gradienti >35 mmHg ise prednizolon ilk 72 saat içerisinde başlanmalı (Tercihen TMP/SMX'ten 15-30 dak önce)
Alternatif tedavi (Orta-şiddetli enfeksiyon için)	<b>Primakin</b> (30 mg baz)	G6PD eksikliğini kontrol et
	+ <b>klindamisin</b> 600-900 mg 3x1, IV/PO	Tedavi süresi 21 gün
	veya <b>pentamidin</b> 4 mg/kg ( 1saat üzeri inf.)	
	Her bir rejim için prednizolon 40 mg PO 2x1, 5 gün 40 mg PO 1x1, 5 gün 20 mg PO 1x1, 10 gün	İlk 72 saat içerisinde başlanmalı Bazı çalışmalarda kaspofungin veya diğer ekinokandinlerin eklenmesi önerilir
Hafif - orta seyirli PCP için alternatif tedavi	<b>Primakin</b> (30 mg baz)	
	+ <b>klindamisin</b> 600-900 mg 3x1, IV/PO	
	veya <b>atovakuon</b> susp, 750 mg, 2x1	
	veya <b>dapson</b> , 100 mg PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	+ <b>trimetoprim</b> , 5 mg/kg PO	

# Sekonder Profilaksi

	ilaç	Yorum
Toksoplazma pozitif veya negatif	<b>TMP-SMX</b> 80/400 mg PO 160/800 mg PO 160/800 mg PO haftada 3 gün/hafta PO	
Toksoplazma serolojisi negatif	<b>Pentamidin</b> 300 mg inhaler /ay	Ekstra pulmoner bulguları önlemez
	<b>Dapson</b> 100 mg PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	<b>Atovakuon susp</b> 1500 mg (yiyeceklerle birlikte)	
Toksoplazma serolojisi pozitif	<b>Dapson</b> 200 mg/hafta PO <b>+primetamin</b> 75 mg/hafta PO <b>+folinik asid</b> 25-30 mg/hafta PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	<b>Atovakuon susp</b> , 750 mg, 2x1 PO <b>+primetamin</b> 75 mg/hafta PO <b>+folinik asid</b> 25-30 mg/hafta PO	

CD4 sayısı >100 hücre /  $\mu$ L ve 3 ay boyunca HIV viral yük saptanmıyorsa sekonder profilaksi sonlandırılır

# PJP IRIS

---

## ***Special Consideration with Regards to Starting ART (Including IRIS)***

If not already started, ART should be initiated in patients, when possible, within 2 weeks of diagnosis of PCP (**AI**). In a randomized controlled trial of 282 patients with opportunistic infections (OIs) other than TB, 63% of whom had definite or presumptive PCP, the incidence of AIDS progression or death (a secondary study endpoint) was significantly lower among participants who initiated ART early than among those who delayed ART (median 12 days and 45 days after OI therapy initiation, respectively).<sup>100</sup> Of note, none of the participants with PCP enrolled in the study had respiratory failure requiring intubation;<sup>100</sup> initiating ART in such patients is problematic given the lack of parenteral preparations and unpredictable absorption of oral medications, as well as potential drug interactions with agents commonly used in the ICU.<sup>101</sup>

- ART almayan hastalara iki hafta içerisinde ART başlanmalı

## Olgu-2 devam

---

- Hasta oksijen satürasyon düşüklüğü ve takipne nedeni ile bir gün yoğun bakım ünitesinde izlendi, ertesi gün kliniğimize nakil alındı
- Histopatoloji: Gomore gümüş boyama ile P. jirovecii
- Gözdibi muayenesi: CMV retinitisi

# CMV retiniti

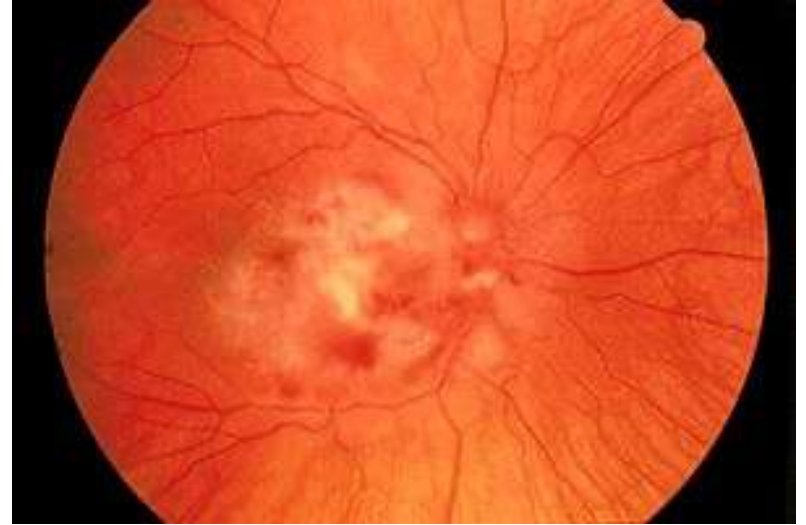
---

- En sık görülen end-organ hastalığı
- CMV koliti, CMV pnömonisi diğer sık görülenler
- CMV retiniti başlangıçta 2/3 tek taraflı, tedavi olmazsa bilateral progresyon gösterir.
- Asemptomatik olabilir.
- Uçuşan cisimler, skotom veya periferik görme alanı kusurları gibi semptomlar
- Azalmış görme keskinliği veya merkezi görme alanı defektleri (arka retina lezyonları, öz. makula veya optik diski etkilerse)

# CMV retinitisi

---

- Karakteristik oftalmolojik görünüm:  
intraretinal kanama olan veya olmayan  
kabarık, sarı-beyaz retina lezyonları
- Etkili ART veya CMV tedavisi olmazsa 6  
ayda retinal lezyonlar genişler.



## Olgu-2 devam

---

- İlk günler çok ciddi solunum sıkıntısı, hipoksemi, ateş yüksekliği olan hastanın klinik tablosu tmp/sxt ve metilprednizolon tedavisinin 5.gününden itibaren çok hızla düzelmeye başladı.
- 2 haftadan sonra tenofovir alafenamid/emtrisitabin/ bictegravir başlandı.
- PJP tedavisi 21 güne tamamlandı kontrolleri sürdürüldü sekonder profilaksi verildi.
- Valgansikovir 2x900 mg oral 21 gün indüksiyon
- 1x900 mg oral 6 ay idame tedavi sürdürüldü.



Midilli'ye ulaşmaya az kala  
dönülmüştür :) 🏊



Mutlu olmak çok az şeye  
bağlıdır. M.Aurelius



# Tüberküloz

- 2020'de dünyada toplam 1,5 milyon kişi tüberküloz nedeni ile kaybedildi
- Bunlardan 214 000 kişi HIV ile enfekte
- Tüberküloz dünya çapında, ölüm nedenleri arasında 13. sırada

## TUBERCULOSIS IS THE LEADING KILLER OF PEOPLE WITH HIV



In 2019, there were 6300 deaths in the Western Pacific from TB among people with HIV\*

**36 000 PEOPLE WITH HIV FELL ILL WITH TB**

Only **44%** of them were diagnosed with both HIV and TB.

End preventable deaths by ensuring early access to TB treatment, life-saving antiretroviral therapy and TB preventive treatment

\*The 95% uncertainty intervals are 5200 - 7500 for deaths and 28000 - 46000 for incidence.

2021 2022

2030

# Tüberküloz

- HIV enfekte tüm bireyler **ilk tanı anında latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) açısından test edilmeli (PPD/IGRA)**
- TB prevalansının yüksek olduğu bölgelerde tanı anında akciğer grafisi çekilmeli
- CD4 sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan HIV enfekte bireyler, **CD4 sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup> üzerine çıktığında** IGRA veya PPD tekrarı önerilir
- Yıllık IGRA/PPD tekrarı sadece tekrarlayan maruziyeti olan olgulara önerilir



## Latent tuberculosis

Indication: TST > 5 mm or positive IGRA or close contacts to persons with sputum smear positive tuberculosis. See [Assessment at Initial & Subsequent Visits](#)

Some national guidelines consider the ethnicity, CD4 count and ART usage to define indication for latent tuberculosis treatment

*HIV/AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ*

- TDT  $\geq$ 5 mm ise ya da İGST pozitif ise,
- Geçirilmiş TB düşündüren akciğer filminde üst zonlardaki fibrotik lezyonlar var ve TB tedavisi görmemiş ise.

Latent TB enfeksiyonu tedavisinin verilmesi hastalığın aktif hale dönüşme riskini ve TB'nin bulaşını azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda latent TB tedavisi uygulanan hastalarda aktif enfeksiyon gelişme riski % 62 oranında, mortalite % 26 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden ötürü latent TB saptanan HIV pozitif hastalara tedavi önerilmektedir.

# Latent tüberküloz tedavisi

- **Rifapentin** (>50 kg ise 900 mg) (haftada bir kez) + **INH** (15 mg/kg) (maksimum 900 mg) haftada bir kez + **piridoksin (50 mg)**, 12 hafta
- **INH** (300 mg/gün)+ **RiF** (600 mg/gün)+ piridoksin 25-50 mg, 3 ay

- **INH** 300 mg/gün+ piridoksin 25-50 mg/gün, 6-9 ay
- **RiF** 600 mg/gün, 4 ay
- **INH** 300 mg/gün + **rifapentin** (>45 kg ise 600mg) PO/gün + piridoksin 25–50 mg/gün, 4 hafta

# Tüberküloz

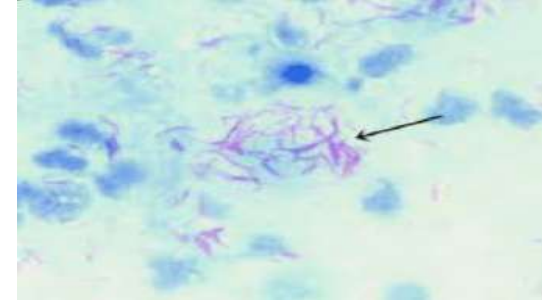
---

- Hafif bağışıklığı baskılanmış hastalarda üst lob ve/veya bilateral infiltrasyon, kavitasyon, pulmoner fibrozis

- Şiddetli bağışıklığı baskılanmışlarda atipik seyir
- Primer tüberküloz hastalarına benzer
- Balgam yayması genellikle negatif
- Genellikle alt loblarda unilateral, bilateral infiltrasyon
- Tipik kaviteler lezyon oranı %25

# Tanı

- Boyama yöntemleri
  - Kültür
  - NAAT
- 
- NAAT testinin duyarlılığı ARB negatiflerde %50-80, ARB pozitiflerde %90
  - Xpert MTB/RIF™ testi hem *M. tuberculosis*'i, hem de rifampisin direncine eşlik eden *rpoB* gen mutasyonunu belirler



# Tedavi

---

- Tedavi HIV enfekte olmayan hastalar ile benzer
- Direkt Gözlem Tedavisi (DGT) tedavisi uygun
- İntermitan tedavi önerilmez
- İlaç etkileşimi gözden geçirilmeli





# Tedavi

Disease	Drug	Dose <sup>(1)</sup>	Comments*
Susceptible <i>Mycobacterium tuberculosis</i>			
Initial phase	<b>rifampicin</b> + <b>isoniazid (+ pyridoxine)</b> + <b>pyrazinamide</b> + <b>ethambutol</b>	Weight based	<b>Initial phase</b> for 2 months. Possibility to omit <b>ethambutol</b> , if <i>M. tuberculosis</i> is known to be fully drug sensitive. Preventive steroid therapy may be considered to avoid IRIS, see <a href="#">IRIS section</a>
Alternative Initial phase	<b>rifabutin</b> + <b>isoniazid (+ pyridoxine)</b> + <b>pyrazinamide</b> + <b>ethambutol</b>		
Continuation phase	<b>rifampicin/rifabutin</b> + <b>isoniazid (+ pyridoxine)</b>		
			involvement and in other sites: 6-9 months

- İlaça duyarlı akciğer TB için süre 6 ay
- TB tedavisi 8. haftada kültür pozitif akciğer TB için süre 9 ay
- SSS veya dissemine tutulumda 9 ay
- Kemik-eklem tutulumu varsa 6-9 ay

An alternative shorter regimen of **rifapentine**, **isoniazid**, **pyrazinamide** and **moxifloxacin** for 2 months, followed by **rifapentine**, **isoniazid** and **moxifloxacin** for 2 months can be used, if **rifapentine** is available (see [WHO communication, 2022](#))

\* Intermittent regimens (2 or 3 times per week) are contraindicated in persons with HIV. Missed doses can lead to treatment failure, relapse or acquired drug resistance

† For dose details, please see separate table [TB drug doses](#), page 138

# IRIS

---

- ❖ TB menenjit olgularında ART, 4 hafta sonra başlanmalı
- ❖ CD4 T lenfosit sayısı  $<50$  hücre/  $\text{mm}^3$  olan TB menenjit olgularında 2 hafta içerisinde ART başlanması uygun

# TB IRIS

---

- TB IRIS gelişen hastalarda prednizon 1.5 mg/kg/gün 2 hafta  
0.75 mg/kg/gün 2 hafta
- Yaşamı tehdit eden SSS-IRIS: 1.5 mg/kg/gün 2 hafta verip daha sonra azaltılır

# Sonuç

---

- HIV enfekte bireylerde fırsatçı enfeksiyonlar yaşamı tehdit eden tablolara neden olabilir
- Özellikle ileri evredeki hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar konusunda dikkatli olmalı
- Hem aşılama hem de profilaktik antibiyotiklerin kullanılması fırsatçı enfeksiyonlardan korunmada önemli
- IRIS riskini de değerlendirerek, en kısa sürede immünitinin toparlanması için ART başlanmalı



1 Aralık Dünya AIDS Günü

Hiv için kırmızı kurdele grubu, eşitlik ve farkındalık grubu ile yarıştı 🏆



Her Bana Her Ülkem

Belirlenmeyen=bulaştırmayan dedik



Allah senden  
bin kere razı  
olsun. Allah tuttuğunu  
altın etsin. Saplık,  
huzur, mutluluk, başarı  
kolbesin olsun.



Bir ablaya ihtiyacınız olursa



asumanseninan



Teşekkür ederim





# CMV Hastalığı

- Herpesvirus ailesinden çift sarmallı DNA virüsü
- Dissemine veya end-organ hastalığına yol açabilir.
- Çoğunlukla daha önce enfekte olmuş bireyde latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişir.
  - Öz.CD4  $<50/\text{mm}^3$  olduğunda

# CMV retiniti

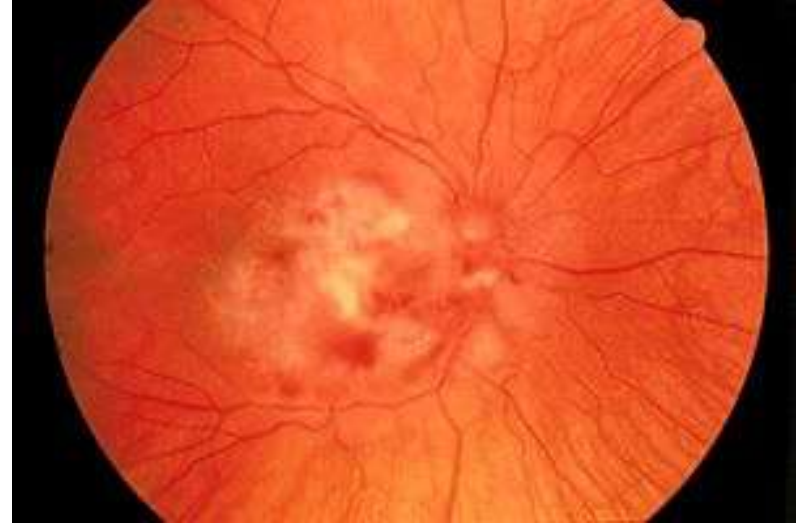
---

- En sık görülen end-organ hastalığı
- Başlangıçta 2/3 tek taraflı, tedavi olmazsa bilateral progresyon gösterir.
- Asemptomatik olabilir.
- Uçuşan cisimler, skotom veya periferik görme alanı kusurları gibi semptomlar
- Azalmış görme keskinliği veya merkezi görme alanı defektleri (arka retina lezyonları, öz. makula veya optik diski etkilerse)

# CMV retinitisi

---

- Karakteristik oftalmolojik görünüm:  
intraretinal kanama olan veya olmayan  
kabarık, sarı-beyaz retina lezyonları
- Etkili ART veya anti-CMV tedavi olmazsa  
6 ayda retinal lezyonlar genişler.



# CMV koliti

---

- %5-10
- Kilo kaybı, ateş, iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı, ishal
- Öz.çekumda perforasyon ve akut batın gelişebilir.
  - Kanama veya perforasyon hayatı tehdit edebilir.
- CT'de kolon duvarında kalınlaşma veya kitle görülebilir.

# Diğer CMV hastalıkları

---

- Özefajit
- Pnömoni – nadir
  - BAL'da CMV PCR tanısal değildir.
- Ensefalit
- Ventriküloensefalit
  - Daha akut ve fokal nörolojik bulgular
  - CT/MR: periventriküler tutulum
    - tanıyı destekler
    - HIV.iliş.nörokognitif hastalıktan ayırır
- Poliradikülomiyelopati veya transvers miyelit
  - GB-benzeri sendrom (radiküler sırt ağrısı, idrar retansiyonu, progressif bilateral ayak güçsüzlüğü, flaccid parapleji)
  - Sıklıkla BOS'da nötrofilik pleositoz, hipoglikoraşi, yüksek protein vardır.

# CMV – Tanı

---

- Kesin tanı: Dokuda virüsün gösterilmesi
- Retinit tanısı: Oftalmoskopi muayenesinde karakteristik retinal değişikliklerin gösterilmesi ile (%95 PPD)
  - Nadiren tanı net olmazsa aqueous veya vitreous humor örneklerinde CMV, HSV, VZV, *Toxoplasma gondii* için PCR yardımcı olabilir.
    - PCR negatifliği CMV'yi ekarte ettirmez.
- Kolit ve özefajit tanısı: Endoskopik incelemede mukozal ülserasyonların görülmesi ve histopatolojik olarak karakteristik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonların gösterilmesi ile
  - Dokuda PCR ile DNA belirlenmesi histopatolojik değişiklikler yoksa tanı için yeterli değildir. (Klinik hastalık yokken de CMV atılımı olabilir!!!)

- Pnömoni tanısı: Klinik ve radyolojik bulgular (diffüz pulmoner interstisyel infiltrasyon), akciğer dokusunda veya sitolojide multiple CMV inklüzyon cisimciklerinin tanımlanması ve bir başka patojenin olmaması
- Nörolojik hastalık tanısı: BOS'da yada beyin dokusunda sıklıkla PCR ile CMV bulunması
- Kanda antijen, kültür veya PCR CMV tanısı için önerilmez!
  - CMV viremi izlemi önerilmez. PPD düşüktür.
  - Düşük CD4 sayısı olanlarda end-organ tutulumu olmadan da CMV viremisi bulunabilir.
- Anti-CMV antikorlar hastalığı göstermez !
  - IgG negatifliği hastalık olasılığını azaltır.



# CMV – Profilaksi

---

- Valgansiklovir ile primer profilaksi CMV viremisi olanda bile önerilmez !
- En iyi önleme ART ile CD4  $>100/\text{mm}^3$  sağlamak
- Hastalığın erken belirtilerini anlamak önemli.
- Bazı klinisyenler CD4 $<100/\text{mm}^3$  olan hastalarda başlangıç oftalmolojik muayene önermekte ???

# CMV – Tedavi

---

- Retinit tedavisi: Önce indüksiyon tedavisi (**14-21 gün**, retinal muayeneye dayanan klinik cevaba göre belirlenir)
  - Gansiklovir 2 x 5 mg/kg /gün IV veya valgansiklovir 2 x 900 mg /gün PO
  - Görmeyi tehdit eden lezyonların varlığında intravitroz gansiklovir (2 mg) veya foscarnet (2.4 mg) enjeksiyonu (haftalık, en azından başlangıçta ilave olarak)
    - intravitroz sidofovir hipotoni ve üveite yol açabildiğinden uygulanmamalıdır!
- İndüksiyon tedavisi ile retinit kontrol altına alındıktan sonra idame tedavisi (sekonder profilaksi)
  - Valgansiklovir 1 x 900 mg /gün PO,
  - ART immün rekonstitüsyon sağlayana ve lezyonlar tamamen iyileşene kadar (**en az 3-6 ay**)
  - CD4 <50/mm<sup>3</sup> olursa retinit reaktivasyonu sıktır! Bu yüzden, **CD4 <100/mm<sup>3</sup>** olduğunda idame tedavi yeniden başlamalıdır.

---

- Kolit veya özefajit için

- IV gansiklovir ile başlayıp PO valgansiklovir ile devam, **21-42 gün** veya klinik düzelene kadar

- Pnömoni ve nörolojik hastalık için

- IV gansiklovir veya IV foscarnet veya kombinasyon
- PO valgansiklovir ??
- Süre ??

- Retinit dışında kronik idame tedavisi önerilmez!

# CMV ve IRIS

---

- Aktif CMV retiniti ve nörolojik hastalığı olanlarda IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) ve IRU (immune reconstitution uveitis) gelişebilir.
  - Kısa süreli kortikosteroid (perioküler veya intravitreal veya sistemik) verilir.
- ART başlanmasının 1-2 hafta geciktirilmesi önerilir.
- ART başlanmasından sonra retinitde kötüleşme yaşayan hastaya üveit yoksa  
KS verilmemeli!

- 
- Anti-CMV tedavi başlandıktan 2 hafta sonra ve aylık olarak oftalmoskopik muayene tekrarlanır.
    - İmmun iyileşme sağlandıktan sonra (>3 ay CD4 >100/mm<sup>3</sup>) 3 ayda bire indirilebilir.

# *Mycobacterium avium* Complex (MAC) Hastalığı

- Çevrede (yiyecek, su) yaygın olarak bulunur.
- İnhalasyon, yutulma, inokülasyon yoluyla bulaşır.
- Insandan insana bulaş olası değildir.
- Tipik olarak CD4 <50/mm<sup>3</sup> olanlarda görülür.
  - Diğer faktörler; HIV RNA >1000 kopya/mL, ART'ye rağmen devam eden viral replikasyon, önceki veya eşzamanlı fırsatçı enfeksiyonlar, *M.avium* antijenlerine azalmış in vitro lenfoproliferatif immune cevap (T-hücre defekti)
- ART almayan ve ileri immunsupresyonu olanlarda %20-40
  - ART ile belirgin bir şekilde insidans azalıyor

# MAC Hastalığı - Klinik

---

## ART almayanlarda

- Sıklıkla dissemine multiorgan enfeksiyonu
- Erken semptomlar az ve belirlenebilen mikobakteremiden haftalar önce görülebilir.
- Ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, diare, karın ağrısı, yorgunluk

## ART alanlarda

- Lokalize hastalık
- Servikal veya intraabdominal lenfadenit, pnömoni, perikardit, osteomyelit, cilt veya yumuşak doku abseleri, bursit, genital ülserler, CNS enfeksiyonu
- Lokalize sendromlar IRIS'in de belirtisi olabilir.

# MAC – Bulgular

---

- Hm, Sm, LAP
- Anemi
- ALP yüksekliđi



# MAC – Tanı

---

- MAC izolasyonu
  - Kan, LN, Ki, steril vücut sıvıları ve doku kültüründen
- Solunum veya GI sistemde MAC belirlenmesi kolonizasyonu gösterebilir. !
  - Bu yüzden, bu örneklerin rutin taranması ve pre-emptive tedavi önerilmez!!

# MAC – Profilaksi

---

- ART başlanan hastalar için primer profilaksi önerilmez !
- ART almayan veya ART altında viremik kalan kişilere eğer  $CD4 < 50/mm^3$  ise profilaksi önerilir:
  - Azitromisin 1 x 1200 mg PO /hafta veya 2 x 600 mg /hafta
  - Klaritromisin 2 x 500 mg PO /gün
  - Alternatif: rifabutin 300 mg PO/gün
  - Profilaksi başlamadan önce klinik değerlendirme ve kan kültürü ile MAC hastalığı ekarte edilmeli !
- Önceden başlanmış primer profilaksi supresif ART rejimi başlanan hastalarda kesilir.

# MAC - Tedavi

---

- 2 veya 3'lü kombinasyon
  - (1) Klaritromisin 2 x 500 mg PO /gün veya azitromisin 500-600 mg
  - (2) Etambutol 15 mg/kg/gün PO
  - (3) Rifabutin 300 mg/gün PO
- İleri immunsupresyon ( $CD4 < 50/mm^3$ ),
- yüksek mikobakteriyel yük,
- ART'nin etkili olmaması

durumunda 3. veya 4. ilaç eklenebilir:

- (4) FQ (levofloksasin 500 mg/gün PO veya moksifloksasin 400 mg/gün PO)

- 
- Tanı konur konmaz antimikobakteriyel tedavi ile birlikte **aynı zamanda hemen ART** başlanır.
  - ART immune rekonstitüsyona yol açmadığı sürece antimikobakteriyel tedavi sürdürülür.

# MAC – İzlem

---

- **2-4 hafta içinde** ateşin düşmesi ve kanda veya dokuda mikobakteri yükünün azalması beklenir.
- 4-8 haftada klinik cevap yoksa MAC için kan kültürleri tekrarlanmalıdır.
  - Duyarlılık testine göre tedavi rejimi **en az 2 yeni ilaç** içermelidir:
    - Rifabutin
    - AG (amikasin 10-15 mg/kg/gün IV veya streptomisin 1 gr/gün IV/IM)
    - FQ
- IRIS semptomları gelişirse öncelikle **NSAI** verilmelidir.
  - Semptomlar gerilemezse kısa süreli (4-8 hafta) sistemik KS (20-40 mg/gün PO prednizolon verilir.

# MAC – Kronik idame tedavisi (Sekonder profilaksi)

---

- Başlangıç tedavisi ile aynı
- 12 ay MAC tedavisini tamamlayan, asemptomatik kalan, ART başladıktan sonra >6 ay CD4 >100/mm<sup>3</sup> olanlarda sekonder profilaksi kesilebilir.
- Supresif ART rejimi mümkün olmayan, CD4 <100/mm<sup>3</sup> kalan hastalarda tekrar sekonder profilaksi başlanabilir.