

ZOR OLGULARDA ART YÖNETİMİ TÜBERKÜLOZ VE HIV

ANTİMİKROBİYAL
YÖNETİM SİMPOZYUMU
ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

DR. NURİYE TAŞDELEN FİŞGİN

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

OLGU

- 56 yaşında erkek hasta
- Boşanmış
- Halsizlik, ateş, boyunda şişlik ve kilo kaybı nedeniyle dış merkeze başvurmuş
- Yapılan tetkiklerinde antiHIV testi ve doğrulaması pozitif saptanmış
- Lenf nodundan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi granülomatöz iltihap olarak yorumlanmış
- Hasta hastanemize yönlendirilmiş

OLGU

- Geçirilmiş tüberküloz öyküsü yok, ailede tüberküloz öyküsü yok
- Sigara 1 paket/gün/10 yıl
- Alkol ve madde bağımlılığı yok

Baş ağrısı: var

Çift görme-bulanık görme: yok

Ağızda beyaz plak-yutma güçlüğü: yok

Öksürük: Var

Balgam: Beyaz renkli, pürülan özellikte değil

Hemoptizi: yok

Bulantı-kusma-ishal: yok

Dizüri-genital akıntı- genital ülser: yok

Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı: var (Son bir ayda 5 kilo kayıp)

OLGU

- Vücut ısısı: **37.6 °C**, Nabız: 92/dk, TA: 110/70, SS: 20/dk
- Fizik muayenede;
 - Genel durum orta, oryante ve koopere olan hasta düşkün görünümde idi,
 - Baş-boyun: Her iki ön servikalde 2-2.5 cm boyutunda, mobil, orta sertlikte LAP
 - KVS: Kalp ritmik, ek ses ve üfürüm yok
 - SS: Akciğer sesleri dinlemekle doğal, ral ve ronküs yok
 - Batın: Karaciğer 1 cm ele geliyor, splenomegali yok, traube açık
 - GÜS: Haricen doğal
 - Nörolojik muayene doğal
 - Sağ aksillada 2 cm boyutunda, mobil LAP

OLGU

Tam kan sayımı	Biyokimya	Diğer
BK: 2800/mm ³	Glukoz: 90 mg/dl	HBsAg: (-)
Hb: 10 g/dL	BUN: 8.8 mg/dl	antiHBs: (-)
Hct: %29	T. Bilirubin: 0.5 mg/dl	antiHBcIgG: (-)
PLT: 140 000/mm ³	AST: 40 U/L	antiHCV: (-)
Sedimentasyon hızı: 55 mm/saat	ALT: 35 U/L	antiHAV IgG: (+)
CRP: 50 mg/L	ALP:115 U/L	Toxo IgM/IgG:(-)/(+)
	GGT: 55 U/L	CMV IgM/IgG:(-)/(+)
	LDH: 120 U/L	EBV VCA Ig M: (-)
	TG:120 mg/dl	HSV 1 IgM/IgG: (-)/(+)
	T.Kolesterol: 100 mg/dl	HSV 2 IgM/IgG:(-)/(-)
	HDL/LDL: 45/110 mg/dl	RPR:(-)
		PPD: Analjik

OLGU

Tetkik	Sonuç
CD4	110 (%12.4)
Viral yük	1 112 258 IU/mL

Akciğer Grafisi: Normal

Boyun ve aksiller US: Ön servikalde 3-4 adet en büyüğü 3 cm çaplı homojen özellikte LAP, sağ aksiller bölgede 2-3 adet aynı özellikte çapı 2,5 cm LAP

Toraks CT: Mediastinal LAP

OLGU

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

- Balgamda DFA *P.jiroveci*: Negatif

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

OLGU-POZİTİF BULGULAR

- Baş ağrısı
- Öksürük-balgam
- 5 kilo kayıp/bir ay

- Pansitopeni
- Sedimentasyon ↑
- CRP ↑
- CD4: 110/mm³ (%12.4),
- Viral yük: 1 112 258 kopya/mL

- Genel durum orta, subfebril ateş
- Her iki ön servikalde 2-2.5 cm boyutunda, mobil, orta sertlikte LAP, Sağ aksillada 2 cm boyutunda, mobil LAP,
- Karaciğer 1 cm ele geliyor

- İİAB: Granülomatöz iltihap

Bundan sonra ne yapalım?

OLGU

- Biyopsi örneği tekrar patoloji ile temasa geçilerek ve hastanın durumu anlatılarak incelendi ve kazeifiye nekrozu olan granülamatöz iltihap olarak tekrar raporlandı

- Rifampisin 600 mg (1x2 tb), izoniyazid 300 mg (1x1 tb)+piridoksin (50 mg/gün), pirazinamid 1500 mg (1x3 tb) ve etambutol 1000 mg (1x2 tb)
- Trimetoprim-sulfametoksazol 160/800: 1x1 tablet

OLGU-SORULAR

- 1. Patoloji tanısı tüberküloz tanısını koymada yeterli mi?**
- 2. Bu hastada başka hangi tanı testleri yapılabilirdi?**
- 3. Neden antiretroviral tedavi başlanmadı?**
- 4. Hangi antiretroviral tedavi bu hastada tercih edilmelidir?**
- 5. Hastaya eş zamanlı neden trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi de başlandı?**

OLGU-SORULAR

Patoloji tanısı tüberküloz tanısını koymada yeterli mi?

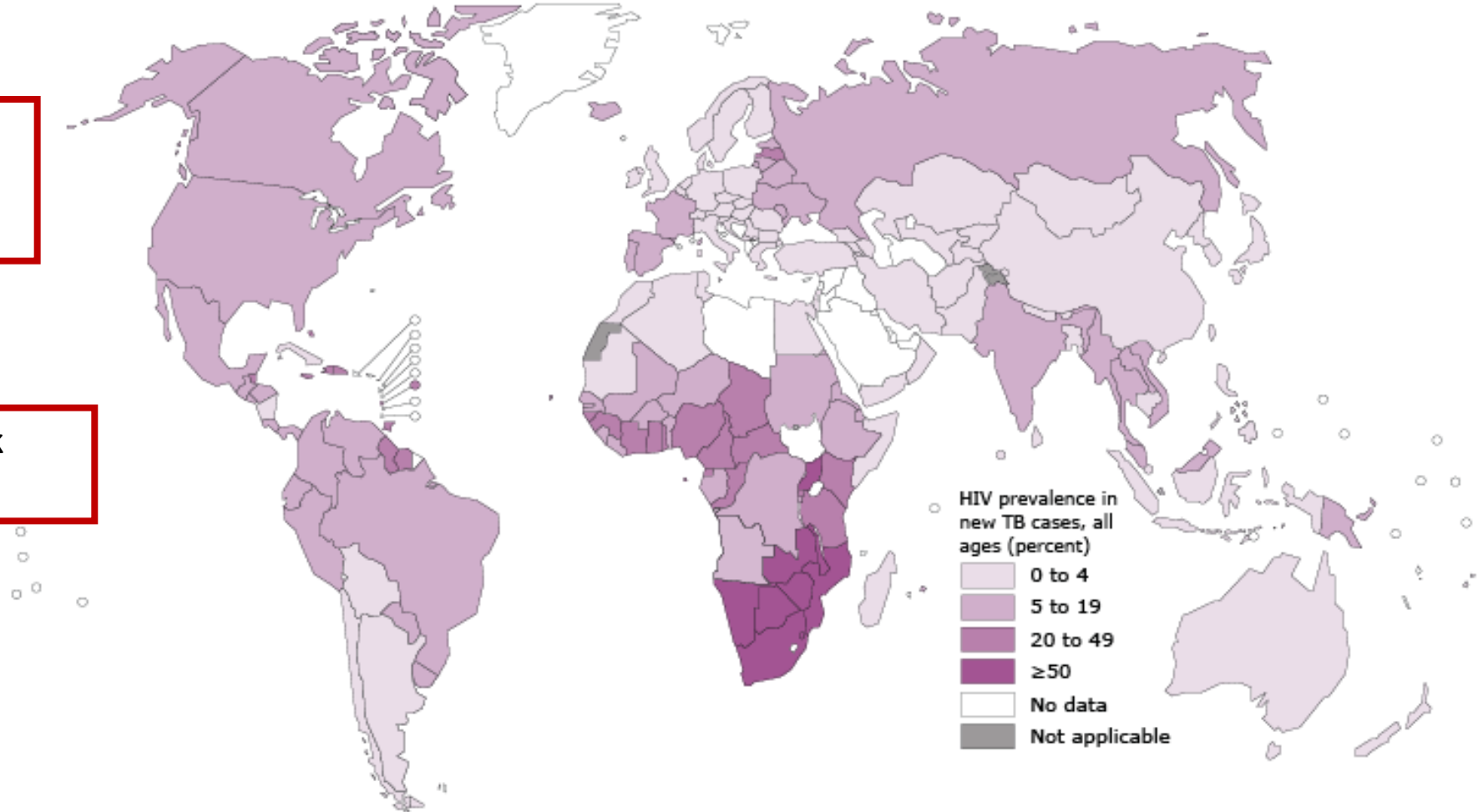
Bu hastada başka hangi tanı testleri yapılabilirdi?

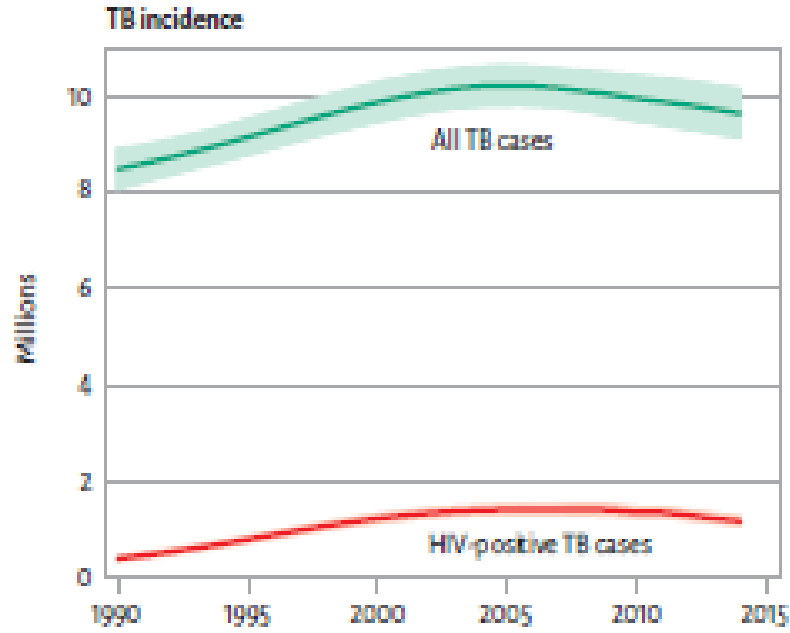
- Hastalığın epidemiyolojik özelliği var mı?**
- Klinik farklılıklar nelerdir?**
- Laboratuvar testlerinin, görüntülemenin ve histopatolojik değerlendirmenin tanıdaki yeri nedir?**

Tüberküloz ve HIV DSÖ-2014

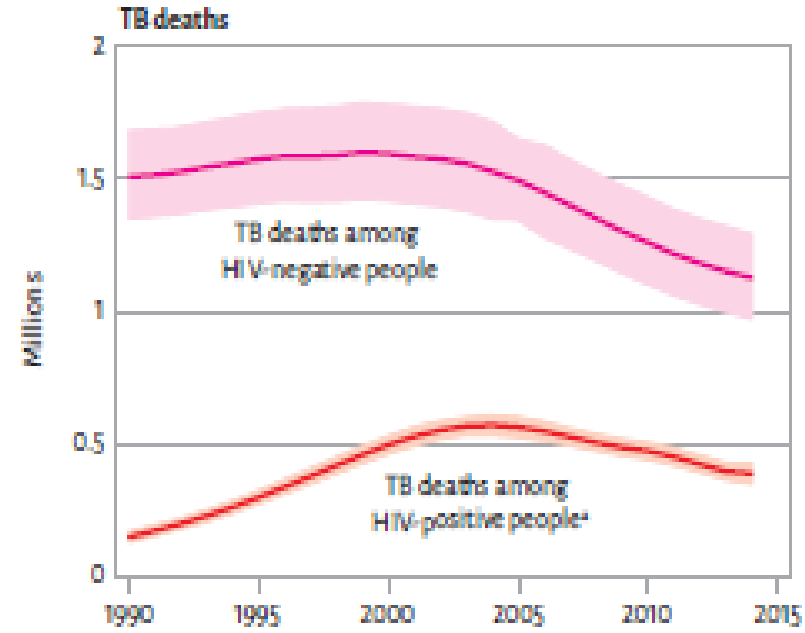
HIV(+) Tüberküloz
insidansı dünya
ortalaması 12/100 000

Afrika en yüksek
33/100 000





^a HIV-associated deaths are classified as HIV deaths according to ICD-10.



**2000-2014 arası 43 milyon kişi
tüberküloz tanısı almış
2000-2014 arası TB insidansında
kümülatif azalma %18**

- 2014 yılında 9.6 milyon yeni tüberküloz olgusu
- Bunlardan 1.2 milyonu (%12) HIV (+) ve 400 000'i kaybedilmiş

**2014 yılında HIV pozitiflerin en az 1/3'ü tüberküloz ile infekte
2015 yılında her ölen üç HIV/AIDS'ten biri tüberküloz nedeniyle ölmüş**

TB Hastalarında HIV Testi Yapılma Durumu ve HIV (+) TB Hasta Sayısı, 2009-2014

2013 tüberküloz hastalarının %49

2014 tüberküloz hastalarının %51

Yıl	Toplam TB Hastası	HIV Testi Yapılan	HIV (+) TB Hastası Sayı
2009	17.402	?	1
2010	16.551	581 (%3,5)	14 (%0,08)
2011	15.679	7.241 (%46,2)	29 (%0,18)
2012	14.691	8.646 (%58,9)	45 (%0,31)
2013	13.409	8.787 (%65,5)	32 (%0,24)
2014	13.378	9.344 (%69,8)	45 (%0,34)

04.03.2011 tarihinde 2011/14 sayılı “Tüberkülozlu hastalarda HIV tanı testi yapılması” konulu genelge yayımlanmıştır.

<http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/haberler/855-24-Mart-I>

<http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/etkinlikler/guncel-istatistikler/869-tb.html>

HIV İnfeksiyonunda Aktif Tüberküloz Riski

HIV/AIDS'te aktif tüberküloz gelişme riski yaklaşık olarak **20 ila 37 kat** artmakta

HIV infekte kişilerde latent tüberkülozun aktif tüberküloza progresyon gösterme oranı **%30** iken, normal popülasyonda bu oran **%10** civarında

HIV serokonversiyonu oluştuktan sonra, **ilk yıl** içinde **2 kat** artar

İmmun yetmezliğe bağlı olarak tüberkülozun aktifleşme riski **her yıl** yaklaşık **%10** artmakta

Clin Infect Dis 2010;50(Suppl.3):S201-7

Souza JM.Biomed Res Int. 2014;2014:294963

Lawn SD. Clin Dev Immunol. 2011;2011

Horsburgh CR Jr. N Engl J Med. 2011 Apr 14;364(15):1441-8

Klinik

Akciğer Tüberküloz

Plevral Tüberküloz

Miliyer Tüberküloz

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Genitoüriner Sistem Tüberkülozu

Kemik-Eklem Tüberkülozu

Deri Tüberküloz

Tüberküloz Perikardit

İntraabdominal Tüberküloz

Tüberküloz Lenfadeniti

Tüberküloz Lenfadeniti

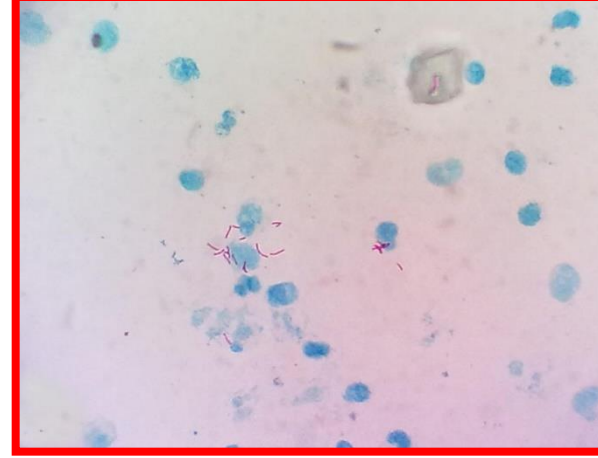
- **Tüberküloz HIV ile infekte hastalarda sıklıkla lenf nodu ve plevrayı tutar**
- **Ekstratorasik lenf nodları tutulumu %18-22**
 - **Sıklıkla servikal (%84) ve aksiller (%18)**
- **Ağrısız şişlik: 3 hafta ila 12 ay arasında ortaya çıkar**
- **Hastaların %10-35'inde muayenede hassasiyet**
- **Lenf nodu üzerinde endürasyon**
- **Fluktuasyon ve sinüs oluşumu:%4-11**
- **Birden fazla odakta yerleşim**

Jones BE. Am Rev Respir Dis:1993;148(5):1292

Shafer RW. Medicine. 1991;70(6):384

Çavuş SA. Tüberküloz Lenfadenit.2016:218

Tanısal Yaklaşım



**Farklı günlerde alınmış sabah
balgamı**

Yaymanın duyarlılığı %35-70

Tüberküloz-HIV koinfeksiyonunda yayma negatifliği %24-61

Tanısal Yaklaşım



- Kültür altın standart
- 4-8 haftada sonuçlanır

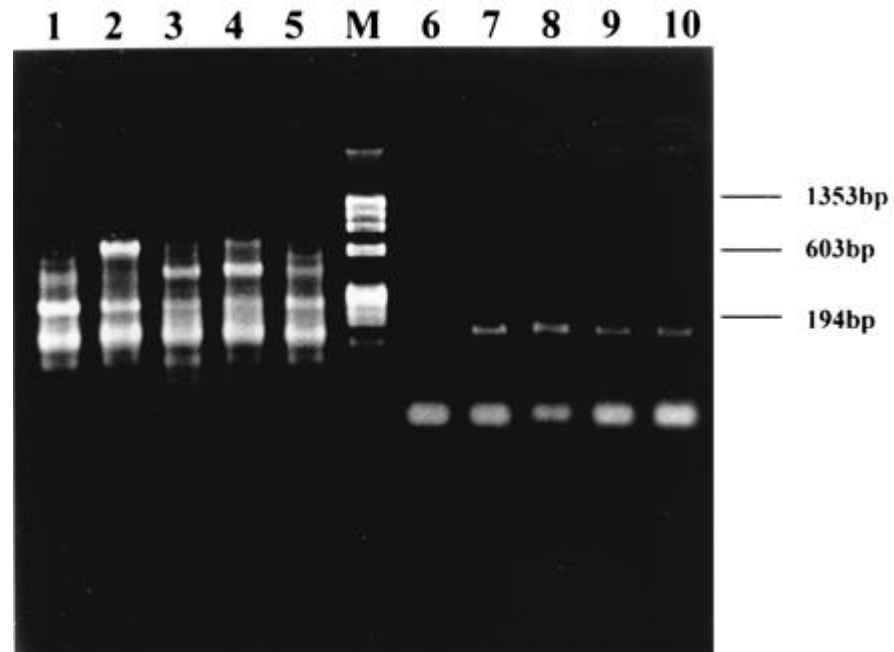
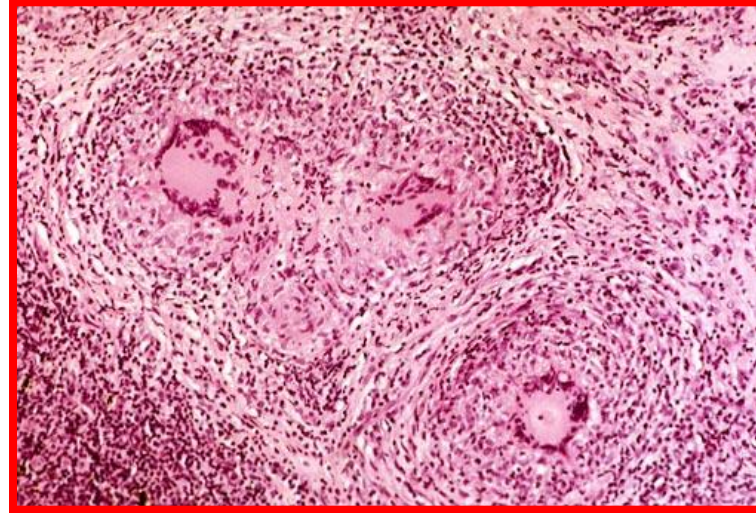
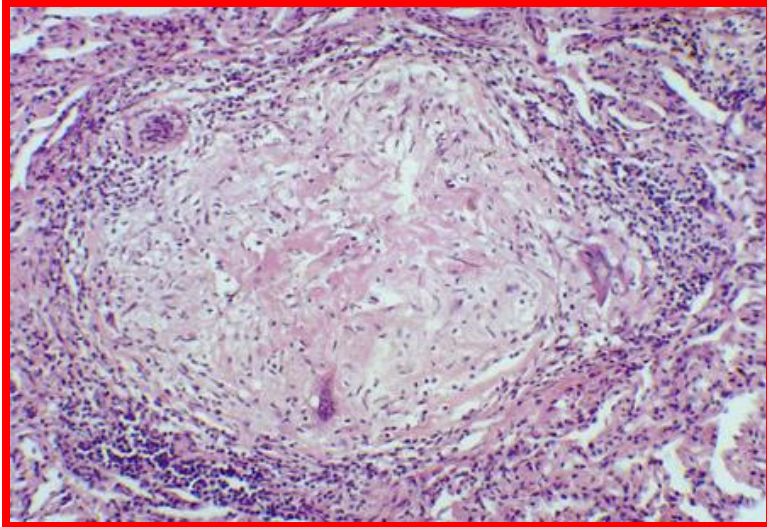
**Dissemine
tüberkülozda kan veya
balgam kültürü**

Kültürün duyarlılığı %19-96

Kültürün özgüllüğü %100

Rewata L, Acta Med Indones. 2009;41:57
Padmapriyadarsini C, J Med Res. 2011;134:850
Benito N, Eur Respir J 2012;39:730-45
Corbett EL, World Health Organ 2010;88:13

Tanısal Yaklaşım



Tanısal Yaklaşım

- Xpert MTB/RIF testi
- Nükleik asid amplifikasyon testi
- Rifampisin direnci-hızlı sonuç

- DSÖ- 2010 yılında-endemik bölgelerde
- 2011'de 550 000 test yapılmış
- 2014'te 4.8 milyon test yapılmış

- Pozitif yayma varlığında duyarlılığı yüksek
- Negatif yayma varlığında pozitiflik %70 civarında
- Ekstrapulmoner hastalıkta duyarlılık düşük

- İdrar Xpert MTB/RIF testi alternatif
- Özellikle $CD4 < 50/mm^3$ olan hastalarda balgam testi ile birlikte duyarlılık artmakta

Tüberküloz Lenfadenitte Tanısal Yaklaşım-I

- **ARB pozitifliğinin gösterilmesi-duyarlılığı düşük**
- **Lenf bezi kültürü**
- **PZR: Hızlı, spesifik ve duyarlı-Kültür negatifliği durumunda tanıyı destekler**
- **İİAB tanı amacıyla seçilmesi gereken ilk yöntem**
 - **Alınan örnek mikroskopi, kültür, sitoloji ve PZR ile incelenmeli**
 - **ARB pozitifliği %3-43**
 - **Kültür pozitifliği %70-85**

Tüberküloz Lenfadenitte Tanısal Yaklaşım-II

- **İİAB**
 - Nonspesifik lenfosit infiltrasyonu, kazeifikasyon göstermeyen granülomlar ya da kazeifiye nekrozla birlikte Langerhans tipi dev hücrelerin varlığı
- **Eksizyonel biyopsi**
 - İnvaziv işlem
 - Nekroz ve inflamasyonu daha iyi gösterir
- **Görüntüleme yöntemleri**
 - Akciğerde %10-40 tüberkülozu düşündüren bulgu vardır
 - US: lenf bezi çevresinde yumuşak doku ödemi, homojenite görülür

OLGU-SORULAR

Neden antiretroviral tedavi başlanmadı?

Hangi antiretroviral tedavi bu hastada tercih edilmelidir?

Tedavi Yaklaşımı

Nahid P, CID 2016: 1-49.

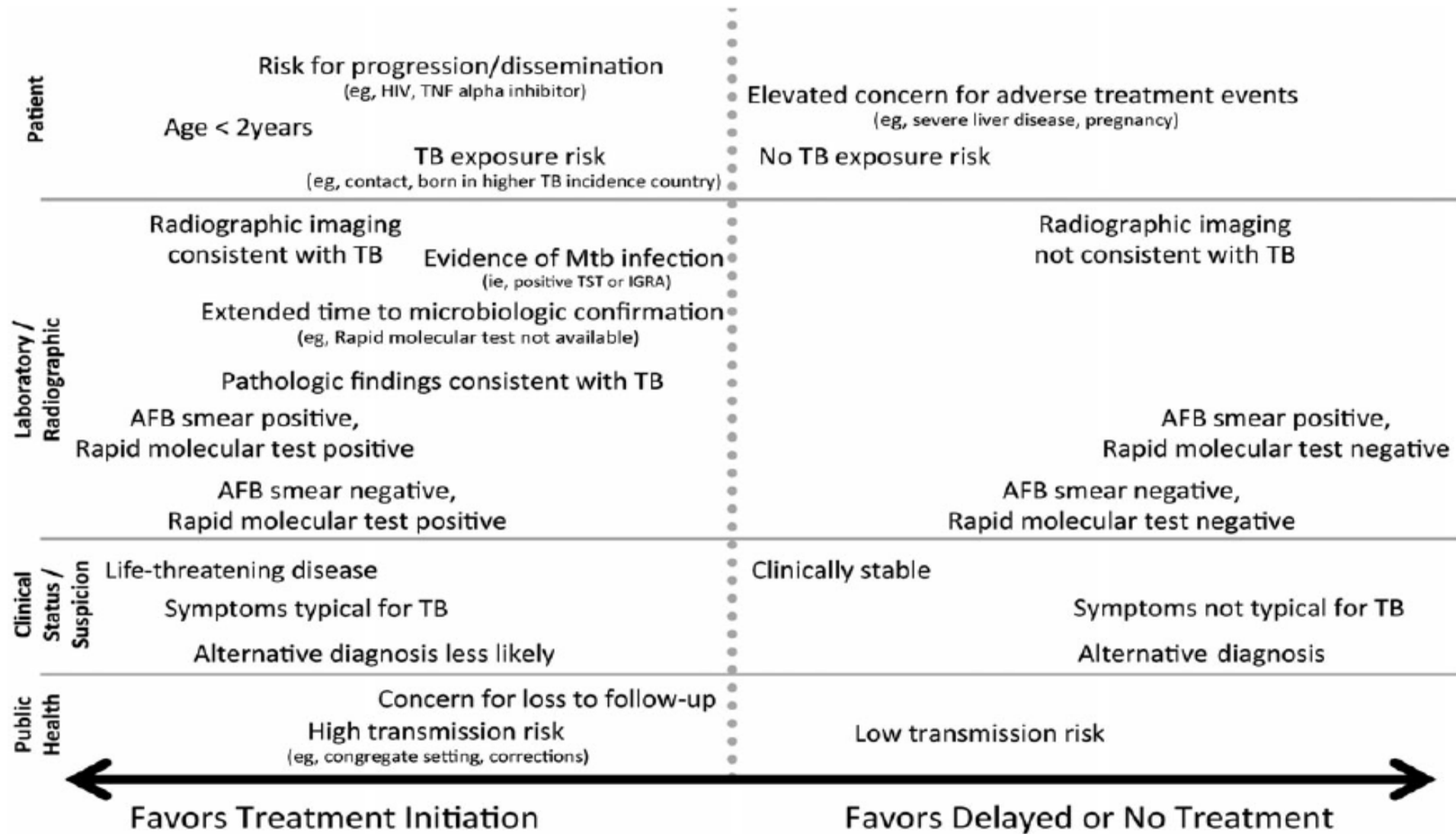


Figure 1. Factors to be considered in deciding to initiate treatment empirically for active tuberculosis (TB) (prior to microbiologic confirmation). Abbreviations: AFB, acid-fast bacilli; HIV, human immunodeficiency virus; IGRA, interferon- γ release assay; Mtb, *Mycobacterium tuberculosis*; TNF, tumor necrosis factor; TST, tuberculin skin test.

Birinci Kuşak İlaçlar

Table 3. Doses^a of Antitubercu

Drug	Preparation	Population	Daily	Once-Weekly	Twice-Weekly	Thrice-Weekly
First-line drugs						
Isoniazid	Tablets (50 mg, 100 mg, 300 mg); elixir (50 mg/5 mL); aqueous solution (100 mg/mL) for intravenous or intramuscular injection. Note: Pyridoxine (vitamin B6), 25–50 mg/day, is given with INH to all persons at risk of neuropathy (eg, pregnant women; breastfeeding infants; persons with HIV; patients with diabetes, alcoholism, malnutrition, or chronic renal failure; or patients with advanced age). For patients with peripheral neuropathy, experts recommend increasing pyridoxine dose to 100 mg/d.	Adults	5 mg/kg (typically 300 mg)	15 mg/kg (typically 900 mg)	15 mg/kg (typically 900 mg)	15 mg/kg (typically 900 mg)
		Children	10–15 mg/kg	...	20–30 mg/kg	... ^b
Rifampin	Capsule (150 mg, 300 mg). Powder may be suspended for oral administration. Aqueous solution for intravenous injection.	Adults ^c	10 mg/kg (typically 600 mg)	...	10 mg/kg (typically 600 mg)	10 mg/kg (typically 600 mg)
		Children	10–20 mg/kg	...	10–20 mg/kg	... ^b
Rifabutin	Capsule (150 mg)	Adults ^d	5 mg/kg (typically 300 mg)	...	Not recommended	Not recommended
		Children	Appropriate dosing for children is unknown. Estimated at 5 mg/kg.			
Rifapentine	Tablet (150 mg film coated)	Adults	10–20 mg/kg ^e		...	...
		Children	Active tuberculosis: for children ≥12 y of age, same dosing as for adults, administered once weekly. Rifapentine is not FDA-approved for treatment of active tuberculosis in children <12 y of age.			
Pyrazinamide	Tablet (500 mg scored)	Adults	See Table 10	...	See Table 10	See Table 10
		Children	35 (30–40) mg/kg	...	50 mg/kg	... ^b
Ethambutol	Tablet (100 mg; 400 mg)	Adults	See Table 11	...	See Table 11	See Table 11
		Children ^f	20 (15–25) mg/kg	...	50 mg/kg	... ^b

Second-line drugs

Cycloserine	Capsule (250 mg)	Adults ^g	10–15 mg/kg total (usually 250–500 mg once or twice daily)	There are inadequate data to support intermittent administration.
İkinci Kuşak İlaçlar				
Ethionamide	Tablet (250 mg)	Adults ^h	15–20 mg/kg total (usually 250–500 mg once or twice daily)	There are inadequate data to support intermittent administration.
		Children	15–20 mg/kg total (divided 1–2 times daily)	
Streptomycin	Aqueous solution (1 g vials) for IM or IV administration.	Adults	15 mg/kg daily. Some clinicians prefer 25 mg/kg 3 times weekly. Patients with decreased renal function may require the 15 mg/kg dose to be given only 3 times weekly to allow for drug clearance.	
		Children	15–20 mg/kg [427]	25–30 mg/kg ⁱ
Amikacin/ kanamycin	Aqueous solution (500 mg and 1 g vials) for IM or IV administration.	Adults	15 mg/kg daily. Some clinicians prefer 25 mg/kg 3 times weekly. Patients with decreased renal function, including older patients, may require the 15 mg/kg dose to be given only 3 times weekly to allow for drug clearance.	
		Children	15–20 mg/kg [427]	25–30 mg/kg ⁱ
Capreomycin	Aqueous solution (1 g vials) for IM or IV administration.	Adults	15 mg/kg daily. Some clinicians prefer 25 mg/kg 3 times weekly. Patients with decreased renal function, including older patients, may require the 15 mg/kg dose to be given only 3 times weekly to allow for drug clearance.	
		Children	15–20 mg/kg [427]	25–30 mg/kg ⁱ
Para-amino salicylic acid	Granules (4 g packets) can be mixed in and ingested with soft food (granules should not be chewed). Tablets (500 mg) are still available in some countries, but not in the United States. A solution for IV administration is available in Europe.	Adults	8–12 g total (usually 4000 mg 2–3 times daily)	There are inadequate data to support intermittent administration.
		Children	200–300 mg/kg total (usually divided 100 mg/kg given 2 to 3 times daily)	
Levofloxacin	Tablets (250 mg, 500 mg, 750 mg); aqueous solution (500 mg vials) for IV injection.	Adults	500–1000 mg daily	There are inadequate data to support intermittent administration.
		Children	The optimal dose is not known, but clinical data suggest 15–20 mg/kg [427]	
Moxifloxacin	Tablets (400 mg); aqueous solution (400 mg/250 mL) for IV injection	Adults	400 mg daily	There are inadequate data to support intermittent administration. ⁱ
		Children	The optimal dose is not known. Some experts use 10 mg/kg daily dosing, though lack of formulations makes such titration challenging. Aiming for serum concentrations of 3–5 µL/mL 2 h postdose is proposed by experts as a reasonable target.	

Tüberküloz-HIV/AIDS Koinfeksiyonuna Yaklaşım



- **CD4<50/mm³ ise anti tüberküloz tedaviyi başla ART iki hafta içinde başla**
- **CD4>50/mm³ ise anti tüberküloz tedaviyi başladıktan 8-12 hafta sonraya kadar ART ertelenebilir**

- **Birinci seçenek ART: Efavirenz+Tenofovir/Emtristabin
Raltegravir+Tenofovir/Emtristabin**
- **Alternatif:**
 - **Tenofovir/Emtristabin+PI/r: Rifabutin (150 mg) rifampisin yerine kullanılmalı**
 - **Tenofovir/Emtristabin+Dolutegravir (2x1): Rifampisinle kullanılabilir**

- **ART tedavisinin ivedilikle başlanması önemli**
- **8 haftayı geçirilmemesi önerilmekte**

NRTİ-Rifamisinler

- **Rifampisin standart dozda kullanılabilir**
- **Rifabutin standart dozda kullanılabilir**

NNRTİ-Rifamisinler

- **Rifampisin-Efavirenz**

- **Efavirenzli** tedavi **tercih edilmeli**
- Önceki çalışmalarda özellikle >60 kg kişilerde yüksek doz efavirenz önerisi varken son çalışmalarda standart dozda verilmesi önerilmekte

- **Rifabutin-Efavirenz**

- Rifabutin AUC ↓38%;
- **Rifabutin 450 mg/gün**

Boulle A. JAMA. Aug 6 2008;300(5):530-539.

Lopez-Cortes LF. Clinical pharmacokinetics. 2002;41(9):681-690

Cohen K. Antivir Ther. 2009;14(5):687-695.

Ramachandran G. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(3):863-868.

Proteaz İnhibitörleri-Rifamisinler

- **Rifampisin lopinovir** konsantrasyonunu etkilemekte, **yüksek doz ritonovir** kullanılabilir ancak hepatotoksik yan etki önemli
- Rifabutin lopinovir-ritonovir, atazanavir konsantrasyonlarına az etki etmekte
- Darunavir, fosamprenavir konsantrasyonlarına orta düzeyde etki etmekte
- **Rifabutin 150 mg**

Haas DW. J Acquir Immune Defic Syndr. Mar 1 2009;50(3):290-293.

Schmitt C. Archives of drug information. Mar 2009;2(1):8-16.

<http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf>.

http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf. 108.

Sekar V. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4440-4445.

Ford SL. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(2):534-538

İntegraz İnhibitörleri-Rifampisin

- Raltegravir serum konsantrasyonunu %40-61 azaltmakta
 - Raltegravir AUC ↓ 40%, Cmin ↓ 60%
- **Günde 2 kez 800 mg raltegravir** kullanımı uygun
- Günde 2 kez 400 mg raltegravir tedavisi ile ilgili çalışmalarda efavirenze alternatif kullanılabileceği bildirilmekte
- **Elvitegravir-cobisistat** ile rifampisin kullanımı **önerilmemektedir.**
- **Dolutegravir günde iki kez** kullanılabilir

Pham PA.J Antimicrob Chemother. 2011;66(2):235

Wenning LA. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(7):2852

Grinsztejn B. Infect Dis. 2014;14(6):459

http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm (Accessed on April 20, 2015)

Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Jan;62(1):21-7.

İntegraz İnhibitörleri-Rifabutin

- Raltegravir serum konsantrasyonunu önemli oranda etkilenmemekte
- **Raltegravir-rifabutin standart dozda kullanılabilir**
- **Dolutegravir** serum konsantrasyonunu önemli oranda etkilenmemekte-her **iki ilaçta standart dozda**
- **Elvitegravir** düzeyini düşürmekte-**Rifabutin 150 mg**

Brainard DM. J Clin Pharmacol. 2011 Jun;51(6):943-50

http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm

(Accessed on April 20, 2015)

Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Jan;62(1):21-7.

Özetlersek

	Rifampisin	Rifabutin
Efavirenz	Her iki ilaçta standart dozda	Rifabutin 450 mg/gün
Lopinovir/ritonavir	Çift doz Lopinovir/ritonavir (800 mg/200 mg: 12 saatte bir)	Rifabutin 150 mg/gün
Darunovir/ritonavir	Önerilmemekte	
Raltegravir	Raltegravir 2x800 mg	Her iki ilaçta standart dozda
Dolutegravir	Dolutegravir 2x50 mg	Her iki ilaçta standart dozda
Elvitegravir	Önerilmez	Rifabutin 150 mg/gün

IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

- HIV infekte hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immun sistemin restorasyonu ve vücudun tüberküloz basiline karşı yanıtının ortaya çıkması sonucu oluşan klinik bir durum
- Görülme oranı %8-40
- Sıklıkla ART başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar
- Prediktör faktörler
 - $CD4 < 50/mm^3$
 - Yüksek viral yük
 - Mevcut tüberküloz kliniğinin ciddiyeti
 - Antitüberküloz ve ART başlanması arasında 30 günden az zaman olması

HIV infekte bireyde IRIS'in İnfeksiyöz ve Noninfeksiyöz Nedenleri

İnfeksiyöz Nedenler	Noninfeksiyöz Nedenler
➤ <i>Mycobacteria</i> spp ➤ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ➤ <i>Mycobacterium avium</i> complex	❖ Romatolojik/Otoimmün Hastalıklar ❖ Romatoid artrit ❖ SLE ❖ Sarkoidoz
➤ CMV	❖ AIDS ilişkili lenfoma
➤ Herpes Virusler ➤ HZV ➤ HSV ➤ Herpes virus ilişkili Kaposi Sarkomu	❖ Gullain-Barre' Sendromu
➤ <i>Cryptococcus neoformans</i>	
➤ <i>Pneumocystis jirovecii</i>	
➤ <i>Histoplasmosis capsulatum</i>	
➤ Toxoplasmosis	
➤ HBV	
➤ HCV	
➤ Progressif multifokal lökoensefalopati	
➤ Parvovirus B19	
➤ <i>Strongyloides stercoralis</i> ve diğer paraziter hastalıklar	Murdoch DM, AIDS Res Ther. 2007 8;4:9

IRIS

- 196 hasta
- 260 fırsatçı infeksiyon
- **21 IRIS (%11)**
- Kaposi Sarkomu % 29 (12/41)
- **Tüberküloz % 16 (4/25)**
- Kriptokok % 14 (1/7)
- Mycobacterium avium complex % 10 (1/10)
- PCP % 4 (3/72)

IRIS

- 54 Kohort çalışması
- 13 103 ART başlanan hasta
- 1699 IRIS
- Ölüm %4.5
- CMV retinit: %37.7
- Kriptokok menenjit: %19.5 (ölüm: %20.8)
- **Tüberküloz: %15.7 (ölüm:%3.2)**
- Progressif multifokal lökoensefolapati: %16.7
- CD<50/mm³ ART başladığında IRIS riski artıyor

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 and the Literature Overview

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

Klaudija Viskovic¹ and Josip Begovac²

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 Cases and the Literature Overview

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

Klaudija Viskovic¹ and Josip Begovac²

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**

OLGU-SORULAR

Hastaya eş zamanlı neden trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi de başlandı?

Diğer Fırsatçı Enfeksiyonlar-Profilaksi

- ❖ CD4 hücre sayısı ne olursa olsun HIV-Tüberküloz hastalarında kotrimoksazol profilaksisi önerilmekte
- ❖ Gelişmiş ülkelerde CD4<200 mm³ ise profilaksi önerilmekte

- HIV-Tüberküloz hastalarında mortalite yüksek
- İmmünosüpresyon ve HIV ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar etkili
- Kotrimoksazol mortalite ve morbiditeyi azaltmakta

Nahid P, CID 2016: 1-49

WHO, 2014

Masur H, CID:1308-11

Suthar AB, Bull World Health Organ, 2012:128-38

OLGU-DEVAM

- Hasta tedavisinin ikinci haftasında taburcu edildi.
- Tüberküloz tedavisinin birinci ayında hastaya tenofovir-emtristabin 1x1 tb ve dolutegravir 2x50 mg başlandı.
- Takiplerinde sorun olmadı
- Hastanın tüberküloz lenfadenit tedavisi 6 aya tamamlandı

HIV-Tüberküloz Koinfeksiyonunda Tedavi Süreleri

- Akciğer tüberkülozu: 6 ay
- Akciğer tüberkülozu-kültür pozitifliğinin 8 haftaya kadar devam etmesi: 9 ay
- Tüberküloz menenjit ve dissemine infeksiyon:9-12 ay
- Kemik- eklem tüberkülozu: 9 ay
- Diğer ektrapulmoner tutulumlar:6-9 ay

Rekürren Tüberküloz

Tedavi bitiminden sonra relaps ya da reinfeksiyon şeklinde karşımıza çıkar

➤ Relaps:

- İntermittent rejim kullanan hastalarda
- Düşük plazma ilaç konsantrasyonunda
- Rifampisin direncinde ortaya çıkar
- CD4 hücre sayısı $<100/\text{mm}^3$

➤ Reinfeksiyon

- Yeni bir *M. tuberculosis* suşu ile inefeksiyon gelişmesi
- Tüberküloz hızı yüksek ülkelerde