

AIDS Kliniđi ile Başvuran Hastaya Yaklaşım

Uzm. Dr. Semanur KUZİ
Etlik řehir Hastanesi
14.01.2026, Ankara

TÜRKİYE
EKMUD

2006

TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

Sunum planı

- Genel bilgiler
- AIDS/ileri HIV tanımı
- DSÖ- İleri HIV yönetimi
- Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Tüberküloz
 - Kriptokok
- IRIS
- Profilaksi





Küresel HIV istatistikleri

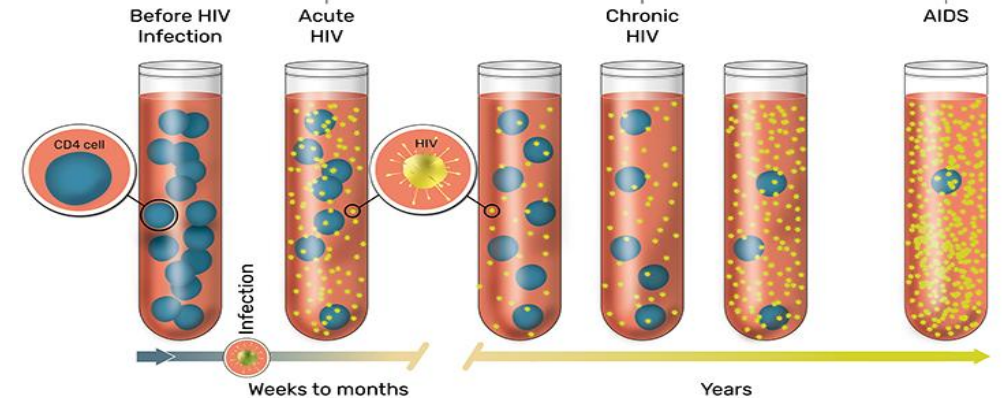
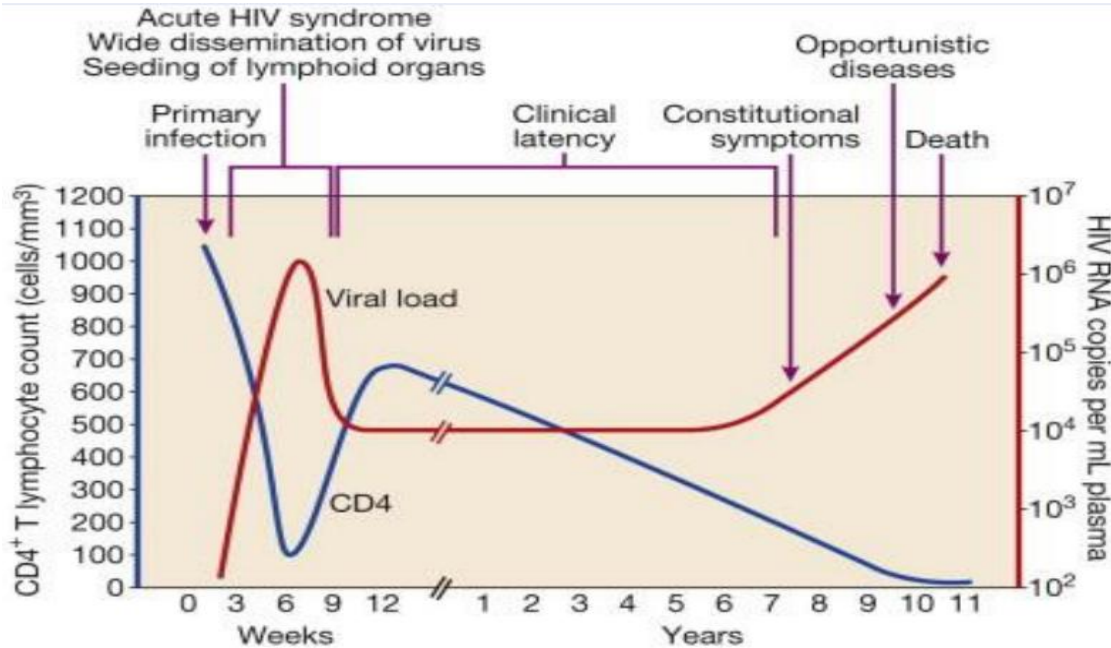
2024 yılında

-
- Dünya genelinde 40,8 milyon kişi HIV ile yaşıyor.
-
- 1,3 milyon kişide HIV ile yeni enfeksiyon
-
- 630.000 kişide AIDS'e bağlı hastalıklardan ölüm

A	Acquired
I	Immune
D	Deficiency
S	Syndrome

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)

- HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki alt tipten oluşur.
- CD4+ T lenfositlerini hedef alan bir retrovirüstür.
- ART almayan HIV ile enfekte bireylerde CD4+ sayısı progresif olarak azalır.



Tedavi edilmeyen olgularda ortalama 8-10 yıl sonra AIDS gelişir.

AIDS tanımı (CDC):

Aşağıdakilerden **EN AZ BİRİNİN** bulunması **AIDS tanısı** için yeterlidir:

1 İmmünolojik Kriter

CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³

VEYA

2 Klinik Kriter

CD4 düzeyinden bağımsız olarak,

AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyon veya malignite varlığı

- Pneumocystis jirovecii pnömonisi, Toksoplazma ensefaliti, özofageal kandidiyaz, CMV retinit, Kaposi sarkomu, invaziv servikal kanser

Tablo 1.1. Centers for Disease Control ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenmesi, 2014		
Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayısı veya oranı
0*	-	-
1	Yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	$200-499/\text{mm}^3$ veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

AIDS

Fırsatçı Enfeksiyonlar

- Bakteriyel
- Viral
- Paraziter
- Fungal
- Neoplazmlar

Tablo 2.8. HIV ile enfekte hastalarda görülen AIDS tanımlayıcı durumlar (test kesinlikle önerilir).

Neoplazmlar	Servikal kanser Non-Hodgkin lenfoma Kaposi sarkomu
Bakteriyel enfeksiyonlar	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmoner veya ekstrapulmoner <i>Mycobacterium avium</i> kompleksi (MAC) veya <i>Mycobacterium kansasii</i> , dissemine veya ekstrapulmoner <i>Mycobacterium</i> , diğer veya tanımlanmamış türleri, dissemine veya ekstrapulmoner Pnömoni, yineleyen (12 ayda 2 veya daha fazla atak) <i>Salmonella</i> septisemisi, yineleyen
Viral enfeksiyonlar	Sitomegalovirüs retiniti Sitomegalovirüs, diğer (karaciğer, dalak, lenf düğümleri hariç) Herpes simpleks, >1 aydır süren ülser(ler)/ bronşit/ pnömoni Progresif multifokal lökoensefalopati
Paraziter enfeksiyonlar	Serebral toksoplazmoz Kriptosporidiyoz diyaresi, >1 ay İzosporiyoz, >1 ay Atipik dissemine layşmanyaz Amerikan tripanozomiyazının reaktivasyonu (meningoensefalit veya miyokardit)
Fungal enfeksiyonlar	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi Kandidiyaz, özofageal Kandidiyaz, bronşiyal/ trakeal/ akciğerler Kriptokokkoz, ekstrapulmoner Histoplazmoz, dissemine/ ekstrapulmoner Koksidiyoidomikoz, dissemine/ ekstrapulmoner Penisilliyoz, dissemine

DSÖ - İleri evre HIV hastalığı tanımı;

- **DSÖ; AIDS yerine «ileri evre HIV hastalığı» (advanced HIV disease) tanımını kullanmakta;**
- CD4 hücre sayısının ≤ 200 hücre/mm³ olması olarak tanımlanır.
- CD4 testinin yapılamadığında, DSÖ klinik evrelemesine göre «Evre 3 ve 4» ileri HIV kabul edilir.



İleri evre HIV;

- İleri evre HIV hastalığı, HIV ile yaşayan kişilerde ölümlerin başlıca nedeni
 - Hastaneye yatan hastaların >%20'sinde mortalite,
 - CD4<100 → mortalite %13 (48. hafta), çoğu ilk ART'nin ilk 4 haftasında
- CD4 testi ile ileri evre HIV hastalığının **zamanında** belirlenmesi önemlidir.

REVIEW

**Global prevalence of advanced HIV disease in healthcare settings:
a rapid review**

Nathan Ford^{1,2,*}, Reshma Kassanjee², Dominik Stelzle¹, Joseph N Jarvis^{3,4}, Omar Sued⁵, Georges Perrin⁶,
Meg Doherty¹ and Ajay Rangaraj¹

*Corresponding author: Nathan Ford, Global HIV, Hepatitis and STIs Programs, World Health Organization, Avenue Appia 20, 1211 Geneva, Switzerland.
(fordn@who.int; nathanpford@gmail.com)

- **01.01.2015- 01.03.2024** arası ileri evre HIV hastalığı oranlarını (CD4 <200)

- Altı DSÖ bölgesi,

- 117 kohort

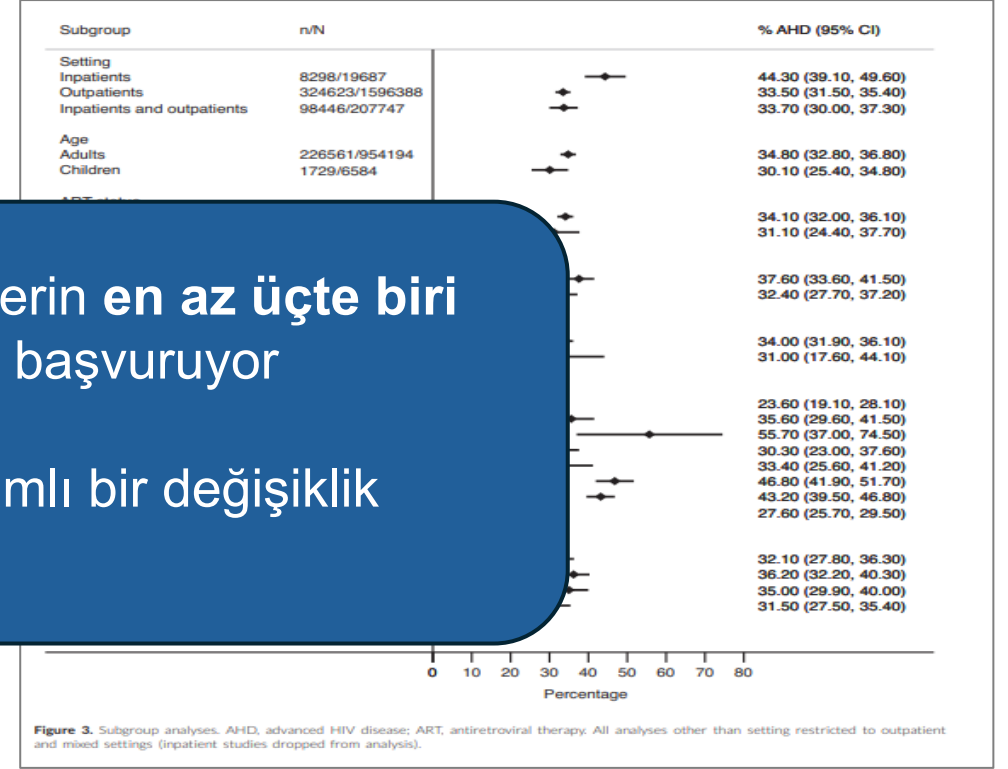
- Çoğu erişkin bir
- Çalışmalarda 20

- İleri evre HIV hastalığı oranı,

- yatan hastalarda %44,3 (%95 GA: 39,1–49,6)
- ayaktan hastalara %33,5 (%95 GA: 31,5–35,4)

Sağlık hizmetine başvuran bireylerin **en az üçte biri** ileri evre HIV hastalığı ile başvuruyor

Bu durumun son yıllarda anlamlı bir değişiklik göstermemiş



Prevalans; yaş grupları, HIV tanısından geçen süre ve tedavi durumu açısından benzer
Batı ve Orta Afrika, Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz bölgelerinde en yüksek düzeyde

Opportunistic Infections Among Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infected Patients in Turkey: A Systematic Review

Uğur Önal¹, Halis Akalın¹

- Pubmed, Web of Science (WoS) ve ULAKBİM TR Dizin veritabanlarında 1 Ekim 2022 tarihine kadar yayınlanmış çalışmalar sistematik olarak incelenmiş
- Pubmed'de 55, WoS'te 68 ve ULAKBİM TR Dizin'de 212 çalışma listelenmiş
 - Mükerrer çalışmalar 17, 17 vaka raporu/serisi (17 vaka raporu/serisi), 17 editöre mektup ve 17
- HIV/AIDS tanısı konmuş
- 5146 hastanın 879'
- 1582 verisi bulunan hastadan **788'i (%49,8)** geç başvuran hasta (CD4 <350 hücre/mm³)
- En sık görülen fırsatçı enfeksiyonlar **tüberküloz (286, %5,5)**, kandidal enfeksiyonlar (207, %4) ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) (113, %2,1)

Geç başvuru ülkemizde önemli bir sorun

DSÖ İleri evre HIV için öneriler

- İleri evre HIV hastalığı olan herkese müdahale paketi,
 - **başlıca fırsatçı enfeksiyonlar için tarama, tedavi ve/veya profilaksi,**
 - **hızlı ART başlanması ve**
 - **yoğunlaştırılmış uyum desteği müdahaleleri**

- HIV tanısı
- CD4 düzeyi  **Erken tanı**
- Amaç; en yaygın hastalık ve ölüm nedenleri için tanı ve tedavilere erişimi artırmak



DSÖ- Tarama önerisi:



Intervention	CD4 cell count	Adults
Screening		
Systematic screening for TB disease	All people living with HIV	Yes
Cryptococcal antigen screening	Recommended for both <200 cells/mm ³ and <100 cells/mm ³	Yes

- TB; her evrede taranmalı
- Kriptokok; CD4 <100 hücre/mm³ olan bireylerde serum, plazma veya kan kriptokok antijeni taranmalı
 - Aktif hastalık varsa tedavi
 - Yoksa da profilaksi verilmeli



Tüberküloz	AC grafisi	Temas durumunda tarama	TB prevalansı yüksek toplumda rutin AC grafisi çekilmelidir. Kullanılabilirlik ve imkânlar bağli olarak TDT/IGRA istenmelidir. Bununla birlikte, her ikisi de kullanılacaksa TDT'den önce IGRA yapılmalıdır. IGRA TDT'den sonra yapıldığı takdirde yanlış pozitif sonuç elde edilebilir.
	TDT		
	Seçilmiş yüksek riskli toplumlarda IGRA (mümkün ise)		
Kriptokok	Kriptokok antijeni (mümkünse)		CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm ³ olan kişilerde serumda kriptokok antijeni ile tarama önerilir.

TB taraması

- Dört semptom sorgusu: öksürük, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi

• TDT

TDT veya IGRA pozitif olan olgularda aktif TB dışlanmalıdır.
Latent tüberküloz için profilaksi



<https://toraks.org.tr/site/news/4270>

- PAAG



Kriptokok taraması

Serum kriptokok antijen tarama önerisi;

- CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olan bireylerde (güçlü öneri)
- CD4 sayısı <200 hücre/mm³ olan bireyler için de uygulanabilir
- Kriptokokal antijen pozitif ise invazif hastalık araştırılmalı;
 - İnvaziv kriptokokal hastalığı yoksa, preemtif antifungal tedavi önerilir.
- Kriptokokal antijen testi mevcut değilse, flukonazol primer profilaksisi uygulanmalıdır. (Güçlü öneri; orta düzeyde kesin kanıt)

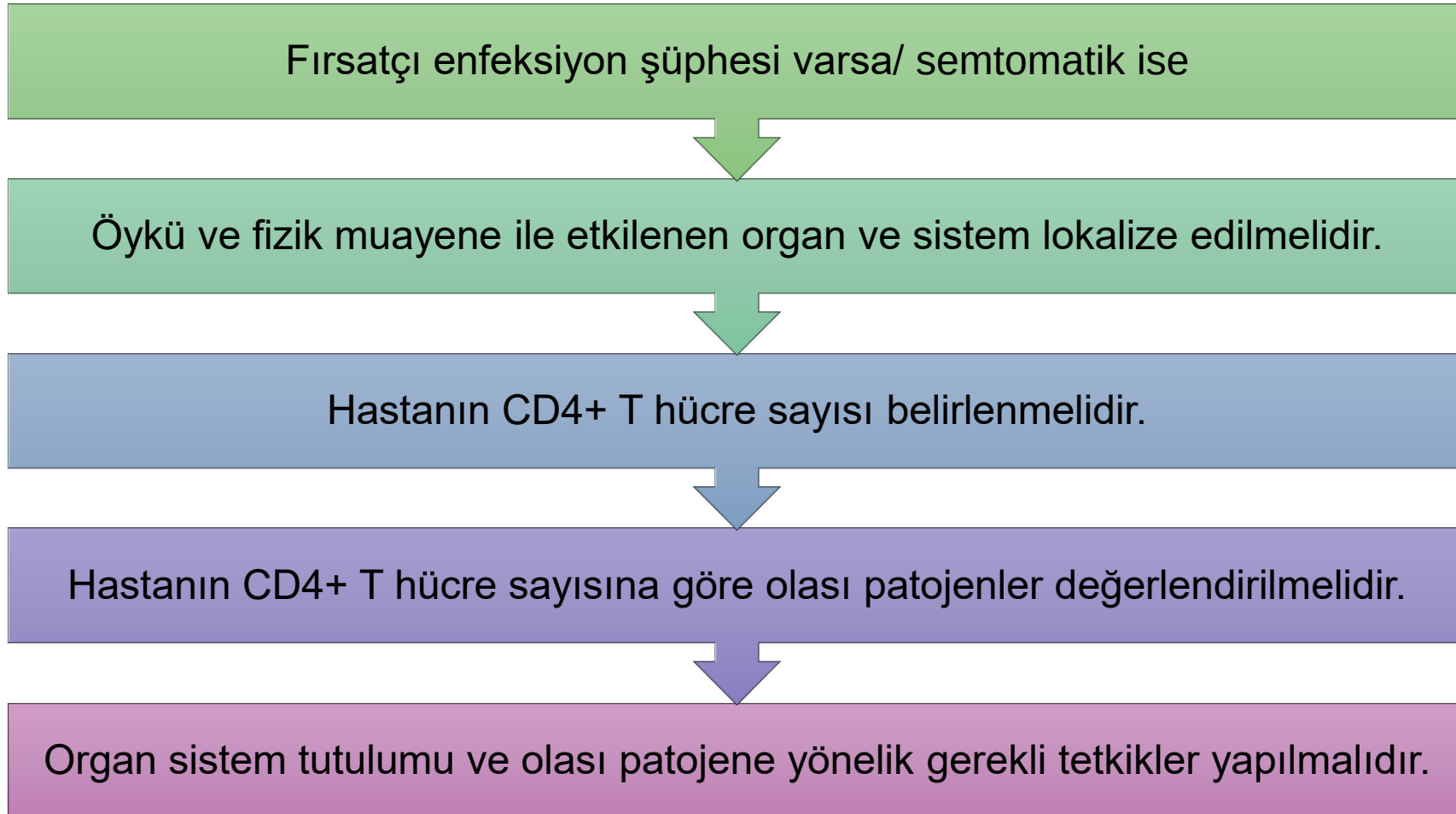
Treatment of asymptomatic isolated cryptococcal antigenemia:

Drug / Dose	Comments
Pre-emptive therapy	
fluconazole 800 mg <u>qd</u> <u>po</u> for 2 weeks followed by 400 mg <u>qd</u> <u>po</u> for 8 weeks	In case of: ■ positive cryptococcal serum antigen AND ■ asymptomatic individual with CD4 < 100 cells/μL AND ■ cryptococcal meningitis, pulmonary or other site infection ruled out after thorough investigation No evidence from clinical trials is available to guide optimal <u>ART</u> initiation in this context. Consider initiation of <u>ART</u> according to general recommendations, see <u>When to start ART</u> Consider different doses/duration of fluconazole pre-emptive therapy in resource-limited settings, see also <u>global guidelines</u>

Eşlik eden diğer enfeksiyonlar için tarama:

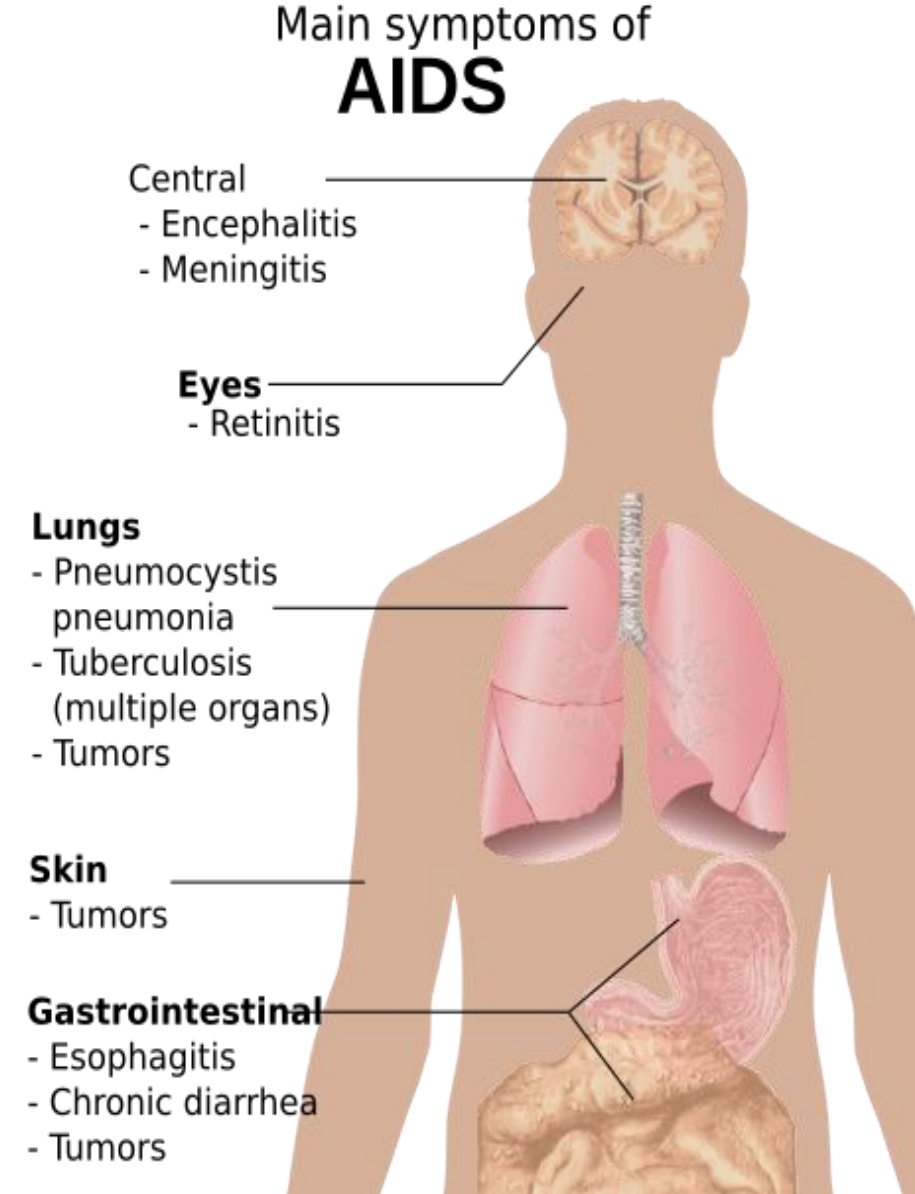
Viral Hepatitler		
Hepatit A	Anti-HAV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
Hepatit B	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG	Bu göstergeler negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama) HBsAg ve anti-HBs negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif ise kronik HBV enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA bakılmalıdır. ^c
Hepatit C	Anti-HCV	Pozitif ise HCV RNA bakılmalıdır.
Sifiliz	Non-treponemal testler VDRL/RPR	Aktif hastalığın tespiti ve tedaviye yanıtın takibi için bakılması önerilir. ^{d,e}
	Treponemal testler ELISA/TPHA	Non-treponemal testlerde elde edilen pozitifliğin doğrulanması için kullanılır. Aktif hastalığı göstermez ve bir kez pozitifleştikten sonra yaşam boyu pozitif kalır. ^f
Toksoplazmoz	Anti-Toxoplasma IgG	
Suçiçeği	Anti-VZV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
CMV hastalığı	Anti-CMV IgG	

Hasta semptomatik ise;



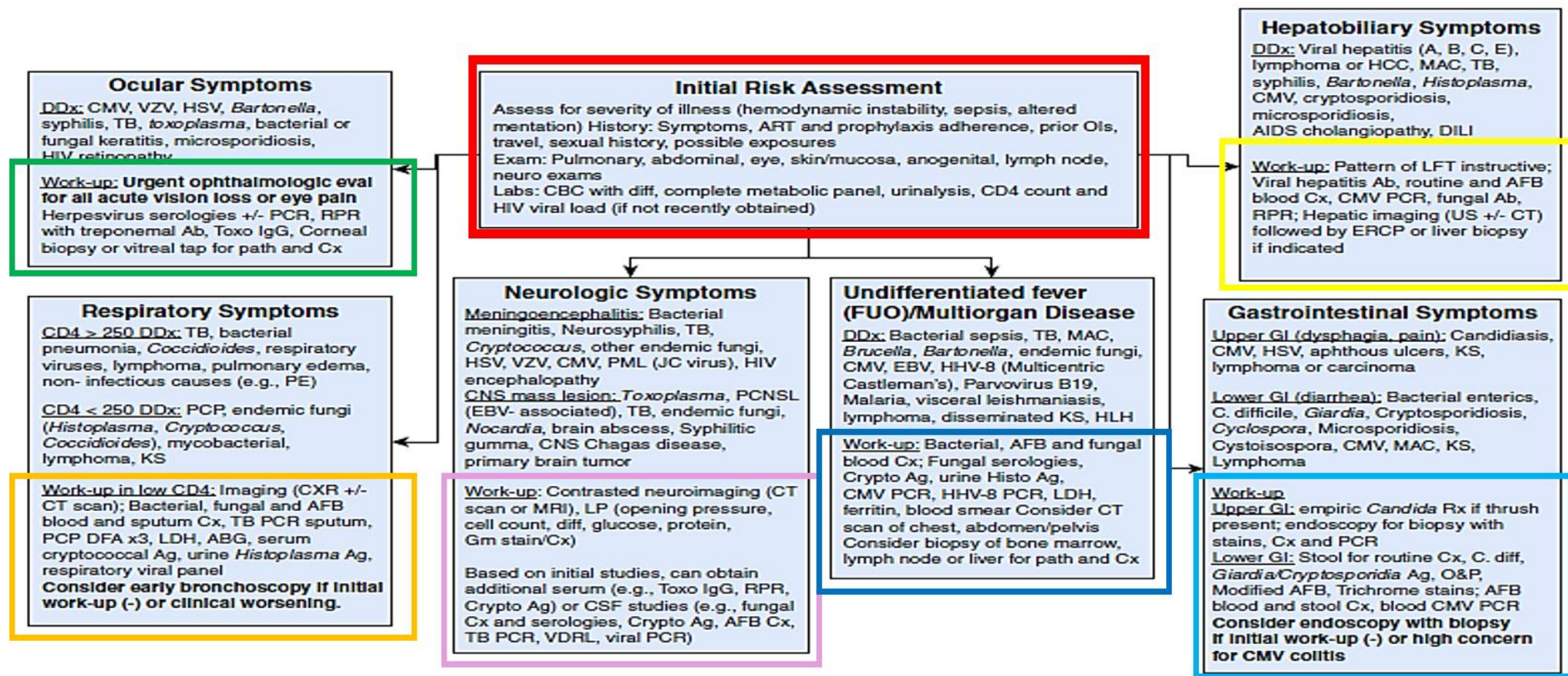
İlk değerlendirme:

- Vital bulgular
 - Ateş, desaturasyon
- Nörolojik muayene
 - Bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, denge kaybı
- Solunum sistemi muayenesi
 - Dispne, öksürük, balgam, hemoptizi
- Malignite yönünden araştırma (öz. AIDS tanımlayıcı maligniteler)
 - Kaposi sarkomu, serviks ca, NHL



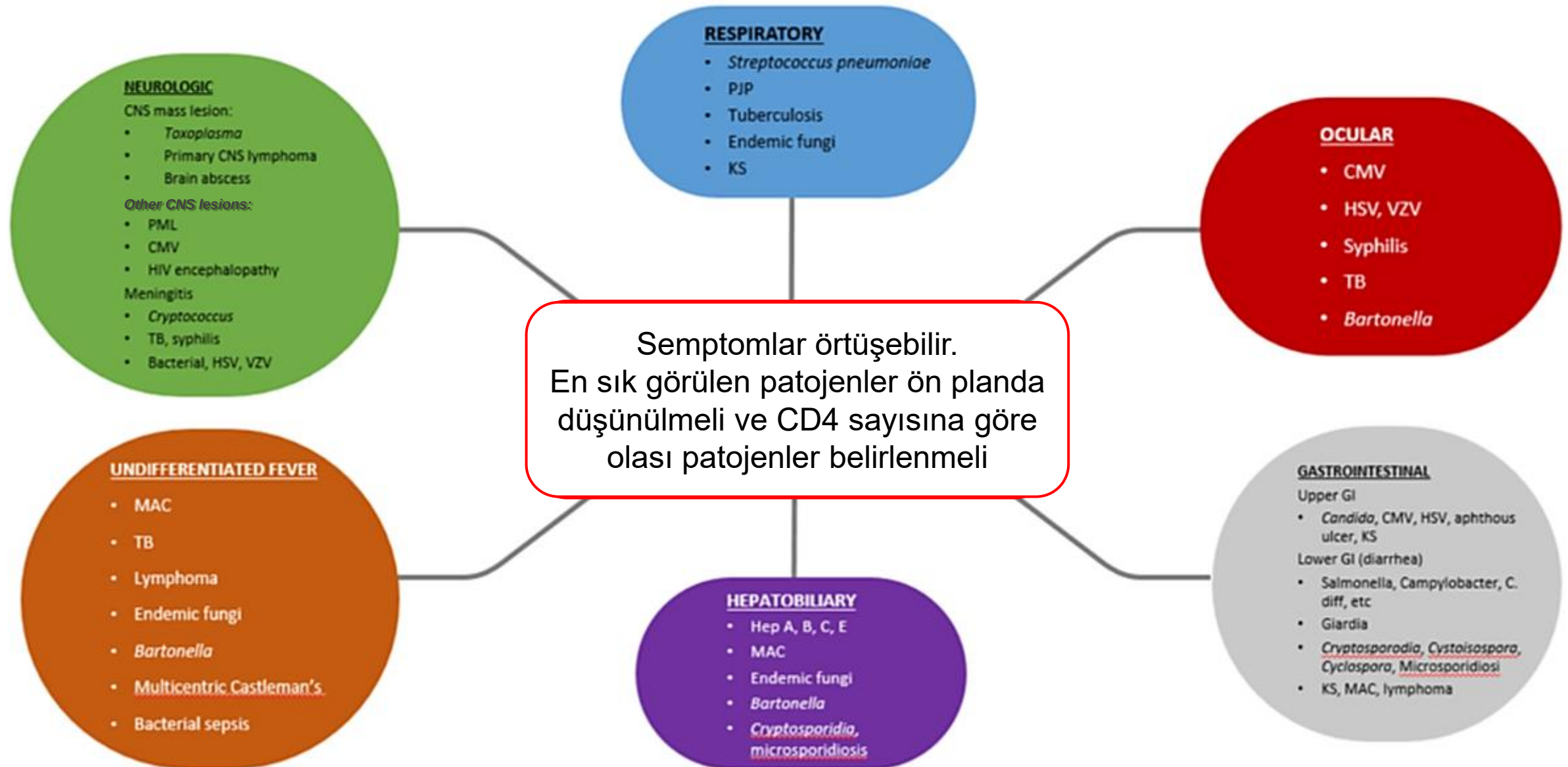
Patojen / Hastalık	Etkilenen Sistem / Klinik Tablo	Başlıca Semptomlar
Kandidiyazis (özofagus, bronş, trakea, akciğer)	Oral/özofageal ve solunum sistemi	Yutma sırasında ağrı, yutma güçlüğü, iştah kaybı
Kriptokok enfeksiyonu	SSS (menenjit)	Baş ağrısı, bulantı, ateş, yorgunluk, bilinç değişikliği, irritabilite, nöbet
Kriptosporidiyoz	Gastrointestinal sistem	Kronik sulu diyare, karın krampları, bulantı, kilo kaybı, iştah kaybı, kusma, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği
Sitomegalovirüs (CMV)	Göz (retinit)	Bulanık görme, santral görme kaybı, körlük
	Gastrointestinal sistem	Ateş, diyare, karın ağrısı
	Özofagus (ülserasyon)	Özofageal ülserasyonlar, şiddetli ağrı, yutma güçlüğü
	Akciğer (pnömonit)	Pnömoni benzeri semptomlar
Ensefalit / HIV ensefalopatisi	SSS	Konfüzyon, ateş, yorgunluk
Herpes simpleks	Cilt ve mukozalar	Tekrarlayan, çok ağrılı lezyonlar; bronşit, pnömonit veya özofajit gelişebilir
Histoplazmoz	Akciğer / dissemine enfeksiyon	Ateş, yorgunluk, kilo kaybı, nefes darlığı, lenfadenopati, pnömoni benzeri semptomlar
Kaposi sarkomu	Cilt, mukozalar, iç organlar	Kırmızı/koyu mor lezyonlar (ağız, burun, boğaz, iç organlar)
Lenfoma	Lenfatik sistem / SSS	Burkitt lenfoma, DLBCL, primer SSS lenfoması
Mycobacterium avium complex (MAC)	Dissemine enfeksiyon	Persistan ateş, gece terlemeleri, yorgunluk, kilo kaybı, anemi, karın ağrısı, diyare, halsizlik
Mycobacterium tuberculosis	Akciğer ve diğer organlar	Halsizlik, gece terlemeleri, öksürük, ateş, nefes darlığı, kilo kaybı
Pneumocystis jirovecii pnömonisi	Akciğer	Haftalar içinde gelişen nefes darlığı (eforla), balgamsız öksürük, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi
PML (Polyomavirüs)	SSS	Progresif nörolojik bozulma, konuşma ve yürüme güçlüğü, görme kaybı, kişilik değişiklikleri
Salmonella	Gastrointestinal sistem	Kanlı diyare, karın krampları, ateş, baş ağrısı, kas ağrıları, bulantı
Toksoplazmoz	SSS, göz	Beyinde çoklu apse, konfüzyon, şiddetli baş ağrısı, ateş, nöbet, koma; göz tutulumu
Wasting sendromu	Sistemik	>%10 kilo kaybı, güçsüzlük, ateş, beslenme yetersizliği, diyare

Sendromik yaklaşım

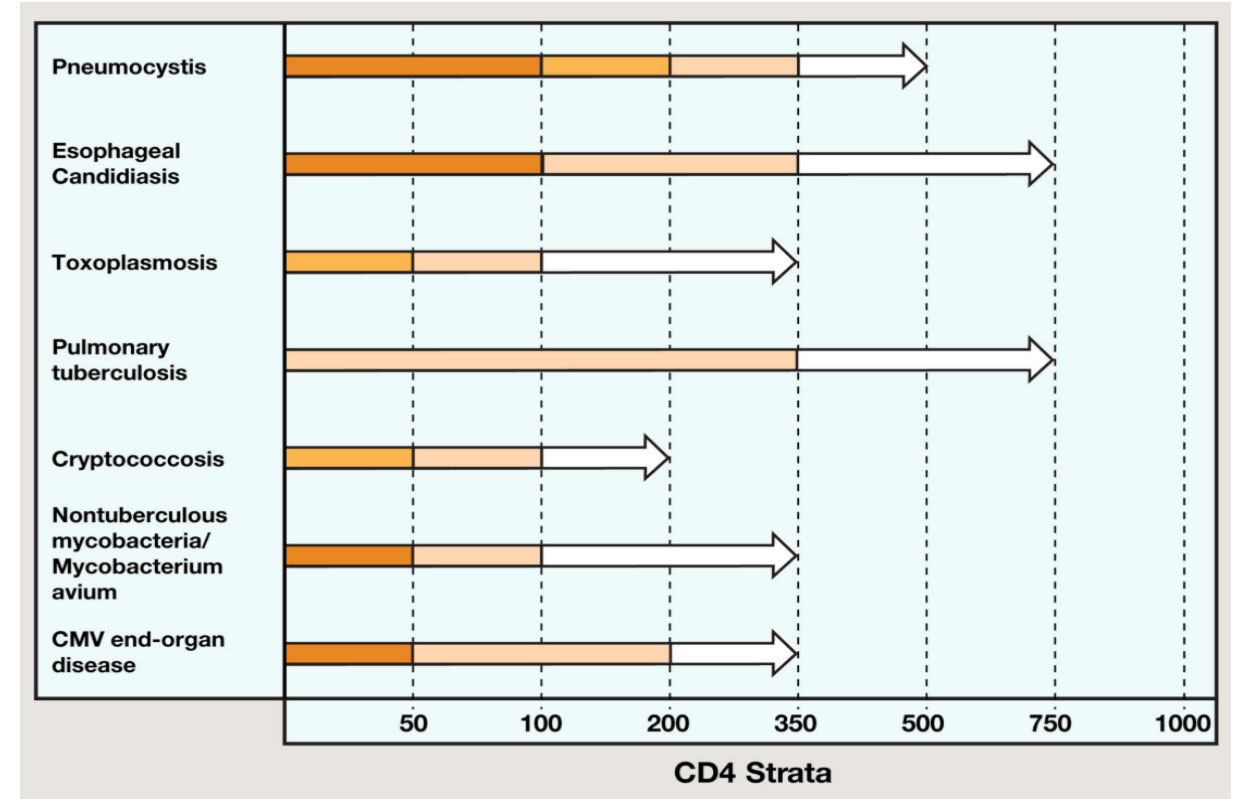
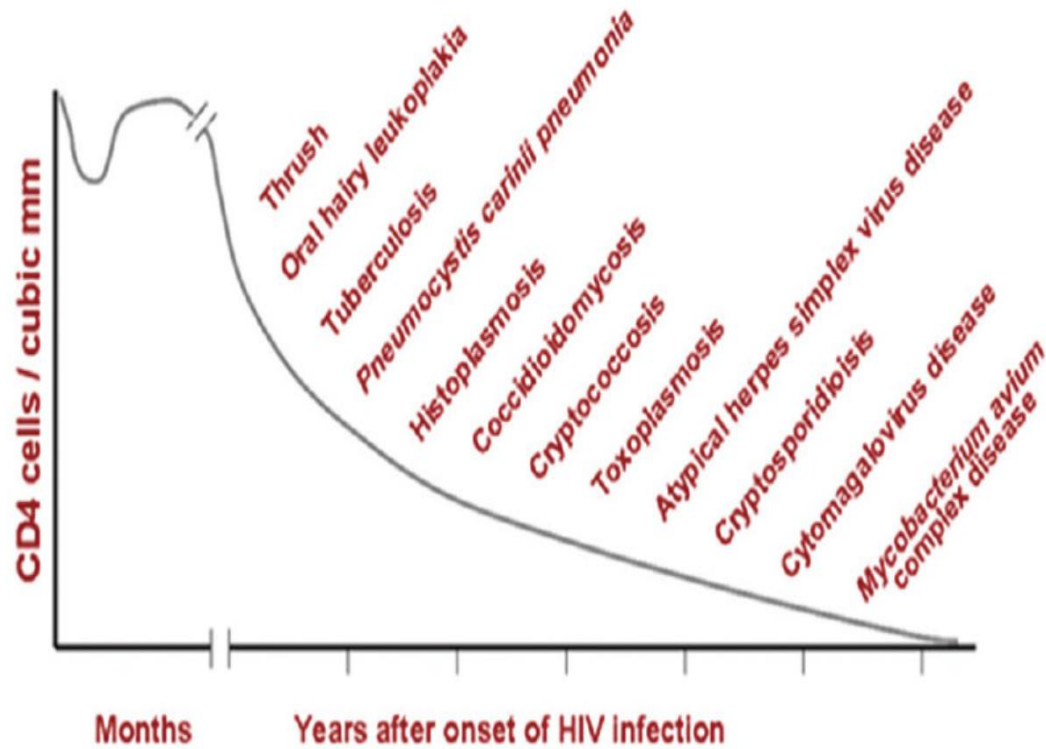


• Fig. 39.1 Syndromic approach to suspected opportunistic infection in HIV.

Opportunistic infections in HIV: syndromic approach



CD4 ile fırsatçı enfeksiyon ilişkisi



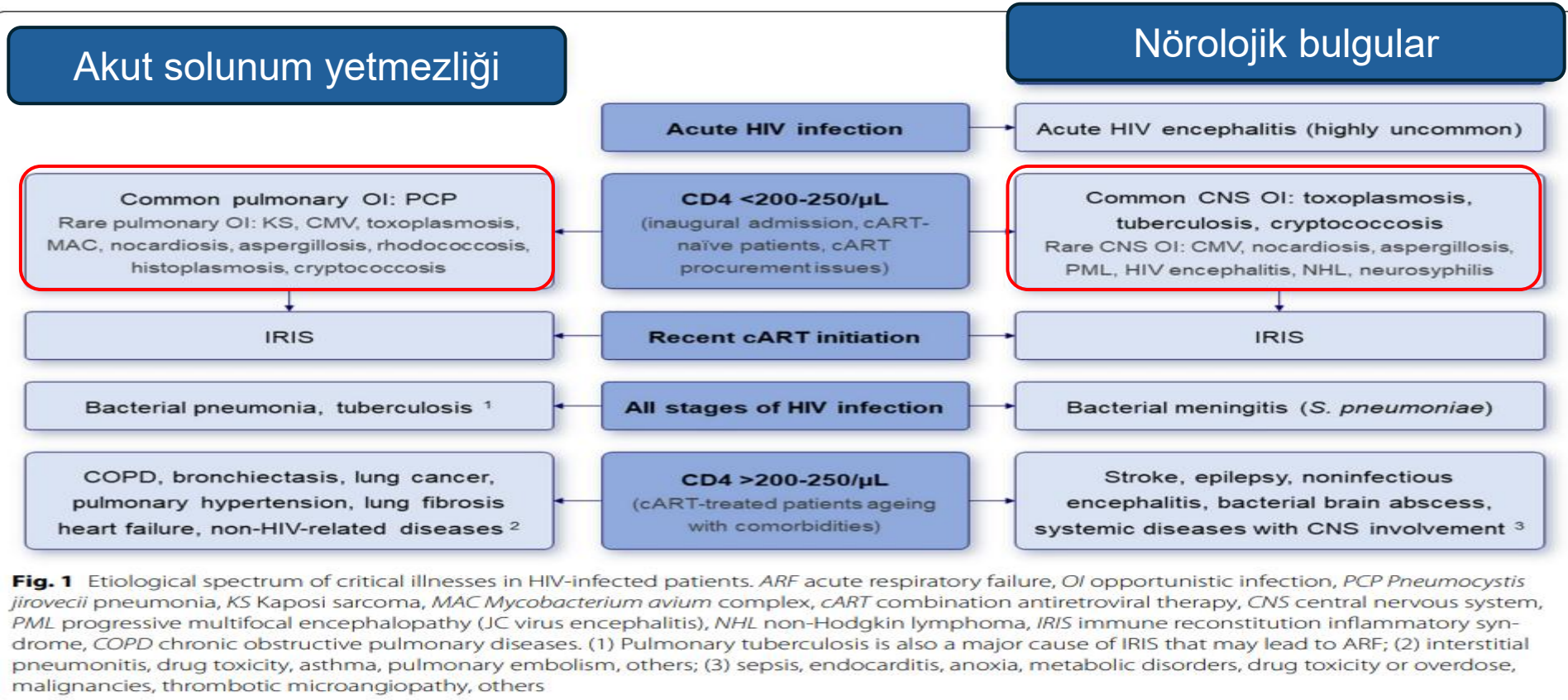
Saharia KK, Koup RA. T cell susceptibility to HIV influences outcome of opportunistic infections. *Cell*. 2013 Oct 24;155(3):505-14. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.045. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24243010; PMCID: PMC3858849.

NARRATIVE REVIEW

Management of HIV-infected patients in the intensive care unit



François Barbier^{1*}, Mervin Mer^{2,3}, Piotr Szychowiak¹, Robert F. Miller⁴, Éric Mariotte⁵, Lionel Galicier⁶, Lila Bouadma^{7,8}, Pierre Tattevin⁹ and Élie Azoulay^{5,10*}



DSÖ- İleri evre HIV hastalığı

DSÖ öncelikle sekiz HIV-ilişkili hastalığa odaklanır:

- Tüberküloz,
- Kriptokokal menenjit,
- Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar,
- Pneumocystis pnömonisi,
- Toksoplazmoz,
- Sitomegalovirüs,
- Histoplazmoz ve talaromikoz (endemik bölgelerde)



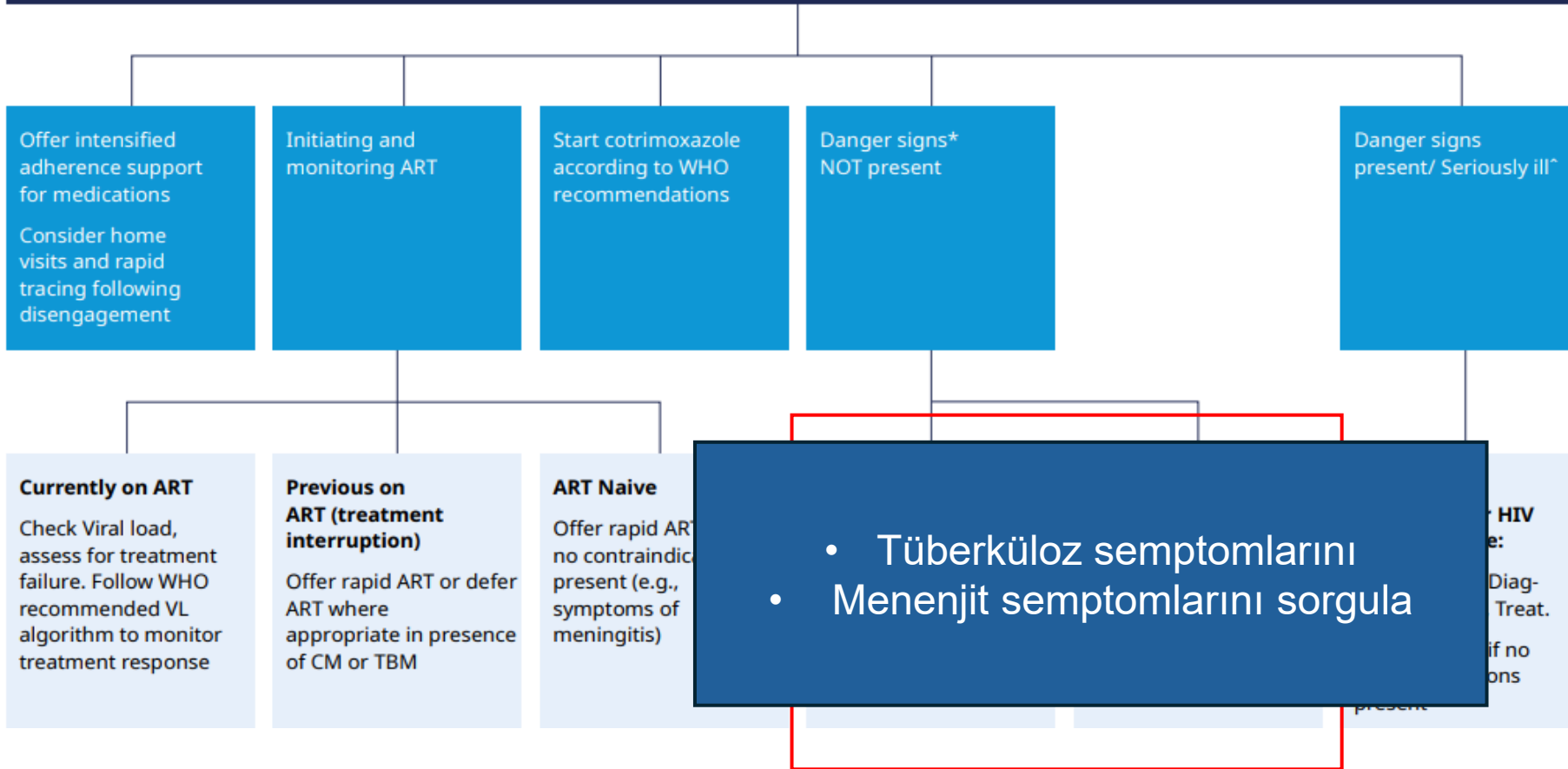
DSÖ- İleri evre HIV

- Semptom mevcut ise tanısal testler ile fırsatçı enfeksiyonlar araştırılmalıdır.
 - Tanı testlerine erişimin sınırlı olduğu ortamlarda, kişi ciddi derecede hastaysa, olası etkenlere yönelik ampirik tedavi önemlidir.
- Hızlı ART başlanması ileri evre HIV için çok önemlidir ancak;
- Klinik semptomlar **tüberküloz menenjit**i veya **kriptokok menenjit**ini düşündürüyorsa, paradoksal kötüleşmeyi önlemek için ART başlanması ertelenmelidir; bu durum yaşamı tehdit edebilir.

Advanced HIV disease algorithm

CD4 <200 hücre/mm³

Take history and examination



*Ciddi hastalık/tehlike belirtileri:
solunum hızı ≥ 30 /dk;
kalp atış hızı ≥ 120 atım/dk;
veya
desteksiz yürüyememe

Tüberküloz

- Tüberküloz, ileri evre HIV hastalığı olan kişilerde yaygın
 - Pulmoner ve ekstrapulmoner
- AIDS ilişkili hastane yatışları ve mortalitenin en sık nedenidir.
- CD4'ten bağımsız tüm evrelerde görülebilir
 - CD4 <200 hücre/mm³ 'te artmış risk
- TB semptomları varsa tanısal tetkikler

Intervention	CD4 cell count	Adults
Diagnosis		
Concurrent testing with low-complexity automated nucleic acid amplification tests (NAATs) on respiratory samples and LF-LAM on urine should be used as the initial diagnostic strategy for diagnosing TB	All people living with HIV	Yes, and/or seriously ill or have advanced HIV disease

Tüberküloz tanısı:

Mikrobiyolojik tanı;

- ARB
- TB kültür
- TB kültür ilaç duyarlılık testleri
- NAAT (nükleik asit amplifikasyon)



Balgam, diğer respiratuvar örnekler, BOS, lenf nodu aspiratı veya bx, idrar, kan, plevra, periton, perikard ve sinovyal sıvılar

- İdrar Lipoarabinomannan (LAM)
 - Xpert MTB/RIF testi ve ARB gibi diğer yöntemler ile kombine kullanılması TB tanı şansını arttırmaktadır.

Alere LAM
Abbott



Lateral Flow (LF)-LAM:

- İdrarda lipoarabinomannan'ı tespit eden bir immuncapture testidir;
 - LAM, TB bakterilerinin hücre duvarında bulunan ve metabolik olarak aktif veya dejenere olan TB bakterilerinden salınan bir polisakkarittir.
- Tüberküloz (pulmoner ve/veya ekstrapulmoner) semptomları olan HIV ile yaşayan tüm kişilerde kullanılmalıdır.
- Tüberküloz semptomlarından bağımsız olarak;
 - CD4 sayısı <200 hücre/mm³ olan yatan hastalarda,
 - ciddi derecede hasta olan (klinik evre 3 veya 4 hastalığı olan) veya
 - ayakta tedavi görenler arasında CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olanlarda önerilir.



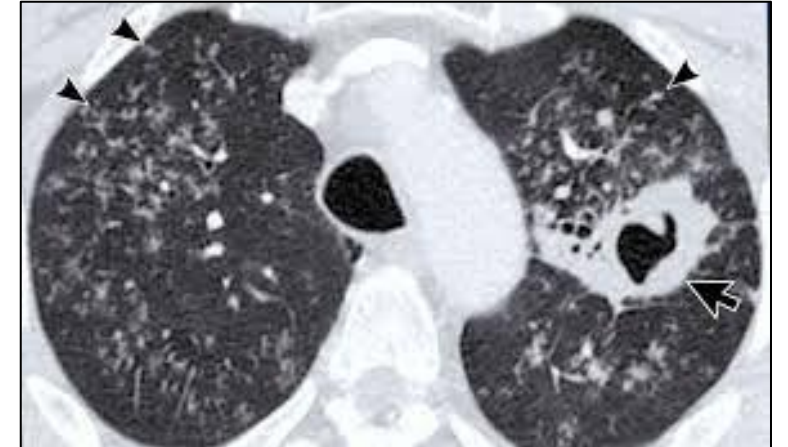
TB tanısında kullanılacak diğer testler

- Biyokimya; glikoz, protein, LDH
- ADA

- Histopatoloji

Görüntüleme:

- PAAG
- Toraks BT
- Diğer görüntüleme (semptoma göre)



<https://radiologyassistant.nl/chest/tb/tuberculosis>

Diagnosis of tuberculosis disease

Definitive diagnosis:

clinical symptoms suggestive for pulmonary or extrapulmonary TB AND identification of *Mycobacterium tuberculosis* by either microscopy (acid fast bacilli), nucleic acid amplification testing, or culture

Clinical diagnosis (WHO):

clinical symptoms suggestive for pulmonary or extrapulmonary TB, supported by radiological findings, suggestive histology and patient's history AND initiation of anti-TB treatment

Kesin tanı:

- Akciğer veya akciğer dışı tüberküloz düşündüren klinik semptomlar
VE
- mikroskopi (ARB), nükleik asit amplifikasyon testi veya kültür yoluyla *M. tuberculosis*'in tanımlanması

Klinik tanı (DSÖ):

- Akciğer veya akciğer dışı tüberküloz düşündüren klinik semptomlar, radyolojik bulgular, histoloji ve hasta öyküsü ile desteklenmesi
VE
- Anti-tüberküloz tedavinin başlanması

Tüberküloz tedavisi:

HIV ile enfekte olmayanlar ile benzer;

- İlaça duyarlı TB enfeksiyonunda, izoniazid (INH), pirazinamid (PZA), rifampin (RIF) veya rifabutin ve etambutol (EMB) kombinasyonu kullanılarak 2 ay, ardından 4 ay boyunca INH ve RIF uygulanır.

- Akciğer tüberkülozu 6 ay
- PAAC'de kaviter hastalık tespit edilen veya 8. haftada kültür pozitif olan hastalarda, tedavi 3 ay daha INH ve RIF ile toplam 9 ay olmalıdır.
- Tüberküloz menenjit ve yaygın enfeksiyon 9-12 ay
- Kemik ve eklem tutulumu da varsa tedavi 9 ay
- Diğer ekstra pulmoner tutulumlar 6-9 ay

ART ne zaman?

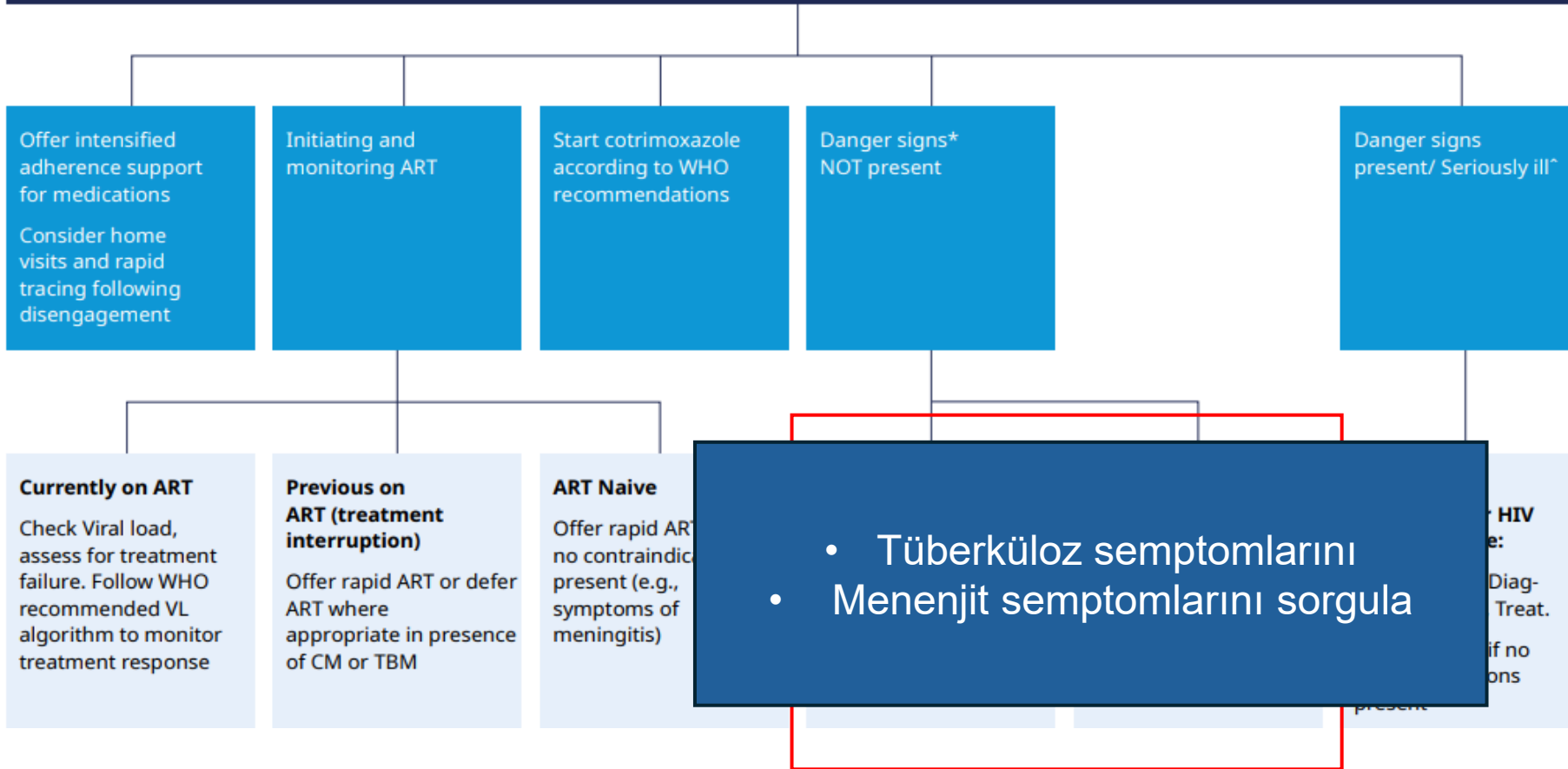
	Initiation of <u>ART</u>	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
• TB menenjit olgularında ART, 4 hafta sonra başlanmalı • CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/ mm^3 olan TB menenjit olgularında 2 hafta içerisinde ART başlanması uygun; yakın takip • Santral sinir sistemi TB'de adjuvan kortikosteroid kullanılması önerilir.		
Cryptococcal meningitis	Delay <u>ART</u> initiation for 4-6 weeks	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment Earlier <u>ART</u> start in selected patients could be considered in settings where very close monitoring and optimal treatment are available

- TB menenjiti dışında diğer TB tanıları için ART geciktirilmesi gerekmez
- ART başlarken ilaç-ilac etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Advanced HIV disease algorithm

CD4 <200 hücre/mm³

Take history and examination



*Ciddi hastalık/tehlike belirtileri:
solunum hızı ≥ 30 /dk;
kalp atış hızı ≥ 120 atım/dk;
veya
desteksiz yürüyememe

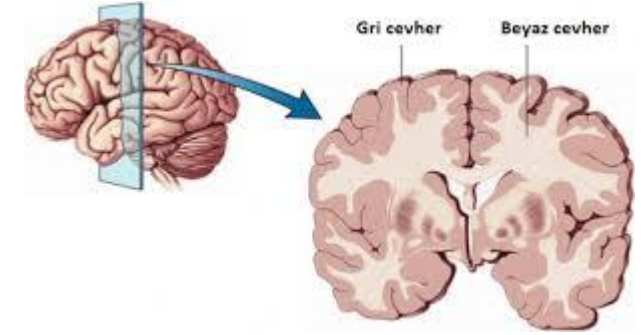
MSS fırsatçı enfeksiyonları;

	CD4-cell count at presentation (cells per μ L)	Time from symptom onset to presentation	Change in mental status	Seizures	Headache	Fever	Focal deficits	Cranial neuropathies
Toxoplasmic encephalitis ^{21,22}	<200	Days	+ to +++	+ to ++	+++	++ to +++	++ to +++	+
PML ^{23,24}	<100, but occasionally higher	Generally weeks to months; sometimes acute, mimicking stroke	++ to +++	+	+ to ++	+	+++	+
Primary CNS lymphoma ^{25,26}	<100	Weeks	+++	+ to ++	++ to +++	None	++ to +++	+
Cytomegalovirus encephalitis ^{27,28}	<50	Days	+++	++	+ to ++	++	+	++
Cryptococcal meningitis ²⁹⁻³¹	<50 (rarely, up to 200)	Days	+ to +++	+	+++	+ to +++	+	+
Tuberculous meningitis ³²⁻³⁴	Variable, but <200	Days to weeks	++ to +++	+	+++	+++	+ to ++	++ to +++
Herpes simplex virus ³⁵	Variable	Weeks	+++	++	+	+ to ++	++	+ to ++
+=uncommon (0–<30%). ++=sometimes (30–<60%). +++=often (>60%). PML=progressive multifocal leukoencephalopathy.								
Table 3: Clinical characteristics of HIV-associated CNS opportunistic infections								

Nörolojik semptomlar

AIDS evresinde başvuran kişide;

- **Menenjit**
- Tübeküloz, kriptokok, bakteriyel ve viral etkenler
- **Kraniyal yer kaplayıcı lezyonlar**
- Toksoplazma ensefaliti, primer SSS lenfoması, tüberküloz, kriptokokoz, bakteriyel apseler
- **Diğer nörolojik tutulumlar**
- CMV, PML, HIV ensefalopatisi, sifiliz



Nörolojik semptomlar var ise;

- Baş ağrısı
- Bilinç değişiklikleri
- Fokal nörolojik def...
- Nöbet

+/- Ateş

Görüntüleme sonucunda ayırıcı tanıya yönlendirecek bulgu varlığında olası patojenler değerlendirilmelidir.

Kraniyal görüntülemelerde tipik görünümde lezyon yoksa menenjit etyolojilerine yönelik inceleme yapılmalıdır

Görüntülemelerde lezyon yoksa;

Olası etkenlere yönelik

BOS

Serum

- Hücre sayımı, biyokimya
 - Bakteri ve mantar kültürleri
 - TBC PCR ve kültür
 - VDRL
 - Viral ve bakteriyel PCR
 - JC virüs, Toxoplasma, CMV , EBV, HIV PCR
 - Sitoloji ve Flow sitometre
 - Kriptokok Ag
- Etkene spesifik tedavi**
- Serum kriptokok Ag

Menenjit semptomu varsa;

Kriptokok menenjitisi ekarte edilmeli

- Serum kriptokok Ag istenmeli
- LP yapılmalı
 - BOS kriptokok Ag
 - BOS PCR testi
 - BOS mikroskopisi, kültür
- BOS Çini mürekkebi

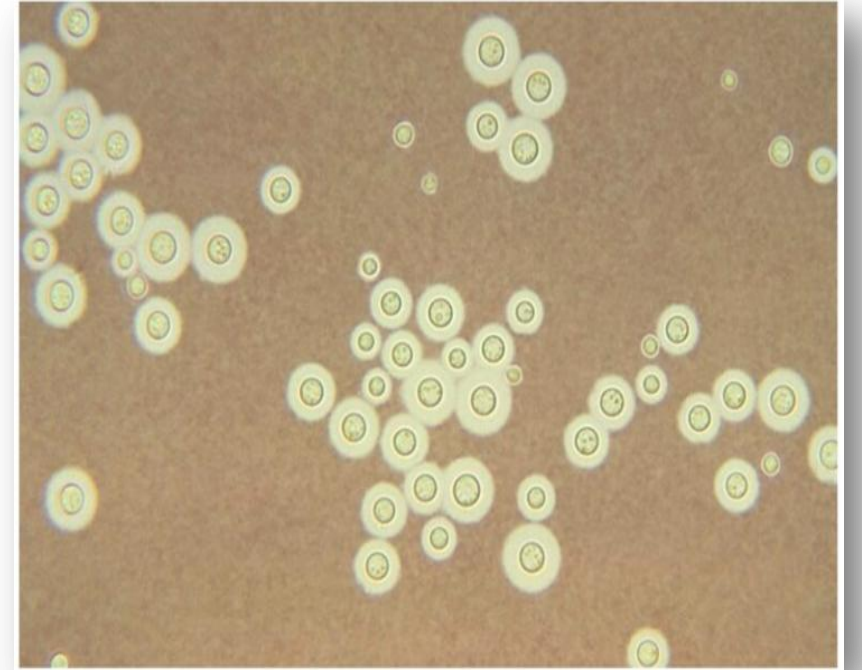


Photo Credit: Content Providers(s): CDC/Dr. Leonor Haley – This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #3771. This image is in the public domain and free of any copyright restrictions. <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=3771>

Kriptokok Menenjitisi Tedavisi:

İndüksiyon Tedavisi	
Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg günde bir kez intravenöz + flusitosin 25 mg/kg günde 4 kez oral	2 hafta
VEYA tek doz lipozomal amfoterisin B 10 mg/kg IV tek doz + flusitosin 25 mg/kg günde 4 kez ağızdan 2 hafta boyunca + flukonazol 1200 mg günde bir kez ağızdan 2 hafta boyunca Kaynakları kısıtlı ortamlarda tercih edilen rejim	
Alternatif tedavi rejimleri: - Lipozomal amfoterisin B mevcut değilse, alternatif tedavi rejimleri şunları içerir: • Amfoterisin B deoksikolat 0,7 mg/kg günde bir kez intravenöz + flusitosin 25 mg/kg günde 4 kez ağızdan iki hafta boyunca (bu rejimin nefrotoksik etkilerine dikkat edin) • Flukonazol 1200 mg günde bir kez artı flusitosin 25 mg/kg günde dört kez iki hafta boyunca - Flusitosin mevcut değilse, alternatif tedavi rejimleri şunları içerebilir: • Lipozomal amfoterisin B + flukonazol 800-1200 mg günde bir kez 2 hafta boyunca	2 hafta
Konsolidasyon tedavisi	
Flukonazol 800 mg günde bir kez po, BOS kültürü negatif olana ve ART tedavisine başlanana kadar; doz daha sonra günde bir kez 400 mg'a po düşürülebilir. ⁽ⁱ⁾	8 hafta

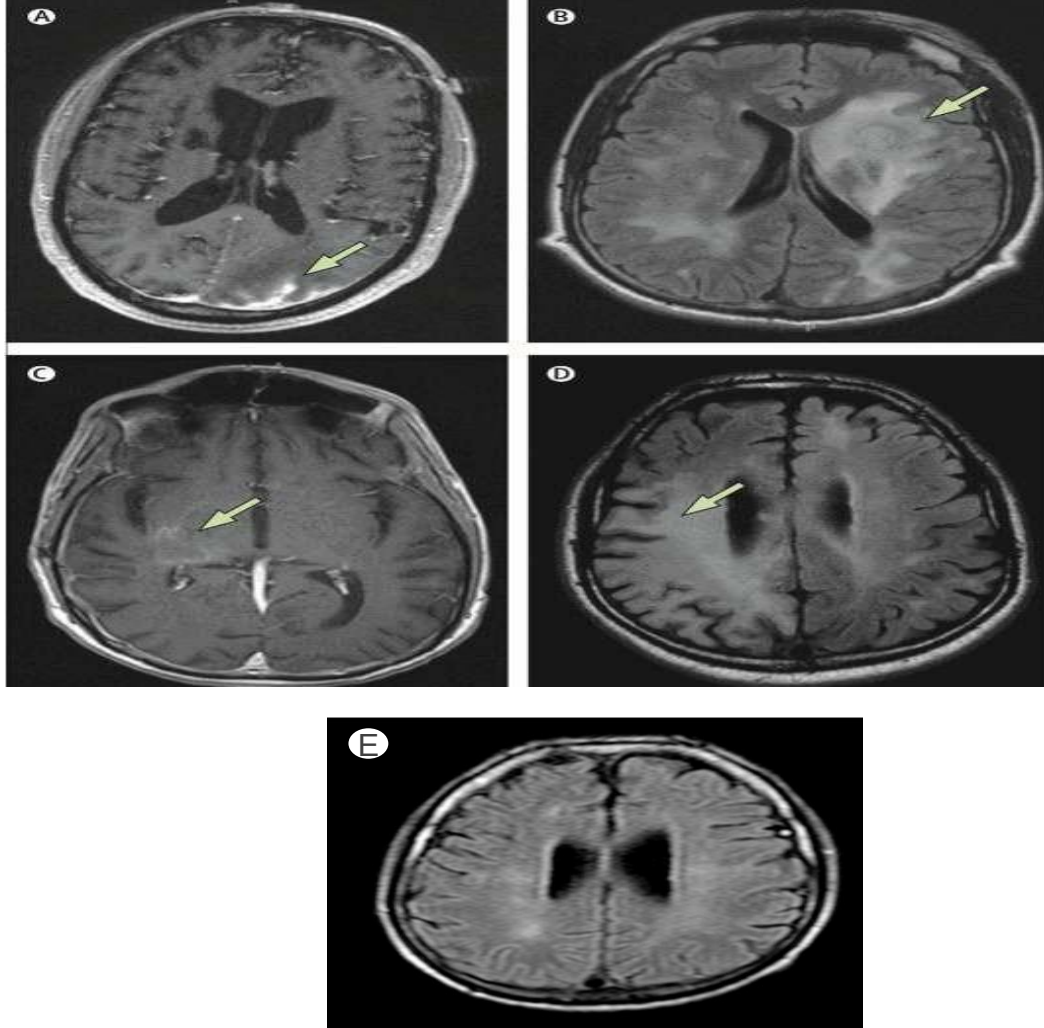
Sonra en az 12 ay süreyle sekonder profilaksi (flukonazol 200 mg günde 1) ile tedavi edilmelidir.

Tedavi prensipleri:

- BOS açılış basıncı yüksek olması önemli
 - $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ olana kadar LP tekrarı
 - Artmış intrakraniyal basıncı etkili bir şekilde yönetmek için tekrarlanan LP'ler veya LP yapılamaz ise BOS şanti gereklidir; sağkalımda artış
 - Kortikosteroidlerin artmış intrakraniyal basıncı düşürmede etkisi yoktur, zararlı olabilir ve kontrendikedir.
- ART, kriptokok menenjit tedavisinin başlangıcından **dört ila altı hafta sonrasına** kadar ertelenmelidir.
 - IRIS gelişimi açısından riskli!!!



Kraniyal görüntülemelerde patolojik bulgular;



A. Kriptokok menenjitisi
Meningeal kontrast tutulumu

B. Toksoplazma ensefaliti
Belirgin ödem, halkasal kontrast tutulumu

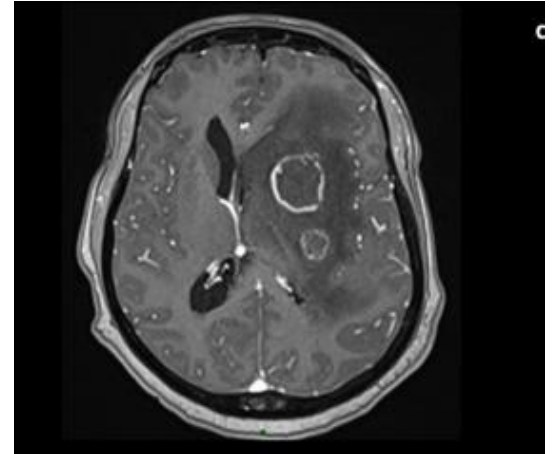
C. Primer SSS lenfoması
ödem daha az belirgin kitlesel lezyon

D. Progresif multifokal lökoensefalopati
beyaz cevherde, kontrast tutmayan, asimetrik yayılım gösteren demiyelinizan alan, korteksi tutmaz

E. CMV ensefaliti
periventriküler tutulum

Serebral toksoplazmoz

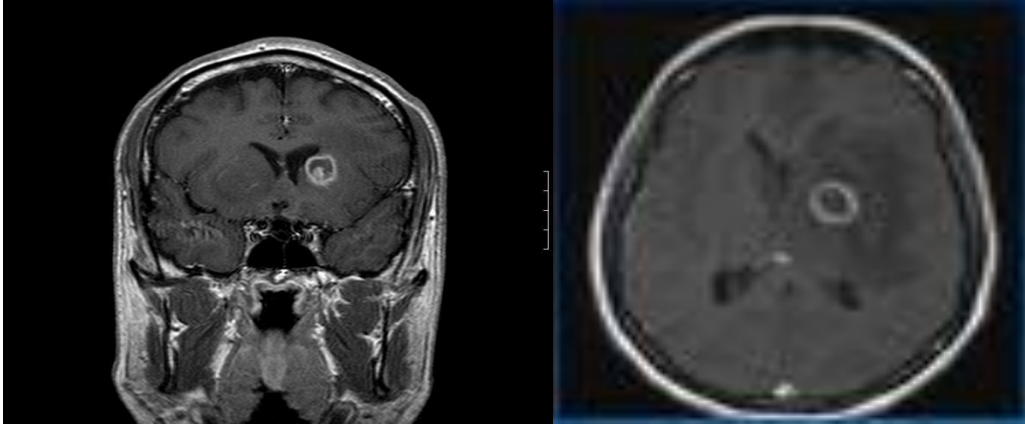
- Genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile
- Serebral toksoplazmoz genellikle $CD4 \leq 100$ hücre/mm³ olan bireylerde görülür.
- Olguların % 97'sinde toksoplazma IgG pozitif
- Görüntülemelerde, kortikomedüller bileşke ya da bazal gangliyonlarda sıklıkla ödemin eşlik ettiği, kontrast tutan çok sayıda lezyonun görülmesi tipiktir; olguların üçte birinde lezyon tek olabilir.



Serebral toksoplazmoz

- Eğer LP yapılmasına engel bir durum yoksa BOS toksoplazma PCR
- PCR'nin negatif olması toksoplazma olasılığını dışlamaz.
 - BOS'da PCR'in spesifitesi yüksek (%96–%100) ancak sensitivitesi düşük (50%)
- Radyolojik olarak serebral toksoplazmozunu destekleyen kontrast tutulumlu birkaç lezyon varsa BOS incelemesine gerek yoktur.
 - Ancak BOS incelemesi görüntülemeye benzer görüntü oluşturan diğer olası patojenlerin dışlanması açısından faydalı olabilir.
- **Klinik ve radyolojik olarak toksoplazma ensefaliti şüphesi varsa tedavi hemen başlanmalıdır.**

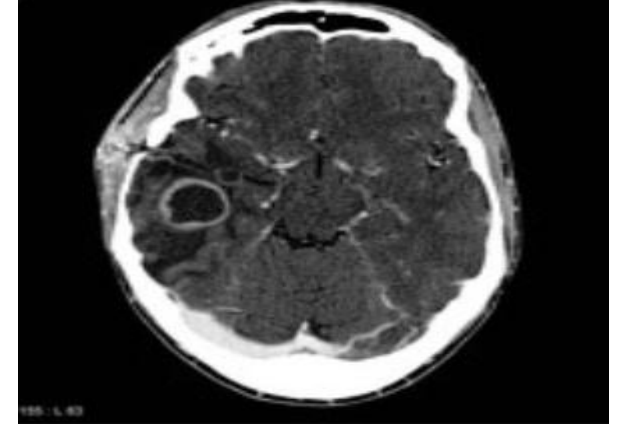
Yer kaplayıcı lezyon;



Serebral toksoplazmoz absesi

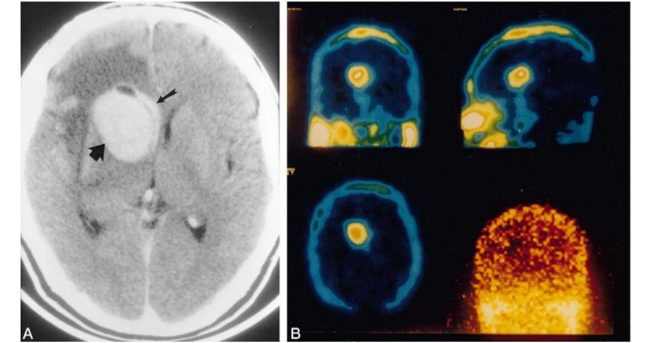
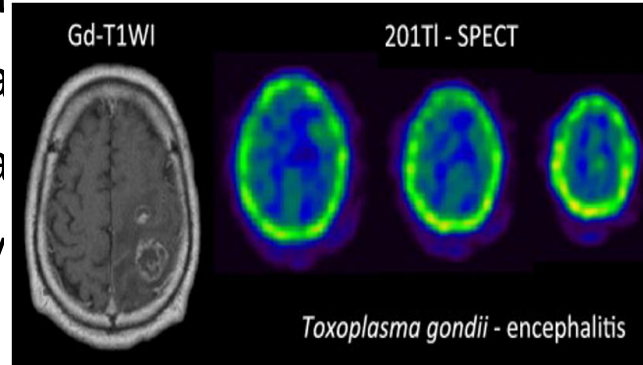


Primer SSS lenfoması

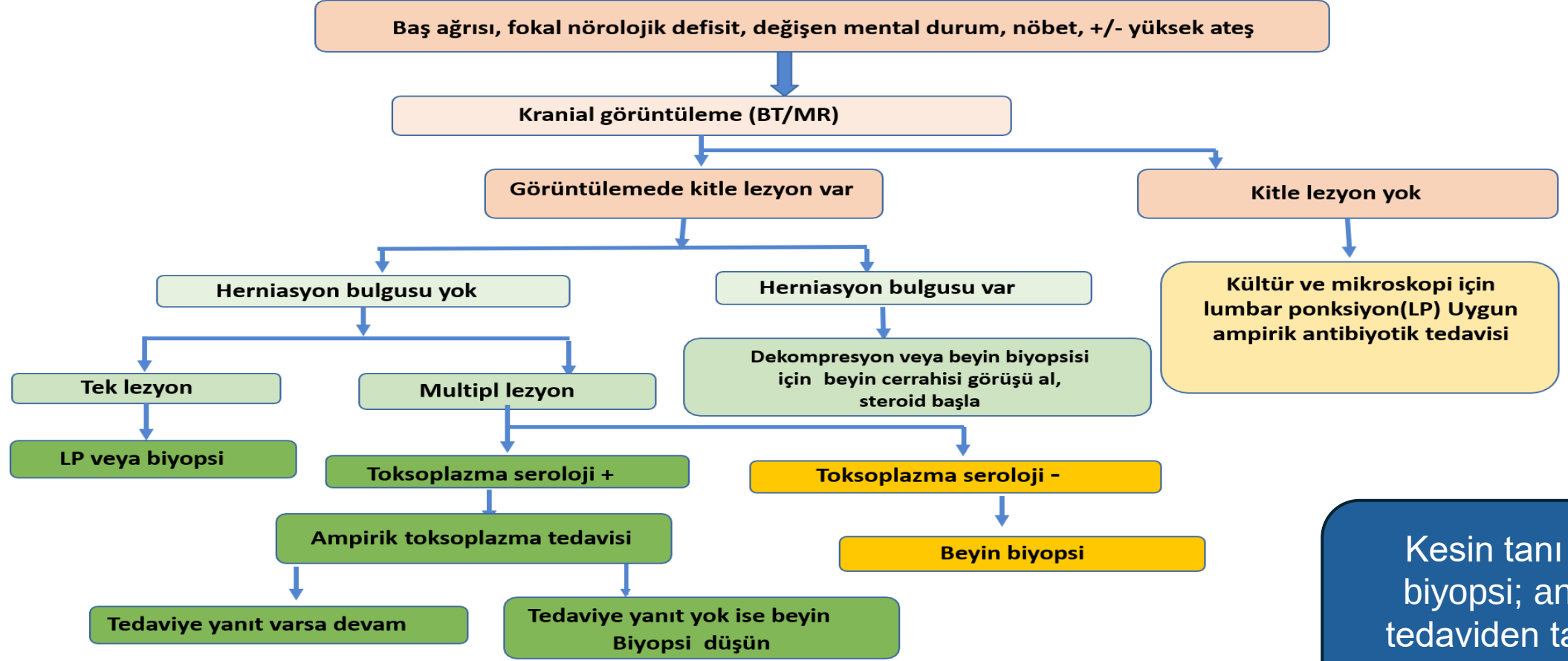


Beyin

- Birbiri ile karışabilir. Görüntüleri benzer olabilir
- Toksoplazma genelde çok sayıda; lenfoma
- Ödem toksoplazma ve beyin absesinde da
- Difüzyon ağırlıklı MR da lenfomada ve bey
- MR spektroskopi ayırıcı tanı için kullanılab
- SPECT ve PET BT ile toksoplazma-lenfoma ayırımı yapılabilir.



Görüntülemelerde lezyon varlığında;



Kesin tanı için biyopsi; ancak tedaviden tanıya gidilebilir.

Tedavi

- TMP-SXT pirimetamin bazlı rejimler kadar etkili ve daha güvenli
 - Bu nedenle TMP-SXT primer tedavi seçeneği olarak güncel kılavuzda yer almıştır (EACS). En az 6 hafta tedavi.
- **Tedaviye yanıt tanısı destekler.**
 - Tedaviye rağmen bir hafta içinde düzelme gözlenmiyorsa, en kısa sürede BT eşliğinde stereotaksik iğne biyopsisi → **Lenfoma araştır!**
 - İki haftalık tedavi sonunda iyileşme görülmeyen olgularda toksoplazmoz tanısından uzaklaşılır.

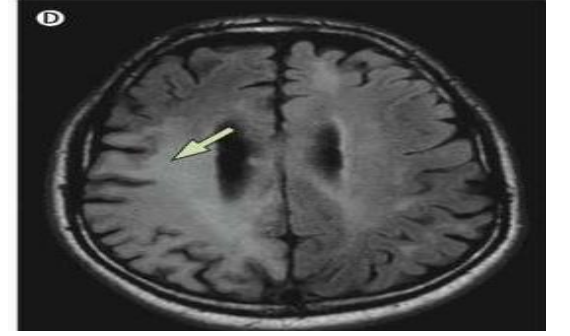
Tablo 8. 14. Serebral toksoplazmoz tedavisi*

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	Pirimetamin +	İlk gün 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin.
	Sülfadiazin +	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	Pirimetamin +	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	Klindamisin +	4 x 600-900 mg/gün PO/IV	
	Folinik asit veya TMP-SMZ	1 x 10-15 mg/gün PO 2 x 5 mg TMP/kg/gün IV/PO 2 x 25 mg SMZ/kg/gün IV/PO	Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir
Alternatif tedavi	veya Pirimetamin +	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	Atovakon +	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	
	Folinik asit veya Sülfadiazin +	1 x 10-15 mg/gün PO • ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	Atovakon veya Pirimetamin +	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile) İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip et.
	Azitromisin +	1 x 900-1200 mg/gün PO	
	Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	

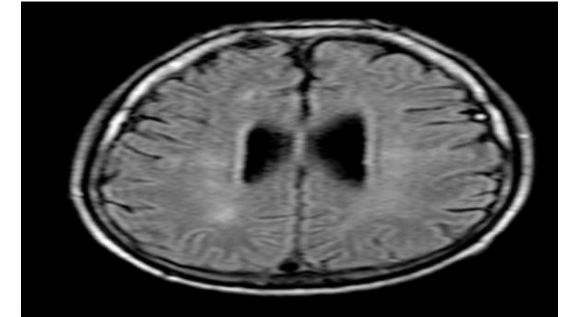
*Aynı öneriler koryoretinitin tedavisi için de geçerlidir.
1 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Diğer MSS etkenleri:

- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML);
 - JC virüs etken
 - ilerleyici nörolojik defisit, beyaz cevherde demiyelinizan alanlar
 - Hızlı ART başlanmalı; IRIS açısından dikkatli olunmalı



- CMV ensefaliti;
 - demans, ventriküloensefalit ve poliradikülomiyelit
 - Periventriküler tutulum



- HIV virüsüne bağlı nörokognitif bozukluklar; HIV ensefalopatisi

Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

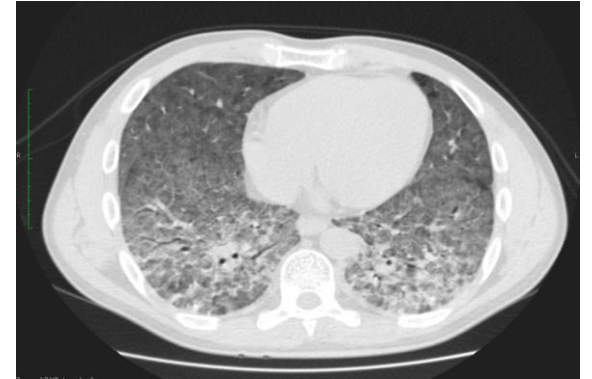
Solunum yolu enfeksiyonları;

- Bakteriyel toplum kökenli pnömoni
- P. jirovecii pnömonisi (PCP)
- Tüberküloz
- Kriptokokal akciğer hastalığı, histoplazmoz gibi diğer mantar enfeksiyonları



Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP)

- Belirtileri klasik olarak nefes darlığı, ateş, kuru öksürük ve eforla kötüleşen hipoksi
 - Haftalar, aylar içinde gelişen subakut bir başlangıç vardır.
- PCP için risk faktörleri;
 - CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması,
 - daha önce PCP geçirilmiş olması,
 - ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü ve
 - plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması
- Hastaneye yatırılan hastalarda mortalite %15-20 düzeyinde bulunmaktadır.
 - Tanının gecikme ihtimali bulunuyorsa ampirik tedavi başlanabilir.

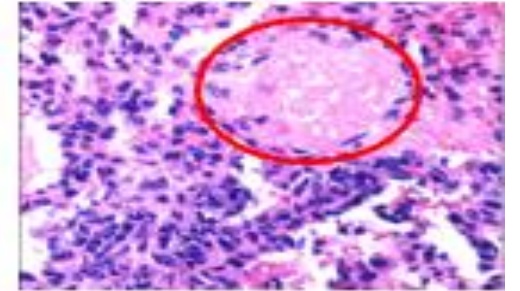


Tanı

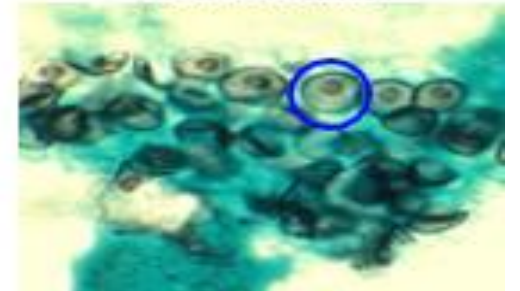
- Tipik olarak her iki akciğerde yaygın bilateral değişiklikler, interstisyel pnömoni yapar.
- Solunum sistemi örneklerinde mikroorganizmaların gösterilmesiyle konulur.
 - Non-invaziv olması nedeniyle en sık provoke balgam, duyarlılık (%55-92)
 - Bronkoalveoler lavaj sıvısı (>%95)
- Tanı ve izleminde serum LDH düzeyinin de sınırlı kullanım alanı vardır.
 - Özgüllüğü düşük, LDH düzeyi hastaların yaklaşık %90'ında yüksek
 - Tedavi sonrası LDH artışı, kötü prognoz belirtisi olabilir.



H & E stain



Silver stain



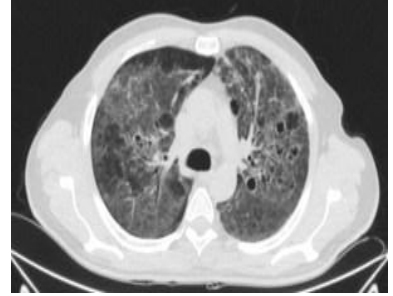
Tanı

Kesin tanı:

- Egzersizle ortaya çıkan öksürük ve nefes darlığı
VE
- Sitoloji/histopatoloji ile mikroorganizma tanımlanması
 - indüklenmiş balgam (duyarlılık %80'e kadar)
 - bronkoalveolar lavaj (duyarlılık > %95) veya
 - bronkoskopik doku biyopsisi (duyarlılık > %95)

Olası tanı:

- CD4 sayısı < 200 hücre/ μ L
VE
- egzersizle ortaya çıkan nefes darlığı/oksijen saturasyonunda azalma ve öksürük
VE
- PCP ile uyumlu radyolojik bulgular
VE
- bakteriyel pnömoni bulgusu olmaması
VE
- PCP tedavisine yanıt



PCP pnömonisi tedavi:

Tablo 8.16. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinin tedavisi

İlaçlar ve dozları	Süre
<i>Tercih edilen</i>	21 gün
Trimetoprim 15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
<i>Alternatif</i>	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
veya	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
veya	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
veya	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	

- Eğer PaO₂ <10 kPa veya <70 mmHg veya alveoler/arteriyel O₂ gradyanı >35 mmHg ise prednizon;
 - 40 mg günde iki kez po 5 gün,
 - 40 mg günde bir kez po 5 gün,
 - 20 mg günde bir kez po 10 gün
- Prednizona tercihen TMP/SMX'ten 15-30 dakika önce başlanmalıdır.

- Tedavi genellikle yüksek doz TMP/SXT ve şiddetli hastalıkta steroidlerle yapılır.
- En az 21 gün tedavi, ardından CD4 sayısı >100 hücre/ μ L ve HIV-VL 3 ay boyunca saptanamaz hale gelene kadar sekonder profilaksi uygulanmalıdır.
 - Sekonder profilakside TMP-SXT günde tek doz ya da haftada 3 kez DS tb kullanılmalıdır.

Diğer dissemine enfeksiyonlar

- Bazen fırsatçı enfeksiyonlar **birden fazla organ sistemine** yayılabilir; tanıları zor olabilir ve semptomlar spesifik olmayabilir (örneğin ateş, kilo kaybı ve halsizlik).
- Dissemine enfeksiyonlar arasında histoplazmoz ve talaromikoz gibi mantar enfeksiyonları, viseral leishmaniasis gibi paraziter hastalıklar bulunur.
 - Bunlar genellikle coğrafi olarak endemik bölgelere sınırlıdır.
- Dissemine tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları (*Mycobacterium avium complex*) da özellikle $CD4 < 50$ hücre/mm³ olanlarda akılda tutulmalıdır.
- Maligniteler de spesifik olmayan semptomlar ile karşımıza çıkabilir.

Kaposi sarkomu

- Kaposi sarkomu, HHV tip 8 ile ilişkili, AIDS tanımlayıcı bir hastalıktır.
- Genellikle deri veya mukoza lezyonlarına neden olur, ancak bazen lenfadenopati, lenfödem ve akciğer infiltrasyonuna da neden olabilir ve nadiren vücutta yaygın olarak bulunabilir.
- Lokalize kaposi sarkomu genellikle başka özel bir tedaviye gerek kalmadan ART'ye yanıt verir.
- Daha şiddetli formlar, sistemik kemoterapi ile tedavi edilmelidir.



Hızlı ART başlanması:

- Her birey mümkün olan en kısa sürede ART'ye başlamalıdır.
 - Mümkünse ilk 7 gün içinde
- Ancak IRIS açısından ART'nin ertelenmesi gereken durumlara dikkat edilmelidir!
- Hastanede yatan ve ciddi şekilde hasta olan, tüberküloz veya kriptokok menenjitisi dışında fırsatçı enfeksiyonları olan veya tanı testleri henüz sonuçlanmamış kişiler için ART'ye ne zaman başlanacağına dair özel bir öneri bulunmamaktadır.

NARRATIVE REVIEW

Management of HIV-infected patients in the intensive care unit



François Barbier^{1*}, Mervin Mer^{2,3}, Piotr Szychowiak¹, Robert F. Miller⁴, Éric Mariotte⁵, Lionel Galicier⁶, Lila Bouadma^{7,8}, Pierre Tattevin⁹ and Élie Azoulay^{5,10*}

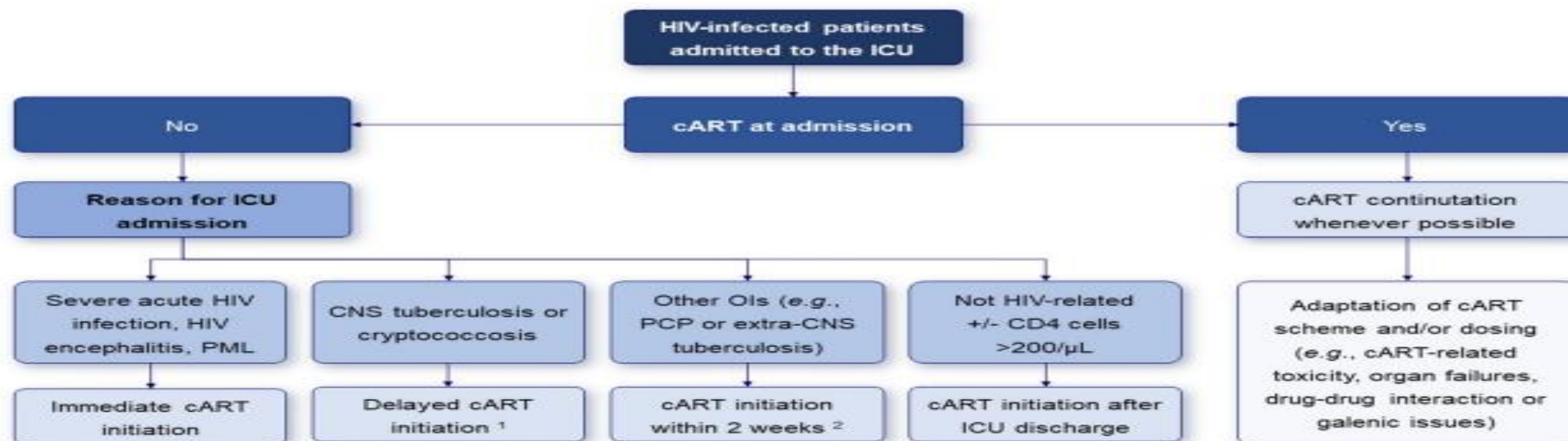


Fig. 3 Proposed algorithm for use of combination antiretroviral therapy in the ICU. Authors' proposal based on the guidelines of the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [98]. Note that no academic guidelines exist for the management of antiretroviral drugs in the specific context of critical illnesses. Close collaboration with an infectious disease physician is mandatory in every case. ICU intensive care unit, cART combination antiretroviral therapy, PML progressive multifocal encephalopathy, CNS central nervous system, OI opportunistic infection, PCP *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. (1) Delayed cART initiation due to the substantial risk of severe immune reconstitution inflammatory syndrome (e.g., up to 10 weeks in cryptococcal meningoencephalitis with elevated intra-cranial pressure and delayed clinical improvement or CSF culture sterilization); (2) cART initiation may be deferred for up to 8 weeks in patients with pulmonary tuberculosis and CD4 cells > 50/μL.

İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu (IRIS)

- Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir.
Görülme oranı %8-40
- ART'ye başladıktan sonra (genellikle ilk 3 hafta içinde), immün rekonstitüsyon ile birlikte
 - **Paradoksal IRIS:** daha önce teşhis ve tedavi edilmiş bir fırsatçı enfeksiyonun belirti ve/veya semptomlarının kötüleşmesi şeklinde
 - **Unmasking IRIS:** daha önce teşhis ve tedavi edilmemiş bir fırsatçı enfeksiyonun alışılmadık derecede yüksek inflamasyonla ortaya çıkması şeklinde
- IRIS tanısı konulmadan önce mutlaka başka bir fırsatçı enfeksiyon varlığı veya ilaç toksisitesi gibi diğer nedenler dışlanmalıdır.

IRIS tedavi

- Genel olarak, IRIS, ART'ye ara vermeden ve antiinflamatuvar tedaviye gerek kalmadan, **fırsatçı enfeksiyon için spesifik tedaviye devam edilmesiyle birkaç hafta içinde düzelir.**
- Hayatı tehdit eden durumlarda kortikosteroidler kullanılabilir.

Kriptokokal menenjit-IRIS

- Antifungal tedavi optimizasyonu ve intrakraniyal basıncın uygun şekilde yönetimi
- Bu önlemlere rağmen hayatı tehdit eden komplikasyonlar veya ilerleyici bozulma gelişirse, kısa süreli kortikosteroid düşünülebilir.

TB-IRIS

- Prednizon 1,5 mg/kg/gün ağızdan 2 hafta boyunca, ardından 0,75 mg/kg/gün 2 hafta boyunca

PML-IRIS

- Metilprednizolon 1 g/gün intravenöz olarak 3-5 gün boyunca veya deksametazon 0,3 mg/kg/gün intravenöz olarak 3-5 gün boyunca, ardından ağızdan doz azaltılarak devam edilir

Fırsatçı enfeksiyonlar için profilaksi:

- TMP/SXT profilaksisi → Bakteriyel enf. ve PCP
- TB profilaksisi
- Kriptokok Ag pozitif olanlara flukonazol preemtif tx

Intervention	CD4 cell count	Adults
Prophylaxis and presumptive treatment		
Co-trimoxazole prophylaxis	<350 cells/mm ³ or clinical stage 3 or 4 Any CD4 count in settings with high prevalence of malaria or severe bacterial infections	Yes
TB preventive treatment	All people living with HIV	Yes (3HP preferred)
Fluconazole pre-emptive therapy for cryptococcal antigen-positive people without evidence of meningitis	Recommended for both <200 cells/mm ³ and <100 cells/mm ³	Yes

- Non-Tüberküloz Mikobakteriler (NTM) için primer profilaksi önerilmez
 - (*M. avium complex*, *M. genavense*, *M. kansasii*)
 - Hızlı ART başlanması;
 - ART altında CD4<50 hücre/mm³ iken viremi devam ederse

Özet

- İleri evre HIV ile başvuran hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli
- Hızlı ART başlanması önemli
 - IRIS'i önlemek için ART öncesi TB ve kriptokok menenjitini dışla
- Profilaksi ve preemptif tedavileri geciktirme
- Yakın izlem ve tedaviye uyumu sağla...

Teşekkürler

