



HIV AKCİĞER FIRSATÇI ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Yasemin Çağ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikr. AD

Haziran 2023

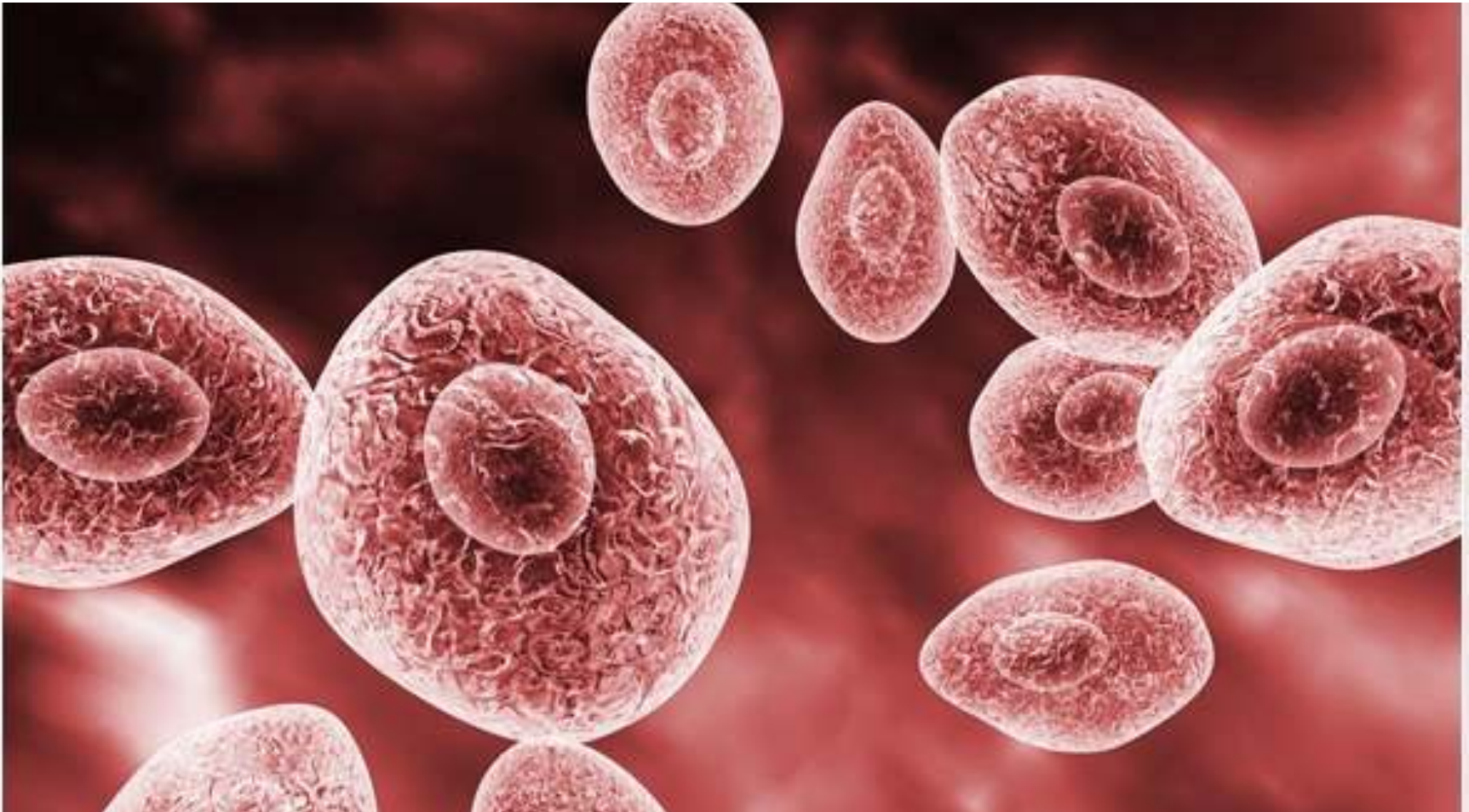
Sunum Planı

- Pneumocystis Pnömonisi (PCP)
- Tüberküloz
- Non tüberküloz mikobakteri enfeksiyonları

AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar

- Bacterial infections, multiple or recurrent*
- Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs
- Candidiasis of esophagus[†]
- Cervical cancer, invasive[§]
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age >1 month
- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)[†]
- Encephalopathy, HIV related
- Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age >1 month)
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal
- Kaposi sarcoma[†]
- Lymphoid interstitial pneumonia or pulmonary lymphoid hyperplasia complex*[†]
- Lymphoma, Burkitt (or equivalent term)
- Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
- Lymphoma, primary, of brain
- *Mycobacterium avium* complex or *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary[†]
- *Mycobacterium tuberculosis* of any site, pulmonary,^{†§} disseminated,[†] or extrapulmonary[†]
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated[†] or extrapulmonary[†]
- *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[†]
- Pneumonia, recurrent^{†§}
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- *Salmonella* septicemia, recurrent
- Toxoplasmosis of brain, onset at age >1 month[†]
- Wasting syndrome attributed to HIV

Pneumocystis Pnömonisi (PCP)



Epidemiyoloji

- Pneumocystis pnömonisi insidansı son yıllarda etkili ART ve profilaksi nedeniyle belirgin azalmıştır
 - <1 vaka 100 kişi/yıl
- Ancak halen CD4 sayısı düşük HIV enfekte bireylerde fırsatçı enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden
 - Hastalığından haberdar olmayan
 - Tedavi alamayan
 - Tedaviye uyumsuz
 - MDR HIV ile enfekte tedaviye yanıtız hastalar

Mikrobiyoloji

- Yıllarca protozoon olarak sınıflandırılmış
- rRNA ve diğer gen sekans analizlerine göre atipik bir fungus
 - Hücre membranında ergosterol yerine kollersterol içerir
 - Fungal kültür ortamında üremez
 - Pentamidin ve kotrimaksazol gibi antiprotozoal ilaçlarla tedavi edilir

Terminoloji

- Organizmanın taksonomisi değiştirildi;
 - *Pneumocystis carinii* sadece fareleri enfekte eden *pneumocystis*
 - ***Pneumocystis jirovecii*** insanları enfekte eden farklı türler
- PCP kısaltması hala *Pneumocystis pnömonisini* belirtmek için kullanılmakta
- P*neumoc*y*stis* p*neumonia*

Patogenez

- **Enfeksiyöz süreç, trofozoitlerin tip I pnömositlere (tip I alveolar hücre) bağlanmasıyla başlar.**
- **Major yüzey glikoproteini (Msg)**
 - Organizmanın alveol epitel hücrelerine bağlanmasında rol alır
- Hücre duvarında bulunan **Beta glukan**
 - İnflamatuvar yanıtın başlamasında rol alır
- **Alveolar makrofajlar**
 - Mikroorganizmanın akciğerlerden temizlenmesinde primer rol alır
 - TNF ve diğer immunmodulator moleküllerin salınımı
- **CD4 T lenfositler**
- **Nötrofiller**
- **Alveoler lümen proteinöz bir eksüda ile dolar.**
- **Sonuç: Akciğer hasarı ve gaz exchangeinde bozulma**

Bulaş

Reaktivasyon? Reenfeksiyon?

- Bulaş hava yolu iledir
- İnsanların %85'i 2 yaşına kadar primer enfeksiyonu geçirir
 - Sonrasında kişi immunsupresif olmadıkça latent
 - İmmunsupresyonla reaktivasyon ???
 - Daha önce edinilmiş enfeksiyonun hem reenfeksiyonu hem de reaktivasyonu
- Kişiden kişiye
 - Kolonizasyon
- Nozokomiyal

Risk faktörleri

- **ART almayan hastalarda ileri immunsupresyon**
- CD4<200 hücre /mm³ (Vakaların yaklaşık %90'ı)
- CD4 yüzdesi < % 14
- Geçirilmiş PCP
- Oral kandidiyazis
- Tekrarlayan bakteriyel pnömoni
- Kilo kaybı
- Yüksek plazma HIV RNA seviyeleri

Klinik

HIV enfekte hastalarda semptomlar başlangıçta silik

- Vakaların çoğunda tanı konulmadan 3 hafta öncesinde semptomlar mevcut
- Öksürük (%91)
 - Nonprodüktif
- Nefes darlığı (%95)
- Eforla artan yorgunluk ve dispne
- Ateş (%80-100)
- Göğüs ağrısı
- Kilo kaybı
- %5-10 asemptomatik

Fizik muayene

- Hafif ve orta vakalarda genellikle normal
- Inspiratuar raller ve ronküsler
- Ateş
- Takipne
- Taşikardi
- Oral pamukçuk

Tasaka, Sadatomo. Expert opinion on medical diagnostics 7.1 (2013): 85-97.
aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0

Ekstrapulmoner hastalık

- Nadir (<%1)
- İlerlemiş hastalık
- Profilakside inhaler pentamidin veya dapson gibi alternatif tedavi alan hastalar
- Lenf nodu, karaciğer, dalak, kemik iliği, göz, kulak, tiroid, dissemine tutulum
- Lokalize tutulumda prognoz daha iyi

Görüntüleme

Akciğer Grafisi

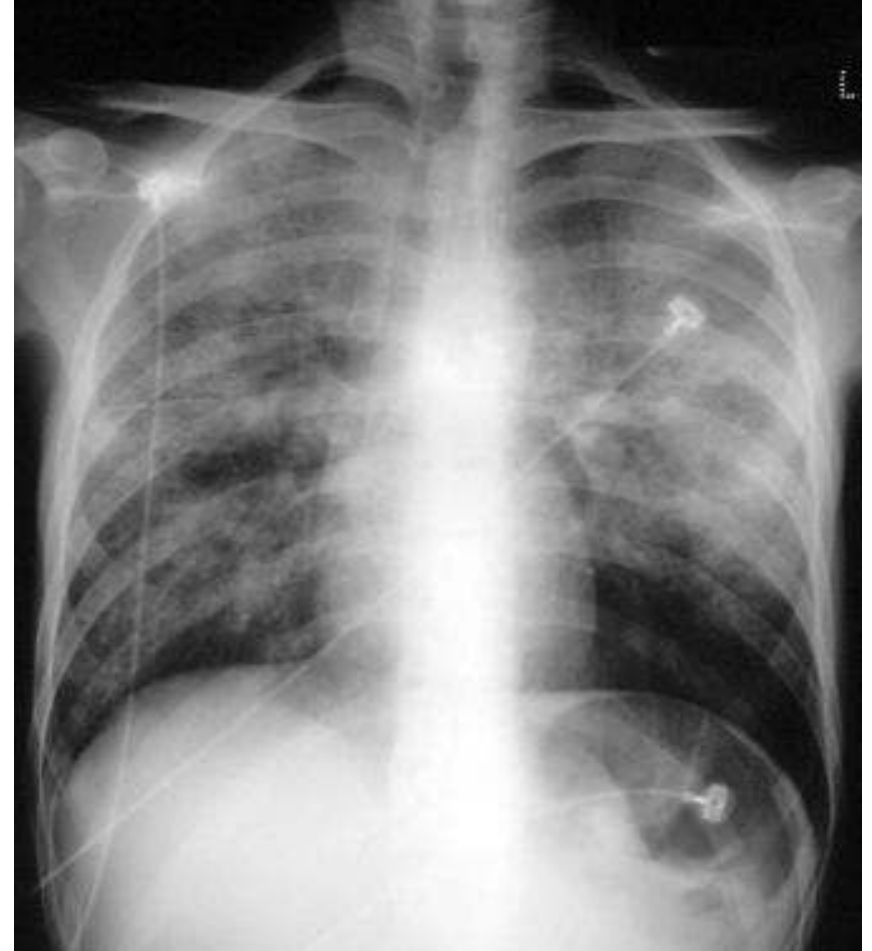
- **Diffüz, bilateral, interstisyel veya alveolar infiltratlar**

– Kelebek tarzı

Daha nadiren

- Lober veya segmental infiltrasyonlar
- Nodül
- Kist
- Kavite
- Spontan pnömotoraks

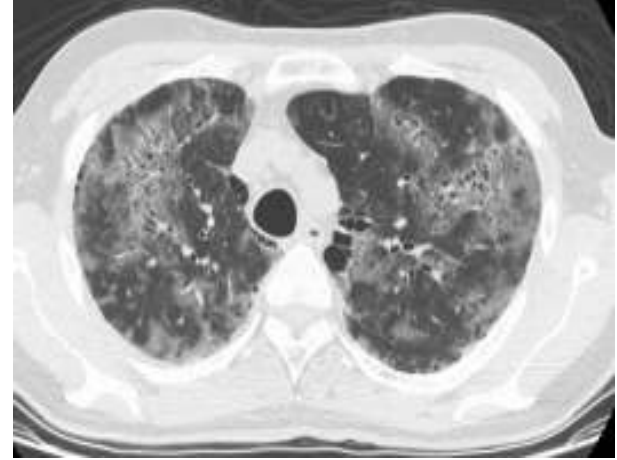
Başlangıçta hastaların $\frac{1}{4}$ 'ünde normal X ray



Görüntüleme

HRCT -CT

- Bilateral, yamalı veya noduler buzlu cam görünümü
- Sensitivite %100, spesifite %89



Görüntüleme

Nükleer yöntemler

- ^{18}F FDG PET CT
- Galyum 67 sitrat taraması
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA inhalasyon sintigrafisi

Tanı

- **Kesin tanı:**

- Klinik (öksürük, efor dispnesi) ve
- solunum yolu örneklerinde kist veya trofik formların sitolojik veya histopatolojik olarak gösterilmesi

- **Olası tanı:**

- CD4 < 200 / mm³ ve
- dispne, eforla ortaya çıkan desaturasyon, öksürük ve
- PCP ile uyumlu radyoloji ve
- bakteriyel pnömoninin dışlanmış olması ve
- PCP tedavisine yanıt

Laboratuvar bulguları

- CD4 < 200 hücre / mm³ (<% 14)
- Artmış alveolo-arteriyel oksijen gradienti
 - hafif <35 mmHg
 - ciddi >45 mmHg
- LDH yüksekliği
 - Olguların %90'ında artmış, nonspesifik ancak kötü prognoz göstergesi
 - Yaşayan hastalarda ortalama 340 IU, ölen hastalarda ortalama 447 IU
- 1,3 beta D glukon yüksekliği
 - Nonspesifik, tanıya yardımcı
 - Cut off: 85 sensitivite %98, spesifite %94
- Diffüzyon kapasitesinde azalma

Tanı

Altın standart: solunum yolu örneklerinde organizmanın boyama yöntemleriyle gösterilmesi

- **İndüklenmiş balgam** (hipertonik salin)
 - Sensitivite %55-90 , spesifite %98
 - Spontan çıkarılan balgam önerilmez
- **BAL SIVISI**
 - Sensivite %90-99
- **Akciğer biyopsi materyali (TTiB)**
 - Sensivite %95-100
- **Endotrakeal aspirat**

Cruciani, M., et al. "Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients." *European Respiratory Journal* 20.4 (2002): 982-989.

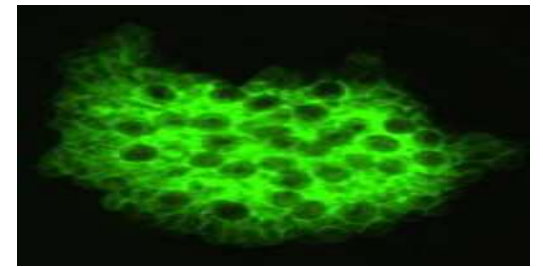
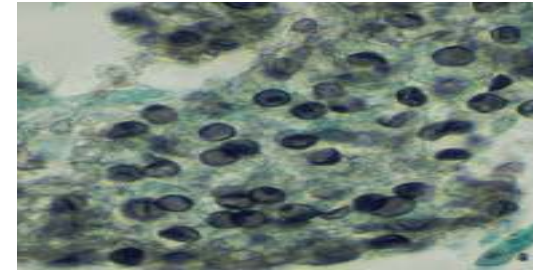
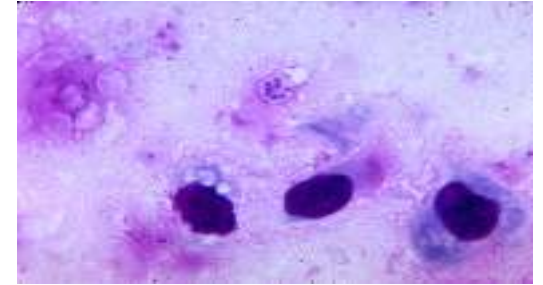
Catherinot, Emilie, et al." *Infectious Disease Clinics* 24.1 (2010): 107-138.

aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/0

Tanı

Boyama yöntemleri

- Giemsa, Diff-Quik ve Wright boyama: Kist ve trofik formlar
- Grocott-Gomori methenamine Gümüş, Gram-Weigert, Kristal violet, toluidine calcofluor beyazı: Kist duvarı
- Direkt immunfloresan (BAL'da duyarlılık %98)



Tanı

Moleküler tanı

- Nested veya konvensiyonel PCR
 - Enfeksiyon kolonizasyon ayırımı yapılamaz
 - Sensivite %99 spesifite%91
- Quantitatif real-time PCR
 - Enfeksiyon kolonizasyon ayırımında daha etkili ancak eşik değerler hala standardize edilememiştir
- Pneumocystis mRNA'sının (Phsb1) ısı şok proteinini hedef alan revers-transkriptaz PCR
 - Enfeksiyon kolonizasyon ayırımında umut verici
 - Sensivite %100 spesifite %98



Ayırıcı tanı

- Enfeksiyonlar
 - tüberküloz
 - non-tüberküloz mikobakteriler
 - toksoplazma
 - CMV
 - Influenza
 - diğer fungal etkenler
- Tümörler
 - kaposi sarkomu
- Pulmoner hipertansiyon
- Pulmoner emboli
- İlaç reaksiyonları

Tedavi zamanlaması

- Kritik hastalarda tedavi empirik olarak başlanabilir ve tanısal yöntemler tedavi sonrasında ertelenebilir.
 - Tanısal testlerin uygulanması ve sonuç alınması zaman alabilir
 - Kistler uygun tedaviden haftalar sonra bile görülebilir.

Tedavi

Orta ve ciddi hastalıkta

Primer Tedavi

- TMP-SMX: (TMP 15–20 mg - SMX 75–100 mg)/kg/gün IV, (3 doza bölünür)

Steroid Tedavisi

- ✓ PaO₂ <70 mmHg
 - ✓ Alveolo-arteriyel O₂ gradienti ≥35 mm Hg
- p(A-a) O₂: [150-(1.25x PaCO₂)]-PaO₂
- Prednizon (veya metilprednizolon) tedavinin ilk 72 saati içinde başlanmalı
 - İlk 5 gün 40 mg PO 2x1
 - 6–10. günlerde 40 mg PO 1x1
 - 11–21. güne dek 20 mg PO 1x1
 - Prednizolon TMP-SXT'den 15-30 dak önce

Tedavi

Hafif ve orta hastalık

Primer Tedavi

- TMP-SMX: (TMP 15–20 mg/kg/gün- SMX 75–100 mg/kg/gün), oral 3 doza bölünür
- veya
- TMP-SMX fort tb – 3x2 tb

Tedavi

Alternatif Tedavi

- **Pentamidin (AI)**
 - 4 mg/kg IV/gün >60 dakikalık infüzyon
- **Primakin + klindamisin (AI)**
 - Primakin 30 mg/gün (base) PO + (Klindamisin [IV 600 4x1 veya 900 mg 3x1] or [PO 450 mg 4x1 veya 600 mg 3x1])
- **Dapson + TMP (BI)**
 - Dapson 100 mg/gün PO + TMP 15 mg/kg/gün PO (3 doza bölünür)
- **Atovakuon (BI)**
 - 2x750 mg PO

Tedavi

- Tedavi süresi 21 gün
- ART naif hastada, ART hemen başlanmamalı
 - mümkünse 2 hafta içinde başlanmalı
- Klinik yanıtızsızlık kararı için 4-8 gün beklenmeli

immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromunu (IRIS)

- ART başlanması sonrası klinik kötüleşme mevcutsa

Paradoksik IRIS akla gelmeli

- CD4 sayısında artışla beraber aşırı immun yanıt
- Nadir görülür
- Tedavi sonrası haftalar içinde ortaya çıkabilir
 - Ateş
 - Semptomların tekrarlaması veya alevlenmesi
 - Daha önce iyileşen AC grafisinin tekrar kötüleşmesi
- Tedavide diğer nedenler dışlanırsa steroidler verilebilir

Profilaksi kime ne zaman?

Primer Profilaksi

- CD4 <200 /mm³ (AI) veya $<14\%$ (BII) EACS Guidelines 11.0
- CD4 >200 - <250 /mm³ ART alamayacak veya CD4 düzenli takibi yapılamayacaksa (BII) (aidsinfo. opportunistic-infection)
- ✓ Tekrarlayan oral pamukçuk varsa
- ✓ Eşzamanlı immunsupresyon varsa
 - > 2 hafta boyunca > 20 mg prednizon eşdeğeri kortikosteroid kullanımı
 - Kanser kemoterapisi
 - Rituksimab gibi biyolojik ajanlar vb
 - Bu durumlarda profilaksi başlama ve durdurma kararı bireysel olmalı

Sekonder Profilaksi

- PCP tedavisi tamamlandıktan hemen sonra

Profilaksi

İlk tercih

- **TMP-SMX fort tb 1x1/gün PO veya TMP-SMX tb 1x1/gün PO (AI)**

Alternatif

- TMP-SMX fort tb haftada 3 defa PO (BI)
- Dapson 1x100 mg /gün PO veya 2x50 mg /gün PO (BI)
- Dapson 1x 50 mg/gün PO + (primetamin 50 mg + lökoverin 25 mg) haftada bir PO (BI)
- (Dapson 200 mg + Primetamin 75 mg + lökoverin 25 mg) PO haftada (BI)
- Aerosolize pentamidin 300 mg her ay (BI)
- Atovakuon 1x 1500 mg/gün PO (BI)
- (Atovakuon 1500 mg primetamin 25 mg + lökoverin 10 mg) 1x1/gün PO (CIII)

Profilaksiyi ne zaman sonlandıralım?

- CD4 ART ile >3 ay >200 /mm³ ise
- CD4 >100/mm³ ve ART ile HIV RNA 3 ay saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilmesi düşünülebilir
- Eğer PCP ART almakta iken ve CD4 >200/mm³ iken gelişmişse sekonder profilaksiye ömür boyu devam edilir (BIII).

Kesilen profilaksiye ne zaman tekrar başlayalım?

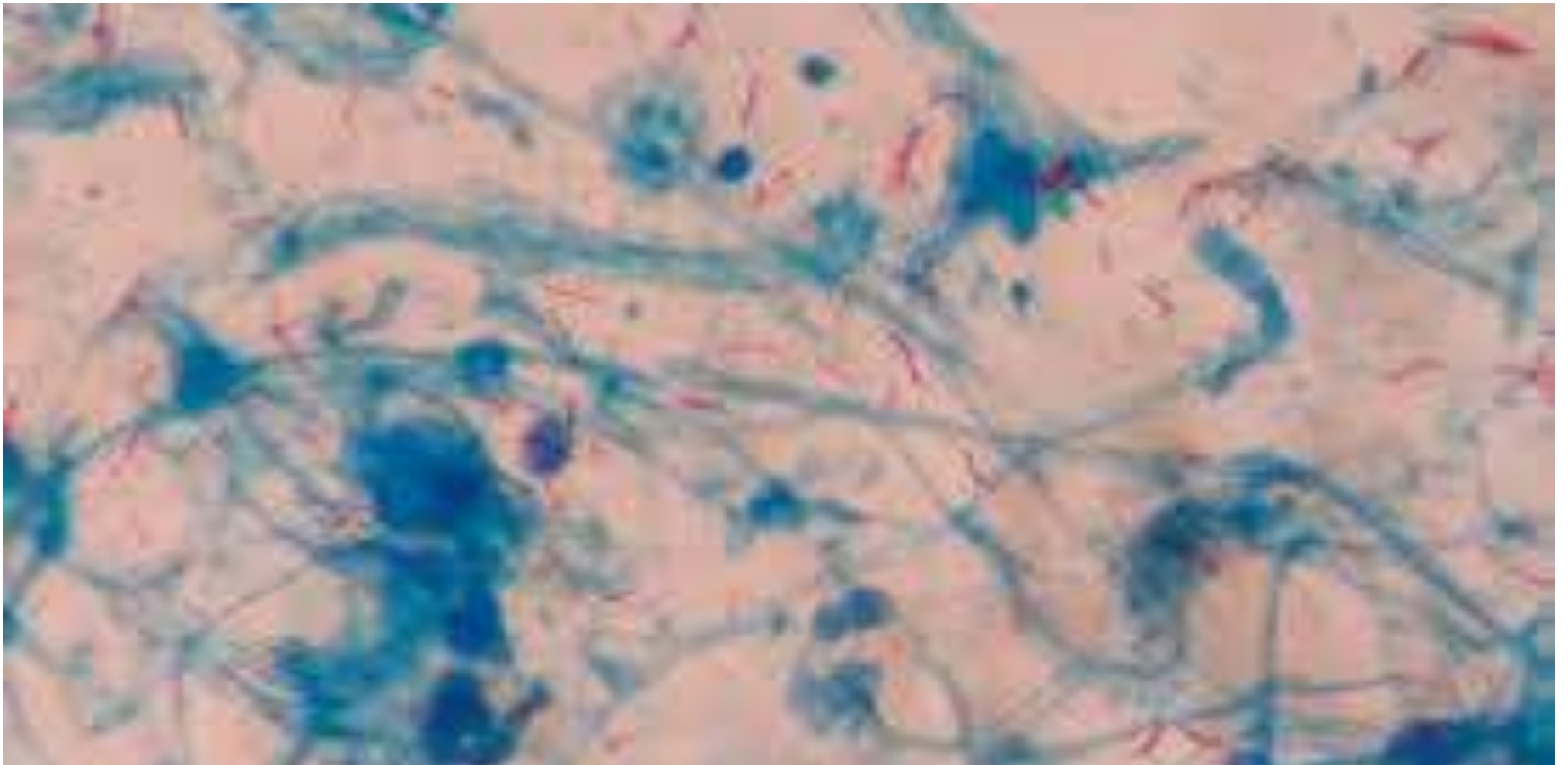
- CD4 <200 cells/mm³ olursa kesilen profilaksi tekrar başlanmalı (AIII)
- CD4 100-200/mm³ ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII).
- CD4<100/mm³ ise viral yükten bağımsız profilaksiye yeniden başlanır (AIII)

Prognoz

HIV enfekte hastalarda mortalite

- Tedavi edilmeyen hastalarda %100
- Tedavi altında %10-20

Mycobacterium tuberculosis Enfeksiyonu



Epidemiyoloji

- Tüberküloz (TB), tüm dünyada HIV ile enfekte bireylerde hastalığa ve ölüme yol açan en önemli enfeksiyon etkenlerinden
- 2019'da, dünyadaki AIDS'e bağlı 690.000 ölümün %30'undan TB'un sorumlu olduğu tahmin edilmekte.

Bulaş-Enfeksiyon-Hastalık

- Bulaş solunum yolu ile
- Etkenin alınmasından sonra 2-12 hafta içerisinde immün sistem basilin çoğalması durdurulabilse de tüberküloz basili canlılığını korumaktadır.
- Klinik olarak aktif TB enfeksiyonu
 - Basile ilk maruz kalma sonrasında veya
 - Latent enfeksiyonun aktivasyonu yoluyla gelişmektedir

Latent TB Enfeksiyonu

- Hastalık semptom ve bulguları olmadan TDT ≥ 5 mm veya İGRA pozitif ise, latent TB enfeksiyonu olarak kabul edilir
- Dünyada HIV enfekte kişilerin **1/3'ü** latent TB
- Latent TB enfeksiyonu olan HIV enfekte bireylerde HIV negatiflere göre **3-12 kat fazla** TB hastalığı gelişir
- HIV enfekte bireylerde latent TB'nin **yıllık** ortalama **% 5 oranında aktivasyon riski** mevcuttur
- TB aktivasyonu CD4 sayısından bağımsız olarak enfeksiyonun herhangi bir döneminde görülebilse de ilerleyici immünsüpresyon durumunda risk artmaktadır.

Latent TB Enfeksiyonu

- HIV enfekte her hasta ilk tanı esnasında latent TB enfeksiyonu ve TB hastalığı açısından taramalıdır
- Taramada tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testi (İGRA) kullanılabilir
- TDT'nin özgüllüğü İGRA'lardan düşüktür
- CD4 sayısı <200 ise ve PPD negatif bulundu ise, ART sonrası CD4 sayısı >200 olduğunda PPD tekrarı gerekir

Latent TB Tedavisi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

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

- haftalık veya günlük INH + rifampisin/ rifabutin+ pridoksin 3 ay alternatif olarak önerilmektedir

EACS Guidelines 11.0

- HIV ve latent TB tanısı ilk defa aynı anda konulan hastalara önce ART başlanması ve **bir ay sonra** latent TB tedavisi eklenmesi önerilmektedir
- Hamileler için INH latent TB tedavisi doğumdan sonrasına kadar önerilmez
 - Aktif TB hastası ile yakın temas istisna!

Klinik

- Semptomlar
 - Ateş, gece terlemesi, öksürük, hemoptizi
- Hematojen ve lenfatik yayılım
 - Dissemine infeksiyon
 - Ekstrapulmoner tüberküloz

Tanı

- HIV enfekte kişiler, latent TB enfeksiyonu test sonuçlarına bakılmaksızın TB hastalığı açısından taranmalıdır.
 - Akciğer filmi (ön-arka ve yan)
 - Gerek duyulursa
 - Balgamda 3 kez ARB yayma ve kültür (katı + sıvı besi yerine)
 - Nükleik asit çoğaltma testleri
 - Torax CT veya bronkoskopi ile örnek alınmalı

Görüntüleme

- Akciğer grafisi
 - Normal olabilir
 - Bronkopnömoni
 - Diffüz infiltratlar
 - Miliyer patern
 - Hiler veya mediastinal LAP
 - Plevral effüzyon (CD4 sayısı düşük hastalarda)
 - Kavitasyon



Tedavi zamanlaması

TB hastalığı tanısı alan kişilere ART'den bağımsız olarak tüberküloz tedavisi hemen başlanmalıdır

- Ancak ART alan hastada ART rejimi ilaç etkileşimine göre tekrar düzenlenmelidir
- ART almayan hastalarda TB tedavisi önce başlanır
 - CD4 <50 hücre/mm³ ise, ART'ye TB tedavisinin ilk 2 haftasında başlanmalıdır.
 - CD4 ≥50 hücre/mm³ ise ve ağır HIV enfeksiyonu bulguları yoksa, ART TB tedavisinin ilk 8-12. haftası içerisinde başlanmalıdır
 - SSS TB tutulumu mevcutsa, ART CD4 sayısından bağımsız olarak TB tedavinin ilk 8. haftasına kadar geciktirilmelidir

TB Tedavisi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

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

İlaç etkileşimleri Tedavi Doz Önerileri

TB Drug	ARV Drugs	Daily Dose
Isoniazid	All ARVs	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
Rifampin^{a,b} Note: DTG, RAL, and MVC doses need to be adjusted when used with rifampin	With HIV PIs, DOR, ETR, RPV, BIC, or EVG/c	<u>Not recommended</u>
	With TAF	Use with caution ^c at dose indicated below
	With other ARV drugs	10 mg/kg (usual dose 600 mg)
Rifabutin^a Note: DOR and RPV doses need to be adjusted when used with rifabutin	With PI with COBI, TAF, BIC, or EVG/c - containing regimens	<u>Not recommended</u>
	With DTG, RAL, EFV, DOR, RPV	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
	With HIV PIs with RTV	150 mg ^d
	With EFV	450–600 mg
Pyrazinamide	All ARVs	Weight-Based Dosing <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weighing 40–55 kg:</i> 1,000 mg (18.2–25.0 mg/kg) • <i>Weighing 56–75 kg:</i> 1,500 mg (20.0–26.8 mg/kg) • <i>Weighing 76–90 kg:</i> 2,000 mg (22.2–26.3 mg/kg) • <i>Weighing >90 kg:</i> 2,000 mg^e
Ethambutol	All ARVs	Weight-Based Dosing <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weighing 40–55 kg:</i> 800 mg (14.5–20.0 mg/kg) • <i>Weighing 56–75 kg:</i> 1,200 mg (16.0–21.4 mg/kg) • <i>Weighing 76–90 kg:</i> 1,600 mg (17.8–21.1 mg/kg) • <i>Weighing >90 kg:</i> 1,600 mg^e

ART ve Anti TB Tedavi Önerileri



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

	Anti TB	ART	Öneri
Önerilen tedavi	INH + rifampisin + pirazinamid + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + Raltegravir	Piridoksin eklenmeli, raltegravir dozu 2x400/800 mg/gün,
	INH + rifampisin + pirazinamid + 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 + pirazinamid + etambutol	Tenofovir + emtrisitabin + dolutegravir	Piridoksin eklenmeli, dolutegravir dozu 2x50 mg/gün olmalı

Tedavi Takibi

- TB tedavisi alan pulmoner tüberkülozlu hastalar her ay balgam yayması ve kültürü ile takip edilmelidir.
- Tedavinin 4. ayında kültür halen pozitif ise tedavi cevapsızlığı veya direnç açısından değerlendirilmelidir

Anti TB tedavi yan etkileri

Hepatotoksisite

- AST'nin semptom varlığında ≥ 3 kat, semptom yokluğunda ≥ 5 kat artışı veya b_I ve/veya ALP düzeylerinde anlamlı artış varsa hepatotoksik ilaçlar kesilmelidir.
- Kesilmiş olan TB tedavisi AST düzeyi < 2 kat olunca tekrar başlanmalıdır
 - Önce rifamisinlerle başlanır, 1 hafta içinde AST'de artış olmaz ise INH, sonraki bir hafta içinde de artış olmaz ise pirazinamid başlanabilir
 - Semptomlar tekrar gelişir veya AST tekrar yükselir ise son başlanan ilaç kesilmelidir

Anti TB tedavi yan etkileri

İlaca bağlı döküntü

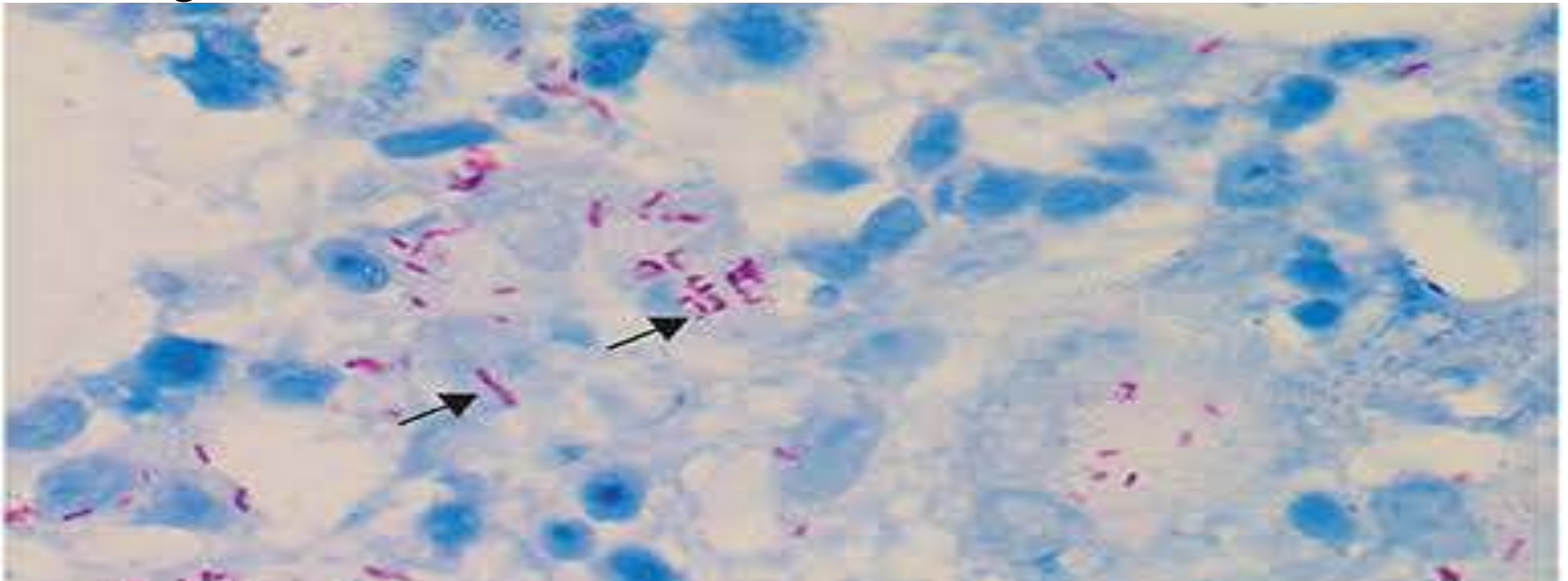
- döküntü şiddetli ise, döküntü geçene kadar tüm TB ilaçları kesilmeli, 2-3 günlük aralıklarla birer birer başlanmalıdır.

IRIS

- **Paradoksal IRIS:** ART almayan aktif TB tanısı konan hastalarda
 - TB tedavisi altında klinik iyileşme sonrası, ART eklendikten 1-4 hafta sonra yeni veya kötüleşen klinik ve radyolojik bulgular olması
 - CD4 hücre sayısı düşük olanlarda (özellikle <100 hücre/mm³)
 - Yaygın veya ekstrapulmoner TB varlığında ve TB tedavisi ile ART başlanması arasındaki süre kısa (özellikle ilk iki ay) olanlarda gözlenir

Non Tüberküloz Mikobakteri (NTM) Enfeksiyonları

- *M. avium complex* (MAC)
 - *Mycobacterium avium*
 - *Mycobacterium intracellulare*
- *M. kansasii*
- *M. genavense*



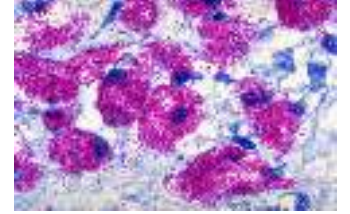
Epidemiyoloji

- Doğada yaygın olarak bulunur
- Bulaş etkenin solunması veya GİS'den alınması iledir
- Kişiden kişiye bulaşma olasılığı düşüktür
- Özellikle CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan HIV enfekte kişilerde görülür
- Etkin ART sonrası sıklığında belirgin azalma olmuştur

Klinik ve Laboratuvar

- Lokalize hastalık (Pnömoni vs) görülebilmemesine rağmen, hastalık genellikle dissemine veya multiorgan tutulumuyla seyreder
- Semptomlar nonspesifik
 - Öksürük, hemoptizi, efor sırasında nefes darlığı
 - ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, yorgunluk, ishal ve karın ağrısı
- Fizik muayene
 - hepatosplenomegali, jeneralize LAP, periferik LAP
- Laboratuvar bulguları
 - derin anemi, alkalen fosfataz yüksekliği

Tanı



- NTM akciğer hastalığının teşhisi, organizmanın solunum yolu örneklerinden izole edilmesine dayanır
 - Kültür veya PCR
 - Solunum yollarından NTM tanımlanması mutlaka organizmanın patojen olduğu anlamına gelmez, kolonizasyonu temsil edebilir veya dissemine MAC enfeksiyonunun habercisi olabilir
 - Solunum örneklerinin rutin olarak taranması ve NTM için preemtif tedavi önerilmemektedir

Görüntüleme

- Radyolojik bulgular türe göre farklılık gösterebilir
- Bulgular akciğer TB benzer
- Üst lob kaviter hastalığı en sık görülen formdur (özellikle *M. kansasii*)
- Konsolidasyon veya nodül (sıklıkla orta ve alt zonlarda)



Haas M K, and Daley C L. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2016.

Primer Profilaksi

ART'si hemen başlanan yetişkinlerde primer profilaksi önerilmez (AIDSinfo 2019, EACS 2021)

Primer Profilaksi endikasyonları

- **CD4 <50 hücre/mm³ ve**
- **Kombine ART başlanamadı ise**
- **ART tam baskılayıcı değil ise**
- **linik değerlendirme ile dissemine NTM hastalığı dışlandı ise**

Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis.

Jung Y^{1,2}, Song KH¹, Choe PG¹, Park WB¹, Bang JH¹, Kim ES¹, Kim HB¹, Park SW¹, Kim NJ¹, Oh MD¹.

The incidence of disseminated Mycobacterium avium complex (MAC) infection in HIV patients has fallen markedly since the introduction of effective antiretroviral therapy (ART). However, current guidelines still recommend primary prophylaxis. We conducted a retrospective cohort study in a university-affiliated hospital from January 1998 to January 2014. During that period, HIV patients who had at least one CD4 cell count below 50 cells/mm³ and had been treated with ART were enrolled. We compared incidence of disseminated MAC infection in the 12 months after the first CD4 cell count below 50 cells/mm³ between prophylaxis and nonprophylaxis groups. A total of 157 patients were enrolled and the total observation period was 144 patient-years (PY). Thirty-three patients (21%) received primary MAC prophylaxis. The initial CD4 cell count of the prophylaxis group was lower than that of the nonprophylaxis group (P = 0.024), but the proportion of patients who reached a CD4 cell count >100 cells/mm³ (P = 0.234) and were virologically suppressed (P = 0.513) 12 months after ART commencement was not different in the prophylaxis and nonprophylaxis groups. The incidence of MAC did not differ significantly between the groups (3.4/100 PY versus 0.8/100 PY, P = 0.368). Routine MAC prophylaxis may be not required in the era of effective ART.

Primer Profilaksi

Primary prophylaxis

Only consider prophylaxis if no clinical suspicion of disseminated *NTM*. Prophylaxis can be withheld if cART started within four weeks
 Stop: if CD4 count > 100 cells/ μ L over 3 months and person on effective ART (and HIV-VL undetectable in the opinion of some experts)

Regimens listed are alternatives	azithromycin	1 x 1200-1250 mg/week po	Check for interactions with ARVs, see Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs
	or clarithromycin	2 x 500 mg/day po	
	or rifabutin	1 x 300 mg/day po	Check for interactions with ARVs, see Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs

- Rifabutin AIDSinfo rehberinde alternatif

Primer profilaksiyi ne zaman keselim?

- Etkin ART başlandı ise ve
- CD4 >3 ay 100 hücre/ mm^3

Tedavi



MAC Primer Tedavi

- Direnç gelişimini önlemek için en az iki ilaçla tedavi
 - **Klaritromisin** 2x500mg/gün + **etambutol** 15mg/kg/gün veya
 - **Azitromisin** 500-600mg + **etambutol** 15mg/kg/gün

Alternatif Tedavi

- **Etkili ART almıyorsa veya kanda MAC yükü fazla ise 3. veya 4. ilaç eklenebilir**
 - Rifabutin 300 mg günlük PO veya
 - Bir florokinolon (levofloksasin veya moksifloksasin) veya
 - Enjektabl aminoglikozit (amikasin veya streptomisin)

Tedavi

<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex (MAC)			
Preferred	clarithromycin + ethambutol + rifabutin	2 x 500 mg/day po 1 x 15 mg/kg/day po 1 x 300 mg/day po	12 months, then secondary prophylaxis Rifabutin especially indicated if resistance to macrolides or ethambutol is suspected, severe immunodeficiency (CD4 count < 50 cells/ μ L), high bacterial load (> 2*log of CFU/mL of blood), no cART
	rifabutin can be replaced by: + levofloxacin or + amikacin	1 x 500 mg/day po 1 x 10-15 mg/kg/day iv	4th drug to consider for disseminated disease 4th drug to consider for disseminated disease
	azithromycin + ethambutol	1 x 500 mg/day po 1 x 15 mg/kg/day po	Consider additional drugs as above
<i>Mycobacterium kansasii</i>			
	rifampicin + isoniazid + ethambutol	1 x 600 mg/day po (or rifabutin 1 x 300 mg/day po) 1 x 300 mg/day po 1 x 15 mg/kg/day po	12 months after negative culture
	or rifampicin + clarithromycin + ethambutol	1 x 600 mg/day po (or rifabutin 1 x 300 mg/day po) 2 x 500 mg po 1 x 15 mg/day po	12 months after negative culture

Sekonder Profilaksi



Secondary prophylaxis / Maintenance therapy for MAC infection

Stop: if CD4 count > 100 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 6 months and MAC treatment for at least 12 months

Mycobacterium avium (MAC) infection
Regimens listed are alternatives

clarithromycin
+ ethambutol

2 x 500 mg/day po
1 x 15 mg/kg/day po

or
azithromycin
+ ethambutol

1 x 500 mg/day po
1 x 15 mg/kg/day po

Sekonder Profilaksi/ idame tedaviyi ne zaman keselim

- En az 12 ay tedavi aldı ve
- Hastalığı semptom ve bulguları düzeldi ve
- ART'a cevap olarak (> 6 ay) CD4 sayısı > 100 hücre/mm³ ise

Tedavi

- Bakteremi olmaksızın kötüleşmede IRIS düşünülmelidir
- IRIS'e atfedilen orta ve şiddetli semptomları olan hastalarda NSAİ kullanılabilir
- Semptomları devam ederse, kısa süreli (4-8 hafta) sistemik kortikosteroid (prednizon 20–40 mg'a eşdeğer) kullanılabilir

SONUÇ

- Günümüzde HIV enfekte hastalarda PCP ve TB hala en önemli fırsatçı pulmoner enfeksiyonlar
- PCP ve TB için profilaksi ve ART hastalığı önlemede en önemli faktörler

