



Klinik **HIV/AIDS**

Sempozyumu 2010

# HIV / AIDS - TB İKİ ŐEHRİN HİKAYESİ

**Dr. YeŐim TaŐova**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

# HIV-TB

- .. **Epidemiyoloji**
- .. **Klinik**
  - ✧ Latent TB
  - ✧ Aktif TB ( Pulmoner ve ekstrapulmoner)
- .. **Tanı**
  - ✧ Tarama ve tanı
- .. **Korunma**
  - ✧ İzonianid vd ile korunma
  - ✧ Enfeksiyon kontrol önlemleri
- .. **Tedavi**
  - ✧ Hangi ilaçlar
  - ✧ İlaç etkileşimi
  - ✧ Toksikite
  - ✧ IRIS

## .. TB

✘ 2008 – 139 olgu /100 000 – 9,4 milyon yeni olgu

✘ İnsidans oranı arttı

n 1990 % 11

n 2008 % 40

✘ Olguların dağılımı

n Asya %55

n Afrika %30

n Diğer %15

.. **2008** – 5,7 milyon yeni olgu saptandı

n Sadece %22'sinde HIV tarandı

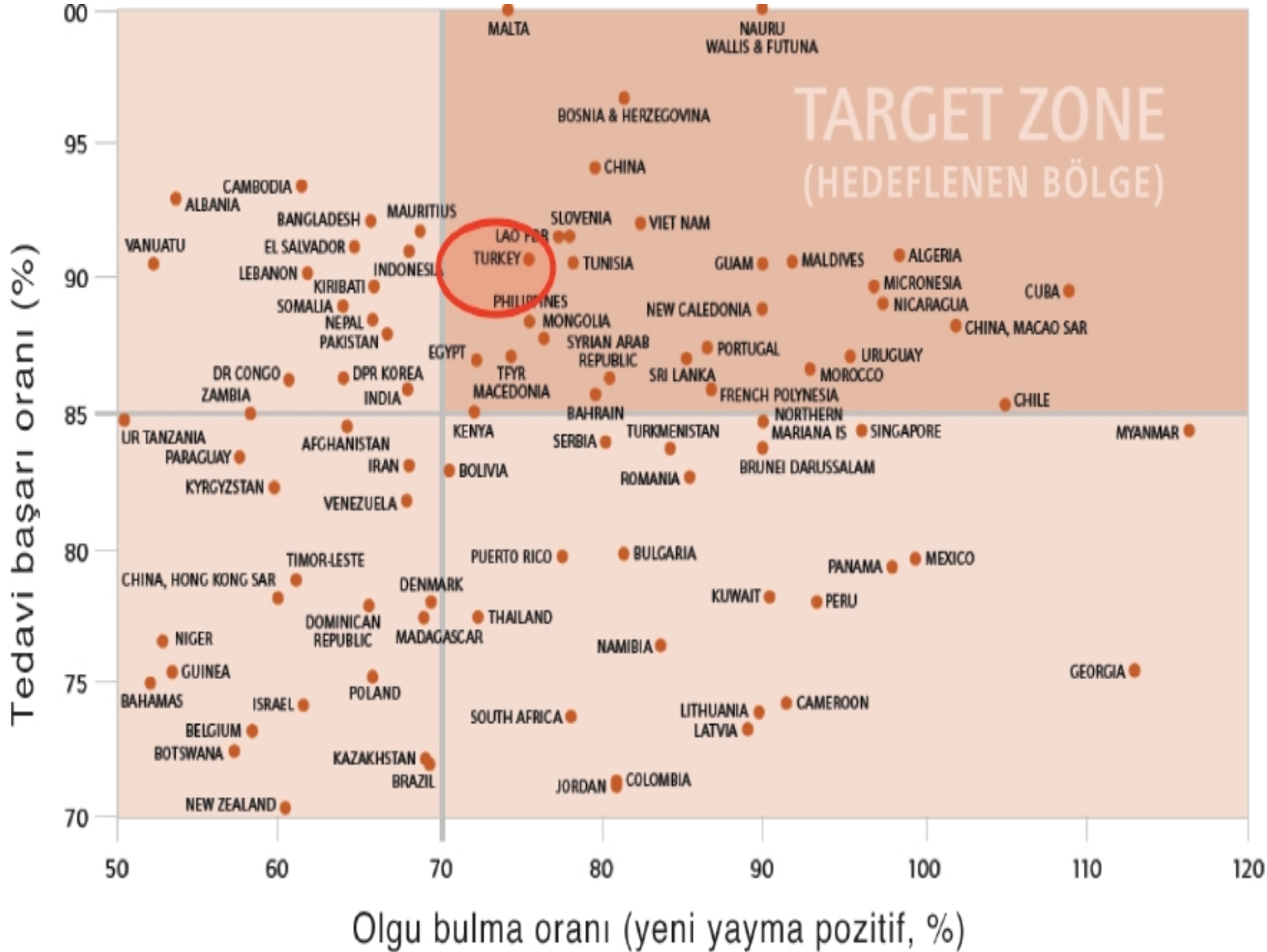


T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı



# TÜRKİYE'DE VEREM SAVAŞI 2010 RAPORU

Türkkanı MH, Musaonbaşıoğlu S, Güllü Ü, Yıldırım A, Baykal F, Özkara Ş. Edit. Bozkurt H. Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu. Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı. Ankara 2010.



# Türkiye'de Verem Savaşı Dispanserlerine 2008'de Kayıt Edilen Hasta Sayıları

- .. Toplam hasta : 18.452
  - ⌘ Olgu hızı : **25,8 / 100.000 nüfus**
  - ⌘ 2007'ye göre olgu hızında değişme: -%7,5
  
- .. Yeni olgular : 16.760 (%91)
- .. Tedavi görmüşler : 1.692 (%9)
  
- .. Erkek hastalar : 11.476 (%62)
- .. Kadın hastalar : 6.976 (%38)



# Türkiye'de Verem Savaşı Dispanserlerine 2008'de Kayıt Edilen Hastalarda Bakteriyoloji

TOPLAM AKCİĞER TB : 12.813

.. Mikroskopi yapılan : %89,1

.. Mikroskopi pozitif : %63,0

.. Kültür yapılan : %62,8

.. Kültür pozitif : %51,1

.. İlaç duyarlılık testi yapılan : 4.963

.. Çok ilaca dirençli TB : %5,3



**Tablo 14.** Tüm olgularda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz hastalarının sayıları ve yüzdeleri, 2005-2007

Yıllar	Akciğer		Akciğer dışı		Toplam
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
2005	14.987	73,0	5.548	27,0	20.535
2006	14.740	71,8	5.786	28,2	20.526
2007	13.690	69,5	6.004	30,5	19.694

Tablo 2. Akciğer dışı organ tutulumu olan olguların cinsiyete göre dağılımı, 2008 Türkiye hastaları (11).

TUTULAN ORGAN	CİNSİYET				TOPLAM
	Erkek		Kadın		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Plevra	1.538	52,1	839	24,7	2.377
Ekstratorasik LAP	534	18,1	1.383	40,7	1.917
Intratorasik LAP	118	4,0	159	4,7	277
GİS-periton	104	3,5	197	5,8	301
GÜS	114	3,9	166	4,9	280
Vertebra	88	3,0	118	3,5	206
Vertebra dışı kemik	127	4,3	107	3,1	234
Menenjit	75	2,5	72	2,1	147
Menenjit dışı MSS	9	0,3	14	0,4	23
Miliyer	73	2,5	82	2,4	155
Diğer	173	5,8	262	7,7	435
TOPLAM	2.953	46,5	3.399	53,5	6.352

# HIV/AIDS – TB Epidemiyolojisi

## .. HIV

- ✘ 2008 – 33,2 milyon kişi HIV (+)
- ✘ Olguların 2/3 sahra altı Afrika
  - n %80’i HIV durumunu bilmiyor.

## .. HIV (+) olguların > %30 *M.tuberculosis* ile enfekte

- ✘ TB riski 20-37 kat fazladır.
  - Getahun H et al CID 2010;50 (S3):S201
  - Bekker LG, Wood R. CID 2010;50(S3):S208
  - WHO Global tuberculosis control 2009. Epidemiology, strategy, financing. **2009**.

[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/pdf/4:11](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/4:11)

# HIV/AIDS – TB

## Epidemiyolojisi

- .. Ölümlere katkı
  - ✧ TB ölümleri : %29 HIV enfeksiyonu
  - ✧ HIV/AIDS ölümleri : %26'sına TB neden olur.
- .. HIV (+) kişilerde 1,4 milyon yeni TB olgusu
  - ✧ 520 000 ölüm
- .. Sahra altı ülkelerde TB olgularının %80 HIV (+)
  - ✧ Güney Afrika olguların 1/3
- .. Güneydoğu Asya %10

# HIV – TB Epidemiyolojisi

.. TB epidemisi HIV epidemisi ile ilişkili

⌘ TB insidansı

n HIV (+) > HIV (-) **8 KAT**

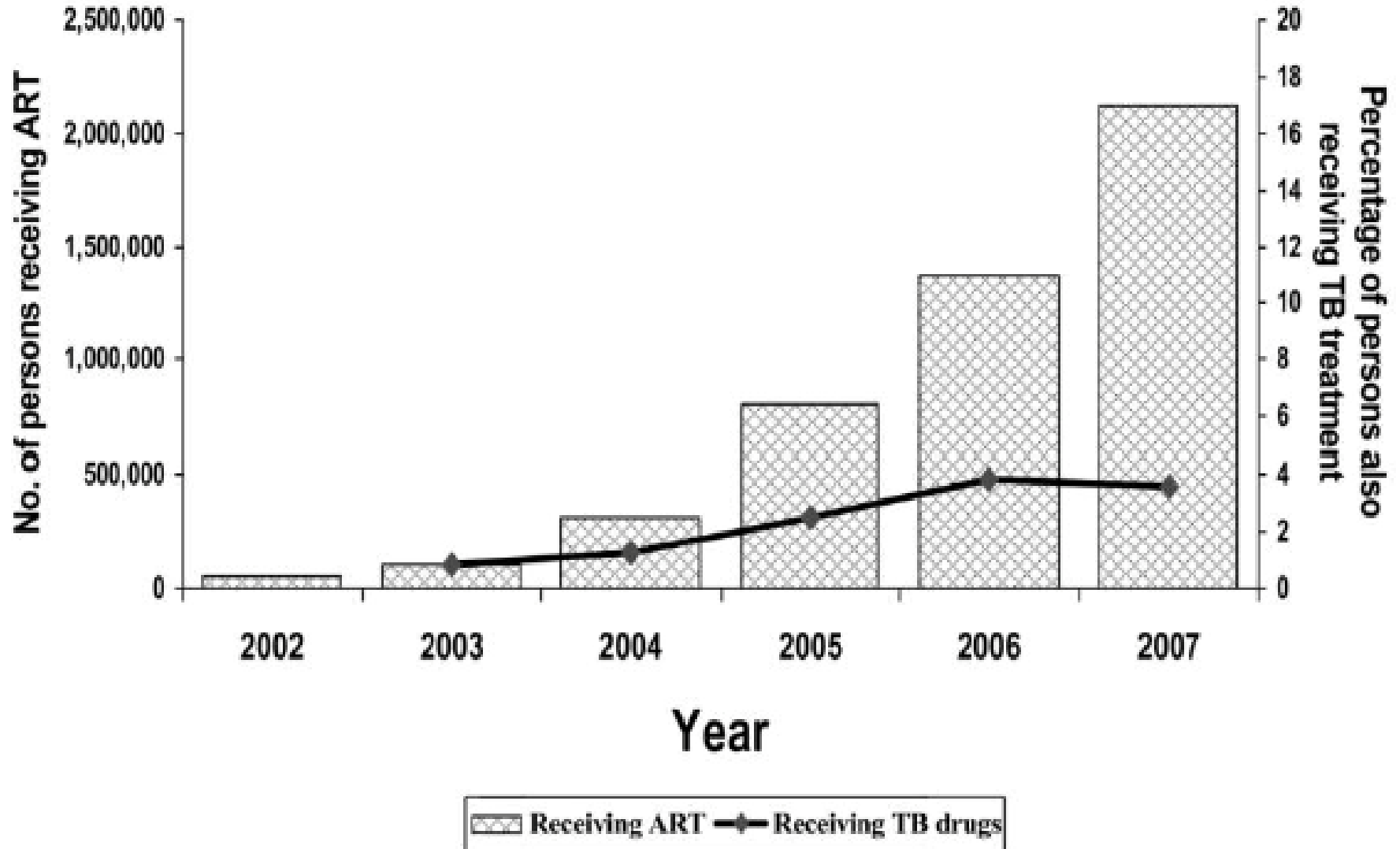
⌘ HIV-1 MDR TB yayılımını artırıyor.

n Doğu Avrupa'da MDR TB Afrika'dan **10 KAT** fazla

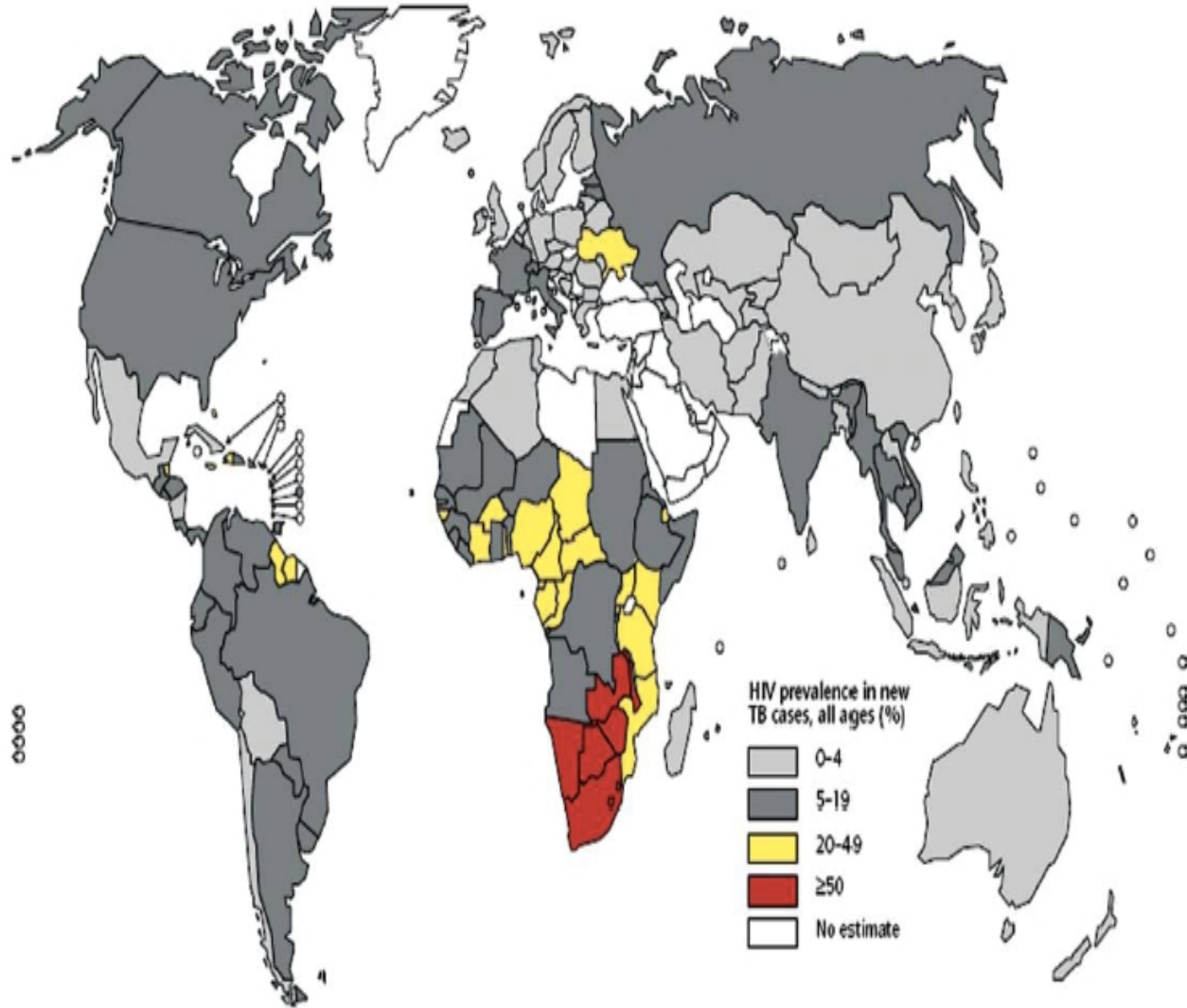
⌘ ART alan ülkelerde TB insidansı azalıyor.

Dubrovina I et al. Int J Tubercul Lung Dis  
2008;12:756

Dye C et al. JID 2002;185:1197



# Yeni Tanı konulan TB olgularında tahmin edilen HIV prevalansı



**Figure 1.** Estimated prevalence of HIV infection among persons with newly diagnosed cases of tuberculosis (TB), 2007. Reprinted with permission from the World Health Organization [1].

# HIV ve *M.tuberculosis*

- .. HIV hücresel immuniteyi bozar ve M.tbc çağırır.
- .. **LTB aktif TB dönüşme oranı**
  - ⊗ HIV (+) %8 / yıl
  - ⊗ HIV (-) %5-10 / tüm yaşam boyunca

# HIV/AIDS

WHO 2008a, UNAIDS 2008,  
Ackah 1995, Badri 2001,  
Sonnenberg 2005, Wood 2000

- .. Yeterli tedaviye rağmen mortalite ve morbitite artar.
- .. **TB riski**
  - ✘ CD4 sayısından bağımsızdır (diğer Ois farklı)
  - ✘ TB riski HIV antikor serokonversiyonundan **sonraki ilk yıl** en fazladır
- .. Pulmoner TB
  - ✘  $>1/2$  'si      CD4  $> 200$
- .. Dissemine TB ileri immünyetmezlikte fazladır.

# MDR ve XDR Epidemiyoloji

- .. Tam bilinmiyor.
- .. 32 çalışma, 17 ülke derleme
  - ✘ MDR-TB ve HIV enfeksiyonu arasında ilişki yok ?
- .. Hastanelerde dirençli TB salgınları
  - ✘ HIV (+) ağır ve mortalitesi yüksek
    - n Enf kontrol önlemlerinin aksaması ve ART alımının geçikmesi
- .. HIV (+) dirençli TB genelde ekzojen alınıyor.
  - ✘ 2,72 kat daha fazla

# TB KLİNİK

- .. HIV erken dönemde HIV (-) benzer
- .. Pulmoner TB
  - ⊗ CD4 > 200
- .. Ekstrapulmoner TB
  - ⊗ HIV (+) > HIV (-) – CD4 sayısından ayrı
  - ⊗ CD4 < 200 ise sıklık artar.

# Pulmoner TB

- .. Klasik semptomlar ( CD4 > 350)
  - ⌘ Prodüktif öksürük, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı, kilo kaybı, gece terlemesi, hemoptizi
- .. Asemptomatik-minimal semptomlar-subklinik
  - ⌘ HIV+TB yüksek epidemik bölgeler

# Pulmoner TB

- .. CD4 > 200 üst lob tutulumu ( $\pm$  kavite)
  - ✘ Tüberküloz granülomu genelde eşlik eder.
- .. Tanımlanamayan akc opasiteleri ve mediastinal LAP
- .. **İmmunyetmezlik ilerledikçe, CD4 sayısı düşük**
  - ✘ Plörit siktir.
  - ✘ Hemotojen ve lenfatik yayılım artar.
  - ✘ Bronkopulmoner semptomlar **YOK** – öksürük ve hemoptizi
  - ✘ Atipik akciğer grafi bulguları

# Yayma (-) Pulmoner TB

- İleri HIV kaviter lezyon az + smear negatifliği daha fazla
  - ✧ Yayma (-) : % 24-61 ( > %50 )
- Tanı konamıyor ve erken tedavi yok
  - ✧ Mortalite oranı yüksek

Samb B et al. In T Jtubercul Lung Dis 1999;3: 330  
Getahun H et al. Lancet 2007; 369:2042

# DSÖ 2006 Olgu Tanımı ( minimal )

## Pulmoner TB

### .. Yayma pozitif pulmoner TB

- ✘ Bir balgam yaymada dARB (+)
- ✘ HIV laboratuvar tanısı veya güçlü şüphe

### .. Yayma negatif pulmoner TB

- ✘ En az iki balgam yayma (-)
- ✘ HIV laboratuvar tanısı veya güçlü şüphe,
- ✘ Klinisyenin TB tedavi kararı

**VEYA**

- ✘ dARB (-) ama kültür (+)

# Ekstrapulmoner TB

- .. EPTB daha sıktır  $\pm$  pulm TB
- .. EPTB = WHO 4. evre
- .. **EPTB**
  - ⊗ HIV (+) : % 40-80
  - ⊗ HIV (-) : % 10-20
- .. En sık lenfatik (servikal) ve plevral tutulum
- .. EPTB saptandığında sıklıkla dissemine hst. vardır.
  - ⊗ Hızla ilerleme ve ölüm



**ŞÜPHE  
ET**

# DSÖ 2006 Olgu Tanımı ( minimal )

## Ekstrapulmoner TB

- .. Ekstrapulmoner bir bölgeden bir örneğin kültür (+) veya yayma (+)

### VEYA

- .. Histolojik veya güçlü aktif EPTB ait klinik kanıt
- .. HIV laboratuvar tanısı veya güçlü şüphe
- .. Klinisyenin TB tedavi kararı

# LAP

- .. >2 cm, sert, ağrısız,asimetrik
- .. Abse ve fistülleşme (bir kaç ayda)
- .. Kg kaybı, gece terlemesi, ateş
- .. İğne aspirasyonu / fistül akıntısı
  - ⊗ Sitoloji, AFB - %85 tanı konur.
- .. LAP eksizyon biyopsisi
  - ⊗ Mikroskopi (AFB), kültür, histoloji

**Klinik dissemine**

**TB** ( kilo kaybı, çoklu organ tutulumu, hızla bozulma vb)

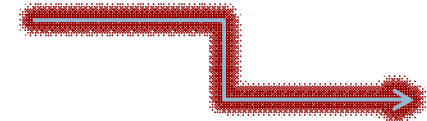
**VEYA**

**TB LAP olasılığı yüksek ve biyopsi imkanı yok/ sonuçlanması haftalar alır.**

**Anti- TB tedaviye başla**

# Plevral Efüzyon

- .. Tek taraflı - genelde
- .. HIV ile ilişkili en sık EPTB tutulum formu
  - ⌘ %20 mortalite – TB tedavisinin ilk 2 ayında
- .. Plevral biyopsi tedaviye başlamada gecikmeye yol açar.
- .. **Aspirasyon YAP**
  - ⌘ Düz ve antikoagülanlı tüplere
    - n Direkt bakı, protein, hücre sayısı,



# Plevral Efüzyon

Torasentez  
yapamıyorsan tedaviye  
başla

## Aspirasyon sıvısı

- **Berrak ve pıhtılaşmıyor** (birkaç dk) + bakt.pn kliniği yok

+ Kg kaybı, gece terlemesi, ateş

Bir yerde TB kanıtı

**TB şüphesi yüksek**

- **Pıhtılaşmıyor**

• TB ekarte etme - protein ve hücre differansiyasyonuna gönder.

n Protein  $\geq$  30 g/L

n  $\geq$  %50 lenfosit hakim

# EPTB

## .. Perikardiyal efüzyon

- ⌘ HIV (+) % 90
- ⌘ HIV (-) % 50-70

**TB nedenli**

## .. TB menenjit

- ⌘ Klinik bulgular uyumlu ise LP yap.
  - n Mikroskopik inceleme, kriptokok ag

# Dissemine TB

- .. Kilo kaybı, gece terlemesi, ateş, ateş
- .. Anormal AKC
  - ✘ Akc – mikro-makro nodüller opasiteler
    - n Pulmoner kriptokokosiz ile karışır.
- .. Abdomen tutulabilir
  - ✘ Ateş, karın ağrısı, asit – peritoneal TE
  - ✘ KC ve Dalakta lezyonlar, HM, SM
- .. Anemi

**Hasta kritik  
ise TB  
tedavisine  
başla ve  
araştırmaya  
devam et.**

# TANI

- .. Erken tanı önemlidir.
  - ⊗ Erken tedaviye başlamak
  - ⊗ Enfeksiyon kontrol önlemlerini almak
- .. Tanı zordur.
- .. Latent ve aktif TB ayrımını yapmak önemlidir.
- .. Ayrıcı tanı yapılmalıdır.
  - ⊗ Non-tbc mikobakteriler, kriptokokkozis, histoplazmozis, lenfoproliferatif hst, sarkoidozis, solid organ mg vb.

# TARAMA VE TANI

- **Tarama yapmak önemlidir.**
  - ✘ Erken mortalite yüksektir.
  - ✘ Smear negatif olgu fazladır.
  - ✘ EPTB fazladır.
- **ART başlanacak ise TB tara**

# TARAMA

- .. Semptom tarama
- .. Balgam yayma mikroskopisi
- .. Balgam kültürü
- .. Akc grafi
- .. TST
- .. IGRAs

**Periyodik yapılmalıdır**

# Semptom Tarama

- .. > 2-3 hf süren öksürük duyarlılık %55 – HIV (+)
- .. Semptom**LARIN** Taranması
  - ✘ Sadece öksürük tarama ile yayma (+) %56 olgu kaçırılır.
  - ✘ Öksürük+ateş+ kilo kaybı tarama – TB olgularını %77 yakalanır.

- ✘ Gece terlemesi, kilo kaybı, öksürük ile TB yakalama şansı artıyor ( duyarlılık %75, özgüllük %67)

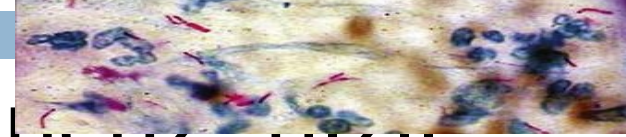
Chheng P et al. Int J Tubercul Lung Dis 2008;12:54 ( Kambo

Shah NS et al. J Acquir Immune Defic Sydr 2009

Day JH Int J Tubercul Lung Dis 2006;10:523

- .. Semptom kombinasyonunun taranmasını **NPD %98**
  - ⌘ ART veya İPT başlarken önemlidir.
- .. Hangi semptomlar validite edilmelidir?
- .. > 2 hf öksürük devam ediyor ve yayma (-) ise incelemeyi derinleştir ( DSÖ)

# Balgam Yayma Mikroskopik İnceleme



- **Ziehl-Neelsen boyama** – ucuz, hızlı
  - ⊗ En az 10 000 bakteri/ml gerekli
  - ⊗ Direkt yayma duyarlılık %31-80
    - HIV seroprevalansının yüksek olduğu yerlerde en düşük

Reid MJA, Shah NS. Lancet Infect Dis

2009;9:17

- **Floresan mikroskop**

- ⊗ Duyarlılık %26 arttırılabilir. (Prasanthi K et al Indian J Med Microbiol 2005; 23:179)
- ⊗ Duyarlılık %37 vs %73 (Kivihya-Ndugga LE et al Int J Tubercul Pulm Dis 2003;7:1163)

# Bronkoskopi ile BAL

- .. HIV (+) hastada balgama üstün bulunmamış  
(Conde AJRCCM 2000; 162:2238)
- .. Ama ayırıcı tanı için yrd olabilir.
- .. Bronkoskopiden sonraki gün alınan balgam örneği BAL negatif olsa bile sonuç alma olasılığı yüksektir



# Balgam Kültürü

- .. Solid by – Löwenstein-Jensen – Altın standart
- .. Sıvı by
- .. **Kültür önemlidir.**
  - ✘ Mikroskobiden daha duyarlıdır ( daha az sayıda bakteri olsa bile saptanabilir).
    - n Yayma negatif olgularda önemlidir.
  - ✘ Tür ayrımı
  - ✘ İlaç duyarlılık
  - ✘ Genotiplendirme

# Balgam Kültürü

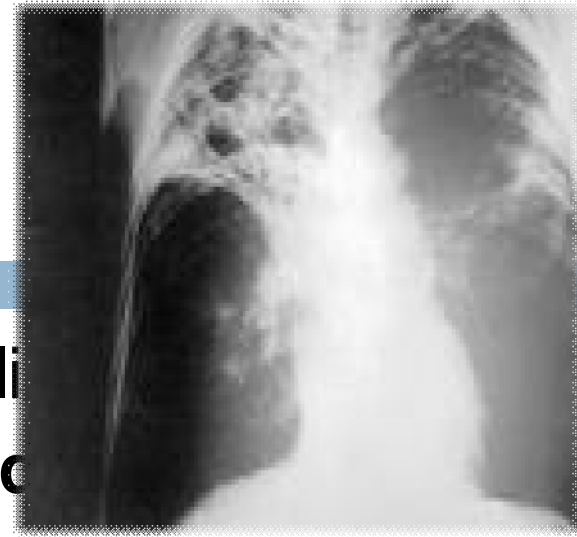
## • Solid by

- ✘ Ucuz (6 dolar / örnek)
- ✘ Uzun süre **3-8 hf** - HIV (+) bu süre uzayabilir.

## • Sıvı besiyer kültürleri Otomatize sistemler (MB/BacT, MGIT)

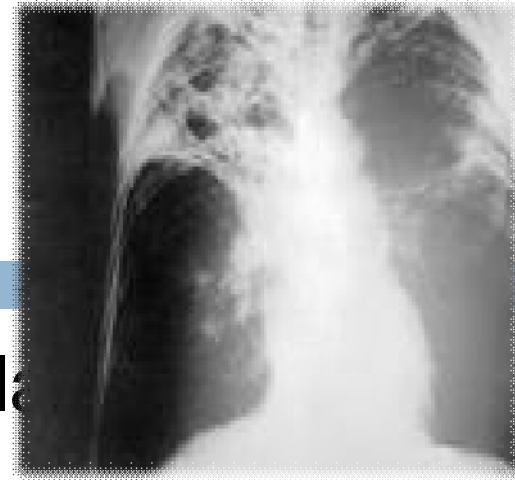
- ✘ Pahalı (52 dolar / örnek)
- ✘ Kısa üreme süresi **1-3 hf**
- ✘ Duyarlılık %10 artar.
- ✘ İlaç duyarlılıklarına bakılabilir.
- ✘ Kontaminasyon riski yüksek – bakteri ve mantar
- ✘ Yalancı pozitif – diğer mikobakteriler (%2,5-10)

# Akciğer Grafisi



- .. Özellikle yayma negatiflerde önemli
- .. **İmmün sistemi korunmuş hastalarda**
  - ✘ Kaviteasyon, üst lob tutulumu
  - ✘ Pulmoner fibrozis
- .. **İleri HIV hastaları - Atipik görünüm**
  - ✘ Kaviter lezyon az
  - ✘ Alt –orta lob tutulumu, interstisiyel tutulum
  - ✘ Mediastinal ve hilar LAP
  - ✘ Pulm infiltrat olmadan plevral efüzyon
  - ✘ Diğer fırsatçı enfeksiyonlar ile karışır. –bakteriyel hst gibi
  - ✘ **Normal grafi (%25-50 – TB kanıtlı hastalar)**

# Akciğer Grafii

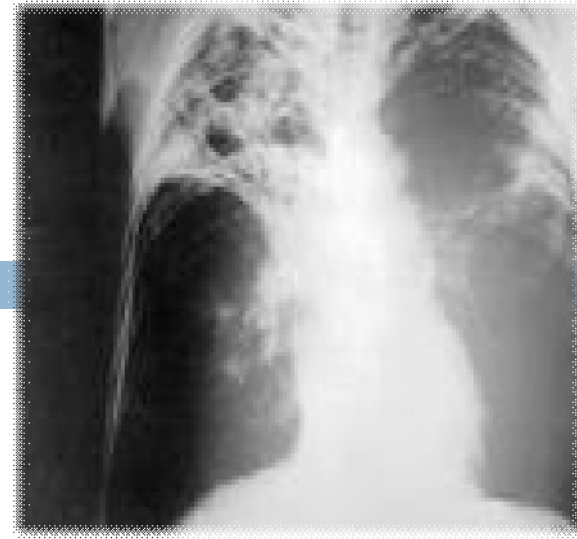


- .. Değerlendirenler arasında farklılıklar
  - ✘ Özellikle atipik tutulumlar
  - ✘ Deneyim önemli
- .. Film kalitesi önemlidir.
- .. Diğer tarama yöntemleri ile duyarlılık ve özgüllük artar.
  - ✘ Akc grafi + semptom tarama : **NPD %99,2**

Day JH et al. Int J Tubercul Lung Dis 2006; 10:523

**Şüpheli durumlarda akciğer BT**

# Akciğer Grafisi



## • Fibrotik lezyon

- ✘ CD < 200
- ✘ Önceden tedavi öyküsü yok
- ✘ LTB testlerinin sonuçları ne olursa olsun TB enfeksiyonu düşünülmelidir.
- ✘ Aktif hastalık için orta-yüksek şüphe var TB tedavisi başla
  - n LTB sonuçlarına bakmadan **ileri tetkiklerin** sonuçları gelene kadar

# Tüberkülin Deri Testi (TST)

- .. Çocuklarda iyi
- .. BCG aşısı yapılan bölgelerde sıkıntılı
  - ✘ Yalancı pozitif
- .. **HIV (+)**
  - ✘ **Yalancı negatif-  
anerji**
- .. LTB ve aktif TB ayırtedemez.

- .. Uygulama ve yorum titiz yapılmalı
- .. **UCUZ**
- .. **Duyarlılık % 56-95**
- .. **POZİTİF**
  - ✘ aktif TB araştır

# TST

- .. HIV prevalansının yüksek olduğu yerlerde önemi belli değil
  - ✧ Duyarlılık ve özgüllük düşük
- .. Diğer testler ile kombine kullanımı yararlı
  - ✧ “İnterferon gamma release assays” - IGRAs

# “Interferon Gamma Releasing Assays” IGRAs

- .. Duyarlılık % 92-97
- .. BCG ve çevreden mikobakteriler ile etkileşmez
- .. ELISA
  - ✘ Pozitif, negatif ve indetermine

**Quantiferon In-Tube (QFT-IT)**

**Quantiferon – Gold (QFT-G)**

**T-SPOT.TB**

- .. QFT-G ve QFT-IT direkt kandan bakılır
- .. T-SPOT.TB periferik kanda MN hücreler

# IGRAs

## Özgüllük

- .. QFT-G .. %99
- .. QFT-IT .. %96
- .. T-SPOT .. %93

## Duyarlılık

- .. % 81,4
- .. % 92,6
- .. %90

## T-SPOT

- Duyarlılık ve özgüllük % 95 – 96

**Negatif olmaları tanıyı ekarte ettirmez.**

# IGRAs

- .. TST'ye tercih edilmelidir - **CDC**
  - ⊗ BCG uygulanan ülkelerde tercih edilmelidir.
  - ⊗ Önceki TB enfeksiyonuna ait radyolojik kanıtı olan hastalarda özellikle tercih edilmelidir.
- .. Ciddi immun yetmezliği olanlarda ve çok gençlerde sıkıntılı – **veri az**
  - ⊗ HIV, KBY, solid organ tx, silikozis, fibrotik lezyonlar, baş-boyun CA, malnutrisyon

# IGRAs ve İmmunsuprese Hastalar

.. QFT-G

.. TST



**Duyarlılık**

.. % 78

.. % 50

.. T-SPOT.TB

⊗ CD4 < 300

⊗ CD4 < 200



**Duyarlılık**

.. %90,3

.. % 45

- IGRAs TST kadar duyarlı

- T-SPOT.TB daha iyi gibi

(CD4 < 50 olunca sıkıntılı olabilir)

- İmmunsuprese hastalarda

TST ve IGRA birlikte uygulanmalıdır.

- IGRA + / TST – olgular

# Nükleik Asit Amplifikasyonu

- .. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)
  - ✘ Hızlı tanı
  - ✘ Yayma sonucuna bakmadan TB şüphesi olan tüm hastalarda **ilk balgam örneğine** uygulanmalıdır – CDC
- .. Ticari olarak FDA onaylı ürünler var.
  - ✘ Yayma pozitif ve negatif
- .. LAMP – Loop-mediated isothermal amplification<sup>1,2</sup>
  - ✘ Yayma ve kültür (+) duyarlılık %97-100
  - ✘ Yayma (-) %49

MMWR 2000;49:593

<sup>1</sup>Tomita N et al. Nat Protoc 2008;3:877

<sup>2</sup>Boehme CC et al. J clin Microbiol 2007;

# NAAT

<sup>1</sup>Greco S et al. Thorax 2006;61:783

<sup>2</sup>Sarmiento OL et al J Clin Microbiol 2003;41:3233

<sup>3</sup>Catanzaro A et al. JAMA 2000;283:639

<sup>4</sup>Ling Di et al. PLoS ONE 2008;3:e1536

.. Yayma (+)

.. Yayma (-)



.. Klinik şüphe

⊗ Düşük

⊗ Orta

⊗ Yüksek



.. 125 çalışma

(Duyarlılık %36-100

Özgüllük % 54-100)



.. **Duyarlılık<sup>1,2</sup>**

⊗ %96

⊗ %66-72

.. **Duyarlılık<sup>3</sup>**

⊗ % 83

⊗ % 75

⊗ % 87

.. **Duyarlılık<sup>4</sup>**

⊗ Yayma (+) ve (-) %96

⊗ Duyarlılık ve özgüllük  
%85 ve % 97

# NAAT

## .. Plevral efüzyon

- ⌘ Duyarlılık % 62
- ⌘ Özgüllük % 98

Pai M et al BMC Infect Dis 2004; 4:6

## .. BOS

- ⌘ Duyarlılık % 56
- ⌘ Özgüllük % 98

Pai M et al.Lancet Infect Dis 2003; 3:633

# Latent TB Tanısı

- .. Tüm HIV (+) hastalar LTB için taramalıdır (AII).
- .. Tekrar test (AIII)
  - ⌘ ART başlanıp CD4 > 200 olunca
  - ⌘ LTB tanısal testleri negatif
  - ⌘ İleri HIV hastaları (CD4 < 200)
  - ⌘ Ampirik LTB tedavisi başlanmasına gerek olmayan hastalar
- .. Yüksek riskli hastalar yıllık test tekrarlanmalıdır(AIII)

# LTB İçin Test

## Negatif

### · Aktif TB ile temas

#### ⊗ HAYIR

##### n CD4 sayısı $\geq 200$

n Evet           LTB için tedavi etme

n Hayır           ART bařlar bařlamaz ve CD4 > 200 olunca  
tekrar test et.

#### ⊗ EVET

n Akc grafi + klinik değerlendirme

n Sonuçlarına göre yol haritanı belirle

**Yüksek riskli hastalar yıllık LTB için test tekrarlanma**

# LTB için test

## Pozitif

### · Akciğer grafi + klinik değerlendirme

- ⊗ Normal Akc ve semptom yok – LTB için tedavi başla
- ⊗ Semptomlar var
  - n Aktif TB için değerlendir ( Yayma ve kültür)
    - n Aktif Tb için orta-yüksek şüphe / aktif TB kanıtı varsa **TEDAVİYE BAŞLA**
    - n Alternatif tanıları ekarte et ve aktif TB düşünmüyorsan LTB için tedaviye başla NEJM 2002;347:23:1860

# Aktif TB Tanısı

- .. Akc grafi
- .. Balgam yayma ve kültür
  - ✘ HIV bu tetkiklerin sonucunu etkilemez.
  - ✘ AKC grafisi normal olsa da alınmalıdır.
  - ✘ 3 sabah balgam
    - n AFB %25 olguda negatif – HIV / TB
- .. EPTB- ileri HIV enf doku yayma ve kültür (+)
  - ✘ AFB (+) ve NAAT (+) – Aktif enf
  - ✘ AFB (-) ve NAAT (+) – duyarlılık ve NPD düşük dikkatle değerlendir.

# Aktif TB

## Duyarlılık testleri

- Birincil ilaçlara şart
  - ✘ TB tedavisinden 3 ay sonra balgam kültürü hala (+) ise duyarlılık testini **TEKRARLA**
  - ✘ Negatif kültürden sonra  $\geq 1$  ay ise hala kültür (+) ise **TEKRARLA**
- İkincil ilaçlar duyarlılık testi referans lab yapılmalıdır. KİMLERE?
  - ✘ Daha önce tedavi alan
  - ✘ Dirençli TB kişi ile temas
  - ✘ RİF ve diğer bi,rincil ilaçlara R gösterildi ise
  - ✘ MDR/XDR yüksek prevalanlı bölgeden geldi ise

# DSÖ

## “Three I’s for HIV/TB”

- .. “Isoniasid preventive treatment”
- .. “Intensified case finding”
- .. “Infection control”

**HIV ÖNLEMEK TB  
ÖNLEMEDİR.**

# HIV (+) Kişilerde TB Önlemek

- .. ART
- .. Yoğunlaştırılmış vaka bulma girişimleri
- .. Enfeksiyon kontrolü
- .. İzoniazid önleme tedavisi – LTB
- .. HIV önleme çalışmaları

Girişim	Kişilere Yarar	Topluma Yarar
ART	M.tbc enfeksiyonunu ve aktif TB riski azaltır (CD4 < 200 TB riski %10-20 /yıl ) MDR ve XDR riski azalır.	HIV bulaşı engellenir; HIV prevalansı azalır;TB insidansı ve prevalansı azalır (MDR ve XDR dahil)
Olgu bulma “Intensified case finding”	TB erken tanı ve tedavisi Mortalite mobitite azalır Erken LTB tedavisi	M.tbc bulaşı azalır – sağlık çalışanına, aile üyelerin, topluma;TB insidansı ve prevalansı azalır
Enfeksiyon kontrol önlemleri	M.tbc enfeksiyonunu riski ve aktif TB gelişme riski azaltır. M.tbc ile reenfeksiyon riski azalır ;MDR ve XDR TB dahil	M.tbc bulaşı azalır – sağlık çalışanına, aile üyelerin, topluma;TB insidansı ve prevalansı azalır; MDR ve XDR dahil
Izoniyazid önleyici tedavi (IPT)	Aktif TB riski azalır. M.tbc enfeksiyonu önlenir	TB insidansı ve prevalansı azalır;M.tbc bulaşı azalır; MDR ve XDR dahil
Kombine HIV önleme	HIV enf riski azalır	M.tbc bulaşı azalır – sağlık

# BULAŞI ÖNLEMEK

- .. HIV (+) TB riskli bölgelere girmemeli (BIII)
- .. Bulaşı arttıran durumlar
  - ✧ TB anatomik bölgesi- pulmoner ve laringeal
  - ✧ Yayma (+)
  - ✧ Akc gr kavitasyon
  - ✧ Öksürük, konuşma, şarkı söyleme
- .. HIV (+) hasta ve TB hastaları ayrı ortam (AII).

# TEMASI ÖNLEMEK

- **Enfeksiyöz hasta taburcu etmek (AIII)**
  - ✘ Tedavi alıyor ( en az 2 hf) / tamamlamış
  - ✘ İyi kalitede 3 ardışık balgam yayma negatif
  - ✘ MDR TB balgam kültürü negatif
- **HIV (+) tüm hastalar TB taranmalı ve uygun olanlar LTB için tedavi edilmelidir (BII)**
- **HIV (+) hasta aktif TB ile temas öyküsü varsa LTB test sonuçlarına bakmadan LTB için tedavi et (BII)**

# Isoniazid Koruma (LTB) Tedavisi

- .. Aktif TB riski azalır.
- .. M.tbc enfeksiyonu önlenir
  - ⊗ 11,9'dan 9 / 100/yıl
  - ⊗ Aktif TB riski %33-64 düştü- 2,5 yıl boyu koruyucu
  - ⊗ ART ile birlikte verilince TB riski % 76-89 azalıyor.
  - ⊗ Sağkalıma faydası yok.

# LTB TEDAVİSİ

## .. Kimler tedavi edilmeli?

- ⌘ LTB tanısal testleri pozitif ve önceden LTB/aktif TB öyküsü yok ise (A1).
- ⌘ LTB testleri negatif ama pulmoner TB kişi ile temas
- ⌘ Tedavisiz veya yetersiz tedavi ile iyileşmiş TB öyküsü (fibrotik lezyon gibi) AII
- ⌘ Toplumda M.tbc prevalansı >%30 ise TST olmadan LTB tedavisi verilmelidir.

# LTB Tedavi

- .. INH - günlük (300 mg)veya günde iki kere (800-900mg)- **9 ay**
- .. **Tedavi süresini kısaltmak**
  - ⌘ RİF + PZA – 2 ay - ciddi hepatotoksitite nedeni ile kontrendike
- .. INH alamıyor / R ise RİF/rifabutin – 4 ay
  - ⌘ İlaç etkileşimi
- .. LTB tedavi bitince kes.
- .. Sekonder önleyici tedavi ?
  - ⌘ TMP/SMX ile kombine preparat

# Tedavi Takibi

## .. LTB tedavi takibi

- ✘ TB riski
- ✘ Tedaviye uyum
- ✘ Tedavi yararı/riskleri
- ✘ İlaç etkileşimleri
- ✘ Bazal LAB (INH-KCFT, RIF-CBC)
  
- ✘ Aylık değerlendirme
  - n Öykü ve klinik, lab- hepatit ve nöropati

# Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

- Amaç: Hastaları ve sağlık çalışanlarını korumak
  - ✘ XDR 53 olgu
  - ✘ Kalabalık koşullarda yatan hastalar ve sağlık çalışanları
  - ✘ %85 aynı genetik yapı
- Sağlık çalışanları genel popülasyona göre TB riski fazladır.
  - ✘ İşe bağlı TB kazanımı
    - n Yüksek gelirli ülkeler % 1,1 (%0-11)
    - n Düşük gelirli ülkeler % 5,8 (%0,2-12)

# HAVA YOLU ÖNLEMLERİ



- İdari önlemler
- Çevresel önlemler
- Personel korunması

# İdari Önlemler

- .. Ulusal TB ve HIV programlar olmalı
  - ✘ Takip edilmeli
  - ✘ Hasta ve personeli korumalı
- .. Personel sayısı ve eğitimi
- .. Toplumun farkındalığı
- .. HIV ve TB programlarının koordinasyonu
- .. Yapılar

## .. Ülkenin gelirine göre

- .. İzole oda
- .. İyi ventilasyon sağlanan bölgeye transfer
- .. Öksürük önlemleri gibi

# Çevresel Önlemler

## .. Amaç:

- ✘ Enfeksiyöz partikülü azaltmak

## .. Doğal ventilasyon

- ✘ Yüksek tavan, büyük pencere ( 28-40 kez hava değişimi/st)
- ✘ Ucuz, idamesi kolay
- ✘ Bekleme salanu, plk odalarına uygulanabilir

## .. Mekanik ventilasyon

- ✘ Negatif basınçlı oda- 12 kez hava değişimi/st ?
  - Kontrol edilmez ise bu sayı 3'e iniyor.
- ✘ Pahalı
- ✘ Tek kişiye yönelik

## .. “upper-room UV” ışık



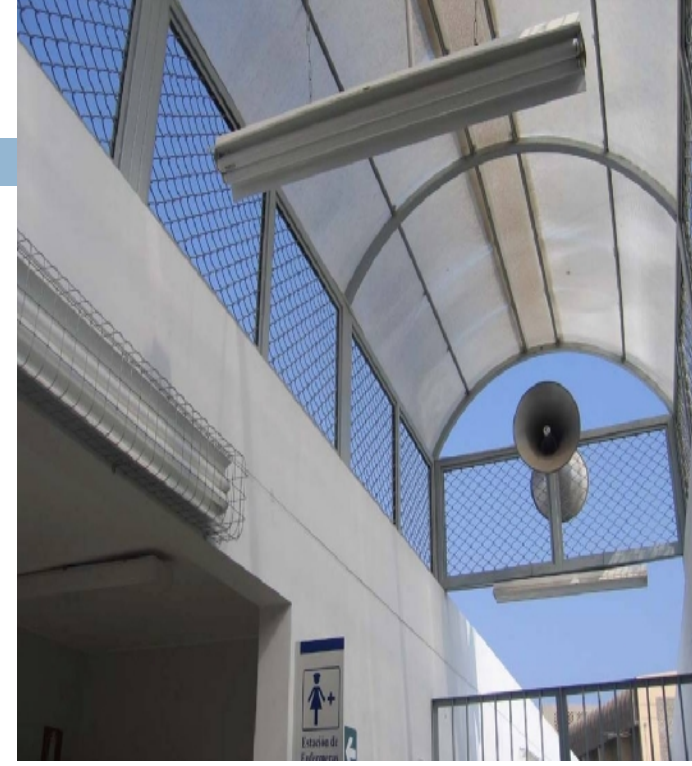
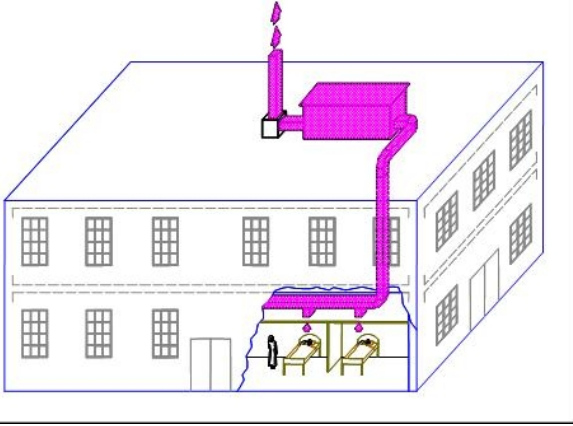
Air injection vent

Upward facing  
UV fixture

Simple mixing fan

Air extraction vent  
1 m above floor

# Tavanda UV lamba



Escombe A et al. PLoS Med 2009;6:e43

- Yeterli hava karışımını sağlayacak akm, ventilasyon, fan
- Partiküller UV lambaya gider ve steril olur
- Ufak bir fan ile UV lamba Tb bulaşını %70-80 azaltmış





# Haiti

All hospitalized patients

↓  
Diagnosis

General ward

Smear -  
HIV +/-



TB Pavilion

Smear +  
HIV-



6 Isolation rooms

Smear +  
HIV+



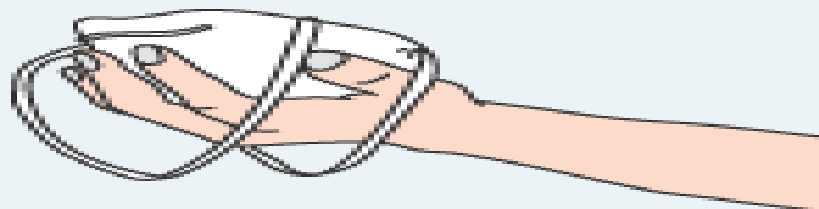
# Personel Koruyucu Önlemler

- .. N95 respiratuvar maske
- .. HIV testini yapmak
- .. Düzenli aralıklar ile HIV ve TB taraması yapmak



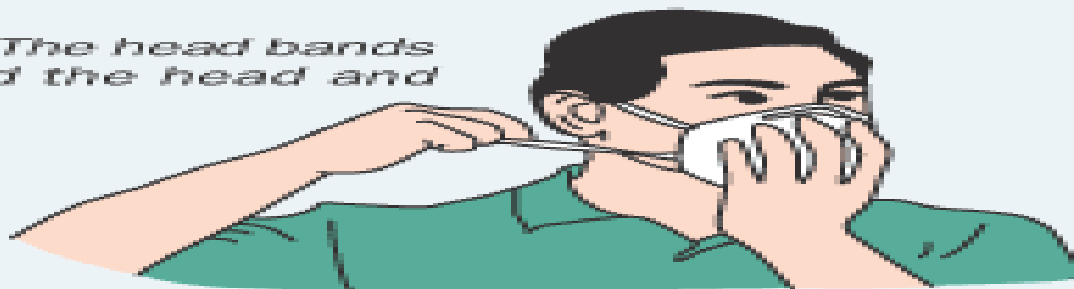
1

Choose a small or medium-sized face-piece that fits the face. Pull the head bands loose. The metallic strip should be uppermost. Pass the hand through the head bands.



2

Put on the mask. The head bands should be around the head and neck.



3

Press the metallic strip on both sides with the forefingers and middle fingers of both hands.

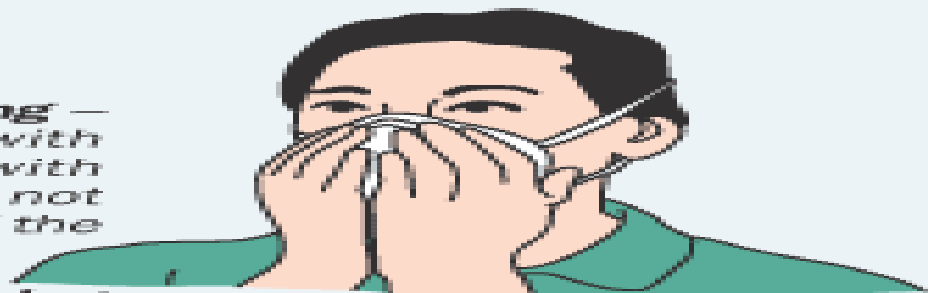


4

#### **Seal Check:**

**Positive pressure checking** – cover the mask lightly with both hands. Breathe with deliberation. Air should not leak out from the side of the mask.

**Negative pressure checking** – cover the mask lightly with both hands. Suck in air with deliberation. The mask should depress slightly inward.



# Matematik Modelleme

- .. Hızlı tanı
- .. Hastaneye yatışın azaltılması
- .. Doğal ventilasyonun iyileştirilmesi
- .. HIV testi ve HAART başlanması
- .. Respirator kullanımı
  
- .. Hastalarda % 43
- .. Sağlık çalışanlarında % 75 TB önlenir.

# TEDAVİ

- .. Tedavi prensibi HIV (-) hastalar gibidir.
- .. 4 ilaç ile birlikte tedavi, DGT, tatol doz ve sürede
  - ⌘ INH, RIF, PZA, ETM

## .. AMAÇ

- ⌘ Bulaşı önlemek
- ⌘ İlaç direncini önlemek
- ⌘ Basillerin hızla ölümünü sağlamak

**Tedaviyi komplike eden durumlar**

- İlaç etkileşimleri
- Toksite
- IRIS

# Pulmoner TB

- .. Tedavi süresi 6 ay
- .. Kaviter TB, tedavinin 2. ayında hala kültür (+) tedavi süresi uzar (All).
  - ✘ İki ay 4 ilaç
  - ✘ 7 ay ikili (INH+RİF)
- .. Aralıklı tedavi ile uyum ve tedaviyi tamamlama artabilir
  - ✘ İlk iki ay günlük
  - ✘ 4-7 ay 3 gün/hf

# EPTB

- .. Tedavi süresi 6-9 ay
- .. SSS ve kemik-eklem enfeksiyonlarında 9-12 ay
- .. Kortikosteroid tedavi
  - ⊗ SSS ve perikardiyal hast.

# Tedavi Takibi

## .. Aktif TB

- ⌘ **Bazal ve aylık** değerlendirme
  - n Bakteriyolojik, klinik, lab, radyoloji
- ⌘ Pulmoner TB iki ardısıra örnek negatif gelene kadar aylık AFB ve kültür iste
- ⌘ Başta AFB (+) olan hastanın takibi 2 hf bir yapılabilir
  - n İki ardışık örnek negatif gelene kadar
- ⌘ Ama 2. ayda mutlaka görülmeli – tedavi düzenlenecek
- ⌘ Her vizitte
  - n Uyum
  - n Yan etki kontrol et

- .. Tedavinin 3. ayında M.tbc kültür (+)
  - ⌘ İlaç duyarlılık testlerini tekrarla
- .. Tedavinin 4. ayında M.tbc kültür (+)
  - ⌘ Tedavi başarısız
  
- .. HIV (+) hastalarda birincil ilaçların konsantrasyonu HIV (-) göre düşük olabilir.
  - ⌘ TDM ?- şimdilik rutinde önerilmiyor.
  - ⌘ Tedaviye yanıtı yavaş olanlarda olabilir.

## Relaps

- ✘ %2 vs %9 – HIV (-) vs (+)

## Nedenler

- ✘ **CD4 < 100 HIV (+) en sık relaps nedeni**
- ✘ Kaviter pulmoner TB
- ✘ Tedavinin 2 . ayında kültür pozitif
- ✘ Bilateral pulmoner TB
- ✘ Düşük kg
- ✘ Beyaz ırk
  
- ✘ İntermitent tedavi relaps artar.
  - n RİF R nedeni ile

HIV (-)  
hastalarda da  
relaps  
nedenleridir.

# Yan Etkilerin Takibi

- .. Yan etkilerin tipi ve sıklık HIV (-) benzer
- .. Sekonder ilaçların etkinliği daha az ve YE daha fazla
  - ⌘ Primer ilaçlar mecbur olmadıkça kesilmemelidir.
- .. Renal yetm, şok, trombositopeni –**RİF**
- .. Görme bozukluğu –**EMB**
- .. Vestibüler disfonksiyon –**SM**

**Bu ilaçları bir daha başlama**

# Yan Etkilerin Takibi

- .. GIS
- .. Ateş- AntiTB tedavisi alınırken bir kaç hf sonra
  - ⊗ İlaç ateşi
  - ⊗ paradoksal rekasiyon, IRIS
  - ⊗ Süperenf.olabilir.
  - ⊗ İlaçları kes ve teker teker 2-3 gün ara ile başla

## .. Döküntü

- ⌘ Minor – antihistaminik ver.
- ⌘ Ciddi – tüm antiTB ilaçları kes
  - n Döküntünün gerilemesini bekle
  - n AntiTb ilaçlarını 2-3 gün ara ile başla
    - n Önce RİF/rifabutin başka
- ⌘ Tekrarlarsa son başlanan ilacı kes.
- ⌘ PLT düşük ise RİF hemen kes
- ⌘ Generalize döküntü + ateş / muköz membran tutulumu
  - n Tüm ilaçları kes
  - n Alternatif ilaçlara geçilebilir
  - n Uzmanlara danış

.. AST artış %20 hastada olur.

.. **Hepatotoksitite**

⊗ INH, RİF, PZA

⊗ AST artış

n > 3 kat + semptomlar varsa

n ≥ 5 kat semptom yok

n Bilirubin ve Alp artışı birlikte hepatotoksitete

n AntiTB tedaviyi kes ve değerlendir

n Yeni transaminas, bilirubin, HAV, HBV;HCV, safra yolları patolojisi, alkol vd toksinler

• Hepatotoksitite nedeni ile ilaç kesildi ise

α Üç non-hepatotoksik ilaç başla

n Hepatotoksitite nedeni saptanan kadar

α **Tekrar başlama**

n AST < 2kat

n RİF başla

n Bir hf ara ile INH sonra PZA

n Tekrarlarsa en son eklene ilacı kes

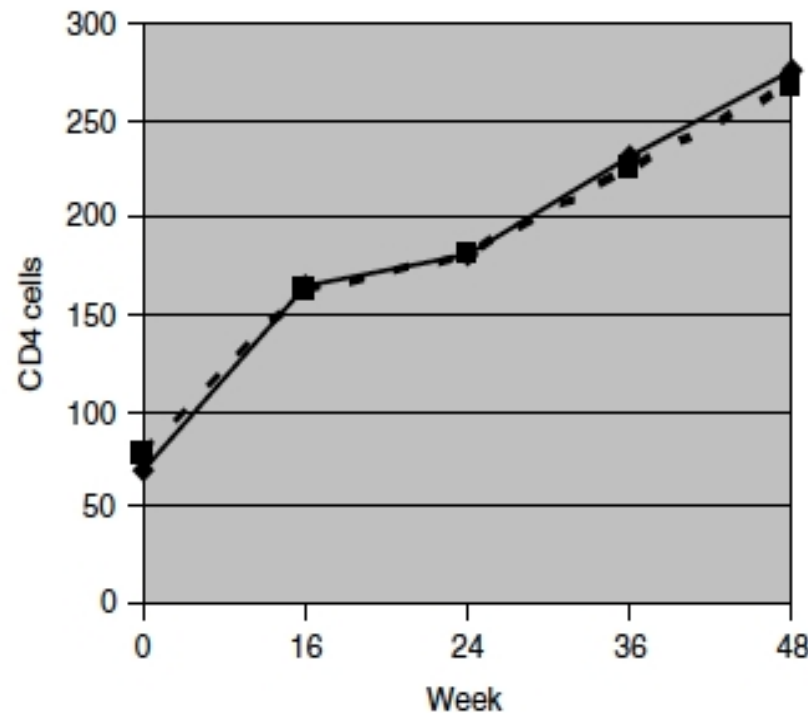
# ART VE TB

- .. Rifampisinler sitokromP450 sistemini indükler.
- .. Sitosolik ilaç metabolize eden enzimleri indükler
  - ⌘ Zidovudin ve raltegravir
  - ⌘ PI > NNRTI ile ilaç etkileşim
  - ⌘ En fazla etkileyen RIF > rifabentin > rifabutin
  - ⌘ Rifabutin doz ayarlanmalı – PI ve NNRTI ile verilebilir.

<b>ART+ iTB Ted</b>	<b>RİF FK</b>	<b>Tolerabite/Toksitite</b>	<b>Antiviral aktivite</b>	<b>Öneri</b>
Efavirenz temelli ART + RİF temelli TB Ted	Efavirenz konsantrasyonu düşer	Az	Çok iyi	Önerilir.
PI-temelli ART + Rifabutin temelli TB Ted	Rifabutuın konsantrasyonu azalır.	Az	İyi	Önerilir
Nevirapin temelli ART + RİF temelli TB Ted	Orta derece etklili Nevirapin kons %20-55 azalır.	Hepatotoksitite dikkat + INH,RİF,PZA Döküntü 300 mg-iki kez hipersensitivite	İyi	Alternatif Rifabutin yoksa

# Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results

Weerawat Manosuthi<sup>a</sup>, Sasisopin Kiertiburanakul<sup>b</sup>, Somnuek Sungkanuparph<sup>b</sup>, Kiat Ruxrungtham<sup>c</sup>, Asda Vibhagool<sup>b</sup>, Sasivimol Rattanasiri<sup>b</sup> and Ammarin Thakkinstian<sup>b</sup>



We conclude that immunological and virological outcomes at 48 weeks after initiating ART between efavirenz 600 mg/day and efavirenz 800 mg/day were comparable. Efavirenz 600 mg/day should be sufficient for HIV-infected patients receiving rifampicin. These results may not be applicable to other ethnic populations who have greater body weights.

Fig. 1. Immunological outcomes at 48 weeks of antiretroviral therapy between the two treatment groups. —◆— Efavirenz 600 mg/day; —■— efavirenz 800 mg/day.

<b>ART+ iTB Ted</b>	<b>RİF FK</b>	<b>Tolerabite/T oksitite</b>	<b>Antiviral aktvite</b>	<b>Öneri</b>
Zidovudin/LA M/Abakavir/T enofovir+ RİF temelli TB Ted	Zidovudin %50 azalma, Abakavir de etkilenir gibi	Anemi	Olabilir Randomize çalışma yok	Alternatif
Zidovudin/LA M/Tenofovir+ RİF temelli TB Ted	Zidovudin %50 azalma	Anemi	Çalışma yok	Alternatif
Zidovudin/LA M/Abakavir/r + RİF temelli TB Ted	Zidovudin %50 azalma	Anemi	Etkinlik düşük	Alternatif
Süper güçlendirilmiş PI ART + RİF temelli TB	Etkisi az	Hepatit <3 yaş iyi	İyi (< 3 yaş özellik)	Alternatif- Rifabutin yok ise

# Proteaz İnhibitörleri

- Standart doz RİF ile PI kullanılmamalıdır (ritonavirli/-siz)
  - ✧ Vadi düzeyi >%90 azalır
- Ritonavir RİF etkisini önler **AMA**
  - ✧ Çift doz veya ritonavir 400 mg – hepatotoksitite arttı.
  - ✧ RİF +r (200 mg)-saquinavir – hepatotoksitite artar

# RİF ve Anti-TB İlaçlar

- .. CCR5 – reseptör antagonisti –Maravirok
- .. İntegraz inh-Raltegravir
  - ⊗ Etkileşim yok gibi
  - ⊗ Çalışma yok

# Rifabutin

- .. Efavirenz rifabutin seviyesini azaltır.
  - ✧ 450-600 mg/gün rifabutin
- .. Nevirapin rifabutin seviyesini etkilemez, yeterli dozda verilebilir (300 mg).
- .. (r/-r) PI + Rifabutin kullanılabilir.
  - ✧ Rifabutin gün aşırı 150 mg / hf üç gün 150 mg
- .. ART + Rifabutin konsantrasyonu
  - ✧ RİF direncine yol açabilir.
  - ✧ HIV'de dirençli suşların seçilmesi
- .. Rifabutin fazla doz – nötropeni, uveit

# Aktif TB TEDAVİLERİ BAŞLAMAK

- .. ART naif hasta
  - ✧ Hemen anti-TB başla (AIII)
  - ✧ ART başlamak için optimal zaman belli değil
  - ✧ Aynı anda veya bir süre sonra başlamak
- .. ART tedavisi alırken aktif TB
  - ✧ Hemen anti-TB tedavisi başla
  - ✧ ART TB tedavisine göre modifiye et.

# Aynı Zamanda AR I ve Anti I B Tedavisi Başlamak- ART NAİF Hasta

## Avantaj

- .. Progresif HIV enf önlemek
- .. TB ve diğer fırsatçı enf mortalite ve morbititesini azaltmak

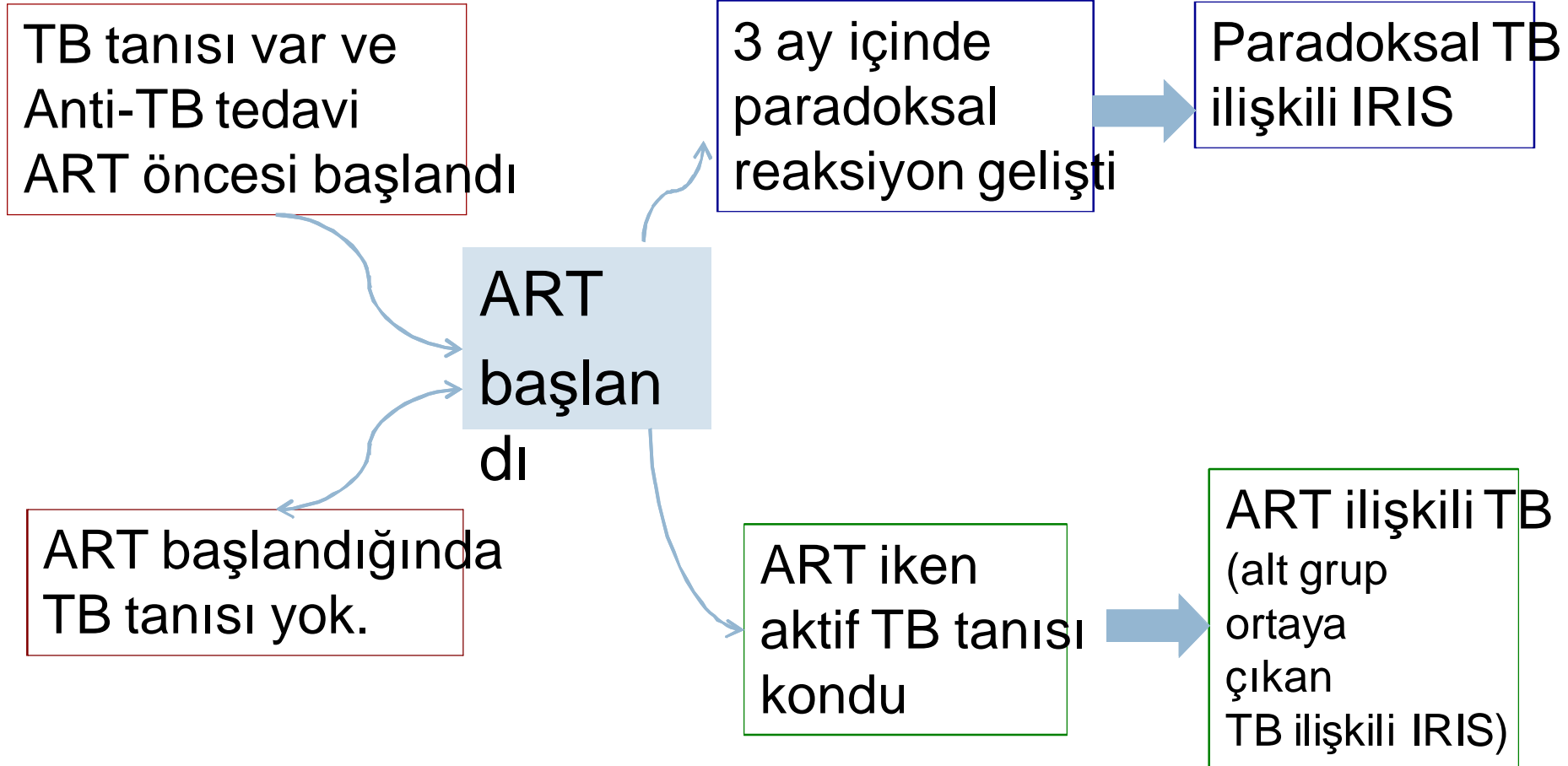
## Dezavantaj

- .. Toksititeleri karıştır ve üstüste biner.
- .. İlaç etkileşimi
- .. Hap sayısı artar
- .. IRIS/Paradoksal reaksiyon daha sık

## Tüberküloz tedavi durumu

## Sonuç

## Olgu tanımı



# ART Naif Hastada ART Başlama Zamanı (BII)

## CD4 sayısı

- .. < 100
  - ..  $\geq 2$  hf sonra
- .. 100-200
  - .. > 2 ay
    - ✧ AntiTB ted ilk 2 ayı biter.
  - .. AntiTB idame ted kadar bekle
- .. >200
  - .. AntiTB tedavisi bitmesini bekle
- .. >350

# IRIS

- .. Yüksek ateş, solunumum kötüleşmesi, menenjit breakthrough, LAP inflamasyonu/ boyutların artması, yeni LAP, yeni/genişleyen SSS lezyonları, pulmoner parankimal infiltrasyonun radyolojik olarak kötüleşmesi, plevral efüzyonda artış....
- .. IRIS %25-60 ciddi immunsuprese olan hastalarda
  - ✘ ART tedavisinin ilk 3 ayında

- .. Başka nedenle olmadığını göster.
- .. Kendini sınırlar –gen de
- .. Şiddetli ise destek tedavisi (BII)
  - ✘ Ciddi değil – nonst antiinfl
  - ✘ Ciddi- prednizolan, metilprednizolan – 1 mg/ kg
  - ✘ 1-2 hf düzelme olur.



# Teşekkürler

Prof. Dr. Nuran Öğülener'in izni

ile

# ART ALAN HASTALARDA TB ORANI AZALIYOR.

Getahun H et al. CID 2010;50(S3):S2010

