

HIV İnfeksiyonunda Fırsatçı İnfeksiyonlar

Dr. Taylan KAV

Dr. Bülent YILDIZ

Doç. Dr. Ömrüm UZUN

BAKTERİYEL İNFEKSİYONLAR

HIV ile infekte, özellikle ilerlemiş AIDS'li hastalar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü mikroorganizmalar, *Staphylococcus aureus* ve enterik gram negatif basillerle gelişen bakteriyel infeksiyonlara yakındır (Tablo 1). Bu bakteriyel patojenler AIDS'li hastalarda ciddi mortalite nedenidir.

Streptococcus pneumoniae

AIDS'li hastalarda en sık görülen ciddi bakteriyel infeksiyon, invaziv pnömokokal hastalıktır. Pnömokok pnömonisi ve bakteriyemisi, AIDS'li hastalarda normal popülasyona göre 10-100 kat daha sık görülmektedir. Klinik, her iki grupta da benzer olmakla birlikte bakteriyemi ve diffüz interstisyel infiltratlar AIDS'li hastalarda daha sık görülür. İnvaziv pnömokokal hastalıkta, genellikle 10-14 günlük intravenöz antibiyotik tedavisi yeterlidir. Tedavi cevabı alınamayan vakalarda penisilin dirençli infeksiyon düşünülmelidir. İleri evre AIDS'li hastalarda yüksek insidans ve rekürrens hızı gözönüne alındığında, invaziv pnömokokal hastalık için antibiyotik profilaksisi düşünülebilir ancak bu konuda yeterli randomize klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Asemptomatik veya semptomatik HIV infeksiyonlu kişiler tanı doğrulanır doğrulanmaz pnömokok aşısıyla aşılanmalıdır. Bazı çalışmalarda aşılama sonrasında plazma HIV düzeylerinin geçici olarak yükseldiği bildirilmekle birlikte aşılamanın hasta yaşamına olumsuz etkisi gösterilmemiştir.

Haemophilus influenzae

AIDS'li hastalarda ikinci en sık bakteriyel pnömoni nedenidir. Klinikte diffüz interstisyel infiltratlar ve bakteriyemi mevcuttur. Erişkinde *H. influenzae* tip b infeksiyonlarının insidansı düşüktür. Bu nedenle *H. influenzae* tip b aşısı önerilmemektedir.

Staphylococcus aureus

AIDS'li hastalarda sıklıkla bakteriyemi ve yumuşak doku infeksiyonu nedenidir. Hastanelerde genellikle intravenöz kateter kullanımına bağlı görülür. AIDS'li hasta-

larda normal popülasyona göre artmış deri ve nazal bölge taşıyıcılığının ciddi infeksiyon gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. *S. aureus* bakteriyemisi sonrası geç metastatik infeksiyon riskinin de yüksek olduğu gözönüne alınırsa, en az 10 gün parenteral antistafilokokal tedavi endikasyonu vardır.

Pseudomonas aeruginosa

AIDS hastalarında, birçok retrospektif çalışmada bakteriyemi, pnömoni, sinüzit, yumuşak doku ve kemik infeksiyonlarında etken olarak *Pseudomonas aeruginosa* artan oranlarda izole edilmeye başlanmıştır. Bazı serilerde nötropeni ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, invaziv *P. aeruginosa* infeksiyonu için risk faktörü olarak gösterilmektedir.

Salmonella

Salmonella bakteriyemisi 1980'lerde AIDS'li hastalarda, gastroenterit kliniği ile seyreden ve uygun tedaviye rağmen relapsların sık görüldüğü bir fırsatçı infeksiyondur. Bugün sık kullanılan zidovudin ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) etkisine bağlı olarak insidansı azalmıştır. AIDS'de görülen *Salmonella* bakteriyemisinde optimal tedavi ajanı florokinolonlardır.

Bakteriyel Pnömoni Tedavisi

AIDS hastalarında pnömoni, en sık bakteriyel morbidite ve mortalite nedenidir. Uygun tedavi etken mikroorganizmaya göre seçilmeli ise de tedavi başlangıcında etken patojenin tanımlanması mümkün olmayabilir. Bu durumda empirik tedavi uygulanmalıdır. Toplumdan kazanılmış pnömonisi olan AIDS hastalarında en sık etkenler sırasıyla; *S. pneumoniae*, *Haemophilus* suşları, *S. aureus* ve gram negatif basillerdir. Buna göre kesin mikrobiyolojik tanı konulamayan vakalarda tedavide ikinci veya üçüncü kuşak bir sefalosporin, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri (amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam) ya da makrolidler seçilebilir.

Sinüzit Tedavisi

AIDS hastalarında bakteriyel sinüzit sık görülen ve tedavisi güç bir komplikasyondur.

Tablo 1. AIDS'li Hastalarda Bakteriyel Patojenlere Karşı Artmış Hassasiyet Nedenleri

- B hücre disfonksiyonu (IgG alt sınıfında kapsül-spesifik antikorlarda azalma),
- Antikor bağımlı hücrel sitotoksitede azalma,
- Lokal mukozal IgA üretiminde azalma,
- Nötrofil kemotaksisi ve öldürme fonksiyonunda bozukluk,
- Kompleman aktivasyonunda bozukluk,
- Oponize bakterilerin karaciğer ve dalakta makrofaj klerensinin azalması.

CD4 lenfosit sayısı $< 200/\mu\text{l}$ olan hastalarda birden fazla sayıda sinüsü tutan kronik sinüzit gelişme şansı yüksektir. Etken patojenler, streptokok, hemofilus, stafilokok türleri ile *P. aeruginosa*'dır. Antimikrobiyal tedavi bu mikroorganizmalara yönelik olmalıdır. Tedaviye inhaler kortikosteroidler ve mukolitik ajanlar eklenebilir. İki-üç hafta içinde klinik yanıt alınmazsa kesin mikrobiyolojik tanı için sinüs aspirasyonu yapılmamalıdır.

Nötropeni ve Bakteriyel İnfeksiyon Riski

AIDS hastalarında, miyelosüpresif ilaç kullanımı, fırsatçı infeksiyon ya da neoplazm olmadan dahi nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $< 1500/\mu\text{l}$) sık görülür. Mutlak nötrofil sayısı $< 1000/\mu\text{l}$ olduğunda bakteriyel infeksiyon riski belirgin olarak artmaktadır.

Mutlak nötrofil sayısı $< 500/\mu\text{l}$ olduğunda, miyelosüpresif etkisi olan ilaçlar kesilmeli ve tedaviye miyeloid koloni uyarıcı faktörler eklenmelidir.

TÜBERKÜLOZ

Günümüzde HIV infeksiyonu ile birlikte ilaç bağımlılığının artması ve sosyoekonomik koşullarda kötüleşmenin de etkisiyle, 1970'lerden sonra tüberküloz tekrar önem kazanan bir toplum sorunu haline gelmiştir. Bu bölümde her ne kadar *Mycobacterium tuberculosis* ve HIV ilişkisine değinilecekse de aslında tüberküloz kontrolü çok daha geniş bir çerçevede düşünülmelidir.

M. tuberculosis ve HIV ilişkisinin önemini belirleyen en az 5 faktör sayılabilir:

1. Bazı HIV ile infekte gruplarda tüberküloz prevalansı yüksektir.
2. Tüberküloz, temas edilen kişi HIV ile infekte olsun veya olmasın, kişiden kişiye geçen, HIV ile ilişkili belki de tek infeksiyondur.
3. Doğru teşhis konulup uygun tedavi verildiğinde tüberkülozun iyileşme şansı yüksektir.
4. Tüberküloz HIV ile infekte popülasyonda önlenir.
5. Yapılan birçok çalışmaya göre tüberküloz, HIV infeksiyonunun klinik seyrini hızlandırabilir.

İnsidans

Bu konuda yapılan en geniş prospektif çalışmada, tüberküloz insidansı, HIV ile infekte anerjik hastalarda 6.6/100 hasta-yıl, HIV ile infekte tüberkülin testi pozitif hastalarda 9.7/100 hasta-yıl olarak bulunmuştur. Hastalarda endojen reaktivasyon, tüberküloz gelişiminde en etkin patojenik mekanizma olarak görülmektedir. Tüberkülin testi, HIV ile infekte hastalarda yalancı negatif olabilir ancak diğer antijenlere karşı da reaksiyon gözlenmiyorsa ciddi immünyetmezlik söz konusudur ve bu hastalarda tüberküloz gelişme olasılığı yüksektir.

İntravenöz ilaç bağımlılarında yıllık tüberküloz gelişme hızı, değişik çalışmalarda %0.22-4.5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.

HIV ile infekte kişilerde yapılan kesitsel çalışmalarda tüberküloz insidansını etkileyen en az dört faktörden söz edilebilir. Bunlardan birincisi, çalışmanın yapıldığı grupta latent *M. tuberculosis* infeksiyonu prevalansıdır. İkincisi, çalışmaya dahil edilen bireylerin infeksiyöz tüberkülozlu bireylerle karşılaşma olasılığıdır. Üçüncü faktör, çalışmaya alınan bireylerin immünyetmezliklerinin ciddiyetidir. Son olarak da isoniazid profilaksisinin uygulanıp uygulanmadığı, tüberküloz insidansını doğrudan etkilemektedir. Bu faktörler arasındaki değişkenlikler, farklı çalışmalarda bulunan farklı insidans sonuçlarını izah eder. Örneğin; çalışma grubunda homoseksüel/biseksüel erkekler ve hemofili hastaları olduğunda, kapalı yerleşim yerlerinde yaşayan intravenöz ilaç bağımlılarının alındığı çalışmalara göre daha düşük tüberküloz insidansı saptanması beklenir. Dolayısıyla bir çalışmanın verileri diğer bir hasta grubuna uygulanamayacağı gibi, HIV ile infekte bireylerde tüberküloz riskini kesin olarak tanımlamak da mümkün değildir.

Prevalans

ABD'de yapılan çalışmalarda tüberkülozlu hastalarda HIV seropozitifliği oranı, çalışmanın yapıldığı bölgeye, hasta popülasyonunun yaş, cinsiyet ve etnik özelliklerine göre; %0-46 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, tüberkülozlu hastalarda HIV infeksiyonu prevalansını belirlemek üzere yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre bugün tüm dünyada hem *M. tuberculosis* ile hem de HIV ile infekte, %80'i Afrika'da olmak üzere yaklaşık 4 milyon insan yaşamaktadır. Afrika ülkelerinde şehirlerde yapılan çalışmalarda, tüberküloz hastaları arasında HIV infeksiyonu prevalansı %20-67 arasında değişmektedir. Ancak bu rakamlardan ülke genellemeleri yapmak mümkün değildir.

HIV İnfeksiyonunun Tüberküloz İnsidansına Etkisi

HIV infeksiyonunun tüberküloz epidemisi üzerine etkisi, henüz tam olarak tanımlanamamıştır. ABD'de 1985-1992 yılları arasında 50000 yeni tüberküloz olgusu bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu HIV infeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bölgelerde gelişmiştir. 1993'ten beri bu konu üzerinde hassasiyetle durulmaktadır. Genel olarak HIV infeksiyonu artışının, tüberküloz insidansı artışı üzerinde büyük etkisi vardır denilebilir.

HIV İnfeksiyonunun Tüberküloz Patogenezi Üzerine Etkisi

Tüberküloz, yeni kazanılmış infeksiyonun ilerlemesiyle veya latent infeksiyonun reaktivasyonu ile gelişebilir. Tüberküloz prevalansının düşük olduğu bölgelerde, yeni infeksiyonlar az olduğundan vakaların çoğunun latent infeksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte HIV ile infekte bireylerde primer infeksiyonun hızlı ilerleme şansı yüksektir. Gelişen her yeni vaka infeksiyon kaynağı olduğundan bireyden

bireye geçiş oranı da yükselir. Bu nedenle ABD'nin bazı bölgelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz epidemiyolojisi benzerlik gösterir.

İnfekte bireylerde tüberküloz infeksiyonunun sessiz kalmasından hücrel immünite sorumludur. HIV infeksiyonunun hücrel immünite üzerindeki etkisi nedeni ile latent tüberkülozun reaktivasyonu ve klinik tüberküloz gelişim riski belirgin oranda artar. Bu nedenle geçmişte *M. tuberculosis* ile infekte olmuş bireylerin HIV ile karşılaştıktan sonra tüberküloz geliştirme şansı yüksektir.

Normal konakçıda, *M. tuberculosis*'e karşı hücrel immün cevap bir kere geliştikten sonra yeni ekzojen infeksiyon gelişme riski oldukça düşüktür. Ancak immün-yetmezlik olmaksızın da reinfeksiyon vakaları bildirilmiştir. HIV'in yol açtığı immün-süpresyondan dolayı, geçmişte *M. tuberculosis* ile karşılaşmış bir bireyde de yeni infeksiyona karşı duyarlılık halen mevcuttur. HIV infeksiyonu olan hastalarda başarılı bir antitüberküloz tedavi sonrası da relapslar görülebilir ve çoklu ilaç direnci (Multi Drug Resistance = MDR) gelişebilir.

HIV ile infekte bireylerin *M. tuberculosis* basili ile karşılaştıklarında tüberküloz infeksiyonu geliştirme şanslarının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu konusunda spekülasyonlar varsa da bu durum net olarak gösterilememiştir. Ancak bir gerçek vardır ki HIV ile infekte birey tüberküloz basiliyle infekte olduğunda infeksiyon klinik hastalığa yol açacak şekilde çok hızlı ilerler.

M. tuberculosis'in patojenitesinden dolayı, HIV infeksiyonunun doğal seyrinde tüberküloz, diğer fırsatçı infeksiyonlara göre daha erken gelişir. Yapılan çalışmalarda tüberkülozlu HIV seropozitif hastaların CD4 lenfosit sayımları, *P. carinii* gibi diğer fırsatçı infeksiyonların geliştiği HIV seropozitif hastalara göre daha yüksektir.

Tanı

Tüberkülin deri testi: Tahmin edilebileceği gibi ileri dönem AIDS hastalığında, tüberkülin deri testi çok zayıf reaksiyon verir veya negatiftir. Bununla birlikte infeksiyonun erken safhalarında reaktivite gözlenebilir. Tüberkülin testi yanıtı, hücrel immünite durumunun ve dolayısıyla HIV infeksiyonunun evresinin bir belirleyicisi olarak alınabilir. Bir çalışmada, CD4 hücre sayısı azaldıkça tüberkülin deri testi pozitifliği (≥ 5 mm endurasyon) prevalansının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca kabakulak ve kandida deri testi antijenlerine karşı reaktivite de CD4 sayısı ile ilişkilidir. CD4 sayısı azaldıkça anerji prevalansı artar. Bununla birlikte anerji prevalansının HIV ile infekte olmayan ilaç bağımlılarında %42, homoseksüel/bieksüel erkeklerde %12 olduğu bilinmelidir. Bu nedenle anerji, klinik karar mekanizmasında çok etkili bir belirleyici olmamalıdır. Azalmış deri testi cevapları ve anerjiden dolayı HIV ile infekte bireylerde 5 ünite ppd'ye ≥ 5 mm endurasyon saptanmasının tüberküloz infeksiyonu lehine alınması, bazı çalışmalarda bu değer 2 mm olması önerilmektedir. Tüberkülin testi negatifliğinin immünsüpresyona bağlı olup olmadığını, gerçek negatiflik olup olmadığını anlamak ve HIV infeksiyonunun safhasını değerlendirmek için kandida ve kabakulak antijenleri kullanılır.

Klinik özellikler: HIV enfeksiyonu olan hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun klinik özellikleri, immünsüpresyonun derecesine göre değişiklik gösterir. Birçok seride tüberküloz tanısı, AIDS tanısından daha önce konulmaktadır. Çok az olguda tüberküloz, AIDS tanısından sonra ortaya çıkar. Tüberküloz ne kadar erken gelişirse klinik o kadar tipik, ne kadar geç gelişirse klinikteki bulgular o kadar atipiktir. İleri dönem HIV enfeksiyonunda tüberküloz genellikle disseminedir, radyolojik bulgular atipik, tüberkülin deri testi negatiftir. İntratorasik lenfadenopatiler başta olmak üzere lenf nodu tutulumu sıktır. Bir çalışmada CD4 sayısı azaldıkça, ekstrapulmoner tüberküloz sıklığı, kan kültürlerinde *M. tuberculosis* üreme şansı ve akciğer radyolojisinde intratorasik lenfadenopati bulunma sıklığının arttığı saptanmıştır. HIV ile infekte bireylerde tüberküloz enfeksiyonlarının atipik klinik belirtileri arasında beyin apsesi, tüberküloz ve menenjitte seyreden santral sinir sistemi tutulumu, kemik hastalığı, perikardit, gastrik tüberküloz, tüberküloz peritoniti ve skrotal tüberküloz sayılabilir. Ayrıca *M. tuberculosis*, kan kültürlerinin yanı sıra kemik iliği kültürlerinde de üretilebilir. HIV ile infekte hastalarda tüberkülozun atipik formları sık görülmesine karşılık, birçok seride akciğer tüberkülozu yine de en sıktır.

Radyolojik bulgular: HIV ile infekte ve tüberkülozu olan hastalarda akciğer grafilerinde atipik bulgular izlenebilir. Normalde sık görülen üst loblarda tutulum yerine sıklıkla akciğer alt zonlarda ya da diffüz infiltrasyonlar görülür. Kavitasyon nadirdir, buna karşılık immün sistemi sağlam bireylerde pek görülmeyen intratorasik lenfadenopatlere daha sık rastlanır. HIV ile infekte ve pulmoner tüberküloz nedeniyle tedavi alan hastalarda, tedavinin tamamlanması ile birlikte radyolojik bulgular çok az oranda rezidü skar bırakarak hızla düzeler.

Bakteriyolojik ve histolojik incelemeler: HIV ile infekte olan ve olmayan hastalarda, pulmoner tüberkülozda balgamın mikrobiyolojik incelemesi ve kültür pozitifliği prevalansı yaklaşık olarak aynıdır. Bazen tanı için balgam indüksiyonu veya bronkoskopi gerekebilir. HIV enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya enfeksiyonu olan hastalardan vücudun herhangi bir yerinden alınan tüm örnekler mikobakteri yönünden yayma ve kültür ile değerlendirilmelidir. Potansiyel kaynaklar lenf nodları, kemik iliği, idrar ve kan olarak sayılabilir. Kural olarak, herhangi bir örnekten gösterilen asido-rezistan organizma aksi ispat edilinceye kadar *M. tuberculosis* kabul edilmelidir. Böylelikle uygun antitüberküloz tedavi başlanır ve hastanın yakın çevresi yeni bir vaka yönünden taranır. Klasik yöntemlerle, katı agar kullanılarak mikobakterinin üretilmesi 6-10 hafta alır. Radyometrik kültür teknikleri, *M. tuberculosis* ve *M. avium complex*'in tanımlanması için DNA problemlerinin kullanımı, bu süreyi 7-10 güne indirir. *M. tuberculosis*'in tanımlanmasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) daha da hızlı tanıya olanak verir. Ancak PCR bağımlı yöntemlerin kliniğe uygulanabilirliği henüz netleşmemiştir. Bugün birçok çalışmada bu yöntemlerin kültürden daha duyarlı olmadığı gösterilmiştir. Yine de hızlilik ve özgünlüğü nedeniyle PCR, mikrobiyolojik değerlendirmede yardımcı bir tanısal test olarak kullanılabilir. İlerlemiş AIDS olgularında mi-

kobakteriyel infeksiyon klasik granülomlar oluşturmaz. Bununla birlikte tüberküloz, genellikle HIV infeksiyonunun erken evresinde granülomlarla da seyredebilir. Bu nedenle, doku kesitlerinde veya iğne aspirasyon biyopsilerinin sitolojik değerlendirmesinde granülom saptanması tüberküloz lehine alınmalıdır.

Tedavi

HIV infeksiyonu ve tüberkülozu olan hastalarda yapılan çalışmalar, isoniazid ve rifampin içeren antitüberküloz tedavilere iyi yanıt olduğunu göstermiştir. Bugün için HIV infeksiyonu olan tüberkülozlu hastalarda standart tedavi rejimi; tedavinin ilk 2 ayında isoniazid 300 mg/gün, rifampin 600 mg/gün (50 kilonun altında bireyler için 450 mg/gün), pirazinamid 20-30 mg/kg/gün ve etambutol 15 mg/kg/gün kullanılması, sonrasında da en az 4 ay isoniazid ve rifampin ile tedaviye devam edilerek tedavinin en az 6 aya tamamlanması şeklindedir. Hasta uyumunun düşük olacağı düşünülürse, düşük dozlarla tedavi gözlem altında uygulanmalıdır. Hasta uyumu bir süre günlük tedaviyle devam ettikten sonra haftada iki kez ilaç kullanımına geçerek artırılabilir.

Pulmoner tüberkülozlu hastalarda tedavi yanıtı, balgamın bakteriyolojik incelemesi, klinik ve radyolojik inceleme ile belirlenir. Ekstrapulmoner tüberkülozda ise klinik ve radyolojik bulgular önemlidir. Klinik ve radyolojik bozulmanın HIV infeksiyonu ile ilişkili başka hastalıklar nedeniyle de olabileceği unutulmamalıdır. Hasta uyumsuzluğu veya tedavi yanıtının yavaş olması durumlarında tedavi süresi uzatılabilir. İsoniazid ve rifampini birlikte alamayan hastalarda tedavi, başlangıçta isoniazid veya rifampine etambutol ve pirazinamid eklenerek en az 18 ay sürdürülmelidir. Aynı tedavi rejimi, isoniazid veya rifampine dirençli organizmaların yol açtığı tüberküloz için de geçerlidir.

Antitüberküloz ilaçların yan etkileri, HIV ile infekte bireylerde daha sık görülmektedir. Bu nedenle hastalar uygun klinik ve laboratuvar monitorizasyonla yakın takip edilmelidir. Antitüberküloz ilaçlarla antiretroviral ilaçların etkileşimleri konusunda sistemik bir değerlendirme yöntemi yoktur, ancak toksik etki potansiyelinin artmış olduğu akıld tutulmalıdır. İsoniazid ve rifampin, ketokonazol ve flukonazol gibi antifungal ilaçların serum konsantrasyonlarında azalmaya neden olurlar. Ayrıca ketokonazol, rifampinin absorpsiyonunu bozar. HIV infeksiyonlu hastalarda, gastrointestinal hastalık nedeniyle de antitüberküloz ilaçların absorpsiyonu bozulabilir. Bu nedenle serum ilaç konsantrasyonları ölçülmelidir.

Çoklu İlaç Dirençli (MDR) Organizmalarla Gelişen Tüberküloz

1990'lı yılların başlarında, özellikle HIV ile infekte hastaların bulunduğu hastane ve kliniklerde MDR (en az isoniazid ve rifampine dirençli) organizmaların neden olduğu tüberküloz salgınları gelişmiştir. HIV seropozitif veya negatif olan sağlık personelinde de infeksiyonun oluştuğu gözlenmiştir. Bu infeksiyonlarda ölüm hızının, ortalama 4-16 hafta içerisinde %72-89 arasında değiştiği belirlenmiştir.

Bu salgınlara yol açan en az üç önemli faktör saptanmıştır. Birincisi, bazı hasta gruplarında, özellikle HIV ile infekte bireylerde çoklu ilaç direncinin yüksek prevalansıdır. İkincisi, HIV enfeksiyonunun tüberküloza karşı konakçı immün cevabı üzerine etkisidir. HIV ile infekte bir bireyde yeni kazanılmış *M. tuberculosis* enfeksiyonu klinik hastalığa çok hızlı ilerleyebilir ve başka bireylere geçiş kapasitesi yüksektir. İlk hastada enfeksiyona neden olan organizma MDR ise, sekonder enfeksiyonların tümü de MDR olacaktır. Üçüncü faktör ise immün durumu normal olan bireylerin aksine HIV ile infekte bireylerde tüberküloz enfeksiyonunun kolaylıkla tanınmamasıdır. Bu nedenle hastalık, bir hastane veya klinik ortamında uzun süre tanı alamayabilir. Bu süre zarfında da yeterli enfeksiyon kontrol önlemleri alınmazsa, hasta hastalığı bulaştıracaktır. Ayrıca, hastalık tanı alsın bile standart tekniklerle ilaç direncinin tanımlanması zaman alacağından haftalarca organizmanın MDR olduğu anlaşılamayabilir.

MDR organizmaların yayılımında bir diğer önemli faktör de birçok sağlık kuruluşunda hava yoluyla enfeksiyon geçişine karşı etkili çevresel korunma önlemlerinin olmayışıdır. Hastalık tanınsa bile izolasyon önlemleri yetersiz kalırsa geçiş önlenemez. Havalandırma tek başına yeterli olmayacağından, havanın ultraviyole ışıkla radyasyonu ve filtrasyonu da gereklidir.

MDR organizmalarla oluşan tüberkülozun tanınması ve tedavisi oldukça güçtür. Öncelikle organizmanın ilaç dirençli olduğu gösterilmelidir. Radyometrik tekniklerle ve ilaç içeren agarlara hastadan alınan örneklerin direkt ekimi ile 7-10 gün içinde direnç paternleri bulunabilir. Ancak bu yöntem efektif olmayan bir yaklaşımdır ve laboratuvar yükünü çok arttırabilir. Daha etkili bir yaklaşım, bir ajana, örneğin rifampine karşı direnç taramasının yapılmasıdır. Eğer bir ajana karşı direnç varsa MDR araştırılır. Bu yöntem yalnızca yaymada asidorezistan basillerin görüldüğü örneklerle uygulanırsa MDR organizmaların potansiyel geçişleri büyük ölçüde azaltılabilir. Daha klasik bir yöntem, mikroskopide asidorezistan organizma pozitif olan örneklerle direkt duyarlılık testi uygulanması, yayma negatif, kültür pozitif olan örneklerle ise indirekt test uygulanmasıdır. Bu son metotla, radyometrik teknikler kullanılarak, 14-21 günden önce sonuç elde edilemez. Klasik katı agar ve indirekt test yöntemi uygulanırsa dirençli organizmaların tanımlanması 8-12 hafta alır. Bu süreler, klinik yaklaşımda da gecikmeyi beraberinde getirir.

Olası gecikmelerden dolayı, dirençli organizmaların neden olduğu tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde endemik direnç paternlerine göre empirik tedavi başlanır. İlaç duyarlılık sonuçları belli olduğunda da tedavi rejiminde gerekli değişiklikler yapılır. Her zaman organizmanın hassas olduğu düşünülen en az iki ajan tedavi rejiminde yer almalıdır. Bu kural, bazı durumlarda antitüberküloz ilaç olarak henüz onaylanmamış florokinolonlar ve amikasin gibi ajanların kullanımını gerektirir.

M. avium complex'e karşı etkili yeni makrolid ajanlar, *M. tuberculosis*'e karşı aynı oranda etkili değildirler. MDR tüberküloz için tedavi rejimleri, henüz yeterince çalışılmamıştır. Potansiyel kombinasyonların çokluğundan dolayı prospektif çalışma ya-

pılması da zordur. Bir çalışmaya göre immünsüprese olmayan MDR tüberkülozlu hastalarda iyileşme oranı %56'dır.

Korunma

HIV ile infekte ve tüberkülozu olan hastalarda profilaktik olarak isoniazid kullanımına ilişkin iki büyük çalışma vardır. Her ikisinde de isoniazidin 300 mg/gün dozunda 12 ay süreyle kullanımının tüberküloz insidansını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu bilgi ışığında, HIV enfeksiyonu olan her hastada tüberkülin deri testi uygulanmalı, 5 tüberkülin ünitesi ppd'ye reaksiyonu ≥ 5 mm olan her hastada tüberküloz enfeksiyonu var kabul edilip 12 ay profilaktik tedavi uygulanmalıdır. İsoniazid dirençli organizmalara maruz kalan hastalarda profilaktik ajan olarak rifampin seçilmelidir. Hem isoniazid hem de rifampine dirençli olduğu düşünülen organizmalara maruz kalan hastalarda ise profilaktik tedavi ayarlaması zordur. Bu durumlarda, pirazinamidle birlikte bir florokinolon denenebilir.

HIV ile infekte kişilerin enfeksiyöz tüberkülozu olan bireylerle temasında, tüberkülin deri testinin sonucuna bakılmaksızın profilaktik tedavi başlanmalıdır. Bu nedenle yeni tanı alan olguların HIV durumunu bilmek önemlidir.

İnfeksiyon Kontrolü

Daha önce de belirtildiği gibi, tüberküloz HIV (+) hastalarda, insandan insana geçiş gösteren tek enfeksiyondur. Bu nedenle HIV enfeksiyonu olan bireylerde enfeksiyon kontrol önlemleri alınırken tüberkülozun da akılda tutulması çok önemlidir. Respiratuvar semptom veya bulgular nedeniyle araştırılan her hastada, tüberküloz ekarte edilene kadar respiratuvar önlemler uygulanmalıdır. Balgam indüksiyonu ve bronkoskopi, iyi havalandırılan, içerideki havanın tekrar bina havasına verilmediği odalarda yapılmalıdır.

İmmünsüprese hastalarda yeni gelişen tüberküloz enfeksiyonları son derece ciddi sonuçlar doğuracağından, HIV ile infekte bireylerle temasta bulunabilecek tüberkülozlu hastalar yönünden çok dikkatli olunmalıdır. Etkili tedavi verilen birçok hastada, tedavi başlangıcından iki hafta sonra, balgamla çıkarılan basil sayısı ile öksürük yakınmasında belirgin azalma gözlenir ve infektivite %99 oranında azalır. Ancak bu azalmaya rağmen balgam incelemelerinde asidorezistan basil görülebilir. Daha güvenli davranmak için, balgam yaymaları negatif oluncaya kadar enfeksiyon kontrol önlemleri sürdürülmelidir. Organizmaların verilen ajanlara duyarlı olduğu kabul edilirse, genellikle iki haftalık süre yeterlidir.

Tüberküloz Kontrolüne Yaklaşımında Gerekli Değişiklikler

HIV enfeksiyonu, tüberkülozun doğal seyrinde dramatik değişikliklere neden olmuştur. Daha önce de belirtildiği gibi normal popülasyona göre HIV ile infekte olan bireylerde *M. tuberculosis* enfeksiyonu daha sık görülür. Daha da önemlisi, HIV enfeksiyonu olan bireylerde *M. tuberculosis*, klinik tüberküloza çok hızlı ilerler. Hızlı progresyonun bir sonucu olarak fatalite hızı da yüksektir. Klinikte fatalite, tedavinin hemen

başlangıcında ya da ilk bir ay içinde görülür. Bu vakalarda genellikle etken MDR organizmalardır. Tüm bu nedenlerden ötürü düzenli bir tedavi şeması çıkarmak güçtür. Tüm bölümde tartışılan tüberküloz kontrol önlemlerinin temel kuralları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. En azından HIV ile infekte hastalara bakım verilen hastane ve kliniklerde, mikobakteri üremesinin tespiti için hızlı radyometrik tetkikler, organizmanın tanımlanabilmesi için DNA problemleri ve diğer hızlı teknikler kullanılmalıdır. Eğer bu teknoloji sağlanıyorsa imkanları olan diğer bir laboratuvarı kullanmalıdır.

2. İzole edilen organizmaların duyarlılık testleri mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır.

3. Yeni bir tüberküloz vakası ile temasta olan bireylerin taramaları zaman geçirmeden yapılmalıdır. Tüm temaslar ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, HIV şüphesi varsa HIV durumu değerlendirilmelidir. HIV şüphesi varsa aktif tüberküloz ekarte edildikten sonra, tüberkülin deri testi sonuçlarına bakılmaksızın profilaktik tedavi başlanmalıdır. MDR organizmalarla infekte oldukları düşünülen bireylerde, profilaktik tedavi duyarlılık paternlerine göre düzenlenmelidir. HIV ile infekte olduğu bilinen bireylerin şüpheli temaslarında, tipik tüberküloz semptomlarının olmayacağı düşünülerek ayrıntılı fizik inceleme yapılmalı ve tüberkülozu ekarte etmek için akciğer grafisi çekilmelidir.

4. HIV ile infekte ve tüberkülozu olan bireyler, başlangıçta isoniazid, rifampin, etambutol ve pirazinamid ile tedavi edilmelidirler. Son iki ilaç, 2 aydan sonra kesilebilir. Tedavi süresi en az 6 ay olmalıdır. Tedavi yanıtının en önemli belirleyicisi, hasta uyumu olduğundan, direkt gözlem altında tedavi tercih edilen şemadır. Eğer hasta uyumunda sorun olursa ya da klinik, radyolojik veya bakteriyolojik olarak tedavi yanıtı suboptimal ise tedavi süresi uzatılmalıdır. Tedavi yanıtı HIV ile ilişkili bir başka hastalıktan kaynaklanabileceği de unutulmamalıdır. İlaç direnci gösterilirse, duyarlılık paternlerine göre tedavi planlanmalı ve tedavi süresi uzatılmalıdır.

5. HIV ile infekte olan hastaların değerlendirilmesinde, tüberkülin deri testi tercihen CD4 hücre sayısı belirgin düşüş göstermeden önce yapılmalı, tüberkülin deri testi pozitif olan tüm hastalar aktif tüberküloz ekarte edildikten sonra isoniazid ile 12 ay süre ile tedavi edilmelidirler.

6. Uygun infeksiyon önlemleri, hassasiyetle uygulanmalıdır. Bu önlemler yeterli havalandırma, ultraviyole ışığın sağlanması ve havanın filtreden geçirilmesi şeklinde sıralanabilir.

Mycobacterium avium complex İNFEKSİYONU

Epidemiyoloji ve Patogenez

Dissemine *Mycobacterium avium complex* (MAC) infeksiyonu, AIDS'de en önemli fırsatçı infeksiyonlardan biridir. AIDS dışındaki hastalıklarla birlikte çok nadir

ren görülür, olguların tamamına yakını, ilerlemiş AIDS'li (CD4 lenfosit sayısı $< 50/\mu\text{l}$) hastalarda bildirilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalar MAC spesifik antimikrobiyal tedavi verilmezse, AIDS hastalarının %30-50'sinin dissemine MAC enfeksiyonu geliştirdiğini göstermiştir.

Bir su ve toprak saprofiti olan MAC'ın AIDS'li hastalara giriş kapısı gastrointestinal veya respiratuvar sistem olabilir. İnce barsakta lamina propria makrofajlar içinde gösterilen mikobakteri kümeleri, bakterinin giriş yolunun barsak olduğunu düşündürmektedir. Ancak dissemine enfeksiyon öncesi, MAC'ın respiratuvar sistemden de izole edilmesi akciğerlerin de giriş yolu olabileceğini göstermiştir.

AIDS'de MAC disseminasyonuna yol açan en önemli konakçı defekti makrofaj disfonksiyonudur. MAC, AIDS'de defektif olan hücre içi öldürme mekanizmaları nedeniyle makrofajlar içinde canlı kalabilir. MAC'a karşı azalmış konakçı savunmasında, AIDS'de düzeyleri ileri derecede azalmış olan tümör nekrozis faktör, interferon- γ ve interlökin-2 gibi lenfokinlerin de önemli rolü vardır.

MAC, AIDS hastalarında ileri derecede yayılım gösterir. Hemen tüm hastalarda mikobakteriyel kan kültürleri pozitifdir. Otopsilerde, dalak, lenf nodları, akciğer, karaciğer, böbrek, adrenal ve kemik iliğinden mikroorganizma izole edilebilir. Tutulan organların histopatolojik incelemesi, tam oluşmamış granülomlar ve makrofajlar içinde asidorezistan bakterileri gösterir.

Klinik

Dissemine MAC enfeksiyonu olan AIDS'li hastaların çoğunda, eşlik eden diğer fırsatçı enfeksiyonlar ve tümörler olduğundan konstitüsyonel semptomlar, organ disfonksiyonu ve MAC enfeksiyonu arasındaki ilişki net değildir. Yine de birçok retrospektif çalışma MAC enfeksiyonunun AIDS'de mortalite ve morbidite üzerindeki kuvvetli negatif etkisini göstermiştir. Horsburgh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CD4 lenfosit sayısı, antiretroviral tedavi öyküsü, *Pneumocystis carinii* pnömonisi profilaksisi, teşhis yılı açısından uyumlu her biri 39 hastadan oluşan iki hasta grubundan tedavi edilmemiş dissemine MAC enfeksiyonu olan grupta ortalama yaşam süresi 4 ay, tedavi alan grupta ise 11 ay olarak bulunmuştur.

Dissemine MAC enfeksiyonu kliniğinde sistemik bulgular; ateş, kilo kaybı, anemi, nötropenidir. Kronik diare, kronik malabsorbsiyon, periportal lenfadenopatilere sekonder ekstraspliyer obstrüktif sarılık şeklinde gastrointestinal tutulumla uyumlu sendromlar da klinikte sık görülür. Antiretroviral tedavi almakta olan AIDS hastalarında, mikobakteriyemi olmaksızın lokalize visseral veya kutanöz MAC abseleri de görülmektedir. Dissemine enfeksiyonun aksine, bu lezyonlar drenaj ve antimikobakteriyel tedaviye iyi yanıt verir.

Tanı

Dissemine MAC enfeksiyonunun tanısında, mikobakterinin izolasyonunda kullanılan BACTEC ve Dupont izolatör sistemi gibi özel kan kültürü teknikleri %100'e ya-

kın sensitivite gösterir. Yeni geliştirilen MAC spesifik DNA problemleri, kültür ortamında yeterli üreme varsa, saatler içerisinde MAC'ı diğer mikobakterilerden ayırmayı sağlar. Kültür pozitifliği için gereken süre 5-51 gün arasında değişir. Lenf nodu, karaciğer ve kemik iliği gibi biyopsi materyallerinin boyanması ile asidorezistan bakteri veya granülom gösterilmesi, kan kültürü pozitifliği gelişmesinden haftalar önce mümkün olabilir.

Tedavi

MAC, etambutol haricindeki tüm standart antitüberküloz ilaçlara, plazmada erişilebilen konsantrasyonlarda dirençlidir. MAC suşlarının yarısından fazlası; rifabutin, rifampin, klofazimin, sikloserin, amikasin, etionamid, etambutol, azitromisin, klaritromisin, siprofloksasin veya sparfloksasinin erişilebilir konsantrasyonları ile inhibe edilebilmektedir. Ne yazık ki, in vitro koşullarda MAC'ı öldürmek için gerekli minimum bakterisidal konsantrasyon, inhibitör seviyenin 8-32 kat üzerindedir. Antimikobakteriyel ajanların kombine kullanımı, in vitro inhibitör sinerji göstermekle birlikte, bakterisidal sinerji sağlanması zordur. Ayrıca in vivo öldürme işlemi için ilaçların MAC hücre duvarı ile birlikte makrofajlar içine de penetrasyon sağlamaları zorunluluğu tedaviyi güçleştiren diğer bir etkidir.

İn vivo mikrobiyolojik çalışmalarda MAC üzerinde en dikkat çekici etkiyi yeni makrolidler özellikle klaritromisin göstermektedir. Ancak günlük 4000 mg üzerindeki dozlarda gastrointestinal yan etkiler, tedaviyi güçleştiren önemli bir etkidir. Dissemine MAC tedavisinde klaritromisin gibi makrolidlerin, direnç gelişmesini önleme ya da en azından geciktirme açısından diğer antimikobakteriyel ilaçlarla kombinasyonu gerekir.

Oral biyoyararlanımı olan makrolid dışındaki antimikobakteriyel ajanların tedavi etkinliğini karşılaştırmak için yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, 4 haftalık rifampin, etambutol ve klofazimin monoterapileri karşılaştırıldığında içlerinde etkisi en güçlü olanın etambutol olduğu bulunmuştur. Kombinasyon tedavilerinde makrolidlere rifabutin eklenerek yapılan çalışmalar da umut vericidir. Herşeye rağmen dissemine MAC infeksiyonunda optimal tedavi protokolü belirsizdir. Empirik tedavi; klaritromisin 2x500 mg/gün PO veya azitromisin 1x600 mg/gün PO dozunda bir makrolid ajana, etambutol 15-25 mg/kg/gün PO, rifabutin 450-600 mg/gün PO, klofazimin 100-200 mg/gün PO veya siprofloksasin 1x750 mg/gün PO dozunda olmak üzere en az bir veya daha fazlasının eklenmesi şeklinde düzenlenebilir. Tedavi yaşam boyu sürmelidir.

Tüberkülozu MAC hastalığından ayırmak zor olduğu için AIDS'li bir hastada asidorezistan bakteri gösterildiğinde antitüberküloz bir tedavi protokolü başlanmalıdır.

Profilaksi

İlerlemiş AIDS'li hastaların %40'ında dissemine MAC infeksiyonu gelişme şansı vardır. Düşük CD4 lenfosit sayısı dışında net olarak tanımlanmış risk faktörü olmadı-

ğından CD4 lenfosit sayısı $< 50/\mu\text{l}$ olan risk altındaki tüm popülasyona profilaksi uygulanmalıdır.

İlerlemiş AIDS'li 1000 hasta üzerinde yapılan iki randomize, plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarının kombine değerlendirmesi, 300 mg/gün dozunda profilaktik rifabutin kullanımının mikobakteriyemi insidansını %50 oranında azalttığını göstermiştir. Ancak rifabutinin mortalite üzerine etkisi olmamıştır. İlerlemiş 682 AIDS'li hasta üzerinde yapılan ve 2x500 mg/gün dozunda klaritromisin profilaksisi verilen bir çalışmada, ortalama 9 aylık izlem süresinde, kontrol grubunda %15, profilaksi alan grupta ise %5 oranında mikobakteriyemi geliştiği gözlemlenmiştir. Bu bilgiler ışığında, CD4 lenfosit sayısı $< 50/\mu\text{l}$ olan tüm AIDS hastalarında azitromisin veya klaritromisin ile ömür boyu profilaksi önerilmektedir. Azitromisin veya klaritromisin tolere edilemiyorsa rifabutin kullanılabilir. Proteaz inhibitörleri alan hastalarda rifabutin önerilmektedir, ancak rifabutinle birlikte bir proteaz inhibitörünün verilmesi gerekiyorsa indinavir veya nelfinavir tercih edilmeli ve rifabutin dozu %50 oranında azaltılmalıdır.

DİĞER ATİPİK MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARI

M. kansasii, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. haemophilum*, *M. marinum*, *M. genavense* ve *M. xenopi* gibi mikobakterilerin yol açtığı dissemine infeksiyonlar, AIDS'li hastalarda bildirilmiştir. Klinik genellikle MAC infeksiyonuna benzer. Akciğer, barsak, karaciğer ve kemik iliği tutulumuna ait patolojik bulgular mevcuttur. Antitüberküloz ilaçlara in vitro sensitivite değişkenlik gösterir. Bu grup atipik mikobakteriler içinde en sık *M. kansasii* infeksiyonuna rastlanır. Tüm AIDS olguları içinde %0.2 oranında görülür. AIDS'de görülen *M. kansasii* suşlarının rifampin ve etambutole duyarlı, isoniazide dirençli olduğu saptanmıştır. Diğer atipik mikobakteri suşlarının çoğu klaritromisin veya azitromisine hassastır.

SİFİLİZ

Epidemiyolojik çalışmalarda sifiliz gibi cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan hastalarda HIV/AIDS riskinin arttığı ve sifilizin neden olduğu genital ülserasyonların HIV infeksiyonuna yakalanmada eşlik eden bir faktör olabileceği gösterilmiştir. İzole vaka raporlarına göre, birlikte olan HIV infeksiyonu sifilizin seyrini, tedavi süresini ve dozunu etkileyebilmektedir.

Patogenez

HIV/AIDS olgularında hücrel ve humoral immünitede bozulma olduğu için sifiliz infeksiyonunun klinik seyri değişebilir. Sifilize karşı hücrel immünite önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle inkübasyon süresi daha kısa, lezyonlar daha fazla sayıda ve yaygındır, iyileşme daha yavaş olur. HIV'e bağlı meningeal inflamasyon, spiroketlerin merkezi sinir sistemine geçişini hızlandırarak semptomatik nörosifiliz oluşumuna neden olabilir.

Klinik

Nörosifiliz: Nörosifiliz hastalığın herhangi bir evresinde gelişebilir. Sekonder sifilizli hastaların yaklaşık %35-40'ında asemptomatik MSS tutulumu izlenmiştir. Akut sifilitik menenjit, infeksiyondan sonraki ilk iki yıl içinde gelişir. Hastaların %10'u sekonder deri tutulumu aşamasında tanınır. Hastalarda baş ağrısı, meningeal irritasyon ve kranial sinir anomalileri görülür. Tipik olarak beyin sapındaki kranial sinirler (özellikle 2, 3, 6, 7, 8) tutulur. Trombotik ve embolik sendromların tersine, prodromal semptomlarla birlikte. Bu prodromal şikayetler arasında baş ağrısı, vertigo, uykusuzluk ve kişilik değişiklikleri gibi psikiyatrik değişiklikler sayılabilir. Fokal değişiklikler başlangıçta aralıklı iken daha sonra ilerler ve süreklilik kazanır. Tabes dorsalis ve genel parezi ise 10-30 yıl sonra ortaya çıkar. Genel parezi demansa benzer şikayetlerle kendini gösterir. Tabes dorsalis ise semptom triadı (şimşek çakması şeklinde ağrı, dizüri ve ataksi) ve bulgu triadı (Argyll Robertson pupilleri, arefleksi ve proprioseptif duy kaybı) ile birlikte. Birlikte.

Oküler ve otolojik sifiliz: HIV ile birlikte hastalarda en sık rastlanan oküler bulgular üveitis, koryoretinitis ve retrobulbar retinitistir. Nöroretinit, papillitis, vitreitis ve optik perinöritis de tanımlanmıştır. En sık rastlanan semptomlar görme keskinliğinde azalma ve/veya ağrıdır. Ayrıca oküler motor sinirlerin tutulumuna bağlı şikayetler görülebilir. Optik sinirde gom lezyonu gelişebilir. Otolojik sifiliz, tedavi edildiğinde geri dönebilen nadir sensorinöral işitme kaybı nedenlerindedir. Belirtileri ise ilerleyici işitme kaybı, tinnitus, dengebozukluk ve kulakta dolgunluk hissidir.

Mukokutanöz sifiliz: Çoğu HIV infekte kişide tipik dermatolojik bulgular örneğin şankr ve diffüz makülopapüller döküntü görülebilir. Bazen aynı hastada birinci ve ikinci döneme ait bulgular birlikte görülebilir. Ek olarak atipik şankr olabilir. Vaka raporlarında papüller veya nodüller döküntüler ile ortası nekrotik nodüller lezyonlar (lues maligna) ve keratoderma bildirilmiştir.

Diğer sistemlerin sifilizi: Sifilizin sistemik bir hastalık olduğu ve bütün organları etkileyebileceği unutulmamalıdır. Deri ve mukoz membranlar dışında semptomatik tutulum çok nadirdir. Ancak HIV infekte kişilerde gelişen hepatit, pnömoni ve osteitis vakalarda bildirilmiştir.

Tanı

Tanıda hastanın öyküsü, klinik bulgular, lezyon materyalinin spiroketler için direkt incelemesi ve serolojik testlerin sonuçları gözönüne alınmalıdır. Şüphelenilen lezyonlardan karanlık alan mikroskopisi ve direkt floresan antikor boyaması her zaman yapılmalıdır. Bunlara rağmen sifiliz için serolojik testler hala en önemli tanı aracıdır. Şüphelenilen lezyonları olan HIV/AIDS olgularında tedavi edilmemiş bir sifilizi ekarte etmek için serum örnekleri alınmalıdır. Her ne kadar RPR ve VDRL testleri sekonder sifiliz için yüksek derecede tanısalsın da negatif test sifilizi ekarte ettirmez. Kliniği primer veya sekonder sifiliz ile uyumlu olanlarda serolojik testler negatif çıktığın-

da "prozone" olayı akla gelmelidir. Şüpheli lezyonlardan biyopsi alarak spiroket açısından değerlendirilmesi gerekir. *Treponema pallidum* yapay besiyerlerinde üremediği için en kesin tanı yöntemi deney hayvanlarına inokülasyondur. Bunlara rağmen tanı konulamazsa hasta tedavi edilebilir, bu durumda hastanın serolojik testleri antikor cevabı için sık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Nontreponemal serolojik testlerin spesifitesi HIV/AIDS olgularında azalmıştır. Hatta bazı çalışmalarda RPR/VDRL titreleri 1/64'den yüksek olduğu halde sifiliz olmayan hastalar bildirilmiştir. Nontreponemal testler kardiyolipin lesitine karşı oluşmuş antikorları saptar. Bu yüzden immünglobulin anomalisi olan hastalarda bu testler yanlış pozitif olabilir.

Nörosifiliz tanısı: Nörosifiliz tanısı BOS bulgularına dayanır. Artmış protein konsantrasyonu, hücresel değişiklikler ve pozitif BOS-VDRL saptanır, ancak negatif BOS-VDRL testi tanıyı ekarte ettirmez. Daha güvenilir bir test olarak BOS-FTA absorpsiyon testi kullanılabilir; negatif test nörosifilizi ekarte ettirirken pozitif test nonspesifiktir. *Treponemal DNA*'nın PCR ile saptanması gelişme aşamasında olup ilerisi için umut vaad etmektedir.

BOS inceleme endikasyonları: Centers for Disease Control (CDC) tarafından süreye bakılmaksızın latent sifilizi saptanan herkesin BOS incelemesi önerilmektedir. Ayrıca, açıklanamayan davranış değişiklikleri, psikolojik disfonksiyon, oküler veya işitsel diğer nörolojik semptomların varlığında nörosifiliz araştırılmalıdır. Primer ve sekonder sifilizde rutin BOS incelemesi önerilmemektedir.

Tedavi

CDC, HIV enfekte kişilerdeki sifiliz bütün evreleri için penisilinli şemalar önermektedir, doksisisiklin ve sefalosporinler elde yeterli veri olmadığı için tedavide önerilmemektedir. Nörosifiliz, konjenital sifiliz ve gebelikteki sifiliz tedavisinde etkinliği penisilinlere üstün herhangi bir ajan olmadığından dolayı penisilin allerjisi olan kişilerde desensitizasyon ve sonrasında penisilin tedavisi gerekmektedir. Hastalığın süresine bakılmaksızın benzatin penisilin 7.2 milyon ünite (haftada bir kez üç hafta 2.4 milyon ünite) yeterlidir.

Nonnörolojik primer veya sekonder sifiliz tedavisi: Öncelikle nörolojik bulgu olmadığının kesinlikle ekarte edilmesi gerekmektedir. Primer veya sekonder sifilizi olan HIV hastalarında tek doz 2.5 milyon ünite benzatin penisilin yeterlidir. Penisilin allerjisi olan ve penisiline desensitizasyonu reddedenlerde yakın izlem şartıyla doksisisiklin 2x100 mg/gün tedavisi iki hafta verilebilir. Sifilizin tetrasiklinlerle tedavisi konusunda belirgin bir görüş birliği yoktur.

Nonnörolojik latent sifilizin tedavisi: Latent sifilizde kesinlikle BOS incelemesi yapılmalıdır. Eğer inceleme yapılamıyorsa nörosifiliz kabul edilerek tedavi edilmelidir. Eğer nörosifiliz saptanmazsa yukarıda belirtildiği şekilde 7.2 milyon ünite benzatin penisilin uygulanması yeterlidir. Doksisisiklinin tedavide yeri yoktur. Bütün hastalar tedavi öncesinde Jarisch Herxheimer reaksiyonu konusunda uyarılmalıdırlar.

Nörosifiliz tedavisi: HIV infekte semptomatik nörosifiliz hastaları için kristalize penisilin G tedavi seçeneğidir. 12-24 milyon ünite/gün intravenöz sürekli infüzyon şeklinde verilir. Eğer hastaneye yatırılmazsa prokain penisilin G diğer bir seçenektir (2.4 milyon ünite IM ve beraberinde probenesid 4x500 mg, oral 14 gün). Kristalize penisilin G ve prokain penisilin G tedavilerinden sonra 2.4 milyon ünite benzatin penisilin G uygulaması yaygın kabul gören bir yaklaşımdır.

Tedavide başarısızlık: HIV hastalarında benzatin penisilin ve seftriakson sonrasında nörolojik relapslar bildirilmiştir. Bu relapslar normal bireylerde daha seyrek görülür. Bir çalışmada sekonder sifilizi olan 3 HIV hastasından ikisinde standart penisilin tedavisinden 3-6 ay sonra bile BOS'larında canlı *Treponema*'lar bildirilmiş, ama takiplerinde nörosifiliz gelişmemiş ve BOS bulguları gerilemiştir.

İzlem: Daha etkili ilaç şemaları belirleninceye kadar hastaların takibinin relaps açısından gerekliliği açıktır. Bütün hastalar semptomların sürekliliği, rekürrens ve nörolojik bulgular açısından takip edilmelidir. Sifiliz için tedavi alan hastalar serolojik olarak 1 ve 2. haftalar, 1, 2, 3, 6, 9 ve 12. aylarda test edilmelidir. Yararı gösterilememiş olmasına rağmen bazı araştırmacılar 6. ayda BOS incelemesi önermektedirler. Hastalar hep aynı test metodu ile izlenmelidir. HIV enfeksiyonu olmayan kişilerde seronegatif hale gelme primer sifilizde birinci yılda, sekonder sifilizde ise ikinci yılın sonunda olabilmektedir. HIV/AIDS olgularındaki durum ise tam olarak bilinmemektedir. Bir retrospektif çalışmada arada herhangi bir fark olmadığı bulunmuştur.

Tedavi başarısızlığı kriterleri ise şunlardır:

1. Sifilizin semptomlarının devam ediyor olması,
2. İki haftalık bir süre içerisinde serolojik testlerde 4 katlık bir artışın saptanması,
3. Üç aylık süre içerisinde serolojik testlerde gerileme olmaması.

Klinik veya serolojik olarak hastalık saptanan nontreponemal testlerinde 4 kat yükseklik saptanan hastalarda BOS incelemesi gerekmektedir. Eğer nörosifiliz yoksa 7.2 milyon ünite benzatin penisilin G yapılmalıdır. Ek olarak primer veya sekonder sifiliz tedavisi almış bir hastada serolojik testlerde 3 ay içinde 4 kat bir düşme saptanmazsa BOS incelemesi gereklidir. Nörosifiliz saptanmazsa hastaya 7.2 milyon ünite penisilin G uygulanmalı ve 6 ayda bir serolojik testlerle izlenmelidir. Nörosifilizi olan hastalarda yukarıda tarif edildiği gibi serolojik testlerin yapılması ve bulgular stabilleşinceye kadar 6 aylık aralarla BOS incelemesinin yapılması gerekir. BOS'taki anormal protein ve beyaz küre sayısı 6 ay içinde normale döner, ancak aradan iki yıl geçmiş olmasına rağmen beyaz küre sayısı normale dönmezse nörosifiliz için antibiyotik önerilir. Latent sifilizde takibe ilişkin elde çok fazla veri olmamasına karşın hastalarda başlangıçtaki titrenin 12 ay içinde 4 kat azalması gerekmektedir.

Cinsel eşin tedavisi: Erken dönem sifilizin tanımlanması ve tedavisi gerekmektedir. Primer sifilizi olan hastalarda şankr çıkmadan 3 ay öncesine kadarki cinsel eşlerin

bulunup tedavi edilmesi gerekir. Sekonder sifilizde ise 6 aylık bir süre içindekiler saptanmalıdır. Erken latent sifilizde bu süre 12 aya kadar uzatılmalıdır. Tedavi öncesinde bu kişilere sifilizin klinik bulguları sorulmalı ve serolojik testleri yapılmalıdır. Buna karşın latent sifilizi olan bir kişiyle 3 ay öncesinde ilişkisi olan kişilerin seronegatif olma olasılığı vardır ve bunlar erken sifiliz kabul edilerek tedavi edilmelidir. Takip serolojik testleri bu kişilerde 1. hafta ve 3. ayda yapılmalıdır. Bütün sifiliz vakaları bildirilmelidir.

BARTONELLA İNFEKSİYONLARI

Bacillary angiomatozis (BA) ilk olarak 1983 yılında Stoler ve arkadaşları tarafından HIV infekte ve subkutan nodülleri olan kişilerde gösterildi. Bu hastaların biyopsi materyallerinde Warthin-Starry boyasında çok sayıda basil saptandı ve bu nodüller eritromisin tedavisi ile geriledi. Uzunca bir süre bu basilin kültürü yapılamadı. Bakteriyel DNA incelemeleri sonucunda *Rochalimea quintana*'ya yakın bir basil olduğu saptandı. Basil başlangıçta *Rochalimea* grubu içinde yer alırken daha sonra *Bartonella* genusuna alındı. 1992 yılında nodüllerden yapılan bakteri kültüründe *Bartonella henselae* ve *Bartonella quintana* saptandı. *Bartonella* türleri küçük gram negatif basillerdir.

Klinik

BA, HIV enfeksiyonunun son aşamalarında ortaya çıkar. Ortalama CD4 düzeyi $21/\text{mm}^3$ 'tür. Basiller anjiomatozis adı verilen vasküler proliferatif lezyonlar vücuttaki herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Dalak ve karaciğerde farklı histopatolojik görünümde vasküler proliferatif lezyonlar gelişebilir, bunlara basiller peliozis (BP) hepatis denir. *Bartonella* enfeksiyonları özellikle kutanöz BA yavaş seyirlidir ve bir yıldan uzun bir süre devam edebilir.

Vasküler proliferasyon olmadan da *Bartonella* enfeksiyonları gelişebilir. Endokarditle birlikte ve endokardit olmadan bakteriyemi bildirilmiştir. Daha yüksek CD4 düzeyi olan kişilerde lenf nodlarında, karaciğer ve dalakta *B. henselae*'ye bağlı nekrotizan lezyonlar gelişebilir. Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında sonuçta ateş, ağrı, lenfadenopati (LAP), hepatosplenomegali, düşük CD4 düzeyi, anemi ve yüksek LAP seviyesi hastalarda daha sık saptanmakla birlikte kutanöz BA dışında şikayetler tanımsal değildir. BA ve BP diğer malign durumlarla karıştırılabilir, bu durumda biyopsi, kültür ve dikkatli bir inceleme gerekmektedir.

Kutanöz BA

Kutanöz BA lezyonları, kırmızı, yüzeysel erode olan proliferatif vasküler lezyonlar şeklinde veya ekzofitik, gevrek papüler plaklar halinde görülebilir. Bu lezyonları Kaposi sarkomundan ayırt etmek zordur, sadece histopatolojik inceleme ile ayırt edilebilirler. Osteolitik bir alan üzerinde sellülitik bir alan gibi görülebilir. Daha az vasküler olan lezyonlar kabuklu ve kurudur. Bazı lezyonlar üzerinde eritem olmadan subkutan tutulum olabilir.

Kemik BA

Kemik BA infeksiyonları osteolitik ve son derecede ağrılıdır. Uzun kemikler özellikle sık tutulur. Grafide iyi sınırlanmış osteolizis görülür. Bu lezyonlar Tc metilen difosfanat kemik sintigrafisi ile iyi gösterilirler, kemik BA'sı HIV infekte bir kişide kemikte destrüktif bir lezyon görüldüğünde ilk düşünülmesi gereken hastalıktır.

Splenik ve Hepatik BA

BP hepatis karaciğerin vasküler bir lezyonudur. İlk olarak Perkocha tarafından tanımlanmıştır. Semptomları genelde karın ağrısı, ateş şeklindedir. Perkocha'nın tanımladığı 8 hastanın hepsinde hepatomegali, altısında splenomegali ve ikisinde de birlikte kutanöz lezyonlar saptanmıştır. Alkalen fosfataz hepatic transaminazlara göre belirgin yükselir. Bilgisayarlı tomografide çok sayıda hipodens lezyonlar izlenmekle birlikte bunlar BP hepatis için tanısal değildir. Bu yüzden *Bartonella* infeksiyonu tanısı histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme sonucunda konmalıdır. Splenik peliozisi olan hastalarda trombositopeni, pansitopeni ve asit bulunabilir.

Gastrointestinal Sistem ve Solunum Sistemi BA

Oral, anal veya peritoneal tutulum olabilir. Mukozadan kabarık nodüller ve ülsere intraluminal lezyonlar görülebilir. Ekstraluminal intraabdominal BA'da masif kanama olabileceği gösterilmiştir. BA lezyonları larinkste de izlenebilmektedir. Bir hastada asfiksi yaratacak kadar büyüdüğü gösterilmiştir. Endobronkial BA lezyonlar bronkoskopi ile gösterilebilir. Genelde trakea ve bronşlarda polipoid lezyonlar olarak izlenmektedir. *Bartonella* infeksiyonları pulmoner nodüller infeksiyon şeklinde de seyredebilir.

Lenf Nodu BA

Lenf nodunun *Bartonella* infeksiyonları sık görülür ve özellikle infekte bölgeyi drene eden lenf nodları daha fazla etkilenir. Mikroskopik incelemelerde vaskülitik değişiklikler saptanır.

Nöropsikiyatrik Belirtiler

Bartonella infeksiyonu ile birlikte aseptik menenjit, parankimal beyin kitleleri, MSS bozuklukları ve akut psikiyatrik dekompanseasyon görülebilir. HIV infekte ve MSS bozukluğu olan hastaların serum ve BOS'unda *B. henselae* antikörleri %26-32 arasında saptanırken kontrol grubunda bu oran %4-6 arasında bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise akut psikiyatrik bulgular saptanan iki hastanın beyin biyopsilerinde BA infeksiyonu saptanmıştır.

BA'nın Değişik Görünümleri

Kemik iliğini etkileyen BA vakaları bildirilmiştir. Hepatosplenomegali, trombositopeni bildirilmiş olup bu bulgular antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir. *B. quintana* bakteriyemisi relapsı sırasında sol üst ekstremitte venöz trombozu saptanmış, antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir. Kutanöz BA gebelikte de bildirilmiştir. Bu infeksiyonun tedavisinden sonra gebelik sorunsuz devam etmiş ve sona ermiştir.

Bakteriyemi

Bazı hastalarda bakteriyemi olabilmektedir. Fokal BA hastalığı olmadan bakteriyemi olabilir ve *Bartonella* hastalığından daha sık görülür. HIV enfeksiyonu bu *Bartonella* bakteriyemisi olan hastalarda genelde ateş, titreme ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir, bu durum antibiyotik tedavisi ile düzelir. Ayrıca literatürde *B. quintana*'ya bağlı endokardit bildirilmiştir.

Tanı

Histopatolojik tanı: Tanı için alınacak materyal çok önemlidir. Kutanöz BA tanısında ilk aşama uygun biyopsidir. Kaposi sarkomunun lezyonları görünüm olarak BA'dan ayırt edilemeyeceği için yeni çıkan vasküler lezyonlara biyopsi yapılması gerekmektedir. Osteolitik BA tanısında ise lezyonun üzerindeki sellülitik bölgeden biyopsi alınması çoğunlukla yeterlidir, nadiren açık kemik biyopsisine gerek duyulur. Lenf nodundan aspirasyon BA tanısı için yeterli değildir, bu yüzden eksizyonel biyopsi gerekmektedir. Karaciğer veya dalak BP tanısı için çoğunlukla karaciğer kama biyopsisi veya splenektomi en yararlı girişimlerdir. Fakat peliozis hepatitis karaciğer biyopsisi ile de tanınabilir. Karaciğer biyopsisi sonrasında şimdiye kadar kanama bildirilmemiştir. Rutin hematoksilen-eosin boyamasında vasküler proliferasyon görülür. Basiller modifiye gümüş boyası ile saptanır.

Serolojik tanı: *Bartonella* antikorları immünfloresan antikor tekniği ile saptanabilir.

Tedavi

BA'da antibiyotik tedavisi ile ilişkili kontrollü bir çalışma yoktur. İlk *Bartonella* vakalarında empirik olarak eritromisin kullanılmış ve tam iyileşme elde edilmiştir. Standart olarak tedaviye oral eritromisin ile başlanır, eğer hastada ciddi enfeksiyon varsa veya oral ilacı tolere edemezse intravenöz tedavi denenebilir. Oral tetrasiklin ve doksisisiklin ile de tam iyileşme bildirilmiştir. Bazı hastalarda antibiyotiğin ilk dozlarında Jarish Herxheimer reaksiyonu gözlenmiştir.

BA'ya karşı eritromisin, doksisisiklin ve tetrasiklin in vitro ve in vivo olarak etkilidir. Bir çok çalışmada etken mikroorganizmanın penisilinlere, penisilinaz dirençli penisilinlere, aminopenisilinlere ve birinci kuşak sefalosporinlere dirençli olduğu gösterilmiştir. Ciddi enfeksiyon durumunda eritromisin veya doksisisikline gentamisin ve rifampisin 1-2 hafta eklenebilir.

B. quintana ve *B. henselae* enfeksiyonları immünkompetan kişilerde de relapslarla seyrettiği için HIV pozitif bireylerde relaps olması şartıdır değildir. Relaps antibiyotik tedavisi kısa verildiğinde daha siktir.

Kutanöz BA olan hastalarda tedaviye başlamadan önce osseöz veya parenkimal bir olay olup olmadığı aydınlatılmalıdır. Çünkü bu durumlarda tedavinin daha uzun verilmesi gerekmektedir. Kutanöz lezyonlar için oral tedavi yeterlidir, lezyonlar 1 hafta içinde düzelmeye başlar ve 1 ay içinde de tamamen iyileşir.

Bartonella kemik infeksiyonlarında tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir. Osseöz BA'da en iyi tedavinin ilk 2 hafta intravenöz antibiyotik (eritromisin, doksisisiklin) tedavisi ve takip eden uzun süreli oral tedavi olduğu belirtilmektedir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmede Tc 99 m sintigrafisi ve kemik grafileri kullanılabilir.

BP hastalarının çoğunda ciddi sistemik şikayetler olur. Oral alım kötü olduğu için bir kaç hafta intravenöz antibiyotik tedavisini takiben en az 4 ay oral tedavi verilmelidir. Tedavi, karaciğer fonksiyon testleri ve seri tomografilerle değerlendirilmelidir.

Bartonella infeksiyonu ve kardiyak üfürümü olan hastalarda tedavi öncesinde eko-kardiyografi yapılmalıdır. Tedaviye başlanmasıyla ateş düşer ve diğer konstitüsyonel şikayetler geriler. Başlangıçta intravenöz, sonrasında da üç ay oral tedavi verilmelidir. Eğer endokardit saptanırsa uzun süreli intravenöz tedavi verilmelidir.

Sonuç olarak BA ve BP'de ilk seçenek eritromisin ve bunu alamayacak hastalar için doksisisiklidir. İkinci seçenek olarak tetrasiklin veya minosiklin verilebilir. Ciddi hastalığı, osteomyelit veya endokarditi olan hastalara başlangıçta intravenöz tedavi vermek, hatta bu ilaçların yanına ikinci bir ilaç (rifampisin, gentamisin gibi) eklemek yerinde olur.

Korunma

Bartonella türleri için vektörler artropodlardır. *B. quintana* ise insandan insana bit yoluyla bulaşır. *B. henselae* için evcil kediler önemli vektörlerdir. *B. henselae* immün-kompetan kişilerde kedi tırnağı hastalığının etkenidir. Bu yüzden HIV infekte kişilerde *B. henselae* infeksiyonlarını engellemek için evcil hayvanları sevdiikten sonra ellerin yıkanması, ısırık ve tırmalamalardan sonra ellerin su ve sabunla yıkanması, herhangi bir hayvanın açık yarayı yalmasına izin verilmemesi ve pire enfestasyonlarının engellenmesi gerekir.

Rhodococcus equi İNFEKSİYONLARI

Rhodococcus equi 1920'lerden beri hayvanlarda infeksiyon oluşturan bir patojen olarak bilinirdi, ancak insanda ilk pulmoner abse vakası 1967'de yayınlandı. Son zamanlarda *R. equi*'ye bağlı infeksiyonlar artmıştır ve bunların büyük çoğunluğu HIV ile infekte hastalardır. Geniş kapsamlı bir araştırmada, 72 hastanın %86'sının immün-kompromize olduğu ve çoğunluğunda pulmoner infeksiyon geliştiği bulunmuştur. HIV infekte kişideki klinik tablo; göğüs ağrısı, produktif öksürük, dispne, hemoptizi ve ateş şeklindedir. Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar tanı almadan haftalar ve aylar öncesinde ortaya çıkar. Beraberinde halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı olabilir. *R. equi* infeksiyonunun röntgenografik görünümü pulmoner infiltratlar, plevral efüzyon, ampiyem ve kaviter akciğer hastalığı şeklindedir. HIV infekte kişilerde daha çok üst loblarda yer alır. Geç dönem HIV hastalarında *M. tuberculosis*'e bağlı kaviter akciğer hastalığı gelişme riski erken döneme göre daha düşük olduğu için *R. equi*, çok düşük CD4 düzeyleri olan HIV/AIDS olgularında kaviter pulmoner hastalık etkeni olarak düşünülmelidir. Parankimal ve kaviter hastalığın yanında endobronşiyal kitle

lezyonu oluşabilir. Bakteriyemi, *R. equi* infeksiyonu olan hastaların %52'sinde görülür. Komplikasyon olarak beyin apseleri gelişebilir.

R. equi, ot yiyicilerin barsaklarında bulunur, Antartika dışında bütün kıtalardaki topraklarda gösterilmiştir. Özellikle at çiftliklerindeki topraklarda fazla miktarda bulunur. İnsan ve hayvanlarda infeksiyon kontamine topraktan inhalasyon yolu ile alınır. Ağızdan alım ve direkt deriye bulaşma yoluyla da geçebilir.

Tanı

R. equi infeksiyonu balgam, endobronşiyal lavaj ve diğer steril bölgelerden (kan, BOS, pleval sıvı, biyopsi materyali, vb.) alınan örneklerde kolaylıkla gösterilebilir. Organizma nocardioform *Actinomyces* filogenetik grubunda yer alan gram pozitif, hareketsiz, spor oluşturmeyen aerobik kokobasildir. Rutin bakteriyolojik besiyerlerinde kolaylıkla ürer. İnkübasyondan 24-72 saat sonra agarda tipik nemli mukoid, pembemsi koloniler oluşturur.

R. equi hücre duvarı mikolik asit içerdiği için asidorezistan (zayıf) boyanır. Bu yüzden bazı hastalara yanlışlıkla tüberküloz tanısı konulabilir. Ayrıca *R. equi* difteroidlere benzediği için yanlışlıkla üst solunum yollarında kontaminasyon olarak değerlendirilebilir. Histopatolojik olarak polimorfonükleer hücre cevabının fazla olduğu, mikroapsellerle birlikte görülen nekrotizan granüloamatöz lezyonlar olarak görülür. Organizma dokuda kolaylıkla Gram boyanır, histiositlerin içinde PAS boyasında görülebilir.

Tedavi

R. equi, eritromisin, rifampisin, vankomisin, siprofloksasin ve gentamisine genelde duyarlıdır. Organizma genelde penisiline dirençlidir, başlangıçta duyarlı olsa bile direnç çok hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Tedavi öncesinde antibiyotik duyarlılığının çalışılması gerekmektedir. Hızlı direnç kazanma eğilimi olduğu için izlem kültürlerinde de antibiyotik duyarlılığı çalışılmalıdır. HIV/AIDS olgularında iki veya üç ilacın kombinasyonu gerekebilir. Veterinerlik alanında yapılan araştırmalara dayanarak rifampisin ve eritromisin kombinasyonunun diğer kombinasyonlara göre üstün olduğu söylenebilir. *R. equi* fakültatif intrasellüler bir organizma olduğu için makrofajların içinde yaşayabilir, bu yüzden tedavi rejiminde lipid çözünürlüğü iyi olan ilaçların yer alması gerekmektedir. Buna karşın vankomisin zayıf intrasellüler penetrasyonuna rağmen insan ve hayvanlarda başarı ile kullanılmıştır. İlk vaka yayınlarında cerrahi tedavi önerilirken bazı hastalarda pulmoner apse eksize edildikten sonra hastalık rekürrensi bildirilmiştir. Tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur, ancak vaka raporlarına bakıldığında uzun süreli, belki de hayat boyu tedavinin gündeme gelebileceği görülmektedir. HIV/AIDS olgularında relapsı engellemek için iki veya üçlü antibiyotik rejimi ile başlamak, bu tedaviye 2-6 ay devam etmek, sonrasında bir veya iki antibiyotik kullanmak gerekmektedir. Optimal tedaviye rağmen ya- nıt alınamayan ve fatal seyreden vakalar vardır.

HERPES VİRÜS İNFEKSİYONLARI

SİTOMEGALOVİRÜS İNFEKSİYONLARI

AIDS'li hastalarda sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu çok sık ve ciddi seyreder. Koryoretinit, özefajit, kolit, pnömoni ve birtakım nörolojik bozukluklara neden olabilir. Otopsi incelemeleri ve klinik çalışmalarda AIDS hastalarının %40'ında koryoretinit saptanırken gastrointestinal sistem tutulumu %5-10 civarında bulunmuştur. Kan, idrar ve doku biyopsileri pozitif olan kişilerde CMV'nin etken olduğunu kanıtlamak için doku biyopsilerinde inklüzyon cisimciklerinin görülmesi gerekmektedir. Dokuda antijen veya nükleik asit saptanması daha yeni olan alternatif yöntemlerdir. Patojen saptanamazsa doku kültürleri yararlı olabilir. Bu bölümde CMV tarafından meydana gelen klinik sendromlar ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilecektir.

Koryoretinit

CMV'nin neden olduğu oküler hastalıklar ciddi immünyetmezlik durumlarında ya da AIDS gibi hastalıklarda görülür. Otopsi çalışmalarında AIDS hastalarında %30 civarında saptanmıştır. Pnömosistis profilaksisi sonrasında AIDS'in en sık görülen belirtilerden birisi retinittir. Görme keskinliğinde azalma ve lekeler olması veya tek taraflı görme alanı kaybı sık rastlanan şikayetlerdendir. Oftalmolojik inceleme sonucunda sarıya çalan krem renginde, geniş beyaz granüler alanlarda perivasküler eksüda ve hemorajiler vardır. Bu bulgular genelde periferde bulunur, fakat tedavi edilmeden bırakılırsa genelde 2-3 hafta içinde fundusa ilerler. Retinit tek taraflı başlar, ancak viremi nedeni ile iki gözde tutulur. Diğer organlarda da CMV enfeksiyonu bulguları saptanır. CMV enfeksiyonu HIV ilişkili retinopatilerin %90'ını oluşturur. CMV retinitini atılmış pamuk görünümünden ayırt etmek zordur. Bunlar küçük, beyaz lezyonlardır, kenarları belirsizdir, hemoraji veya eksüda ile birlikte bulunmaz, AIDS hastalarında sık görülür ve asemptomatik olan bu lezyonlar daha çok lokal iskemi alanlarını yansıtır. CMV koryoretinitinden farklı olarak bu lezyonlar ilerlemez, genelde spontan regresyona uğrar. Toksoplazma ikinci en sık oportunistik göz enfeksiyonudur, fakat hemoraji CMV'ye göre çok azdır. Hastaların çoğunda serebral toksoplazmozis olması lezyonları ayırt etmede önemlidir. Sifiliz, Herpes simplex Virus (HSV), Varisella zoster Virus (VZV) enfeksiyonları ve tüberkülozda retina tutulumu nadirdir.

Genelde CMV retiniti olan hastaların CD4 düzeyleri $50/\text{mm}^3$ 'ten düşüktür. Hücre düzeyi bu seviyenin altına indiğinde rutin oftalmolojik muayene lezyonları yakalanması açısından önemlidir. Hastalara kontrolleri sırasında görme bozuklukları, özellikle lekeler olup olmadığı sorulmalıdır. Eğer şikayetleri varsa fundus dikkatle incelenmelidir.

CMV retiniti olduğu saptanan hastalara gansiklovir veya foskarnet verilebilir. Bu iki ajan da eşit düzeyde etkilidir.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) İnfeksiyonları

AIDS hastalarında CMV'nin neden olduğu en karakteristik nörolojik bulgular radikülopati, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik, spastisite, arefleksi, idrar retansiyonu ve hipoestezidir. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) bulguları normaldir, bazen polimorfonükleer pleositosis ve orta derecede glukoz düşüklüğü saptanabilir. BOS kültürleri negatif olabilir, ancak DNA incelemesi pozitifdir. CMV'ye bağlı ensefalit veya radikülopati düşünülen hastalarda tedaviye hemen başlanmalıdır. Subakut CMV ensefaliti gelişebilir. Beyin dokusu ve BOS'ta CMV izolasyonu mümkündür. Kişilik değişiklikleri, konsantrasyon bozuklukları, baş ağrısı ve somnolans sıklıkla bulunur. Temporal beyin biyopsisinde periventriküler nekroz, dev hücreler, intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon görülmesi CMV ensefaliti için tipiktir.

Gastrointestinal Sistem

Kolitis: CMV koliti AIDS hastalarının %5-10'unda görülür. Diare, kilo kaybı, anoreksi ve ateş siktir. Ayırıcı tanıda kriptosporidyum, *Giardia*, *Entamoeba*, mikrobakteri, şigella, helikobakter ve *Strongyloides stercoralis* düşünülmesi gereken diğer ajanlardır. Lenfoma ve Kaposi sarkomundan ayırt etmek zordur. Endoskopide diffüz submukozal hemoraji ve mukozal ülserasyonlar vardır. Ancak CMV kolitinin histopatolojik bulguları olan hastaların %10'unda mukoza normal görünümündedir. Biyopside vaskülit, nötrofil infiltrasyonu ve nonspesifik inflamasyon bulunur. Tanı karakteristik CMV inklüzyonlarının veya antijeninin saptanması ile konur.

Özefajit: AIDS hastalarında en sık özefajit etkenleri *C. albicans* ve HSV'dir, fakat CMV'de özefajite neden olabilir. Bulguları yutkunma sonrasında ağrı ve geniş distal ülserasyonlardır. Tanı endoskopik inceleme ve biyopsi ile konmalıdır.

Tedavi: Semptomatik özefajitte anti-CMV tedavinin 14-21 gün süreyle verilmesi, sonrasında da idame tedavisine geçilmesi gerekmektedir. Enterokolitli hastalarda anti-CMV tedaviye yanıt dramatik değildir. Diare ve abdominal rahatsızlık hissi kaybolmaz, fakat hastalar bu tedaviden bir miktar yarar görür.

Pnömoni

Pnömonisi olan AIDS'li hastaların pulmoner sekresyonları veya akciğer biyopsisinde CMV izole edilebilir. Ancak virüsün gerçek patojenik rolü belirlenememiştir. CMV pulmoner hastahğa neden olursa bu genelde interstisyel pnömoni şeklindedir. Hastanın giderek artan nefes darlığı, efor dispnesi ve kuru öksürük şikayeti vardır. Kalp hızı ve solunum sayısı artmıştır. Dinlemekle akciğerlerde hiç bulgu yoktur ya da çok az bulgu saptanabilir. Grafilerde diffüz interstisyel infiltrasyon izlenir. Hipoksemi değişen oranlarda bulunabilir.

Eğer bir hastada başka bir patojen bulunamamış, sadece CMV izole edilmişse ve progresif kötüleşme varsa anti-CMV tedaviye başlanmalıdır.

Tedavi

Gansiklovir

Yapı ve etki mekanizması: Asiklovirden yan grubundaki karboksil molekülü ile ayrılan bir nükleozid analogudur. Bu yapısal değişiklik gansiklovirin CMV'ye karşı asiklovirden 50 kat daha etkin olmasına neden olur. CMV'de asikloviri fosforile edecek timidin kinaz olmadığı için asiklovir zayıf etkilidir. CMV enfekte hücrelerde UL97 adını taşıyan fosforile edici enzim gansikloviri monofosfat şekline çevirir, daha sonra sellüler enzimler bu maddeyi etkin form olan gansiklovir trifosfat şekline çevirir. Gansiklovir trifosfat viral DNA polimerazı inhibe eder.

Farmakoloji ve doza: Gansiklovir oral veya intravenöz kullanılabilir. İntravenöz gansiklovir indüksiyon tedavisinde oral form ise idame tedavisinde kullanılır. Oral gansiklovir ayrıca profilakside kullanılmaktadır. Bir saat içinde 5 mg/kg dozunda infüzyon yapıldığında kan tepe seviyeleri 8-9 mg/ml'dir, serum yarı ömrü 3.5 saat kadardır. Oral gansiklovirin biyoyararlanımı %9 civarındadır. Eğer 3x1000 mg şeklinde verilirse serum tepe değeri 1 mg/ml'dir ve yarı ömrü de yaklaşık 5 saattir. İdrarda deşmeden atıldığı için renal yetmezlik durumlarında doz ayarlaması yapılmalıdır.

İndüksiyon tedavisinde 14 veya 21 gün ya da yeterli klinik cevap alınana kadar günde 2 kez 5 mg/kg gansiklovir kullanılır. Standart idame dozu indüksiyon dozunun yarısı kadardır. Retinit tedavisi alan hastaların %75'i erken dönemde yanıt verir. Tedavinin başlangıcındaki görme alanı defektleri kaybolmaz, ancak maküler ödeme bağlı olan görme keskinliğindeki azalma tedavi ile düzelir. CMV retiniti olan hastalarda idame tedavisi önemlidir; çünkü tedavi ile CMV elimine edilmemiş sadece baskılanmıştır. Oral gansiklovir idame tedavisinde intravenöz idame tedavisine göre retinitin daha hızlı ilerleme riski vardır. Ancak intravenöz infüzyonun morbiditesi, yarar-zarar oranı değerlendirilmelidir. Görmeyi etkileyemeyen stabil olgularda hastalar oral idame tedavisi alabilirler. İdame tedavisine rağmen retinit ilerliyorsa ya ilaca karşı direnç vardır ya da retinada yeterli ilaç konsantrasyonu sağlanmadığı veya bu iki faktörün birlikte olduğu düşünülmalıdır. Retinada nekrotik skarlar ve incelmeye olduğunda retina dekolmanı görülebilir. Gansiklovire bağlı nötropeni geliştiğinde intravitreal enjeksiyonlar yapılabilir. Bir çalışmada bu yolun güvenli ve yeterli bir tedavi olduğu öne sürülmüştür. Devamlı intravitreal gansiklovir salınımı göz içine yerleştirilen bir alet yardımıyla olmaktadır. Bu yaklaşımın zayıf yönü sistemik ilaç kullanımı ile elde edilen sekonder profilaksinin sağlanamamasıdır. Bu nedenle bu tedavi bitince sistemik ilaç tedavisinin verilmesi gerekmektedir.

Gansiklovir tedavisi alan hastaların kan ve idrar kültürleri süratle negatifleşir. Diğer sistemlere ait CMV enfeksiyonlarında da %87 tam virolojik cevap (kültürlerin negatifleşmesi veya CMV titresinde 100 kat düşüş) idrar ve kan kültürlerinde de %83 tam cevap saptanmıştır. İdrar ve kan kültürlerindeki cevaba kadar geçen ortalama süre 8 gün civarındadır.

Direnç: Direnç geliştiği düşüncülen hastalardan elde edilen CMV izolatlarında inhibisyon için daha fazla miktarda gansiklovir gerektiği gösterilmiştir. Bir çalışmada 3 ay boyunca gansiklovir tedavisi alan hastaların %10 kadarında dirençli CMV suşları olduğu görülmüştür. Aslında bütün izolatlarda fosforilasyon geninde mutasyon vardır, fakat foskarnete duyarlı kalırlar.

Toksosite: Lökopeni ve anemi, sırasıyla %45 ve %25 arasında görülebilmektedir. Bu yan etkiler oral tedavi ile daha az görülmektedir. Tedavinin herhangi bir döneminde gelişen nötropeni reversibldir. Ancak kalıcı süpresyon olan hastalar da tanımlanmıştır. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) gibi sitokinler gansiklovirin neden olduğu nötropeniye düzeltmede etkilidirler. Ciddi nötropenide (PMNL < 500 mm³) gansiklovir uygulanmasına ara verilmeli ve kemik iliği toparlanınca ve nötrofil sayısı tercihen 1000/mm³'ün üzerine çıktığında tekrar başlanmalıdır.

Gastrointestinal sistemde diare, bulantı, kusma ve anoreksiye neden olabilir. Yapılan bir çalışmada gansiklovirin bu etkileri plasebo ile benzer oranlarda bulunmuştur. Nöropati ve parestezi sinir sistemi ile ilgili en sık görülen yan etkilerdir ve sırasıyla hastaların %21 ve %10'unda görülür. Gansiklovir tedavisi alan az sayıda hastada hafif kreatinin yükselmesi görülebilir.

Hayvan çalışmaları gansiklovirin spermatogenezi potent bir şekilde inhibe ettiğini ve dişi fertilitasını baskıladığını göstermiştir. İnsanlarda ise yeterli veri yoktur.

Hayvanlarda gansiklovir mutagen ve teratogen olduğu için kontrasepsiyon önerilir. Gansiklovir gebelikte sadece potansiyel yararı fetüse olan zararından fazlaysa kullanılmalıdır.

Terapötik ilaç etkileşimleri: Gansiklovir ve zidovudinin her ikisi de nötropeni ve anemiye neden olur, bazı hastalar bu tedaviyi tam dozda tolere edemeyebilir. Koloni uyaran faktörler bu etkiyi azaltabilir. Daha az hematolojik yan etkisi olan antiretroviral ilaçlar gansiklovir tedavisi sırasında antiretroviral aktivitenin idamesi için gereklidir.

Gansiklovir ve didenozin (ddI) birlikte verilirse ddI'nın kan seviyesi yükselir. Bu yükselmenin klinik önemi bilinmemekle birlikte hastalar ddI toksisitesi açısından kontrol edilmelidir.

Foskarnet

Foskarnet "phosphonofomik acid (PFA)" olarak bilinir. Bir pirofosfattır ve CMV'nin DNA polimerazını inhibe eder. Viral DNA polimerazın pirofosfat bağlayan bölgesini inhibe eder, deoksiadenozin trifosattan pirofosfat ayrımını inhibe eder. Bu etki CMV-DNA polimerazı için görece olarak selektiftir. Gansiklovir ve asiklovir gibi aktivasyon için fosforilasyona gerek duymaz. Foskarnet, gansiklovir dirençli CMV'de kullanılabilir ancak virtüsün %10 oranında çapraz direnç veya DNA polimeraz mutasyonu taşıyabileceği unutulmamalıdır.

Farmakoloji: Tavsiye edilen tedavi dozu intravenöz 60 mg/kg 8 saatte bir veya 90 mg/kg 12 saatte birdir. Tek doz 120 mg/kg/gün 90 mg/kg'a göre etkili görünmektedir, ancak daha toksik olabilir. BOS seviyeleri serum seviyelerinin %40'ı kadardır. Tümöyle böbreklerden atılır. Oral biyoyararlanım %12-22 arasında olup tolerans zayıftır.

Yan etkileri: En önemli yan etkileri renal bozukluklar, anemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemidir. Sık böbrek fonksiyon testleri bakılması ve toksisiteyi azaltmak için doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Tedavi öncesi günlük 1 lt serum fizyolojik infüzyonu renal toksisiteyi azaltabilir.

Diğer yan etkiler ise konvülsiyon, hipomagnezemi, hipokalsemi ve serum kreatinin seviyelerinde hafif yükselmedir. Gansiklovir ve foskarnet AIDS'in oküler komplikasyonları çalışmasında kombinasyon ve monoterapi olarak karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisinde her iki ilacın tek başına kullanıldığı durumda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Yan etkileri açısından belirgin bir fark saptanamamış ancak yaşam kalitesi uzun süren infüzyon (3.1 saat) nedeni ile kombinasyon grubunda düşük bulunmuştur.

Korunma: Gansiklovirin oral formu HIV infekte hastalarda CMV hastalığından korunmada FDA tarafından onaylanan tek ilaçtır. Plasebo kontrollü 728 hastanın katıldığı bir çalışmada CD4 düzeyi 50/mm³'ün altında olan CMV IgG antikoru pozitif hastalarda gansiklovir 3x1000 mg PO dozunda kullanıldığında CMV hastalığının 12 ay içinde gelişme riski %26'dan %14'e gerilemiştir (toplam riskte %58 azalma saptanmıştır).

HERPES SİMPLEKS VİRÜS (HSV) İNFEKSİYONLARI

HSV-1 ve 2 normal, immünkompromize ve AIDS hastalarında hastalığa neden olabilmektedir. Bu hastaların çoğunda daha sıklıkla latent infeksiyonun aktivasyonu görülür. Serolojik çalışmalar HIV infekte hastaların %77'sinin daha önceden HSV ile infekte olduğunu göstermiştir. HIV infeksiyonunu seksüel yollardan almayanlarda örneğin hemofiliklerde, transfüzyon alıcılarında latent HSV infeksiyonu oranı daha düşüktür. Latent HSV, AIDS hastalarında immünsüpresyonun artması ile birlikte aktive olur. HSV infeksiyonu ciddi doku yıkımına neden olabilir.

Klinik

HIV infekte hastaların büyük çoğunluğunda daha önceden geçirilmiş HSV infeksiyonu olduğu için sekonder infeksiyon primerden daha sık görülür. AIDS hastalarındaki HSV infeksiyonu normal konakçıdakinden farklıdır. Hastalığın şiddeti ilk infeksiyonun anatomik bölgesine, immünsüpresyonun derecesine, primer infeksiyon olmasına bağlıdır.

Lokalize mukokutanöz ülserasyonlar HIV hastalarında sık görülen bir durumdur. Altta immünsüpresyon yaratan başka bir hastalık olmadan HSV'nin ülseratif lezyonlarının 1 aydan uzun sürmesi AIDS açısından tanısal değer taşır.

Oralabial İnfeksiyon

AIDS olgularında oralabial infeksiyon genelde primer latent infeksiyonunun rekürrensi ile olur. HSV infeksiyonunun inkübasyon süresi 2-12 gün arasındadır. HSV infeksiyonu ciddi seyredebilir. Dil, dudak, bukkal mukozada ağrılı vezikül oluşumu gözlenir. Bu veziküller hızla birleşerek nekrotik alanlar meydana getirir. AIDS hastalarında immünsüpresyon düzeyi arttıkça HSV rekürrensi de artar. Rekürrens öncesinde o bölgede iğnelenme ve uyuşukluk hissedilebilir. Normal konakçıda herpes lezyonları 7-10 gün içinde düzelir. AIDS hastalarında iyileşme yavaş ve uzun sürer.

Genital İnfeksiyon

Küçük papüller şeklinde başlar, bunlar hızla içi sıvı dolu veziküllere dönüşür. Veziküller ülser olur ve normal konakçıda 3-4 hafta içinde iyileşir. Hassas inguinal lenfadenopati ve üretral infeksiyon olmasa bile dizüri bulunabilir. Primer infeksiyon sırasında ateş, baş ağrısı, miyalji, kırgınlık ve meningismus görülebilir.

Normal konakçıda rekürren genital herpes primer hastalıktan daha hafif geçer. AIDS hastalarında ise daha şiddetli seyredir. Bu hastalarda virüsün devamlı yayılımı vardır. Asemptomatik kişilerde bile virüsün %1-6 oranında yayılabildiği gösterilmiştir.

Anorektal İnfeksiyon

Kronik perianal herpes AIDS'le birlikteliği rapor edilen ilk fırsatçı infeksiyondur. HSV seksüel olarak aktif olan homoseksüel erkeklerde nongonokoksik proktit etkenleri arasında birinci sırada yer alır. HSV proktiti genelde HSV-2 ile nadiren de HSV-1 nedeniyle olur. Şiddetli anorektal ağrı ve perianal ülserasyonlar, konstipasyon, tenesmus ve sakral pleksus dağılımındaki nörolojik bulgular (sakral radikülopati, impotans ve nörojenik mesane) sık görülür. Anorektal veya sigmoidoskopik incelemede çabuk zedelenen bir mukozada diffüz ülserasyon ve çoğunlukla intakt veziküller, püstüller görülür.

Proktit olmadan HSV'nin neden olduğu perianal lezyonlar AIDS'li hastalarda sıktır. Lokal ağrı, hassasiyet, kaşıntı ve defekasyonda ağrı bu lezyonların sıklıkla görülen semptomlarıdır. Perianal bölgede fazla derin olmayan ülserler görülür. Bu lezyonlar genelde birleşir ve gluteal yarık boyunca sakrum üzerine kadar ilerler, genelde dekübit ile karışır. Anal fissürü olan hastalar HSV açısından araştırılmalıdır.

Özefajit

HSV özefajitinin semptomları retrosternal ağrı ve odinofajidir. Disfaji akut veya kronik olabilir. Genelde orofarenkste herpetik lezyonlar görülmez, bu yüzden *Candida* veya CMV özefajiti ile karışır. Kontrastlı incelemelerde özefagus mukozasında kaldırım taşı görünümü izlenir. Kesin tam özefagoskopi ve virüsün histopatolojik bulgularının gösterilmesi ile konur.

Ensefalit

HSV ensefaliti AIDS'li hastalarda nadirdir, ancak HSV'nin en hayati tehlike yarattığı durumdur. HSV-1 veya HSV-2 ile gelişebilir. CMV ile birlikte enfeksiyon meydana getirebilir. AIDS'li erişkinlerde genelde primer veya reaktive orolabial HSV enfeksiyonunun komplikasyonu olarak görülür.

AIDS olgularında HSV ensefalitinin görünümü atipiktir. En sık rastlanan klinik tablo nörolojik anomalilerin olduğu subakut hastalıktır. Baş ağrısı, meningismus ve kişilik değişikliği hastalık ilerledikçe ortaya çıkar. Bazen akut başlangıç olabilir, ani gelişen ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, letarji ve konfüzyonla birlikte temporal lob anomalileri, kranial sinir defektleri ve fokal konvülsiyonlar görülebilir. Daha sonra grand mal konvülsiyon, koma ve sonuçta ölüm gelişebilir.

HSV ensefalitinin tanısı zordur; çünkü diğer MSS enfeksiyonları ile (örneğin *Cryptococcus neoformans* ve *Toxoplasma gondii* enfeksiyonları) benzer klinik bulguları vardır. BOS'ta tanısız bir özellik yoktur, proteinde hafif artma ve lenfositik pleositoz gözlenir. Viral kültürler genelde negatiftir, noninvaziv tanısız teknikler genelde yarsızdır, fakat lokalize anomalileri ortaya çıkartabilir. Kesin tanı beyin biyopsisinde viral antijenlerin gösterilmesiyle konur. Normal konakçıda görülen histopatolojik bulgular (hemorajik kortikal nekroz ve lenfositik infiltrasyon) AIDS olgularında bulunmayabilir. BOS'ta HSV-DNA'nın PCR ile saptanması yakın zamanlarda geliştirilen önemli tanısız bir yöntemdir. HSV ensefaliti düşünülen hastalara acilen asiklovir tedavisi başlanmalıdır.

Tedavi

Asiklovir

Akut HSV enfeksiyonu olan AIDS olgularına erken dönemde antiviral tedavinin başlanması ile morbidite ve ciddi enfeksiyon riskinde azalma görülmektedir. Asiklovirin hangi dozda ve hangi yoldan verileceği enfeksiyonun şiddetine bağlıdır.

Asiklovir HSV infekte hücrelerde virüs tarafından selektif olarak fosforilasyona uğrar. Asiklovir trifosfat DNA polimerazı inhibe eder. İlaç HSV-1'e karşı 2'den daha etkilidir. Asiklovirin bütün dokulara BOS ve beyin dokusuna penetrasyonu iyidir. Renal yoldan atılır, yarı ömrü 2-3 saat kadardır ve renal bozukluklarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

İmmünkompromize hastalarda asiklovire dirençli HSV enfeksiyonu sıklığının %4-5 olduğu tahmin edilmektedir. Asiklovir direnci timidin kinaz enziminin mutasyonu sonucudur. Bu mutant suşlar asikloviri aktive formuna fosforile edememektedirler. Bu suşlar immünkompromize olmayan konakçıda düşük virulans nedeni ile enfeksiyon meydana getiremez. Ancak AIDS'li hastalarda ciddi enfeksiyonlar oluşturabilmektedir. Çoğunlukla mukokutanöz enfeksiyon gelişir, ancak meningoensefalit ve özefajit de tanımlanmıştır.

Foskarnet

FDA tarafından CMV ve asiklovir dirençli HSV tedavisi için onaylanan bir pirofosfatur. Fosforilasyona ihtiyaç duymadığı için timidin kinazı olmayan HSV'lerde etkili bir tedavidir. Bu infeksiyonlarda vidarabine üstündür.

Diğer antiviral ilaçlar

Famsiklovir ve valasiklovir üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Biyoyararlanım ve farmakokinetikleri asiklovire göre üstün olmasına rağmen çalışmalarda etkinlik açısından bir üstünlük bulunamamıştır.

HSV İnfeksiyonunun Tedavisi

AIDS olgularındaki HSV infeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek asiklovirdir. HSV infeksiyonu geçiren hastaların büyük bir kısmının durumu tedaviyi ayakta alacak kadar iyidir. Ayaktan tedavi dozu 5x200 mg veya 3x400 mg'dır. Oral asiklovire bütün lezyonlar kabuklanıncaya kadar devam edilmelidir.

İntravenöz asiklovir ciddi viral disseminasyonu olan, visseral organ infeksiyonu olan veya nörolojik komplikasyon gelişen hastalara saklanmalıdır. İntravenöz (IV) tedavi oral alımı iyi olmayan ya da diarezi olan hastalarda da kullanılabilir. IV asiklovirin tedavi dozu renal fonksiyonu normal olan hastalarda üç bölünmüş dozda 15 mg/kg/gün'dür. Hayatı tehdit eden infeksiyonlarda (ensefalit, neonatal infeksiyon, dissemine infeksiyon durumunda) veya visseral organ tutulumlarında (özefajit, proktit gibi) doz 30 mg/kg/gün'e çıkılabilir. Tedavi en az on gün verilmelidir. Eğer tedaviye uzun süre devam etme kararı alınmırsa hasta oral asiklovir ile taburcu edilebilir.

Topikal asiklovirin etkinliği oral veya intravenöz forma göre çok düşüktür ve klinik uygulamada önerilmemektedir. Her ne kadar virüs çıkışını azaltsa da yeni lezyon oluşumu ve disseminasyonu üzerine etkisi yoktur.

Tedavi bütün mukokutanöz lezyonlar kabuklanıncaya kadar veya reepitelize olana kadar devam etmelidir. Optimum tedaviye rağmen AIDS'lilerde iyileşme yavaş olabilir. Eğer lezyonlarda iyileşme yoksa viral kültürler tekrar alınmalı intravenöz tedavi dozu 30 mg/kg'a çıkılmalıdır, yine yanıt alınmazsa asiklovir dirençli HSV infeksiyonu düşünülmeli, mümkünse antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır. Test yapılamıyorsa foskarnete geçilmelidir.

HSV infeksiyonunda süpresif asiklovir tedavisi: Çoğu AIDS hastasında çok sık olarak HSV infeksiyonu gelişir. Bu durumda süpresif asiklovir tedavisi verilebilir. Tedaviye başlangıçta 3x200 mg veya 2x400 mg şeklinde başlanmalıdır, bu doz 4x400 mg'a kadar çıkılabilir. Fakat gastrointestinal intolerans alınan ilaç miktarını kısıtlayabilir. İlaç tedavisi altındaki ataklarda ilaç dozu yükseltilmelidir. Yüksek dozlarda asiklovire iyi cevap veren hastalarda doz azaltımına gidilebilir. Her ne kadar oral süpresyon tedavisi 12 ay için onaylanmış olsa da 7 yıla kadar herhangi bir toksisite görülmeden ilaç alan vakalar vardır. Tedavisi kesilen kişilerde tekrar rekürrens olabileceği ve

bunun eskilere oranla daha şiddetli geçebileceği unutulmamalıdır. Asiklovir ile anti-retroviral ilaçlar arasında HIV'e karşı sinerjizm saptanmamıştır.

Asiklovir dirençli vakalar: Asiklovir dirençli herpes simpleks virüs (ADHSV)'ler in vitro olarak vidarabin ve foskarnete duyarlıdır. Çalışmalar sonucunda foskarnetin vidarabinden üstün olduğu gösterilmiştir. Foskarnetin ideal tedavi dozu 3x40 mg/kg'dır. Dirençli vakalar için araştırılan diğer ilaçlar ise triflunidin, sidofovir ve siklobuttur.

ARHSV'lerde profilakside 3x200-400 mg asiklovir veya 40 mg/kg/gün intravenöz foskarnet önerilmektedir. Ancak bu ilaç rejimlerinin etkinliği konusunda belirgin, yeterli bilgi yoktur. Ayrıca foskarnet dirençli HSV vakaları da bildirilmiştir.

VARİSELLA ZOSTER VİRÜS (VZV) İNFEKSİYONLARI

Primer VZV enfeksiyonu çoğunlukla çocukluk çağıının hastalığıdır. AIDS'li hastaların çoğunluğu zaten daha önceden VZV ile karşılaştıkları için primer enfeksiyona duyarlı değildirler. HIV hastaları kısa süre içerisinde daha fazla sayıda zoster atağı geçirirler.

Primer İnfeksiyon: Varisella (Su Çiçeği)

Varisella immünkompetan konakçıda ve çocuklarda benign bir hastalıktır. Buna karşın erişkinlerde primer varisella enfeksiyonlarında komplikasyon gelişme riski yüksektir. Erişkinlerin 1/3'ünde visseral organlara disseminasyon görülür. Aynı yaş grubundaki erişkin AIDS olgularında VZV enfeksiyonu sağlıklı bireylere oranla 7 kat daha fazla görülmektedir.

Tekrarlayan İnfeksiyon: Zona Zoster

Primer VZV enfeksiyonunun tersine AIDS'li hastalarda rekürren VZV enfeksiyonu sık görülür. Hastalık genelde radiküler ağrı tarzında başlar ve 1-3 dermatomu içeren lokalize veya segmental kızarıklık şeklinde görülür. Dermatom alanlarında makülopapüler lezyonlar gelişir ve hasta artan ağrıdan şikayetçidir. Bu lezyonlar içi sıvı dolu veziküllere dönüşür. Aynı veziküller birleşerek gerçek bül oluşumuna neden olur, daha sonra kabuklanma ve reepitelizasyon görülür. Çoğunlukla geniş deri lezyonları ve visseral disseminasyon görülebilir. Yaygın deri lezyonları primer varisellaya benzer. Akciğer, karaciğer ve beyine yayılım hayatı tehdit edebilir.

Trigeminal sinirin oftalmik dalında reaktivasyon olursa kornea enfeksiyonu gelişebilir (oftalmik zoster). Bu durumda anterior üveit, korneal skar ve kalıcı görme kaybına yol açabilir. Asiklovir dirençli zoster nadirdir fakat görülebilir.

Komplikasyonlar

İmmünkompromize hastalarda komplikasyonlar sık ve ciddidir. Akciğer, karaciğer veya beyine yayılım %6-17 arasında değişen mortalite ile seyrederek. Varisella pnömönisi primer veya reaktif enfeksiyon sırasında gelişebilir. Semptomlar değişkendir. Klinik tablo hafif respiratuvar bulgulardan hipoksemi ve ciddi respiratuvar yetmezli-

ğe kadar değişebilir. Klinikle uyumsuz akciğer grafisi vardır, diffüz nodüller dansiteler ve plevral effüzyon görülebilir.

Ensefalit nadir bir komplikasyon olup visseral disseminasyon olmadan da görülebilir. Hastalık varisella başladıktan 3-8 gün sonra veya zoster başladıktan 1-2 hafta sonra ortaya çıkar, fakat AIDS hastalarında progresif nörolojik bozuklukların başlaması lokalize zosterde 3 ay sonrasına kadar uzanabilir. Baş ağrısı, letarji, kusma ve se-rebellar semptomlar (ataksi, baş dönmesi, tremor) en sık bulunan şikayetlerdir. Tanı; BOS'ta varisella zoster antikörlerinin gösterilmesiyle konur.

Tedavi

HSV tedavisinde kullanılan asiklovir dozu (5x200 mg) VZV tedavisi için yeterli olmamaktadır. FDA tarafından 5x800 mg önerilmiştir. Bu dozlarla in vitro VZV çoğalmasını engelleyen konsantrasyonlara ulaşmak mümkün olmaktadır. Fakat yan etkileri nedeni ile bu tedaviye tolerans düşüktür. AIDS'li hastaların tedavisi intravenöz asiklovir tedavisi gerektirebilir. İmmünkompromize hastalardaki primer veya reaktivasyon VZV infeksiyonlarında intravenöz asiklovir tedavisi ile yeni lezyon oluşumu, disseminasyon insidansı ve mortalite oranlarında azalma saptanmıştır. Kutanöz veya dissemine VZV infeksiyonu, visseral veya kutanöz olan AIDS'li hastalar hastanede yatırılarak intravenöz asiklovir ile tedavi edilmelidir. Tedavi; 30 mg/kg üç bölünmüş dozda en az 7 gün veya lezyonlar kabuklanıncaya kadar devam etmelidir. Oral tedavi durumu iyi, lokalize hastalığı olan hastalarda uygulanmalıdır. Oral asiklovirin postherpetik nöraljiyi azalttığı gösterilmiştir.

Asiklovir Dirençli VZV İnfeksiyonu

Daha önceden VZV veya HSV için asiklovir tedavisi alan hastalarda seyrek olarak asiklovir dirençli VZV izole edilmiştir. Bu hastalarda foskarnet kullanılabilir.

Korunma

Varisella zoster immünglobulin, seronegatif immünkompromize hastalarda ilk 96 saat içinde verildiğinde yararlıdır. Normal konakçılar için canlı attenüe aşı vardır, ancak AIDS'li hastalarda etkinlik ve güvenilirliği hakkında veri yoktur.

DİĞER FIRSATÇI İNFEKSİYONLAR

Pneumocystis carinii PNÖMONİSİ

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP), malnutrisyon, neoplazi, organ transplantı veya HIV infeksiyonuna bağlı olarak konakçı immünitesi bozulmuş popülasyonda sık görülen ve mortalitesi yüksek bir infeksiyondur. ABD'de 1981'de, homoseksüellerde ve intravenöz ilaç bağımlılarında saptanan PCP patlaması, AIDS epidemisinin habercisi olmuştur. Bugün *P. carinii*'ye karşı profilaksi uygulaması ile AIDS hastalarında infeksiyonun insidansı düşmüş, akut *P. carinii* pnömonisi tedavisinde kaydedilen ilerlemeler ve sekonder profilaksi ile mortalitede belirgin azalma sağlanmış durumdadır.

Mikrobiyoloji

İmmünyetmezliği olan hayvan modelleri dışında *P. carinii*'nin çoğaltılamaması, güvenilir in vitro kültür yöntemlerinin olmaması, bu organizmanın tanımlanmasını, ilaç ve epidemiyoloji çalışmalarını güçleştirmektedir. Ayrıca organizmanın kesin bir çevresel rezervuarının da saptanamaması *P. carinii*'nin yaşam siklusu hakkında çelişkili bilgilere neden olmaktadır.

1909'da Chagas, tripanozom ile infekte kobay domuzların akciğerlerinden *P. carinii*'yi ilk kez izole ettiğinde yeni bir tripanozom tanımladığını düşünmüştü. 1970'lere kadar, morfolojisi, fungal ortamda çoğalamaması ve antiprotozoal ajanlara karşı hassasiyeti nedeniyle *P. carinii*, protozoa olarak kabul edildi. 1970'de *P. carinii*'nin karakteristik protozoa organelleri içermediği, 1988'de 18 S ribozomal RNA ihtiva ettiği gösterildi ve bir fungus olduğu anlaşıldı. Günümüzde en son yapılan gen çalışmaları, *P. carinii*'nin *Ascomycetes* grubundan olduğunu düşündürmektedir.

P. carinii, seksüel ve aseksüel yolla çoğalan, tek hücreli bir ökaryottur. İntrapulmoner trofozoit formu, 3-5 µm büyüklüğündedir, tip 1 pnömositlere adhezyon gösterir ve bu yolla alveolokapiller membrandan kolayca beslenir. *P. carinii* ile infekte kişilerde, gümüş boyama ile balgamda organizma gösterilebilir.

Epidemiyoloji ve Bulaşma Yolları

P. carinii, insan dahil birçok memeli akciğerinde bulunabilir. Yapılan genetik çalışmalar, farklı memeli türlerini infekte eden organizmaların farklı gen yapısında ve konakçı spesifik olduğunu göstermiştir. Aynı türden memeli hayvanlarda, *P. carinii* geçiş gösterirken, farklı türler arasında geçiş saptanmamıştır. *P. carinii*'nin geçişi, infeksiyöz biriminin inhalasyonunu gerektirir.

Serolojik çalışmalar, birçok insanın, 4 yaşından itibaren spesifik *P. carinii* antijenlerine karşı antikor cevabı geliştirdiğini göstermiştir. Bu durum, sağlıklı bireylerde immün sistem baskılandığında reaktivasyon enfeksiyonunun geliştiğini düşündürmüştü ise de yapılan moleküler çalışmalar, immün sistemi baskılanmamış bireylerde *P. carinii* genetik materyalini göstermemiştir. Özellikle organ transplantasyonu veya HIV enfeksiyonu nedeniyle immün sistemi baskılanmış hastalarda, balgam, bronkoalveolar lavaj ve kanda *P. carinii* genetik materyali tespit edilmiştir. Ancak bu hastaların büyük kısmında pnömoni kliniği yoktur. PCP nedeniyle tedavi edilen birçok hastada da klinik düzelmeye rağmen, organizma akciğerlerden eradike edilememektedir. Bir çalışmada AIDS hastalarına bakım veren sağlık personeline *P. carinii*'ye karşı serum antikor düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum, enfeksiyon kontrolünde solunum izolasyonunun yeri konusunda ileri araştırmaları gerekli kılmaktadır.

Konakçı Savunma Mekanizmaları

P. carinii enfeksiyonundan korunmada esas rolü hücresel immünite üstlenir. Yapılan çalışmalar CD4 lenfositlerin özellikle interferon-γ ve interleükin-2 gibi sitokinlerin

salınımıyla hücrel immünitede etkili olduğunu göstermiştir. Ancak infeksiyondan korunma ve iyileşmede humoral immünitenin de rolü olduğu bilinmektedir. Humoral immünitede etkili mekanizmaların opsonizasyon, kompleman ilişkili organizma lizisi ve hücreye adhezyon ile interferans olduğu düşünülmektedir.

Patofizyoloji

P. carinii, inhale edildikten sonra hücrel fibronektin ve yüzey glikoproteinleri aracılığıyla tip 1 alveolar hücrelere yapışır. Organizmanın replikasyonu için alveolokapiller yataktan nutrisyonel destek gereklidir. Hayvan modellerinde, *P. carinii* infeksiyonu gelişmesi için uzun süreli immünsüpresyon gerektiği gözlemlenmiştir. AIDS hastalarında, organizma göreceli olarak yavaş replikasyon göstermektedir. Alveolde organizma sayısı arttığında alveolokapiller geçirgenliğin de artması ile *P. carinii* organizmaları, dejeneratif hücre membranları, sürfaktan ve konakçı proteinleri içeren vakuollü, eozinofilik eksüdanın alveolleri doldurduğu gözlenir. *P. carinii* nadiren interstisyuma da invazyon gösterebilir. Akciğer hacimlerinin, kompliansın azalması, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve sağdan sola şant gelişmesi sonucu klinikte dispne, hipoksemi ve ileri evrede solunum yetmezliği görülür.

Risk Faktörleri

Bu konuda iki büyük, prospektif, kohort çalışma mevcuttur. "Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)", *P. carinii* profilaksisi almayan hastalarda, CD4 lenfosit sayısı $< 200/\mu\text{l}$ olduğunda, PCP gelişme riskinin beş kat arttığını göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada, ateş ve oral maya plaklarının olması da bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. İkinci çalışma, "Pulmonary Complications of HIV Infection Study"de; PCP gelişen vakaların %95'inde CD4 lenfosit sayısı $< 200/\mu\text{l}$, %79 vakada ise $< 100/\mu\text{l}$ saptanmıştır. Ayrıca, iki haftadan uzun süreli ateş, oral maya plaklarının olması ve açıklanamayan kilo kaybı da bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Klinik

PCP, klinikte genellikle respiratuvar semptomlarla seyreder. Hastadan hastaya değişmekle birlikte, HIV ile infekte hastalarda uzun bir prodromal dönem mevcuttur. Prodromal dönemde ateş, gece terlemesi, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar bulunabilir. Kuru öksürük yakınması sonrasında PCP, ilerleyici efor dispnesi ve ateş ile kendisini gösterir. Plöretik tarzda göğüs ağrısı, *P. carinii* ve piyojenik pnömonilerin her ikisinde de görülebilir. Ancak titremeye yükselen ateş, pürülan balgam, piyojenik infeksiyon veya eşlik eden bir başka infeksiyon lehinedir.

Fizik incelemede, 38.5°C 'nin üzerinde ateş, takipne, immünsüpresyonu gösteren ağızda maya plakları, lökoplaki, onikomikozlar ve Kaposi sarkomu bulunabilir. Akciğerlerde oskültasyon bulgusu genellikle yoktur, nadiren bazallerde ince raller duyulabilir. Fokal konsolidasyon bulgularının olması, alternatif ya da en azından eşlik eden bir başka tanının araştırılmasını gerektirir.

Laboratuvar: *P. carinii* infeksiyonundan ziyade HIV infeksiyonu bulgularını yansıtır. Yapılan değişik çalışmalar, PCP'de %83-100 hassasiyette serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesinin yükseldiğini göstermiştir. Bu bulgu nonspesifik olmakla birlikte, prognoz ve tedavi cevabını değerlendirmede kullanılmaktadır. PCP'de akciğer grafisinin önemli tanısal değeri vardır. Genellikle bilateral, simetrik retiküler veya granüler tarzda opasiteler gözlemlenir. İnce duvarlı, hava içeren kistler veya pnömatoseller sık bulunur. Bu nedenle pnömotoraks gelişme riski artmıştır. Fokal infiltratlar, lobar konsolidasyon, kaviteli veya kavitesiz nodüller görülebilir. Tüberkülozu taklit eden apikal bulgular olabilir. İntratorasik adenopatiler ve plevral effüzyon ise çok nadirdir, bu bulgular olduğunda alternatif veya eşlik eden tüberküloz, fungal pnömoni, pulmoner Kaposi sarkomu gibi tanılar araştırılmalıdır. PCP'de %0-39 oranında akciğer grafisi bulguları normal bildirilmiştir. Başarılı tedavi ve klinik düzelmeye rağmen, akciğer grafisi bulguları aynı kalabilir, haftalar içinde köttüleşebilir. Pulmoner fibrozis gelişirse restriktif akciğer hastalığı bulguları yerleşebilir.

Komplikasyonlar

Hipoksemi ve solunum yetmezliği: PCP'de, alveolar epitel hasarı, alveol içinde sıvı birikimi, alveolokapiller geçirgenlik artışı nedeniyle, ilerlemiş vakalarda gaz alışverişinde bozulma, pulmoner şant oranında artma ve hipoksemi gelişir. Bu durum, mekanik ventilasyona gerek gösterecek şekilde solunum yetmezliğine yol açabilir. Tedavide steroidlerin kullanımıyla bu ihtiyaç azalmaktadır. Solunum desteği gereken vakalarda, pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) kullanımı oksijenizasyonu düzeltmekte, ancak pnömotoraks ve bronkoplevral fistül gelişimi riskini de beraberinde getirmektedir.

Pnömotoraks: *P. carinii*'nin neden olduğu inflamasyon ve doku nekrozu sonrası hava boşluklarında genişleme ve bül oluşması izlenebilir. Büyüyen büllerin subplevral boşluğa açılması sonucu değişik derecelerde pnömotoraks gelişebilir. Küçük pnömotorakslarda yakın takiple spontan rezolüsyon gözlenebilir. Ancak büyük pnömotorakslarda göğüs tüpü takılması sonrasında gerekirse tetrasiklin, bleomisin ve talk gibi ajanlarla plöredez tedavi seçenekleridir.

Kronik havayolu hastalığı: PCP'nin iyileşmesi sonrasında uzun süreli, beyaz renkli balgamin eşlik ettiği öksürük gibi kronik bronşit benzeri semptomlar gelişebilir. Bu tip durumlarda piyojenik infeksiyonlar sık görülür ve ilerleyici havayolu hasarı bronşiektazi oluşumuna neden olabilir. AIDS hastalarında, PCP sonrasında tekrarlayan pnömonilerde en sık etken *Pseudomonas* türleridir.

Ekstrapulmoner hastalık: *P. carinii*, genellikle akciğerleri tutar. Bazı çalışmalarda, kanda organizma gösterilmiş olmakla birlikte, kemoprofilaksi alan hastalarda yaygın infeksiyon görülmemektedir. Bugüne kadar bildirilmiş yayılım yerleri lenf nodları, dalak, karaciğer, kemik iliği, deri, tiroid ve adrenal bezi, gözde koroid, kulak, periton, barsak, meningeal zarlar ve pankreasır. *P. carinii* profilaksisi için özellikle inha-

ler pentamidin alan bir HIV/AIDS olgusunda ateş geliştiğinde ekstrapulmoner *P. carinii* de ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Tanı

Klinik olarak PCP düşünülen hastalarda ilk yapılacak tetkik akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde infeksiyon ile uyumlu bulgular varsa, balgamın mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır. Akciğer grafisi normale tanıda pulmoner fonksiyon testlerinden yararlanılabilir. PCP'de restriktif pulmoner fizyoloji ve oluşmuş alveolokapiller blok nedeniyle akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLco) azalma gözlenir. Tanıda toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin de yeri vardır. Tomografide yama tarzında buzlu cam görünümü ile zeminde interlobüler septalarda kalınlaşma izlenir. Galyum sintigrafisi de PCP için yüksek duyarlılık göstermekle birlikte spesifitesinin düşüklüğü ve yüksek maliyeti nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

PCP'de spontan veya indüksiyon ile çıkartılan balgam, mikrobiyolojik olarak Giemsa, toluidin mavisi ve Gomori methenamin gümüş boyaması ile incelenir. Balgam incelemesinin organizmayı gösterme yönünden duyarlılığı %74-83 arasında değişmektedir. Negatif olması infeksiyonu ekarte ettirmez (Tablo 2). Balgam mikrobiyolojik incelemesi negatif olan vakalarda bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılır. BAL sıvısının incelenmesi tanıda hassastır, negatif olması *P. carinii* infeksiyonunu ekarte ettirir.

Tedavi

AIDS hastalarında, ilk *P. carinii* infeksiyonları görülmeye başlandığında tedavi için yalnızca iki ilaç, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) ve pentamidin mevcuttur. Her iki ilacın da yan etkileri fazla, hasta toleransı düşük olduğu için yeni tedavi rejimleri geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır ve bugün PCP için birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır.

Trimetoprim/sulfametoksazol: TMP/SMX, PCP için ilk tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. TMP ve SMX'in her ikisi de, folat metabolizmasındaki anahtar enzimatik basamakları inhibe ederler. TMP, dihidrofolat redüktazı (DHFR) inhibe ederek dihidrofolattan tetrahidrofolat sentezini önlerken, SMX dihidropteroat sentetazı (DHPS) inhibe eder ve paraaminobenzoik asitin dihidrofolik asite dönüşümünü engeller. TMP, tek başına kullanıldığında *P. carinii*'ye karşı aktivite göstermezken SMX ile kombine edildiğinde *P. carinii* üzerinde sinerjistik inhibitör etki yapar. Yapılan çalışmalar TMP/SMX'in bugüne kadar kullanılan tedavi rejimleri içerisinde *P. carinii*'ye karşı en potent inhibitör olduğunu göstermiştir.

Tedavi dozu, trimetoprim için 15-20/mg/kg/gün, sulfametoksazol için 75-100 mg/kg/gün'dür. TMP/SMX, günde üç veya dört bölünmüş dozda, hasta toleransı gözönüne alınarak PO veya IV yolla uygulanır. Tedavi süresi için değişik çalışmalarda değişik rakamlar verilmekle birlikte ortak görüş, sürenin 21 günden az olmamasıdır.

TMP/SMX tedavisi ile en sık görülen yan etkiler; cilt döküntüleri, ilaç ateşi, bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperkalemi ve özellikle nötropeni ile kendisini gösteren kemik iliği süpresyonudur. Bu yan etkiler en sık tedavinin 8-12. günlerinde ortaya çıkar. Cilt döküntülerine karşı antihistaminik, gastrointestinal yan etkilere karşı antiemetik kullanılır. Kemik iliği süpresyonu için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve eritropoietin denenebilir. Miyelosüpresyonu önlemek için ilaçla birlikte folinik asit kullanımı yarar sağlamamıştır.

Pentamidin: PCP tedavisinde ikinci kuşak bir ajandır. Genellikle hastalar TMP/SMX'i tolere edemediklerinde veya tedavi cevabı alınmadığında kullanılır. Ancak pentamidin de ciddi toksik etkilere yol açabilir. Pentamidin isetionat, aromatik bir diamindir. Etki mekanizması ve farmakokinetiği hakkında çok az bilgi vardır. Eliminasyon yarı ömrü uzundur. Özellikle böbreklerde konsantrasyon olur, akciğerlerde terapötik düzeye ulaşması günler alır. Klinikte genellikle 4 mg/kg/gün dozunda, IV yolla ve günde tek doz olarak kullanılır. Tedavi süresi ortalama 21 gündür. Başlıca toksik etkileri böbrek ve pankreas üzerinedir. Nefrotoksik etkisi nedeniyle özellikle aminoglikozidler, amfoterisin B gibi ajanlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Pankre-

Tablo 2. *Pneumocystis carinii* Pnömonisinde Empirik Tedavi Kriterleri

1. Hastada, *P. carinii* pnömonisi riski mevcutsa,
CD4 lenfosit sayısı < 200/ μ l,
Önceden geçirilmiş *P. carinii* pnömonisi öyküsü.
2. Hasta, *P. carinii* pnömonisi profilaksisi almıyorsa,
3. *P. carinii* pnömonisini düşündüren klinik mevcutsa,
Efor dispnesi ve/veya kuru öksürük,
Akciğer grafisinde bilateral interstisyel infiltratlar.
4. Eşlik eden diğer bir infeksiyon bulgusu yok,
5. Hastada, orta dereceli hastalık mevcutsa,
Oda havası solurken PaO₂ > 70 mmHg, alveolar-arteriyel,
Oksijen gradiyenti < 35 mmHg.
6. Hasta, oral ilaçları tolere edebiliyorsa,
Bulantı, kusma, ishal şikayetleri yok,
Daha önceden *P. carinii* pnömonisi tedavisinde yan etki yok.
7. Hasta, *P. carinii* pnömonisini taklit edebilecek tüberküloz, histoplazmoz,
koksidiomikoz açısından düşük risk grubunda ise,
8. *P. carinii* pnömonisi tanısı yönünden balgam indüksiyonu mümkün değilse,
9. Hastayı yakın takip imkanı mevcutsa.

as adacık hücreleri üzerine direkt toksik etkisi nedeniyle hipoglisemi ve diabetes mellitus gelişmesine neden olabilir. Toksik etkiler kümülatif doz ile ilişkilidir. Yapılan geniş bir çalışmada en az beş gün pentamidin tedavisi alan AIDS hastalarının %72'sinde toksik etki gözlenmiştir. Hastaların %49'unda renal toksisite, %42'sinde hipoglisemi ve %9'unda pankreatit gelişmiştir.

Klindamisin/primakin: Bir linkozamid antibiyotik olan klindamisin ile (6-8 saatte bir 600-900 mg dozunda) bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan primakinin (15-30 mg/gün dozunda), PCP tedavisinde birlikte kullanımı, klinikte yaygın kabul görmüştür. Tedavi süresinin 21 günden az olmaması önerilmektedir. Bu ilaçların tekli kullanımında *P. carinii*'ye karşı etkileri yokken kombine kullanımda inhibitör etki söz konusudur. Klinikte bu iki ilacın kullanımı ile ilgili yeterli sayıda geniş çaplı araştırma henüz mevcut değildir. En sık görülen yan etkiler sırasıyla cilt döküntüleri, bulantı, kusma, kemik iliği süpresyonu, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve ilaç ateşidir. Her iki ilaç da kuvvetli oksidan etkiye sahip olduğundan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) eksikliği olan hastalarda göreceli olarak kontrendikasyon söz konusudur. Bir diğer önemli doz kısıtlayıcı toksisite de methemoglobinemidir.

Trimetrexat: Trimetrexat (TMTX), yapısal olarak metotreksat benzeri bir folik asit antagonistidir. Metotreksata göre 1500 kat daha potent olarak DHFR enzimini inhibe eder. Tedavide ilaçla birlikte folinik asit verilerek insan hücreleri TMTX'in anti-folat etkisinden korunur. Sekiz-on saat arasında değişen uzun yarı ömrü nedeniyle TMTX günde tek doz olarak kullanılır. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilen TMTX, glukuronid ve sülfat tuzları şeklinde böbrek yoluyla vücuttan atılır. TMTX/folinik asit tedavi rejimi, genellikle sülfonamid allerjisi nedeniyle TMP/SMX kullanılmayan hastalarda tercih edilir. Doz, TMTX için 30 mg/m²/gün, folinik asit için 6 saatte bir 20 mg/kg'dır. Tedavi süresi, değişik çalışmalarda 3-6 hafta arasında bildirilmiştir. Tedavide en sık görülen yan etkiler; hepatit, gastrointestinal intolerans, nötro-peni ve trombositopenidir.

Trimetoprim/dapson: Oral TMP/SMX'in düşük tolere edilebilirliği nedeniyle, hafif PCP vakalarında TMP ile bir sülfon antibiyotik olan dapson kombinasyonu denenenebilir. Tek başına kullanımda etkisiz olan dapson, kuvvetli bir DHPS inhibitörüdür. Kombine tedavi rejiminde dozlar TMP için 20 mg/kg/gün, dapson için 100 mg/gün'dür. Tedavi süresi ortalama 3 haftadır. İlaçların tolere edilebilirliği yüksektir. En sık görülen yan etkiler döküntü, bulantı, kusma ve ishaldir.

Atovakon: Oral bir hidrokinaftokinon türevi olan atovakon, *P. carinii*'nin mitokondriyal oksidasyon-redüksiyon yolundaki elektron transportunu inhibe ederek etki eder. İlacın biyoyararlanımının düşüklüğü ve özellikle kronik ishale neden olması, kullanımını kısıtlayıcı faktörlerdir. Günlük doz 8 saatte bir 750 mg'dır. Bugün için PCP'de birinci veya ikinci seçenek olarak kullanılmayacak olan bu ilacın diğer önemli yan etkileri, döküntü ve karaciğer fonksiyon bozukluğudur.

Adjuvan kortikosteroid tedavi: Etkili anti-*Pneumocystis* ilaçların kullanımına rağmen PCP'de mortalite hızı yüksektir. Ölümlerin çoğu, ilerleyici akciğer hastalığına bağlı gelişen hipoksemik solunum yetmezliği sonucu olmaktadır. Klinikte bozulma, genellikle anti-*Pneumocystis* ilaçların başlanmasından 3-5 gün sonra ani olarak gözlenir. Gaz değişimindeki bu ani bozulmayı önlemede, tedaviye kortikosteroidlerin eklenmesini destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Orta-ciddi seyirli PCP'de, adjuvan kortikosteroid kullanımı ölüm, solunum yetmezliği, oksijenizasyon bozukluğu riskini azaltır. PCP'den şüphelenilen, hipoksisi olan ($PO_2 < 70$ mmHg), veya alveolar-arteriyel PO_2 farkı > 35 mmHg bulunan hastalarda kortikosteroid verilmelidir. Tedavi, anti-*Pneumocystis* ilaçlarla birlikte başlanmalıdır. Oral prednizon veya intravenöz metilprednizolon kullanılabilir.

***P. carinii* Tedavisinde Klinik Başarısızlığa Tanısal Yaklaşım**

PCP için uygun tedavi alan bir hastada, klinikte düzelme olmuyor veya kötüleşme oluyorsa birçok faktör gözönüne alınmalıdır. Öncelikle eğer tanı empirik olarak konulmuşsa, kesin tanı yoluna gidilmelidir. Tanı mikrobiyolojik olarak konulmuşsa, mikrobiyolojik sonuçlar, eşlik eden bir diğer infeksiyon yönünden gözden geçirilmelidir. Tanıda balgam incelemesi kullanılmış ve hastanın bilinen mukokutanöz Kaposi sarkomu mevcutsa, pulmoner Kaposi sarkomu yönünden bronkoskopi fikir verebilir. Bir yanıt bulunana kadar kliniğe eklenen bir başka hastalığı ekarte etmek amacıyla akciğer grafisi gibi tanısal testler tekrarlanmalıdır. Tüm bunlarla birlikte hastanın kendisi için en ideal tedaviyi alıp almadığı, adjuvan kortikosteroid tedavisinin gerekip gerekmediği, intravenöz tedaviye geçme yönünden hastanın bulantı, kusma, ishal gibi semptomlarının olup olmadığı araştırılmalıdır. Önceden de belirtildiği gibi PCP'de klinik düzelme yavaş olabilir ve günler ile haftalar arasında değişen süreler alabilir. Klinikte ilerleyici bir kötüleşme gözleendiğinde, alternatif bir tanı arama ve *P. carinii* tedavisinin değiştirilmesi yoluna gitme endikasyonu vardır.

Profilaksi

HIV ile infekte bir kişinin, ne zaman PCP geliştirme riski olduğunun ve ne zaman etkili koruyucu tedavi başlanması gerektiğinin belirlenmesi AIDS hastalarının yaşam kalitesinin yükseltilmesinde çok önemli bir adım olmuştur. PCP geliştirme riski, CD4 lenfosit sayısında düşüş ve konstitüsyonel semptomların ortaya çıkmasıyla artmaktadır. PCP gelişmesi yönünden, CD4 lenfosit sayısı $< 100/\mu l$ olan HIV/AIDS olguları, CD4 lenfosit sayısı $200-400/\mu l$ olanlara göre çok daha yüksek risk taşırlar. Bir kez PCP geçiren hastalarda profilaksi uygulanmazsa, 6 ay içinde %35, 1 yıl içinde %60 tekrarlamaya riski mevcuttur.

TMP/SMX, dapson ve pentamidin profilaksiste en sık tercih edilen üç ajandır (Tablo 3). Primer ve sekonder profilaksiste kullanım yönünden bu üç ilacı birbirleriyle karşılaştıran birçok çalışma vardır. Her birinin kendine göre avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte, profilaksiste TMP/SMX kullanımına üstünlük gösterilememiştir. Belir-

gin immünyetmezlikli hastada, primer *P. carinii* profilaksisinde, haftada en az üç kez 80-320 mg TMP dozlarında TMP/SMX verilmesi ilk tercih edilecek seçenektir. Daha önce PCP geçirmiş hastalarda, sekonder profilaksi için de ilk tercih edilecek ajan TMP/SMX'dir.

Penicillum marneffeii İNFEKSİYONLARI

P. marneffeii Güneydoğu Asya'daki HIV/AIDS olgularında yaygın olarak rastlanan oportunistik bir mantardır. Hastalıkları Tayland, Hong Kong gibi endemilerin olduğu bölgelere yolculuk yapan kişilerde düşünülmelidir. Klinik görünüm dissemine histoplazmozis gibidir. Bir çalışmada *P. marneffeii* infeksiyonu olan 80 hastanın %92'sinde ateş, %77'sinde anemi bulguları ve %76'sında kilo kaybı izlenmiştir. Hastaların %71'inde molloscum contagiosum'a benzer santral umblikasyon gösteren tanısal deri lezyonları vardır.

Tanı

P. marneffeii, dimorfik bir fungustur. Rutin fungal kültürlerde 2-5 gün içinde pembe-beyaz kırmızı pigment üreterek ürer. *P. marneffeii* kan, deri lezyonları ve kemikten kolaylıkla izole edilebilir. Endemik bölgelerde biyopsi materyalinde Wright ile boyandığında histiositlerin içinde veya ekstrasellüler bazofilik, yuvarlak, oval ve eliptik maya formları görülebilir.

Tedavi

Literattirde bildirilen vakaların hepsi amfoterisin ile tedavi edilmiştir. HIV hastalarındaki diğer infeksiyonlarda olduğu gibi bu infeksiyon da relaps eğilim gösterir, bu yüzden ömür boyu bir ilaçla (örn; itrakonazol) sekonder profilaksi yapmak gerekmektedir. Geçiş yolu tam bilinmediği için korunma önlemleri almak mümkün değildir, ancak bu hastalarda ölüm oranının yüksek olmasının nedeni tanı ve tedavinin gecikmesidir.

Tablo 3. *P. carinii* İçin Primer ve Sekonder Profilaksi Seçenekleri

İlaç	Verilme Şekli
TMP/SMX	DS tablet*, PO, günde tek doz DS tablet, PO, haftada üç doz SS tablet*, PO, günde tek doz
Dapson	100 mg, PO, günde tek doz
Dapson ve pirimetamin	100 mg, PO, günde tek doz ve 25 mg, PO, haftada üç doz

* TMP/SMX SS tablet = TMP 80 mg/SMX 400 mg, DS tablet = TMP 160 mg/SMX 800 mg

Toxoplasma gondii enfeksiyonları: HIV enfeksiyonunda toksoplazmozis genellikle serebral tutulumla karşımıza çıkar. CD4+hücre sayısı $< 100/\text{mm}^3$ olan HIV seropozitif bir kişide gri cevheri tutan intrakraniyal bir kitle saptanması durumunda öncelikle toksoplazmozis ve lenfoma düşünülür. Kesin tanı için biyopsi gerekir. Ancak tanı koyduruculuk oranının yüksek olmaması (% 50) ve morbiditesi nedeniyle empirik toksoplazmozis tedavisi sık uygulanır. Nekrotik beyin dokusunda *T. gondii* kist ve tazi-zoitlerini saptamak oldukça güçtür. Empirik tedavide pirimetamin (ilk gün 200 mg yükleme ardından 1x50-100 mg/gün, PO) + sulfadiazin (4x1-2 g/g, PO) kullanılır. Eğer 14-21 gün içinde klinik ve radyolojik bulgularda gerileme olmazsa başka bir enfeksiyöz olayı ya da malignansiyi ekarte etmek için biyopsi yapılır. Progresif nörolojik disfonksiyon ya da intrakraniyal basınç artışı olan olgularda inflamasyonu azaltmak amacıyla kortikosteroidler kullanılabilir. Ancak kortikosteroidlere bağlı ortaya çıkan düzelme tedaviye cevabın değerlendirilmesini engeller. Konvülsiyon geçiren hastalara antikonvülzan tedavi başlanır. Toksoplazmozis tedavisine cevap verenlerde tedaviye hayat boyu devam edilir. Çünkü tedavinin kesilmesinden 8-12 ay sonra bile aynı bölgede relaps gelişebilir. Tedaviye yetersiz yanıtla nadiren karşılaşılır. Eğer radyolojik düzelme yoksa tanı doğru değildir ya da eşlik eden başka bir patoloji mevcuttur. Sulfadiazin lökopeni, döküntü, transaminazlarda yükselme, bulantı, nefrit, pirimetamin ise lökopeni, trombositopeni gibi yan etkilere neden olur. Lökopeni genellikle lökoverin tedavisine cevap vermez. Ancak kısa süreli lökoverin denenebilir. Sulfadiazini tolere edemeyenlere klindamisin + dapson, atovakon + pirimetamin ya da dapson + pirimetamin verilebilir. Pirimetamin ya da trimeteksat tek başına etkili değildir. Son yıllarda gündeme gelen diğer bir tedavi seçeneği ise azitromisindir (ilk gün 2x900 mg PO, 6 hafta süreyle 1x1200 mg/gün, daha sonraki günlerde 1x600 mg/gün). TMP-SMX, toksoplazmozis için de primer profilaksi sağlar.

Candida türleri: *Candida*'ya bağlı özefajit, stomatit, vajinit ve proktit topikal (nistatin ya da klotrimazol), oral (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol) ya da IV tedaviye (flukonazol veya amfoterisin B) iyi cevap verir. 100-400 mg PO flukonazol/g genellikle topikal tedaviden daha etkilidir. Ketokonazol, itrakonazol ve flukonazolden daha ucuzdur. Ancak adrenal süpresyonu yapabilir. Ayrıca mide asiditesinin azaldığı durumlarda iyi absorbe olmaz. Üç ilaç da hepatik P450 enzimlerini inhibe eder ve dilatant gibi bazı ilaçların düzeyini artırır. Tedavi kesildikten sonra rekürrens sıktır. Sık rekürrens görülen olgulara yaşam boyu flukonazol verilebilir. Ciddi immünsüpresyonu olan, genel durumu ileri derecede bozuk hastalar topikal ya da oral tedaviye cevap vermeyebilir. Bu durumda amfoterisin B kullanılır. Hem flukonazol hem de amfoterisin B'ye dirençli mantar şüphesi bulunmuştur. İlaça bağlı nötropeni ya da infekte intravenöz kateterlerin varlığı dışında AIDS'li hastalarda dissemine kandidiazis nadiren görülür. Tedavisi diğer dissemine kandidiazis olgularından farklı değildir. İnfekte IV kateterin çekilmesi ve nötropenin düzeltilmesi önem taşır.

Kriptokokal menenjit: Kriptokokal menenjitte mental status değişiklikleri (konfüzyon, letarji), BOS antijen titresinin $> 1/1024$ olması, BOS'ta beyaz küre sayısının

düşük olması ($< 20/\text{mm}^3$), genç yaş (< 35), hiponatremi, MSS dışında pozitif kriptokok kültürlerinin olması kötü prognostik faktörlerdir (tedaviye yetersiz cevap). Kriptokokal menenjitin en etkin tedavisi IV amfoterisin B + flusitozindir. Randomize çok merkezli bir çalışmada flukonazol (400 mg yükleme dozunun ardından 1×200 mg/g, PO) ile amfoterisin B (en az 0.3 mg/kg IV) karşılaştırılmış; flukonazol grubunda mortalite %47, amfoterisin B grubunda ise %34 olarak bulunmuştur. Amfoterisin B kullanıldığında BOS sterilizasyonu daha hızlı olmaktadır. Flukonazol, amfoterisin B'ye oranla daha iyi tolere edilir. Flusitozinin rolü ise henüz kesinlik kazanmamıştır. Granülositopeni, hepatit, döküntü, trombositopeni yapabilir. 4×25 mg PO dozunda kullanıldığında ve serum düzeyi $50-100 \mu/\text{ml}$ arasında tutulduğunda iyi tolere edilir. Genellikle 0.5 mg/kg/g amfoterisin B ± flusitozin kriptokokal menenjit tedavisinde ilk seçektir. Flukonazol ise (400 mg/g, PO) yalnızca hafif olgularda başlangıç tedavisi olarak denenebilir. Kriptokokal menenjitte akut episodun tedavisini takiben kronik süpresyon tedavisi gerekir (flukonazol 200 mg/g veya haftada bir amfoterisin B). Ancak kronik süpresyon tedavisine rağmen relaps oranı % 50-60'tır. Tedavinin ilk 2-10 haftasında iyi bir klinik cevap görülmesini takiben kronik süpresyon tedavisine geçilebilir. Eğer prostatta infeksiyon varsa eradikasyon çok zordur.

Histoplazmozis: Histoplazmozisin akut tedavisinde amfoterisin B 0.5 mg/kg IV dozunda (toplam 500 mg) kullanılır. Tedavi süresine klinik cevaba göre karar verilir. Hafif olgularda 3 gün süreyle 2×300 mg itrakonazolün ardından 10 hafta süreyle 2×200 mg/g PO itrakonazol kullanılabilir. Kronik idame tedavisinde ise 200 mg/g itrakonazol PO veya haftada bir 0.5-0.8 mg/kg amfoterisin B IV yeterlidir. Kronik süpresyon tedavisinin monitörizasyonunda ve relapsların belirlenmesinde serum ve idrar *H. capsulatum* polisakkarid antijen titresi faydalıdır.

Coccidioidomycosis tedavisinde en az 8 haftalık 0.5-1 mg/kg/g amfoterisin B IV kullanımını takiben yaşam boyu $2 \times 100-200$ mg/g itrakonazol veya 400 mg/g ketokonazol PO önerilir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control: Treatment and prevention of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
2. Anand, Nightingale D, Fish RH, et al. Control of cytomegalovirus retinitis using sustained release of introcular ganciclovir. *Arch Ophthalmol* 1993;111:223-7.
3. Angritt P, Tuur SM, Macher AM, et al. Epitheloid angiomas in HIV infection: Neoplasm or cat scratch disease? (Letter). *Lancet* 1988;1:996.
4. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons: A prospective cohort study. *JAMA* 1995;274:143-8.
5. Augenbraun MH, Dehovitz JA, Feldman J, et al. Biological false positive syphilis test results for women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1994;19:1040-4.

6. Baker J, Ruiz-Rodriguez R, Whitfield M, et al. Bacillary angiomatosis: A treatable cause of acute psychiatric symptoms in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Psychiatry* 1995;56:161-6.
7. Beck-Sauge C, Dooley SW, Hutton MD, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 1992;268:1280-6.
8. Bennett CL, Horner RD, Weinstein RA, et al. Empirically treated *Pneumocystis carinii* pneumonia in Los Angeles, Chicago and Miami: 1987-1990. *J Infect Dis* 1995;172:312-5.
9. Berger JR. Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type I seropositive individuals. *Arch Neurol* 1991;48:700-2.
10. Beutner KR, Freidman DJ, Forszpaniak C, et al. Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-53.
11. Borradori L, Schmit JC, Stetzkowski M, et al. *Penicillium marneffei* infection in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:843-6.
12. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Eng J Med* 1995;332:693-9.
13. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serologic response to syphilis treatment: A new analysis of old data. *JAMA* 1985;253:1296-9.
14. Buhles WC, Mastre BJ, Tinker AJ, et al. Ganciclovir treatment of life or sight threatening cytomegalovirus infections: Experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988;10(3):495-504.
15. Burack JH, Hahn JA, Saint-Maurice D, Jacobson MA. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for HIV-1 infection: Implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:2589-96.
16. Caniza MA, Granger DL, Wilson KH, et al. *Bartonella henselae*: Etiology of pulmonary nodules in a patient with depressed cell-mediated immunity. *Clin Infect Dis* 1995;20:1505-11.
17. Centers for Disease Control. HIV/AIDS Surveillance Report, No 5, 1994.
18. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug resistant tuberculosis among HIV-infected patients. *MMWR* 1991;40:585-91.
19. Centers for Disease Control. Purified protein derivative PPD-tuberculin anergy and HIV infection: Guideline for anergy testing and management of persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(Suppl 5):27-33.
20. Centers for Disease Control. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1992;41(4):1-11.
21. Centers for Disease Control. Tuberculosis morbidity-United States *MMWR* 1992;39:944.
22. Chrisp, Clissold SP. Foskarnet: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. *Drugs* 1991;41:104-9.

23. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: A newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:501-12.
24. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses (parts I and 2). *N Engl J Med* 1986;314:686-91/749-57.
25. Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infections in homosexual men. *Am J Public Health* 1988;77:479-83.
26. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-saharan Africa. *JAMA* 1992;268:1581-7.
27. Dooley DP, Tomski S. Syphilitic pneumonitis in an human immunodeficiency virus infected patient. *Chest* 1994;105:629-31.
28. Dooley SW, Castro KG, Hutton MD, et al. Guidelines for preventing transmission of tuberculosis in health care settings with special focus on HIV-related issues. *MMWR* 1990;39 (17):1-29.
29. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multiple-drug resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:514-21.
30. Ellner JJ, Goldberger MJ, Parenti DM. *Mycobacterium avium* infection and AIDS: Therapeutic dilemma in rapid evaluation. *J Infect Dis* 1991;163:1326-35.
31. Engel JP, Englund JA, Fletcher CV, Hill EL. Treatment of resistant herpes simplex-virus with continous infusion of acyclovir. *JAMA* 1990;263:1662-4.
32. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992;117:184-90.
33. Fiumara N. Human immunodeficiency virus infection and syphilis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:141-2.
34. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-6.
35. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-32.
36. Godofsky EW, Zinreich J, Armstrong M, et al. Sinusitis in HIV infected patients: A clinical and radiographic review. *Am J Med* 1992;93:163-70.
37. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, et al. Genital ulcerations as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1988;2:47-50.
38. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1061-7.
39. Guinan NE. Treatment of primary and secondary syphilis: Defining failure at three and six month follow-up. *JAMA* 1987;257:359-60.
40. Haas JS, Bolan G, Larsen SA, et al. Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990;162:862-6.
41. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: Clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 1992;165:577-80.

42. Hay PE, Clark JR Taylor-Robinson D, Goldmeier D. Detection of treponemal DNA in the CSERUM FIZYOLOJİK of patients with syphilis and HIV infection using the polymerase chain reaction. *Genitourin Med* 1990;66:428-32.
43. Herts BR, Rafii M, Spiegel G. Soft tissue and osseous lesions caused by bacillary angiomatosis: Unusual manifestations of cat scratch fever in patients with AIDS. *Am J Radiol* 1991;157:1249-51.
44. Hook EW III. Management of syphilis in human immunodeficiency virus infected patients. *Am J Med* 1992;93:477-9.
45. Hook EW III. Syphilis and HIV Infection. *J Infect Dis* 1989;160:530-4.
46. Huff JC, Drucker JL, Clemmer A, et al. Effect of oral asiklovir on pain resolution in herpes zoster: A reanalysis. *J Med Virol* 1993;1:93-6.
47. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991;164: 994-8.
48. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117: 314-24.
49. Koehler JE, Taperro JW. AIDS commentary: Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;17:612-24.
50. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. *Ann Intern Med* 1993;116:433-7.
51. Kramer F, Modilevsky T, Waliary AR, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990;89:451-6.
52. Kvale PA, Hansen NI, Markowitz N, et al. Routine analysis of induced sputum is not an effective strategy for screening persons infected with human immunodeficiency virus for *Mycobacterium tuberculosis* or *Pneumocystis carinii*. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1994;19:410-6.
53. Leigh TR, Millett MJ, Jameson B, et al. Serun titers of *Pneumocystis carinii* antibody in health care workers caring for patients with AIDS. *Thorax* 1993;48:619-21.
54. Lukehart SA, Hook EW III, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema Pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-62.
55. Masur H, Shelhamer J. Empiric outpatient management of HIV-related pneumonia: Economical or unwise? *Ann Intern Med* 1996;111:451-3.
56. Masur H. The Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex: Special report: Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immun deficiency virus. *N Eng J Med* 1993;329:898-904.
57. Merrit HH, Adams RD, Soloman HC. Neurosyphilis. New York, Oxford University Press, 1946.
58. Mohle-Boetani JC, Koehler JE, Berger TG, et al. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis inpatients infected with human immunodeficiency virus: *Clin Infect Dis* 1996;22:794-800.

59. National Institutes of Health-University of California Expert Panel: Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:1500-4.
60. Nordmann P, Ronco E. In vitro antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi*. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:383-93.
61. Onorato IM, McCray E. Field Services Branch: Prevalence of human immunodeficiency virus infection among patients attending tuberculosis clinics in the United States. *J Infect Dis* 1992;165:87-92.
62. Opravil M, Marinček B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:39-45.
63. Parriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Eng J Med* 1995;332:779-84.
64. Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TSB, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990;32:1581-6.
65. Phair J, Munoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990;322:161-5.
66. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. The effect of MAC and its prevention on survival in patients with advanced HIV infection (Abstract LB-18). 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1995.
67. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis and bacterial pneumonia. *Chest* 1995;108:415-8.
68. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: Clinical features, diagnosis and treatment. *Bull WHO* 1992;70:515-26.
69. Recommendations for diagnosing and treating syphilis in HIV infected patients. *MMWR* 1988;37:600-2.
70. Regnery RL, Childs JE, Koehler JE. Infections associated with *Bartonella* species in persons infected with human immunodeficiency virus. In *USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons infected With human immunodeficiency virus*. *Clin Infect Dis* 1995;21(1):94-8.
71. Safrin S, Kemmerly S, Plotkin B, et al. Foskarnet resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994;169:193-6.
72. Small PM, Hopewell PC, Schechter GF, et al. Evolution of chest radiograph in treated patients with pulmonary and HIV infection. *J Thorac Imaging* 1995;9:74.
73. Spach DH, Callis KP, Paatiw DS, et al. Endokarditis caused by *Rochalímea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993;31:692-4.
74. Stansell JD, Hopewell PC. *Pneumocystis carinii* pneumonia: Risk factors, clinical presentation, and natural history. In Sattler FR, Walzer PD eds. *Pneumocystis carinii*. London Bailliere Tindall, 1995;2:449-60.

75. *STD: 1993 sexually transmitted diseases treatment guideline. MMWR 1993;42:14.*
76. Stein DS, Stevens RC. *Treatment-associated toxicities: Incidence and mechanism. In Sattler FR, Walzer PD, eds. Pneumocystis carinii. London Bailliere Tindall 1995;2:505-30.*
77. Sullam P, Gordin F, Wynne B. *The Rifabutin Treatment Group. Efficacy of rifabutin in the treatment of disseminated infection due to Mycobacterium avium complex. Clin Infect Dis 1994;19:84-6.*
78. *The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Design of a prospective study of the pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. J Clin Epidemiol 1993;46:497-507.*
79. Wachter RM, Luce JM, Safrin S, et al. *Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, Pneumocystis carinii pneumonia and severe respiratory failure. JAMA 1995;273:230-5.*
80. Wald A, Zeh J, Barnum G, et al. *Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with asiklovir. Ann Intern Med 1996;124:8-15.*
81. Whalen C, Hordburgh CR, Hom D, et al. *Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:129-35*
82. Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP, et al. *Neuroretinitis, aseptic meningitis and lymphadenitis associated with Bartonella henselae infection in immunocompromised patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 1995;21:352-60.*