

Prof.Dr. Münir BÜKE

İNSAN HIV İNFEKSİYONU VE AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)

Öğrenme hedefleri (dersin amacı) : HIV (Human Immuno deficiency Virus) enfeksiyonunun tanımı, etkeni, bulaşma yolları; enfeksiyonda görülen semptomlar, hastalığın ayırıcı tanısı, tanı için gerekli işlemler, tedavisi, profilaksisi, korunma önlemleri ile AIDS'li hastaya yaklaşım, hasta muayene, tetkik ve tedavilerini rahatlıkla yapabilmeyi, hastalıktan korunmada toplum bilincini oluşturma yönünden gerekli bilgi, becerileri sağlamak ve tanımlayabilmektir.

Tanımı : HIV enfeksiyonunun oluşturduğu ve giderek artan oranda immun sistemi devre dışı bırakarak meydana getirdiği ağır immun yanıt yetersizliği; kişilerde fırsatçı enfeksiyonlar, neoplazma ve diğer hayatı tehdit eden belirtiler oluşturarak hastaları ölümcül sonuçlarla karşı karşıya getirebilmektedir.

Etkeni : Kübik simetride 100nm. çapında Lentivirüs familyasından Retrovirüs grubundan bir RNA virüsüdür. İnsanlarda hastalık yapan HIV-1 (alt subgrupları var), HIV-2 adlı iki etken bilinmektedir. Maymun (SIV), kedigiller ve diğer hayvanlarda da immun yetmezlik yapan virüsler vardır.

Bulaşma yolları : Hasta kişilerde başta kan olmak üzere, vagina, serviks salgılarında, semende, süt, ter, idrar, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS), alveoler sıvı, plasenta, amniyos sıvısı, lenfoid doku, kemik iliği, kan lenfosit ve monositleri, deride bulunmaktadır. Ancak bilinen bulaşlar: a- Her türlü cinsel ilişki b- anneden çocuğa gebelik, doğum ve emzirme ile c- kontrolsüz kan nakli, enfekte iğne, cerrahi aletler, diş hekimliği aletleri, jilet, makas, dövme, akapunktur ile. Etken virüs başta CD4+T lenfositleri olmak üzere monositler, dentritik hücreler, kemik iliği ana hücreleri, deri, Langerhans, endotel, kolorektal, serviks, retina hücreleri, akciğer makrofajları, transformasyona uğramış B lenfositler, böbrek epitel hücreleri, kalp miyozitlerini enfekte etmektedir.

HIV enfeksiyonu 1-6 haftaları içinde akut bir enfeksiyonu takiben, belirtisiz asemptomatik enfeksiyondan, persistan jeneralize simetrik lenfadenopati ve gelişen fırsatçı enfeksiyonlara, malin hastalıklara kadar varan uzun bir süreç içerisinde safha safha kendini gösteren ve ölümlü sonuçlanan bir enfeksiyondur. AIDS enfeksiyonundan 3-12 yıl sonra gelişen ve hastalığın son safhasını oluşturan bir durumdur. Normalde 900-1450/mm³ olan CD4+T lenfositler giderek artan oranda azalarak 50/mm³ 'ün altına inmekte; hücrel immünite de giderek azalıp kaybolmakta bunun sonucunda değişik belirtilerle fırsatçı enfeksiyonlar oluşarak hastalar ölümcül sonuca ulaşmaktadır.

Öğrenme hedefi : HIV enfeksiyonunun bulaşma yollarını ve enfekte ettiği hedef hücreleri eksiksiz sayabilecektir.

Semptomlar: a-Öznel : Akut dönemde (akut retroviral sendrom 1-6 haftalar) yorgunluk, ateş, baş ve boğaz ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, ağrılı defakasyon, deride döküntü, gece terlemeleri, kas ağrıları, boyun lenf bezlerinde şişlik, erken ve orta dönemlerde asemptomatik persistan simetrik jeneralize lenfadenopati, izah edilemeyen kilo kaybı. (<%10), 1 aydan uzun süren ateş ve ishal.

b-Nesnel : 1- Deride: Anormal pigmentasyon, değişik deri döküntüleri (herpes virüsü, varisella, zona zoster, pox virüs, mantar enfeksiyonları vb.) 2- Lenf bezleri: Yaygın küçük simetrik, mobil lenfadenopati (boyun, submandibüler, koltukaltı, epitroklear, kasıksıkta) 3- Baş, yüz, burun, boğazda: Çelitis, stomatit, farinjit, tüylü oral lökoplakiler, aftöz ülserler, jinjival, periodontal enfeksiyonlar, tonsillit, sinüzit. 4- Kalp ve akciğerlerde: Egzersizle artan dispne, balgamlı, balgamsız öksürük, göğüs ağrısı,

spontan pnömotoraks, postüral hipotansiyon. 5- Gastrointestinal sistende: Odinofaji, disfaji, retrosternal ağrı, hepato-splenomegali, hepatit, pankreatit, perirektal abse, proktitis. 6- Ürogenital sistemde: vajina, penis ve skrotum da herpetik lezyonlar, vaginit, vaginal kaşıntı ve akıntı, sık ağrılı idrara çıkma. 7- Merkez Sinir Sistemi (MSS) : Konsantrasyonda azalma, apati, hafıza kaybı, fokal nörolojik bozukluklar, polinöropati, ataksi, tremor, personalite değişikliği. 8- Kas iskelet sisteminde: Üst ekstremitelerden başlayan kas gücünde azalma, kaslarda devamlı gerginlik, özellikle alt ekstremitelerde oligoartrit, psoriatik artritler.

Öğrenme hedefi : HIV enfeksiyonunda görülen ağızdan başlayarak gastrointestinal sistem, kalp akciğer ve deri belirtilerini eksiksiz belirtebilecektir.

Ayırıcı tanı: HIV enfeksiyonu birçok hastalıkla karışabilmektedir. Özellikle uzun süren ve sebebi bilinmeyen hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tanı: İyi bir tıbbi anamnez: Yaşadığı ortam ve seyahatle ilgili bilgiler, cinsel ilişkide bulunduğu kişilerin sayısı, mesleği (genel ev, fuhuş vb.), cinsel yolla bulaşan hastalıklar geçirip geçirmediği, ilaç alışkanlığı, HIV'li hastalarla karşılaşmış ve karşılaşmadığı, geçirdiği hastalıklar, ilaçların toksik reaksiyonları ve allerjik reaksiyonlarının varlığı, vitamin mineral, bitkisel ilaç kullanıp kullanmadığı, hayvan ısırıklarına maruz kalıp kalmadığı sorgulanmalı; çok dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Labaratuvar incelemelerinde: ELİSA ile HIV antijenleri ve anti-HIV antikorlarının araştırılarak sonuçların Western-Blot ile doğrulanması, Orasure, Epitope vb. P24 antijen testleri, plazma HIV-RNA testleri PCR ile branşlı DNA veya nükleik asit sekans bazlı amplifikasyonlar kullanılmalıdır. Tam olarak kan, trombosit, CD3, CD4, CD8 hücrelerin sayımları yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri, kanın kimyasal yapısı, hepatit markerlerinin çıkarılması, VDRL, Papid Plazma Reajin (RPR), Floresan Treponema Antikor (FTA), Floresan Treponema Antikor Absorbiyon (FTA – ABS) testleri yapılmalı, PPD, toksoplazmaya karşı antikorlar araştırılmalı ve göğüs radyografisi çekilmelidir. Kan ürünleri ile incelemelerde bulaş riskini göz önünde bulundurmalıdır.

Öğrenme hedefi: HIV tanısı için gerekli materyalin alımını yapabilecek ve serolojik testleri eksiksiz belirtebilecektir.

Tedavi: Bugün için önemli olan durum; - tedaviye erken başlamak – tek ilaçla tedavi yerine kombine tedaviyi seçmek – virüsün değişik organ rezervuarlarını hedefleyerek, buralara penetre olan ilaç kombinasyonlarını kullanmak gerekmektedir. HIV enfeksiyonunun tedavisinin başlanmasını gerektiren durumlar; primer enfeksiyon, iyatrojenik bulaş sonrası, anneden çocuğa geçişlerde, semptomatik HIV hastalığında, CD4+T hücre sayısı $500/mm^3$ altına inmişse, plazma HIV-RNA'sı 5000-10.000 kopya/ml.den fazla ise, b.DNA 20.000 kopya/ml. İse tedavi eden doktoruna bağlı olarak başlatılan tedavi hayatı boyunca sürdürülebilir. Antiviral ilaçlar olarak : 1- Reverse transcriptase (RT) enzim inhibitörleri: a- Dideoksi nükleozit analogları veya **Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)** : **Zidovudine(ZDV) (3 azido3.deoxythymidine)** : İlk kullanılan ilaçtır. 100mg.tabl. Günde 3x200mg.Peroral(PO) verilir. **Didanosine(ddi)** : Günde 2x200mg. (60kg.den fazla kişilerde) 60kg.den az olanlarda 2x125 mg/gün PO.verilir. **Zalcitabine(ddc)** : PO3x0.75mg/gün kullanılır. **Stavudine(d4T)** : 2x20mg./gün PO verilir. **Lamivudine(3TC)** : 2x150mg./gün PO verilir. **(Abacavir, Adefovir60 – 120 mg/gün)** 2- **Non Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri(NNRTI)**: HIV çoğalmasını selektif olarak inhibe ederler. HIV-1 RT'nin yapısını değiştirerek virüsü inaktive ederler HIV-2'ye etkili

değildirler. **Nevirapine** : HIV RNA sını kuvvetli inhibe eder. Ddi+zdv+ nevirapine kombinasyonu etkilidir. Günlük doz 400mg.dir. **Delavirdine** : Diğer ilaçlarla kombine kullanılır günde 3x400 mg. Verilir. **Efavirenz** 600mg./gün diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. **3- Proteaz inhibitörleri(OI)** : **Saquinavir(inviro)** : 3x600-1200mg/günPO., **Ritonavir(norvir)** : 2x600mg./günPO., **İndinavir(Crixivan)** : 3x800mg/günPO., **Nelfinavir(Viracept)** : 3x750mg./günPO., **Amprenavir** : 3x600mg PO. verilir.

Üçlü tedaviyi tercih etmek gerekmektedir. 2NRTI + PI ile yapılmalıdır. Örneğin Zidovudine3x200mg.+ Lamivudine2x150mg. veya Didanosine2x200mg.veya Zalcitabine3x0,75mg ile ikili kombinasyonları bir PI ile birlikte üçlü tedavi sürdürülür. Zidovudine in alternatifi olarak Stavudine2x20mg. Lamivudine veya Didanosine ile kombine edilerekproteaz inhibitörleri olan İndinavir3x800mg. veya Ritonavir2x600mg., veya Nelfinavir3x750mg.PO. üçlü tedavi sürdürülür. Üçlü bir diğer alternatif tedavi: İki NRTI ile bir NNRTI birlikte kullanılabilir. Örneğin Zidovudine+Didanosine+Nevirapine gibi. İki NRTI ile de tedavi seçenekleri vardır. Bu durumda Zidovudine'in alternatifi olarak Stavudine kullanılarak yapılır, her iki ilaç birlikte kullanılmaz.

Antiretroviral tedavinin başarısızlığı; tedaviden 1 ay sonra viral yük 10 misli bir düşme göstermez ise, 4-6 aylık tedavi sonucunda HIV RNA'sı kaybolmamış artış gösteriyorsa, CD4+T sayısı düşüyorsa tedavi başarısız kalmıştır. Tedavi değiştirilmelidir. İlaç değişikliği; toksisite belirtileri görüldüğünde de yapılır. Tedaviden sonuç alınmış ise ilaç dozu azaltılmadan başka bir ilaç yerine konularak tedaviye devam edilir. 3'lü başlangıç tedavisinden sonuç alınmadığı durumlarda örneğin AZT+3TC+PI tedavisinde sonuç olumsuz ise Stavudine+Didanosine+farklı PI veya Nevirapine ile tedavi sürdürülür. Bazı durumlarda kullanılan ikili tedavilerde sonuç alınmadığında üçlü tedaviye geçilir. Delavirdine (NNRTI) + 2NRTI + PI ile birlikte kullanılır. Nelfinavir 3x750mg + Combivir (300mg AZT+150mg 3TC) x 2/gün PO kullanılabilir.

Öğrenme hedefi: HIV tedavisinin başlamasını gerektiren durumlar, antiretroviral ilaçların çeşitleri, en az iki adet 3'lü ilaç kombinasyonunu, tedavinin takibi için ne yapılması gerektiğini eksiksiz açıklayabilecektir.

OPORTONİSTİK ENFEKSİYONLARA KARŞI PROFİLAKSİ

Pneumocystis carinii pnömonisi: CD4+T sayısı<200/mm³ veya toksoplazmozis + CD4+T sayısı 100/mm³ den az ise Trimetoprim-Sulfametoksazol BID den haftada 3 defa veya Dapson 100mgx1 günde veya Atovaquan günde 2x750mg verilir.

Mycobacterium avium complex: CD4+T sayısı mm³'te 100'den az olduğu durumlarda, Rifabutin 300mgx1/gün, veya Clarithromycin 2x500mg/gün veya Azitromycin haftada 1200mg PO.verilir.

Mantar enfeksiyonları, CD4+T>100mm³: Clotrimazole 10mg.x5/gün, Nystatin suspansiyon 5ml.x4/gün, Flucanazol 100mg.x1/gün, Ketoconazole 200mg.x1/gün, İtraconazole 200mg./gün PO: olarak herhangi birisi kullanılır.

Cytomegalovirüs (CMV) CD4+T> 50mm³: Ganciclovir 1gr.x3/gün PO. verilir.

Öğrenme hedefi: Oportunistik enfeksiyonlara karşı profilaksiyi tam yapabilecektir.

Aşılamlar: Pnömonokok aşısı her 5 yılda bir tekrarı gerekir. Hepatit B aşısı 0,1,6 aylarda 3 defa yapılır, her 5 yılda tekrarlanır. İnfluenza aşısı her sonbaharda tekrarlanır. H.İnfluenza aşısı, inaktive polio, difteri, tetanoz aşılı yapılır.Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşılı yapılmaz.

Hasta takibi: Asemptomatik hastaları her 3- 6 ayda bir takip ederek oluşabilecek ateş, soğuk algınlığı, ishal, kilo kaybı, yorgunluk lenfadenopati, öksürük, dispne, yüzdeki ve derideki döküntüler, nörolojik bozuklukları dikkate almak gerekir. İmmünsüpresyonu fazla olanlarda hasta takibi daha sık yapılır. Hastalara psikososyal yardımları yakınları ile birlikte sağlamalı; HIV enfeksiyonu ve bulaş yolları hakkında bilgilendirilmelidir. Kan kimyası, CD4+T, CD48+T sayıları, HIV RNA düzeyleri her 3 ayda bir araştırılmalıdır. Tedavinin yapılmadığı, hastanın tedaviye uyum sağlamadığı veya direnç gelişmesi durumlarında CD4+T sayısının düşmesi plazma HIV RNA'sının yükselmesi AIDS gelişimini beraberinde getirir. AIDS'te oportunistik enfeksiyonlar gelişir.

Öğrenme hedefi: HIV enfeksiyonlu hastaların takibi ve aşılama yöntemlerini yapabilecektir.

AIDS li hastalarda görülen oportunistik enfeksiyonlar.

P.carinii pnömonisi: Öznel belirtiler: Asemptomatik veya insidiyöz, önceleri efor halinde gelen, sonra da istirahat halinde gelen nefes darlığı, kuru öksürük, ateş, yorgunluk, güçsüzlük.

Nesnel belirtiler: HIV pozitifliği, immün yetmezlik durumu, CD4+T lenfosit sayısının $200/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi, ateş, taşipne, her iki akciğer sahalarında rallerin ve wheezing in saptanması, balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısında P.Carinii'nin görülmesi.

Ayırıcı tanı: Bakteriyel pnömoni, tüberküloz, M.avium complex, viral pnömoni, mantara bağlı pnömoni, interstisyel lenfoid pnömoni ile yapılmalıdır. **Tanı:** Akciğer grafisi (İnterstisyel perihiler infiltrasyon) balgam ve bronkoalveoler lavajda P. Carinii araştırması, akciğer biyopsisi, arteriyel gaz analizi.

2-serebral toksoplazmozis: Öznel belirtiler: Baş ağrısı, ateş, zihin ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk.

Nesnel belirtiler: HIV pozitifliği, immün yetmezlik durumu CD4+T lenfosit sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi, fokal nörolojik belirtiler, meninks irritasyon bulguları.

Ayırıcı tanı: Beyin abseleri, mantar enfeksiyonu, viral ensefalit(CMV,HSV), Tbc.Menenjit, progresif miltifokal lökoensefalit, sifiliz, vaskülit. **Tanı:** Beyin tomografisi, manyetik rezonans incelemeleri(miltifokal hipodens yuvarlak lezyonlar), anti toksoplazma IgG antikörlerinin araştırılması.

3-M.avium complex(MAC): Öznel belirtiler: İştahsızlık, karın ağrısı, ishal, ateş, gece terlemeleri.

Nesnel belirtiler: HIV'e bağlı immün yetmezlik, CD4+T sayısının mm^3 'te 75-50 arasında olması, hepato splenomegali.

Ayırıcı tanı: Tüberküloz, karaciğer, böbrek abseleri, salmonella, şigella, kampilobakter, amip ve giarda ya bağlı bağırsak enfeksiyonları. **Tanı:** Kan kültürü ile M.avium saptanması, pansitopeni varlığı.

4-CMV(Retiniti, özofajiti, koliti, pnömonisi): Öznel belirtiler: Genel durumda bozukluk, disfaji, odinofaji, diare, karın ağrısı rektal ülser, zayıflama kilo kaybı, kuru öksürük, nefes darlığı.

Nesnel belirtiler: HIV'e bağlı immün yetmezlik durumu, CD4+T sayısının mm^3 'te 50'nin altında olması, oftalmoskopik incelemede; retinada infiltrasyon, kanama, dekolman, özofagusta karakteristik lezyonlar, akciğerlerde bileteral raller.

Ayırıcı tanı: CMV retinitinde: toksoplazma, herpes, protozoon retinitleri, diabetik retinopati, idyopatik retinal neovaskülarizasyon; CMV özofajit ve koliti: Candida, herpes özofajiti, hepatit, ülseratif kolit, crohn hastalığı, enterik patojenler, neoplazma, metastatik kaposi sarkomu ile; CMV pnömonisi (kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda sık görülür) PCP, bakteriyel pnömoni, atipik pnömoni, dissemine MAC enfeksiyonu ile ayırt edilmelidir. **Tanı:** Dikkatli bir retina muayenesi, özofagus, duodenum,

bağırsak, bronş biyopsileri ile inklüzyon cisimciklerinin araştırılması, lökosit, idrar, balgam dan CMV kültürlerinin yapılması.

5-Kriptokok menenjit: **Öznel belirtiler:** Frontal ve temporal bölgede baş ağrısı, ani gelişen konfüzyon, letarji. **Nesnel belirtiler:** İmmün yetmezlik belirtileri, fokal nörolojik belirtiler, mental durumda ve kafa çifti sinirlerinde bozukluk, kafa içi basıncında artma, fotofobi.

Ayırıcı tanı: Tbc.menenjit, nörosifiliz, toksoplazma, viral, fungal ensefalit, AIDA demansiya kompleks, progresif mültifokal lökoensefalit ile yapılır. **Tanı:** Lomber ponksiyon ile BOS'ta kriptokok ve antijenlerinin araştırılması, (1/1024'ten yukarıda antijen pozitifliği, BOS'ta hücre sayısının çok az oluşu 20'den az ağır prognozu gösterir.), BOS, kan, doku, örneklerinden kültürler yapılır. Tomografi, (CT), manyetik rezonans(MRI) incelemeleri yapılır.

6-Herpes simplex ve varicella zoster enfeksiyonları: **Öznel belirtiler:** Oral, labial,anorektal dermatomlara uyan veziküler lezyonların bulunduğu bölgelerde yanıcı, batıcı ağrılar. **Nesnel belirtiler:** İmmün yetmezlik durumu, eritemli zeminde veziküler lezyonlar, kronik oral, genital veya anorektal bölgeye yayılım gösterirler. Ayrıca yüz, gövde ve saçlı deride bulunurlar.

Ayırıcı tanı: Impetigo, aftöz stomatit, sifilitit şankr, Stevens-Johnson Sendromu, varisella, koksaki virüs A16 enfeksiyonu, kontakt dermatit.piyoderma ile yapılır. **Tanı:** Tzanck testi ile veziküler incelenir.

7-Candida enfeksiyonları: **Öznel belirtiler:** Disfaji, odinofaji, vagina, genital bölgedekaşıntı.

Nesnel belirtiler: İmmün yetmezlik durumunun varlığı, CD4+T lenfosit sayısının 200-300mm³ oluşu, dudak bileşiği ve ağızda çatlaklar ve beyaz lekelerin, pseudomembranların varlığı, vaginada eritemli zeminde beyaz lekeler, koyu vaginal akıntı.

Ayırıcı tanı: Hairy lökoplaki, diğer oral, vulvovaginal maya enfeksiyonları. **Tanı:** Oral ve vaginal akıntı ve lezyonlardan KOH ile inceleme, ağız ve özofagustaki lezyonlardan biyopsi örnekleri ve kültürler.

Öğrenme hedefi: HIV enfeksiyonunda görülen oportunistik enfeksiyonlardan 5 adedini sayabilecektir.

HIV ile enfekte kişilerde gözlenen malin hastalıklar

Sıklıkla gözlenen Kaposi sarkomudur. Damar endotel hücrelerinin neoplastik bir hastalığıdır. Deri, sindirim, solunum sistemi ve bütün vücutta görülebilir. HSV-8 tarafından oluşturulan bir hastalıktır. Non Hodgkin Lenfoma ikinci sıklıkta B lenfosit neoplazması olarak beyin ve perifer organlarda görülür. Hodgkin lenfoma, skuamöz karsinom, küçük hücreli karsinom, bazal hücre kanseri, testis kanseri, melanomaya da rastlanır.

Oportunistik enfeksiyonların tedavisi

1-P.Carinii Pnömonisi(PCP): Hafif ve orta şiddetteki olgularda TMP-SMX2DS tabl.x2/gün 21 gün süre ile verilir sonra PCP profilaksisi yapılır. Hastanın ilacı tolere edemediği durumda Dapsone 100mgx1 + TMP12-15mg./kg PO günde verilir veya Clindamycine 450-600mg.x4/gün + Primaquin 15-30mg./gün 21 gün süre ile, G6 PD yetersizliğinde Atovaquane 750mg.x2/gün veya Pentamidine 3-4mg/kgİV/gün 21 gün süre ile, ağır olgularda; TMP-SMX TMP12-15mg/kg/gün 6 saat ara ile İV olarak uygulanır veya Pentamidine 4mg/kg/gün İV + 72 saat içerisinde Metilprednizolone 2x40mg/gün 5 gün süre ile, 5 gün süre ile 40mg/gün, 11 gün süre ile de 20mg/gün verilir, tedavi 21 gün sürdürülür. İlaç

reaksiyonları görüldüğünde Clindamycin 450-900mg.x4/gün İV + Primaquine 15-30mg.x1 PO. veya Trimetrexate 30-45mg./m² İV veya PO günde bir defa, Leucovorin 20mg./m² İV veya PO 6 saat ara ile 21 gün süre ile tedavi sürdürülür.

2-Serebral toksoplazmozis: Pyrimethamine 100-200mg. Başlangıç olarak verilir sonra günde 50-100mg. PO + sulfadiazine 1-2gr.x4/gün 6 hafta süre ile kullanılır. Hayat boyunca Pyrimethamine 25mg + 2gr Sulfadiazine/gün kullanılır. Sulfadiazine duyarlı kişilerde Clindamycin 600mg.x4/gün + Pyrimethamine 100mg./gün PO 6 hafta süre ile sonra da Dapsone 50mg./gün PO + Pyrimethamine 25mg./gün PO hayat boyunca profilaktik olarak kullanılır. Tedavinin başarısız kaldığı durumlarda Atovaquane 750mg.x4/gün 6 hafta süre ile sonra da Dapsone 50mg./gün + Pyrimethamine 25mg./gün hayat boyunca kullanılır.

Öğrenme hedefi: P.Carinii pnömonisi ve serebral toksoplazmozis tedavisinde kullanılan ilaçları eksiksiz sayabilecektir.

3-MAC enfeksiyonu: Clarithromycine 2x500mg./gün veya Azitromycin 1x500mg./gün + Ethambutol 15-30mg./kg/gün PO verilir. Sonuç alınamaz ise Rifabutin 300-600mg./gün veya Clofazimine 100-200mg./gün PO veya Ciprofloxacin 750mg./gün veya Amikacin 7.5mg./kg/gün İV uygulanır. MAC tedavisi hayat boyunca sürdürülmelidir. Aksi halde dissemine enfeksiyonun eradikasyonu imkansızdır.

4-Sistemik CMV: İndüksiyon tedavisi retinitlerde 14-21 gün, gastrointestinal ve akciğer enfeksiyonlarında 21-42 gün sürdürülmelidir. Ganciclovir 5mg./kg İV bir saatten fazla sürede verilir ve 12 saat ara ile günde iki defa verilir. Her gün lökosit sayısı saptanır 1000mm³'ten az olursa doz azaltılır. Lökosit 500'den, trombosit 25000'den aşağı düştüğü durumlarda tedavi kesilir. Ganciclovir'e direnç görüldüğünde veya intolerans durumlarında Foscarnet 600mg./kgx3/gün İV verilir. İnfüzyon iki saat sürdürülmelidir. Kreatinin seviyeleri haftada 3 defa ölçülür. 2.9'dan yüksek bulunduğunda tedavi kesilir. Günde 1-2 litre serum fizyolojik de verilmelidir. Tedavi hayat boyu sürdürülür. Ganciclovir+Foscarnet kombinasyonları gerektiğinde kullanılır. CMV retinitinde Ganciclovir 3x1gr PO veya 1-2 mikrogram/saat veya Foscarnet 1200 mikrogram 0,1mlx3/gün göz içi enjeksiyonları uygulanır. Cidofovir 5mg./kg İV haftada bir gün iki hafta süre ile uygulanır. Cidofovir + 2gr Probenecid PO ile birlikte de kullanılır.

5-Kriptokokus menenjit: Orta ve ağır olgularda(mental durumda ve kraniyal sinirlerde bozukluk, BOS'ta kriptokok antijen titresinin 1/1024'ten yüksek, lökosit sayısının 20'den az oluşu) Amfoterisin 0.7mg./kg/gün serum glikoze içinde yavaş infüzyon şeklinde uygulanır. 1-2 haftada iyileşme görülünce ağızdan Flukanazol 400mg./gün 8-10 hafta verilir sonra 200mg ile devam edilir. İyileşme görülmez ise Amfoterisin tedavisi total doz 1.5-2.5gr. olacak şekilde 6-8 hafta devam edilir, tedaviye Flusitozin 100mg./kg/gün 4 defada verilir ve 6-8 hafta devam edilir, sonra 200mg Flukanazol ile devam edilir. Bu durumda serum kreatinin düzeyleri 2.5'ten yukarıda ise tedavi kesilir, 1.5'e düşünce tedaviye tekrar başlanır. Hafif olgularda 4-8 hafta Flukanazol PO 400mg verilir sonra 200mg ile devam edilir.

6-HSV enfeksiyonu: Hafif mükökütanöz enfeksiyonlarda Asiklovir 200-400mg.x5/gün PO ağır enfeksiyonlarda 5mg./kgx3/gün İV 10 gün süre ile kullanılır. İçorgan enfeksiyonlarında 10mg./kgx3/gün İV 10-14 gün süre ile uygulanır. İV uygulamalar 1 saat süre ile infüzyon şeklinde uygulanır. Asiklovire dirençli durumlarda Foskarnet 40-60mg./kgx2/gün İV 10-21 gün süre ile verilir. Varisella-Zoster

(VZV)'de Asiklovir 800mg.x5/gün PO veya 10mg./kgx3/gün İV 10 gün süre ile verilir,dirençli durumlarda Foskarnet 60mg./kgx2/gün İV 10 gün kullanılır.

Öğrenme hedefi: CMV, HSV enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlardan birer örnek verebilecektir.

7-Candida enfeksiyonu: Orofaringial enfeksiyonda Nistatin oral süspansiyondan 10mlx5/gün PO 10-14 gün, özofajitte 200-400mg./gün Ketokonazol veya Flukonazol 200mg./gün PO 14-21 gün kullanılır. İç organ enfeksiyonlarında AmfoterisinB 1mg./kg/gün İV 10-14 gün süre ile kullanılır. Vulvo vaginal kandidiazda antifungal krem ve ovuller kullanılır.

Öğrenme hedefi: Candida enfeksiyonlarında kullanılan 3 ilacı sayabilecektir.

Hastanın irdelenmesi

Hasta sunumu 8 : 35 yaşında Almanya doğumlu, 5 yıldanberi Türkiyede yaşıyor, erkek hasta

Yakınmaları : İki aydır devam eden ateş, gece terlemeleri, 10 kiloya varan kilo kaybı, son bir aydır ishal, öksürük, deri ve ağızdaki yaralardan, yutma güçlüğünden.

Öyküsü : 10 yıl önce Almanyada iken bir ay kadar süren, halsizlik yorgunluk, boğaz ağrısı, ateş, iştahsızlık, bulantı kusma ve ishal yakınmaları ile hastalanmış. Gittiği doktor muayenesinde; boyun lenf bezlerinin her iki tarafta şiş olduğunu belirterek soğuk algınlığı tanısı ile ilaçlar vermiş, bir ayın sonunda şikayetleri kaybolmuş. Ancak boyunu dışında koltukaltı, kasıkta da lenf bezleri belirmiş ve bu bezler hiç küçülmemiş. Son iki aya kadar zaman, zaman halsizlik şikayetleri oluyormuş. İki aydır ateş ve gece terlemeleri ile birlikte 10 kilo kaybettiğini 70 kilodan 60 kiloya indiğini, son bir aydır ishal yakınmaları ile birlikte derisinde ve ağızda yaralar oluşmuş, antibiyotik ve ateş düşürücü ilaçlar kullanan ve yakınmaları geçmeyen hasta yatırıldı.

Öz ve soy geçmişi: 18 yaşında enfeksiyöz mononükleoz geçirdiğini belirtiyor, 15 yıldır günde bir paket sigara içiyor, bekar heteroseksüel ilişkilerde bulunduğunu; alerji ve idyosenkrazisi olmadığını belirtiyor, babası, annesi ve bir kardeşi sağ ve sıhhatte.

Fizik muayene bulguları: Bilinç açık, TA: 110/ 80, ateş: 38.5⁰ C, nabız: 104/dk. Deride anormal pigmentasyon, ağız kenarında ve sağ brakial sinir trajesi boyunca herpes ve zona zosteri andıran veziküler lezyonlar, dudak bileşeklerinde ragatlar, ağız boğaz muayenesinde; stomatit, farenjit, tüylü oral lökoplakiler, aftöz ülserler, jinjivit,peridontal enfeksiyonlar, farinkste kandidaya bağlı membranlı enfeksiyon saptanıyor. Gastro intestinal sistemde; çiğneme ve yutma güçlüğü, retrosternal ağrı, hepato-splenomegali, perirektal abse, penis ve skrotumda herpetik lezyonlar var. Kalp akciğerlerde; dispne, balgamlı ve balgamsız öksürük, göğüs ağrısı tarif ediyor. Merkez sinir sisteminde; Bilinç açık, zaman, zaman unutkanlık ve uyku hali olduğunu söylüyor. Kas ve iskelet sistemi; üst ekstremitelerden başlayan kas gücünde azalma, kaslarda gerginlik, sağ dizinde ağrılı artit saptanıyor.

Laboratuvar bulguları: Sedimantasyon çok artmış (103 mm/s) eritrosit, trombosit, hemoglobin, lökosit değerleri düşük, idrarda; albumin ve ürobilinojen pozitifliği var, karaciğer fonksiyon testleri, üre ve kreatinin değerleri orta derecede yükselmiş, akciğer grafisinde bilateral interstisyel pnömonik gölgeler var, dışkı muayenesinde bol giardia ve izospora kistlerine rastlandı.

Özgül laboratuvar bulguları: Anti-HIV-1 olumlu, HIV-1 viral yük 73000 /ml, Tüberkülin, sifiliz testleri olumsuz,Hepatit B göstergeleri olumsuz, Anti-HCV ve RNA sı olumlu, Anti-HAV olumlu, Anti-CMV IgM

olumlu, Anti-Toksoplazma IgG 1/256 olumlu, kızamık IgG olumlu, Anti- VZG IgM olumlu, Anti- EBV IgG olumlu. Kan kültüründe üreme yok, bronko alveolar lavajda, *Pneumocystis carinii* saptandı, asido rezistan basil görülemedi. CD4+T: 58/ mm3, CD8+T: 56/mm3 bulundu.

- a- Tanınız nedir bu tanıyı düşündüren bulgular nelerdir? Ayırtıcı tanıda neler gözönünde bulundurulmalıdır.
- b- Özgül laboratuvar testlerine de bakarak koyduğunuz tanıda etkeni hasta ne zaman almıştır, etkenin başlıca bulaş yolları nelerdir?
- c- Etken bulaştıktan sonra hastalık hangi safhalardan geçmektedir?
- d- Hastalıkta görülen sistemik belirtiler ve fırsatçı enfeksiyonlar, maliniteler nelerdir?
- e- Hastalığın kati tanısı nasıl yapılır
- f- Tedavisi nasıl yapılmalıdır?

Doğru yanıt

- a- Hastada immun yetmezlik sendromu ve buna bağlı değişik organlara ilişkin fırsatçı enfeksiyonların varlığı, Özgül laboratuvar testlerinde HIV-1 e ilişkin göstergelerin pozitif oluşu buna bağlı AIDS olgusu tanısını koydurmaktadır. Hastalık nedeni bilinmeyen ateşlerin etyolojileri ile ayırtıcı tanı yönünden değerlendirilir.
- b- AIDS tanısı konan bu hastada etken başta cinsel ilişki olmak üzere , enfekte kan ürünleri ve onunla bulaşmış, kirli enjektörler cerrahi aletler, dişçilikte kullanılan malzemeler, tatuaj, dövme gibi işlemler yanında, anneden çocuğa vertikal ve horizontal geçişlerle bulaşmaktadır.Nadir olarak organ transplantasyonları, sağlıkta çalışanlara, öpüşme ve suni dölleme ile de hastalık bulaşabilmektedir. Hasta muhtemelen etkeni 10 yıl önce cinsel yolla almıştır.
- c- Etken alındıktan sonra, 1-6 hafta içinde süren ve hastada görülen şekilde halsizlik, iştahsızlık, ateş, baş ve boğaz ağrısı, bulantı kusma, ishal yakınmaları, bazan kızamığa benzer deri döküntüleri ile başlayan AKUT RETROVİRAL SENDROMU şeklinde başlar, onu takiben belirtisiz asemptomatik enfeksiyondan, asemptomatik persistan jeneralize simetrik lenfadenopati ve gelişen fırsatçı enfeksiyonlara, malin hastalıklara kadar varan uzun bir süreç içerisinde safha safha gelişerek sonuçta fırsatçı enfeksiyonların ve malin hastalıkların ön planda olduğu AIDS tablosu ile karşı karşıya getirerek ölümcül durumlara sokan bir enfeksiyondur. AIDS tablosu hastalığın son safhasını oluşturan ve enfeksiyondan 3-12 yıl sonra gelişen bir durumdur.
- d- Hastalıkta görülen sistemik belirtiler CD4+T hücre sayısı ile ilişkili olarak değerlendirildiğinde **CD4+T lenfosit sayısı 500/mm3 ün altına indiğinde:** enfeksiyon belirtileri olarak akut retroviral sendrom ve kandida vajiniti, enfeksiyon dışı belirtiler olarak, persistan jeneralize lenfadenopati, Guillain- Barre sendromu, aseptik menenjit, miyopati gözlenir

CD4+T lenfosit sayısı 200-500/mm3 arasında olduğunda: Enfeksiyonlar olarak: Pnömonok, streptokok, H. İnfluenza ve diğer bakteriyel pnömoniler, pulmoner tüberküloz, Herpes zoster, kandida özofajiti,oral tüylü İllökooplaki, kriptosporidioz, kaposi sarkomu enfeksiyondışı belirtiler:

Servikal kanser, B hücre lenfoması, anemi, İdyopatik trombositopenik purpura, lenfositik interstiyel pnömoni, Hodgkin lenfoma, mononöronal miltipleks.

CD4+T Hücre sayısı 200/mm³ altına indiğinde: *P. carinii* pnömonisi, yaygın Herpes simpleks, toksoplazmozis, kriptokokkozis, yaygın histoplazmozis, kriptosporidioz, mikrosporidioz, yaygın miliyer tüberküloz, progresif miltifokal lökoensefalopati, kandida özofajiti, enfeksiyon dışı: Bit kinlik, periferik nöropati, HIV e bağılı demansiya merkez sinir sistem lenfoması, vaküoler miyelopeti, kardiyomyopati, immünoblastik lenfoma, progresif poliradikülopati.

CD4+T hücre sayısı 50/mm³ altına indiğinde: yaygın CMV enfeksiyonu, yaygın *M. avium* complex enfeksiyonu gözlenir.

- e- **Hastalığın kati tanısı:** HIV için serolojik testler uygulanarak konur. Sıklıkla ELISA testi uygulanır bazı durumlarda iki defa uygulanan test pozitif olduğunda; Western blot testi ile doğrulanması yapılır. Bu test erken dönemde olumsuz olabilir veya hastalık O sup tipleri ile gelişebilir. (Serokonversiyon bulaştan 3-12 hafta sonrasında oluşmaktadır.) Bunun dışında pratik olarak kullanılan testler (Home kits, rapid testler, tükürük ten yararlanılan orasure testi , idrar da bakı testleri vb.)

Virüs antijen, DNA ve RNA arama testleri Bunun için Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) uygulanır. (HIV RNA PCR, branşlı DNA veya bDNA, Nükleik asit sekans- baz amplifikasyon NSBA vb.) Kantitatif HIV RNA tayinleri ile de tedavinin etkinliği, direnç gelişimi, hastalığı prognozu ile ilgili bilgiler elde edilir. Ayrıca tam kan sayımı, CD4+T ve CD8+T hücrelerinin sayımı, serumun kimyası, sifiliz serolojisi, PPD testi, göğüs filmi, toksoplazma, CMV, Varisella- Zoster , hepatit virüs e yönelik antijen ve antikorları araştırılmalı, kan, idrar, dışkı ve gerekli yerlerden kültürler yapılmalıdır.

- f- **HIV enfeksiyonunun tedavisinde :** 1- etken virüse yönelik antiretroviral tedavi, 2- hastanın immün direncini artırıcı önlemler, 3- Oluşan fırsatçı enfeksiyonların tedavisi ve profilaksisi uygulanmalıdır.

Etken virüse yönelik antiretroviral tedavi: Akut retroviral sendrom, semptomatik AIDS hastaları , asemptomatik ancak CD4+T sayısı 500/mm³ altında olan ve HIV RNA sı yüksek olanlara (10.000 kopya , b DNA 20.000 kopya üzeri), anneden çocuğa geçişlerde, daha da önemli HIV taşıyıcılarına, bulaş riziki gösteren sağlık personeline uygulanır. Tedaviye erken başlamak, Tek ilaç yerine kombine tedaviyi uygulamak , virüsün değişik organ rezervuarlarına penetre olabilen ilaçları tercih etmek gerekmektedir. Tedavi gerektiğinde hayat boyu sürdürülebilir. Antiretroviral ilaçlar; 1- **Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ): Azotimidin (AZT)** 100 mg tablet, günde 3x200mg, **Didanozin (ddI)** : 2x200mg/gün (60 kg üstü), 2x125mg (60kg altı), **Zalsitabin (ddC)**: 3X0.75mg/ gün, **Stavudin (d4T)** : 2X20 mg/gün, **Lamivudin (3TC, Epivir)** PO 2x150mg/gün, **Abacavir (Ziagen)** 2x300mg/gün verilir. 2- **Non nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI): Nevirapin (Viramun)** PO 2x200mg/gün, **Delavirdin (Rescriptor)** PO 3x400mg/gün, **Efavirenz (Sustiva)** PO 3x200mg/gün verilir. 3- **Proteaz İnhibitörleri (PI): Sakinavir (İnvirase)** PO 3x600mg/gün, **Sakinavir mesilat (Fortovase)** PO 3x120mg /gün, **Ritonavir (Norvir)** 2x600mg /gün, **İndinavir (Crixivan)** PO 3x800mg /gün, **Nelfinavir (Viracept)** 3x750mg / gün, **Amprenavir (Agenerase)** PO 3x600mg /gün, **Liponavir (Kaletra)** Liponavir

(400mg) + Norvir (100mg) karışımıdır PO 2x3 kapsül/gün verilir. 4- **Füzyon oluşumunu engelleyen ilaçlar** üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Tedavide üçlü bazı hallerde dördü ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır. Bunun için 2NRTI +PI kombinasyonları en sık kullanılanlardır. Alternatif olarak 2NRTI+1 NNRTI kullanılır. Zidovudin ve Stavudin bir diğerinin alternatifidir, birlikte kullanılmaz. Bir diğer kombinasyon ise NRTI + NNRTI+ PI kombinasyonudur.

1- **Hastanın immün direncini artırıcı önlemler:** İlyeye yönelik olarak otolog CD4+T,CD8+T lenfositlerinin kullanımı söz konusu olabilir.

2- **Oluşan fırsatçı enfeksiyonların tedavisi ve profilaksi:** *Pneumocystis carinii* pnömonisi: Trimetoprim- sulfametoksazol (TMP- SMX) fort tablet 2x2/gün 21 gün süre ile hafif ve orta şiddetteki olgularda kullanılır. Hastanın uyum göstermediği durumlarda, Dapson 100mg+TMP 12-15 mg/kg /gün PO verilir veya klindamisin 450-600mg x4/ gün+ primakin 15-30 mg/gün 21 gün süre ile kullanılır. Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G 6 P D) yetersizliğinde Atovakuon 750 mgx2 /gün veya pentamidin 3-4 mg/kg / gün İV yoldan 21 gün süre ile uygulanır, ağır olgularda metil prednizolon 5 gün süreile 2x40 mg /gün, 5 gün süre ile 40mg/gün, geriye kalan 11 günde ise 20mg/ gün olacak şekilde özgül tedaviye eklenir.

Profilaksi: CD4+T hücre sayısı 200/mm³ altına indiğinde TMP-SMX fort tablet ten 2x1/ gün haftada 3 gün verilir veya dapson 100mg/gün, atovakuon 2x750mg/ gün verilir. Bu profilaktik tedavi 21 günlük aktif tedaviden sonra sürdürülür.

Serebral toksoplazmozis de tedavi primetamin 100-200 mg başlangıç olarak verilir sonra günde 50-100mg PO +sulfadiazin2gr+4/ gün ile birlikte tedaviye 6 hafta devam edilir.Hayat boyunca 25 mg primetamin+ 2gr sulfadiazin/gün ile devam edilir. Sulfamitlere duyarlı kişilerde klindamisin 600mg +4/gün + primetamin 100 mg/gün PO 6 hafta süre ile kullandıktan sonra, dapson 50mg/gün+primetamin 25 mg /gün PO hayat boyunca profilaktik olarak kullanılır. **Profilaksi** CD4+T sayısı 100/mm³ ün altına düştüğünde atovakuon günde 2x 750 mg verilir. Sulfadiazin yerine TMP-SMX aynı dozlarda uygulanır. Bunun dışında dapson 200mg/ hafta+ primetamin 75mg/ hafta +lökoviron 25 mg/ hafta uygulanır.

Mycobacterium avium complex (MAC) tedavisinde Klaritromisin 2x500mg/ gün+ 15-30mg / gün PO verilir, azitromisin de aynı şekilde etkilidir (1200mg haftada). Sonuç alınamayan olgularda rifabutin 300-600mg /gün verilebilir ancak bu ilaç anti- HIV ilaçlarından proteaz inhibitörleri ile uyumsuzluk göstermektedir. Tedavi hayat boyu sürdürülür. **Mycobacterium tuberculosis** INH 300 mg / gün+ rifampisin 600 mg / gün 12 ay + pirazinamid 20 mg/kg / gün 2 ay süre ile kullanılır.

Profilaksi: INH 300mg / gün+ piridoksin 50 mg PO 12 ay süre ile veya INH haftada 2 defa 900mg 12 ay süre ile uygulanır.

Cytomegalovirus (CMV) (retiniti, özofajiti, koliti, pnömonisi) HIV enfeksiyonunda bir çok organı birden tutan en sık enfeksiyondur.Retinitte 14-21 gün, gastrointestinal ve akciğer enfeksiyonunda 21-42 gün süre ile gansiklovir İV yoldan günde 2 defa bir saati aşkın bir sürede 5mg / kg dozunda damardan uygulanır. Her gün lökosit sayısı saptanır 1000 /mm³ altında doz yarıya indirilir 500 /mm³ altında ve trombosit sayısı 25000/mm³ atında bulunursa ilaç kesilir. ilaç kesilir. Gerekliğinde ganiklovir+ foskarnet kombinasyonları veya sidofovir İV 5m/kg haftada bir gün

iki hafta süre ile uygulanır. **Profilaksi:** CD4+T sayısı 50/mm³ altına düştüğünde PO gansiklovir 3x100mg/ gün verilir 12 ay süre ile ve hayat boyu sürdürülür.

Kriptokokus menenjiti Mental durumda ve kraniyal sinirlerde bozukluk, BOS ta antijen titresinin 1/ 1024 ten yüksek, lökosit sayısının 20/ mm³ ten az oluşu ile dikkati çeken hastalıkta amfoterisin B 0.7mg / kg miktarında glikozlu serum içinde damardan yavaş olarak uygulanır.1-2 haftada iyileşme görülünce tedavi ağızdan flukanazol 400mg / gün 8-10 hafta sürdürülür. Sonra 200 mg/ gün ile devam edilir.İyileşme görülmezse amfoterisin tedavisi total doz 1.5- 2.5 gram olacak şekilde sürdürülür.**Profilaks**ide flukanazol 200mg/ gün verilererek devam edilir.

Herpes simplex , Varicella zoster enfeksiyonları tedavisinde mükokütanöz enfeksiyonlarda asiklovir 200-400mg x5/ gün PO verilir ağır olgularda 5mg/ kg X3 /gün İV 10 gün süre ile verilir iç organ enfeksiyonlarında 10mg/kg x3/gün İV 10-14 gün süre uygulanır. İV uygulamalar bir saat süre ile yapılmalıdır. Asiklovire direnç durumlarında foskarnet 40-60mgx2/ günİV 10-21 gün süre ile verilir.Varisella-Zoster (VZV) de asiklovir 800mg x5 / gün PO veya 10mg/ kgx3 / gün İV 10 gün süre ile verilir. Dirençli durumlarda foskarnet 60mg/kg x2 / gün İV yoldan uygulanır.

Kandida enfeksiyonları tedavisinde orofaringeal enfeksiyonda nistatin oral süspansiyondan 10 mgx5 / gün PO 10-14 gün özofajitte 200-400mg/gün ketakonazol veya 200 mg flukanazol PO 14-21 gün süre ile, iç organ enfeksiyonlarında amfoterisin B 1mg /kg /gün İV 10-14 gün süre ile uygulanır.**Profilaksi** cd4+t sayısı 100/mm³ ün altına düştüğünde klotrimazol 10 mgx 5 / gün, nistatin süspansiyon 5mlx4 / gün, flukanazol 100 mg / gün, ketokonazol 200 mg / gün, itrakonazol 200 mg/ gün PO olarak herhangi birisi uygulanır.

HIV ile enfekte kişilerde gözlenen malin hastalıklar: Sıklıkla görülen kaposi sarkomudur, damar endotel hücrelerinin neoplastik bir hastalığıdır. Deri, sindirim, solunum sistemi ve bütün vücutta görülür HSV-8 tarafından oluşturulur. İkinci sıklıkta non Hodgkin B lenfoması , Hodgkin lenfoma, skuamöz karsinom, küçük hücreli karsinom, bazal hücre kanseri, testis kanseri, melanoma gözlenir.