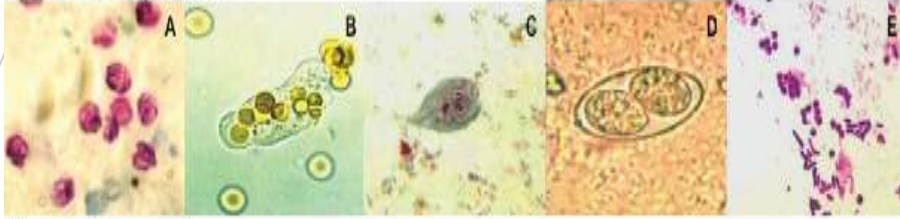


HIV VE PARAZİTER HASTALIKLAR

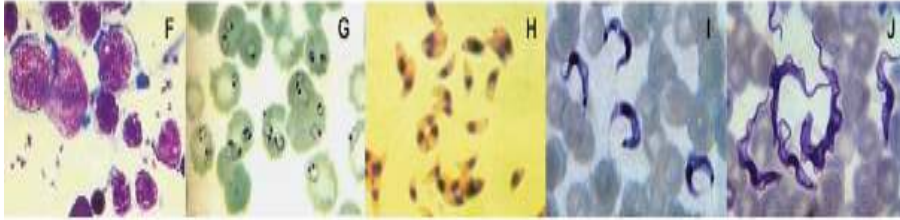
Dr. Behice KURTARAN

Ç.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

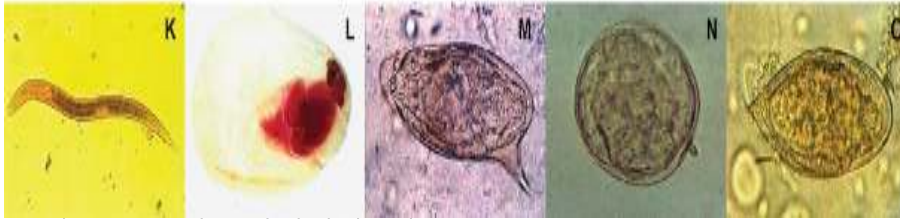
Intestinal protozoan parasites



Tissue protozoan parasites

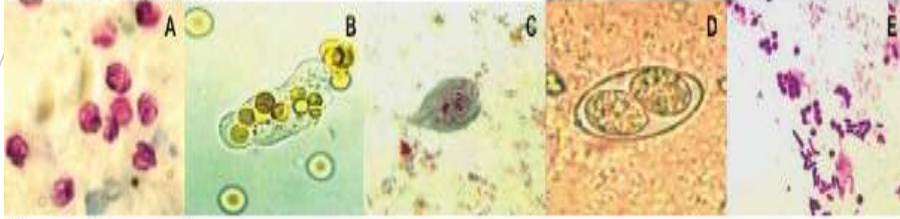


Intestinal and tissue helminthes

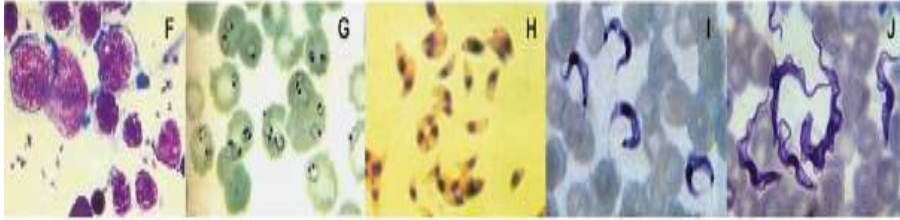


- Fırsatçı enfeksiyonlar (OI), HIV ile enfekte hastaların durumunu kötüleştiren nedenler
- Parazitler OI olarak önemli bir rol oynar ve HIV/AIDS hastalarında en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden
- POI'ler spektrumu, protozoa ve helmintlere (nematodlar, sestodlar ve trematodlar) ayrılmış
- POI'ler semptomatik HIV ile enfekte hastalıkla ilişkili ; aynı zamanda bir ADI oluşturan azalan bağışıklık durumunun ($CD4^+$ hücre sayısı < 200 hücre/ μ l) göstergesi

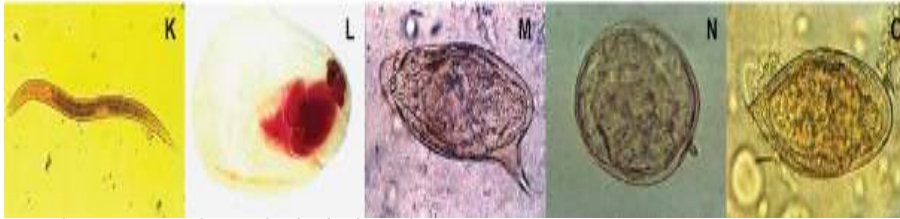
Intestinal protozoan parasites



Tissue protozoan parasites



Intestinal and tissue helminthes



- POI'ler arasında kriptosporidyoz, izosporidyoz ve mikrosporidyoz ana enterik/bağırsak parazit enfeksiyonları; layışmanyoz ve toksoplazmoz ise HIV ile enfekte hastalarda bildirilen ana sistemik POI'ler
- Bunlardan kriptosporidyoz, izosporidyoz ve en önemlisi beyin tutulumu olan toksoplazmoz, CDC AIDS vaka tanımlarına dahil edilen üç temel paraziter hastalık

Table 1: Definitions of indicator conditions and recommendations

1. Conditions which are AIDS defining among PLHIV*

Strongly recommend testing:

Neoplasms:

- Cervical cancer
- Non-Hodgkin lymphoma
- Kaposi's sarcoma

Bacterial infections

- Mycobacterium Tuberculosis, pulmonary or extrapulmonary
- Mycobacterium avium complex (MAC) or Mycobacterium kansasii, disseminated or extrapulmonary
- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- Pneumonia, recurrent (2 or more episodes in 12 months)
- Salmonella septicaemia, recurrent

Viral infections

- Cytomegalovirus retinitis
- Cytomegalovirus, other (except liver, spleen, glands)
- Herpes simplex, ulcer(s) >1 month/bronchitis/pneumonitis
- Progressive multifocal leucoencephalopathy

Parasitic infections

- Cerebral toxoplasmosis
- Cryptosporidiosis diarrhoea, >1 month
- Isosporiasis, >1 month
- Atypical disseminated leishmaniasis
- Reactivation of American trypanosomiasis (meningoencephalitis or myocarditis)

Fungal infections

- Pneumocystis carinii pneumonia
- Candidiasis, oesophageal
- Candidiasis, bronchial/ tracheal/ lungs
- Cryptococcosis, extra-pulmonary
- Histoplasmosis, disseminated/ extra pulmonary
- Coccidioidomycosis, disseminated/ extra pulmonary
- Penicilliosis, disseminated

2a. Conditions associated with an undiagnosed HIV prevalence of >0.1 %**

Strongly recommend testing:

- Sexually transmitted infections
- Malignant lymphoma
- Anal cancer/dysplasia
- Cervical dysplasia
- Herpes zoster
- Hepatitis B or C (acute or chronic)
- Mononucleosis-like illness
- Unexplained leukocytopenia/ thrombocytopenia lasting >4 weeks
- Seborrheic dermatitis/exanthema
- Invasive pneumococcal disease
- Unexplained fever
- Candidaemia
- Visceral leishmaniasis
- Pregnancy (implications for the unborn child)

2b. Other conditions considered likely to have an undiagnosed HIV prevalence of >0.1%

Offer testing:

- Primary lung cancer
- Lymphocytic meningitis
- Oral hairy leukoplakia
- Severe or atypical psoriasis
- Guillain-Barré syndrome
- Mononeuritis
- Subcortical dementia
- Multiplesclerosis-like disease
- Peripheral neuropathy
- Unexplained weightloss
- Unexplained lymphadenopathy
- Unexplained oral candidiasis
- Unexplained chronic diarrhoea
- Unexplained chronic renal impairment
- Hepatitis A
- Community-acquired pneumonia
- Candidiasis

3. Conditions where not identifying the presence of HIV infection may have significant adverse implications for the individual's clinical management despite that the estimated prevalence of HIV is most likely lower than 0.1%

Offer testing:

- Conditions requiring aggressive immuno-suppressive therapy:
 - Cancer
 - Transplantation
 - Auto-immune disease treated with immunosuppressive therapy
- Primary space occupying lesion of the brain.
- Idiopathic/Thrombotic thrombocytopenic purpura

HIV/AIDS'te enterik parazitler

- AIDS'li hastalarda ishalin önemli nedeni bağırsak parazitleri
- Başlıca etiyolojik ajanlar hücre içi protozoalar:
 - *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum* ve *Cyclospora spp*
- Diğer intestinal parazitlerle enfeksiyonlar da artmıştır:
 - *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* ve *Strongyloides stercoralis* en yaygın

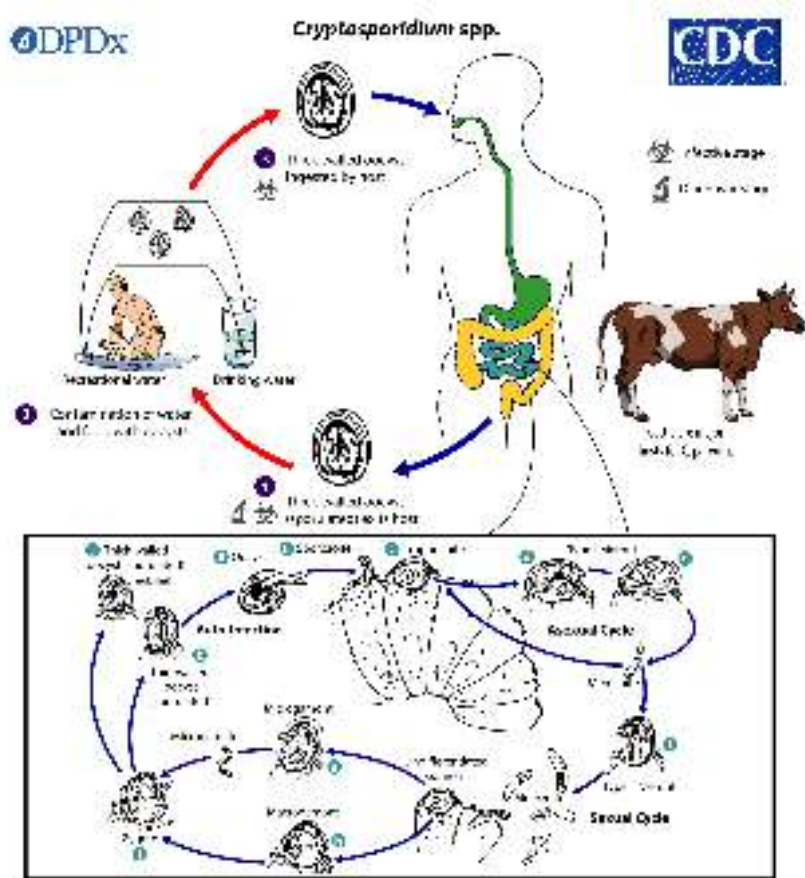
ESE bireyler

- *G. lamblia, Cryptosporidium, E. hystolytica,*
- *Campylobacter jejuni, Shigella, C. difficile, Salmonella*
- *C. trachomatis*
 - LGV, erken dönemde ülseratif rektokolit, Crohn ile karışır
- Gonokok
- İntestinal spiroketler
- HSV ve sifiliz açısından artmış riske sahip

Cryptosporidium spp.,
Isospora belli
Microsporidium spp.

- Fransa'dan yapılan bildirimde izosporiyoz prevalansı
 - 1000 hastada 0,4 pre-HAART (1995-1996)
 - 1000 hastada 4,4 HAART (2001-2003)
- Kriptosporidyoz prevalansı coğrafik bölgeye göre değişken
 - Güney Asya'da, *C. parvum* enfeksiyon oranları %40'larda
- Gastrointestinal hastalık nedenleri; Akcięer tutulumu olgu raporu olarak az sayıda
- Akcięer tutulumunda spesifik tedavi yok

KRIPTOSPORİDYOZ



- İntrasellüler protozoon
- İmmünkompetanlarda kendini sınırlayan diyare, immün düşkünlerde ciddi diyare, kilo kaybı ve malabsorbsiyon
- Klinikte kriptosporidyoz, sulu dışkı ile kronik ishal, kilo kaybı ve dehidrasyon ile kendini gösterir
- AIDS hastalarında CD4 (+) hücre sayısı < 200 hücre/ μ l olduğunda semptomatik olur

KRIPTOSPORİDYOZ

- İnce barsakta tutulumu neden olur
- Havuz, göl, dere, içme suyu ve istiridyedeki ookistlerin yutulmasıyla alınır
- Kloramaya dirençli
- MSM bireylerde STD etkeni
- Sulu ishal sebebidir ve kronik enfeksiyon halinde pankreas ve bilier sistem tutulumu olabilir ($CD4 < 100/mm^3$).
- Ateş eşlik edebilir (1/3).

KRIPTOSPORİDYOZ

- Ookistler ARB ile boyanır. (Dışkı konsantre edilirse tanı ihtimali artar)
- Ag testleri de kullanılabilir
- Multiplex PCR
- Korunmada; hayvan teması, toprak teması, alt değiştirme, yemek öncesi, cinsel temas öncesi ve sonrası el yıkama önerilir
- Dışkı ile direkt ve indirekt temasın olduğu korunmasız cinsel temastan kaçınılması önerilir (oral-anal, penil-anal)
- Bariyer metodlar önerilmeli
- Kaynatma, filtreleme, şişelenmiş su kullanımı önerilir

KRIPTOSPORİDYOZ

- ART başlanması temel
- Antimotilite ilaçlar verilebilir
- Laktaz eksikliğine neden olduğundan süttten kaçınılması önerilir
- ORS ile replasman sağlanmalıdır

Managing Cryptosporidiosis

Preferred Management Strategies:

- Aggressive oral and/or IV rehydration and replacement of electrolyte loss **(AIII)**, *and*
- Symptomatic treatment of diarrhea with anti-motility agent **(AIII)**; tincture of opium may be more effective than loperamide **(CIII)**, *and*
- Initiation or optimization of ART for immune restoration to CD4 count >100 cells/mm³ **(AII)**

Consider:

- Nitazoxanide 500 mg to 1,000 mg PO twice daily with food for 14 days **(CIII)** plus optimized ART, symptomatic treatment, and rehydration and electrolyte replacement, *or*
- Paromomycin 500 mg PO four times a day for 14 days–21 days **(CIII)** plus optimized ART, symptomatic treatment, and rehydration and electrolyte replacement

Other Considerations:

- Because diarrhea can cause lactase deficiency, patients should avoid milk products **(CIII)**.

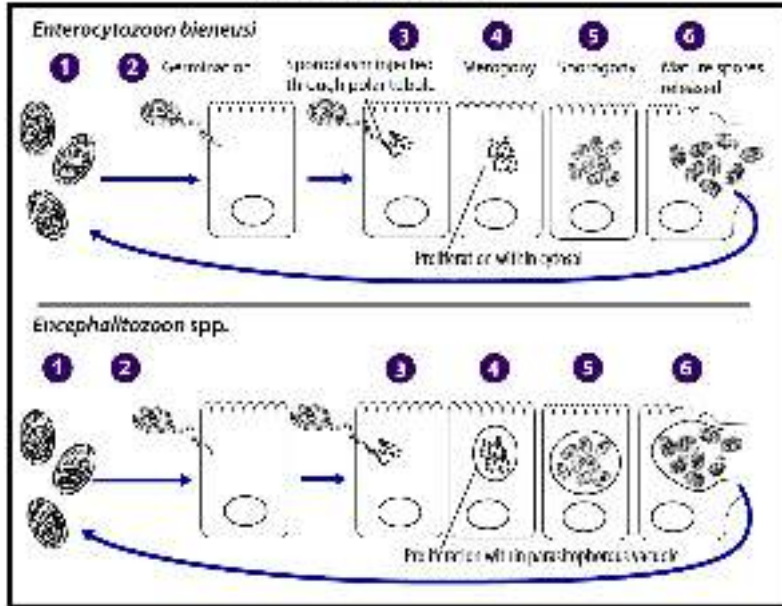
Ciddi sıvı kaybıyla seyreden ağır ishallerde nitazoksanid veya paramomisin + azitromisin

MİKROSPORİDYOZ

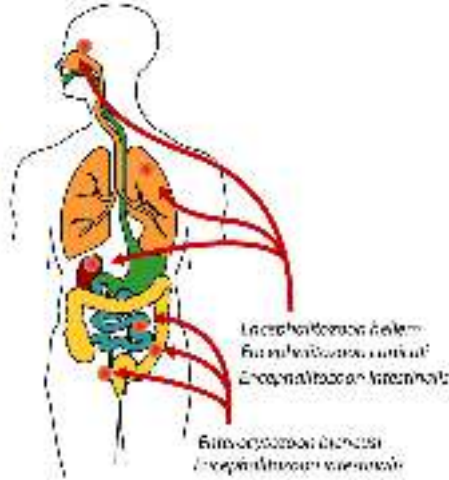
DPDx

Microsporidia

Intracellular development



CDC



- *Microsporidium* zorunlu hücre içi bir organizma
- Yakın zamanda yeniden sınıflandırılan mo artık protozoon değil mantar
- Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki ART ye ulaşamayan AIDS olgularında ishal ve erime ile ilişkili OI ler arasında önemli yeri var
- Çoğu olguda *Cryptosporidium* spp. *Microsporidium* ile ko-enfekte
- Klinik semptomlar ve ilişkili hastalıklar konağın durumuna göre değişir
- Kalıcı ishal, karın ağrısı, ve kilo kaybı yaygın klinik semptomlar
- CD4+ hücre sayısının <100 hücre/ μ l olduğunda daha sık

Mikrosporidia

- İshalin yanısıra ensefalit, sinüzit, keratit, myozit, kolanjit yapabilir, dissemine olabilir
- Dışkıda kan veya lökosit yok
- Ateş yok
- Malabsorbsiyon ve kilo kaybı görülür
- Tanısı için selektif boyamalar kullanılır --Trikróm (Chromotrope 2R)
- Dışkıda rastlanamazsa İB bx önerilir
- ART başlanması en iyi tedavi seçeneği

Entamoeba

- *Entamoeba histolytica*, protozoal bir patojen olarak AIDS döneminde kolite neden olabilir
- Nadiren ülserasyon, hematokezya, toksik megakolona sebep olabilir

Entamoeba histolytica

- Dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon insanı enfekte eder
- Çoğu enfeksiyon asemptomatik
- *E.histolytica* amipler içinde intestinal mukazayı invaze ederek kolit yapabilen tek amip; hematojen yayılım gösterir ve tedavi edilmediğinde fetal apselere yol açar
- Amibik hastalık riski seksüel aktif HIV ile enfekte ESE'lerde, enfekte olmayan popülasyon ve genel popülasyona göre daha yüksek
- Oral-genital, oral-anal yol ile bulaş

Entamoeba histolytica

- HIV ile enfekte kişilerde *E. histolytica* seropozitifliği CD4+ hücre sayısı <200 hücre/ μ l olan hastalarda daha yüksek
- HIV enfeksiyonunun *E. histolytica* için bir risk faktörü olup olmadığı belirsiz olmakla birlikte genel popülasyona göre hastalığın invaziv formuna karşı daha fazla duyarlılık

Giardia intestinalis

- Dünya üzerinde akut ve kronik diyareye en çok sebep olan etken
- HIV enfeksiyonuna özel değil, artmış sıklıktan bahsedilmiyor
- Enfeksiyondan 1-2 hafta sonra başlayan ve 2-6 hafta devam eden semptomlar

Strongyloide s stercoralis

- Tropikal ve sbtropikal bölgelerde predominant
- Kontamine feçesteki larvaların deriden penetrasyonu ile bulaşma
- Fekal-oral ve seksüel bulaş
- Çoğu enfekte kişi asemptomatik ve hafif abdominal semptomlar
- İmmünkompromize kişilerde dissemine hastalık veya hiperenfeksiyon sendromu (sistemik strongiloidoz)
- Pulmoner hastalık

Isospora
(Cystoisospora)
belli

- Sulu ishal, düşük dereceli ateş, bulantı-kusma, kramp tarzı karın ağrısı, dehidratasyon, akalküloz kolesistit, reaktif artrit
- Aralıklı ookist atılımı sözkonusu
- Modifiye ARB, IFA (intestinal bx, dışkı)

Recommendations for Treating *Isospora belli* Infection

Treating *Isospora belli* Infection

General Management Considerations:

- Fluid and electrolyte support in patients with dehydration (**AIII**)
- Nutritional supplementation for malnourished patients (**AIII**)

Preferred Therapy for Acute Infection:

- TMP-SMX (160 mg/800 mg) PO (or IV) QID for 10 days (**AII**), or
- TMP-SMX (160 mg/800 mg) PO (or IV) BID for 7–10 days (**BI**)
- One approach is to start with TMP-SMX (160 mg/800 mg) BID regimen first, and increase daily dose and/or duration (up to 3–4 weeks) if symptoms worsen or persist (**BIII**)
- IV therapy for patients with potential or documented malabsorption

Alternative Therapy For Acute Infection (For Patients with Sulfam Intolerance):

- Pyrimethamine 50–75 mg PO daily + leucovorin 10–25 mg PO daily (**BIII**), or
- Ciprofloxacin 500 mg PO BID for 7 days (**CI**)

Chronic Maintenance Therapy (Secondary Prophylaxis)

(In Patients with CD4 Count $<200/\text{mm}^3$)

Preferred Therapy:

- TMP-SMX (160 mg/800 mg) PO 3 times weekly (**AI**)

Alternative Therapy:

- TMP-SMX (160 mg/800 mg) PO daily (**BIII**), or
- TMP-SMX (320 mg/1600 mg) PO 3 times weekly (**BIII**), or
- Pyrimethamine 25 mg PO daily + leucovorin 5–10 mg PO daily (**BIII**)
- Ciprofloxacin 500 mg PO 3 times weekly (**CI**) as a second line alternative

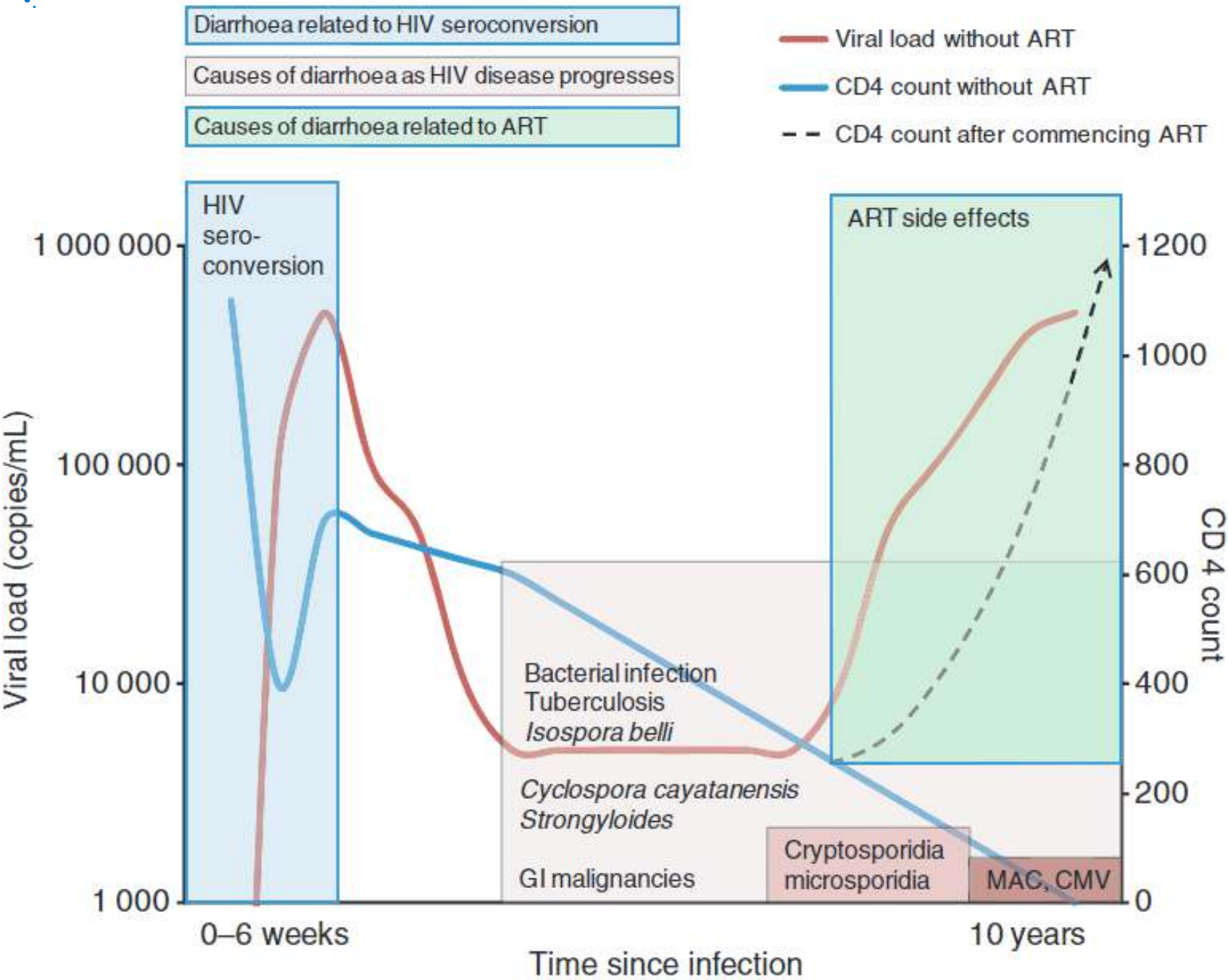
Criteria for Discontinuation of Chronic Maintenance Therapy

- Sustained increase in CD4 count >200 cells/ mm^3 for >6 months in response to ART and without evidence of active *I. belli* infection (**BIII**)

Table 3. Clinical Presentations Suggestive of Infectious Diarrhea Etiologies

Finding	Likely Pathogens
Persistent or chronic diarrhea	<i>Cryptosporidium</i> spp, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , and <i>Entamoeba histolytica</i>

Parazitler persiste ishalde (> 14 gün) akla gelmeli



CD4 < 100 h/mm3

Cryptosporidium,
MAC,
CMV,
Isospora,
Microsporidium

İnce Bağırsak Tipi

Şişkinlik, bulantı, sulu, bol volümlü dışkılama, kramp, kilo kaybı (malabs), B12 eks (term ileum)

ETKENLER

Bakteriyel

Salmonella
E. coli
C. perfringens
S. aureus
Aeromonas hydrophila
Bacillus cereus
Vibrio cholerae
MAC



Viral

Rotavirus,
Norovirus (kış)
Astrovirus

Paraziter

Cryptosporidium
Microsporidium
Cystoisospora
Cyclospora
Giardia lamblia

Kalın Bağırsak Tipi

Sık fakat az volümlü, tenesmus ve ağrılı defekasyon,
hematokezya (rektum ve anüs inflamasyonu), alt karında
kramp tarzı ağrı

ETKENLER

Bakteriyel

Campylobacter
Shigella
Clostridioides difficile
Yersinia
Vibrio parahaemolyticus
EIEC
Plesiomonas shigelloides

Viral

Cytomegalovirus (ülser)
Adenovirus 40-41
HSV (ülser)

Paraziter

Entamoeba histolytica

TANI

Dışkı
mikroskopisi
(x3*) ve
kültürü

C. difficile
toksini

ARB,
Triokrom

Antijen
testi

Multipleks
PCR

Kan kültürü

Dissemine MAC (Bactec-Myco/F)

Endoskopi ve
biyopsi

(KÜLTÜR,HİSTOPATOLOJİ,PCR)

KB tipi ise (SIG veya COL ile CMV, HSV)
İB tipi ise (EGD ile MAC, TB , Cryptosporidium, Lenfoma, Kaposi)

Görüntüleme (Abd
CT)

Kolit (CMV, HSV), jej-ileoçekal kalınlaşma (MAC-TB),
LAP veya HSM (MAC, TB, lenfoma),

*Günde bir kez en fazla olmak üzere, X3/10 gün (aralıklı saçılım nedeniyle)
-Modifiye ARB; Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora (dued. aspirat)

**Kültür: Salmonella, Shigella, Campylobacter
-Triokrom: Mikrosporidia

TANI

- Gayta mikroskopisi
- Trofozoid ve kist arama
- Asit fast boyama- ookist arama
- İmmünokromatografik yöntemlerle (kart testleri) protozoal spesifik antijenlerin aranması
 - Daha özgül (>%90) ve duyarlı
 - Meridian (ImmunoCard STAT!® Cryptosporidium/Giardia),
 - Alexon-Trend (Xpect® Giardia)
 - Tech-lab (PT5012-Giardia II)

TEDAVİ

- **Amip ve Giardia tedavisi: Metronidazol**
 - ABD de yan etkiler nedeniyle Giardia için furazolidon FDA tarafından onaylı tek ilaç; 7-10 gün
 - Nitazoksanid, tinidazol, ornidazol
 - Diloksanid furoat (metronidazol yanıtızsızlığı)
- **Cryptosporidium: Nitazoksanid ve TMP-SMZ parsiyel yanıt**
- **Microsporidium spp için etkili spesifik tedavi yok**

DOKU PARAZİT HASTALIKLARI



LAYŞMANYOZ

- *Leishmania* spp.'nin neden olduğu bir hastalık Hemoflagellat, hücre içi ve zoonotik protozoon
- En sık ihmal edilen tropikal hastalıklardan biri
- Küresel çapta 12 milyondan fazla insanda olduğu ve her yıl 2 milyon yeni vaka rapor edildiđi bildiriliyor

LAYŞMANYOZ

- HIV/AIDS hastalığın doğal seyrini değiştiriyor ve gelişme riskini (100 ile 1.000 kat) arttırıyor
- Endemik bölgelerde VL'nin tedavi yanıtını azaltıyor ve vakaların nüksetme olasılığını arttırıyor
- HIV ile enfekte hastalarda esas olarak VL görölmekle birlikte bazı CL vakaları da rapor edilmiş
- Afrika ve Güney Amerika gibi endemik ölkelerden gelen HIV ile enfekte hastalarda HAART sonrası sayısı belirgin azalmış

LAYŞMANYOZ

- Mikroskopik tanı ve kültür
- Serolojik tanı
 - IFAT ile antikor, ELISA ile antijen (rK39), rK39 dipstick testi
 - Avrupa da HIV ile enfekte kişilerde VL koenfeksiyonunda rK39 testinin duyarlılığı %20 kadar düşük
 - İleri immünsüpresyonda serolojik testlerin duyarlılıkları düşük
- Moleküler tanı (PZR); kemik iliği ve kan

LAYŞMANYOZ

- Tedavi
- Antimon bileşikleri (sodyum stiboglukonat ve meglumin antimoniat), miltefosine ve **amfoterisin B**
- Düşük kür, sık relaps ve ilaç toksisitesi
- L-AMB toplam dozu 30-40 mg/kg
- Tedavi relapsı engellemeyebilir
- Sekonder profilaksi ?

SITMA

- HIV ile enfekte multigravidalarda daha yüksek parazit yükü
- İleri immünsüpresyonu olan HIV ile enfekte kişilerde daha ağır semptomlar
- Klinik şüphe+mikroskopik tanı+serolojik tanı (ParaSight-F) +Nörogörüntüleme
- HIV ile enfekte kişilerde ART, malariaya bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmakta



İSHAL İLE GELEN
HASTADA
SORGULAMA

ÖYKÜ-1

- Acute Diarrhea (0 through 13 days)
- Persistent diarrhea (14 through 29 days)
- Chronic Diarrhea (≥ 30 days)

- Ne kadar süredir
- Sıklığı (frekans)
- Dışkı özelliği ve miktarı (Sulu, bol volümlü/ağır, az volümlü)
- Ek bulguların varlığı (Karın ağrısı, kilo kaybı, vit B12 eks, ateş)
- HIV/AIDS durumu (son CD4 sayısı, HIVRNA)
- HIV bulaş yolu (anorektal)
- Eşlik eden hastalıklar (DM, İBH, kronik pankreatit, diğer ilaçlar)

Dikman AE, 2015, Dig Dis Sci
DHHS 2022,
IDSA 2017

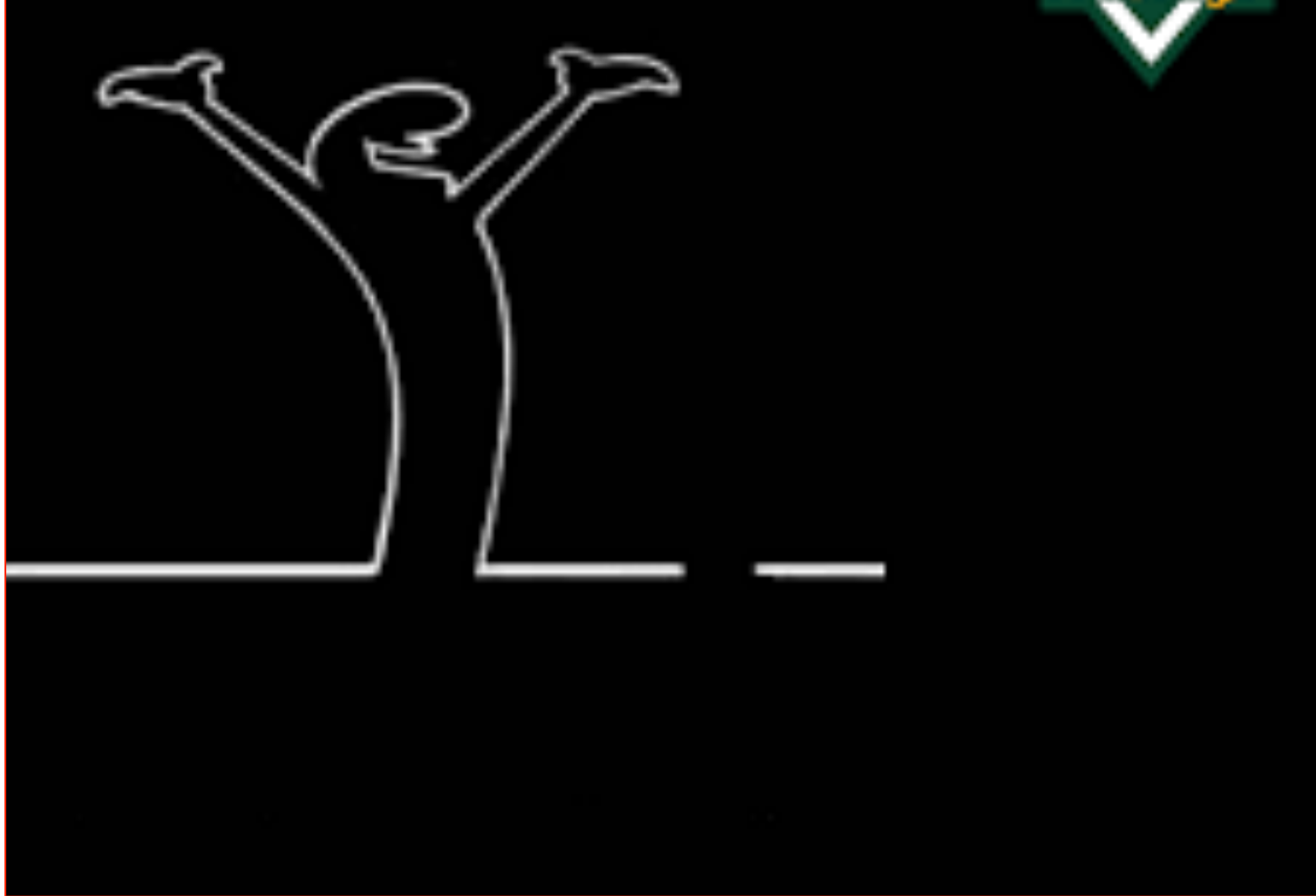
ÖYKÜ-2

- Seyahat , çevrede benzer hastalık olması
- **Anal temas** (HSV, CT, NG, Shigella, Amip)
- Su kaynaklarına (havuz, göl, dere) temas
- Laktoz intoleransı (yiyecek ilişkisi)
- **ART** (PI/r, INSTI, NRTI)
- Antibiyotik kullanımı (Önceki 8-12 haftada)

FM

- Ateş (MAC, CMV gibi fırsatçı enf, lenfoma),
- Kan basıncı, nabız (volüm kaybı)
- Deri turgoru ve mukozal kuruluk (dehidratasyon varlığı)
- Abdomen; palpasyon ile hassasiyet ...kolit,
- HSM...MAC, TB, malignite
- Rektal muayene; STD bulguları

(kanama...CMV, HSV,malignite
hassasiyet...CT, NG
kitle.....)



TEŞEKKÜRLER