

OLGU SUNUMU**FIRSATÇI İNFEKSİYONLARIN
GELİŐTİĐİ BİR HIV/AIDS OLGUSU****A HIV/AIDS CASE THAT HAS BEEN DEVELOPED
OPPORTUNISTIC INFECTIONS****Őukran KŐSE
Sabri ATALAY
Melda TŐRKEN
Ufuk SÖNMEZ****ŐZET**

Otuz dokuz yaşında kadın hasta, iştahsızlık, yutma gŐçlŐĐĐ, ishal ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın 14 yıl önce HIV infeksiyonu tanısı aldığı,5 yıl öncesine kadar hastaneye baŐvurmadıĐı ve daha sonra da ilaçlarını dŐzenli kullanmadığı öğrenildi. Hastaya kandida özofajiti ve sitomegalovirus(CMV) infeksiyonu tanıları konuldu. Direnç analizinde birçok anti-retrovirale karşı direnç saptandı. Anti-retroviral tedavi deđiŐikliĐı ve fırsatçı infeksiyonların tedavisi ile olgunun yakınmaları geriledi. İlaçlarını dŐzenli kullanmayan HIV ile infekte hastalarda ilaç direnci ve fırsatçı infeksiyonlar ortaya ıkabilir. Bu nedenli dŐzenli tedavinin sağlanması ve bakteriyel/mikotik komplikasyonların nlenmesinde yakın izlem nemlidir.

Anahtar szcŐkler: CMV, Fırsatçı infeksiyonlar, HIV, İlaç direnci, Kandida.

SUMMARY

A 39 year-old woman was admitted with anorexia, difficulty in swallowing, diarrhea and weight loss. Although the patient was diagnosed with HIV infection 14 years ago,her first admission to hospital was in 2008 and she was not taking her drugs regularly. The patient was diagnosed with CMV infection and candida oesophagitis. Resistance to many of the antiretroviral agents was detected. With the change of anti-retroviral treatment and treating of the opportunistic infections her symptoms were regressed. Drug resistance and opportunistic infections can occur in HIV-infected patients who do not use their drugs regularly. Therefore, close monitoring is important for maintaining regular therapy and prevention of bacterial and mycotic complications.

Key words: Candida, CMV, Drug resistance, HIV, Opportunistic infections.

GİRİŞ

İnsan İmün Yetmezlik Virüsü (HIV) nedeniyle gelişen bağışıklık sistemi yetersizliği bakteri, virüs, mantar ve protozoon kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara yakalanma riskini artırır. Fırsatçı infeksiyonlar, tedavi uygulanmayan HIV ile infekte hastalardaki ana morbidite ve mortalite nedenidir. Antiretroviral tedavi (ART) ile imün sistem işlevleri yeniden düzenlenerek fırsatçı infeksiyonların görülme sıklığı azalmaktadır (1). Ancak ART'ye uyumsuzluk, kullanılan ilaçlara karşı dirence neden olmakta, HIV viral yükünde artma ve CD4 sayısında düşmeye neden olarak fırsatçı infeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Kandidalara ve sitomegalovirüse (CMV) bağlı infeksiyonlar en sık karşılaşılan fırsatçı infeksiyonlardır.

Mukozal kandidiyaz, HIV ile infekte hastalarda en sık görülen infeksiyonlardan biridir. En sık orofaringeal kandidiyaz şeklinde görülmekle beraber, yutma güçlüğü ve ağırlı yutma yakınmalı hastalarda kandida özofajiti de akla gelmelidir.

CMV infeksiyonları, CD4 sayısı $50/\text{mm}^3$ 'nin altına indiğı zaman ortaya çıkar (2). Genellikle gizli infeksiyonun uyanması şeklinde görülür. Bazen asemptomatik şekillerde sadece viremi ile karakterize iken, bazen de retinit, kolit, meningoensefalit, hepatit, pnömoni gibi sistemik hastalık tabloları ile karşımıza çıkabilir.

Bu çalışmada tedaviye uyumsuz bir hastada gelişen fırsatçı infeksiyonlar ele alınmıştır.

OLGU

Otuz dokuz yaşında kadın, iştahsızlık, yutma güçlüğü, ishal ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Hastanın eşinde HIV infeksiyonu saptanması üzerine, 14 yıl önce yapılan tetkikler sonucunda HIV infeksiyonu tespit edilmiş. On yıl boyunca hastaneye başvurmayan olguya 2008 yılında zidovudin/lamivudin ve nevirapin tedavisi başlanmış. Hastanın tedavisi bilinmeyen bir nedenle 6 ay sonra tenofovir/emtricitabin ve efavirenz olarak değiştirilmiş. Bu tedavilerle HIV viral yükü negatifleşen olgu, daha sonra ilaçlarını düzenli kullanmamış. Son 6 ayda yaklaşık 30 kg kadar kilo kaybı, iştahsızlık, yutma güçlüğü ve ishal yakınmaları olması üzerine kliniğimize başvurdu. Fizik bakısında genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryante idi. Ateşi 36°C , TA:110/50 mmHg, nabız: 80/dk olarak bulundu. Dilde kandidiyaz ile uyumlu beyaz renkte plakları olan olgu kaşektik görünümdeydi ve güçsüz-lük nedeniyle yürüyemiyordu. Diğer sistem

bakıları olağandı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde lökosit: $1100/\text{mm}^3$ (%80 PNL), hemoglobin: 6.1 gr/dL, hematokrit: %18.7, trombosit:59 K/UL, sedimentasyon: 85/saat, CRP: 0.63 mg/dL, AST: 136 U/L, ALT: 66 U/L, albumin: 2.2 gr/dL, globulin: 3.5 gr/dL idi. Viral serolojik tetkiklerinde akut enfeksiyon bulgusu yoktu, toksoplazma ve CMV IgG olumlu saptandı. Bakılan CD4 sayısı 2 (%1) hücre/ mm^3 ve HIV RNA: 43.100 kopya/mL olarak bulundu. Toraks ile karın direkt grafi ve tomografilerinde özellik saptanmadı. Hasta ileri dönemde bir HIV/AIDS olgusu olarak değerlendirildi ve ART'ye direnç varlığı düşünülerek almakta olduğu tedaviler kesildi. Direnç testi istenerek lamivudin 150 mg 2x1 ile holding rejime başlandı. Eş zamanlı olarak kotrimaksazol ve azitromisin profilaksisi başlandı.

Laboratuvar bulgularında pansitopeni varlığı dikkati çeken olgunun yapılan periferik yaymasında atipik hücre görülmedi. Olası hematolojik malinite açısından kemik iliğı aspirasyonu ve biyopsisi planlandı. Fakat girişimi kabul etmemesi nedeniyle istenen tetkik gerçekleştirilemedi. Hastada pansitopeninin etiyojisini araştırmak amacıyla bakılan CMV DNA (QIAGEN, Hilden, Germany) 4×10^2 kopya/mL olarak bulundu. İzleminde anemi ve trombositopeninin derinleşmesi ve tekrarlanan CMV DNA değerlerinde yükselme saptanması, CD4 sayısının $50/\text{mm}^3$ 'den düşük olması nedeniyle pansitopeninin CMV uyanmasına bağlı olabileceğı düşünöldü ve gansiklovir tedavisi başlandı. Tedavinin 6. gününde pansitopenisi daha da derinleşen olguda gansiklovir'e bağlı yan etki düşünöldü ve tedaviye ara verildi. Kontrol tetkiklerinde CMV DNA değeri 5.84×10^3 kopya/mL saptanması üzerine gansiklovir tedavisine tekrar başlandı ve bir ay sonra CMV DNA negatifleşti.

Diyare yakınması olan olgunun bakteri, parazit ve virüs açısından yapılan mikrobiyolojik incelemelerinde etken saptanmadı. CMV DNA'sı olumlu olan ve rektal kanama da gelişen olguda CMV koliti düşünöldü. Ancak hasta uyumsuzluğu ve trombositopeni nedeniyle rektosigmoidoskopi ve histopatolojik inceleme yapılamadı.

Orofaringeal kandidiyaz ve yutma güçlüğü nedeniyle yapılan endoskopide kandida özofajiti ile uyumlu görünüm saptandı, flukonazol ve oral nistatin tedavisi ile yakınmaları geriledi.

HIV direnç testleri sonucunda virüsün nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinden (NRTI), zido-

vudine ve stavudine duyarlı olduğu, fakat lamivudine ve emtrisitabine yüksek düzeyde ve tenofovire karşı ise orta düzeyde dirençli (K70E, M184V) olduğu tespit edildi. Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinden (NNRTI) etravirin dışındaki tüm antivirallere yüksek düzey direnç (K101G, K103N, V108IV) tespit edilirken, proteaz inhibitörlerine (PI) ise direnç tespit edilmedi. Olgunun tedavisi tenofovir/emtrisitabin ve lopinavir/ritonavir olarak düzenlendi. Bu tedavi ile 6 ay sonraki CD4 sayısı 104 (%4) hücre/mm³ ve HIV RNA düzeyi de 25 kopya/mL olarak bulundu. Hastanın genel durumu düzeldi, pansitopeni tablosu ve yakınmaları geriledi, kilo almaya başladı.

TARTIşMA

Anti-retroviral tedaviye uyumsuzluk, tam olmayan viral baskılanmaya ve HIV varyantları arasında direnç gelişimine neden olmaktadır (3). Efavirenz ve nevirapin gibi NNRTI'lerinin direnç gelişimine karşı genetik bariyeri düşük olduğundan ve direnç gelişimi için tek bir mutasyon yeterli olduğundan dolayı, bu ilaçları kullanırken tedaviye uyum son derece önemlidir. Buna karşın proteaz baskılıhııcılara karşı direnç gelişimi için birçok mutasyona gerek vardır. Sunulan olguda olduğu gibi tedaviye uyumsuzluk, aralarındaki çapraz direnç nedeniyle etravirin dışındaki pek çok NNRTI'ye ve lamivudin, tenofovir gibi tedavinin temelini oluşturan NRTI'ye karşı dirence neden olabilir.

Dirençten şüphelenilen olgularda yeni direnç gelişiminin önlenmesi, dirençli mutant suşlardaki düşük viral sağlamlığın sürdürülmesi amacıyla tedavide kullanılan ilaçların azaltılması şeklinde holding rejim, direnç testi sonuçlanana dek kullanılabilir. Buna M184V mutasyonunu sürdürmek için lamivudine devam edilmesi ve K65R varlığında tenofovire devam edilmesi örnek olarak gösterilebilir (4). Lamivudin monoterapisinin, ART'nin tamamen kesilmesine göre klinik ve imünolojik başarısızlığı azalttığı gösterilmiştir (5). Bu nedenle lamivudin veya emtrisitabin bu amaçla kullanılabilir. NNRTI direncinin virüs sağlamlığı üzerine etkisi olmadığından bu amaçla kullanılmamalıdır.

Tedaviye karşı direnç gelişen olgularda, hızlı bir şekilde viral yükte artış ve CD4 sayısında düşme görülebilir. Eğer zamanında fark edilerek gerekli önlemler alınmazsa bu durum fırsatçı infeksiyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Mukozal kandida

infeksiyonları bu grup hastalarda en sık görülen infeksiyonlardandır(13,14). En sık orofaringeal kandidiyaz şeklinde ortaya çıkan klinik tablo, imünsüpresyon derinleştikçe özofajit gibi derin doku infeksiyonları şeklinde karşımıza çıkabilir. Kandida özofajiti, imünsüpresif hastaların %10'undan fazlasında görülen AIDS için tanımlayıcı bir infeksiyondur (6). Kandida özofajiti riski CD4 sayısı 100/mm³'ün altında olan ve orofaringeal kandidiyazı olan hastalarda artmaktadır. Yapılan çalışmalarda itrakonazol ve flu-konazol profilaksisi mukozal kandida infeksiyonlarını önlemede etkili bulunmuştur (7). Fakat primer profilaksi uygulanması, kandida türleri arasında *C. tropicalis*, *C. glabrata*, and *C. krusei* gibi azollere dirençli türlerin seçilmesini veya *C.albicans* suşlarında direnç gelişmesini tetikleyebilir (8). Yapılan diğer bir çalışmada dirençli suş gelişimini tetikleyen başlıca nedenler flukonazol kullanımı ve ağır imünsüpresyon varlığı olarak bulunmuştur (9). Dolayısıyla HIV ile infekte hastalara azol profilaksisi başlanmadan önce direnç gelişimi riski göz önünde bulundurulmalıdır. Sık mukozal infeksiyon geçiren ve invaziv fungal infeksiyon riski fazla olan hastalara profilaksi uygulanmalıdır (10).

HIV/AIDS hastalarında ishal ve kilo kaybı yakınmaları geliştiğinde cryptosporidium, isospora gibi etkenler akla gelmelidir. Yapılan mikrobiyolojik incelemelerde etken saptanamayan olgularda CMV'ye bağlı kolit tablosu da akılda bulundurulmalıdır. Patojen saptanamayan diyarelerde endoskopi %30-70 oranında tanısaldır (11). Tanıda alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde viral inklüzyon cisimciklerinin görülmesi esastır. Özellikle CD4 sayısı 50/mm³'nin altında olan hastalar, CMV infeksiyonu için risk altındadırlar. Bu hastalarda profilaktik olarak oral gansiklovir kullanımının, gelişebilecek infeksiyonları önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (12). Fakat ilaç maliyeti, yan etki, direnç riski ve sağ kalımı artırıcı etkisinin kanıtlanamamış olması nedeniyle rutin profilaksi uygulanması önerilmez. CMV infeksiyonlarının en sık görülen şekli retinittir. CD4 sayısı 50/mm³'nin altında olan hastalarda üç-altı ay aralıklarla düzenli oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Potent ART tedavisi sonrası CMV retinitinin görülme sıklığı, CMV'nin neden olduğu diğer hastalıklarda olduğu gibi azalmıştır. CMV koliti, HIV ile infekte hastalarda CMV retinitinden sonra en sık görülen CMV hastalığıdır. Gansiklovir ve foskarnet, CMV ile ilgili gastrointestinal hastalıklarda etkili ajanlardır. Trombositopenisi

olan ve böbrek işlevleri normal olan hastalarda foskarnet tedavisi ile başlamak daha akılcı olabilir.

Günümüzde etkili ART ile fırsatçı infeksiyonlar azalmakla beraber, tedavi için geç başvuran, tedaviye uyumsuz hastalarda direnç gelişimi gibi nedenlerle hala karşımıza çıkmaktadır (13,14). Bu nedenle hastaların düzenli ilaç kullanım konusunda desteklenmeleri son derece önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

KAYNAKLAR

1. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. **MMWR Recomm Rep** 2009; 58:1.
2. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. **Arch Intern Med** 1998; 158:957.
3. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Ann Intern Med** 2000; 133:21.
4. Athe MN Tsibris, Charles Fathing. Surviving antiretroviral resistance: Strategies for optimal use of therapeutic agents. **The PRN Notebook**; 2006:11(3):
5. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). **AIDS**. 2006;20:795-803.
6. Vazquez JA. Therapeutic options for the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS patients. **HIV Clin Trials** 2000; 1:47.
7. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. **Clin Infect Dis** 1999; 28:1049.
8. Cameron ML, Schell WA, Bruch S, et al. Correlation of in vitro fluconazole resistance of Candida isolates in relation to therapy and symptoms of individuals seropositive for human immunodeficiency virus type 1. **Antimicrob Agents Chemother** 1993; 37:2449.
9. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, et al. Detection and significance of fluconazole resistance in oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. **J Infect Dis** 1996; 174:821.
10. Bozzette SA. Fluconazole prophylaxis in HIV disease, revisited. **Clin Infect Dis** 2005; 41:1481.
11. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Sep;34(6):587-603.
12. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. **Ann Intern Med** 1993; 119:194.
13. Kaptan F, ve ark. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ile Enfekte 128 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi **Türkiye Klinikleri J Med Sci** 2011;31(3):525-33
14. Alp E, ve ark. Kapadokya Bölgesinde Takip Edilen HIV/AIDS Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri: 18 Yıllık Deneyim **Mikrobiyol Bul** 2011;45(1):125-36

İLETİŞİM

Uz. Dr. Ufuk Sönmez
e-posta:ufuksonmez87@gmail.com
Tel.:0555 472 16 43