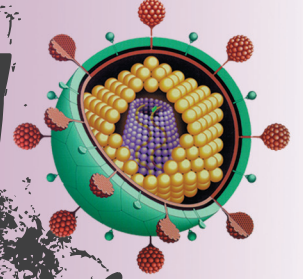




Türk

HIV AIDS



Dergisi

HATAM tarafından yılda 4 kez yayınlanır

Cilt
Volume **13**

Sayı
Issue **1**

Ocak
January **2016**

- HIV İnfeksiyonu İlişkili Nöropatik Ağrı
Neuropathic Pain Associated with HIV Infection
Berivan Bitik, Ayman Abudalal, Şehnaz Özyavuz Alp,
Aygen Tümer, Serhat Ünal
- HIV İnfekte Hastada Gebeliğin İzlemi ve Doğum
Pregnancy Follow up and Delivery in HIV Infected Patients
Mert Turğal, Özgür Özyüncü
- HIV İnfekte Bir Hastada İntrakraniyal Lezyona Yaklaşım
Approach to Intracranial Lesions in a HIV Infected Patient
Elif Tükenmez Tigen, Volkan Korten
- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
Pneumocystis jirovecii pneumonia
Çiğdem Ataman Hatipoğlu
- *Pneumocystis* Pnömonisi ile Seyreden HIV İnfekte Bir Olgu
A HIV Infected Case with Pneumocystis Pneumonia
Esra Kaya Kılıç, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Cemal Bulut,
Meliha Çağla Sönmezer, Sami Kınıklı
- Antiretroviral Tedavi Alan Bir Hastada Karaciğer Enzim Yüksekliğinin
Alışılmamış Nedeni: Bir Olgu Sunumu
*An Unusual Cause of Liver Enzyme Increase in a Patient
under Antiretroviral Therapy: A Case Report*
Fatma Şebnem Erdinç, Meral Uslu, Çiğdem Ataman Hatipoğlu,
Meryem Demirelli, Günay Tuncer Ertem, Necla Tülek

bilimsel tıp
yayınevi

www.bilimseltipyayinevi.com

Cilt 13
Volume
Sayı 1
Issue
Ocak 2016
January



Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'nin yayınıdır.
Official Journal of the Hacettepe AIDS Treatment and Research Center.

Sahibi/Owner

Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi Adına
Dr. Serhat ÜNAL

Yazı İşleri Müdürü/ Editorial Manager

Dr. Aygen TÜMER

ISSN: 1304-7825Y

Yayınevi/Publishing House

bilimsel tıp
yayınevi

Bilimsel Tıp Yayınevi

Bükreş Sokak No: 3/20

Kavaklıdere-Ankara

Telefon : +90 312 426 47 47 | +90 312 466 23 11

Faks : +90 312 426 93 93

E-posta : bilimsel@bilimseltipyayinevi.com

Web sayfası : www.bilimseltipyayinevi.com

Genel Koordinatör/General Coordinator

Ecz. İbrahim ÇEVİK

Telefon : 0532 622 13 23

E-posta : cevik_ibrahim@hotmail.com

Basım Tarihi: 30 Aralık 2016

Published on December 30, 2016

Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın

Publishment Type: Periodic

İletişim/Contact

Türk HIV/AIDS Dergisi

Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)

İç Hastalıkları Binası Kat 1 06100 Sıhhiye-Ankara

Telefon : 0312 310 80 47 – 311 12 71

Faks : 0312 310 80 47 – 310 41 79

E-posta : atumer@hacettepe.edu.tr

Web : www.turkhivaidsergisi.org

Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.
The journal is printed on acid-free paper.

Editörler Kurulu/Editorial Board

Cem BABADOĞAN

Koray BAŞAR

Gonca ELÇİN

Muzaffer FİNCANCI

Serhat ÜNAL

Danışma Kurulu/Editorial Advisory Board

Nevzat ALKAN

Şehnaz ALP

Selim BADUR

İsmail BALIK

Nursel BAŞARAN ÇALIK

Zerrin BAŞER

Hürrem BODUR

Mustafa Kemal ÇELEN

Nesrin ÇOBANOĞLU

Figen ÇOK

Başak DOKUZOĞUZ

Veli DUYAN

Selda ERENŞOY

Tuncay ERGENE

Gül ERGÖR

Deniz GÖKENGİN

Ahmet Çağkan İNKAYA

Dolunay KADIOĞLU POLAT

Figen KAPTAN

Rana KARABUDAK

Sesin KOCAGÖZ

Volkan KORTEN

İftihar KÖKSAL

Ömer KUTLU

Yahya LALELİ

Necle TÜLEK

Fatih ÜNAL

Pınar ZARAKOLU KÖŞKER

Yayın Yürütme Kurulu/Editorial Executive Board

Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU

Aygen TÜMER

Gül Ruhsar YILMAZ



Bu derginin hekimlere ulaştırılması

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.'nin desteğinde gerçekleştirilmiştir.

İçerik, editör ve yazarların kendisine aittir. Hiçbir şekilde sponsor ile ilişkilendirilmez.

AMAÇ ve KAPSAM

AIMS and SCOPE

Türk HIV/AIDS Dergisi, 1998 yılında yayın hayatına başlamış olup Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'nin resmi ve süreli bilimsel yayını olarak Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayımlanmaktadır. Dergide yayımlanan makalelere Ocak 2003 tarihinden itibaren elektronik ortamda "online" olarak da ulaşılabilmektedir. Türk HIV/AIDS Dergisi'nde yayımlanacak yazıların seçiminde hakem değerlendirme sistemi kullanılmaktadır. Derginin resmi yayın dili Türkçe'dir.

Derginin amacı; dahili bilimler konularındaki bilimsel gelişmeleri okurlarına aktarmaktır. Bu amaçla, dahili bilimler konularında yapılan araştırma, derleme, olgu sunumu ile kısa rapor ve editöre mektup türünden yazıları yayınlar.

Derginin hedef okuyucu kitlesi başta iç hastalıkları dallarında çalışan uzman ve asistan doktorlar olmak üzere tıbbın diğer branşlarında çalışan ve iç hastalıkları ile ilgilenen tüm hekimlerdir.

Yayın İzni

Türk HIV/AIDS Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil, grafik ve tablolar Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'nin yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz, belli bir sistemde arşivlenemez, reklam ya da tanıtım amaçlı materyallerde kullanılamaz. Bilimsel makalelerde kaynak gösterilmek şartı ile alıntı yapılabilir.

Yazım Kuralları

Yazım Kuralları kısmına, derginin basılı örneklerinden ve www.turkhivaidsdergisi.org adresinden ulaşılabilir.

Yazıların Bilimsel ve Hukuki Sorumluluğu

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM), editörler kurulu ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.

Turkish Journal of HIV/AIDS has been published four times a year in January, April, July, and October as the official and periodical journal of the HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center) since 1998. All articles published in the journal have been available online since 2003. A peer reviewed system is used in evaluation of the manuscripts submitted to the Turkish Journal of HIV/AIDS. The official languages of the journal are Turkish.

The aim of the journal is to present advances in the field of internal medicine to the readers. In accordance with this goal, manuscripts in the format of original research, review, case report and, short report and letters to the editor about internal medicine are published in the journal.

The target reader population of the Turkish Journal of HIV/AIDS includes specialists and residents of internal medicine as well as physicians working in other fields of medicine interested in internal medicine diseases.

Permission Request

Manuscripts, pictures, figures, graphics and tables published in the Turkish Journal of HIV/AIDS can not be reproduced, archived in a system, used in advertisement materials, without permission of without the written permission of the HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center). Citations can be included in scientific articles with referral.

Instructions for Authors

Instructions for authors can be accessed from www.turkhivaidsdergisi.org and printed samples of the journal.

Scientific and Legal Responsibility of the Articles

Scientific and legal responsibility of the published articles belongs to the authors. Authors are responsible for the contents of the articles and accuracy of the references. Turkish Journal of HIV/AIDS, the Editorial Board, the publisher do not accept any responsibility for the published articles.

The journal is printed on acid-free paper.

YAZIM KURALLARI

1. Türk HIV/AIDS Dergisi, Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'nin süreli yayını olup, Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim ayları olmak üzere yılda 4 sayı olarak yayımlanmaktadır.
2. Derginin amacı; dahili bilimler konularında yapılan deneysel çalışmalar, klinik çalışmalar, epidemiyolojik çalışmalar, derlemeler, olgu sunumları, kısa raporlar ve editöre mektup türünden yazılar ile okuyucular arası bilgi alışverişini sağlamak ve böylece ülkemizin bilimsel gelişimine katkı sağlamaktır.
3. Derginin resmi yayın dili Türkçe'dir ve Türkçe yazılmış makaleler kabul edilmektedir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmaktadır. Günlük tıp diline yerleşmiş terimler ise okundukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıda mikroorganizmaların Latince isimleri ilk geçtikleri yerde tam ve açık olarak yazılmalı, daha sonraki kullanımlarda cins isminin ilk harfi büyük harfle yazılarak, nokta konulmalı ve tür ismi küçük harflerle yazılarak kısaltılmış olarak kullanılmaktadır. Örneğin; *Streptococcus pneumoniae* ... *S. pneumoniae* gibi. Mikroorganizmaların orijinal Latince isimleri italik olarak yazılmalıdır. Yazıda mikroorganizmaların sadece cins adı belirtiliyorsa Türkçe'ye kazandırılmış şekli ile yazılabilir. Örneğin; stafilokok, streptokok gibi. Bu durumda italik yazılma gerek yoktur. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğünü sağlamak açısından okunduğu gibi yazılmalı ve cümle başında değilse ilk harfi küçük olmalıdır. Örneğin; sefotaksim, streptomisin, penisilin gibi.
5. Yayınlaması amacıyla gönderilen yazılar Uluslararası Tıp Dergi Editörleri Komitesi (ICMJE) tarafından oluşturulan ve güncellenen, Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerde Bulunması Gereken Standartlara (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Editors) uygun olarak hazırlanmış olmalıdır (<http://www.ulakbim.gov.tr/cabim/vt/uv/tip/>).
6. Türk HIV/AIDS Dergisi Helsinki Bildirgesi etik standartlarına (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) uymayı prensip olarak kabul eder. Bu nedenle insanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, yazının Hastalar ve Metod kısmında etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir. Çalışmanın yapıldığı hasta veya gönüllüler bilgilendirilerek yazılı onayları alınmalı ve makalenin Hastalar ve Metod kısmında yazılmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yazının Materyal ve Metod kısmında çalışmanın Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda yapıldığı ve ilgili kurumdan etik kurul onayı alındığı belirtilmelidir. Gerek görürse editörler tarafından etik kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.
7. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editörler yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Yazıların geri çekmek isteyen yazarlar bunu yazılı olarak editörlere bildirmek durumundadır. Editörler görülen lüzum halinde bazı makaleler hakkında yayın yürütme kurulunun görüşüne başvurur.
8. Gönderilen yazılar editörler tarafından değerlendirilir. Editörlerin onayını alan yazılar, isimleri gizli tutulan konuyla ilgili üç danışma kurulu üyesinden en az ikisinin olumlu görüşünü aldığından yayımlanmaya hak kazanır. Danışman belirleme yetkisi tamamen editörlere aittir. Danışmanlar belirlenirken derginin danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda yurt içinden veya yurt dışından bağımsız danışmanlar da belirlenebilir.
9. Yazıların geliş tarihleri ve kabul ediliş tarihleri makalenin yayımlandığı sayıda belirtilir.
10. Makaleler online makale değerlendirme sistemine kaydedilmelidir (www.turkhivaidsergisi.org).
11. Yazılar, "Verdana" karakterinde çift satır aralıklı olarak ve 10 punto kullanılarak yazılmalı, sayfanın her iki kenarında 2 cm boşluk bırakılmalıdır. Yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (Microsoft Windows, en az Word 98) hazırlanmış olmalıdır. Sayfalara başlık sayfasından başlayarak sayıya numara verilmelidir. Numaralar sayfanın sağ alt köşesinde yer almalıdır. Ana metin, yazar isimleri ve çalıştıkları kurumlara ait herhangi bir bilgi içermemelidir.
12. Yazının daha önce bir dergide yayımlanmamış veya yayımlanmış üzere gönderilmemiş olduğunu ve gönderilen yazıya tüm yazarların onay verdiğini bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlarca imzalanmış bir üst yazı makalenin kaydı sırasında online değerlendirme sistemine yüklenmelidir. İmzalı üst yazı ayrıca scanner ile taranarak e-posta yolu ile atumer@hacettepe.edu.tr adresine veya 0312 310 80 47 – 310 41 79 numaralara faks aracılığıyla gönderilebilir. İmzalı üst yazıda ayrıca tüm yazarların makale ile ilgili bilimsel

katkı ve sorumlulukları yer almalı, çalışma ile ilgili herhangi bir mali ya da diğer çıkar çatışması alanı varsa bildirilmelidir. Bu forma www.turkhivaidsergisi.org adresinden ulaşılabilir. Form tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı orijinal sayfa "Türk HIV/AIDS Dergisi, Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) İç Hastalıkları Binası Kat 1 06100 Sıhhiye-Ankara" adresine posta veya kargo aracılığıyla gönderilmelidir.

13. Teknik yardım, yazma ve düzeltme yardımı, veri toplama, analiz vs. gibi konularda yazılara katkısı olan; ancak yazarlık kriterlerini tam karşılamayan kişilerin tümü teşekkür bölümünde belirtilmelidir. Söz konusu yazıda çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ve varsa sponsoru da belirtilmelidir. Sponsorun desteği sadece finansal destek boyutunda ise "teşekkür" kısmında belirtilmelidir. Sponsor kurum, yöntem, istatistik değerlendirme veya makale yazımında yer almışsa, bu katkı "materyal ve metod" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoksa bu durum da bildirilmelidir.
14. Daha önce sunulmuş bildiriler yer ve tarih belirtmek koşuluyla yayımlanabilir.
15. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekli kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayımlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/maknasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
16. Yazının başlık sayfasında, yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların açık ad ve soyadları akademik unvanları ile birlikte yazılmalıdır. Çalışmaların yapıldığı klinik, anabilim dalı/bilim dalı, enstitü ve kuruluşun adı belirtilmelidir. Başlık sayfasında yazışmaların yapılacağı kişinin adı, yazışma adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaraları yer almalıdır. Çalışma, daha önce bir kongre ya da sempozyumda bildiri olarak sunulmuş ise bu sayfada belirtilmelidir.
17. Editöre mektup dışındaki tüm yazı türlerinde Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Kaynak, şekil, tablo ve atıf yer almamalıdır.
18. Anahtar kelimeler Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olacak şekilde en az iki en fazla beş adet olmalıdır. Anahtar kelimeler için www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html adresine başvurulmalıdır.
19. Araştırma yazıları; Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler, Giriş, Materyal ve Metod/Hastalar ve Metod, Bulgular ve Sonuç başlıkları altında yazılmalıdır), Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde "Introduction, Materials and Methods/Patients and Methods, Results, Conclusion" başlıkları altında yazılmalıdır), İngilizce anahtar kelimeler, Giriş, Materyal ve Metod/Hastalar ve Metod, Bulgular, Tartışma, Teşekkür (varsa) ve Kaynaklar kısımlarından oluşmalıdır. Makale bölümlerinin her biri yeni sayfada başlamalıdır. Araştırma yazılarının 5000 kelimenin üzerinde ve kaynaklarının da 40'tan fazla olması önerilmektedir.
20. Dergide yayınlanacak derleme türündeki yazılar editörler kurulu tarafından önceden planlandığı için, planlananın dışındaki derleme türü yazılara ilgili olarak yazı gönderilmeden önce editörler kurulunun onayı alınmalıdır.
21. Derleme türü makaleler; Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 300 kelime ile sınırlı olmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Kaynak sayısı mümkünse 40'ın üzerinde olmamalıdır.
22. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumları 1500 kelimeyi ve kaynak sayısı 20'yi geçmemelidir.
23. Kısa rapor, ilgili alanda önemli katkısı olabilecek araştırma verilerini kısa ve öz olacak şekilde içermelidir. Kısa raporun maksimum uzunluğu 1500 kelime olmalıdır. Kısa raporlarda Türkçe ve İngilizce başlık, tek paragraf olacak şekilde Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce özet üzerine 2-5 adet anahtar kelime yer almalıdır. Kısa raporlarda en fazla iki tablo ve bir şekil/grafik/resim bulunmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Kaynak sayısı 10 ile sınırlı olmalıdır.
24. Editöre mektup bölümü, dergide daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek ve katkı sağlamak amacıyla oluşturulduğundan kısa-öz olmalı, 1000 kelimeyi geçmemeli, özet içermemeli ve kaynakları 10 ile sınırlı olmalıdır.
25. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

YAZIM KURALLARI

26. Her tablo ayrı bir sayfaya çift aralıklı şekilde hazırlanmış olmalıdır. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (*,†,‡,§,||,¶,**,††,‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.

27. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte (300 piksel) görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.

28. Röntgen, BT, MRG filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğraftan tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakınından yazılı izin alınmalıdır.

29. Ayrı bir sayfadan başlayarak şekiller, grafikler ve resimler için alt yazılar ve dipnotlar çift aralıklı olarak ve numaralar ile hangi şekle karşı geldikleri belirtilerek yazılmalıdır. Semboller, oklar, sayılar ya da harfler şeklin parçalarını belirtmek için kullanıldığında, şeklin altında her biri açıkça tanımlanmalıdır.

30. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.

31. Kaynak Yazımı

Henüz yayınlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır. Bunlara metin içerisinde "isim(ler), yayınlanmamış veri, yıl" şeklinde yer verilmelidir.

Kaynak numaraları metinde cümle sonunda ve parantez içinde belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve "Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>) Yıl; Cilt: İlk ve son sayfa numarası. doi numarası (varsa).

Örnek: van Kampen JJ, Bielefeld-Buss AJ, Ott A, Maaskant J, Faber HJ, Lutsan JG, et al. Oseltamivir-induced resistant pandemic influenza A (H1N1) Virus infection in a patient with AIDS and Pneumocystis jirovecii pneumonia: a case report. J Med Virol 2013; 85: 941-3. doi: 10.1002/jmv.23560.

Kaynak bir dergi eki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=nlmcatalog>). Yıl; Cilt (Suppl. Ek sayısı): Silk sayfa numarası-Sson sayfa numarası.

Örnek: Chen M, Rhodes PH, Hall IH, Kilmarx PH, Branson BM, Valleroy LA. Prevalence of undiagnosed HIV infection among persons aged ≥ 13 years--National HIV Surveillance System, United States, 2005-2008. MMWR 2012; 61(Suppl 1): S57-S64.

Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Ringsven MK, Bond N. Gerontology and Leadership Skills for Nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar, 1996.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 466-78.

Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Kaynak elektronik olarak yayınlanan bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt(Sayı). Available from: URL adresi. Erişim tarihi: Gün.Ay.Yıl.

Örnek: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis 1995;1(1). Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed date:25.12.1999.

Kaynak bir web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

Örnek: World Health Organization (WHO). Accessed date: 09.07.2008. Available from: <http://www.who.int>

Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharf. Tezin başlığı (tez), Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yıl.

Örnek: Erkan ML. Aspirin duyarlılığı olan bronş astımlı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 1989.

32. Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler ile kaynakların doğruluğu tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'ne aittir. Yazı yayına kabul edildikten sonra yazışma adresindeki yazarın e-postasına gönderilecek olan "Telif Hakkı Devir Formu" doldurulup tüm yazarlar tarafından imzalanarak e-posta yolu ile atumer@hacettepe.edu.tr adresine veya 0312 310 80 47-310 41 79 numaralara faks aracılığıyla gönderilmelidir. Bu forma www.turkhivaidsdergisi.org adresinden de ulaşılabilir. Form tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı orijinal sayfa "Türk HIV/AIDS Dergisi, Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) İç Hastalıkları Binası Kat 1 06100 Sıhhiye-Ankara" adresine posta veya kargo aracılığıyla gönderilmelidir.

33. Yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

34. Kaynak Gösterme

Türk HIV AIDS Derg

35. Telif Hakları

Türk HIV/AIDS Dergisi Yazım Kuralları'nın telif hakları Bilimsel Tıp Yayınevi ve Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'nin yazılı izni olmadan saklıdır.

Türk HIV/AIDS Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil, grafik ve tablolar Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)'nin yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz, belli bir sistemde arşivlenemez, reklam ya da tanıtım amaçlı materyallerde kullanılamaz. Bilimsel makalelerde kaynak gösterilmek şartı ile alıntı yapılabilir. Dergide yayınlanan reklamların içeriğinden ilgili firmalar sorumludur. Türk HIV/AIDS Dergisi'ne "online" olarak erişim serbesttir ve dergi içeriğine www.turkhivaidsdergisi.org adresinden ulaşılabilir.

36. Yazılar yukarıdaki kurallara uygun şekilde online değerlendirme sistemine kaydedilmektedir (www.turkhivaidsdergisi.org).

37. İletişim

Türk HIV/AIDS Dergisi

Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)

İç Hastalıkları Binası Kat 1 06100 Sıhhiye-Ankara

Telefon: 0312 310 80 47-311 12 71

Faks: 0312 310 80 47-310 41 79

E-posta: atumer@hacettepe.edu.tr

Web: www.turkhivaidsdergisi.org

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

1. Turkish Journal of HIV/AIDS is the periodical journal of the HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center) is published quarterly (January, April, July, and October).
2. The goal of the Journal is to present and improve collective scientific knowledge dealing with Internal Medicine via experimental and clinical studies, reviews, case reports, short communications, letters to the editor and clinical images to the readers to improve the scientific background.
3. The publishing languages are Turkish. All manuscripts should comply with the Turkish Language Institution dictionary and the Turkish Language Writing Guide Book (<http://tdk.org.tr>). Anatomic terminology should be based on Latin nomenclature. Medical terms, in daily use, should be written according to Turkish spelling rules. The words required to be written in their original language by the author are written within quotation marks.
4. When first mentioned in the text, microorganism names should be written with the full Latin names of the genus and the species. Both the genus and species names should be italicized. Later, the first letter of the genus should be capitalized while the species name is in lower case letters if the context makes the meaning clear (e.g. *Streptococcus pneumoniae* ... *S. pneumoniae*).
5. All manuscripts should comply with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).
6. Turkish Journal of HIV/AIDS executes compliance with the Declaration of Helsinki Principles (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). All manuscripts concerning human subjects must contain a statement in the "Patients and Methods" section, indicating that the study was approved by the Institutional Review Board. There should also be a statement of declaration about informed consent obtained from research subjects, and it should be placed in the "Patients and Methods" section. All manuscripts dealing with animal subjects must contain a statement indicating that the study was performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (www.nap.edu/catalog/5140.html) with the approval of the Institutional Review Board, in the "Materials and Methods" section. The editorial board may ask for a copy of the approval document.
7. The submitted manuscripts should conform exactly to the instructions in order to be reviewed promptly. The editorial board have the right to reject, to require additional revision or to revise the format of manuscripts which do not follow the rules. Authors who wish to withdraw their manuscripts need to state this to the editorial board in written form.
8. Initial evaluation of the submitted papers is performed by the editorial board. The papers approved for reviewer evaluation are sent to three selected reviewers as blinded-manuscripts. The decision of acceptance of the manuscripts needs at least two reviewers' affirmative opinions. The editorial board is the complete authority regarding reviewer selection. The reviewers are mainly selected from National and International Advisory Board. The editorial board may decide to send the manuscript to independent national or international reviewers according to the subject.
9. The dates of submission and acceptance of the manuscript are stated in the end of the manuscript when published in the journal.
10. The manuscripts should be submitted via online manuscript evaluation system (www.turkhivaidsergisi.org).
11. The manuscript text should be written in Verdana font, 10 point-type, double-spaced with 2 cm margins on the left and right sides. The article should be prepared in IBM compatible programs (Microsoft Windows, Word 98 at least). The pages should be arranged in numerical order beginning from the initial page, and the numbers should be at the bottom right corner of every page. The main text should not contain any information regarding author(s)'s name and affiliation.
12. The author and the co-authors should sign a cover letter declaring acceptance of full responsibility for the accuracy of all contents in accordance with the order of authors. They should also declare that the manuscript is an original work that has not been previously published, and is not currently submitted to any other publication. The cover letter should include contributions and responsibilities of each author, and whether there is a conflict of interest regarding manuscript. If there is no conflict of interest it should also be stated. In case of any financial contributions, the sponsors should also be denoted in the cover letter. The cover letter may be sent by fax to +90 312 310 80 47 – 310 41 79 or its scanned copy may be sent by e-mail (atumer@hacettepe.edu.tr) or submitted concurrently with manuscript submission. This form is available on www.turkhivaidsergisi.org. Original signed document shall be mailed to "Turkish Journal of HIV/AIDS, HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center) İc Hastalıkları Binası Kat 1 06100 Sıhhiye, Ankara-Turkey" via post or cargo.
13. All the entities that provide contribution to the technical content, data collection and analysis, writing, revision etc. of the manuscript and yet do not meet the criteria to be an author should be mentioned in the acknowledgement part. If the contribution of the sponsor is only in the form of financial support, this should be stated in the "Acknowledgement" section. If the sponsor has participated in the methods, statistical analysis or manuscript preparation, this contribution should also be stated in the "Materials and Methods" section. If there is no conflict of interest it should also be stated.
14. The manuscript which has been presented previously as an abstract in any congress or symposium may be mentioned on condition with the statement of the date and the place of the meeting.
15. Abbreviations should be internationally accepted and should be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text.
16. Title page of the manuscript should include Title (Turkish and English), Author(s), Institution(s) and Address for Correspondence with e-mail address, fax and phone numbers. Authors should indicate on this page whether the study has been presented previously as an abstract in any congress or symposium.
17. Abstracts should be prepared in Turkish and English for all manuscripts except "Letters to the Editor". Abbreviations should be avoided in abstracts. References, tables and citations should not be used.
18. There should be two to five key words complying with the Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH) (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
19. Research Articles should include; Title, structured abstract (Introduction, Materials and Methods/Patients and Methods, Results and Conclusion, limited to 300 words), and key words in Turkish and English, Introduction, Materials and Methods/Patients and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References. Research articles should not exceed 5000 words and 40 references.
20. The editorial board approval is required before submitting a review article since reviews to be published are planned by the editorial board.
21. The reviews should include; Title, unstructured abstract and key words in Turkish and English and the main text section. Limit the abstract to 300 words. The number of references should not exceed 40.
22. Case reports should include; Title, abstract and key words in Turkish and English, Introduction, Case, Discussion and References. Case reports should have a short introduction and discussion sections, and an unstructured abstract should be prepared as one paragraph. The number of references should not exceed 20.
23. Concise independent reports representing a significant contribution in the related field may be submitted as a short communication. The maximum length of a short communication is 1500 words. Short communications should include title, an unstructured paragraph of abstract and 2-5 key words in Turkish and English. The main text should include a maximum of one figure and two tables. Number of references should not exceed 10.
24. The letters to the editor is for letters that are addressing issues or exchanging views on topics arising from published articles or uncommitted subjects without original research interest. It should not exceed 1000 words and not include an abstract. The number of references should not exceed 10.
25. Figures and tables should be numbered according to the sequence of referral within the text. Each item should be cited in the text.

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

26. Each table should be prepared with double spacing on a separate page. Tables should have a brief title. Authors should place explanatory matter in footnotes not in the heading. Explanations should be made for all nonstandard abbreviations in footnotes. The following symbols should be used for abbreviations, in sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Each table should be cited in text.
27. Figures should be either professionally drawn or photographed, and these items should be submitted as photographic-quality digital images. Figures should be submitted in a format that will produce high-quality image (for example, JPEG or GIF). Authors should control the images of such files on a computer screen before submitting them to be sure they meet their own quality standards.
28. X-ray films, scans and other diagnostic images, as well as pictures of pathology specimens should be submitted as sharp, glossy, black-and-white or color photographic images. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear and consistent throughout, and large enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Figures should be made as self-explanatory as possible. For recognizable photographs of patients, signed releases of the patient or of his/her legal representative should be submitted; otherwise, patient names or eyes must be blocked out to prevent identification.
29. Type or print out legends for illustrations using double spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers or letters are used to identify parts of illustrations, identify and explain each one clearly in the legend.
30. When the author(s) has/have used a figure or table from another source, permission of the author and publisher must be obtained, the necessary printing permission document must be provided and the source referred to in the text.

31. References

Data and manuscript that have not yet been published should not be cited as reference. These should be stated in the main text as "author(s), unpublished data, year". References should be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends at the end of the sentences in brackets. List all authors up to six authors. For more than six authors, list the first six authors followed by "et al". Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBIM/Turkish Medical Index". Note the following examples:

Journal articles;

The names of the first six authors, title of the article, abbreviated title of the journal, the year of publication, numbers of the volume and relevant page numbers of the article. If you have doi number.

Sample: van Kampen JJ, Bielefeld-Buss AJ, Ott A, Maaskant J, Faber HJ, Lutsan JG, et al. Oseltamivir-induced resistant pandemic influenza A (H1N1) Virus infection in a patient with AIDS and Pneumocystis jirovecii pneumonia: a case report. J Med Virol 2013; 85: 941-3. doi: 10.1002/jmv.23560.

Supplement;

The names of the authors, title of the article, abbreviated title of the journal, the year of publication, numbers of the volume, numbers of supplement in bracket and relevant page numbers of the article.

Sample: Chen M, Rhodes PH, Hall IH, Kilmarx PH, Branson BM, Valleroy LA. Prevalence of undiagnosed HIV infection among persons aged > 13 years-National HIV Surveillance System, United States, 2005-2008. MMWR 2012; 61(Suppl 1): S57-S64.

Book;

The names of the authors, title of the book, numbers of the volume, the city, the publisher, the year of publication.

Sample: Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed. Washington: American Public Health Association Publications, 2004.

Book chapter;

The names of the authors, title of the article, the editors, title of the book, numbers of the volume and the issue if existing, the city, the publisher, the year of publication and the relevant page numbers of the article.

Sample: Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 2047-56.

Congress presentation;

The names of the six authors, title of the presentation, the editors, title of the congress book, title of the congress, date of the congress, the city, the country, the publisher, the year, the relevant page numbers.

Sample: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Journal published electronically;

The names of the first six authors, title of the article, abbreviated title of the journal, year of the publication, numbers of the volume, the relevant page numbers, electronically publication date.

Sample: Lemmon GH, Gardner SN. Predicting the sensitivity and specificity of published real-time PCR assays. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008;7:18. Epub 2008 Sep 25.

Web site;

The name of the web site. Accessed date. Available from: Address of the web site.

Sample: World Health Organization (WHO). Accessed date: 2008 Jul 9. Available from: <http://www.who.int>

Thesis;

The names of the authors. Title of the thesis. The city: The university or institution; the year.

Sample: Bal ZC. The frequencies of Moraxella (Branhamella) catarrhalis in respiratory specimens (thesis). Istanbul: Istanbul University Istanbul Medical Faculty; 1993.

32. Scientific and legal responsibilities pertaining to the paper belong to the authors. The ideas and recommendations mentioned in the articles and accuracy of the references are the responsibility of the authors. The owner of copyright of the accepted manuscript is HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center). After acceptance of the manuscript, a copyright transfer form is sent to the author of correspondence by e-mail and required to be signed and returned by e-mail (atumer@hacettepe.edu.tr) or by fax (+90 312 310 80 47-310 41 79).
33. There is no royalty payment to the authors.

34. Citation

Türk HIV/AIDS Derg

35. Publication Rights

Publication rights of Instructions to Authors of Turkish Journal of HIV/AIDS belong to the Bilimsel Tip Yayınevi and the HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center) and all rights are reserved. Manuscripts, figures and tables published in Turkish Journal of HIV/AIDS may not be reproduced in part or completely, archived in a retrieval system or used for advertising purposes without a written permission from the HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center). Quotations may be used in scientific articles as long as they are referred. Related company is responsible for the content of the advertisements published in the journal. The Turkish Journal of HIV/AIDS is available online free of charge and contents of the journal can be accessed from the journal's website at: www.turkhivaidsergisi.org.

36. The manuscripts comply with the instructions written above should be submitted via online manuscript evaluation system (www.turkhivaidsergisi.org).

37. Contact

Turkish Journal of HIV/AIDS

HATAM (Hacettepe AIDS Treatment and Research Center)

İc Hastalıkları Binasi Kat 1 06100 Sıhhiye, Ankara-Türkiye

Phone: +90 312 310 80 47-311 12 71

Fax: +90 312 310 80 47-310 41 79

E-mail: atumer@hacettepe.edu.tr

Web: www.turkhivaidsergisi.org



İÇİNDEKİLER

DERLEME	HIV İnfeksiyonu İlişkili Nöropatik Ağrı Berivan Bitik, Ayman Abudalal, Şehnaz Özyavuz Alp, Aygen Tümer, Serhat Ünal	1-4
DERLEME	HIV İnfekte Hastada Gebeliğin İzlemi ve Doğum Mert Turğal, Özgür Özyüncü	5-8
OLGU SUNUMU	HIV İnfekte Bir Hastada İntrakraniyal Lezyona Yaklaşım Elif Tükenmez Tigen, Volkan Korten	9-12
DERLEME	Pneumocystis jirovecii pnömonisi Çiğdem Ataman Hatipoğlu	13-20
OLGU SUNUMU	Pneumocystis Pnömonisi ile Seyreden HIV İnfekte Bir Olgu Esra Kaya Kılıç, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Cemal Bulut, Meliha Çağla Sönmezer, Sami Kınıklı	21-24
OLGU SUNUMU	Antiretroviral Tedavi Alan Bir Hastada Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Alaşılmamış Nedeni: Bir Olgu Sunumu Fatma Şebnem Erdinç, Meral Uslu, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Meryem Demirelli, Günay Tuncer Ertem, Necla Tülek	25-27



CONTENTS

REVIEW

Neuropathic Pain Associated with HIV Infection

Berivan Bitik, Ayman Abudalal, Şehnaz Özyavuz Alp, Aygen Tümer, Serhat Ünal

1-4

REVIEW

Pregnancy Follow up and Delivery in HIV Infected Patients

Mert Turğal, Özgür Özyüncü

5-8

CASE REPORT

Approach to Intracranial Lesions in a HIV Infected Patient

Elif Tükenmez Tigen, Volkan Korten

9-12

REVIEW

***Pneumocystis jirovecii* pneumonia**

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

13-20

CASE REPORT

A HIV Infected Case with Pneumocystis Pneumonia

Esra Kaya Kılıç, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Cemal Bulut,
Meliha Çağla Sönmezer, Sami Kınıklı

21-24

CASE REPORT

An Unusual Cause of Liver Enzyme Increase in a Patient under Antiretroviral Therapy: A Case Report

Fatma Şebnem Erdiñç, Meral Uslu, Çiğdem Ataman Hatipoğlu,
Meryem Demirelli, Günay Tuncer Ertem, Necla Tülek

25-27



HIV Enfeksiyonu İlişkili Nöropatik Ağrı

Neuropathic Pain Associated with HIV Infection

Berivan Bitik¹, Ayman Abudalal², Şehnaz Özyavuz Alp³, Aygen Tümer³, Serhat Ünal³

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Rheumatology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

ÖZET

Ağrı, insan immünyetmezlik virusü (HIV) enfeksiyonunda oldukça sık görülen bir sorundur. Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavinin HIV virüs yükü, yaşam süresi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle HIV enfeksiyonu günümüzde akut bir hastalıktan ziyade kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kronik diğer hastalıklara benzer şekilde HIV enfeksiyonunun da birçok komplikasyonu mevcuttur ve bunlardan en sık görülenlerinden birisi nöropatidir. Nöropatik ağrılar periferik sinirler veya santral sinir sisteminin doku hasarı olmaksızın disfonksiyonuna bağlı ağrılardır. HIV enfeksiyonunda nöropatik ağrının majör nedenleri; virüs nöropatisi, postherpetik nevralji, antiviral tedaviye bağlı toksik nöropatidir. HIV enfekte hastalarda nöropatik ağrının tedavisi psikososyal faktörleri, diyeti, egzersizi, mümkünse etyolojik tedaviyi, medikal tedaviyi ya da girişimsel işlemleri kapsayacak şekilde multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı, HIV, antiretroviral tedavi

Geliş Tarihi: 15.05.2016 • **Kabul Tarihi:** 22.05.2016

ABSTRACT

Pain is a common problem in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Due to the positive effects of highly active antiretroviral therapy on the lifespan of patients, HIV infection is now recognized as a chronic disease rather than an acute illness. Similar to other chronic diseases, HIV infection has many complications and neuropathy is one of them. Neuropathic pain is dysfunction of peripheral nerves or central nervous system without tissue damage. The major causes of neuropathic pain in HIV infection; virus neuropathy, postherpetic neuralgia, neuropathies due to toxic antiviral therapy. Treatment of neuropathic pain in patients with HIV infection requires a multidisciplinary approach covering psychosocial factors, diet, exercise, medical therapy or interventional procedures.

Key Words: Neuropathic pain, HIV, antiretroviral therapy

Received: 15.05.2016 • **Accepted:** 22.05.2016

Yazışma Adresi/ Correspondence

Dr. Berivan Bitik

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

e-posta

berivanbitik@hotmail.com

Ağrı, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda oldukça sık görülen bir sorundur. Yakın zamana kadar akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS) hastalarının çoğunluğu tarafından önemsenmeyen, daha kötüsü reddedilen ağrının bugün öncelikle tedavi edilmesi gereken bir sorun olduğu anlaşılmıştır. Ağrı, bu hastalarda hayat kalitesini bozmasının yanı sıra fizyolojik ve fonksiyonel morbiditeyi de önemli oranda etkiler. HIV enfeksiyonunda ağrı pek çok nedene bağlı olabilir. Virüsün kendisi, antiviral tedavi, antikanser tedavisi, sekonder enfeksiyonlar ve bunların tedavisi, HIV ile ilişkisi olmayan kronik hastalıklar ağrının kaynağı olabilir (1). Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HAART)'nin virüs yükü, yaşam süresi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle HIV enfeksiyonu günümüzde akut bir hastalıktan ziyade kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kronik diğer hastalıklara benzer şekilde HIV enfeksiyonunun da birçok komplikasyonu mevcuttur ve bunlardan en sık görüleni periferik nöropatidir.

Nöropatik ağrılar periferik sinirler veya santral sinir sisteminin doku hasarı olmaksızın disfonksiyonuna bağlı ağrılardır. HIV enfeksiyonunda nöropatik ağrının majör nedenleri; virüs (HIV) nöropatisi, postherpetik nevralji, antiviral tedaviye bağlı toksik nöropatidir (2). 1980'li yıllarda ilk HIV epidemisi tanımlandığında, periferik sinir sistemi tutulumu yeteri kadar takdir edilmeyen bir konu idi. HIV pozitif ve AIDS'li hasta sayısı artış gösterdikçe anlaşıldı ki serokonversiyondan son dönem immünsüpresyona kadar tüm aşamalarda periferik sinir sistemi tutulumu gelişebilmektedir. 1985'te ilk olarak disimmün inflamatuvar polinöropatinin, 1986'da periferik sinirlerin CMV ile fırsatçı enfeksiyonunun belgelenmesi dikkatleri HIV ilişkili nöropatiye topladı. Bunlara ek olarak zaman içinde AIDS'in nörolojik tutulumuyla ilgili klinik deneyim arttıkça, virüsün periferik sinirleri direkt ya da dolaylı olarak etkilediğini gösteren diğer birtakım hastalıklar tanımlandı (Tablo 1) (3). HIV enfeksiyonunda en sık görülen nöropati simetrik olarak distalde yanma, uyuşukluk ve iğne ile uyarıma duyarısızlıkla karakterize olan periferik nöropatidir (4). Periferik nöropati, virüsün kendisinin, ilaç tedavisinin ya da diyabet gibi konağın kronik hastalıklarının bir komplikasyonu olabilir. Bu hastalıklardan biri olan distal simetrik polinöropati (DSP) HIV-1 ilişkili nöropatilerin en sık görülenidir ve en sık nöropatik ağrı nedenidir. DSP, HIV enfekte hastaların 1/3'ünde görülür (5). Semptomlar çok ciddi olabilir ve hastalarda anlamlı morbiditeye yol açabilir. Nöropatinin mekanizması henüz net olarak

Tablo 1. HIV ilişkili nöropatiler

Akut inflamatuvar demyelinizan poliradikülonöropati
Kronik inflamatuvar demyelinizan poliradikülonöropati
Lumbosakral poliradikülopati
Vaskülitik nöropati
Multiple mononöropatiler
Distal simetrik polinöropati
Otonomik nöropati
İnfeksiyöz nöropatiler (CMV, tüberküloz, sifiliz)
Lenfomatöz poliradikülopati
Toksik nöropatiler

bilinmemektedir. Periferik sinirin, virüsün zarf glikoproteinini gp120 ile invazyonu ya da sinirin dolaylı yoldan makrofajlar ile invazyonu ve inflamasyonu patogenezen sorumlu tutulmaktadır (6). Enfeksiyonun evresi, düşük CD4 sayısı, yüksek virüs yükü DSP gelişimi için risk faktörleridir. Yapılan bir çalışmada HIV-RNA seviyesi > 1000 kopya/mL olan bireylerde < 500 kopya/mL olanlara göre DSP görülme riski 2-3 kat daha fazla bulunmuştur (7). HIV-RNA düzeyi aynı zamanda nöropatik ağrının şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. Erkek cinsiyetin DSP için risk faktörü olabileceği yine birtakım çalışmalarla öne sürülmüştür (7). HIV ile birlikte diyabet, HCV-HBV koinfeksiyonu, vitamin B12, tiamin eksikliğinin varlığı HIV'a bağlı nöropatinin ve ağrının şiddetini artırmaktadır. HAART ile HIV ilişkili DSP insidansı azalma göstermiştir ancak antiviral tedaviye bağlı toksik nöropati insidansı artmıştır (8). Buna karşın Schifitto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada didenosin, didanozin, zalcitabin, stavudin gibi nörotoksik ilaçların kullanımı ile DSP riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır (9).

DSP, distal ekstremitelerde daha çok eldiven-çorap tarzında yanma, uyuşukluk ile karakterizedir. Spontan ya da stimülasyonla ortaya çıkar ve ağrı o kadar şiddetli olabilir ki hastalar çorap dahi giyemeyebilirler. Propriyosepsiyon ve kas gücü genellikle korunmuştur. Klinik olarak DSP ile toksik nöropatinin ayrımı mümkün olmayabilir.

Nöropatik ağrı, HIV enfekte hastalarda fizyolojik ve fonksiyonel morbiditeyi anlamlı biçimde artırmasına rağmen ne yazık ki yeteri kadar önemsenmemektedir veya etkin tedavi edilmemektedir. Bunun olası nedenleri hastanın bu durumu bildirmemesi ya da hekimin

madde bağımlılığı prevalansının yüksek olduğu bu hasta grubunda, analjezik potansiyeli olan maddeye karşı bağımlılıktan çekilmesi veya bilgisinin yetersizliği olabilir.

HIV infekte hastalarda nöropatik ağrının tedavisi psikososyal faktörleri, diyeti, egzersizi, mümkünse etyolojik tedaviyi, medikal tedaviyi ya da girişimsel işlemleri kapsayacak şekilde multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Nöropatik ağrı tedavisinde asıl hedef ağrının agresif bir şekilde kontrolü ve hastanın fonksiyonel morbiditesini azaltarak yaşam kalitesini artırmak olmalıdır (10). Tedavi bireyselleştirilmelidir ve aşamalar halinde uygulanmalıdır. İlaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır.

Semptomların kontrolünde farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılabilir (Tablo 2). Ağrının kontrolü için sıklıkla kombine ilaç tedavisi gerekmektedir. Nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ)'lar (ibuprofen günde 3 kez 600-800 mg), parasetamol mevcut non-opioid analjeziklerdir. Orta ağır derecedeki ağrılarda opioid analjezikler tedaviye eklenebilirler (örn; parasetamol kodein kombinasyonu). Trisiklik antidepresanlar (TCA),

antiepileptikler gibi yardımcı birçok ilaç diyabetik nöropatide etkin olmaktadır ancak yapılan bir çalışmada TCA'nın HIV ilişkili nöropati tedavisinde plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir (11). Gabapentin (300-1200 mg günde 3 kez), lamotrigine (ilk 6 hafta 25 mg günde tek doz, sonra 200 mg günde 2 kez), karbamazepin ve fenitoin kullanılan antiepileptiklerdir. Oral ajanlarla sistemik yan etkiler gelişen hastalarda kapsaisin bantları, lidokain gibi topikal ajanlar tercih edilebilir. Ciddi ağrıda kodein, morfin, oksikodon gibi güçlü opioid analjezikler göz önünde bulundurulmalıdır. Refrakter ağrısı olan hastalarda tütsülenmiş kanabisin tedaviye ilave edilmesinin faydalı olabileceğini gösteren bir takım çalışmalar mevcuttur (12). Fiziksel, kognitif ve davranışsal modaliteleri içeren relaksasyon terapisi, meditasyon, transkütanöz elektriksel sinir uyarımı, akupunktur uygulanabilen alternatif/ tamamlayıcı yöntemlerdendir.

Antiretrovirallere bağlı toksik nöropati geliştiğinde yaklaşım hastaya özel olmalıdır (doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi gibi). İlaç kesildikten sonraki 4 haftada semptomların gerilemesi beklenir ancak altta yatan HIV ilişkili DSP varlığında semptomlar sebat edebilir. Saposin-C ön maddesi olan prosaposinin Schwann hücrelerini iskemik hasardan koruyacağı ve nöropatik ağrıda kullanılabileceğine dair birtakım çalışmalar devam etmektedir. CMV enfeksiyonuna bağlı nöropatide anti-CMV tedavisi sinirlerde geri dönüşümsüz motor ve duyuusal kaybı ve ağrıyı önleyebilir.

Sonuç olarak, periferik nöropati HIV enfeksiyonunun en sık görülen nörolojik komplikasyonudur ve bu komplikasyonun en sık görülen semptomu da ağrıdır. Ağrının kontrolü bireyselleştirilmelidir. Güncel yaklaşımda ana hedef nörotoksik ilaçlardan kaçınarak çeşitli analjezikler veya nonfarmakolojik modalitelerle ağrı kontrolünün sağlanmasıdır.

Tablo 2. HIV ilişkili nöropatik ağrı tedavi seçenekleri

Nonfarmakolojik

Biyofeedback
Relaksasyon tedavisi
Kognitif/davranışsal tedaviler
Meditasyon
Akapunktur
Transdermal elektriksel sinir stimülasyonu

Farmakolojik

NSAİİ
İbuprofen, parasetamol
Antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, paroksetin, venlafaksin, buprapion)
Antiepileptikler (gabapentin, karbamazepin, lamotrigine, fenitoin, klonazepam)
Antiarritmikler (lidokain)
Non-opioid analjezikler (tramadol)
Opioid analjezikler (oksikodon, morfin, fentanil)

Nöroinvaziv işlemler

Epidural ya da spinal enjeksiyon
Spinal pompalar

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuvar ilaç.

KAYNAKLAR

1. Verma S, Estanislao L, Mintz L, Simpson D. Controlling neuropathic pain in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:136-41.
2. Gray G, Berger P. Pain in women with HIV/AIDS. *Pain* 2007;132(Suppl 1):S13-21.
3. Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:8-13.
4. Verma S, Estanislao L, Simpson D. HIV-associated neuropathic pain: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2005;19:325-34.
5. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol* 2004;4:546-51.

6. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:21-7.
7. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999;52:607-13.
8. Harrison TB, Smith B. Neuromuscular manifestations of HIV/AIDS. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:68-84.
9. Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002;58:1764-8.
10. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19:328-35.
11. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD005454.
12. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:672-80.



HIV İnfekte Hastada Gebeliğin İzlemi ve Doğum

Pregnancy Follow up and Delivery in HIV Infected Patients

Mert Turğal¹, Özgür Özyüncü²

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Perinatology, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Division of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

ÖZET

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) seroprevalansı tüm dünyada artmaktadır ve buna paralel olarak HIV enfekte gebe kadınların sayısında da bir artış bulunmaktadır. Prenatal tarama, antiretroviral tedavi, gerektiğinde sezaryen doğum ve mama ile beslenme neonatal ve perinatal HIV enfeksiyon oranlarını önemli ölçüde azaltabilir. Anneden bebeğe geçiş için gerekli korunma yöntemlerinin yokluğunda HIV enfekte annelerden doğan bebeklerin %40'ı intrauterin dönemde, doğum sırasında veya emzirme ile enfeksiyona yakalanmaktadır. Bu yazının amacı HIV enfekte gebe kadınların obstetrik bakımlarındaki anahtar noktaları kısa bir özet olarak sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: HIV, AIDS, antiretroviral tedavi, gebelik

Geliş Tarihi: 03.10.2016 • **Kabul Tarihi:** 10.10.2016

ABSTRACT

Seroprevalence of human immunodeficiency virus (HIV) are arising worldwide, so numbers of HIV-infected pregnant women are increasing. With prenatal testing, antiretroviral therapy, scheduled cesarean section when indicated, and formula feeding when feasible, rates of neonatal and perinatal HIV infection can diminish significantly. In the absence of prevention of mother-to-child transmission interventions, up to 40% of infants born to HIV-infected mothers acquire the infection, either in utero, at delivery or during breastfeeding.

The goal of this review is to provide a concise summary of the key points of obstetric care in the HIV infected pregnant women.

Key Words: HIV, AIDS, antiretroviral therapy, pregnancy

Received: 03.10.2016 • **Accepted:** 10.10.2016

Yazışma Adresi/ Correspondence

Dr. Mert TURĞAL

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Perinatoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

e-posta

mturgal@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) infekte hastaların yaklaşık 1/4'ü kadınlardır ve bunun büyük çoğunluğunu üreme çağındaki kadınlar oluşturmaktadır (1). Buna karşın gelişmiş ülkelerde bile kadınların %21'i gebe kaldıklarında HIV infekte olduklarını henüz bilmemektedir (1). Bu nedenle Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti (ACOG) 2004 yılından itibaren tüm gebelere universal HIV taraması önermektedir (2). Ayrıca aynı cemiyet HIV ile bulaş riski yüksek olan gebelere üçüncü trimesterde tarama testinin tekrarlanması tavsiye etmektedir.

GEBELİK ÖNCESİNDE DEĞERLENDİRME

Eğer çiftler arasında serodiskordans mevcutsa gebelik öncesinde erken başlanan antiretroviral tedavi (ART) kullanımının heteroseksüel eşler arasında geçişi azalttığı bilinmektedir. Randomize klinik bir çalışma olan "HIV Prevention Trials Network 052"de tedavinin erken başlanması ile geç başlanması karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada erken ART başlanan grupta heteroseksüel geçişte 27 kata varan bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (3).

Serodiskordans bulunan çiftlerde kadın infekte ise gebelik için en güvenli yöntem temel olarak intrauterin inseminasyonu içeren yardımla üreme tekniğidir. Eğer erkek infekte ise "sperm yıkama" sonrasında inseminasyon düşünülebilir (4).

HIV infekte olan kadının gebeliklerinin yaklaşık yarısı planlanmamış olarak meydana gelmektedir. Bu durum prenatal bakım hizmetlerinin aksamasına ve anneden bebeğe geçişin artmasına yol açmaktadır. Kadının gebelik isteği bulunduğu ideal olan bireyin gebelikten önce değerlendirilmesidir. HIV spesifik bir infeksiyon olması nedeniyle bu dönemde kapsamlı bir değerlendirme yapılması önem arz eder.

İyi bir anamnez alınması önemlidir. Hastalar fırsatçı infeksiyonlar, tüberküloz ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından kapsamlı bir şekilde muayene edilmelidir. Yine hastalar gebelikte prognozu olumsuz etkileyebilecek sigara, kokain ve eroin gibi madde bağımlılıkları açısından sorgulanmalıdır. Bu bağımlılıklar bebeğin düşük doğum ağırlığı ve plasenta dekolmanı gibi obstetrik aciller ile ilişkilidir.

Gebelik öncesi dönemde ART kullanımı ve bunun olası teratojenik etkilerinin gözden geçirilmesi faydalı olacaktır. Özellikle efavirenz (gebelik kategorisi D) gibi ilk trimesterde kullanımının nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğu ilaçlar gerektiğinde kesilmeli veya gebelik ertelenmelidir.

Laboratuvar değerlendirmede CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesinin, plazma HIV-RNA düzeylerinin de-

ğerlendirilmesi uygun olacaktır. Çünkü yüksek viral yük ve/veya düşük CD4+ sayısı ile başlanan gebeliklerde perinatal bulaşın arttığına yönelik bulgular mevcuttur (5). Ayrıca gebelik öncesi dönem HIV'a eşlik eden cinsel yolla bulaşan hastalıkların, aşılanmanın ve fırsatçı infeksiyonlardan korunma açısından profilaksi gereksinimin değerlendirilmesi için uygun bir zaman aralığıdır.

GEBELİĞİN İZLEMİ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde ACOG, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü, her gebeye kendilerinden gerekli onamlar alınarak tarama yapılmasını önermektedir (2,6,7). HIV ile serokonversiyon durumu bilinmeyen her kadın ilk prenatal vizitte infeksiyon açısından taranmalıdır.

Her gebede olduğu gibi HIV infekte gebenin izleminde de fetüsün gestasyonel yaşının tespiti önemlidir. Çünkü tahmini doğum tarihinin bilinmesi ve özellikle viral yükü fazla olan bireylerde planlanmış sezaryen doğum için zamanlamada yardımcı olacaktır. Ayrıca gestasyonel yaşın doğru bilinmesi erken doğuma bağlı temel olarak akciğer komplikasyonlarından fetüsü koruyacaktır.

CD4 sayımı gebelikte ilk başvuruda ve en azından her trimesterde önerilmektedir. Gebelikte artan plazma hacmine sekonder olarak düşük mutlak CD4 lenfosit sayıları ile karşılaşılacağından CD4+ hücre yüzdesi klinik olarak daha kullanışlıdır (8).

Gebeliğin izleminde diğer önemli bir konu da viral baskılanma sağlanması ve sürdürülmesidir. Gebelikte ART başlanırsa baskılanmaya kadar 2-4 hafta aralıklar ile viral yük ölçümünün yapılması önerilmektedir. Genellikle 16-24 hafta içinde viral baskılanma sağlanmaktadır. Baskılanmayı takiben 3 ay aralıklarla viral yük değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yine gebe hastalarda 34-36. gebelik haftaları arasında viral yükün değerlendirilmesi doğum şeklinin planlanması açısından önem arz etmektedir (5).

Gebelikte dirençli virüs varlığı, hasta uyumu, intolerans, yanlış doz hesaplanması ve özellikle hiperemesis gravidarumun neden olduğu absorpsiyon kusurlarının viral baskılanmaya ulaşılma süresini etkileyebileceği unutulmamalıdır. Toplamda 20.153 gebeyi kapsayan 51 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde gebelerin %73.5'inde ilaca uyumun tam olduğu saptanmıştır (9).

İlaç direnç testleri gebelikte tedavinin planlamasında ve yönetiminde önemlidir. ART başlanmadan veya modifiye edilmeden önce uygulanmalıdır (özellikle > 500-1000 kopya/mL olan hastalarda). Erken dönemde ART

başlanması perinatal bulaş riskini önemli ölçüde azalttığı için ART almayan olgulara ilaç direnç testleri beklenilmeden uygun tedavinin başlanması önerilmektedir (5).

Tüm gebeler Hepatit B için rutin olarak taranmaktadır. HIV pozitif kadınlar gebe kaldıklarında bu enfeksiyonlar eşlik etmekte ise her iki enfeksiyonda da kullanılabilen tenofovir + lamivudine/emtricitabine içeren rejimlerin kullanılması uygun olacaktır. Olabilecek karaciğer toksitesi açısından karaciğer fonksiyon testlerinin ilk ay sonunda yapılması ve en geç üç ay ara ile tekrarlanmasında fayda bulunmaktadır. Akut hepatit C enfeksiyonunun ise gebelikte tedavisi sorunludur. Çünkü, interferon alfa ve ribavirin gebelikte kontrendikedir (5).

Gebelikte cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisi konjenital enfeksiyon, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve ölü doğum gibi komplikasyonlara neden olmaları nedeniyle önem arz etmektedir. Sifilisin konjenital hastalık yaparak fetüse zarar verebileceği de unutulmamalıdır.

Sitomegalovirüs, bu hasta grubunda %90'ı aşan oranda pozitif olması nedeniyle rutin olarak taranmaktadır. Tüberküloz $> 200/\text{mm}^3$ olan olgularda PPD, $< 200/\text{mm}^3$ olan olgularda PA toraks grafisi ile taranmaktadır.

Kronik bir immün sistem hastalığı olan HIV pozitif gebelerde bazı koşullarda fırsatçı enfeksiyonlar açısından profilaksi gerekmektedir. *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) için anamnez varsa ve CD4+ hücre sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün altında ise trimetoprim + sülfametoksazol (TMP-SMZ) tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi rejiminin toksoplazmozis için de kullanılabileceği unutulmamalıdır. Tüberküloz enfeksiyonu lehine bulgu varsa izoniazid 300 mg/gün + pridoksin 50 mg/gün ile profilaksi yapılabilir. *Mycobacterium avium* için CD4+ hücre $< 50/\text{mm}^3$ ise azitromisin ile 1200 mg/hafta dozunda profilaksi uygundur (10).

Gebelikte Fetal İzlem

İlk trimesterde kombine ART alan hastalara II. trimesterde fetal anormali taraması önerilmektedir. Efavirenz ile NTD riskindeki artış bilinmektedir. Bu artış özellikle 4-5. gebelik haftalarında kullanıldığında daha belirgindir. Bu teratojenik etkinin değerlendirilmesi açısından 18-22. gebelik haftaları arasında fetal nörosonografi önerilmektedir. Antiretroviral Pregnancy Registry tarafından 1986-2014 tarihleri arasında ART alan hastalardan doğan bebekler değerlendirilmiş ve konjenital anormali insidansı %2.3 olarak saptanmıştır (11). Bu oran normal popülasyon ile benzerdir.

Gebelikte düşük riskli popülasyonda klasik olarak gestasyonel diyabet taraması 24-28. gebelik haftaları arasında yapılmaktadır. Proteaz inhibitörlerinin glukoz intoleransı ile ilişkili olması nedeniyle bu grup ilacı kullanan HIV enfekte gebelerde tarama testlerinin daha erken gebelik haftalarında yapılması önerilmektedir.

Gebelikte çeşitli nedenlerle invaziv prenatal tanı gereksinimi nedeniyle amniyosentez yapılması gerekebilmektedir. Kombine ART ile viral süpresyon varsa amniyosentez işlemi fetal bulaş açısından risk oluşturmamaktadır. Ancak bununla ilgili veriler sınırlıdır. HIV enfekte gebelerin takip edildiği Fransa'daki 13 merkezde 1985-2006 tarihleri arasında toplam amniyosentez hızı %1.8 idi (166/9302). Hem tedavi almayan hem de tekli veya çoklu tedavi alırken amniyosentez uygulanan gruplarda fetal bulaş oranları istatistiksel olarak benzerdi (12).

Doğumun Zamanlaması

Eski tarihli bir randomize klinik çalışma 38. gebelik haftasında elektif sezaryen doğum ile spontan normal vajinal doğumu karşılaştıran bir çalışmada normal doğumda perinatal bulaş %10.5 iken elektif sezaryen olan grupta %1.8 olarak saptanmıştır (13). Yine benzer bir meta-analiz elektif sezaryen doğumun spontan normal vajinal doğum ile karşılaştırıldığında perinatal bulaşa %50'ye yakın oranda azalma ile birlikte olduğunu göstermiştir (14).

Doğum yönteminin seçilmesinde maternal plazma viral yük düzeyi önemli rol oynamaktadır. Temel olarak viral yük 1000 kopya/mL'nin altındaki olgularda doğum yönteminin seçiminde obstetrik endikasyonlar geçerlidir. 1000 kopya/mL'nin üzerindeki olgularda ise 38. gebelik haftasında elektif sezaryen planlanması uygun olacaktır. Yine viral yükü 1000 kopya/mL'nin altında olan olgularda membranların rüptüründen itibaren geçen sürenin perinatal bulaş üzerine etkisi bulunmazken 1000 kopya ve üzerinde perinatal bulaş riski artmaktadır. Bu bağlamda 1996-2008 tarihleri arasında kombine ART alan 493 HIV pozitif gebe retrospektif olarak değerlendirilmiş. Doğumdan önce viral yük < 1000 kopya/mL 347 gebede (144 hastada membran rüptürü süresi 4 saat ve üzerinde) geçiş saptanmazken viral yük > 1000 kopya/mL olan 146 gebede membran rüptürü süresi 4 saatin altında perinatal bulaş oranı %3.8, 4 saatin üzerinde iken %4.9 olarak saptanmıştır (5).

Yine viral yükü 1000 kopya/mL'nin altındaki olgularda normal vajinal doğum eyleminde fetal skalp monito-rizasyonu ve forseps gibi operatif doğum uygulamalarından perinatal geçişi artırabileceği için kaçınılmalıdır.

Perinatal Bulaşın Önlenmesi

İlk anneden bebeğe geçiş 1983'te tanımlanmıştır. Perinatal bulaşın %70-80'i doğumda, %20-30'u ise intrauterin dönemde oluşmaktadır. Kontraksiyonlar sırasındaki mikrotransfüzyonlar, doğum sırasında vajendeki iniş hareketleri, doğumda kan ve vajinal sekresyonlar ve infantın gastrointestinal absorpsiyonu perinatal bulaş için olası mekanizmalar olarak suçlanmaktadır.

Tüm dünyada infantların %88'i uygun ART almadan doğmaktadır. ABD'de son 10 yılda perinatal bulaş 8.2/100.000 (67 olgu)'dir. ART kullanılmadığı dönemlerde bebeğe geçiş %15-45 oranında değişmekte iken uygun ART rejimlerin kullanılması ile HIV infekte gebelerde bu oran %2'nin altına çekilmiştir (15).

Perinatal bulaş için temel etken maternal plazma viral yüküdür. İngiltere ve İrlanda'daki verileri derleyen bir çalışmada viral yük < 50 kopya/mL altında iken perinatal bulaş %0.09, 50-399 kopya/mL arasında %1.0 ve 400-999 kopya/mL arasında %2.6 olarak saptanmıştır (16).

Doğumda profilaktik intravenöz zidovudin kullanımı perinatal bulaşı azaltmaktadır. Fransa perinatal kohortuna ait bir çalışmada plazma viral yükü 1000 kopya/mL ve üzerinde olan hastalara profilaktik intravenöz zidovudine tedavisi verilmesi perinatal bulaşı %50 oranında azaltmakta iken 400-999 kopya/mL ve < 400 kopya/mL olan gruplarda bu etkinlik saptanmamıştır (17).

Doğum için HIV durumu bilinmeyen bir gebe başvurduğunda gecikmeden hızlı tarama testleri yapılmalı ve pozitiflik bulunduğunda zidovudin ile profilaksi doğrulama testlerinin sonuçları gelinceye kadar başlanmalıdır. Doğrulama testleri pozitif sonuçlarırsa eylemde ve doğumda profilaksi devam etmeli ve bebek en az 6 hafta antiretroviral profilaksi almalıdır. Doğrulama testleri negatif olarak sonuçlarırsa hem annenin hem de bebeğin profilaksisi kesilir.

KAYNAKLAR

1. Burrage JW, Zimet GD, Cox DS, Cox AD, Mays RM, Fife RS, et al. The Centers for Disease Control and Prevention revised recommendations for HIV testing: reactions of women attending community health clinics. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2008; 19:66-74.
2. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion number 304, November 2004. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1119-24.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:493-505.
4. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril* 2010; 94:11-5.

5. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:482 e1-5.
6. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-17.
7. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for HIV in Pregnant Women. Systematic Review to Update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. 2012. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/hiv/hivpregart.htm>. Accessed date: December 31, 2013.
8. Tuomala RE, Kalish LA, Zorilla C, Fox H, Shearer W, Landay A, et al. Changes in total, CD4+, and CD8+ lymphocytes during pregnancy and 1 year postpartum in human immunodeficiency virus-infected women. *The Women and Infants Transmission Study. Obstet Gynecol* 1997; 89:967-74.
9. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2012; 26:2039-52.
10. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf
11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2015. Available from: <http://www.apregistry.com/>.
12. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:160 e1-9.
13. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-9.
14. Gelber RD, Shapiro DE. Mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1999; 341:206-7.
15. John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Rev* 1996; 18:149-57.
16. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28:1049-57.
17. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis* 2013; 57:903-14.



HIV İnfekte Bir Hastada İntrakraniyal Lezyona Yaklaşım

Approach to Intracranial Lesions in A HIV-Infected Patient

Elif Tükenmez Tigen¹, Volkan Korten¹

¹ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZET

Kırk bir yaşında erkek hasta sol kol ve bacakta uyuşma, güçsüzlük ile başvurdu. Kraniyal görüntülemesinde sağ lateral ventrikülde 37 x 41 mm boyutlu lezyon saptandı. Operasyon öncesi tetkiklerinde HIV pozitifliği saptandı. Ayırıcı tanılar arasında; apse, toksoplazma ensefaliti (TE) ve santral sinir sistemi (SSS) lenfoması düşünüldü. Biyopsi ile tanıyı netleştirene kadar olası apse, TE ve HIV tedavileri için seftriakson 2 x 2 g, TE için trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) 80/160 mg 2 x 2 g ve tenofovir-emtricitabin 1 x 1 ve lopinavir-ritonavir 2 x 2 tedavileri başlandı. Bu tedaviler altında lezyon boyutlarında gerileme olmadı. Hastaya steroataktik biyopsi yapıldı ve difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı kondu.

Anahtar Kelimeler: Kafa içi lezyon, HIV

Geliş Tarihi: 04.08.2016 • **Kabul Tarihi:** 11.09.2016

ABSTRACT

A Forty-one-year-old male patient presented with numbness and weakness in the left arm and leg. In cranial image, a lesion (37 x 41 mm sized) was revealed in the right lateral ventricle. Pre-operational tests revealed that he is HIV-positive. Abscess, toxoplasmosis encephalitis (TE) and central nervous system (CNS) lymphoma were made as differential diagnosis. Ceftriaxone 2 x 2 g, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) 80/160 mg and tenofovir-emtricitabin 1 x 1 tab, lopinavir-ritonavir 2 x 2 tab were started for possible abscess, TE and HIV respectively, until the diagnosis is clear. The lesion size didn't decline throughout this treatment. The patient underwent a stereotactic biopsy and the diagnosis was revealed as diffuse large B-cell lymphoma.

Key Words: Intracranial lesion, HIV

Received: 04.08.2016 • **Accepted:** 11.09.2016

Yazışma Adresi/ Correspondence

Dr. Elif Tükenmez Tigen

Fevzi Çakmak Mah.
Muhsin Yazıcıoğlu Cad.
No: 10 Üst Kaynarca/Pendik,
İstanbul-Türkiye

e-posta

fetukenmez@yahoo.com

OLGU SUNUMU

Kırk bir yaşında bilinen herhangi bir hastalığı olmayan erkek hasta; acil servise sol kol ve bacakta uyuşma, karıncalanma ve güçsüzlük yakınmaları ile başvurmuş. Fizik muayenesinde sol kol ve bacakta hemiparazi, sol santral fasiyal paralizi saptanmış. Kraniyal görüntülemesinde sağ lateral ventrikül medial kesimde lokalize 37 x 41 mm boyutlu ventriküle bası yapan lezyon (Resim 1A,B) görülmesi üzerine beyin cerrahisi kliniğine opere edilmek üzere yatırılmış. Ön planda malignite düşülen hastaya stereotaktik biyopsi yapılması planlanmış ve preoperatif tetkiklerinde insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği saptanması üzerine tarafımıza danışıldı. Özgeçmişinde 15 yıl önce şüpheli cinsel ilişki tarifleyen hastanın 3 paket/gün/20 yıl sigara öyküsü ve 25 yıldır haftada 60 mL alkol kullanım öyküsü mevcut idi. Fizik muayenesinde TA: 130/90 mmHg, Nabız: 96/dakika idi. Nörolojik muayenesinde; sol santral fasiyal paralizi, sol kol ve bacakta 1/5 kas gücü kaybı mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğal idi. Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon: 45 mm/saat, anti-Tokso Ig G (+), PPD anejik, CD4: %3 (84/μL), HIV-RNA: 592.687 kopya/mL olarak bulundu. Lökosit: 8900/UL, hemoglobin: 13.7 g/dL, trombosit: 261.000 /UL, AST: 16 U/L, ALT: 29 U/L, anti-CMV IgG (+), anti-VZV IgG (+), anti-HAV IgG (+), VDRL (-), anti-HCV (-) idi.

• **Soru 1: Yeni tanı HIV pozitif hasta ve santral sinir sistemi (SSS) lezyonu varlığında ayırıcı tanınız nedir?**

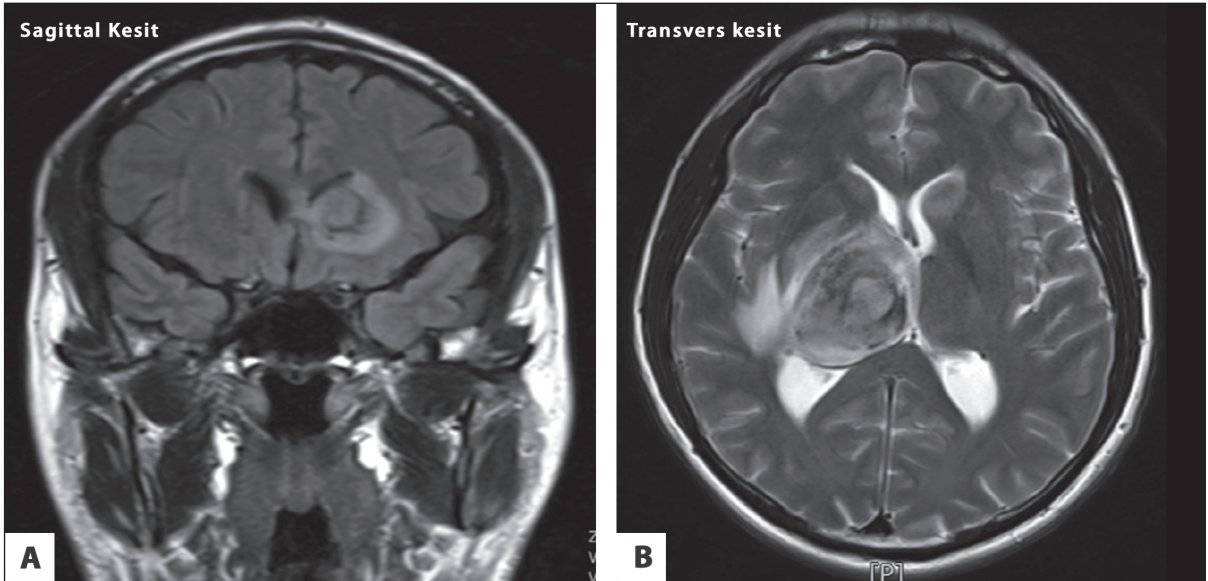
• **Cevap 1:**

1. Apse
2. Toksoplazma ensefaliti (TE)
3. Santral sinir sistemi (SSS) lenfoması
4. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
5. Sitomegalovirüs (CMV) ensefaliti
6. HIV ensefalopati

CD4 düzeyi < 200 hücre/μL olan HIV pozitif hastalarda SSS lezyonları sıklıkla görülmektedir. Kafa içi yer kaplayan lezyon genellikle bası etkisi ve ödem ile birliktelik göstermektedir. Özellikle posterior fossada yerleşen lezyonlar herniasyona neden olabilmektedir. Kafa içi basınç artışı gösteren baş ağrısı, bulantı, kusma, konfüzyon, letarji, fokal nörolojik tutulum eşlik edebilmektedir.

Apse; stafilokok, streptokok, salmonella, tüberküloz, aspergillus, nokardia, rodokok, listerya, kritokokoma, sifilistik gum ve fungal etkenler ön planda düşünülmelidir. Gelişmekte olan ülkelerde nörosistiserkoz da etkenler arasındadır. Fakat TE ve SSS lenfomasına göre daha az sıklıkta görülmektedir (1).

Toksoplazma ensefaliti (TE); CD4 düzeyi < 100 ve toxo IgG (+) olması durumunda akla gelmelidir. Lezyonlar genellikle multipl olup paryetal, frontal lob, talamus bazal ganglion ve kortikomedüller bileşkede lokalizedir.



Resim 1. (A,B) Sağ lateral ventrikül medial kesimde lokalize 37 x 41 mm boyutlu dağınık kontrastlanma gösteren lezyon.

Lezyon çevresinde kontrast tutulumu (ring enhancement) %90 sıklıkla görülür ve ödem eşlik etmektedir. Nadiren difüz ensefalit şeklinde görülmektedir (1).

SSS lenfoması; genellikle soliter lezyon (> 4 cm) şeklinde görülmektedir. Düzensiz veya yama tarzı kontrast tutulumu görülmektedir. Başvuru yakınmaları TE ile benzerlik göstermektedir. Gece terlemesi, kilo kaybı gibi semptomlar hastaların %80'inde görülmektedir. Lezyonun korpus kollosum ya da periventriküler veya periependimal alanlarda olması ön planda SSS lenfomasını düşündürmekte iken posterior fossa yerleşimli lezyonlar genellikle infeksiyon ilişkilidir (1).

PML ve HIV ensefalopatisi; bası etkisi yapmadıkları için herniasyon riski yoktur ve kontrast tutulumu göstermezler. PML JC virüsün neden olduğu ciddi immünsüpresyon halinde gelişen fokal nörolojik tutulum, görme bozukluğu, ataksi, afazinin eşlik ettiği demiyelizan bir hastalıktır. Radyolojik olarak bilateral asimetrik ve subkortikal beyaz cevherin tutulumu ile seyredir. HIV ensefalopatisine ait klasik triad (subkortikal demansa ait); hafıza ve psikomotor hızda bozulma, depresif semptomlar ve hareket bozukluğudur. Kranial MR'da subkortikal beyaz cevherde lokalize multipl lezyonlar genellikle simetrik ve daha az demarkasyon hattı gösterir (1).

CMV ensefaliti: CD4 < 50 hücre/μL olduğunda görülebilir. MR'da difüz mikronodüler ensefalit veya ventriküloensefalit görüntüsü mevcuttur. Nadiren kontrast tutulumu görülür (1).

Klinik seyir: Hastanın tipik kontrast tutmayan soliter lezyonu mevcut. Ön planda yukarıda belirtilen ayırıcı tanıları arasında düşük olasılıkla apse, TE ve yüksek olasılıkla SSS lenfoması ve daha nadiren diğer tanıları düşünüldü. Lezyonun yaklaşık 4 cm olması ve kontrast tutulumu (ring enhancement) olmaması apse olasılığını azalttığı düşünüldü. TE için lezyonların multipl olması beklenirken soliter bir lezyon olması TE ihtimalini de azalttı. Malignite açısından kanıtı ihtiyaç vardı. Lezyona biyopsi yapana kadar geçen sürede apse ve TE olasılıklarına karşı seftriakson 2 x 2 g intravenöz (IV) ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) 80/160 mg 2 x 2 g ve tenofovir-emtricitabin 1 x 1 ve lopinavir-ritonavir 2 x 2 tedavileri başlandı (1).

• **Soru 2: Yardımcı testler nelerdir?**

- **Cevap 2:** Kraniyal MR/CT tek başına tanı için yeterli değildir. Talyum SPECT scan, MR spektroskopisi, PET tetkikleri diğer yardımcı görüntüleme yöntemleridir. Talyum SPECT scan SSS lenfoma ve TE ayı-

rımında yardımcıdır. Artmış izotop alımı lenfomayı desteklemektedir. PET TE ve SSS lenfomasını ayırt etmede yardımcıdır (2).

Klinik seyir: Hastamıza yapılan PET tetkikinde lezyonun FDG tutulumu 3.9 idi. Orta düzey FDG tutulumu olduğu için lenfoma olasılığının zayıf olabileceği düşünüldü. 14 gün TE için TMP-SMZ 80/160 mg 2 x 2 tedavisi verilerek sonrasında kranial MR ile görüntülemenin tekrarı planlandı. Lezyonun TE ile ilişkili olması halinde, boyutlarında gerileme olacağı düşünüldü. Fakat boyutlarda gerileme olmadığı görüldü.

Lomber ponksiyon: Fokal nörolojik bulgu ve herniasyon riski yoksa yapılmalıdır. TE, PML, SSS lenfoması olan hastalarda hafif pleositoz ve artmış protein dışında bir anormallik görünmezken BOS sitolojisi lenfoma konusunda yol gösterici olabilir. BOS kültürü izole apse varsa anlamlı olabilir ama sıklıkla negatiftir. BOS glukoz ve protein düzeyleri sıklıkla normaldir.

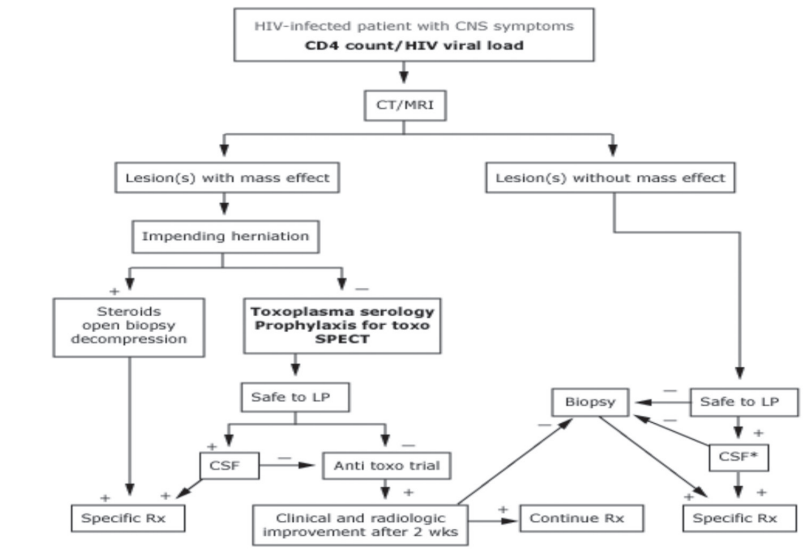
PCR: PML, toksoplasma, EBV ilişkili SSS lenfoması tanılarında yardımcı olur.

Empirik toksoplazma tedavisi: Kitle bası etkisi yapmayan ve yukarıda belirtilen testlerle tanıya ulaşamayan hastalarda empirik tedavisi beyin biyopsisine alternatif olarak uygulanabilir (2).

- Hastada ciddi immünsüpresyon var mı? Eğer yoksa tümör (glioblastoma, metastaz) dışlanmalıdır. Ciddi immünsüpresyon durumunda öncelikle TE, PML, SSS lenfoması ekarte edilmelidir.
- Hastada radyolojik olarak TE veya SSS lenfoması şüphesi oluşturan multipl lezyonlar var mı? Eğer serolojik olarak toksoplazma IgG pozitif ise TE olasılığı yüksektir.
- Hastada 4 cm'den büyük soliter bir lezyon var mı? Eğer öyle ise SSS lenfoması olma ihtimali yüksektir ve biyopsiye ihtiyaç vardır. Herniasyon riski olmayan hastalarda empirik TE tedavisi uygulanmaktadır. İki haftalık tedavi sonrası klinik ve radyolojik olarak (lezyon boyutlarında gerileme) iyilik hali olmazsa en hızlı şekilde lezyondan biyopsi alınması planlanmalıdır.
- Hastada beyaz maddeyi tutan kitle bası etkisi yapmayan asimetrik lezyonlar var mı? Bu durumda PML yüksek olasılıkla düşünülmeli BOS bulguları ve JC virüs PCR bakılmalıdır. Empirik toksoplazma tedavisi bu grup hastada önerilmemektedir (3).

• **Soru 3: Kesin tanı nasıl konur?**

Algorithm for the management of HIV-infected patients with central nervous system mass lesions



Elements in **bold** represent data which contribute to the decision-making process (see text for details).
Toxo: Toxoplasma encephalitis; LP: lumbar puncture; CSF: cerebrospinal fluid; Rx: treatment.

• **Cevap 3: Biyopsi (1)**

Kortikosteroid tedavisi: Kortikosteroid tedavisi iki durumda düşünülmelidir:

1. Kitle bası etkisi oluşan ve herniasyon riski yüksek olan hastalarda,
2. SSS lenfoması tanısı netleştikten sonraki tedavi rejimi içerisinde verilmektedir.

Beyin biyopsisi: Beyin biyopsisi altın standarttır. Komplikasyonlara bağlı mortalite %0-3.9, morbidite %0.5-9 arasında değişmektedir.

Klinik Seyir: Hastaya sterotaktik biyopsi yapıldı. Direkt incelemede nadir lökosit ve yoğun eritrositler mevcut olup bakteri görülmedi. *Mycobacterium tuberculosis* PCR negatif olarak saptandı piyogen ve mantar kültürlerinde üreme olmadı.

Biyopsi sonucu, difüz büyük B hücreli lenfoma ile uyumlu saptandı.

Çıkarılacak Sonuçlar:

- HIV pozitif ve nörolojik tutulumla başvuran hastalarda kafa içi yer kaplayıcı lezyon düşünülmeli,

- Kafa içi yer kaplayıcı lezyona yönelik ayırıcı tanıları enfektif ve nonenfektif olarak yapılmalı,
- Radyolojik ve laboratuvar (beyin omurilik sıvısı, seroloji) bulgularla tanıya ulaşmaya çalışılmalı
- Toksoplazma IgG pozitif ve radyoloji olarak TE düşünülen olgularda hastanın klinik bulguları izin verirse empirik TE tedavisi denebilir.
- HIV pozitif olguda kesin tanıya biyopsi ile ulaşılmaktadır. Sonuçlar yetersiz kalırsa vakit kaybetmeden biyopsi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-hiv-infected-patients-with-central-nervous-system-lesions>
2. Ammassari A, Scoppettuolo G, Murri R, et al. Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:365.
3. Modi M, Mochan A, Modi G. Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries. *QJM* 2004; 97:413.



Pneumocystis jirovecii pnömonisi*

Pneumocystis jirovecii pneumonia

Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

* Bu çalışma 24 Kasım 2015'te Ankara HIV/AIDS Şehir Toplantılarında sunulmuştur.

ÖZET

Pnömosistis pnömonisi (PCP), *Pneumocystis jirovecii*'nin neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur. PCP olgularının çoğu CD4 sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında olan insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfekte hastalarda ortaya çıkar. CD4 oranının %14'ün altında olması, önceden PCP atakları olması, oral kandidiyaz ve plazma HIV-RNA'nın yüksek olması PCP için diğer risk faktörleridir. En sık görülen belirtiler giderek ilerleyen nefes darlığı, ateş ve kuru öksürüktür. Hipoksi hastalığın en karakteristik laboratuvar bulgusudur. PCP olguları alveolar-arteriyel O_2 gradyentine göre hafif, orta ve ağır olarak (sırasıyla < 35 mmHg, 35-45 mmHg, > 45 mmHg) sınıflandırılır. Akciğer grafisinde en sık rastlanan bulgular diffüz, bilateral, simetrik interstisyel infiltrasyon iken yüksek rezolüsyonlu kompüterize tomografi (HRCT)'de ise sıklıkla yamalı veya nodüler buzlu cam görünümüne rastlanılır. CD4 sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında olan ve PCP ile uyumlu klinik ve radyolojik bulguları olan HIV enfekte hastalarda olası tanı konulur. Bu hastalarda empirik tedavi başlanmalıdır. Kesin tanı için solunum sekresyonlarında kistik veya trofik formların gösterilmesi gereklidir. Tedavide ilk seçenek ilaç trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)'dür. Orta ağır kliniğe sahip hastaların kortikosteroid tedavi de almaları gereklidir. CD4 sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında olan HIV enfekte hastalar primer profilaksi, hastalığı geçirenler ise sekonder profilaksi almalıdır.

Anahtar Kelimeler: *Pneumocystis jirovecii*, pnömoni, tedavi, profilaksi

Geliş Tarihi: 29.06.2016 • **Kabul Tarihi:** 04.07.2016

ABSTRACT

Pneumocystis pneumonia (PCP) is an opportunistic infection caused by *Pneumocystis jirovecii*. Most of PCP cases occurs in HIV infected patients with CD4 counts below 200 cells/ μ L. CD4 cell percentage under 14%, previous episodes of PCP, oral trush and higher plasma HIV-RNA levels are other risk factors for PCP. The most common symptoms are progressive dyspnea, fever and non-productive cough. Hypoxemia, is the most characteristic laboratory abnormality of the disease. PCP cases are classified as mild, moderate and severe according to their alveolar-arterial O_2 difference. The most commonly findings are diffuse, bilateral, symmetrical interstitial infiltration chest radiography and patchy or nodular ground-glass attenuation in high resolution computed tomography. The presumptive diagnosis can be made in HIV infected patient with CD4 count less than 200 cells/ μ L who have clinical and radiological findings compatible with PCP. Empiric treatment should be initiated in such patients. The definitive diagnosis of PCP can be made by showing the cystic or trophic forms in respiratory secretions. The treatment of choice is TMP-SMX. Patients with moderate-severe disease should receive adjunctive corticosteroid treatment. HIV infected patients with less than 200 cells/ μ L CD4 count should receive primary prophylaxis against PCP, and patients with the history of PCP should receive secondary prophylaxis.

Key Words: *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, treatment, prophylaxis

Received: 29.06.2016 • **Accepted:** 04.07.2016

Yazışma Adresi/ Correspondence

**Dr. Çiğdem Ataman
Hatipoğlu**

Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği,
Ulucanlar, 06340,
Ankara-Türkiye

e-posta

cigdemhatip@yahoo.com

Pnömosistis pnömonisi, *Pneumocystis carinii* f. *sp. hominis* veya yeni adıyla *P. jirovecii* adlı mantarın neden olduğu fırsatçı bir enfeksiyondur. Primer *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) profilaksisinin yaygın olarak kullanılmasından ve etkin antiretroviral ilaçlardan önce insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfekte hastaların %70-80'inde PCP görülmekte idi (1). Amerika Birleşik Devleti (ABD)'nde yapılan çalışmalarda PCP sıklığı 1994-1997 yılları arasında 29.9/1000 hasta yılı iken 2003-2007 yılları arasında 3.9/1000 hasta yılı olarak bildirilmiştir (2). Günümüzde ise antiretroviral tedavi (ART) ile immünolojik düzelme ve viral süpresyon sonucu PCP insidansı azalmıştır; Batı Avrupa ve ABD'de < 1 olgu/100 hasta yılı olarak bildirilmektedir. Her ne kadar sıklığında azalma olsa da PCP, düşük CD4 sayısı olup hastalığının farkında olmayan veya tedavi altında olmayan HIV enfekte hastalardaki fırsatçı enfeksiyonların halen en sık nedenlerinden biridir (2,3).

MİKROBİYOLOJİ

Pneumocystis türü mikroorganizmalar, biyolojik karakteristikleri nedeniyle daha önce protozoa genusu içinde sınıflandırılırken, ribozomal RNA'sı, hücre duvarının bileşenleri ve enzimlerinin yapısı nedeniyle günümüzde fungus olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak fungal kültürlerde ürememesi, bazı antiparazitik ilaçlara yanıt vermesi ve hücre duvarında ergosterol yerine kolesterol içermesi nedeniyle atipik bir fungus olarak kabul edilmektedir (4,5). Eskiden *P. carinii*, olarak isimlendirilen etkenin adının 1999 yılında *P. jirovecii* olarak değiştirilmesinden sonra *P. carinii* yalnızca sıçanlarda, *P. jirovecii* ise insanlarda enfeksiyon oluşturan tür için kullanılmaya başlanmıştır (5,6). Her ne kadar *P. carinii* sıçanları enfekte eden tür olarak kabul edilse de pnömosistis pnömonisi yerine PCP kısaltması halen kullanılmaya devam edilmektedir.

BULAŞ

P. jirovecii esas olarak hava yoluyla bulaşır. Primer enfeksiyon erken çocukluk döneminde geçirilir ve genellikle kendini sınırlayan üst solunum yolu hastalığı şeklinde seyreder. Yapılan çalışmalarda 2-4 yaş çocukların çoğunluğunda antikör pozitif olarak saptanmıştır (7,8). Hastalık latent olarak kalan enfeksiyonun immünsüpresyon durumunda reaktivasyonu sonucu gelişebileceği gibi yeni maruziyet sonucu gelişmesi de mümkündür. Yapılan çalışmalarda kişiden kişiye bulaş ve çevresel rezervuarlar aracılığıyla bulaş olabileceği, kolonize kişilerin bulaşta rolü olabileceği belirtilmektedir (9,10).

RİSK FAKTÖRLERİ

PCP saptanan hastalardaki en önemli risk faktörü ağır immünsüpresyondur. PCP olgularının %90'ından fazlası CD4 sayısı 200/μL'nin altında olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Diğer risk faktörleri ise CD4 oranının %14'ün altında olması, hastanın daha önce PCP atakları olması, oral kandidiyaz, rekürren bakteriyel pnömoni, kilo kaybı ve plazma HIV-RNA düzeyinin yüksek olmasıdır (11,12).

KLİNİK

PCP gelişen HIV enfekte hastalarda ateş (%80-100), kuru öksürük (%95) ve günler haftalar içinde giderek ilerleyen nefes darlığı (%95) ortaya çıkar. Halsizlik, titreme, göğüs ağrısı ve kilo kaybı görülebilir. Hastaların %5-10 kadarı ise asemptomatiktir. Fizik muayenede ateş, takipne, akciğer muayenesinde raller saptanır. Oral kandidiyaz sıklıkla eşlik eder. Hafif olgularda istirahatatta akciğer muayenesi genellikle normaldir; egzersiz ile takipne, taşikardi ve raller ortaya çıkar (13,14). Aerolize pentamidin profilaksisi alan hastalarda nadiren akciğer dışı tutulum görülebilir (15).

LABORATUVAR BULGULARI

HIV enfekte hastalarda CD4 sayısı düştükçe PCP sıklığı artar. Çoğu hastada CD4 sayısı 200 hücre/μL'nin altındadır (16).

Hipoksi hastalığın en karakteristik bulgusudur ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte giderek artar. Alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti hastaların %90'ından fazlasında artmıştır, hafif olgularda 35 mmHg'nin altında, orta olgularda 35-45 mmHg arasında ve ağır olgularda ise 45 mmHg'nin üzerinde saptanır. Hastalarda eforla oksijen desaturasyonu olması PCP tanısını akla getirir, ancak spesifik değildir (17).

PCP saptanan HIV enfekte hastaların %90'ından fazlasında LDH yüksek saptanmıştır. Uygun tedaviye rağmen LDH düzeyi yükselen hastalarda prognoz kötüdür. Prognoz açısından LDH'nin önemli olduğunu gösteren yayınlar yanında spesifik olmadığını belirten yayınlar da vardır (18,19).

PCP saptanan HIV enfekte hastalarda *P. jirovecii*'nin hücre duvarı komponenti olan 1-3-beta-d-glukan düzeyinin arttığı, 80 pg/mL'nin üzerindeki değerlerin PCP tanısındaki sensitivitesinin %92, spesifitesinin ise %65 olduğu gösterilmiştir (20). Ancak 1-3-beta-d-glukan düzeyi diğer fungus enfeksiyonlarında da artabilir, yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabılır (13,14).

RADYOLOJİK BULGULAR

PCP'li hastaların akciğer grafilerinde en sık rastlanan bulgu tipik olarak hilustan kelebek şeklinde yayılan difüz, bilateral, interstisyel veya alveolar infiltrasyondur (21). Hastalığın erken döneminde akciğer grafisi normal olabilir (22). Daha az sıklıkta üst loblarda infiltrasyon, nodüller, kistler, plevral efüzyon ve pnömotoraks gibi atipik görünüm de olabilir. HIV enfekte hastada gelişen spontan pnömotoraks PCP'yi akla getirmelidir (23,24). Resim 1'de PCP gelişen HIV enfekte hastaların akciğer grafisi bulguları görülmektedir.

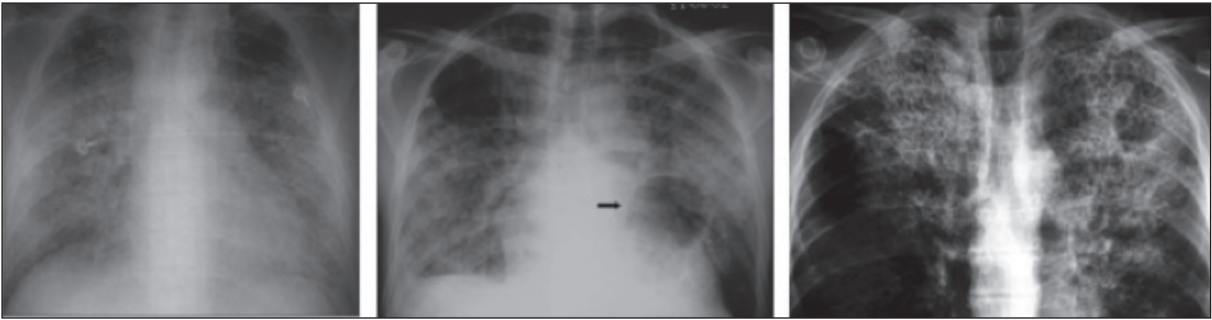
Yüksek rezolüsyonlu kompüterize tomografinin (HRCT) PCP tanısında sensitivitesi yüksektir (sensitivite %100, spesifite %89) (25). HIV enfekte olguda HRCT'de yamalı veya nodüler buzlu cam

görünümü PCP'yi düşündürmektedir. HRCT negatif olan olgularda ise PCP olmama olasılığı yüksektir (26). Resim 2'de PCP saptanan hastaların CT görüntüleri görülmektedir.

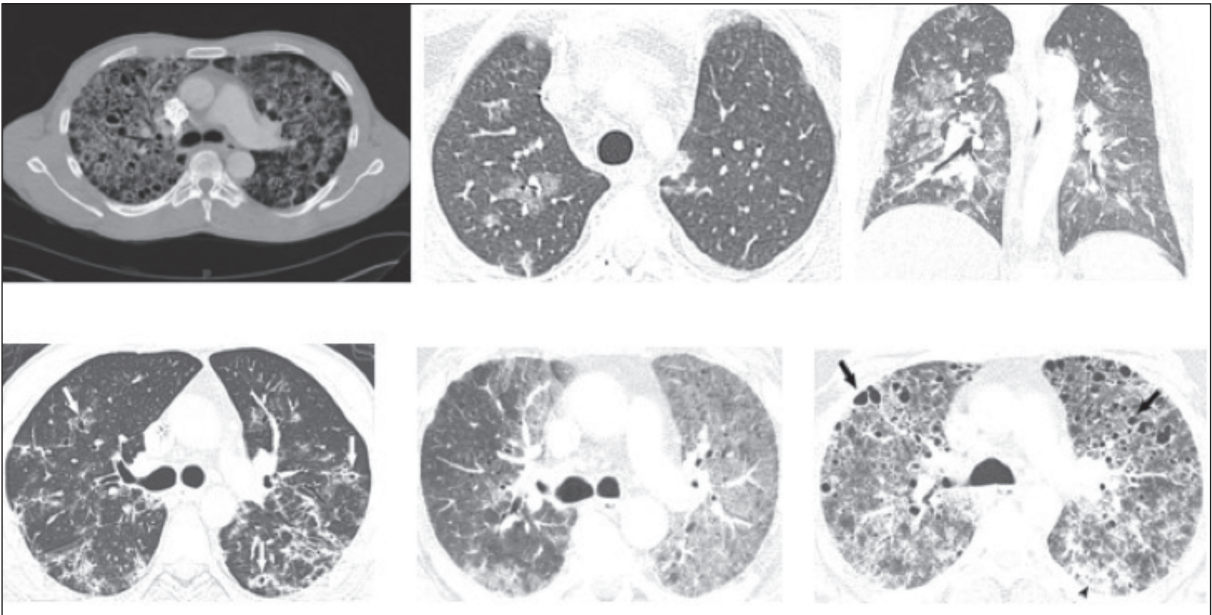
PCP tanısında kullanılabilecek diğer bir görüntüleme yöntemi günümüzde nadiren kullanılan galyum-67 sitrat sintigrafidir. Akciğer grafisi normal olup PCP şüphesi olan ve HRCT yapılamayan hastalarda sintigrafi yapılabilir. PCP olan hastalarda sintigrafide yoğun, difüz, bilateral tutulum saptanır, sensitivitesi yüksektir (27). Resim 3'te PCP saptanan hastalardaki sintigrafi bulguları görülmektedir.

TANI

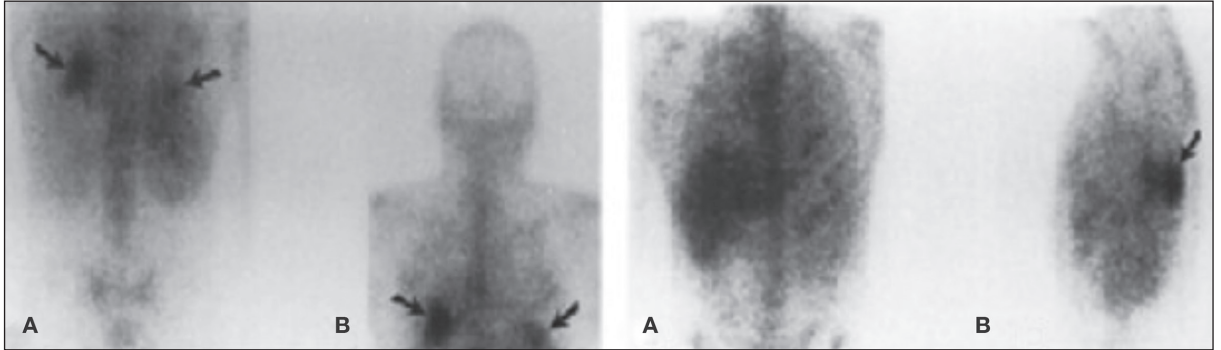
HIV enfekte bir hastada CD4 sayısı 200 hücre/ μ L'nin altında ise; 1-3-beta-d-glukan düzeyi 80 pg/



Resim 1. Pnömosistis pnömonisi saptanan hastalardaki akciğer grafisi görüntüleri.



Resim 2. Pnömosistis pnömonisi saptanan hastaların CT görüntüleri: Hastaların akciğer alanlarında bilateral, yamalı tarzda buzlu cam görünümünde opasiteler görülmektedir.



Resim 3. Pnömosistis pnömonisi saptanan hastanın galyum sintigrafisi görüntüleri. İşaretli bölgeler akciğer alanlarındaki galyum tutulumunu göstermektedir.

mL'den fazla ise; dispne, öksürük, özellikle eforla gelişen hipoksemi gibi karakteristik semptom ve bulgular varsa; akciğer filminde difüz, bilateral, interstisyel veya alveolar infiltrasyon ve/veya HRCT'de yamalı veya nodüler buzlu cam görünümü varsa, bu hastada PCP şüphesi çok güçlüdür ve hastaya bu bulgularla olası tanı konulur (14). Kesin tanı için kistik veya trofik formların gösterilmesi gereklidir (14). Hastalarda bulunabilecek alternatif veya tüberküloz gibi eşzamanlı hastalıkları ayırt etmek açısından kesin tanı koymak önemlidir (13).

PCP şüphesi yüksek olan ve olası tanı konulan hastaya ampirik tedavi başlanmalıdır. Çünkü kesin tanı koymak için uygun örneği almak ve çalışmak günler sürebilir. Hastaların çoğu akut olarak hastalanmıştır ve kesin tanıyı beklemeden tedaviye başlamak gerekir. Hastanın tanısı ampirik tedavi başladıktan sonra kesinleştirilebilir zira uygun tedavi başlanmış olsa bile kistler günler haftalar boyunca görülmeye devam eder (28,29).

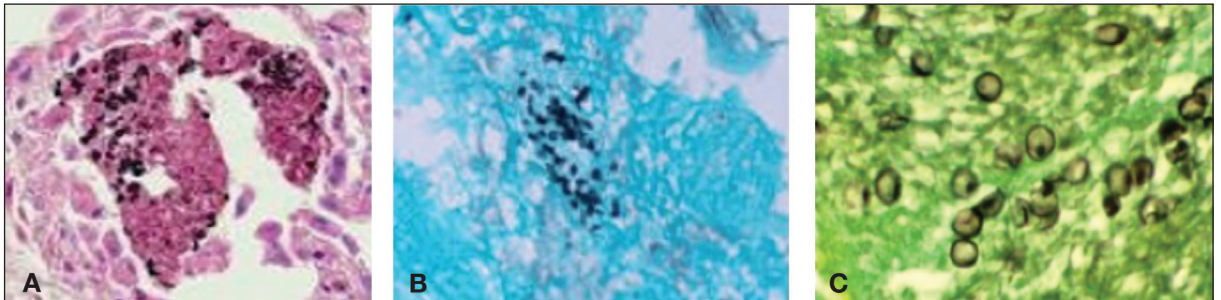
CD4 düzeyi düşük, klinik ve radyolojik bulgular PCP ile uyumlu, beta glukan düzeyi yüksek olan ve olası tanı konularak ampirik tedavi başlanan hastalarda uygun

örnek alınamıyor veya tanı kesinleştirilemiyorsa ve alternatif veya eşzamanlı başka bir tanı yok ise tedaviye devam edilmeli ve yakından izlenmelidir (30).

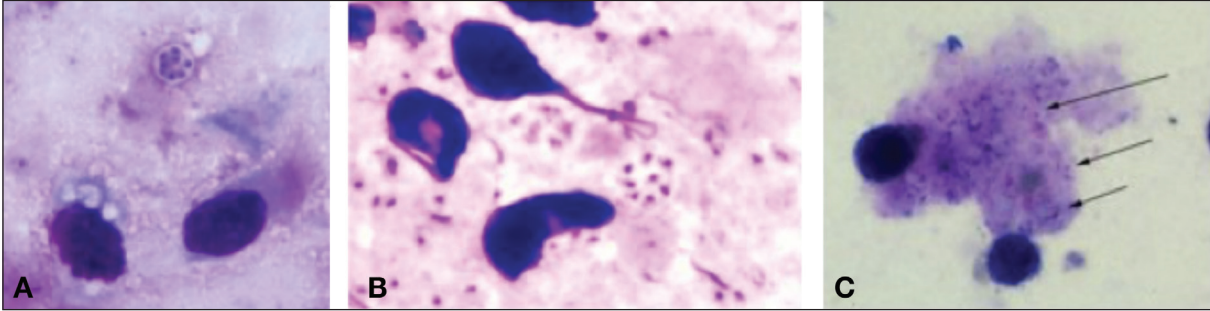
Pneumocystis türlerinin kültürü yapılamamaktadır; bu nedenle PCP'nin kesin tanısı için akciğer dokusunda, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında veya indüklenmiş balgam örneğinde kistik veya trofik formların gösterilmesi gereklidir (13,14). Spontan balgamın sensitivitesi düşüktür, PCP tanısında kullanılması önerilmemektedir (13). Profilaktik tedavi, özellikle aerolize pentamidin alanlarda *pneumocystis* saptanmasının zor olduğu belirtilmiştir (31).

Gomori metanamin silver, crystal violet, Gram-Weigert ve toluidin blue O boyaları kistik formların hücre duvarını boyayan boyalardır (Resim 4). Wright ve Giemsa boyaları ise kist ve trofik formları gösterir ancak hücre duvarını boyamazlar (Resim 5). Floresan işaretli monoklonal antikolar kullanılarak yapılan immünofloresan boyamanın sensitivitesi diğer boyalara göre daha yüksektir (Resim 6).

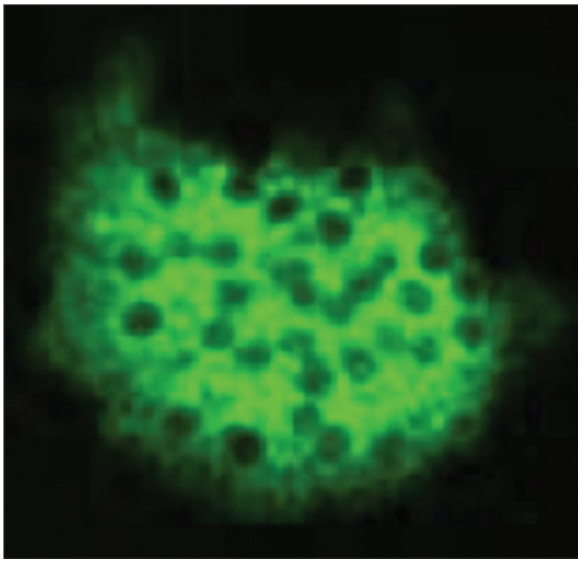
PCP tanısı için balgam, BAL veya doku biyopsisi ile alınan materyal kullanılabilir. En az invaziv olan



Resim 4. (A) Akciğer dokusunda kistler (Metanamin silver ve hematoksililen eosin), (B) *P. jirovecii* kistleri (Grocott's metanamin silver), (C) Akciğer dokusu *P. jirovecii* kistleri (Metanamin silver).



Resim 5. (A). Kist ve trofozoidler (Giemsa boyası), (B) Akciğer dokusu, kist ve trofozoidler (Giemsa boyası), (C) BAL örneği, trofozoidler (Giemsa).



Resim 6. Bal, immünflorasan antikor boyası.

metod, hipertonic tuz solüsyonunun inhalasyonu yoluyla alınan indüklenmiş balgamdır. Bu yöntemin tanıdaki spesifitesi %100 iken, sensitivitesi %55-90 arasında bildirilmektedir (32). Entübe veya mekanik ventilatördeki hastalarda PCP tanısı için kullanılacak endotrakeal aspiratın sensitivitesi de yüksektir (%92) (33).

Balgam çıkarmayan ya da balgam ile tanı konulamayan hastalarda BAL önerilir. PCP tanısında BAL'ın sensitivitesi yüksektir, %90-100 oranında tanı koydurur. Transbronşial biyopsi ise %100'e varan oranlarda tanı koydurucudur (14).

İndüklenmiş balgam, BAL veya transbronşiyal biyopsi yapılamıyor ya da tanı konulamıyorsa transtorasik iğne biyopsisi veya torakotomi ya da torakoskopik cerrahi ile akciğer biyopsisi şeklinde doku biyopsisi yapılabilir. Transtorasik iğne biyopsisi ile tanı oranı

çok yüksektir, ancak %30 oranında pnömotoraks riski vardır. Akciğer biyopsisinin PCP tanısındaki sensitivitesi ise %95-100 oranındadır (13).

PCP tanısında kullanılan diğer tekniklerden biri de PCR'dir. Oral ve nazofaringeal yıkama örneklerinin PCR için kullanılabilmesi avantajdır (34). Ancak yanlış pozitif oranı yüksektir, bunun yanında kolonizasyon ve enfeksiyonu ayırmakta zorluklar yaşanmaktadır (35). Solunum örneklerinde PCR'nin sensitivitesi %99, spesifitesi %90 oranında saptanmıştır ve kolonizasyonu ayırt etmek için klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikler ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (36).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda tüberküloz, nontüberküloz mikobakteriler, mantarlar, toksoplazma, sitomegalovirus, influenza ve Kaposi sarkom akla gelmelidir (14).

PRİMER PROFİLAKSİ

CD4 sayısı 200 hücre/ μ L'nin veya %14'ün altında olan veya rekürren orofaringeal kandidiyaz öyküsü olan HIV enfekte hastaların, PCP profilaksisi almaları önerilmektedir. CD4 sayısı 200-250 hücre/ μ L olan ve sık takip edilemeyecek olan hastalara da profilaksi önerilir. Profilaksiste tercih edilen ilaç TMP-SMZ'dir. (Tablo 1) (13,37). Ateş, döküntü gibi yan etkiler gelişen hastalarda, yan etki düzeldikten sonra zu veya sıklığı azaltılarak veya desensitizasyon yapılarak ilaç tekrar verilebilir. Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi hayatı tehdit eden durumlarda ilaç kesilmelidir. TMP-SMZ verilemeyen durumlarda profilaksiste kullanılacak alternatif ilaçlar Tablo 1'de görülmektedir (13). CD4 sayısı üç aydan uzun süre 200 hücre/ μ L'nin üzerinde seyreden hastalarda profilaksi sonlandırılır. CD4 sayısı tekrar 200 hücre/ μ L'nin altına inerse profilaksi tekrar başlanmalıdır (13).

Tablo 1. Primer PCP profilaksisinde kullanılan ilaçlar

Tercih edilen ilaç	TMP-SMZ, 1 DS tablet/gün veya TMP-SMZ, 1 SS tablet/gün
Alternatif ilaç	TMP-SMZ, (3 DS tablet)/hafta veya Dapson 100 mg/gün PO veya Dapson 50 mg BID PO veya Dapson 50 mg/gün PO + (primetamin 50 mg + lökoverin 25 mg)/hafta PO veya (Dapson 200 mg + primetamin 75 mg + lökoverin 25 mg)/hafta PO veya Aerosol pentamidin 300 mg (nebulizer ile) her ay veya Atovakon 1500 mg/gün PO (yemekle beraber) (Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin 10 mg)/gün PO (yemekle beraber)

PCP: Pnömosistis pnömonisi, TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, BID: Günde iki defa, PO: Per-oral.

TEDAVİ

PCP tanısı konulan HIV infekte hastaların tedavisi antimikrobiyal tedavi, kortikosteroid tedavi ve ART'den oluşur.

PCP tanısı konulduğunda hasta ART alıyorsa devam edilir. ART almıyorsa PCP tedavisi başlandıktan sonra 2 hafta içinde ART başlanır. PCP tedavisi bittikten sonra ART başlananlarla, PCP tedavisi başlandıktan sonra ilk 2 hafta içinde ART başlananlar karşılaştırıldığında erken ART grubunda AIDS'e ilerleme ve ölüm riskinin azaldığı, yan etkilerde ve IRIS riskinde artış görülmediği gösterilmiştir (38).

PCP'nin ciddiyeti, hastaların respiratuvar durumuna göre belirlenir ve tedavi buna göre düzenlenir. $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg veya alveolar-arteriyel O_2 gradiyenti > 35 olan hastalar orta-ağır şiddette olarak kabul edilmektedir ve bu hastalarda kortikosteroid tedavisi başlanması önerilmektedir (13,37). Önemli derecede hipoksemisi olan PCP'li hastalarda antimikrobiyal tedaviye ek olarak kortikosteroid tedavi verilmesinin yararlı olduğu gösterilmiştir (39).

Hastaların antimikrobiyal tedavisi için önerilen ilk seçenek ilaç TMP-SMZ'dir. Hafif-orta ağırlıkta olan hastalarda oral tedavi yeterli iken orta-ağır olan hastalarda intravenöz TMP-SMZ tedavisi gereklidir. Tedavi süresi 21 gündür (13,37). Ağır hastalık tablosu olan hastalar, pentamidin tedavisi verilen hastalar ve ayakta tedavi ve takibi sorunlu olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

PCP tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kortikosteroid tedavi Tablo 2'de gösterilmiştir (13).

PROGNOZ

PCP tanısı alan hastaların çoğu iyileşir, ancak bazı hastalar tedaviye rağmen kötüleşir ve solunum

yetmezliği ilerler. Hafif-orta kliniğe sahip hastalarda mortalite %10'dan az iken ağır hastalarda mortalite %20'den fazla gelişebilir. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen veya mekanik ventilatör uygulanan hastalarda mortalite oranının %60'lara ulaştığı bildirilmektedir (40). İleri yaş, önceden PCP atağı olması, LDH yüksekliği, düşük CD4 sayısı ve BAL sıvısında CMV tespiti kötü prognoz kriterleri olarak bildirilmektedir (41).

SEKONDER PROFİLAKSİ

Tedavi bittikten hemen sonra sekonder profilaksi başlanır. Sekonder profilaksi için primer profilakside verilen aynı ilaçlar ve dozlar kullanılır. Sekonder profilaksi başlandıktan sonra CD4 seviyesi 3 aydan daha uzun süre 200 hücre/ μL 'nin üzerinde seyreden hastalarda profilaksi kesilir. CD4 sayısı 200 hücre/ μL 'nin altına inerse profilaksi tekrar başlanmalıdır. CD4 sayısı 200 hücre/ μL 'nin üzerinde iken PCP tablosu gelişen hastalarda sekonder profilaksi ömür boyu verilmelidir (13).

Sonuç olarak, PCP henüz tanı konulmamış veya tedaviye başlanmamış HIV infekte hastalarda hala önemli bir fırsatçı enfeksiyondur. CD4 sayısı 200'ün altında olan (veya CD4 oranı % 14'ten düşük), oral kandidiyazı, rekürren bakteriyel pnömonisi, kilo kaybı olan, HIV-RNA'sı yüksek olan hastalarda PCP daha sık görülmektedir. Ateş, öksürük, giderek ilerleyen dispne ve hipoksemisi olan hastalarda PCP akla gelmelidir. Olası tanı düşünülen hastalarda tedavi başlanmalı, tanı daha sonra kesinleştirilmelidir. Tedavide halen TMP-SMZ ilk seçenek ilaçtır. Orta-ağır kliniği olan hastalarda ek olarak kortikosteroid tedavi başlanmalıdır.

Tablo 2. PCP tedavisinde kullanılan ilaçlar

	Antimikrobiyal	Kortikosteroid						
Hafif-orta PCP	<u>Tercih edilen ilaç</u> TMP-SMZ • (TMP 15-20 mg/kg/gün, SMZ 75-100 mg/kg/gün), PO 3 doz bölünerek veya • TMP-SMZ DS-2 tablet TID <u>Alternatif ilaç</u> • Dapson 100 mg PO/gün + TMP 15 mg/kg/gün PO (3 doza bölünerek) veya • Primakin 30 mg (baz) PO /gün + klindamisin PO (450 mg 6 saatte bir veya 600 mg 8 saatte bir) veya • Atovakon 750 mg PO BID yemekle beraber	Bazı orta ağırlıkta PCP olan hastalar için kortikosteroid tedavi gerekebilir, dozu orta-ağır olan hastalardaki gibidir.						
Orta-ağır PCP	<u>Tercih edilen ilaç</u> TMP-SMZ: (TMP 15-20 mg, SMZ 75-100 mg)/kg/gün IV, 6 veya 8 saat arayla, (klinik düzelmeden sonra peroral tedaviye geçilebilir) <u>Alternatif ilaç</u> • Pentamidin 4 mg/kg IV günde bir defa 60 dakikadan uzun sürede infüzyon; (toksikite durumunda doz 3 mg/kg IV olarak verilebilir) veya • Primakin 30 mg (baz) PO/gün + (klindamisin [IV 600 mg 6 saatte bir veya 900 mg 8 saatte bir] veya [PO 450 mg 6 saatte bir veya 600 mg 8 saatte bir])	PaO₂ < 70 mmHg veya alveolar-arteriyel O₂ gradiyenti > 35 olan hastalarda gereklidir. Prednizon dozu PCP tedavisinin ilk 72 saati içinde mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. <table><tr><td>1-5. gün</td><td>40 mg PO BID</td></tr><tr><td>6-10. gün</td><td>40 mg PO/gün</td></tr><tr><td>11-21.gün</td><td>20 mg PO/gün</td></tr></table>	1-5. gün	40 mg PO BID	6-10. gün	40 mg PO/gün	11-21.gün	20 mg PO/gün
1-5. gün	40 mg PO BID							
6-10. gün	40 mg PO/gün							
11-21.gün	20 mg PO/gün							

PCP: Pnömosistis pnömonisi, TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, BID: Günde iki defa, PO: Per-oral, TID: Günde üç defa, IV: İntravenöz.

PCP: Pnömosistis pnömonisi, TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol, BID: Günde iki defa, PO: Per-oral, TID: Günde üç defa, IV: İntravenöz.

KAYNAKLAR

- Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A; Multicenter AIDS Cohort Study Group. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322:161-5.
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010; 24:1549-59.
- Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120:1888-93.
- Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24:107-38.
- Stringer JR, Walzer PD. Molecular biology and epidemiology of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *AIDS* 1996; 10:561-71.
- Gigliotti F. *Pneumocystis carinii*: has the name really been changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41:1752-5.
- Larsen HH, von Linstow ML, Lundgren B, Høgh B, Westh H, Lundgren JD. Primary *Pneumocystis* infection in infants hospitalized with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:66-72.
- Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ, et al. Serologic responses to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease. *J Infect Dis* 1990; 161:296-306.
- Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis pneumonia*. *Clin Infect Dis* 2010; 51:259-65.
- Dohn MN, White ML, Vigdorth EM, et al. Geographic clustering of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1617-21.
- Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178:1126-32.
- Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001; 15:1831-6.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the IDSA. Available from http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. (Accessed on May 08, 2016)

14. Sax PE. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis* pulmonary infection in HIV-infected patients. Available from <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pneumocystis-pulmonary-infection-in-hiv-infected-patients> (Accessed on May 08, 2016)
15. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:401-18.
16. Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E et al; Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:60-6.
17. Miller RF, Huang L, Walzer PD. *Pneumocystis* pneumonia associated with human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med* 2013; 34:229-41.
18. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:796-800.
19. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis* 2002; 6:178-81.
20. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1- > 3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011; 53:197-202.
21. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12:885-93.
22. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:39-45.
23. Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med* 1991; 114:455-9.
24. Metersky ML, Colt HG, Olson LK, Shanks TG. AIDS-related spontaneous pneumothorax. Risk factors and treatment. *Chest* 1995; 108:946-51.
25. Hartman TE, Primack SL, Müller NL, Staples CA. Diagnosis of thoracic complications in AIDS: accuracy of CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:547-53.
26. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non- *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003; 13:1179-84.
27. Tuazon CU, Delaney MD, Simon GL, Witorsch P, Varma WM. Utility of gallium67 scintigraphy and bronchial washings in the diagnosis and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1087-92.
28. O'Donnell WJ, Pieciak W, Chertow GM, Sanabria J, Lahive KC. Clearance of *Pneumocystis carinii* cysts in acute *P carinii* pneumonia: assessment by serial sputum induction. *Chest* 1998; 114:1264-8.
29. Roger PM, Vandenbos F, Pugliese P, et al. Persistence of *Pneumocystis carinii* after effective treatment of *P. carinii* pneumonia is not related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1998; 26:509-10.
30. Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, Finkelman MA, Powderly WG, Sax PE. Test performance of blood beta-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with AIDS and respiratory symptoms. *AIDS* 2013; 27:967-72.
31. Levine SJ, Masur H, Gill VJ, et al. Effect of aerosolized pentamidine prophylaxis on the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by induced sputum examination in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:760-4.
32. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Sepelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20:982-9.
33. Alvarez F, Bandi V, Stager C, Guntupalli KK. Detection of *Pneumocystis carinii* in tracheal aspirates of intubated patients using calcofluor-white (Fungi-Fluor) and immunofluorescence antibody (Genetic Systems) stains. *Crit Care Med* 1997; 25:948-52.
34. Fischer S, Gill VJ, Kovacs J, et al. The use of oral washes to diagnose *Pneumocystis carinii* pneumonia: a blinded prospective study using a polymerase chain reaction-based detection system. *J Infect Dis* 2001; 184:1485-8.
35. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, et al. HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8:294-300.
36. Lu Y, Ling G, Qiang C, et al. PCR Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia: a Bivariate Meta-Analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:4361-3.
37. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 8, October 2015. Available from http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf (Accessed on May 08, 2016)
38. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4:e5575.
39. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD006150.
40. Dickson S J, Batson S, Copas AJ, Edwards SG, Singer M, Miller RF. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 2007; 62:964-8.
41. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis* 2001; 183:1409-12.



Pneumocystis Pnömonisi ile Seyreden HIV İnfekte Bir Olgu

A HIV Infected Case with Pneumocystis Pneumonia

Esra Kaya Kılıç¹, Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Cemal Bulut¹, Meliha Çağla Sönmezer¹, Sami Kırıklı¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Pneumocystis jirovecii immün sistemi baskılanmış kişilerde pnömoni tablosu oluşturan atipik bir mantardır. HIV enfekte hastalarda özellikle CD4+ sayısı 200 hücre/mm³'ün altında fırsatçı enfeksiyon gelişebilmektedir. *P. jirovecii* pnömonisi (PCP)'nde solunumsal ve genel semptomlar ile birlikte radyolojik olarak multikistik alveolar interstisyel pnömoni tablosu gelişmektedir. Klinik olarak ciddi solunum yetmezliği gelişen olgularda mortalite oranları daha yüksek izlenmektedir. Bu nedenle CD4 sayısı düşük olan HIV enfekte hastalarda klinisyenler PCP profilaksisi erken başlamalı ve hastanın ilaç kullanımını teşvik etmelidir. Burada trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi altında PCP gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Pneumocystis jirovecii*, pnömoni, HIV

Geliş Tarihi: 21.07.2016 • **Kabul Tarihi:** 27.08.2016

ABSTRACT

Pneumocystis jirovecii is an atypical fungus that causes pneumonia in immunocompromised patients. Opportunistic infections usually develop in HIV-infected patients when the CD4+ cell count decreases to fewer than 200 cells/mm³. Inspiratory and general symptoms with radiological multicystic alveolar interstitial pneumonia occur in *P. jirovecii* pneumonia (PCP). Clinically, in patients with severe respiratory failure, mortality rates are higher. Therefore, clinicians should start early PCP prophylaxis in HIV infected patients with low CD4 count and encourage patients to use the drug. Here we present a case who developed PCP under trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis.

Key Words: *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, HIV

Received: 21.07.2016 • **Accepted:** 27.08.2016

Yazışma Adresi/ Correspondence

Dr. Esra Kaya Kılıç

Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

e-posta

esrakayakilic@gmail.com

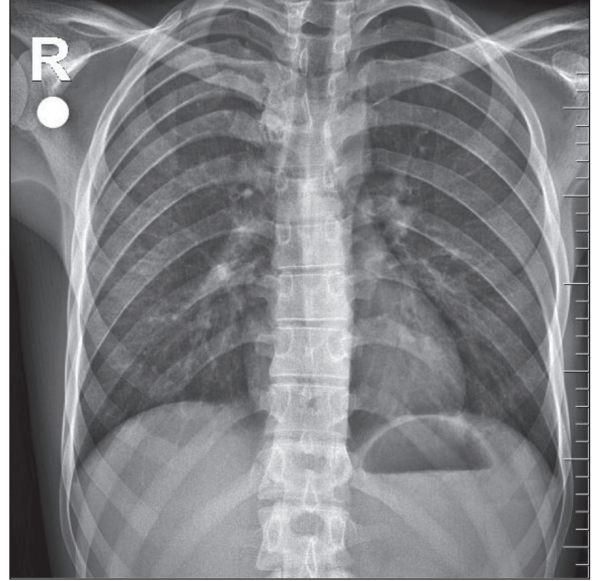
GİRİŞ

HIV infekte hastaların üçte biri, sosyoekonomik düzeyleri ne olursa olsun, çeşitli nedenlerle geç tanı almaları sonucu ilerlemiş hastalık tablosu ile prezente olmaktadır (1). Bu durum da hastaların fırsatçı infeksiyonlara daha kolay maruz kalmalarını beraberinde getirmektedir. *Pneumocystis jirovecii*, özellikle hücrel immünite yetersizliklerinde, immünyetmezlikli bireylerde fırsatçı infeksiyona neden olabilen atipik bir mantardır. *P. jirovecii* alveol epiteline bağlı kalarak neredeyse sadece alveol içinde yaşamaktadır. *P. jirovecii*'ye karşı birincil konak savunması intraalveolar makrofajlar tarafından yapılmaktadır ve makrofaj eksikliği ya da fonksiyon bozukluğu durumunda infeksiyon gelişmektedir (2). HIV infeksiyonunda azalan CD4+ T lenfositleri *P. jirovecii* infeksiyonun ortadan kaldırılmasında gereklidir ve azlığı inflamatuvar akciğer hasarına katkı sağlar (3). *P. jirovecii* pnömonisinde (PCP) solunumsal ve genel semptomlar ile birlikte radyolojik olarak multikistik alveolar interstiyel pnömoni tablosu gelişir (4). HIV infekte hastalarda PCP son yıllarda daha az görülmekle birlikte hala önemli bir sorundur. Klinisyenler için dikkat edilmesi gereken konu, HIV infekte hastalarda trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMZ) profilaksisinin ihtiyaç durumunda erkenden başlanması ve hasta tarafından düzenli olarak alınmasının teşvik edilmesidir (5). Burada HIV infekte PCP tanısı almış bir olgu sunulmuştur.

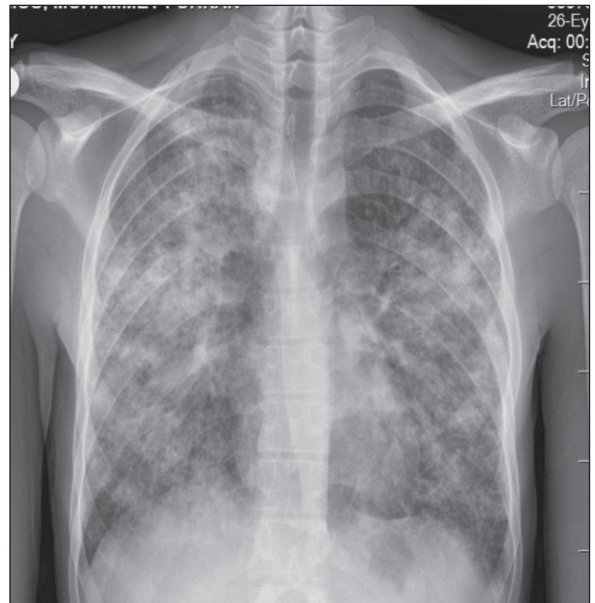
OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında erkek hasta Eylül 2015 tarihinde dış merkezde geç düzelen pnömoni tanısı ile tetkik ve tedavi edilirken HIV infeksiyonu tanısı alarak hastanemize sevk edildi. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açıktı, oryantasyon-kooperasyonu tamdı. Dinlemekle solunum sesleri doğal olan, lenfadenopati ve organomegalisi olmayan hastanın oral kandidiyazı mevcuttu. Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon saptanmadı (Resim 1). Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde erkeklerle seks yaptığı ve korunmasız cinsel ilişki öyküsünün olduğu öğrenildi. HIV-RNA 7.443.872 IU/mL ve CD4 sayısı 50 hücre/mm³ (%6.2) olarak saptanan hastaya HIV infeksiyonu tanısı konularak tenofovir/emtrisitabin ve darunavir tedavisi başlandı ve direnç testleri gönderildi. CD4 düzeyi düşük olduğu için profilaktik olarak TMP-SMZ ve klaritromisinide başlandı. Antiretroviral tedavi (ART)'nin 12. gününde hasta acil servise ateş, öksürük ve nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Fi-

zik muayenede ateşi 39.9°C olarak ölçüldü; dinlemekle bilateral solunum seslerinde kaba raller ve solda ronkus mevcuttu. PA akciğer grafisinde bilateral yaygın dansite artışı ve şüpheli nodüler lezyonlar izlendi (Resim 2). Laboratuvar tetkiklerinde CRP: 20.2 mg/dL (0-0.8), ESR: 97 mm/sa (0-15), LDH: 491 U/L (0-248) ve alveolar-arteriyel oksijen gradienti 49.2 olarak sap-



Resim 1. Hastanın antiretroviral tedavi öncesi çekilen posteroanterior akciğer grafisi.

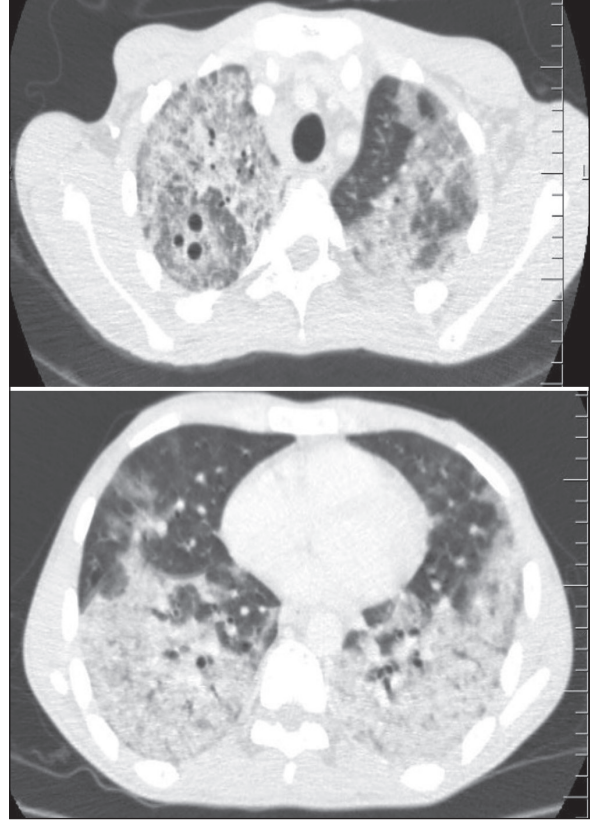


Resim 2. Antiretroviral tedavinin 12. gününde çekilen posteroanterior akciğer grafisi.

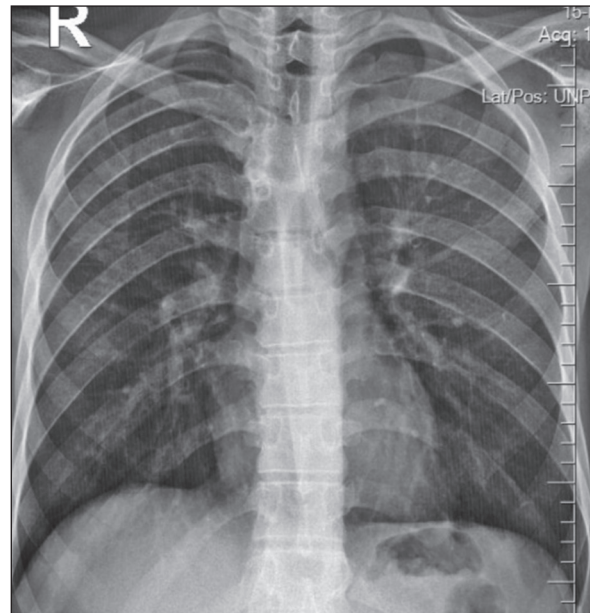
tandı. Hasta pnömoni tanısıyla tetkik ve tedavi amaçlı hospitalize edildi. Kan, idrar ve balgam kültürleri alındı, balgam yayması yapıldı. PCP düşünülen hastanın balgam örneğinin Gomori methenamine silver boyası ile boyanarak değerlendirilmesi planlandı, ancak boya temin edilemedi. Giemsa ile boyanarak incelenen balgam yaymasında kist ve trofozoidler görülmedi. Hastaya pnömoni ön tanısı ile meropenem 3 x 1 g intravenöz (IV) tedavi başlandı, klaritromisin ve TMP-SMZ profilaksileri tedavi dozuna geçildi. Tüberküloz (TB) PCR, *P. jirovecii* için PCR/DFA ve bakteriyel/viral multipleks PCR tetkikleri için hasta serumu gönderildi. Dispnesi derinleşen hastanın alveolar-arteriyel oksijen gradientinin de artması üzerine yatışının üçüncü gününde Göğüs Hastalıklarına konsülte edilerek 2 x 40 mg prednizon tedavisi başlandı ve toraks tomografisi çekildi. Tomografide akciğer üst lobda lobun tamamını etkileyen, sağ akciğer orta lobda ve sol akciğer üst lobda yamalı tarzda hava bronkogramları, yaygın konsolidasyon alanları, buzlu cam dansite artımları, intralobüler retiküler dansite artımları izlendi. Ayrıca sağ akciğer üst lob apikal segmentte büyüğü 13 mm çapında olmak üzere dört adet ince cidarlı hava kisti (pnömosel) izlendi (Resim 3). Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı, üç balgam yaymasında ARB saptanmadı ve TB PCR negatif olarak değerlendirildi. Yatışının üçüncü gününden itibaren hastanın ateş yüksekliği olmadı. PCR ve DFA tetkikleri pozitif olarak sonuçlanan hastaya *P. jirovecii* pnömonisi (PCP) tanısı konuldu. Steroid tedavisi sonrasında solunumsal yakınmaları gerileyen hastanın parenteral meropenem tedavisi 10 güne, TMP-SMZ tedavisi üç haftaya tamamlandı ve TMP-SMZ ile sekonder profilaksiye geçildi. Birinci ay kontrollerinde CRP: 0.42 mg/dL, ESR: 15 mm/sa, LDH: 214 U/L ve HIV-RNA: 2749 IU/mL olarak saptandı. Kontrol PA akciğer grafisinde parahiler dallanma artışı dışında patolojik görünüm izlenmedi (Resim 4). Hastanın izleminde ART'ye bağlı toksisite gözlenmedi. Halen ART'nin dokuzuncu ayında olan ve CD4 sayısı 261 hücre/mm³ (%12.5), HIV- RNA: negatif olan hastanın izlemine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

P. jirovecii immünyetmezliği olan hastalarda pnömoni tablosuna neden olan atipik bir mantardır. HIV enfekte hastalarda PCP gelişiminde CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'den özellikle de 100 hücre/mm³'den az olması kolaylaştırıcı faktördür. Ancak HIV enfekte hastaların %10-15'inde CD4+ T lenfosit sayısı



Resim 3. Toraks tomografisinde buzlu cam görünümü ve pnömoseller.



Resim 4. Birinci ay kontrol posteroanterior akciğer grafisi.

200 hücre/mm³'ün üzerindeyken de PCP geliştiği bildirilmiştir (6).

Diğer immünyetmezlik durumları ile karşılaştırıldığında HIV infekte kişilerde gelişen PCP subakut seyirlidir ve semptomlar non-spesifiktir. Akut hastalık tablosunda balgamlı öksürük gelişmekte olup, ayırıcı tanıda bakteriyel pnömoni ve tüberküloz da düşünülmelidir (7). Fizik muayenede oskültasyonda ral genellikle %50'nin altında duyulur. Hastalarda hipoksemik respiratuvar alkaloz gelişebilirken, alveolar-arteriyel gradient normal olabilir. Hastamızın acil servise başvurusu sırasında ciddi dispnesi mevcuttu ve laboratuvar tetkiklerinde de alveolar-arteriyel gradienti artmıştı. Hasta hospitalize edildikten sonra ayırıcı tanıda bakteriyel pnömoni düşünülerek antibiyotik tedavisi başlandı, PCP ve tüberküloza yönelik tanısal testler istendi.

Kültürle izole edilmesindeki zorluklar nedeni ile *P. jirovecii*'nin morfolojik yapılarını göstermek için mikroskopik incelemeler ve çeşitli boyama yöntemleri kullanılır. Methenamine gümüş ve toluidine mavisi ile kist duvarı boyanırken trofozoitler değerlendirilemez. Giemsa ile *P. jirovecii*'nin tüm yaşam evrelerini değerlendirmek mümkündür. Direkt ve indirekt immüno floresan (DFA, İFA) teknikleri, kullanılan antikora bağlı olarak farklı yaşam evrelerine spesifisite gösterir (8). Yüksek negatif prediktif değeri ile birlikte PCR, PCP tanısının dışlanmasında kullanılan en iyi yöntemdir (9). Bizim hastamızda da PCP tanısı klinik şüphe sonrasında gönderilen PCR ve DFA tetkiklerinin pozitif sonuçlanması ile konulmuştu.

Tedavide TMP-SMZ birinci seçenek olarak belirtilmektedir. Dapson, pentamidin ve atovaquon diğer tedavi seçeneklerindendir. Hastamızın yatışını takiben solunum sıkıntısının ve alveolar-arteriyel gradientinin artması nedeni ile steroid tedavisi başlanmıştı. Steroid tedavisi sonrasında hastanın dispne yakınması gerilemişti. Arteriyel oksijen basıncının < 70 mmHg ve alveolar-arteriyel gradientinin > 35 mmHg olması durumunda PCP kliniği ağırlaşmaktadır, bu durumda hastanın oksijenizasyonunun sağlanması yanında steroid tedavisi başlanması da önerilmektedir (8).

Sonuç olarak; erken tanı, etkin tedavi ve güçlü profilaksi uygulamaları sonrasında günümüzde HIV infekte hastalarda PCP sıklığı azalmış olsa da özellikle ciddi dispnenin eşlik ettiği olgularda PCP'nin ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:134. doi: 10.1186/s12879-016-1462-x.
2. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:107-38.
3. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An official ATS work shop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia* (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655-64.
4. Sovaila S, de Raigniac A, Picard C. Acute microbiologically negative hypoxic interstitial pneumonia on HAART: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome unmasking *Pneumocystis jirovecii* infection with an atypical presentation. *Journal of Medicine and Life* 2012;5:189-91.
5. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, et al. *Pneumocystis pneumonia* suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis* 2016;46:11-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.018.
6. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA* 2009;301:2578-85.
7. Varela JM, Medrano FJ, Casand ED, Calderón EJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in AIDS patients, microbes, viruses and parasites in AIDS process, Prof. Vladim Ār Zajac (ed). 2011 ISBN: 978-953-307-601-0. InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/microbes-viruses-and-parasites-in-aids-process/pneumocystis-jirovecii-pneumonia-in-aids-patients>.
8. European AIDS and Clinical Society (EACS) guidelines version 8.0 - October 2015.
9. Fan LC, Lu HW, Cheng KB, Li HP, Xu JF. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE* 2013;8: e73099.



An Unusual Cause of Liver Enzyme Increase in a Patient under Antiretroviral Therapy: A Case Report

*Antiretroviral Tedavi Alan Bir Hastada Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Alışılmamış Nedeni: Bir Olgu Sunumu**

Fatma Şebnem Erdiñ¹, Meral Uslu¹, Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Meryem Demirelli¹, Günay Tuncer Ertem¹, Necla Tülek¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

* Bu olgu Klinik HIV/AIDS Sempozyumu, Kapadokya, 2012'de sözel sunu olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

In HIV infected patients, many conditions including opportunistic infections, chronic hepatitis B and C virus, drug-related hepatotoxicity and alcohol abuse may cause hepatic enzyme increase. In this paper, a case with an unusual cause of liver enzyme increase during antiretroviral therapy (ART) is presented. All the investigations performed for the etiology of increased liver enzymes were negative. He declared finally his herbal fluid intake, artichoke (*Cynarascolymus*) that known to have hepatoprotective activity. But controversially, there were many reports showing hepatotoxic effect of artichoke. After the patient stopped taking artichoke vinegar, his liver enzymes gradually decreased. This case emphasizes the investigation of herbal product effect on liver enzymes.

Key Words: Liver, artichoke, HIV

Received: 23.07.2015 • **Accepted:** 30.10.2015

ÖZET

HIV enfekte hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar, kronik B ve C hepatiti, ilaç ilişkili karaciğer toksisitesi ve alkol kullanımı gibi pek çok durum karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilir. Bu yazıda anti-retroviral tedavi (ART) sırasında ortaya çıkan karaciğer enzim yüksekliğinin alışılmamış bir nedeni sunulmuştur. Karaciğer enzim yüksekliğinin etyolojisine yönelik yapılan tüm testler negatif bulunmuştur. Sonunda hasta karaciğer koruyucu etkisi olduğu bilinen enginar (*Cynarascolymus*) içeren bitkisel bir sıvı kullandığını belirtmiştir. Ancak tersine, enginarın hepatotoksik etkisinin bulunduğu gösteren birçok yayın mevcuttur. Hasta enginar sirkesini almayı bıraktıktan sonra karaciğer enzimleri giderek azalmıştır. Bu olgu, ART sırasında gelişen karaciğer enzimi bozukluklarında bitkisel ürünlerin etkisini araştırmanın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, enginar, HIV

Geliş Tarihi: 23.07.2015 • **Kabul Tarihi:** 30.10.2015

Yazışma Adresi/ Correspondence

Dr. Fatma Şebnem Erdiñ

Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

e-posta
seberd67@yahoo.com

INTRODUCTION

In HIV infected patients, hepatic enzyme increase may be an essential problem. Many conditions including opportunistic infections, chronic hepatitis C virus, chronic hepatitis B virus, medication-related hepatotoxicity, alcohol abuse, nonalcoholic fatty liver disease, and AIDS-related liver diseases may be the reason (1). Besides, antiretroviral drugs (ART) may cause liver toxicity in various degrees and needs close follow up of the patients. A case with an unusual cause of liver enzyme increase during antiretroviral therapy is presented.

CASE REPORT

A 54-year-old male patient was referred to the clinic for anti HIV positivity one year ago. HIV antibody had been tested prior to the endoscopy planned for his dysphagia complaint. His endoscopy revealed gastritis and his complaints improved by gastric protective diet. He was asymptomatic and his HIV-RNA was 42339 IU/mL with 383/mm³ CD4 count. Tenofovir/emtricitabine and efavirenz therapy was started with the patient's approval. HIV-RNA was negative and CD4 count was 714/mm³ one month after the therapy. While his liver enzyme levels were normal in the beginning and during the first 3 months of the therapy, on his third month control day, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were found as 98 IU/L (normal value < 35 IU/L) and 145 IU/L (normal value < 35 IU/L), respectively. His serum gamma glutamyl transferase (GGT) was 159 IU/L (normal value < 55 IU/L) while alkaline phosphatase (ALP) was 207 IU/L (normal value < 120 IU/L). Cholesterol and low density lipoprotein cholesterol (LDL) levels were 218 mg/dL (normal value < 200 mg/dL) and 162 mg/dL (normal value < 130 mg/dL), respectively. Anti HCV and HBs Ag were negative and anti-HBs antibody (Ab) was positive. His abdominal ultrasonography revealed no sign of abnormality. Furthermore investigation was performed including serological tests for brucellosis, toxoplasmosis, syphilis, CMV, EBV, HSV and HCV-RNA. Antibodies of autoimmune diseases like anti-nuclear Ab, anti-dsDNA Ab, anti-mitochondrial Ab, anti-liver/kidney microsomal Ab were also looked for. Alpha-fetoprotein and ferritin levels were normal. Meanwhile his liver enzymes gradually increased (AST: 268 IU/L, ALT: 325 IU/L). Abdominal ultrasonography was repeated and it

revealed minimal hepatosteatosi. He was suggested to do exercise and perform low-fat diet. After negative results achieved for the investigated tests, the patient was questioned whether he has added any chemical or herbal product to his diet. He declared daily intake of a small glass of artichoke vinegar. He had bought the herbal product in a local fair market and his reason for herbal intake was the expectation of an additional benefit for his disease. He was suggested to stop the intake of herbal fluid as it might be a probable cause of enzyme increase. Otherwise, that condition would be thought as related to ART and might result in change of his drugs. He stopped the intake of the herbal fluid in the 8th month of ART. After one month, AST and ALT levels were 162 IU/L and 198 IU/L, respectively. With a gradual decrease, AST, ALT, ALP and GGT were 67 IU/L, 67 IU/L, 204 IU/L and 124 IU/L, respectively after 3 months. Cholesterol and LDL cholesterol levels remained unchanged.

DISCUSSION

Although antiretroviral therapy has been associated with liver toxicity, the exact time of occurrence of liver enzyme increase is unpredictable (2-4). Besides, in case of co-infection with viral hepatitis or tuberculosis, liver enzyme increase may not easily be attributed to ART (5,6). The presented case was under ART only. The drugs used in his ART are not listed in the related guideline to cause liver enzyme increase (5). However, efavirenz have been shown to cause liver enzyme increase in some study reports (2,6,7). Drug induced liver damage may be seen in hepatocellular (elevated ALT), mixed (elevated ALP and ALT) or cholestatic forms (elevated ALP and bilirubin) (8). As the patient had normal bilirubin but high ALT, AST and ALP levels, he was thought to have a mixed form of drug-related hepatic injury. He was not taking any medication other than ART and ART was known to cause hepatocellular drug-related injury (8). The liver damage to be attributed to ART had low probability. The pertinacious questioning lead him to declare his herbal fluid intake. Artichoke (*Cynara scolymus*) is known as useful for liver diseases. Its leaves and root may be used in herbal products. In PubMed also, there are hundreds of medical studies with artichoke and a dozen studies with artichoke vinegar reported. Artichoke extract has been shown to decrease plasma cholesterol in experimental animals (9). Its cynarin content had been investigated to have a hepatoprotective activity, and

controversial results have been reported (10,11). In France, a reported case with hepatic failure had been found to be associated with artichoke extract intake (12). That case, like the case presented here, had improved after cessation of intake. Herbal products used in folk medicine may have an unfavorable effect especially when taken in extreme amounts or they may have different activity on some persons as drugs.

For the presented case, hepatosteatosis might have been a reason of liver enzyme increase, but after the patient stopped taking artichoke vinegar, his liver enzymes gradually decreased although lipid levels remained unchanged.

The case emphasizes the investigation of herbal product effect on liver enzyme deviations during ART.

REFERENCES

1. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:1002-12.
2. Kalyesubula R, Kagimu M, Opio KC, et al. Hepatotoxicity from first line antiretroviral therapy: an experience from a resource limited setting. *Afr Health Sci* 2011; 11:16-23.
3. Hahn JA, Maier M, Byakika-Tusiime J, Oyugi JH, Bangsberg DR. Hepatotoxicity during nevirapine based fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2007; 62:83-6.
4. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:1261-8.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf Access Date: November 20, 2012 at.
6. Neukam K, Mira JA, Ruiz-Morales J, et al. Liver toxicity associated with antiretroviral therapy including efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors in a cohort of HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2605-14.
7. Mugusi S, Ngaimisi E, Janabi M, et al. Liver enzyme abnormalities and associated risk factors in HIV patients on efavirenz-based HAART with or without tuberculosis co-infection in Tanzania. *PLoS One* 2012; 7:e40180.
8. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731-9.
9. Qiang Z, Lee SO, Ye Z, Wu X, Hendrich S. Artichoke extract lowered plasma cholesterol and increased fecal bile acids in Golden Syrian hamsters. *Phytother Res* 2012; 26:1048-52.
10. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. *J Nat Prod* 1987; 50:612-7.
11. Speroni E, Cervellati R, Govoni P, Guizzardi S, Renzulli C, Guerra MC. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J Ethnopharmacol* 2003; 86:203-11.
12. Sinayoko L, Mennecier D, El Jahir Y, et al. Acute hepatic injury secondary to ingestion of artichoke extracts (Hepanephrol). *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:1039-40.