

TÜBERKÜLOZ OLGUSUNUN TEDAVİ YÖNETİMİ (AKCİĞER)

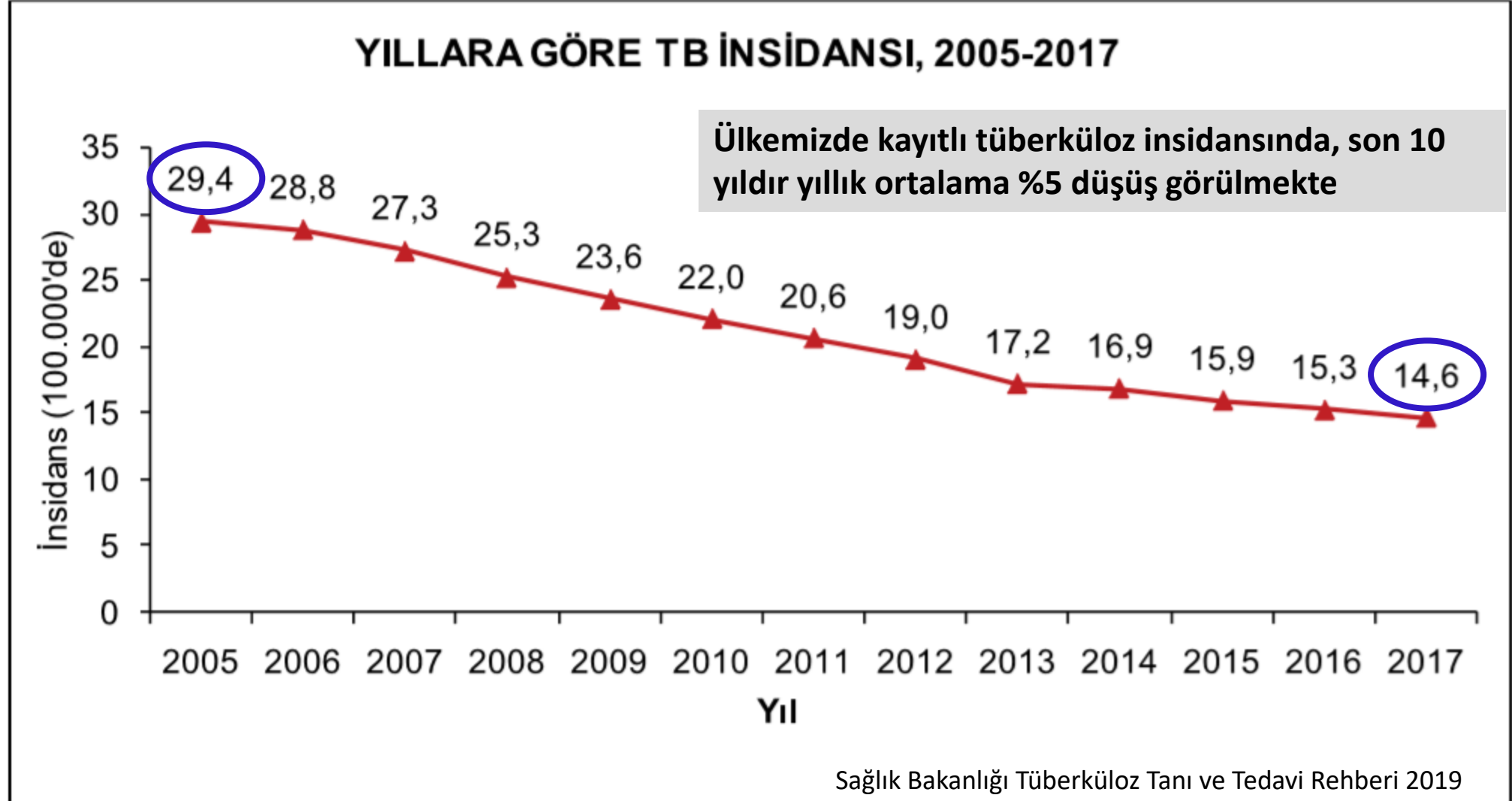
PROF. DR. NURİYE TAŞDELEN FİŞGIN

DSÖ Bölgelerine Göre Tahmini İnsidans ve Mortalite Hızları, 2017 (DSÖ Küresel Tüberküloz Raporu 2018)

BÖLGE	Tahmini İnsidans (100.000'de)	Tahmini Mortalite (100.000'de)
Afrika Bölgesi	237	63,0
Güney Doğu Asya Bölgesi	226	33,4
Doğu Akdeniz Bölgesi	113	13,43
Batı Pasifik Bölgesi	94	5,16
Avrupa Bölgesi	30	3,14
* TÜRKİYE	17	0,53
Amerika Bölgesi	28	2,4
DÜNYA GENELİ	133	21,0

*Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

Türkiye’de Yıllara Göre Kayıtlı TB İnsidansı (100.000 nüfusta), 2005-2017



Türkiye’de Yıllara Göre Kayıtlı TB İnsidansı

2017 yılında TB tanısı alan toplam hasta sayısı 12.046

- ☐ %92,2’si yeni olgular
- ☐ %7,8 önceden tedavi görmüş olgular
- ☐ Kadınlar %42,3
- ☐ Erkekler %57,7

Akciğer tüberkülozu	7.968	%66,1
Akciğer dışı tüberküloz	4.078	%33,9

- Son 15 yıldır temaslı muayenesinde artış var
- 2017 yılında hasta başına 9,9 temaslı muayenesi yapılmış
- Tüberküloz koruyucu ilaç tedavisi daha yüksek oranda ve kalitede uygulanmakta
- 2017 yılında TB’li hasta başına 2,7 kişiye koruyucu tedavi verilmiş

TB Hastalarında HIV Testi Yapılma Durumu ve HIV (+) TB Hasta Sayısı, 2009-2017

YIL	Toplam TB Hastası	HIV Testi Yapılan		HIV (+) TB Hastası	
		Sayı	%*	Sayı	%*
2009	17.402	?	-	1	0,0
2010	16.551	581	3,5	14	0,1
2011	15.679	7.241	46,2	29	0,2
2012	14.691	8.646	58,9	45	0,3
2013	13.409	8.787	65,5	32	0,2
2014	13.378	9.344	69,8	45	0,3
2015	12.772	8.906	69,7	61	0,5
2016	12.417	8.704	70,1	60	0,5
2017	12.046	8.577	71,2	68	0,6

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

Tüberküloz İnfeksiyonunun Tüberküloz Hastalığına Dönüşmesini Artıran Durumlar-I

Tüberküloz maruziyetine göre	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı
Bulaştırıcı bir TB hastasıyla yakın temas	16-46
Yüksek prevalanslı yerden yeni göçle gelmek	15
Akciğer grafisinde fibronodüler lezyonlar	6-19

Tüberküloz İnfeksiyonunun Tüberküloz Hastalığına Dönüşmesini Artıran Durumlar-II

Yüksek Risk	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı
HIV infeksiyonu olan kişiler	50-110
0-2 yaşındaki temaslılar	>10
TNF- α inhibitörü tedavisi	10
Hemodiyaliz yapılan KBY'si olan kişiler	8
Organ transplantasyonu yapılan hastalar	70-300
Kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar	20
Son iki yılda gelişen yeni TB infeksiyonu	15

Tüberküloz İnfeksiyonunun Tüberküloz Hastalığına Dönüşmesini Artıran Durumlar-III

Orta-Düşük Risk	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı
3-5 ve 10-15 yaş gruplarındaki temaslılar	>3
Silikoz	1.4-30
Bir aydan uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi (prednizalon ≥ 15 mg)	3-8
İdeal vücut ağırlığının %10 daha zayıf olanlar (Vücut kitle indeksi ≤ 20)	2-3
Alkol kullanım bozukluğu	3-4
Diyabetes mellitus	1.5-5
Günde bir paket sigara içme	1.8-3.5
İnhale glukokortikoid tedavisi	3.5



Bulaş

- Konuşma ile **0-210** partikül
- Öksürme ile **0-3.500** partikül
- Hapşırma ile **4.500-1.000.000** partikül çıkarılır

TB hastasının çıkardığı 1-5 mikron büyüklüğünde olan ve 1-3 canlı basil içeren taneciklerin (damlacık çekirdeği) solunmasıyla olur

Standart ısı ve nemde damlacık çekirdeğindeki TB basillerinin;
%60-70'i üç saat, %48-66'sı altı saat, %28-32'si dokuz saat canlı kalabilir

Duguid J. Expulsion of pathogenic organisms from the respiratory tract. Br Med J 1946;1:245

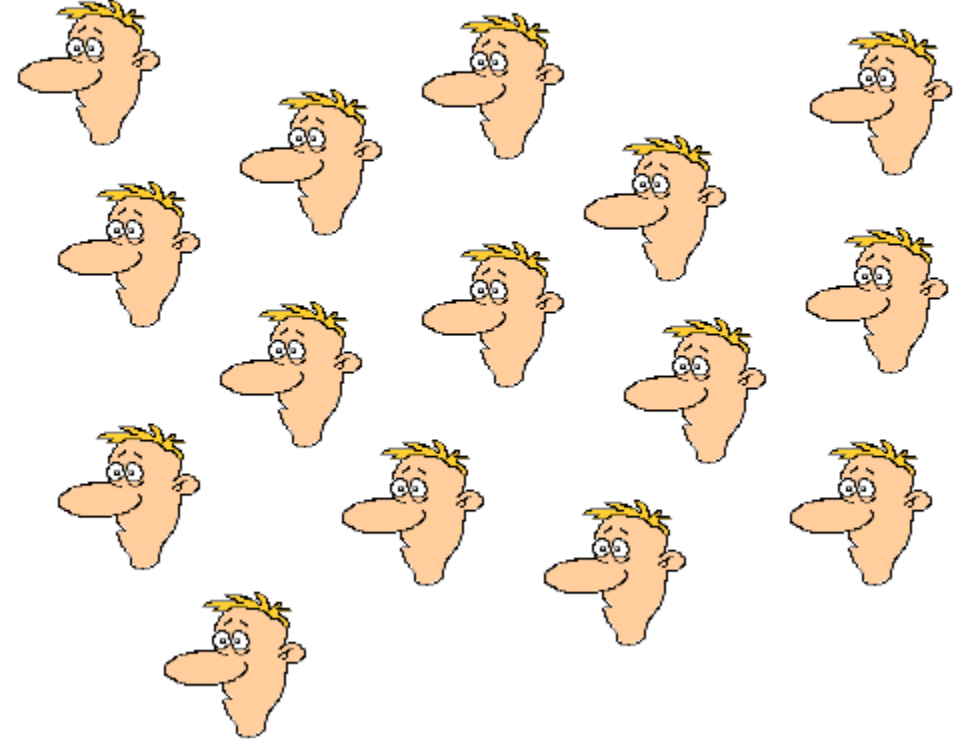
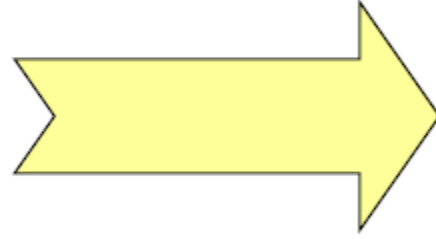
Riley RL, O'Grady F. Airborne infection: transmission and control. New York: Macmillan, 1961

Loudan RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. Am Rev Respir Dis. 1967:95

Tedavi olmayan bir tüberküloz hastası her yıl yaklaşık 10-15 kişiyi infekte eder

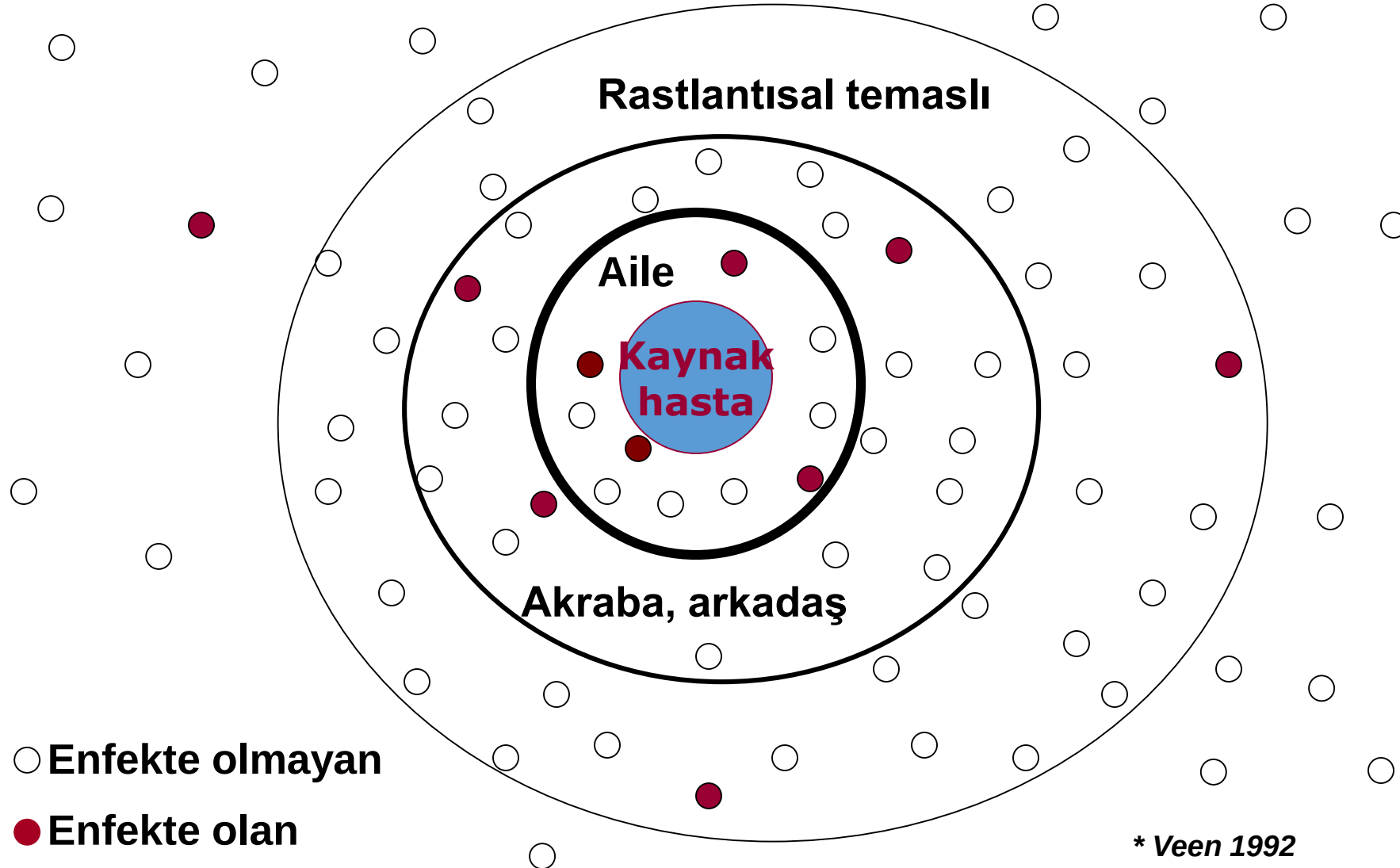


TB hastası



TEMAS YAKINLIĞINA GÖRE BULAŞMA

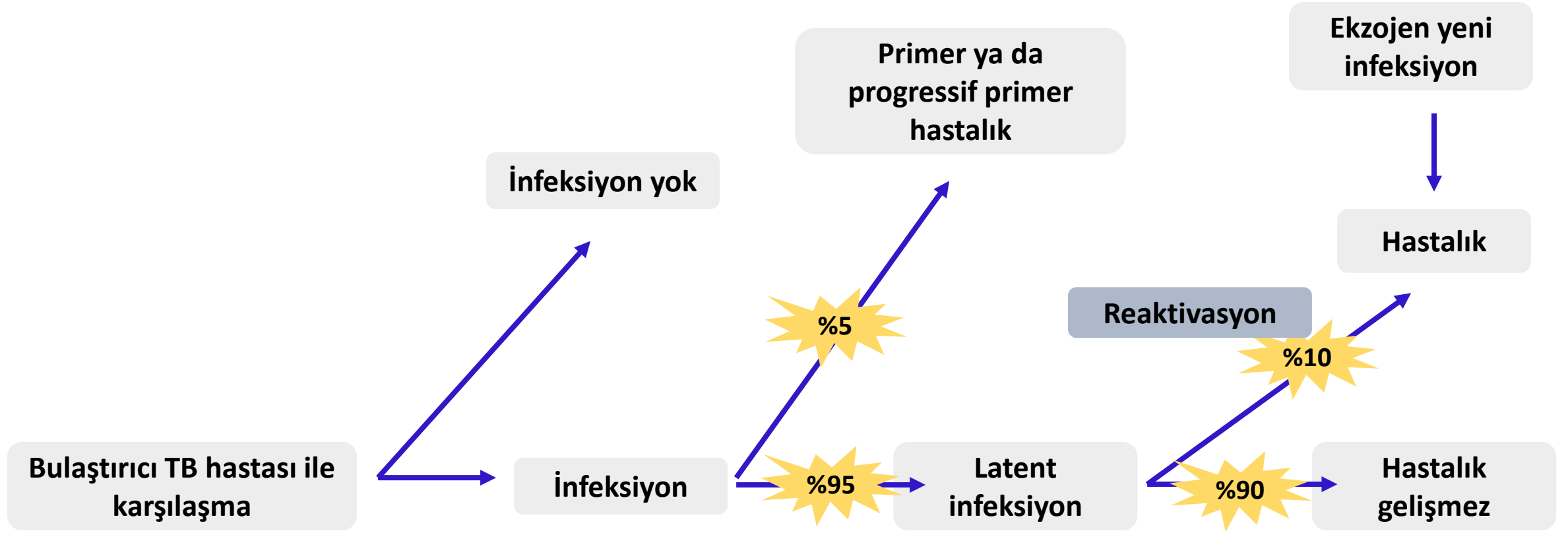
Suya düşen taş prensibi*



Bulaştırıcılığın Yüksek Olduğu Durumlar

- Akciğer, bronş, larinks tüberkülozu
- Yayma pozitif hasta
- Akciğerde kavite varlığı
- Öksürük, aksırık ve bunlara yol açan işlemler (bronkoskopi, endotrakeal entübasyon)
- Yetersiz tedavi alan hasta
- Dirençli basil ile infekte hasta

TB İnfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi



Klinik

Ateş olan hastalar
genellikle ARB pozitif ve
kaviteli hastalar

Başlangıçta düşük dereceli
ateş, ilerleyen hastalıkta
artar

Ateş

Gece terlemesi %50

Kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik

Gençlerde yaşlılara
göre daha sık

Klinik



Öksürük

- Sık
- 2 haftadan uzun sürerse önce tüberküloz düşün
- Başlangıçta nonprodüktif, kazeifikasyon nekrozunun gelişmesi ile kazeöz bölgenin likefaksiyonu ile prodüktif nitelik kazanır
- Endobronşiyal tüberkülozda öksürük havlar şeklinde

Klinik

Balgam

- Başlangıçta mukoid, zamanla sarı-yeşil
- Hemoptizi kazeöz materyalin atılması sırasında ya da endobronşiyal bir erozyon nedeniyle olur-genellikle yayma pozitif

Nefes darlığı

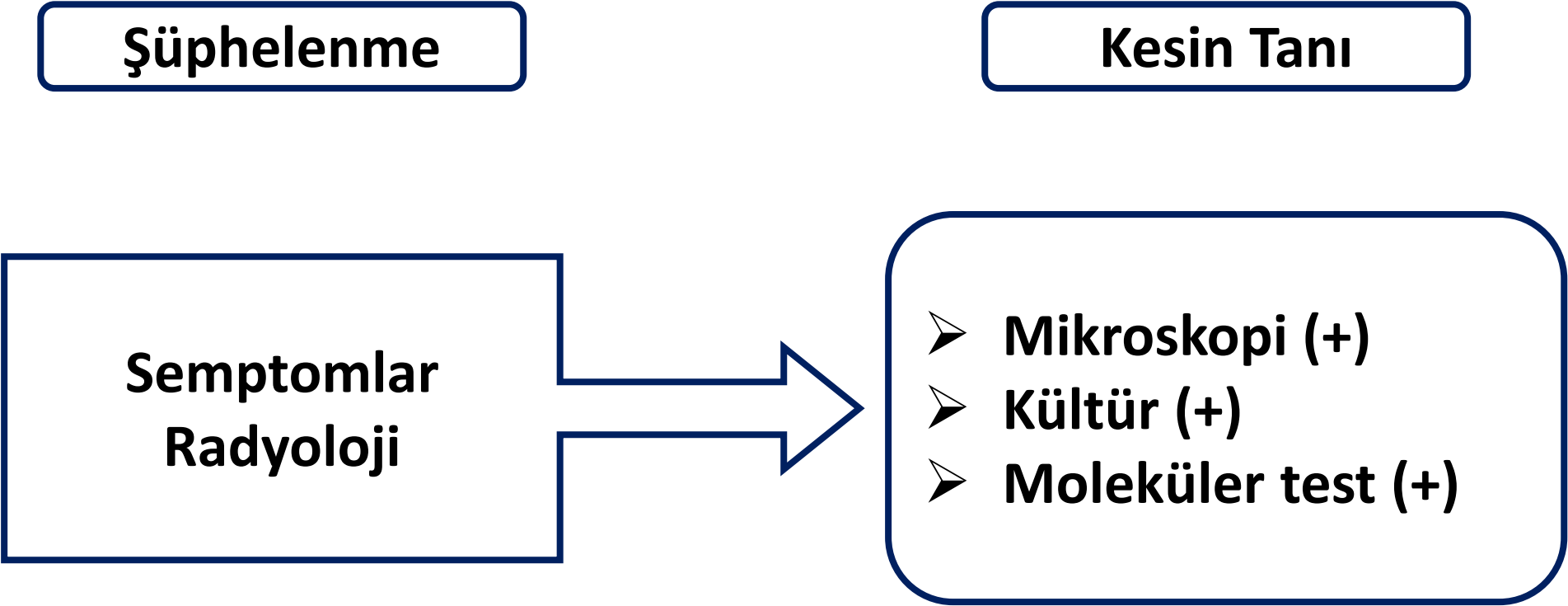
- ❑ Geç dönemde ortaya çıkar
- ❑ Yaygın parankim tutulumunun göstergesi

Tüberküloz Tanısı

Şüphelenme

Kesin Tanı

**Semptomlar
Radyoloji**

- 
- **Mikroskopi (+)**
 - **Kültür (+)**
 - **Moleküler test (+)**

Tüberküloz Tanısı-Semptomlar

Solunum Sistemi Bulguları

- Öksürük
- Balgam çıkarma
- Hemoptizi
- Göğüs ağrısı
- Sırt-yan ağrısı
- Nefes darlığı
- Ses kısıklığı

Sistemik Bulgular

- ☐ Ateş (intermittan)
- ☐ Gece terlemesi
- ☐ İştahsızlık, kilo kaybı
- ☐ Halsizlik, yorgunluk

Akciğer dışı organ tüberkülozu

Hastalığın olduğu organa özgün bulgular vardır
(lenf bezi büyümesi, idrarda kan görülmesi, eklemlerde şişlik)

*2-3 haftadan uzun süren öksürük şikayeti olan ve akciğer bulguları
antibiyotik tedavisi ile düzelmeyen hastalarda tüberküloz araştırılmalı*

Tüberküloz Tanısı-Radyoloji

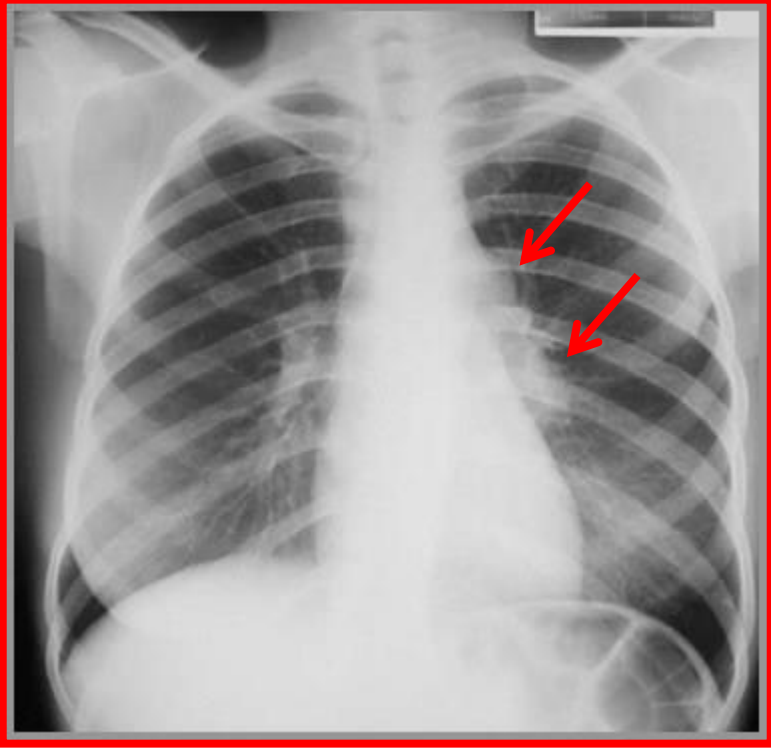


Kavitasyon

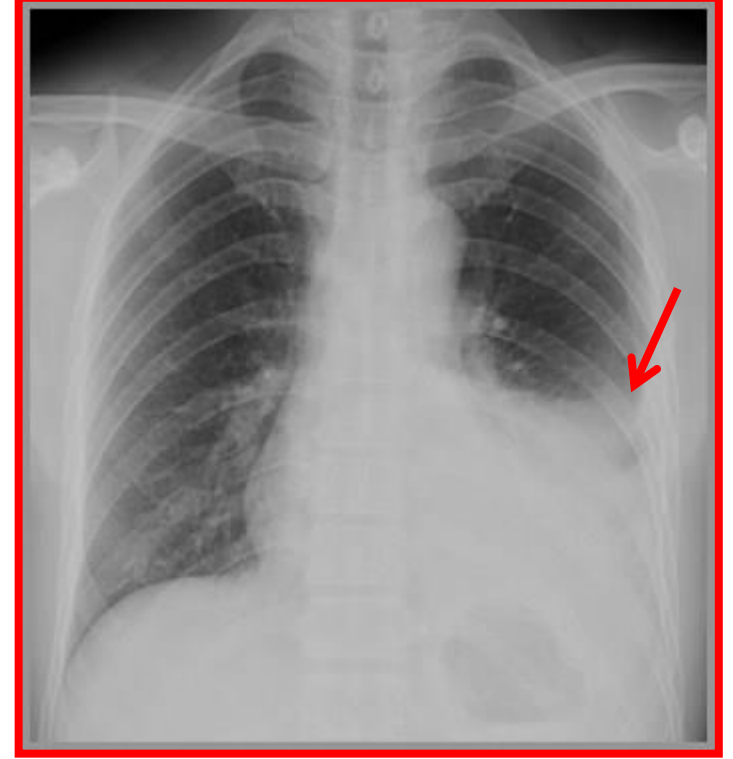


Figure 14-7: Chest radiograph demonstrating cavitary upper lobe infiltrates that are typical of reactivation or post-primary tuberculosis. The white arrows point to the cavitary lesions.

Tüberküloz Tanısı-Radyoloji

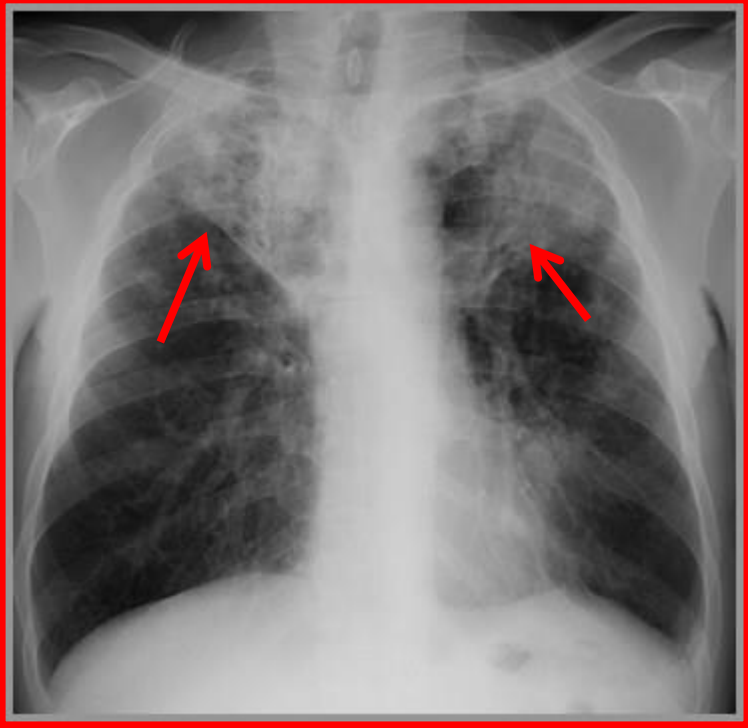


Primer tüberküloz: Tek taraflı hiler ve mediastinal LAP

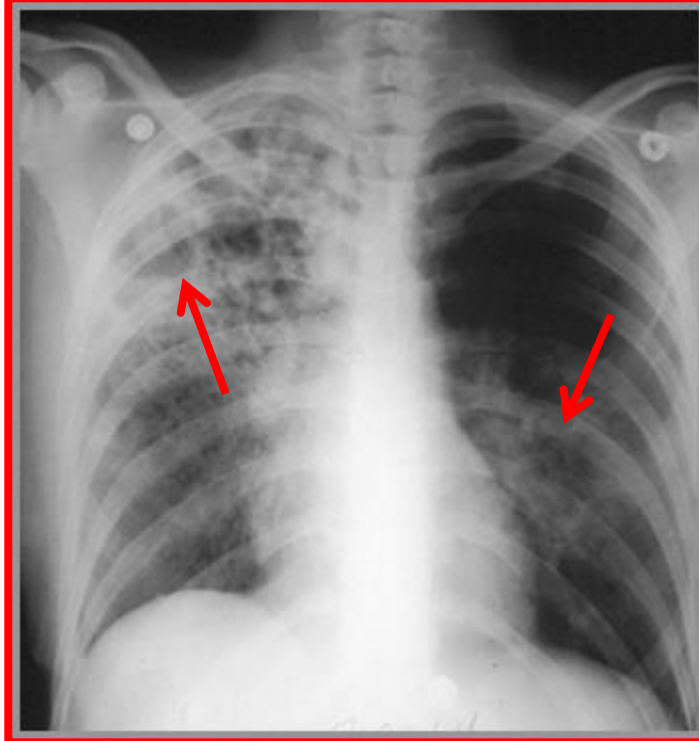


Primer tüberküloz: Sol plevral effüzyon

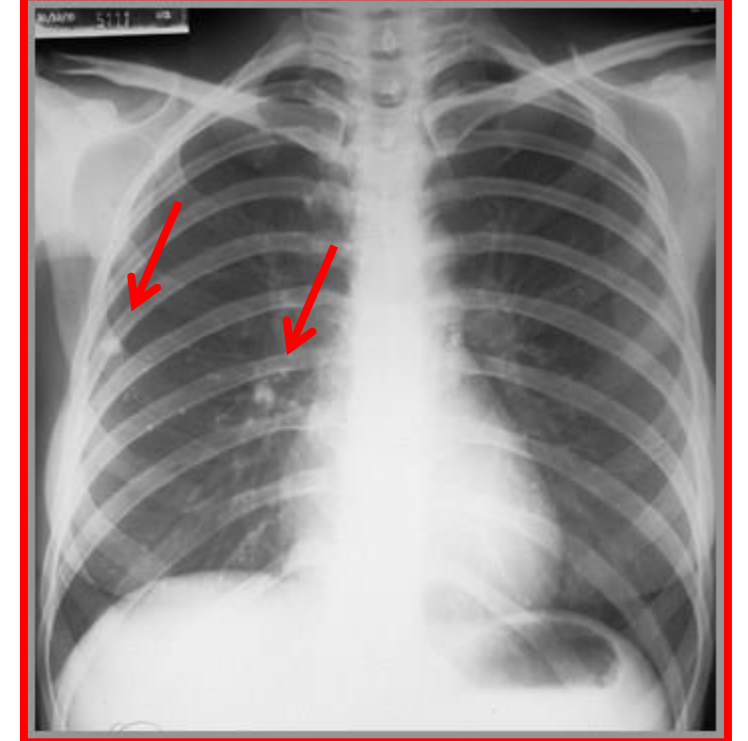
Tüberküloz Tanısı-Radyoloji



**Post primer: Bilateral üst
lobta kavite**



**Post primer: Transbronşial
yayılım ve kavitel lezyon**



**Kalsifiye hiler lenf nodu
ve periferel granülom**

Tüberküloz Tanısı-Bakteriyoloji

Tüberkülozda bakteriyolojik tanı esas

İncelenebilecek Örnekler: Balgam, indüklenmiş balgam, açlık mide suyu, bronkoskopik aspirasyon sıvısı, BOS, plevral mayi, idrar, eklem sıvısı, biyopsi materyali vb.

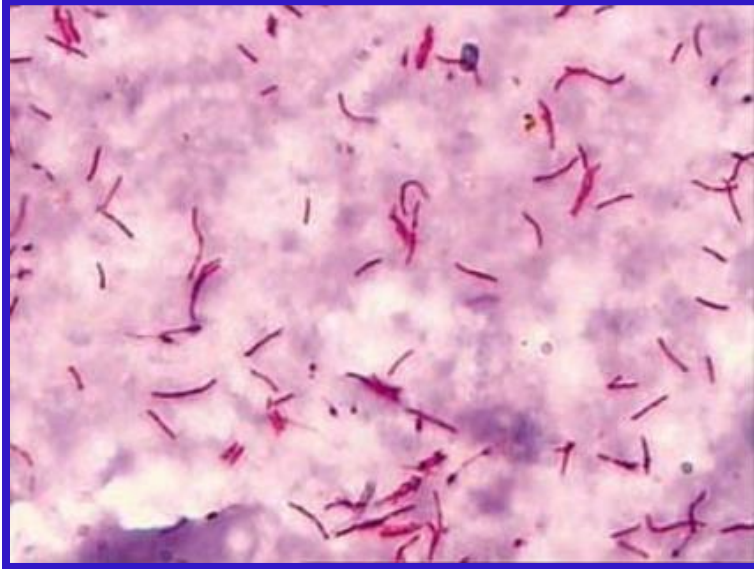
Mikroskopi: Arka arkaya 3 ayrı günde çıkarılmış sabah balgamında, Ziehl-Neelsen boyama ile ARB incelemesi

Kültür: Mikroskopisi yapılan materyalin Löwenstein-Jensen katı ve/veya otomatize sıvı besiyerine ekilmesi

İlaç duyarlılık testi: Üremiş kültürde, tedavide kullanılan antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının araştırılması

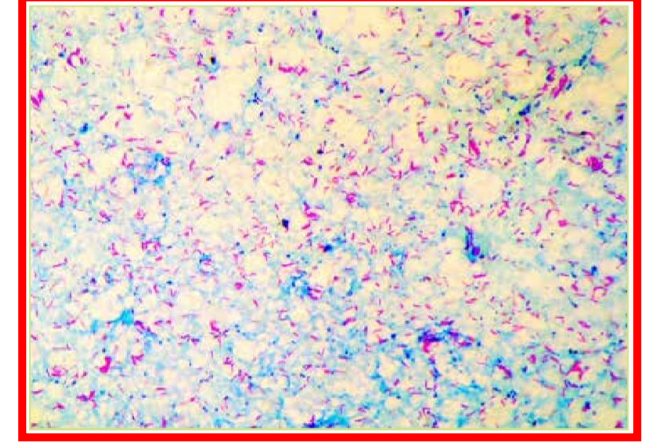
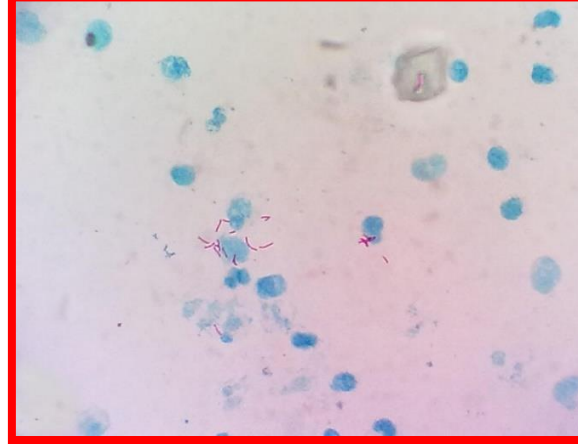
Tanısal Yaklaşım

Akciğer tüberkülozunun kesin tanısı bakteriyolojik, bazı durumlarda histopatolojik yöntemlerle konur



2016 yılında DSÖ bildirilen akciğer tüberküloz olgularının sadece %57'si bakteriyolojik tanı konulan olgular

Tanısal Yaklaşım



Farklı günlerde alınmış sabah balgamu

Yaymanın duyarlılığı %35-70

Tanısal Yaklaşım



- Kültür altın standart
- 4-8 haftada sonuçlanır

Kültürün duyarlılığı %19-96

Kültürün özgüllüğü %100

Dissemine tüberkülozda kan veya balgam kültürü

Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
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

- Xpert MTB/RIF testi
- Nükleik asid amplifikasyon testi
- Rifampisin direnci-hızlı sonuç (2 saat)

- DSÖ- 2010 yılından itibaren-endemik bölgelerde önermekte
- 2013 yılından beri de çocuklarda ve ekstrapulmoner tüberkülozda da öneri var

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

Nahid P. Proc Am Thorac Soc 2006;3:103-110

Lawn SD, BMC Medicine 2013;11:253

Lawn SD, J Acquir Immune Defic Syndr 2012;60:289

http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Tüberkülin Deri Testi

- *M. tuberculosis* ile önceki karşılaşmayı, tüberküloz antijenlerine karşı tip IV (gecikmiş tip) aşırı duyarlılık cevabı değerlendirilir
 - Latent tüberküloz tanısı için kullanılır
 - TDT'nin pozitif hale gelmesi için, basil ile karşılaştıktan sonra 2-12 haftalık bir dönem geçmeli
- TDT testinin pozitif olması kişinin basili aldığını (infekte olduğunu) gösterir
 - Kesin hastalığı göstermez



Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi

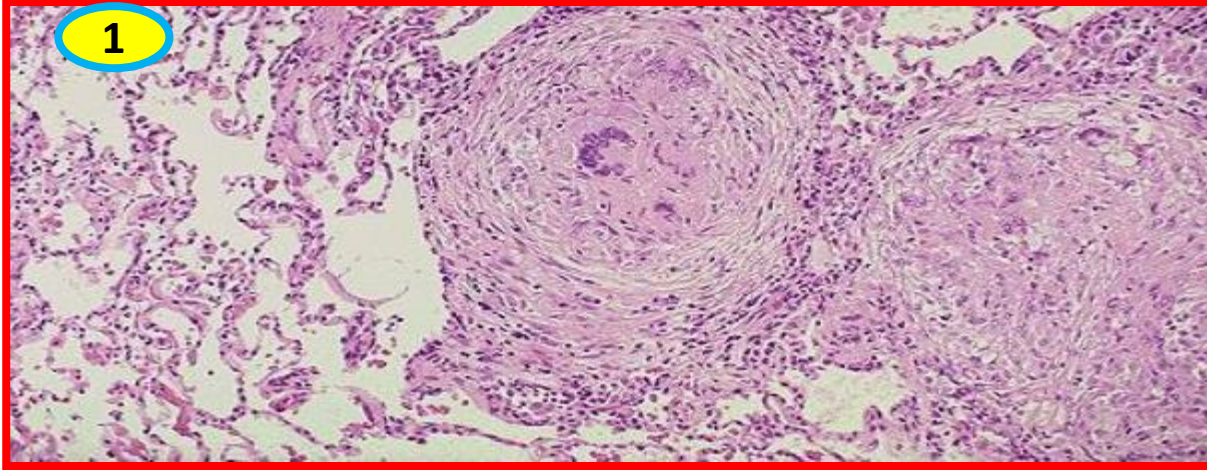
BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	BCG'ye ya da *TDM'lere bağlı olabilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-9 mm	TDM'lere bağlı olabilir
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
✓ <i>Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.</i>	

*TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri

İnterferon Gama Salınım Testleri

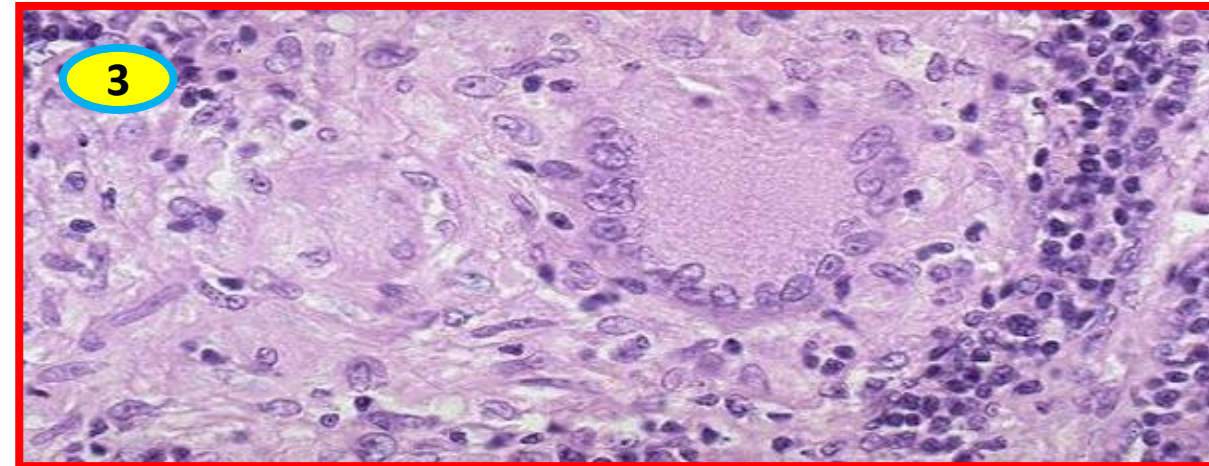
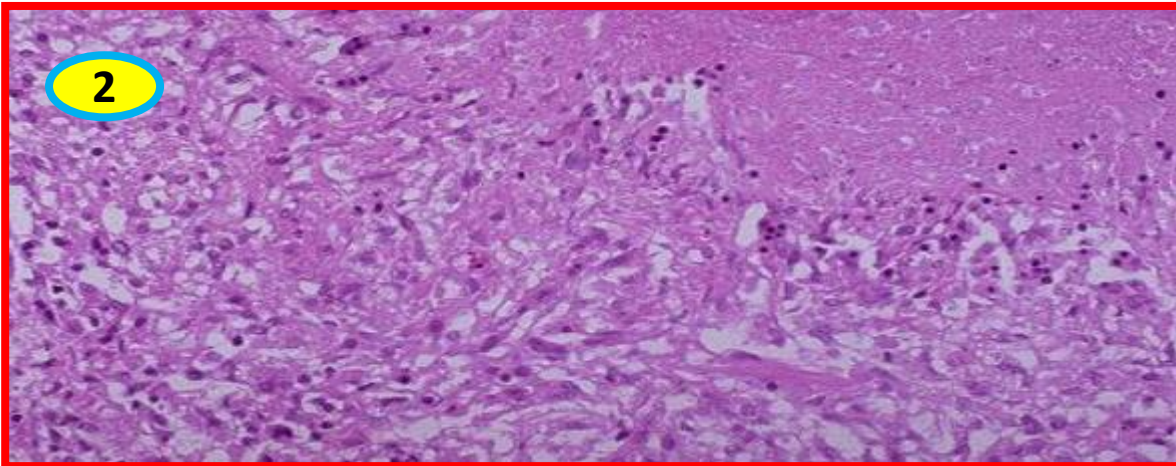
- İki T hücre temelli test
- Bu testler önceden duyarlılaşmış lenfositlerin *M. tuberculosis*'e spesifik ESAT-6 (early secretory antigenic target protein 6) ve CFP-10 (culture filtrat protein) proteinlerine cevaben IFN-gama yapımını kantitatif olarak ölçmekte
- ELISA temelli QuantiFERON-TB Gold (2007'de onay alan in tube testi günümüzde kullanılan)
- Bir enzim bağlı immunospot test (ELISpot) olan T SPOT-TB test

Tanısal Yaklaşım-Histopatoloji



Tüberkülozun patolojik görünümü

1. Granülom
2. Granülom merkezinde kazeifikasyon nekrozu
3. Dev hücre ve lenfositler



Birinci Seçenek İlaçlar

- İzonyazid (H)
- Rifampisin (R)
- Pirazinamid (Z)
- Etambutol (E)
- Streptomisin (S)

Tedavi

İlaç Tedavisinin İlkeleri

1. Kısa süreli standart tedavi rejimleri seçilmeli
 2. İlaçlar doğrudan gözetimli tedavi (DGT) ile düzenli kullanılmalı
 3. İlaçlar yeterli süre kullanılmalı
- Düzenli bir tedavi ile %95-99 iyileşme sağlanır
 - Tedavi başladıktan 15-20 gün sonra bulaştıricılık ortadan kalkar



Tedavi

TB ilaçlarının birlikte ve yeterli süre kullanımı

- TB basilleri hızla öldürülür (**erken bakterisidal aktivite**), böylece hastalık şiddeti hafifletilir, ölüm önlenir ve *M. tuberculosis* bulaşması durdurulur
- Tedaviyi tamamladıktan sonra yaşamını sürdüren basillerin temizlenmesi ile kalıcı iyilik (nüksün önlenmesi) sağlanır (**sterilize edici aktivite**)
- Tedavi sırasında ilaç direnci gelişimi önlenir (**direnç gelişimini önleyici aktivite**)

- Erken bakterisidal aktivite: H
- Sterilize edici etki: R>Z
- İlaç direncini önleme: H>R

Tedavi Yaklaşımı

Table 2. Drug Regimens for Microbiologically Confirmed Pulmonary Tuberculosis Caused by Drug-Susceptible Organisms

Regimen	Intensive Phase		Continuation Phase		Range of Total Doses	Comments ^{c,d}	Regimen Effectiveness
	Drug ^a	Interval and Dose ^b (Minimum Duration)	Drugs	Interval and Dose ^{b,c} (Minimum Duration)			
1	INH RIF PZA EMB	7 d/wk for 56 doses (8 wk), or 5 d/wk for 40 doses (8 wk)	INH RIF	7 d/wk for 126 doses (18 wk), or 5 d/wk for 90 doses (18 wk)	182–130	This is the preferred regimen for patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.	 Greater Lesser
2	INH RIF PZA EMB	7 d/wk for 56 doses (8 wk), or 5 d/wk for 40 doses (8 wk)	INH RIF	3 times weekly for 54 doses (18 wk)	110–94	Preferred alternative regimen in situations in which more frequent DOT during continuation phase is difficult to achieve.	
3	INH RIF PZA EMB	3 times weekly for 24 doses (8 wk)	INH RIF	3 times weekly for 54 doses (18 wk)	78	Use regimen with caution in patients with HIV and/or cavitary disease. Missed doses can lead to treatment failure, relapse, and acquired drug resistance.	
4	INH RIF PZA EMB	7 d/wk for 14 doses then twice weekly for 12 doses ^e	INH RIF	Twice weekly for 36 doses (18 wk)	62	Do not use twice-weekly regimens in HIV-infected patients or patients with smear-positive and/or cavitary disease. If doses are missed, then therapy is equivalent to once weekly, which is inferior.	

İlaç Dozları

	Günlük doz (mg/kg/gün)	Günlük max. Doz (mg/gün)
	Yetişkin	
➤ INH	5 (4-6)	300
➤ Rifampisin	10 (8-15)	600
➤ Pirazinamid	25 (20-30)	2000
➤ Morfozinamid	40-50	3000
➤ Streptomisin	15 (12-18)	1000
➤ Etambutol	20 (15-20)	1500
➤ Rifabutin	5	300

TB ilaçları, ancak önerilen dozlarda kullanıldığında etkindir. Hastanın kilosuna uygun dozlarda verilmesine dikkat edilmelidir. Hasta kilo aldıkça yeni kilosuna uygun ilaç dozu yeniden belirlenmelidir.

Tüberküloz Tedavisi Başlanan Hastanın Takibi

Yapılacaklar	Tedavi peryodu								
	Bazal	1	2	3	4	5	6	Sonraki aylar**	Tedavi sonu
Balgam yayma ve kültür	X	X	X	X					X
İlaç duyarlılık testi	X			X					
Kilo	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tedavi uyumu ve semptomlar	X	X	X	X	X	X	X	X	
Görme değerlendirmesi*	X	X	X	X	X	X	X	X	
HIV, HBV, HCV	X								
Diyabet taraması	X								
Radyolojik tetkik			X						X
AST,ALT, bilirubin, ALP, trombosit, kreatinin	X	X	X	X	X	X	X	X	

Senaryo-1

- 55 yaşında erkek hasta
- Akciğer tüberkülozu tanısı ile dördü tüberküloz tedavisi başlanmış
- Tedavinin birinci haftasında bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayeti ile başvuruyor

Ne Yapalım?

Senaryo-1



**Gastrointestinal
yan etki**

- ❖ Sıklıkla tedavinin erken döneminde
- ❖ Hepatotoksisite ile ilişkili değil
- ❖ Antiasid, proton pompa inhibitörü
- ❖ Bulantı, kusma, karın ağrısı devam ederse: AST, ALT, ALP, bilirubin

Senaryo-1



Senaryo-2

- 30 yaşında erkek hasta
- Akciğer tüberkülozu tanısı ile dörtlü tüberküloz tedavisi başlanmış
- Tedavinin ikinci haftasında tüm vücutta makülopapüler döküntü ile başvuruyor

Ne Yapalım?

Senaryo-2

Ciltte döküntü var,
mukozada yok, ateş yok:
sistemik antihistaminik
tedaviye devam

Döküntü

Trombositopeni var:
Rifampisin kesilir

Ciddi durumda
sistemik
kortikosteroid

- Tüm ilaçlar neden olabilir
- Döküntü+trombositopeni: hipersensitivite-rifampisinlerle ilişkili
- Jeneralize eritematöz raş, ateş ve/veya mukoz membranları içeren **Steven-Johnson send**, **Toksik epidermal nekrozis** veya **eosinofili** veya **ilaç hipersensitivite sendromu** varsa: **ilaçlar kesilir**
- Döküntü önemli oranda düzelince tedavi tekrar başlanır: **İlk olarak rifampisin**, **daha sonra INH**, **sonra EMB** veya **PZA**
- Şayet döküntü tekrarlırsa son başlanan ilaç kesilir, üç ilaçla döküntü olmazsa dördüncü ilaç başlanmaz

TB İlaçlarına Karşı Gelişen Cilt ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarında Sorumlu İlacı Saptamak İçin Uygulanan Yaklaşım

Gün	İlaç ve dozu
1	İzoniyazid 50 mg
2	İzoniyazid 300 mg
3	2. gün rejimi + rifampisin 150 mg
4	2. gün rejimi + rifampisin 300 mg
5	2. gün rejimi + rifampisin 600 mg
6	5. gün rejimi + pirazinamid 250 mg
7	5. gün rejimi + pirazinamid 500 mg
8	5. gün rejimi + pirazinamid 2000 mg
9	8. gün rejimi + etambutol 250 mg
10	8. gün rejimi + etambutol 500 mg
11	8. gün rejimi + etambutol 1500 mg
12	Dört ilaçta tam doz

Senaryo-3

- 50 yaşında kadın hasta
- Akciğer tüberkülozu tanısı ile dörtlü tüberküloz tedavisi başlanmış
- Tedavinin birinci ayındaki kontrollerinde AST ve ALT yüksek saptanıyor

Ne Yapalım?

Senaryo-3

ALT $\geq$ 3N+hepatik
semptom ya da ALT
 $\geq$ 5N+semptom yoksa
ilaçlar kesilir

Hepatotoksisite

Ciddi yan etkidir: Özellikle INH VE RIF ile karaciğerde
hasarlanma, PZA
Hastaların %20'sinde asemptomatik ALT yüksekliği alabilir:
tedavi kesilmez
ALT<2N düşünce tedavi yeniden başlanır. RIF başlanır bir
hafta ALT yükselmedi INH-bir hafta ALT yükselmedi PZA
başlanır!!!!!!

Bilirubin ve/veya
ALP yüksekliğinde
RIF toksisitesi
düşünülmeli

Bilirubin değerinin 1,5 mg/dL üzerine çıkması
ilaçlar kesilir

İlaç Yan Etkileri

- **İlaç Ateşi:**
 - Diğer ateş nedenleri dışlanmalı
 - İlaç başladıktan sonra iki ay daha ateş devam edebilir
 - IRIS'e dikkat edilmesi

İlaç Yan Etkileri

- **Optik Nörit:**
 - EMB ile ilişkili
 - %2.25 oranında görülür
 - Tedavi başladıktan bir ay sonra ortaya çıkabilir
 - EMB kesilmesine rağmen düzelme olmazsa INH kesilmeli

Yan Etki Yönetimi

Periferik nöropati

INH, aminoglikozitler, sikloserin, kinolonlar

Piridoksin 300mg
Egzersiz
İlaç kesilebilir

Artralji

PZA, Kinolonlar

NSAI ilaçlar
Egzersiz

Yan Etki Yönetimi

Depresyon-Konvülsiyon
INH, sikloserin, kinolonlar

Antipsikotik
Antidepresan
Antikonvülsan tedavi

Gözlem altında
tutulur
İntihar, zarar
verme

Piridoksin 300 mg

Doz azaltılır veya kesilir

Tedavi Kesilmesinde Uygulanacak Yaklaşımlar

Kesilme zamanı	Kesilmenin detayı	Yaklaşım
Başlangıç-Yoğun Faz	Atlama süresi 14 günün altındaysa	Dozun toplam sayısının tamamlamak için plan 3 ay içinde tüm doz tamamlanır
	Atlama süresi 14 gün ve üzerindeyse	Tedavi baştan başlanır
İdame Fazı	Dozun $\geq 80\%$ aldıysa ve başlangıçta balgam yayma negatifse	Daha sonraki tedavi gerekli olmayabilir
	Dozun $\geq 80\%$ aldıysa ve başlangıçta balgam yayma pozitifse	Tüm doz tamamlanıncaya kadar tedaviye devam
	Dozun $< 80\%$ aldıysa ve sapma < 3 ay ise	Tüm doz tamamlanıncaya kadar tedaviye devam edilir Tedaviye yeniden başlanır
	Dozun $< 80\%$ aldıysa ve sapma ≥ 3 ay ise	Tedaviye yeniden başlanır (Başlangıç-idame şeklinde)

Tedaviye Ara Verme Durumunda Uygulanacak Yaklaşımlar

Tedavi Süresi	Ara verme süresi	Önerilen tedavi
▪ Süre önemsiz	<2 hafta	▪ Tedaviye devam et ▪ Ara verme süresini tedaviye ekle
○ ≤2 ay	2-8 hafta	○ Tedaviye yeniden başla
➤ >2 ay	2-8 hafta	➤ Yayma negatifse: Tedaviye devam et, ara verme süresini tedaviye ekle ➤ Yayma pozitifse: Aynı tedaviye yeniden başla
❖ Süre önemsiz	>8 hafta	❖ Tedaviyi terkten dönen olarak yeniden kaydet ❖ Terkten dönen hasta olarak değerlendir ❖ Tedavisine başla

OLGU

- 41 yaşında erkek hasta
- Evli, pazarcı
- Öksürük, balgam, kilo kaybı, halsizlik nedeniyle kliniğimize yatırıldı
- Hasta sekiz ay önce HIV tanısı almış ve PCP nedeniyle hastanede yatarak 21 gün süreyle tedavi almış
- Antiretroviral tedavi olarak: Tenofovir/emtrisitabin: 1x1 tablet ve lopinovir/ritonavir: 2x2 tablet kullanıyor

İlk başvuru	Sonuç
CD4	40/mm ³ (%10)
Viral yük	1 890 000 kopya/mL

OLGU

Vücut ısı: 39°C, Nabız: 120/dk, TA: 120/50, SS: 23/dk

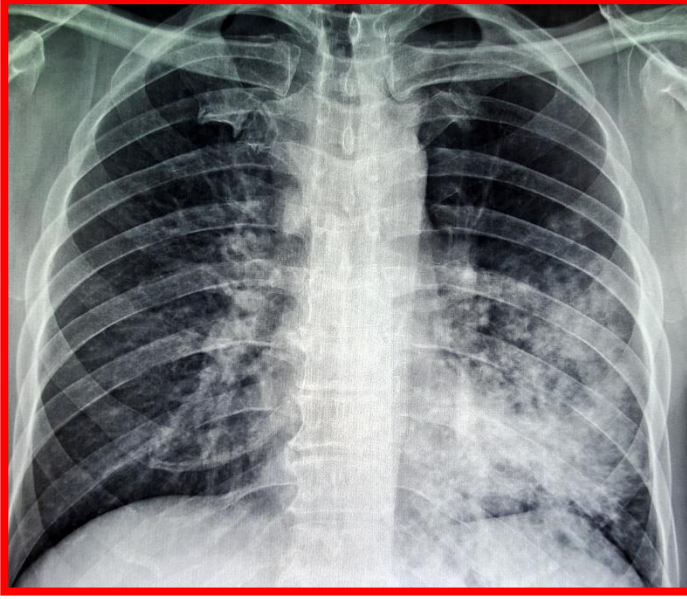
Fizik muayenede;

- **Genel durum orta, hasta düşkün görünümde, oryante, koopere**
- **Baş-boyun: Her iki ön ve arka servikalde 2-3 cm boyutunda LAP**
- **KVS: Doğal**
- **SS: Sol akciğerde solunum sesleri azalmış, ral ve ronküs yok**
- **Batın: Hepatomegali var, splenomegali yok, traube açık**
- **GÜS: Haricen doğal**

OLGU

Tam kan sayımı	Biyokimya
BK: 8000/mm ³ (6700)	Glukoz: 117 mg/dL (112)
Hb: 13.6 g/dL (13.8)	BUN: 8.3 mg/dL (7.3)
Hct: %36 (35.8)	T. Bilirubin: 0.6 mg/dL (0.4)
PLT: 236 000/mm ³ (250 000)	AST: 41 U/L (40)
Sedimentasyon hızı: 81 mm/saat (30)	ALT: 38 U/L (34)
CRP: 15.7 mg/L (5)	LDH: 150 U/L (130)
	GGT: 33 U/L (30)
CD4: 270/mm ³ (%18)- 400 mm ³ (%23)	
VY: 253 kopya/mL- 1250 kopya/mL	

OLGU



TORAKS CT: Sol akciğer lingular alanda konsolide alan saptandı

BATIN CT: Hepatomegal, saptandı. 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

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

- Balgamda DFA *P. jiroveci*: Negatif

- Kanda CMV PCR: Negatif

- Balgamda ARB: Pozitif
- Balgam Kültürü: *M.tuberculosis* üredi
- Balgamda *M.tuberculosis* PCR: Pozitif

OLGU

- **Hastaya 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
DEĞERLENDİRİYORSUNUZ?**

Tüberküloz-HIV/AIDS Koinfeksiyonuna Yaklaşım



- CD4<50/mm³ ise anti tüberküloz tedaviyi başla ART 2 hafta geciktir
- 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

NRTİ-Rifamisinler

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



**Tenofovir
alafenamide**

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

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
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)

Bağıışıklığın Yeniden Yapılanmasına Bağlı Yangı Sendromu

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

IRIS

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 lökoensefalopati: %16.7

CD4 hücre sayısı<50/mm³ ART başlandığında IRIS riski artıyor

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 infeksiyonlar 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**

Akılda Kalacaklar

- **Tüberküloz ülkemizde azalmakla birlikte özellikle HIV/AIDS'in artmasına paralel olarak akciğer dışı tüberküloz olgu sıklığı artmaktadır**
- **Tüberküloz tedavisi doğrudan gözetimli tedavi şeklinde uygulanmalıdır**
- **Kiloya göre doz ayarlanması önemlidir**
- **Hastanın alması gereken toplam doz önemlidir**
- **Tüberküloz tedavisi yan etki yönetimi açısından hastalar yakın takip edilmelidir**
- **HIV pozitif hastalar latent ve aktif tüberküloz açısından değerlendirilmelidir**
- **HIV pozitif hastada tüberküloz tedavisinde ilaç etkileşimi ve IRIS'e dikkat edilmelidir**