

OLGU ÖRNEKLERİ

**Dr. Nuriye Taşdelen Fışgın
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları AD**

OLGU-1-Aralık 2013

- **26 yaşında erkek hasta**
- **Evli, inşaat işçisi**
- **Bir aydır olan öksürük, balgam, halsizlik şikayeti ve son bir aydır 5 kg kilo kaybı nedeniyle dış merkeze başvurmuş**
- **Pnömoni tanısı ile ampisilin-sulbaktam ve klaritromisin tedavisi almış**
- **Şikayetleri artmış, dispne ve siyanozu olmuş**
- **Yapılan tetkiklerinde anti HIV ve doğrulma testi pozitif gelmesi üzerine hastanemize gönderilmiş**

OLGU-1

- Sigara 1 paket/gün/5 yıl
- Alkol ve madde bağımlılığı yok

Baş ağrısı: yok

Çift görme-bulanık görme: yok

Ağızda beyaz plak-yutma güçlüğü: yok

Öksürük: Prodüktif tipte

Balgam: Günde 2-3 yemek kaşığı, hafif pürülan

Hemoptizi: yok

Bulantı-kusma-ishal: yok

Dizüri-genital akıntı- genital ülser: yok

Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı: var

OLGU-1

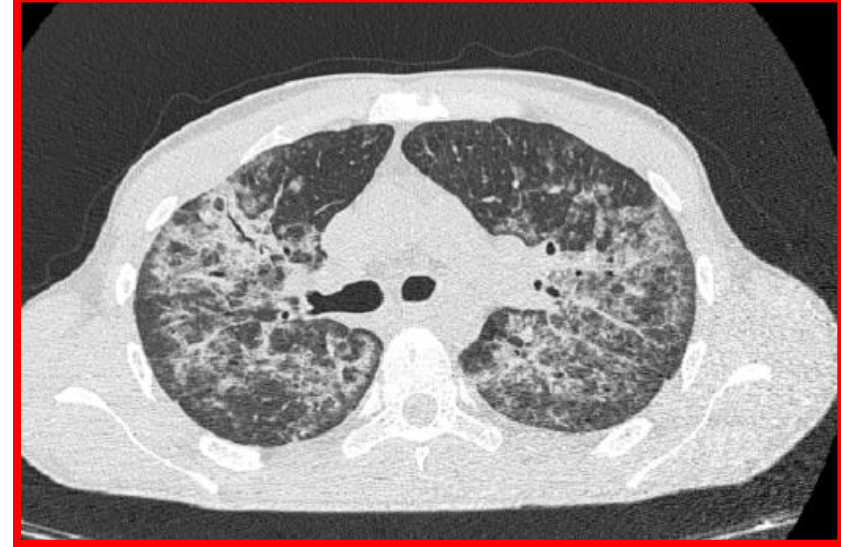
- Vücut ısı: **39°C**, Nabız: **110/dk**, TA: **120/80**, SS: **28/dk**
- Fizik muayenede;
 - Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, dispne mevcut, oryante, koopere
 - Baş-boyun: Her iki posterior servikalde 1 cm boyutunda LAP
 - KVS: Kalp taşikardik, ek ses ve üfürüm yok
 - SS: Her iki akciğerde solunum sesleri azalmış, ral ve ronküs yok
 - Batın: Hepatomegali yok, splenomegali yok, traube açık
 - GÜS: Haricen doğal

OLGU-1-ARALIK 2013

Tam kan sayımı	Biyokimya	Diğer
BK: 3300/mm³	Glukoz: 91 mg/dL	HBsAg: (-)
Hb: 10.2 g/dL	BUN: 9.6 mg/dL	antiHBs: (-)
Hct: %30	T. Bilirubin: 0.2 mg/dL	antiHBcIgG: (-)
PLT: 47 000/mm³	AST: 150 U/L	antiHCV: (-)
Sedimentasyon hızı: 111 mm/saat	ALT: 102 U/L	antiHAV IgG: (+)
CRP: 100 mg/L	ALP:113 U/L	Toxo IgM/IgG:(-)/(+)
	GGT: 85 U/L	CMV IgM/IgG:(-)/(+)
	LDH: 652 U/L	
	TG:200 mg/dL	HSV 1 IgM/IgG: (-)/(+)
	T.Kolesterol: 190 mg/dL	HSV 2 IgM/IgG:(-)/(-)
	HDL/LDL: 35/136 mg/dL	RPR:(-)
		PPD: Analjik

OLGU-1-ARALIK 2013

Tetkik	Sonuç
CD4	18/mm ³ (%3)
Viral yük	8 990 000 kopya/mL



OLGU-1-RADYOLOJİ YORUMU

Toraks CT: 13 Aralık 2014

Paratrakeal , subkarinal, bilateral hiler, en büyükleri subkarinal 8x15 mm boyutunda olmak üzere **birkaç adet lenf nodu izlendi.**

Her iki aksiller bölgede de büyüğü sağda aksiyel boyutu **9x15 mm olan lenf nodları** izlendi.

Her iki akciğerde bazallerde daha belirgin olmak üzere **düzensiz yaygın buzlu cam dansiteleri, septal belirginlikler** izlendi.

Sağ akciğer orta lobda **düzensiz sınırlı infiltratif tarzda alveoler dansiteler** izlendi. Sağda bazal posteriorda sekel parankimal bant izlendi. Sol akciğer bazal posteriorda **6 mm çaplı 1 adet nonspesifik nodül** izlendi.

Batın CT: 13 Aralık 2014

Çöliak, portokaval, perikaval, paraaortik büyüğü 11 mm boyutlu, diğerleri 1 cm'yi geçmeyen çoğunluğu oval lenf nodları dikkati çekti.

OLGU-1-POZİTİF BULGULAR

- Ateş var, taşikardik, takipneik
- Genel durum orta, düşkün görünümde, her iki posterior servikalde 1 cm boyutunda LAP, her iki akciğerde solunum sesleri azalmış
- Pansitopeni, Sedimentasyon hızı, AST, ALT, LDH, GGT yüksek
- CD4: $18/\text{mm}^3$ (%3)
- Viral yük: 8 990 000 kopya/mL
- Toraks CT: Her iki akciğerde bazallerde daha belirgin olmak üzere düzensiz yaygın buzlu cam dansiteleri, sağ akciğer orta lobda düzensiz sınırlı infiltratif tarzda alveoler dansiteler , LAP

Bundan sonra ne yapalım?

REVIEW

Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century

N. Benito*, A. Moreno[#], J.M. Miro[#] and A. Torres^{†,‡}

PA akciğer grafisi yada CT anormallikleri	Akut veya subakut başlangıç	Kronik başlangıç
Fokal konsolidasyon	Herhangi bir mo, özellikle piyogenik bakteri Legionella infeksiyonu	Mikobakteri infeksiyonları Nokardia infeksiyonu Fungal infeksiyonlar
Diffüz interstisyel infiltrasyon	PCP Bakteriyel infeksiyonlar İnfluenza CMV	Mikobakteri infeksiyonları Kriptokok infeksiyonları Toksoplazmozis CMV
Nodul	Tüberküloz Kriptokok infeksiyonları	Nokardia infeksiyonu Fungal infeksiyonlar
Adenopati	Tüberküloz	Mikobakteri infeksiyonları Endemik fungal infeksiyonlar

REVIEW

Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century

N. Benito*, A. Moreno#, J.M. Miro# and A. Torres^{†,+}

PA akciğer grafisi yada CT anormallikleri	Akut veya subakut başlangıç	Kronik başlangıç
Kaviter infiltrasyon	Tüberküloz Fungal infeksiyonlar Anaerob infeksiyonları <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Legionella infeksiyonu	Mikobakteri infeksiyonları Nokardia infeksiyonu Fungal infeksiyonlar <i>Rhodococcus equi</i>
Plevral effüzyon	Piyojenik bakteri infeksiyonu Fungal infeksiyonlar Tüberküloz	Fungal infeksiyonlar Nokardia infeksiyonu
Pnömotoraks	PCP	

OLGU-1

- Balgam Kültürü: Üreme yok
- Kan Kültürü: Üreme yok

- Balgamda DFA *P.jiroveci*: Pozitif

- Balgamda ARB: Negatif
- Balgamda *M.tuberculosis* PCR: Negatif

- Trimetoprim-sulfametoksazol: 3x2 fort tb
- Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet
- Lopinovir/ritonovir: 2x2 tablet

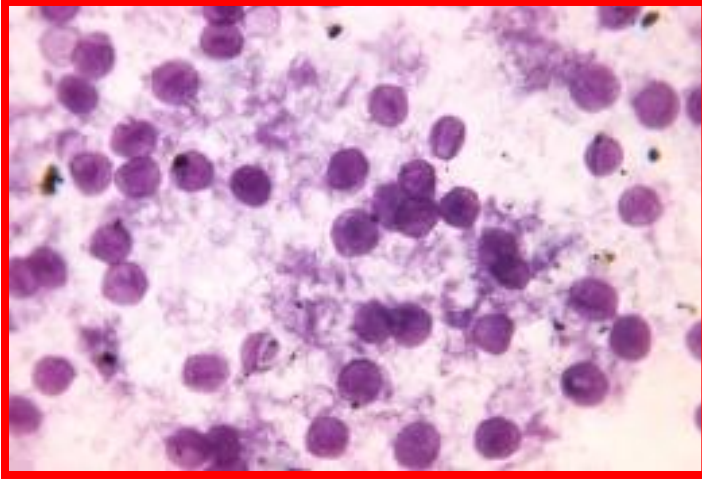
PCP-TANISAL YAKLAŞIM

- Kuru öksürük
- Subfebril ateş
- Dispne

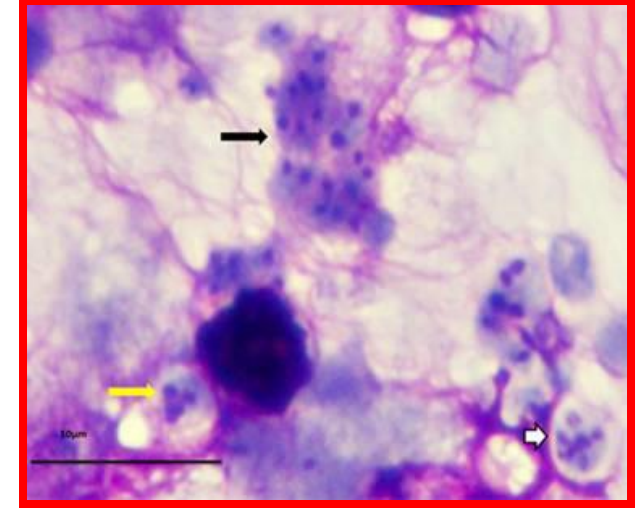
- ☐ Balgam
- ☐ İndüklenmiş balgam
- ☐ BAL
- ☐ Trakeal aspirasyon veya bronşial fırçalama
- ☐ Akciğer biyopsisi

PCP-TANISAL YAKLAŞIM

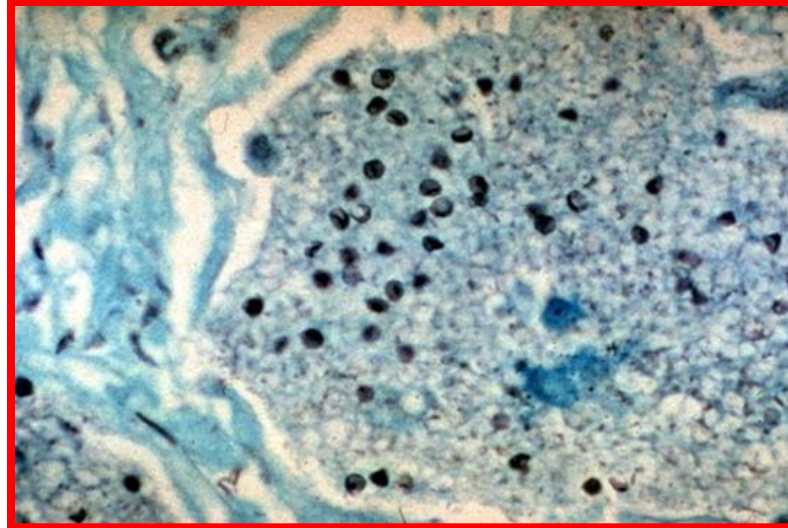
Toluidin mavisi O



Wright-Giemsa

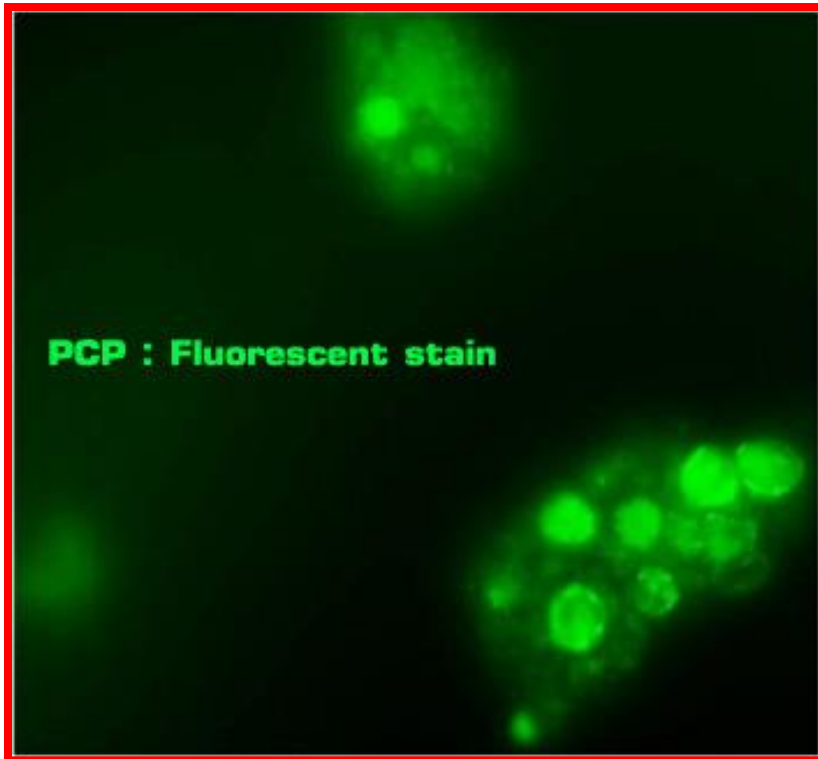


Metenamin gümüş (Gomori/Grocott)

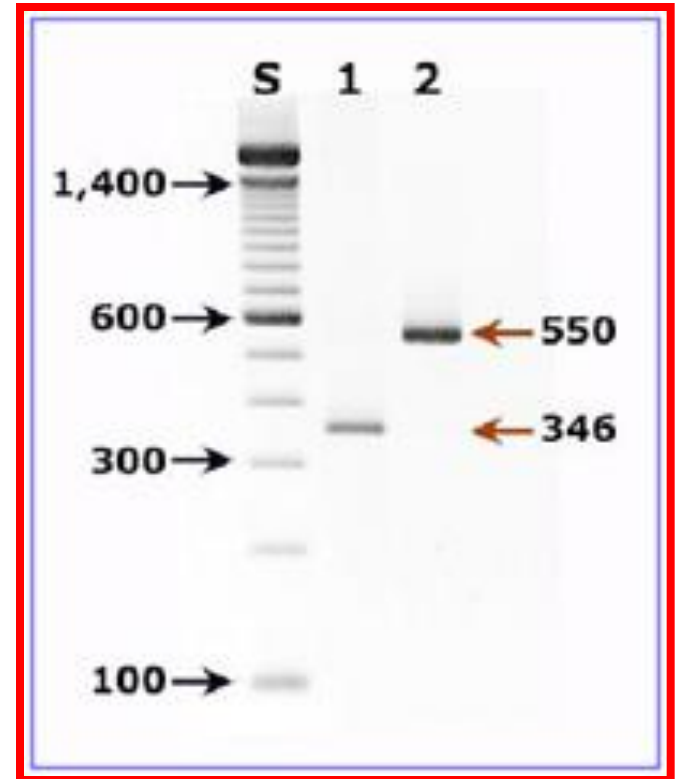


PCP-TANISAL YAKLAŞIM

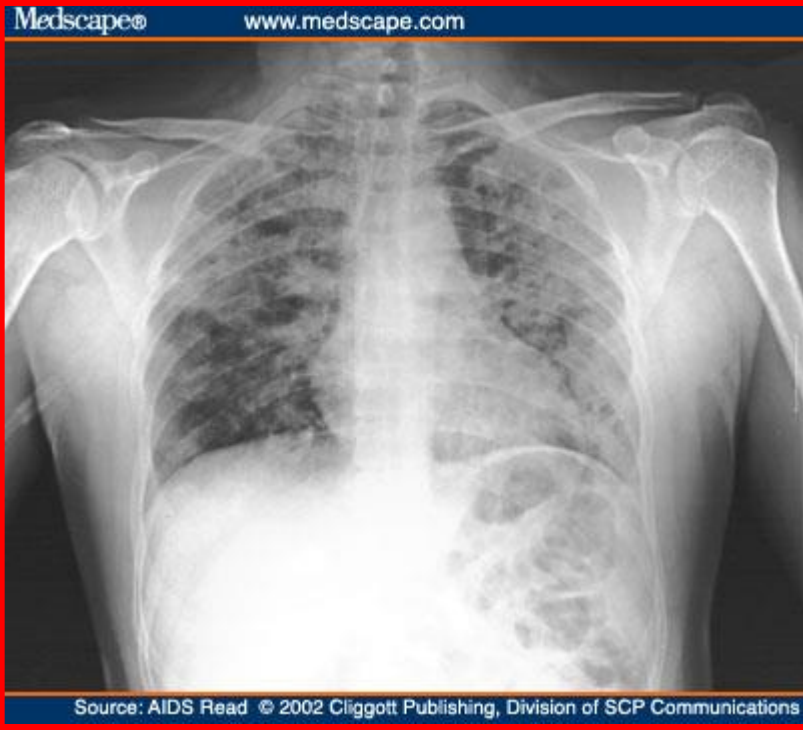
Direkt floresans antikör



PCR



PCP-TANISAL YAKLAŞIM



(1–3)-Beta-D-glucan in association with lactate dehydrogenase as biomarkers of *Pneumocystis pneumonia* (PcP) in HIV-infected patients

F. Esteves • C.-H. Lee • B. de Sousa • R. Badura • M. Seringa •
C. Fernandes • J. E. Gaspar • E. Antunes • O. Matos

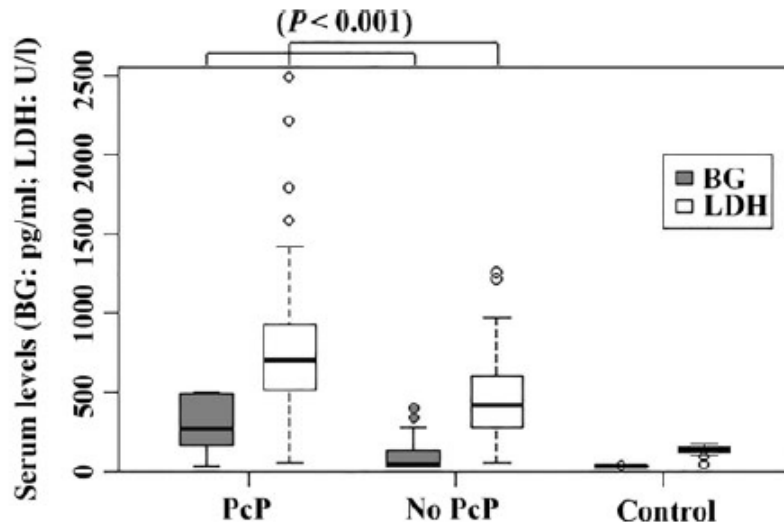


Table 2 BG and LDH median levels of different patient groups

Patient group (N)	Median BG levels (pg/ml)	Median LDH levels (U/l)
PcP positive (69)	270	707
PcP negative (31)	45	420
Colonized (12)	67	474
Other pulmonary disease (19)	36	419
Blood donors (negative control) (50)	31	141

➤ PCP tanısında; *P.jirovecii* belirteci olarak (1-3)-Beta-D-glukan ve konak belirteci olarak LDH düzeyinin ölçülmesi PCP tanısında kullanılabilir

OLGU-1-TAKİP SONUÇLARI

Tetkik	Ocak 2014	Şubat 2014
BK	8870/mm ³	7990/mm ³
Hb	10.6 g/dL	11.8 g/dL
Hct	%32.4	%33.7
PLT	242 000/mm ³	185 000/mm ³
Sedimentasyon hızı:	103mm/saat	104mm/saat
CRP	10 mg/L	8 mg/L
BUN	7.3 mg/dl	9.1mg/dl
AST	11 U/L	18 U/L
ALT	5 U/L	13 U/L
LDH	420 U/L	210 U/L
GGT	29 U/L	40 U/L
CD4	208 mm ³ (%15)	310 mm ³ (%21)
VY	18700 kopya/ml	5350 kopya/ml

OLGU-1

Hasta Şubat ayında taburcu edildi

- **Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet**
- **Lopinovir/ritonovir: 2x2 tablet**
- **Trimetoprim-sulfametoksazol: 1x1 fort tb**

OLGU-1-İKİNCİ BAŞVURU

Hasta Mart 2014 tarihinde hemoptizi, genel durum bozukluğu ile kliniğimize yatırıldı

Vücut ısı: 36°C, Nabız: 84/dk, TA: 110/70, SS: 19/dk

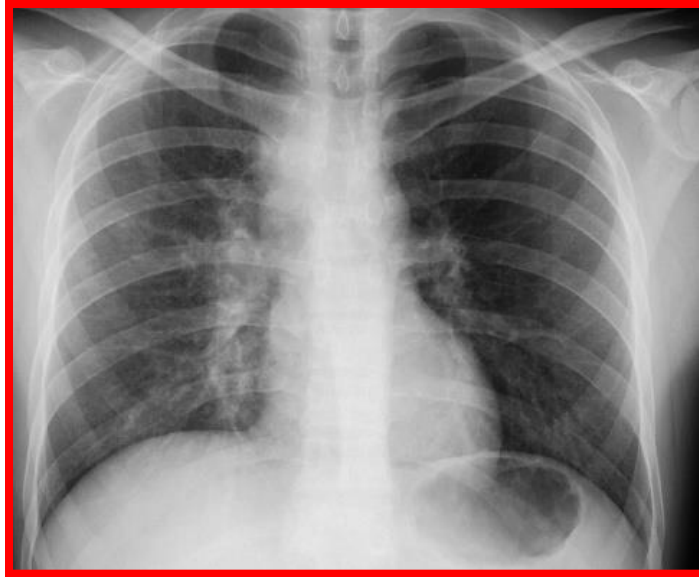
Fizik muayenede;

- Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, oryante, koopere
- Baş-boyun: Her iki posterior servikalde 2 cm boyutunda LAP
- KVS: Doğal
- SS: Her iki akciğerde solunum sesleri azalmış, ral ve ronküs yok
- Batin: Hepatomegali yok, splenomegali yok, traube açık
- GÜS: Haricen doğal

OLGU-1-MART 2014

Tam kan sayımı	Biyokimya
BK: 5000/mm ³ (7990)	Glukoz: 115 mg/dl (95)
Hb: 13.1 g/dL (11.8)	BUN: 7.3 mg/dl (9.1)
Hct: %37 (33.7)	T. Bilirubin: 0.5 mg/dl (0.2)
PLT: 236 000/mm ³ (185 000)	AST: 16 U/L (18)
Sedimentasyon hızı: 71 mm/saat (104)	ALT: 9 U/L (13)
CRP: 13.9 mg/L (8)	LDH: 150 U/L (210)
	GGT: 42 U/L (40)
CD4: 112 (%17)- 310 mm ³ (%21)	
VY: 1960 kopya/ml- 5350 kopya/ml	

OLGU-1-MART 2014



OLGU-1-MART 2014

TORAKS CT: Sağ akciğerde yaygın, düzensiz, nodüler tarzda panasiner infiltrasyonlar ve sağ peribronşial dolgunluk izlendi. Bulgular 13/12/2013 Tarihli BT bulguları ile karşılaştırıldığında; mediastinal lenf nodu sayı ve boyutlarında artış izlendi. Sol akciğerdeki infiltrasyonların regrese olduğu ancak sağda nodüler panasiner infiltrasyon artışı olduğu görülmektedir.

BATIN CT: Dalak 125 mm vertikal uzunlukta, parankimi homojendir. Dalakta dağınık yerleşimli 1 cm'den küçük nodüler hipodens lezyonlar dikkati çekti. Çöliak, portokaval, aortokaval, paraaortik ve her iki eksternal iliak grup ile inguinalde büyüğünün kısa çapı 11 mm olan çoğunluğu oval lenf nodları izlendi.

OLGU-1-İKİNCİ BAŞVURU-SORUNLAR

- Hemoptizi
- Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, her iki posterior servikalde 2 cm boyutunda LAP, her iki akciğerde solunum sesleri azalmış
- Toraks ve batin CT: Sağda nodüler panasiner infiltrasyon artışı, dalakta dağınık yerleşimli 1 cm'den küçük nodüler hipodens lezyonlar

- ☐ Sedimentasyon hız ve CRP yüksek
- ☐ CD4 düşmüş

**ÖN TANILARIMIZ NELERDİR?
YAKLAŞIM NASIL OLMALIDIR?**

OLGU-1-İKİNCİ BAŞVURU

- Balgam Kültürü: Üreme yok
- Kan Kültürü: Üreme yok

- Balgamda DFA *P. jiroveci*: Negatif

- Kanda CMV PCR: Negatif

- Balgamda ARB: Negatif
- Balgamda *M.tuberculosis* PCR: Negatif

OLGU-1-İKİNCİ BAŞVURU

Bronkoscopi Bulguları: Sol bronşiyal sistem doğaldı.
Sağ akciğer orta lob girişinde lateral duvarda mukozası düzenli 3 cm endobronşiyal oluşum izlendi.

Patolojik Değerlendirme: Hazırlanan yayma preparatın sitolojisinde; eritrositler, az sayıda bronş epitel hücresi, tek tük squamöz hücre yanısıra nekrotik eksüda ve polimorfonükleer lökosit, epiteloid histiosit kümeleri gözlenmiştir. Bulgular granülomatöz inflamasyonla uyumludur

Akciğerde Granülamatöz İnflamasyon ve HIV

Hastalık
➤ <i>M. tuberculosis</i>
➤ MAC
➤ CMV
➤ <i>Cryptococcus neoformans</i>
➤ Endemik mantar infeksiyonları
➤ Kaposi sarkomu
➤ Bronkoalveolar karsinom
➤ Lenfoma

Wüthrich R. Schweiz Rundsch Med Prax. 1993 Jul 6;82(27-28):769-73 (Abstrac)
Lange C. HIV 2012/2013. 358-374

Tüberküloz-Tanısal Yaklaşım

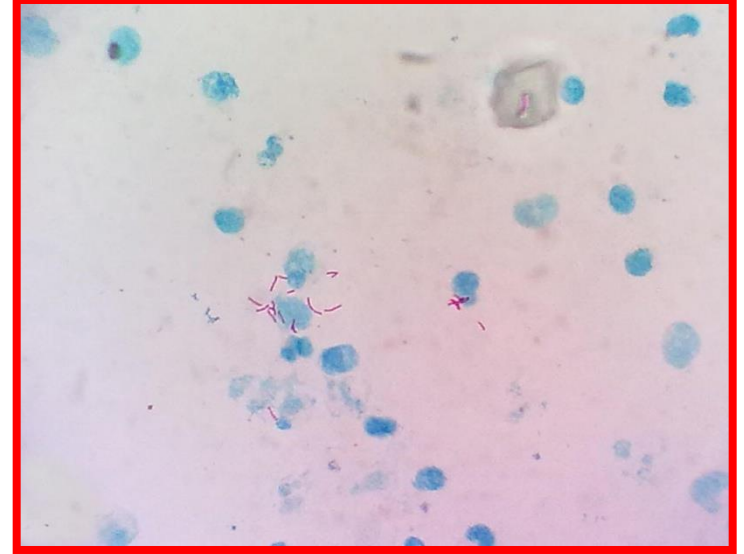
Pulmoner Tüberküloz

- $CD4 > 200/mm^3$ olduğunda kavite olsun ya da olmasın akciğer infiltrasyonu üst loblarda belirgin
 - Ateş, gece terlemesi, öksürük, hemoptizi
- Tüberküloz granülomu oluşur
- İmmünoşüpresyon geliştikçe atipik pulmoner prezentasyon veya tüberküloz plöriti
- Hematojen ve lenfatik yayılım
 - Dissemine infeksiyon
 - Ekstrapulmoner tüberküloz

Dissemine Tüberküloz

- $CD4 < 200/mm^3$ olduğunda multipl küçük granüler lezyonlar
- Ateş
- Kilo kaybı
- Batında asit, karın ağrısı

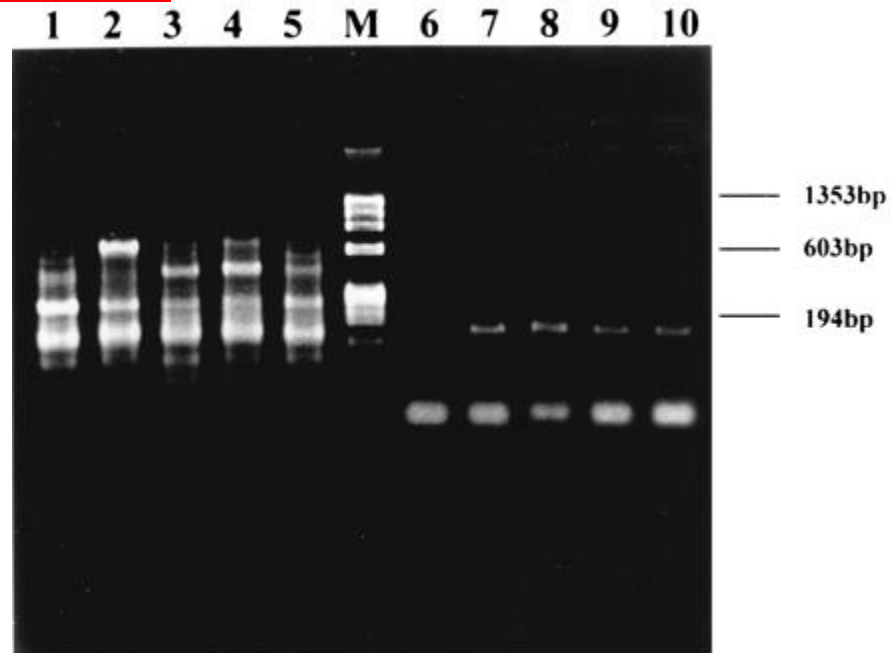
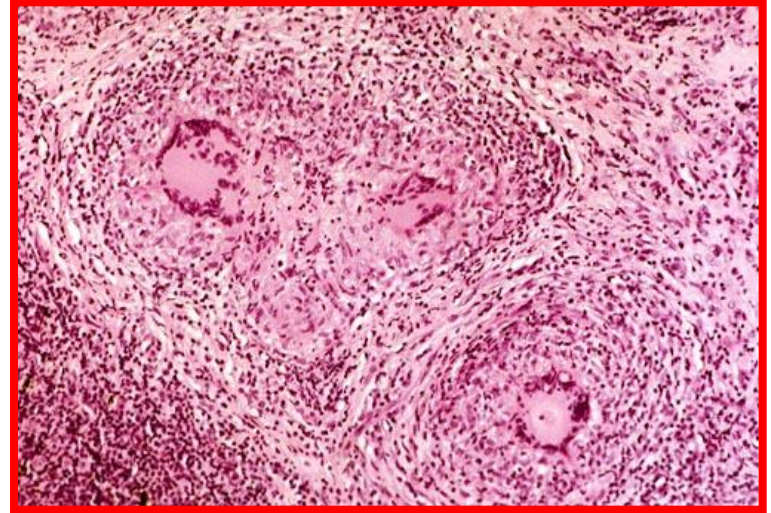
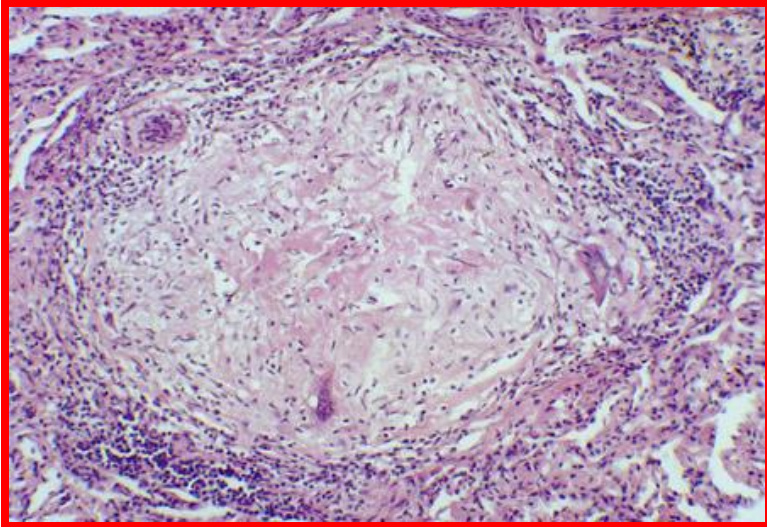
Tüberküloz-Tanısal Yaklaşım



- Tüberküloz-HIV
koinfeksiyonunda
negatiflik %24-61

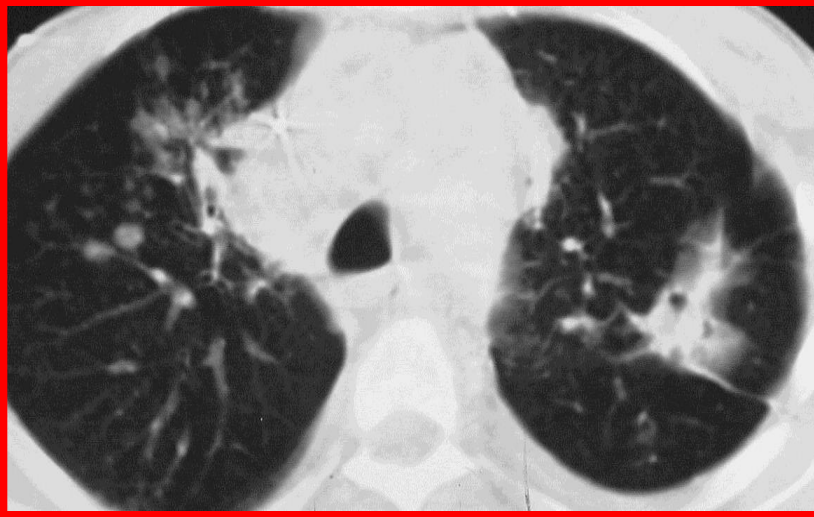


Tüberküloz-Tanısal Yaklaşım

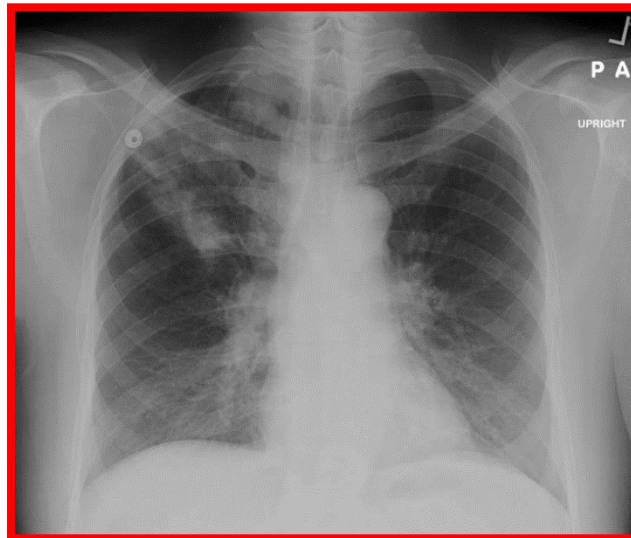


Tüberküloz-Tanısal Yaklaşım

Sol üst lobda kavite



Plevral effüzyon, multipl
mediastinal lenf nodu



OLGU-1-İKİNCİ BAŞVURU

- **Hastaya Dissemine Tüberküloz tanısı ile**
 - Pirazinamid 500 mg 2x2 tb
 - Etambutol 500 mg 1x3 tb
 - Isoniazid 300 mg 1x1 tb
 - Rifabutin 150 mg 1x1 tb başlandı

**TEDAVİ YAKLAŞIMINI NASIL
DEĞERLENDİRYORSUNUZ?**

Tüberküloz-HIV/AIDS Koinfeksiyonunda Yaklaşım



EACS
European Association of Clinical Sociologists

- $CD4 < 100/mm^3$ ise anti tüberküloz tedaviyi başla ART 2 hafta geciktir
 - $CD4 > 100/mm^3$ ise anti tüberküloz tedaviyi başladıktan 8-12 hafta sonraya kadar ART ertelenebilir
-
- Birinci seçenek ART: Efavirenz+Tenofovir/Emtristabin
Efavirenz+Abakavir+Lamivudin
Raltegravir+Tenofovir/Emtristabin
 - Alternatif:
 - Rifampisin+çift doz Lopinovir/ritonavir ya da Lopinovire ek 400 mg Ritonovir

Tüberküloz-HIV/AIDS Koinfeksiyonunda Yaklaşım

Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis

Kombinasyon tedavisi	Tolere edilebilme/Toksisite	Öneri
Efavirenz temelli ART+Rifampisinli kombinasyon	İlacın kesilme oranı düşük	Tercih edilen kombinasyon
PI temelli ART+Rifabutinli kombinasyon	Rifabutin uygun doza düşürülürse ilacın kesilme oranı düşük	Efavirenz kullanamayan hastalarda tercih edilmeli
Nevirapin temelli ART+Rifampisinli kombinasyon	INH, RIF, PZA kullanıldığında hepatotoksisite	Efavirenz kullanılamayan hastalarda alternatif tedavi

Tüberküloz-HIV/AIDS Koinfeksiyonunda Yaklaşım

Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis

Kombinasyon tedavisi	Tolere edilebilme/Toksisite	Öneri
Raltegravir temelli ART+Rifampisinli kombinasyon	Veriler sınırlı Raltegravir konsantrasyonunda önemli düşme	Alternatif yüksek doz VY<100 000 kopya/ml ise
Süper-boosted lopinovir/ritonovir yada çift doz lopinovir/ritonovir+rifampisinli kombinasyon	Hepatotoksisite Süper-boosted çocuklarda, çift doz erişkinlerde	Rifabutin yoksa, önceden LPV/r kullanan ve viral süpresyonu olan yetişkin hastalarda çift doz kullanılabilir

Tüberküloz-HIV/AIDS Koinfeksiyonunda Yaklaşım

Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis

ART	Rifampisin	Rifabutin
Efavirenz	Efavirenz-değişiklik yok Efavirenz->50 kg ise 800 mg Rifampisin-değişiklik yok	Efavirenz-değişiklik yok Rifabutin-600 mg/gün Rifabutin-600 mg/haftada üç kez
Nevirapin	Nevirapin-200 mg günde iki kez Rifampisin-değişiklik yok	Nevirapin değişiklik yok Rifabutin-300 mg/gün
Lopinovir/ritonovir	Lopinovir 800 mg/ritonovir 200 mg günde iki kez Rifampisin-değişiklik yok	Lopinovir/r-değişiklik yok Rifabutin-150 mg/gün
Raltegravir	Raltegravir 800 mg günde iki kez	Her ikisinde de değişiklik yok

This document is accessible online at
http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm

Randomised Pharmacokinetic Trial of Rifabutin with Lopinavir/Ritonavir-Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-Associated Tuberculosis in Vietnam

January 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e84866

Nguyen Thi Ngoc Lan¹, Nguyen Thi Nguyet Thu², Aurélie Barrail-Tran^{3,11}, Nguyen Hong Duc¹, Nguyen

- Rifampisin bazlı tedavilerde ilk tercih efavirenz
- İkinci tercih PI-Ancak sitokrom 3A4 enzim sistemi-biyoyararlanımı %75-95 azaltmakta
- Rifabutin daha az potent bu enzim sisteminde-daha güvenli ritonovirli PI'larda
- Rifabutin tedavide 300 mg/gün önerilmekte
- Rifabutin plazma konsantrasyonu PI varlığında artmakta
- Öneri 150 mg/gün veya 150 mg/haftada 3 kez rifabutin

SONUÇ

Lopinovir/ritonovir kullanan hastada günlük 150 mg rifabutin önerilmekte



REVIEW

Open Access

Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review

Stephen D Lawn^{1,2,3*}, Graeme Meintjes^{3,4}, Helen McIlleron⁵, Anthony D Harries^{1,6} and Robin Wood^{2,3}

Kombine tedavi	Tedavi önerileri	İlaç-ilaç etkileşimi
Efavirenz+rifampisin temelli tedavi	➤ TDF+3TC/FTC+EFV (DSÖ önerisi) ➤ AZT+3TC+EFV (alternatif)	
Lopinovir/ritonavir+rifampisin temelli tedavi	❖ Çift doz LPV/r (800/200 mg 12 saatte bir) ❖ Superboost LPV/r (400/400 mg 12 saatte bir) ❖ ALT yakın takip	Hepatotoksisite Gastrointestinal yan etkilerde artış
PI/r+ rifabutin temelli tedavi	❑ 150 mg/gün ❑ 150 mg/haftada 3 kez	<u>Rifabutin toksisitesi</u> ○Nötropeni ○Üveit ○Hepatotoksisite ○Döküntü ○Gastrointestinal yan etkiler

Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial- Laureillard, Didier^a

AIDS: 23 October 2013 - Volume 27 - Issue 16 - p 2577-2586

- TB-HIV/AIDS koenfeksiyonu olan 597 hasta
- %26'sında TB-IRIS
 - Yeni ortaya çıkan veya kötüleşen LAP: %77.4
 - Ateş: %68.4
 - Akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan bulgular veya kötüleşme: %54.3
- Hastaların %95'inde semptomlarda düzelme
- Altı hasta TB-IRIS nedeniyle kaybedilmiş

Erken başlanan ART, TB-IRIS riskini 2.61 kat arttırmakta

Ekstrapulmoner veya dissemine tüberkülozda, $CD4 \leq 100/mm^3$ ve HIV RNA 6×10^6 kopya/ml ise TB-IRIS riski yükselmekte

Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases

Klaudija Viskovic

TB-IRIS

Infectious Diseases
Article ID 323208, 7 pages

Tüberküloz tedavisi başlandıktan ilk üç ay içinde başlanan ART tedavisi

Öncelikli Gerekliklik

Tüberküloz tanısı

▪ DSÖ kriterleri doğrultusunda, ART başlanmadan önce

**Tüberküloz tedavisinin
başlangıç cevabı**

▪ ART başlanmadan önce
Tüberküloz tedavisi sonucunda hastanın durumunun
stabilleşmesi

Klinik Bozulmanın Alternatif Durumlarla Dışlanması

- Tüberküloz ilaç direnci nedeniyle tüberküloz tedavi başarısızlığı
- Tüberküloz tedavisine uyumsuzluk
- Diğer fırsatçı enfeksiyonlar veya maligniteler
- İlaç toksisitesi veya etkileşimi

Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two

Klaudija Visko

TB-IRIS

Case Reports in Infectious Diseases
Volume 2013, Article ID 323208, 7 pages

Klinik Kriterler

Major kriterler

- Yeni ortaya çıkan veya büyüyen lenf nodu, soğuk apse veya diğer dokularda tutulum
- Radyolojik olarak yeni veya kötüleşen bulgular
- Yeni veya kötüleşen SSS tüberkülozu
- Yeni veya kötüleşen serozit

Minor kriterler

- ❖ Yeni ortaya çıkan genel semptomlar veya semptomlarda kötüleşme
 - Ateş
 - Gece terlemesi
 - Kilo kaybı
- ❖ Yeni ortaya çıkan respiratuvar semptomlar veya semptomlarda kötüleşme
 - Öksürük
 - Dispne
 - Stridor
- ❖ Yeni ortaya çıkan veya kötüleşen karın ağrısı ile birlikte olan batın semptomları
 - Peritonit
 - Hepatomegali
 - Splenomegali
 - Batında lenfadenopati

En az bir major
veya
iki minor kriter

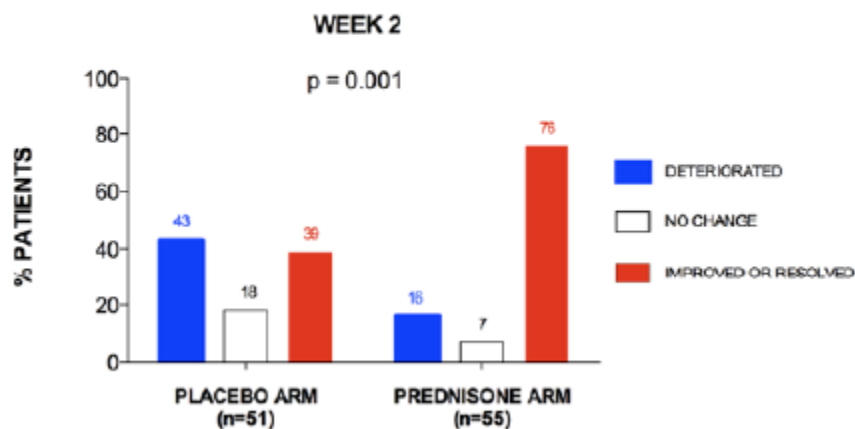
Published in final edited form as:

AIDS. 2010 September 24; 24(15): 2381–2390. doi:10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.

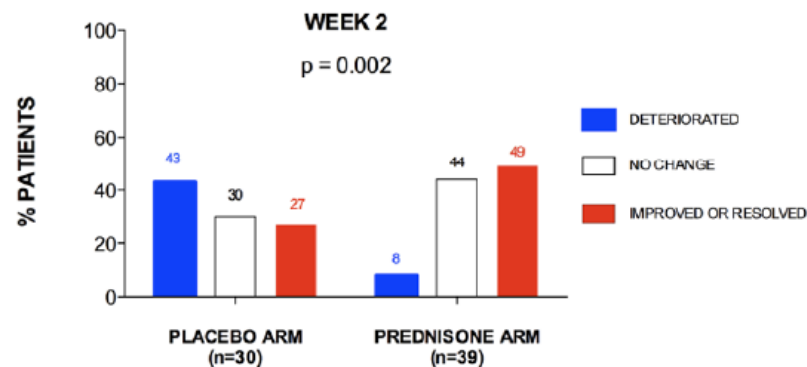
Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome

Graeme MEINTJES^{1,2,3}, Robert J WILKINSON^{4,1,2,3,5}, Chelsea MORRONI^{1,6}, Dominique J PEPPER^{1,2,3}, Kevin REBE^{2,3}, Molebogeng X RANGAKA¹, Tolu ONI^{1,4}, and Gary MAARTENS^{1,7}

SYMPTOM SCORE



CHEST RADIOGRAPH SCORE



- Prednizalon
- 1.5 mg/kg/gün 2 hafta
- Devamında 0.75 mg/kg/gün 2 hafta

OLGU-1-SONUÇ

- **Hastanın taburcu edildi**
 - **Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet**
 - **Lopinovir/ritonovir: 2x2 tablet**
 - **Trimetoprim-sulfametoksazol: 1x1 fort tb**
 - **Pirazinamid 500 mg 2x2 tb**
 - **Etambutol 500 mg 1x3 tb**
 - **Isoniazid 300 mg 1x1 tb**
 - **Rifabutin 150 mg 1x1 tb**

Toplam 15 tablet



Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review

Stephen D Lawn^{1,2}

^{2,3}

Yararlı Bilgiler

Yan etkiler	Antiretroviral ilaçlar	Antitüberküloz ilaçlar
➤ Gastrointestinal rahatsızlık veya ağrı	Zidovudin, Didanozin, PI	RIF, INH, PZA, Ethionamid, Klofazamin
➤ Karaciğer hasarı	Nevirapin, Efavirenz, PI, Stavudin, Didanozin	RIF, INH, PZA, Ethionamid
➤ Periferik nöropati	Stavudin, Didanozin	INH
➤ Nöropsikiyatrik	Efavirenz	Sikloserin, Ethionamid, INH
➤ Böbrek bozukluğu	Tenovofir	Aminoglikozid
➤ Döküntü	Nevirapin, Efavirenz, Abacavir	RIF, INH, PZA, Ethionamid, Streptomisin
➤ Pankreatit	Stavudin, Didanozin	Linezolid
➤ Laktik asitoz	Stavudin, Didanozin	Linezolid

OLGU-2

- **25 yaşında kadın hasta-İlk başvuru 10.Kasım 2011**
- **1.5 ay önce dış merkeze gebelik nedeniyle başvurmuş**
- **Yapılan testlerde anti HIV (+) saptanmış**
 - **Doğrulama (+)**
- **Hastanemize başvurmadan 1 hafta önce düşük yapmış**

- **Cinsel partneri de anti HIV(+), doğrulama (+)**

OLGU-2

- Sigara 1 paket/gün
- Alkol: Sosyal içici
- Madde bağımlılığı yok

- **Baş ağrısı: arada**
- Çift görme-bulanık görme: yok
- Ağızda beyaz plak-yutma güçlüğü: yok
- Öksürük- balgam- hemoptizi- dispne: yok
- Bulantı- kusma- ishal: yok
- Dizüri- genital akıntı- genital ülser: yok
- **Az miktarda vajinal kanama**

OLGU-2

- Vital bulguları stabil
- Genel durum iyi, şuur açık, koopere
- Ağızda beyaz plak yok
- Kardiyovasküler sistem muayenesi: Doğal
- Solunum sistemi muayenesi: Doğal
- **Batın muayenesi: Karaciğer 2 cm palpabl**, traube açık, splenomegali yok
- Lenfadenopati yok

OLGU-2- Kasım 2011

Tam kan sayımı	Biyokimya	Diğer
BK: 5960/mm ³	Glukoz: 86 mg/dl	HBsAg: (-)
•Lenfosit: 1480	BUN: 6.6 mg/dl	antiHBs: (-)
•Nötrofil: 3950	T. Bilirubin: 0.68 mg/dl	antiHBcIgG: (-)
Hb: 14.1 g/dL	AST: 20 U/L	antiHCV: (-)
Hct: %42.1	ALT: 12 U/L	antiHAV IgG: (+)
PLT: 170 000/mm ³	ALP:80 U/L	Toxo IgM/IgG:(-)/(-)
Sedimentasyon hızı: 4 mm/saat	GGT: 25 U/L	CMV IgM/IgG:(-)/(+)
	TG:131 mg/dl	HSV 1 IgM/IgG: (-)/(+)
	T.Kolesterol: 131 mg/dl	HSV 2 IgM/IgG:(-)/(-)
	HDL/LDL: 54/67 mg/dl	RPR:(-)
		Ppd:4 mm

• CD4: 373 /mm³- %21.07

• VY: 33 666 IU/mL

OLGU-2

- **PA Akciğer grafisi: Normal**

- **Batın US: Karaciğer 160 cm, diğer yapılar normal**

- **Kadın Hastalıkları-Doğum konsültasyonu:**
 - **Takip**
 - **Servikal smear**
 - **Malignite negatif**

OLGU-2

- **Tenofovir-emtristabin 1x1**
- **Efavirenz 600 mg 1x1**

- **Polisakkarid pnömokok aşısı**
- **Grip aşısı**
- **HBV aşı programı**
 - **0-1-6. ay**

OLGU-2

	Tedavi öncesi Kasım 2011	Tedavinin 1. ayı Ocak 2012	Tedavinin 6. ayı Haziran 2012	Tedavinin 12. ayı Aralık 2012
CD4/mm ³ -(%)	373 (21.07)	379 (23.02)	482 (31.47)	560 (38.41)
Viral yük (IU/mL)	33 666	<20	<20	<20

Hasta bebek istiyor

Bu Hasta İçin Ne Yapmalı?

- **Tam bir fizik muayene**
- **Sigara, alkol, madde kullanımı tekrar sorgulanması**
- **İlaç kullanımı-Gözden geçirilmesi**
- **Cinsel yolla bulaşan hastalıkların değeriendirilmesi**
- **ARV ilaçlarına uyumun sorgulanması**
- **Bağıışıklık durumunun gözden geçirilmesi**

Genel Olarak Ne Yapmalı?

- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- Alışkanlıkların ve kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi
- Bağışıklık durumunun değerlendirilip gerekli aşılamaların yapılması
- Cinsel yolla bulaşan hastalıkların değerlendirilmesi
- Fırsatçı infeksiyonlar ve maligniteler açısından değerlendirme
- HIV/AIDS evresinin değerlendirilmesi

OLGU-2

	Gebelik öncesi yapılan değerlendirme
BK	4910/mm ³
Hb	14.8 g/dL
Hct	%45.6
PLT	200 000 /mm ³
Kan şekeri	89 mg/dl
BUN	6.4 mg/dl
AST	16 U/L
ALT	11 U/L
GGT	44 U/L
ALP	99 U/L
Proteinüri	Negatif

	Gebelik öncesi yapılan değerlendirme
HBsAg	Negatif
antiHBs	100↑ (Aşılı)
antiHCV	Negatif
Toxo IgM	Negatif
Toxo IgG	Negatif
HSV 1 IgM	Negatif
HSV 1 IgG	Pozitif
HSV 2 IgM	Negatif
HSV-2 IgG	Negatif
RPR	Negatif

OLGU-2

- CD4: 610/mm³- %41.71

- VY: <20 IU/mL

Tedavi Tenofovir-emtristabine 1x1 ve
Lopinovir-ritonovir 2x2
şeklinde düzenlendi

Gebelikte Tedaviye Devam Edelim mi?

Neden Tedavi Değişikliği?

- **Aldığı ART etkinlik açısından değerlendirilmeli**
 - **İlaçlar iyi tolere ediliyor ve viremi kontrol altındaysa aynı rejimle devam**
- **HIV RNA>500-1000 kopya/ml ise direnç testi**
- **Birinci trimestrde ve gebelik boyunca ART'ye devam edilmeli**

**Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in
HIV-1-Infected Adults and Adolescents**
**Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant
HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to
Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States**

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> 2014

EACS 2014

Gebelikte Tedaviye Devam Edelim mi?

Neden Tedavi Değişikliği?

- **Şayet gebelik planlanıyorsa aldığı efavirenzli ART kombinasyonunda diğer NNRTI veya PI geçmeli**
 - **İlk 8 haftadan önce**
 - **Nöral tüp son menstrüasyon tarihinden 36-39 gün sonra kapanmakta**
 - **Nörol tüp defekti riski nedeniyle**
- **Viral yük kontrol altındaysa ilk trimestrde Efavirenz tedavisine devam edilebilir**
- **Viral yük kontrol altındaysa nevirapin almakta olan hasta da $CD4 > 250/mm^3$ olsa bile tedaviye devam**



**Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant
HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to
Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States**

IDSA GUIDELINES



Gebelikle İlgili Diğer Senaryolarda Yaklaşım

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents



Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for
Adults and Adolescents – A Working Group of the
Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Daha önce ART kullanmamış gebe

- **Tedavi başlanmadan önce direnç testi**
 - **Gebeliğin geç döneminde ise direnç testi beklenmez**
- **CD4 sayısı, HIV-RNA düzeyine göre tedavi geciktirilebilir**
 - **Birinci trimestrde tedavi başlanması perinatal bulaşı önlemede etkili**
- **Efavirenz ilk trimestrde kullanılmamalı**
- **Tedavide plasentaya iyi geçen 1 veya 2 NRTI olmalı**
 - **Zidovudin, lamivudin, emtrisitabin, tenofovir, abacavir**
- **CD4 $\leq$ 250 mm³ ise nevirapin kullanılabilir**

Daha önce ART kullanmamış gebe Doğumdaki Yaklaşım

- **Doğumda ART'ye devam**
- **HIV-RNA>400 kopya/ml veya HIV-RNA düzeyi bilinmiyorsa iv zidovudin**
- **HIV-RNA>1000 kopya/ml ise 38. haftada elektif sezeryan**
- **Bebeğe zidovudin süspansiyonu**

Daha önce ART kullanmamış şu anda da kendisi için tedavi gereksinimi olmayan gebe

- **Gebelik boyunca profilaksi**
- **Profilaksi en az üç ilaç içermeli**
- **Tüm gebelerde ART, gebeliğin 14. haftasından sonra 28. haftasından önce başlanmalıdır**

Doğum ve sonrası yaklaşım diğer senaryolardakilerle aynı

Daha önce ART kullanmamış gebe Doğum Eylemi Yakın yada Başlamış

- **Mutlak ART'nin başlanması**
 - **Zidovudin devamlı infüzyon**
-
- **Bebeğe zidovudin 6 hafta**
 - **Beraberinde nevirapin 3 doz**
 - **Doğumda, 48 saat sonra ve ikinci dozdan 96 saat sonra**
 - **Daha az toksik**
 - **Nelfinavir ve lamivudin kombinasyonuna göre (2 haftalık tedavi)**

OLGU-2

Yeni düzenlenen antiretroviral tedavinin 4. ayında hasta hamile kaldı

	Hamileliğin 2. ayı	Hamileliğin 6. ayı	Hamileliğin 9. ayı
BK	7630/mm ³	8180/mm ³	10830/mm ³
Hct	%40.3	%36.9	%40
PLT	190 000/mm ³	210 000/mm ³	209 000/mm ³
Kan şekeri	84 mg/dl	70 mg/dl	84 mg/dl
BUN	5.9 mg/dl	5.4 mg/dl	3.8 mg/dl
AST	16 U/L	15 U/L	23 U/L
ALT	13 U/L	14 U/L	19 U/L
GGT	37 U/L	23 U/L	41 U/L
ALP	92 U/L	87 U/L	145 U/L
Proteinüri	Negatif	Negatif	Negatif
CD4	500/mm ³ - %40.25	470/mm ³ - %39.61	450/mm ³ - %40.46
VY	<20 IU/mL	<20 IU/mL	<20 IU/mL

Gebelikte İzlem Nasıl Olmalıdır?

- Tam kan sayımı
- Kullanılan ART yan etkilerinin takibi

- Maternal anemi takibi
- Gebe olmayan hastadaki gibi

• CD4 ve %

- İlk vizitte
- Her üç ayda bir

• Viral yük

- ART başlanması ya da değiştirilmesinden 2-4 hafta sonra
- Viral süpresyon sağlanana kadar ayda bir, sonra 3 ayda bir

Gebelikte Yaklaşım

- Anne HIV (+) bebeğe geçiş ortalama %25 (14-42)
- Gebelik döneminde kombine antiretroviral ilaç kullanımı
- Elektif sezeryan
- Neonatal profilaksi
- Anne sütü verilmeden sağlıklı beslenmenin sağlanması

BULAŞI %1'E İNDİRMEKTE

Gebelikte Yaklaşım

- Uygun koşullarda sezaryenle gerçekleştirilen doğumlarda HIV bulaştırıcılığı %50 oranında azalmakta
- Bebeğe hemen profilaksi-12 saati aşmamalı
- HIV'in anne sütü ile bulaşma oranı %16.2
- Yaşamın erken dönemlerinde bulaş
- Yoğun kolostrum içerisinde viral yük çok yüksek

OLGU-2

- **Hastaya sezeryan yapıldı**
- **Antiretroviral tedavide değişiklik yok- devam**
- **İv zidovudin verilmedi**

- **2 Ocak 2014 tarihinde 3050 gr ağırlığında kız bebek**
- **İlk değerlendirmesi normal**
- **Doğumdan hemen sonra bebeğe zidovudin süspansiyon başlandı:2mg/kg/6 saatte bir**
- **Emzirmemesi önerildi**

OLGU-2

- **Hasta bebeğinin sonuçlarından endişeli**
- **İkinci haftada bebeğin anti HIV(+)**
- **HIV PCR (-)**

BEBEĞİ NASIL TAKİP EDELİM?

- **Anti HIV(+)'liği doğumdan sonra 18 aya kadar devam edebilir**
- **On sekiz aydan sonra (+) olması bebekte HIV infeksiyonunu gösterir**
- **İki ya da daha fazla anti HIV negatifliği bulunmasına rağmen, 24 aylıkken antikor tekrarı önerilmektedir**

- **Yenidoğanda antikor ölçümü yeterli olmadığından HIV PCR**
- **Doğumda, 1. yada 2. ayda tekrarlanmalı**
- **Negatif ise 4. yada 6. ayda tekrarlanmalı**
- **Dört aylıkken PCR negatif olan bebeklerin %95'den daha fazlasında infekte olmama olasılığı bulunmaktadır**

Yararlı Bilgiler

- ART kullanımı gebe olmayan hasta ile benzerdir
- Nevirapin gebelikte başlanması önerilmez
 - Ancak başlanmışsa devam
- Plasentaya iyi geçen NRTI
 - Zidovudin, lamivudin, emtrisitabin, abacavir
- PI arasında Lopinovir/r, Saquinavir/r veya Atazanavir/r önerilmekte
- Raltegravir, Darunavir/r tedavisine devam edilebilir
- Stavudin+didanozin kombinasyonu kontrendike

Yararlı Bilgiler

- **Intrapartum iv zidovudin**
 - 3 saat önce başlanır
 - 2 mg/kg yükleme dozu 1 saatte
 - 1 mg/kg/saat devamlı infüzyon doğum süresince
- **Bebeğe zidovudin ilk 6 saatte başlanmalı**
 - Po: 2mg/kg 6 saat arayla veya 4 mg/kg 12 saat arayla
 - İv: 1.5 mg/kg 6 saat arayla

OLGU-2-SONUÇ

- **HIV pozitif olmak bebek sahibi olmaya engel değildir**
- **Önemli olan uygun takip ve tedavi protokollerinin uygulanmasıdır**