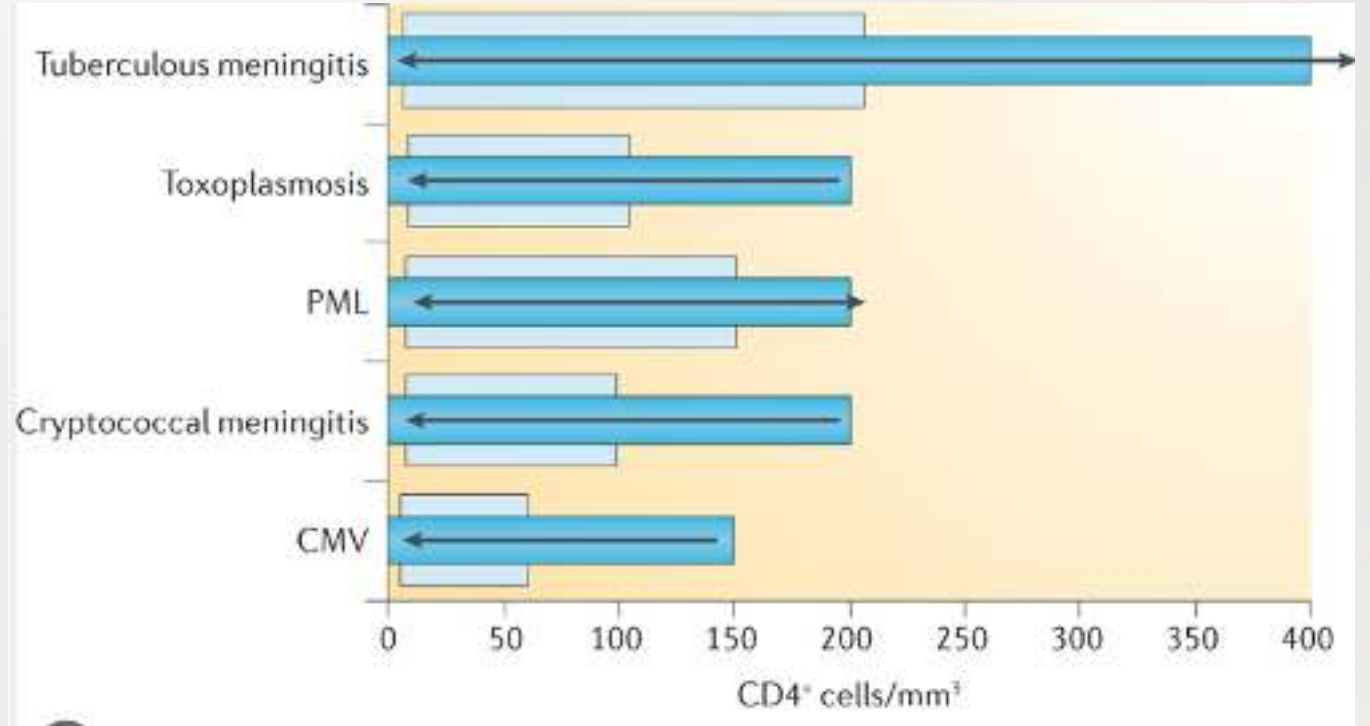


HIV ve Fırsatçı Enfeksiyonlar

Dr. L. Nilsun Altunal

HIV ve Fırsatçı Enfeksiyonlar



Olgu

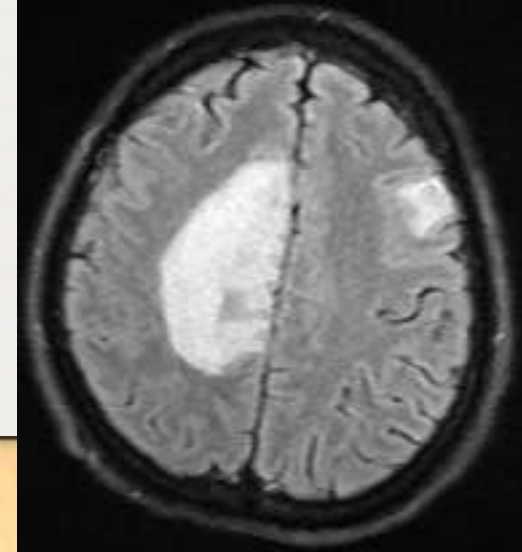
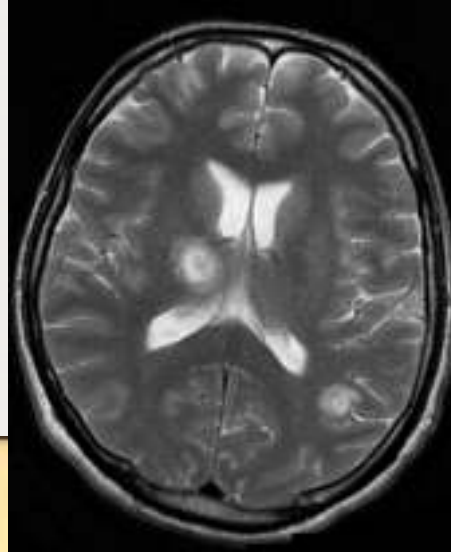
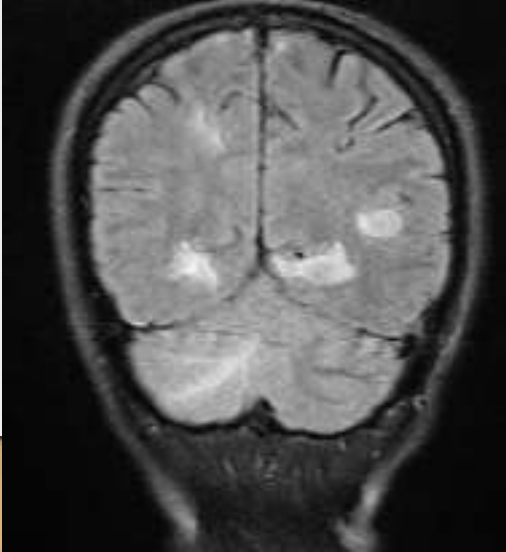
- 49 yaş, erkek
- Bulantı, baş ağrısı, dengesizlik → Acile başvuruyor
- 3 hafta önce geçirilmiş trafik kazası öyküsü mevcut
- Kraniyal BT'de bilateral multipl hipodens lezyonlar (**hematom rezolüsyonu?**)
- Gözlem amacıyla beyin cerrahisi servisine yatırılmış

- Bilinç açık, koopere, oryante
- Alt ekstremitelerde kas gücü 2/5
- Diğer sistem muayeneleri doğal

- Özgeçmiş:
 - Motokurye
 - Bekar
 - 3 yıl önce sifiliz tedavi öyküsü
- Soygeçmiş: Özellik yok

Olgu-Radyoloji

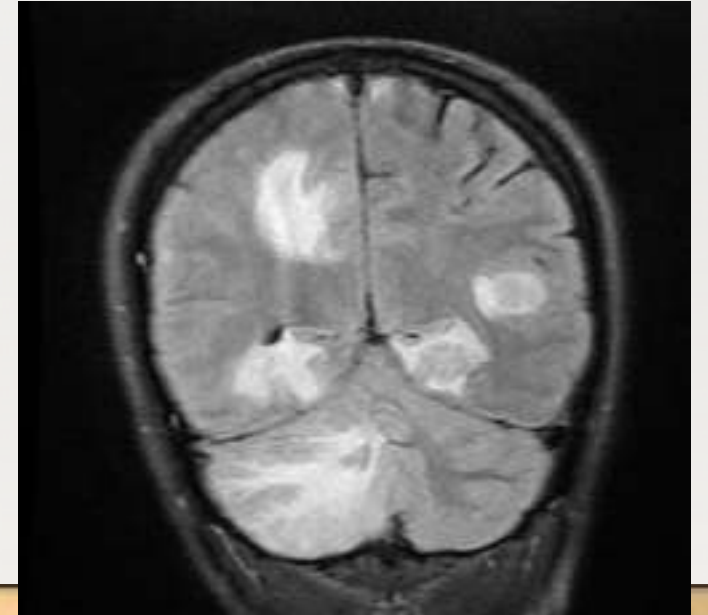
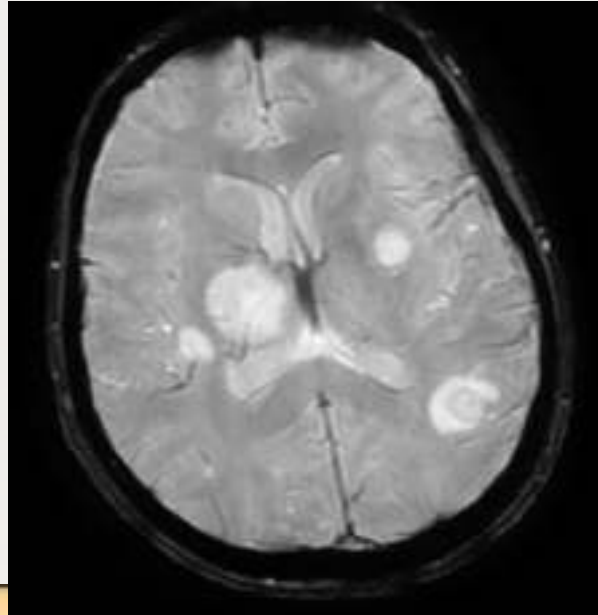
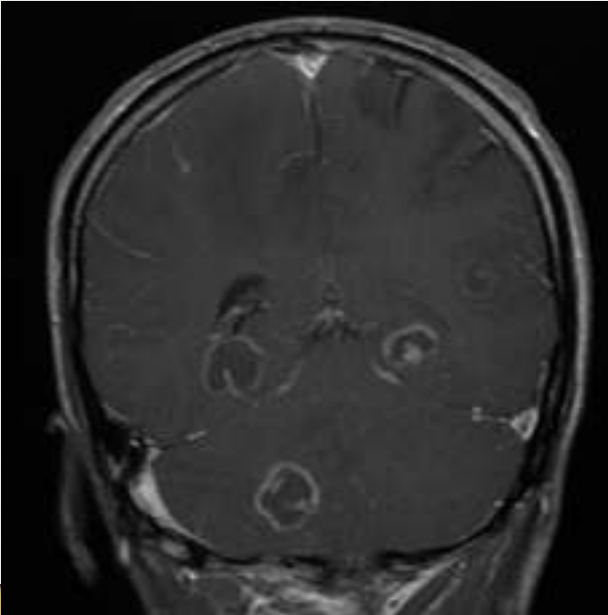
- Kontrastlı kraniyal MR:
 - Sol oksipital 19x12 mm, sağ oksipital 18x17 mm, sağda bazal ganglionda 11x9, orta hatta korpus kallozum superiorunda lobüle konturlu 25x22 mm sol frontal bölgede kortikal yerleşimli 6x9 mm, etrafında yoğun ödem, sol frontal bölgede 5x4 mm yoğun kontrast tutan, multiple kitlesel lezyonlar. Görünüm **multiple metastatik kitleler** lehine yorumlanmıştır.



Anti-HIV pozitif

Olgu-Radyoloji

- **Spektroskopi MR'da periferik düzensiz halkasal tarzda kontrastlanan T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen hiperintens, perilezyonel ödemin izlendiği multiple lezyonlar**



Olgu

- Anamnez derinleştirildi
Kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik
Korunmasız ilişki

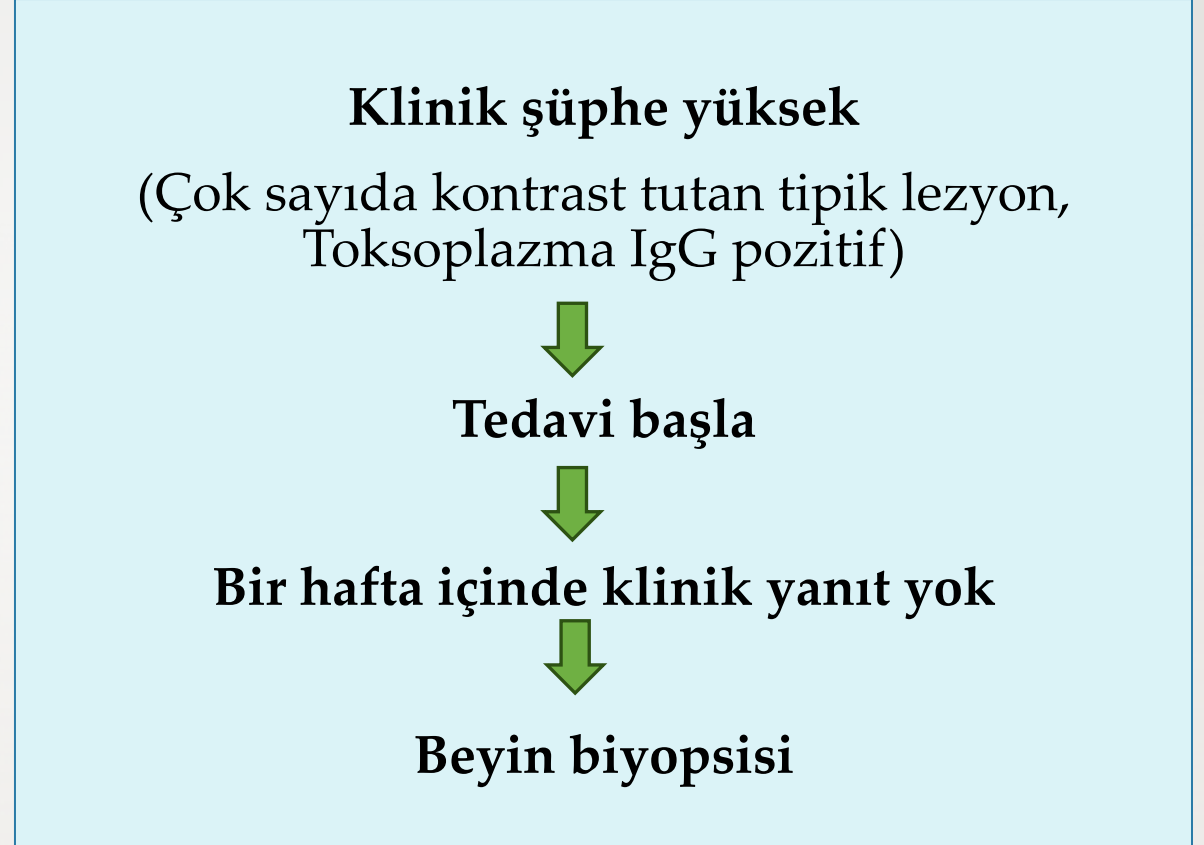
HIV RNA	1.735.915 kopya/ml
CD4	28 hücre/mm ³
CD4 %	1.8
CD4/CD8	0.04

Serebral
toksoplazmoz

HBs Ag: (-)	VZV Ig G: (+)
Anti HBs: (-)	Toxo Ig G (+)
Anti Hbc Ig G: (-)	VDRL: (+)
Anti HCV: (-)	TPHA: (+)
Anti HAV Ig G:(+)	RPR: 1/1
CMV Ig G:(+)	VZV IgG: (+)

Kraniyal MR:
Halkasal tarzda kontrastlanan
çok sayıda lezyon

Tedaviden tanıya



EACS 2024,

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, 2023

HIV/AIDS TANI İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI sürüm 3 |

Toksoplazma Ensefaliti

- Etken protozoon *Toksoplasma gondii*
- Bulaşma yolları:
 - En sık doku kistlerini içeren çiğ ya da az pişmiş etler
 - İnfekte kedilerin dışkısıyla atılan ookistlerin, kontamine el, su ve besinlerle
- Çoğunlukla dokulardaki latent toksoplazma kistlerinin reaktivasyonu
- Akut enfeksiyon nadir
- CD4 T lenfosit > 200 hücre/mm³ olan bireylerde nadir
- CD4 T lenfosit < 50 hücre/mm³ olan bireyler yüksek riskli!!!

Toksoplazma

Toksoplazma antikor pozitifliği prevalansı değişken;

- ABD'de %11 Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'daki ülkelerde %50-80

Mathews WC. *Arch Pathol Lab Med.* Aug 1994;118(8):807-810.

Jones JL. *Am J Trop Med Hyg.* Sep 2007;77(3):405-410.

- Türkiye'de bu oran % 11-%66 arasında değişmektedir

Fazh, A. Türkiye Parazitoloji Dergisi, Sayı 2. Cilt IV, 1981, ss. 9-17.

Kuman, H.A. Türkiye Parazitoloji Dergisi, Sayı : 2, Cilt XI, 1987. ss. 49- 53.

Toksoplazma Ensefaliti

- HIV ile yařayan bireylerde en sık klinik → **Ensefalit**
 - ✓ Başağrısı, ateş, motor güçsüzlük, konfüzyon .
- Başka bulgu olmadan baş ağrısı, psikiyatrik bozukluk, nöbet
- FM fokal nörolojik anormallikler tedavi edilmeyen olgularda → Nöbet, stupor, koma → Ölüm
- Koryoretinit veya pnömoni ile birlikte olabilir (nadir)

Ateřin eşlik ettiği
başağrısı şüphe
uyandırmalı

Toksoplazma-Radyoloji

BT veya MR (MR daha duyarlı)

- Kortekste **gri** cevherde ya da bazal gangliyonlarda sıklıkla ödemin eşlik ettiği, **kontrast tutan tipik halka şeklinde** çok sayıda lezyonun görülmesi tipik
- Tek bir lezyon veya lezyon olmaksızın diffüz ensefalit bulgusu olabilir

Gray F., J Neurol. Jul 1989;236(5):273-277

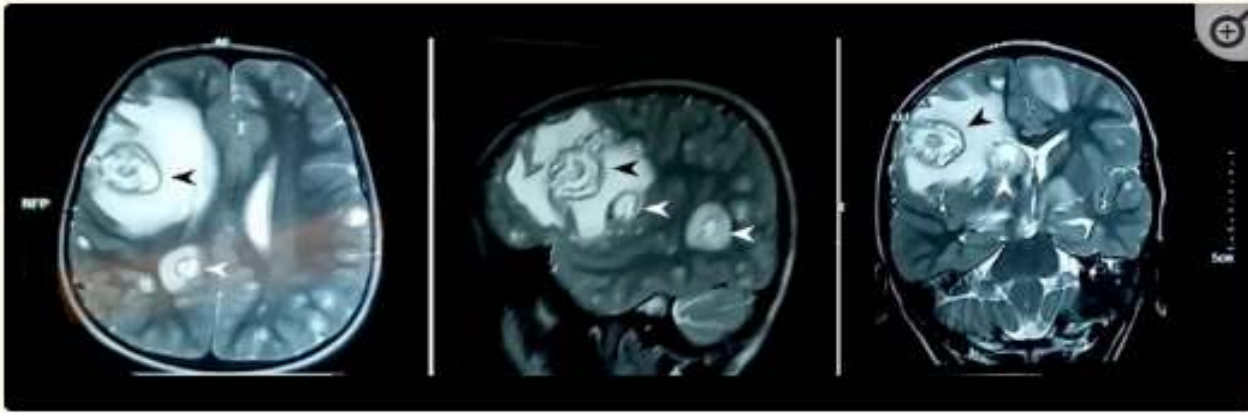


Figure 1.

T2-weighted axial, sagittal, and coronal images are showing diffuse intra-axial brain lesions with the characteristic concentric target sign (arrows).

Kontrastsız
kranial MR

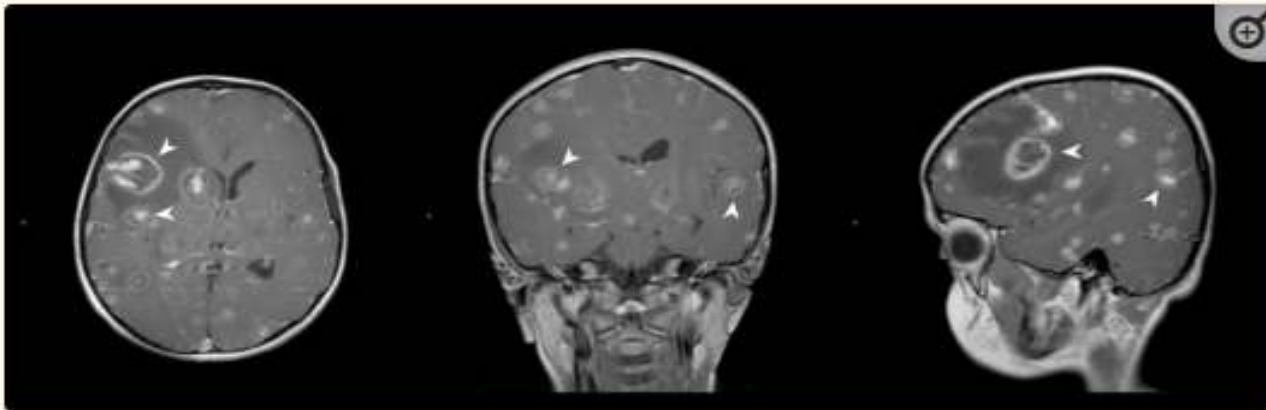


Figure 2.

Post-gadolinium T1-weighted axial, sagittal, and coronal scans are showing diffuse intra-axial brain lesions with the characteristic eccentric target sign (arrows).

Kontrastlı
kranial MR

Toksoplazma Ensefaliti-Tanı

- HIV pozitif hastaların neredeyse hepsinde Toksoplazma IgG pozitif
- Toksoplazma IgM antikor genellikle negatif
- Anti-Toksoplazma IgG negatifliği tanıdan uzaklaştırır (Kesin dışlamaz)

Toksoplazma Ensefaliti-Tanı

Klinik bulgular



Radyolojide tek/çok kitle lezyon



Dokuda Toksoplazma tespiti (beyin biyopsisi)

(Hematoksilen ve eozin boyama;
immunoperoksidaz boyama ile duyarlılık artar)

veya

LP: BOS Toksoplazma PCR

(Duyarlılık %96-100, Özgüllük %50)

Toksoplazma Ensefaliti

Tedavi



Tedavi
Sekonder Profilaksi
Primer Profilaksi

Primer Tedavi	Doz
Primetamin +	İlk gün 200 mg PO, sonra ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO
Sülfadiazin +	≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün IV/PO < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün IV/PO
Folinik asit	1x10-15 mg/gün PO
Alternatif Tedavi	
Primetamin + folinik asit + <u>Klindamisin</u>	4 x 600-900 mg/gün IV/PO
Primetamin + folinik asit + <u>Atovakon</u>	1500 mg 2x1 PO
Primetamin + folinik asit <u>Azitromisin</u>	1 x 900-1200 mg/gün PO
Sülfadiazin + Atovakon	
TMP-SMX	(TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg) 2x1 IV/PO

Primer tedavi:
TMP-SMX

EACS Guidelines 12.0

Toksoplazma-Tedavi



Nöbet geçiren olgularda antikonvülzan



KIBAS → Deksametazon



Kontrol MR en erken 2 hf sonra
4.haftada lezyonlarda belirgin gerileme

2 hafta içinde klinik ve radyolojik iyileşme olmayan olgularda tanıdan uzaklaşılır

Tedavi Süresi

- TMP/SMX sekonder profilaksidede çok etkili olmamasına rağmen kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilir
- Profilaksi kesilmeden önce MR kontrolü® yapılmalı
- MR'da lezyon → CD4 T lenfosit ≥ 200 hücre/mm³ bile olsa nüoks gözlenebilir → lezyon kaybolana kadar profilaksiye devam edilebilir.

2 hafta içinde klinik ve radyolojik yanıt:
TEDAVİ BAŞARISI

Tedavi süresi **en az 6 hafta** (uzatılabilir)

Sekonder profilaksi

6 aydır

CD4 > 200 hücre/mm³ ve
HIV RNA negatif

Profilaksi kesilebilir

Sekonder profilaksi / idame tedavisi

Tercih edilen rejim	Alternatif rejim
Primetamin 25-50 mg/gün PO + sülfadiazin 2000-4000 mg/gün PO + folinik asit 10-15 mg/gün PO	Klindamisin 600 mg 3x1 PO + Primetamin 25-50 mg/gün PO + folinik asit 10-15 mg/gün PO
	TMP-SMX 800/160 mg 2x1 PO
	Klindamisin 600 mg 3x1 PO (PCP için ek profilaksi gerekli) + Primetamin 25-50 mg/gün PO + folinik asit 10-15 mg/gün PO
	Atovakon 750-1500 mg 2x1 PO + Primetamin 25-50 mg/gün PO + folinik asit 10-15 mg/gün PO
	Atovakon 750-1500 mg 2x1 PO

Tedavi yan etkileri

- **Primetamin:** Döküntü, bulantı, kemik iliği baskılanması
- **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, baş ağrısı, hiperglisemi, ateş

ART başlama zamanı?

Net bir veri olmamakla beraber

2-3 hafta içinde başlanabilir (CIII)

Erken başlanan olgularda geç başlananlara göre ölüm ve AIDS progresyonda azalma

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, 2023

Toksoplazma için tedaviye başladıktan sonraki 2 hafta içinde mümkün olan en kısa sürede

EACS Guidelines 12.0

IRIS nadir (yaklaşık %5)

Lezyonlarda paradoksal büyüme, ödemde artış olabilir
Steroid dozu artırılır, tedaviye devam edilir

Olgu

Serebral toksoplazmoz
TMP/SXT 2 X 5/25 mg/kg IV

Konvülsiyon
Levetirasetam

- MR'da ödem
- Deksametazon

- Tedavinin 16. günü:
Döküntü
Oral kandidiyazis için flukonazol 1x200mg IV
- Tedavinin 18. günü:
ALT:191, AST:131,ALP:59,LDH:323
- Tedavinin 20. günü:
TMP-SMX 800/160 mg 1x1+ klindamisin 2x600mg IV'e geçiliyor
Flukonazol kesiliyor
Kontrol MR: Lezyonlarda küçülme
- Tedavinin 24. günü karaciğer enzimleri gerileyen hastaya biktgravir+ tenofovir alafenamid+ emtrisitabin başlandı.
- Serebral toksoplazmoz tedavisi 6 haftaya tamamlandı. Sekonder profilaksiye geçildi.
- CD4<200 olması nedeniyle sekonder profilaksi ile takibe devam edilmekte

Toksoplazma IgG

Pozitif veya
Negatif

Negatif

Eğitim

CD4 <200 hücre/mm³ veya
<%14 veya **tekrarlayan oral
kandidiyazis** veya
immunsupresyon

Profilaksi başla

CD4 >100 hücre/mm³ ve HIV
RNA 3 ay süreyle saptanamaz
veya
3 ay süre ile CD4 >200 hücre/mm³

Profilaksi kesilebilir

Toksoplazma

**Primer
Profilaksi**

İmmunsupresyon:

- 20 mg/gün prednison > 2hf
- Kemoterapi
- Biyolojik ajan (rituximab vs)

Primer profilaksi

İLK SEÇENEK

- Trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SX)
- 800/160X3/hafta PO
- 400/80mg/gün PO
- 800/160mg/gün PO

ALTERNATİF

- Dapson 200 mg/hafta PO+ (primetamin 75 mg/hafta PO + folinik asit 25-30 mg/hafta PO)
- Atovakon 1500 mg/gün PO (Gıdalarla)
- Atovakon 1500 mg/gün PO + primetamin 75 mg/hafta PO + folinik asit 25-30 mg/hafta PO

Herniasyonu değerlendir
(FM, MR, BT)

Herniasyon yok

LP güvenle ve 48 saat
içinde yapılabilecek mi?

Evet

Hayır

Herniasyon
var

Steroid
Dekompresyon
cerrahi
Beyin biyopsisi

LP yap

- Hücre sayımı, protein, glukoz
- Bakteriyel ve fungal gram boyama kültür
- Sitoloji, flow sitometri
- Kriptokok antijen
- T. gondii* PCR
- JC virüs PCR
- EBV PCR
- TB risk faktörü varsa ARB, NAAT, kültür

Tedavi et

Eş zamanlı
HIV RNA, CD4
Sifiliz
Serum kriptokok antijeni
Tokso plazma serolojisi
Bakteriyel fungal kan
kültür

LP yapılamamış veya
LP sonucu tanıya
ulaşılamamış hastalarda

Toksoplazma ensefaliti için yüksek şüphe:

- Semptomların başlangıcından önceki 12 hafta boyunca toksoplazmoza karşı profilaksi almamak
- Radyoloji *T. gondii* uyumlu (multipl halka benzeri lezyonlar vs)

Yoksa
Beyin biyopsisi

Varsa
Toksoplazma
ensefaliti ampirik
tedavi

2 hafta içinde
yanıt var
Tedaviye devam

2 hafta içinde
klinik yanıt yok
Beyin biyopsisi

Table 2 The most common HIV-related CNS diseases classified by the MRI patterns

From: MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice

MRI pattern	CNS disease
Diffuse and bilateral	HIV encephalopathy
Focal brain lesions	CNS Toxoplasmosis (CNS-Toxo)
	Primary central nervous system lymphoma (PCNSL)
	Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
Meningitis/meningoencephalitis	CNS-Cryptococcosis (CNS-Crypt)
	CNS-Tuberculosis (CNS-TB)
Others	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)
	HIV-related cerebral infarction

CNS central nervous system, HIV human immunodeficiency virus, MRI magnetic resonance imaging

Sakai, M., Higashi, M., Fujiwara, T. *et al.* MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol* 39, 1023–1038 (2021).

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

- Bir polyoma virüsü® olan **JC virüsün** reaktivasyonu
- Özellikle CD4<100-200 hücre/mm³ olan olgularda (ART altında olan hastalarda da görülebilir)
- Sinsi başlayıp ilerleyici fokal nörolojik bulgular
- Beyaz cevherde fokal demiyelizan lezyonlarla ile karakterize
- Etkin ART ile birlikte insidans azaldı

PML-Klinik

- Genellikle **tek** lezyon olarak başlar
- Tutulan beyin bölgesinde göre farklı klinik
- **Başı ağrısı ve ateş karakteristik değil** (Varsa alternatif tanı düşün)
- **Nöbet nadir (%18)**
 - ✓ **Oksipital:** Hemianopsi
 - ✓ **Frontal ve pariyetal:** Afazi, hemiparezi ve duyuşal kusurlar
 - ✓ **Serebellar pedinküller ve derin beyaz cevher:** Dismetri, ataksi
- **Haftalar içinde** progresyon
 - Santral toksoplazmoz ve SSS primer lenfomasından farklı. (Bu hastalıklarda ilerleme saatler günler içinde)

Spinal tutulum nadir

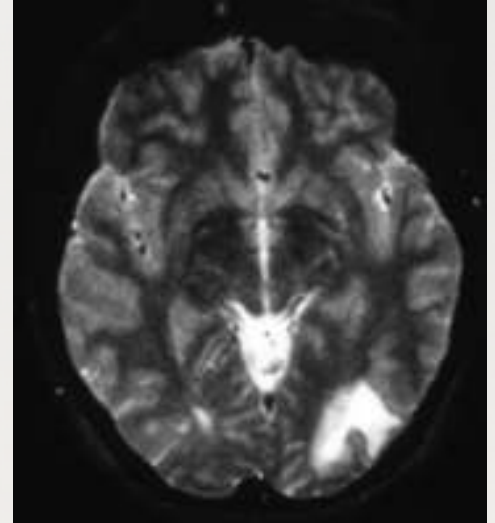
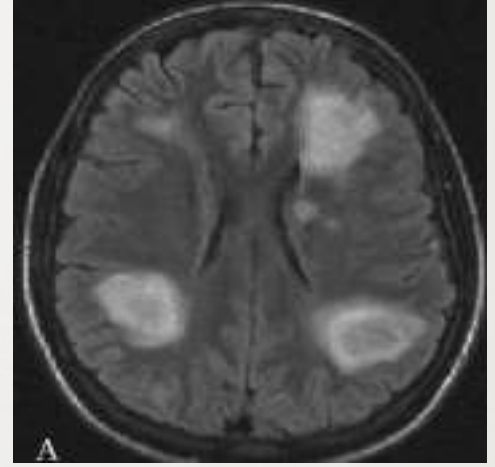
Optik sinirler tutulmaz !!!

PML-Tanı

- Genellikle pariyetooksipital **beyaz cevher** tutulumu
- Genellikle **asimetrik, kontrast tutmaz, homojen lezyonlar** (%10-15 kontrast tutulumu)
- **Kitle etkisi YOK**



Lenfoma, toksoplazmozdan ayrımında önemli



PML-Tanı

- BOS:
 - Normal veya protein hafif artmış
 - Bazen BOS pleositoz (<20 hücre/mm³)
- BOS'ta JCV PCR duyarlılık %74-93, özgüllük %92-99
- Histopatolojik tanı:
 - Beyin biyopsi

Kesin Tanı:

Uyumlu klinik-radyolojik tablo ile birlikte BOS'da JCV-DNA pozitifliği veya tipik histolojik bulgular

Olası Tanı:

Uyumlu klinik-radyolojik tablo (BOS'ta JCV-DNA negatif veya yapılmadıysa)
Plazmadaki JCV-DNA pozitifliği (özellikle BOS'da bakılmadıysa)

PML-Tedavi

- Spesifik tedavisi yoktur
- ART almıyorsa başlanmalı
- INSTI ilk tercih
 - Hızlı immünrekonstrüksiyon
 - IRIS açısından dikkatli olunmalı

Sitomegalovirüs (CMV)

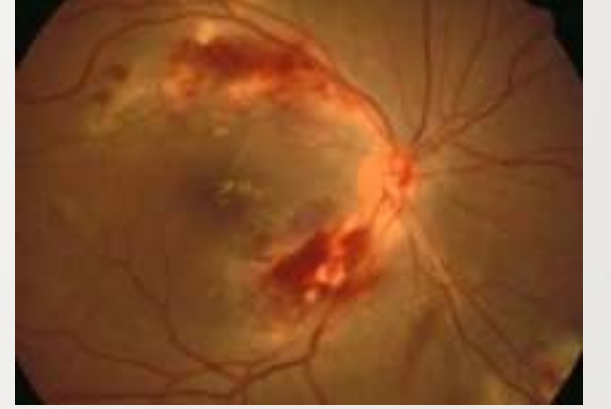
- Herpes ailesinden çift sarmallı DNA virüsü
- Ciddi immunsupresyonu olan HIV pozitif bireylerde dissemine veya lokal organ tutulumu
- Çoğunlukla seroloji pozitif → Latent enfeksiyonun aktivasyonu
- Organ tutulumu tipik olarak;
 - ✓ **CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³**
 - ✓ ART almayan veya
 - ✓ ART başarısızlığı olan bireylerde
- Diğer risk faktörleri;
 - ✓ HIV RNA ve CMV virüs kopya sayısının fazla olması
 - ✓ Daha önce geçirilmiş fırsatçı enfeksiyonlar

CMV-Klinik tablo

- **En sık:**
 - **Retinit**
- **Daha az sıklıkla:**
 - Kolit
 - Pnömoni
 - Nörolojik tutulum
 - Özefajit

CMV-Retinit

- ART'ler ile birlikte %95 azaldı
 - Öncesi HIV hastalarının %30'unda görülüyordu
- Hastaların çoğunluğunda tek taraflı tutulum → Bilateral tutulumla ilerleyebilir
- Asemptomatik veya uçuşmalar, skotom veya periferik görme alanı defektleri



Karakteristik oftalmolojik bulgular:

Retinal hemorajiyle birlikte olan veya olmayan atılmış pamuk görünümünde, sarı-beyaz retinal lezyonlar (uydu lezyonları)

CMV-Nörolojik tutulum

Ensefalit → Demans benzeri tabloya eşlik eden konfüzyon + deliryum + fokal nörolojik anormallikler (ateş +/-)

- **Ventriküloensefalit** → Akut başlangıçlı, fokal nörolojik bulgular, nistagmus, konfüzyon, kraniyal sinir felçleri (çoğunlukla periventriküler tutulum) → hızla ölüm
- BT /MR → Periventriküler tutulum !!
- BOS → Lenfositik pleositoz
Düşük/normal glikoz
Normal/yüksek protein seviyeleri görülür

Ancak normal BOS bulguları CMV ensefalitini dışlamaz!!!

CMV- Nörolojik tutulum

- **Myelit** → Alt ekstremitelerde güçsüzlüğü , hiperaktif refleksler
- **Poliradikülopati** → Alt ekstremitelerde güç azalması ve reflekslerin azalması, bazen üriner retansiyon
- **Periferik nöropati**
- Nörolojik tutulum varsa retinit için oftalmolojik değerlendirme gerekli

CMV-Klinik

- **Kolit:**

- Hastaların %5-10'unda görülür.
- Kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal ve beslenme bozukluğu
- Kolonda, özellikle çekumda perforasyon ve akut batın

- **Özefajit:**

- Daha nadir
- Yutma güçlüğü, bulantı ve epigastrik veya retrosternal rahatsızlık

- **Pnömoni:**

- Çok nadir
- Klinik ve radyolojik bulgular (diffüz pulmoner interstisyel infiltrasyon)
- Akciğer dokusunda veya sitolojide multiple CMV inklüzyon cisimciklerinin tanımlanması ve bir başka patojenin olmaması

CMV-Tanı

- **CMV retinit** → oftalmoskopik muayene → karakteristik retinal lezyonların görülmesi ile (%96PPV)
- Aköz sıvıda CMV PCR pozitifliği eşlik etmesi tanıyı destekler, negatifliği dışlamaz

Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the

National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. Clinical Infectious Diseases. 2010;50(11):1439-1447

CMV-Tanı

- **CMV nörolojik tutulum → Klinik bulgular + BOS veya beyin dokusunda PCR pozitifliği tanıyı kuvvetle düşündürür** (yüksek sensitivite ve spesifite)
 - ✓ Plazma CMV PCR, CMV antijen veya viral kültür önerilmez; pozitifliği tanıyı desteklemez, negatifliği tanıdan uzaklaştırmaz
 - ✓ Plazma CMV PCR titresi takipte önerilmez.
 - ✓ CMV IgG pozitifliği tanıyı desteklemez, negatifliği tanıdan uzaklaştırabilir

Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004;363(9427):2116-2121. A

Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1996;23(1):76-81.



CMV-Tedavi

- CMV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabilen etkin ilaçlar
 - Valgansiklovir oral (YE: Anemi, nütropeni, trombositopeni, bulantı, ishal, nefrotoksisite)
 - Gansiklovir IV (YE: Valgansiklovir ile benzer)
 - Foscarnet IV (YE: nefrotoksisite, elektrolit bozukluğu, nöbet)
 - Sidofovir IV (YE: Dozla ilişkili nefrotoksisite, nütropeni, üveit, hipotoni)

CMV Retiniti Tedavi

- **Görmeyi tehdit eden ani lezyonlar**
- **Tercih edilen başlangıç tedavisi:**
 - Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün
 - Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün veya
 - Valgansiklovir 2x900 mg, PO, 14-21 gün, ar
- Bu tedavilerle birlikte veya tek başına: Gansiklovir (5 mg/enjeksiyon) veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonu. Lezyon inaktif olana dek haftalık tekrarlanır

Alternatif Başlangıç Tedavi:

- Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 90-120 mg/kg/gün, IV veya
- Sidofovir** 5 mg/kg/hafta, IV, 2 hafta, ardından iki haftada bir 5 mg/kg, IV, ilaçtan önce ve sonra izotonik sıvı ile hidrasyon ve ilaç dozundan 3 saat önce probenesit 2 gr, PO ve ilaç dozundan 2 saat sonra probenesit 1 gr, PO ve ilaç dozundan 8 saat sonra probenesit 1 gr, PO (toplam 4 gr) verilmeli (sülfa alerjisi olan hastalarda sidofovir rejiminden kaçınmak gereklidir, çünkü probenesit ile çapraz hipersensitivite görülebilir)

CMV Retiniti Tedavi

- Periferik lezyonlar:
 - Valgansiklovir 2x 900 mg, PO, 14-21 gün, ardından ART ile bağışıklık düzelene kadar ilk 3-6 ay boyunca günde bir kez 900 mg
- İdame tedavi
 - CMV tedavisi en az 3-6 ay sürdürülür ve lezyonlar inaktif hale gelinceye ve CD4 T lenfosit sayısı 3-6 ay boyunca >100 hücre/mm³ düzeyinde sabitleninceye devam edilir
 - Oftalmolojik konsültasyondan sonra, CD4 T lenfosit sayısına, lezyonun yerine, diğer gözün durumuna göre idame tedavisinin kesilmesine karar verilir;
 - Daha sonra 3 ayda bir oftalmolojik kontrollerin yapılması önerilir.

CMV-Tedavi

CMV Özefajiti veya Koliti	
Tercih edilen tedavi	Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV; hasta oral tedaviyi tolere edebildiği zaman valgansiklovir 2 x 900 mg/gün, PO tedavisine geçilebilir.
Alternatif tedavi	Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV; sadece gansiklovir toksisitesi gelişen veya gansiklovir direnci gelişen hastalarda kullanılmalıdır, veya Semptomlar oral emilimi etkileyecek kadar ciddi değilse oral valgansiklovir kullanılabilir, veya Hafif vakalarda ART gecikmeden başlanacaksa CMV tedavisi verilmeyebilir.
Tedavi süresi	21-42 gün veya belirti ve bulgular düzelineye dek. İdame tedavisi gerekli değildir, relaps olursa düşünülebilir.
İdame tedavisi	Gastrointestinal tutulumda idame tedavisi önerilmez, relaps olursa düşünülebilir.

CMV-Tedavi

Kanıtlanmış CMV Pnömonisi

- » Dozlar CMV retinitindeki gibidir
- » HIV hastalarında CMV pnömonisi deneyimi kısıtlıdır; IV gansiklovir veya IV foskarnet kullanılabilir.
- » Oral valgansiklovirin etkinliği değerlendirilmemiştir.
- » Optimal tedavi süresi değerlendirilmemiştir.

CMV'nin Nörolojik Hastalığı

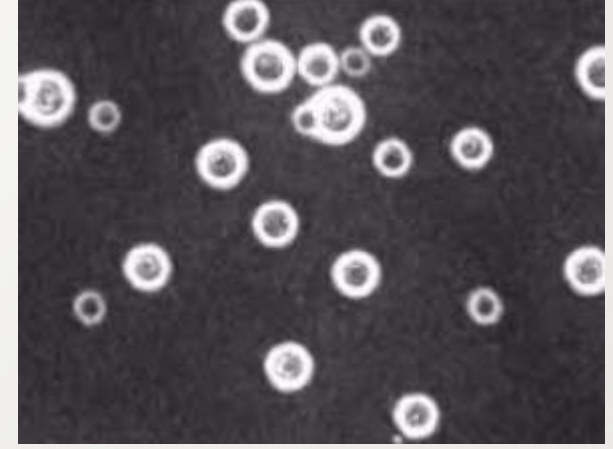
- » Dozlar CMV retinitindeki gibidir.
- » Tedavi acilen başlanmalıdır.
- » IV gansiklovir ile IV foskarnetin kombinasyonu maksimum cevap için önerilmektedir.
- » Optimal tedavi süresi değerlendirilmemiştir.
- » Oral valgansiklovirin etkinliği değerlendirilmemiştir.
- » Viral süpresyonu ve immün cevabı sağlayacak ART'nin başlanması önemlidir.

CMV- ART Ne zaman?

- Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveit gelişmesini önlemek için ART geciktirilebilir.
- CMV tüm uç organ tutulumlarında;
 - CMV için tedavi başlandıktan sonraki 1-2 hafta içinde CMV replikasyonu kontrol altına alınır. ART'nin 2 hafta içinde başlanması önerilmektedir.

Kriptokokoz

- *Cryptococcus neoformans*
- İnvaziv fungal enfeksiyon
- İleri immünyetmezlikte en sık meningoensefalit
- Ateş, iki tarflı yaygın baş ağrısı, konfüzyon, laterji, oküler belirtiler (Oküler felç, papil ödem)
- Etkin ART ile insidansı azalmakta
- Daha az sıklıkla pulmoner ve deri tutulumu
 - Pulmoner tutulum PCP ile
 - Deri tutulumu molluskum kontagiyozum, bazal hücreli karsinom, akne vulgaris ile karışabilir



Kriptokok Menenjitisi- Tanı

- Kesin tanı → kültür
- Kriptokokal polisakkarit antijeni → Lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay yöntemleri

- Açılış basıncı yüksek
- Protein düzeyi yüksek
- Glukoz düzeyi normal veya düşük
- Lenfosit karakterinde pleositoz
- %25-30 olguda BOS normal

BOS'un çini mürekkebi ile boyanması %90'ında pozitif
Siyah zeminde beyaz tomurcuklanmış yapılar

- Kan kültürünün %55'i pozitif
- BOS kültürünün %95'i pozitif

BT: Diffüz atrofi, hidrosefali ve kitle lezyonları (%10) %40'lara varan oranda nonspesifik, normal
MR: Perivasküler bölgede genişleme ,bazal ganglionlarda psödokistler

Kriptokokoz tedavi

İndüksiyon tedavisi:
Flusitozin yoksa
flukonazol 800mg/gün

İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* veya Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün veya Amfoterisin B lipit kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün*
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta) Duyarlılık testlerine göre	Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO veya Posakonazol 200 mg 4x1 PO veya Flukonazol 800-1200 mg/gün PO
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO veya Itrakonazol PO 400 mg/gün veya Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV

Baskılama Tedavisi:
CD4 >100 hücre/ μ L ve
3 ay boyunca HIV
RNA saptanamıyorsa

Kriptokokoz tedavi

- Kaynakları sınırlı bölgelerde:
 - **Önerilen indüksiyon** tedavisi:
 - Tek doz liposomal amfoterisin B 10 mg/kg IV + flusitozin 100mg/kg/gün+ flukonazol 1200 mg/gün
 - **Alternatif indüksiyon** tedavisi:
 - 1-Bir haftalık amfoterisin B + flusitozin ardından bir hafta flukonazol 1200 mg/gün
 - 2-İki haftalık flukonazol 1200 mg/gün+ flusitozin

Kriptokok Meningenjiti- Tedavi

- Artan kafa içi basıncı varsa → Tekrarlanan LP veya BOS Őantları uygulanmalı
Saękalım ile ilişkili
- Açma basıncı < 20 cm H₂ olana kadar LP tekrarlanır
- Kortikosteroidler etkisiz ve kontraendike

Kriptokokoz-IRIS

- Paradoksal IRIS'i önlemek için:
 - Tedaviye amfoterisin B+flusitozin ile başla
 - ART başlangıcını 4-6 hafta ertele
- Maskesi düşen IRIS'i önlemek için
 - Yeni HIV tanısı alan veya tedavi altında CD4 < 100 hücre/mm³ olanlarda serum kriptokok antijenine bak
 - Pozitif ise menenjit ekarte et
 - Preempitif tedavi ver

Kriptokokoz- Preempitif Tedavi

- Pozitif kriptokokal serum antijeni
 - Asemptomatik birey
 - CD4 < 100 hücre/ μ L
 - Kriptokokal menenjit, pulmoner veya diğer sistem enfeksiyonu dışlandı ise

Flukonazol:
1x800 mg 2 hafta
1x400 mg 8 hafta

Pneumocystis jirovecii pn6monisi (PCP)

- *Pneumocystis jirovecii* → firsatçı patojen
- Yeni gelişen enfeksiyon veya reaktivasyon
- PCP profilaksi ve ART 6ncesi AIDS hastalarında %70-80
- PCP gelişen hastaların %90'ı **CD4<200** hücre/mm³
- Diğer risk fakt6rleri:

CD4 <%14
Tekrarlayan oral kandidiyazis
Tekrarlayan pn6moni
Daha 6nce PCP atađı
İstemsiz kilo kaybı
Yüksek HIV RNA

- Ribozomal RNA analizine g6re fungus
 - Mantar besiyerinde 6remez
 - Anti-protozoan tedaviye duyarlı
 - Anti-fungal ilaçlara duyarlı değil
 - H6cre duvarı ergosterol içermez, kolesterol içerir

PCP klinik

- Subakut başlangıçlı

Non-produktif **öksürük** (%95), **ateş** (%80), **dispne** (%95).

(%20 hasta asemptomatik)

- AC grafisinde günler haftalar içinde kötüleşme
- Oral kandidiyazis ile birlikteliği sık
- Eforla artan nefes darlığı

- **Hipoksemi** en belirgin laboratuvar özelliği
- LDH >500 mg/dL (%90 hastada mevcut)
- Artmış **1-3-beta-D-glukan**

PCP-Radyoloji

- En yaygın görülen **bilateral, simetrik, interstisyel** veya alveolar infiltrasyon
- Kelebek patern ve buzlu cam tipik bulgu (Perihiler veya orta bölgede)
- Erken dönemde AC grafisi normal olabilir
- Plevral efüzyon ve hemoptizi beklenmez
- **Atipik tutulum olabilir**
 - Nödü, asimetrik tutulum, kist, üst lob tutulumu
 - Spontan pnömotoraks → HIV'de PCP şüphesi
- %13-18 hastada akciğerde eşlik eden tüberküloz, Kaposi sarkomu, bakteriyel pnömoni olabilir



Chest radiograph demonstrating diffuse bilateral infiltrates in a patient with Pneumocystis jirovecii pneumonia.



PCP-Tanı

- **Kesin tanı:** İndüklenmiş balgam, BAL veya dokuda PCP'nin **histopatolojik** olarak gösterilmesi

Diagnostik duyarlılıkları: İndüklenmiş balgam %50-90% ; BAL %90-99; Transbroşiyal biyopsi veya açık akciğer biyopsisi %95-100

- **PCR:** Yüksek sensitivite ve spesifite; fakat kolonizasyon- enfeksiyon ayrımı?
- **1-3-beta-D-glukan:** Spesifik değil. Düşük düzeyde PCP olasılığını azaltır.

- PCR pozitif hasta kolonizasyon? Enfeksiyon? 1-3-Beta glukan faydalı olabilir
- PCR pozitif + 1-3-Beta glukan yüksek: *P.carinii* destekler
- PCR pozitif fakat 1-3-Beta glukan düşük titre: Alternatif tanı

PCP tedavi

Tedavi süresi 21 gün



Önerilen Tedavi	TMP-SMX, 5 mg/kg , 3x1 (TMP için) IV / PO	
	+ prednizolon 40 mg PO 2x1, 5 gün 40 mg PO 1x1, 5 gün 20 mg PO 1x1, 10 gün	PaO2 < 70 mmHg ; alveolar/arterial oksijen gradyenti >35mmHg ise İlk 72 saat içerisinde başlanmalı (Tercihen TMP/SMX'ten 15-30 dak önce)
Orta-ağır PJP Alternatif tedavi	Primakin (30 mg baz) +klindamisin 600-900 mg 3x1, IV/PO	
	veya pentamidin 4 mg/kg (1saat üzeri inf.)	
	+her iki rejim için de +prednizolon	
Hafif - orta seyirli PJP Alternatif tedavi	Primakin (30 mg baz) +klindamisin 600-900 mg 3x1, IV/PO	
	TMP-SMX: 3X 5 mg/kg PO + Dapson: 100 mg/gün PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	Atovakon 2X 750 mg PO	

PCP Sekonder Profilaksi

Primer profilaksi seçimi ile aynı

Toksoplazma pozitif veya negatif	TMP-SMX 80/400 mg PO 160/800 mg PO 3 gün/hf 160/800 mg PO gün/hf	
Toksoplazma serolojisi negatif	Pentamidin 300 mg inhaler /ay	Ekstrapulmoner PCP'yi önlemez
	Dapson 100 mg PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	Atovakon susp 1500 mg	
Toksoplazma serolojisi pozitif	Dapson 200 mg/hafta PO +primetamin 75 mg/hafta PO +folinik asid 25-30 mg/hafta PO	G6PD eksikliğinin kontrolü
	Atovakon susp 750 mg, 2x1 PO +primetamin 75 mg/hafta PO +folinik asid 25-30 mg/hafta PO	

PCP Sekonder profilaksi

- PCP 21 gün tedavi sonrasında sekonder profilaksi
- 3 ay süreyle CD4 >100 hücre/mm³ ve HIV RNA saptanamaz
- Profilaksi kesilir

PCP Primer profilaksi

- * CD4 <200 hücre/mm³ veya <%14
- * Tekrarlayan oral kandidiyaz veya
- * İmmünsupresyon
- Profilaksi başla
- CD4 >100 hücre/mm³ ve 3 ay süreyle HIV RNA saptanamaz
- Profilaksi kesilir

PCP

PCP profilaksisi kesilmesi sonrasında

$CD4 < 100$ hücre/mm³



HIV RNA'dan bağımsız olarak

tekrar PCP profilaksisi başlanır



ART:

- 2 hafta içinde başlanmalı
- Paradoksal IRIS **nadir**

