



**TB / HIV ko-enfeksiyonu: Pratik bakış**

**Ali MERT (1-2018)**

**Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi**

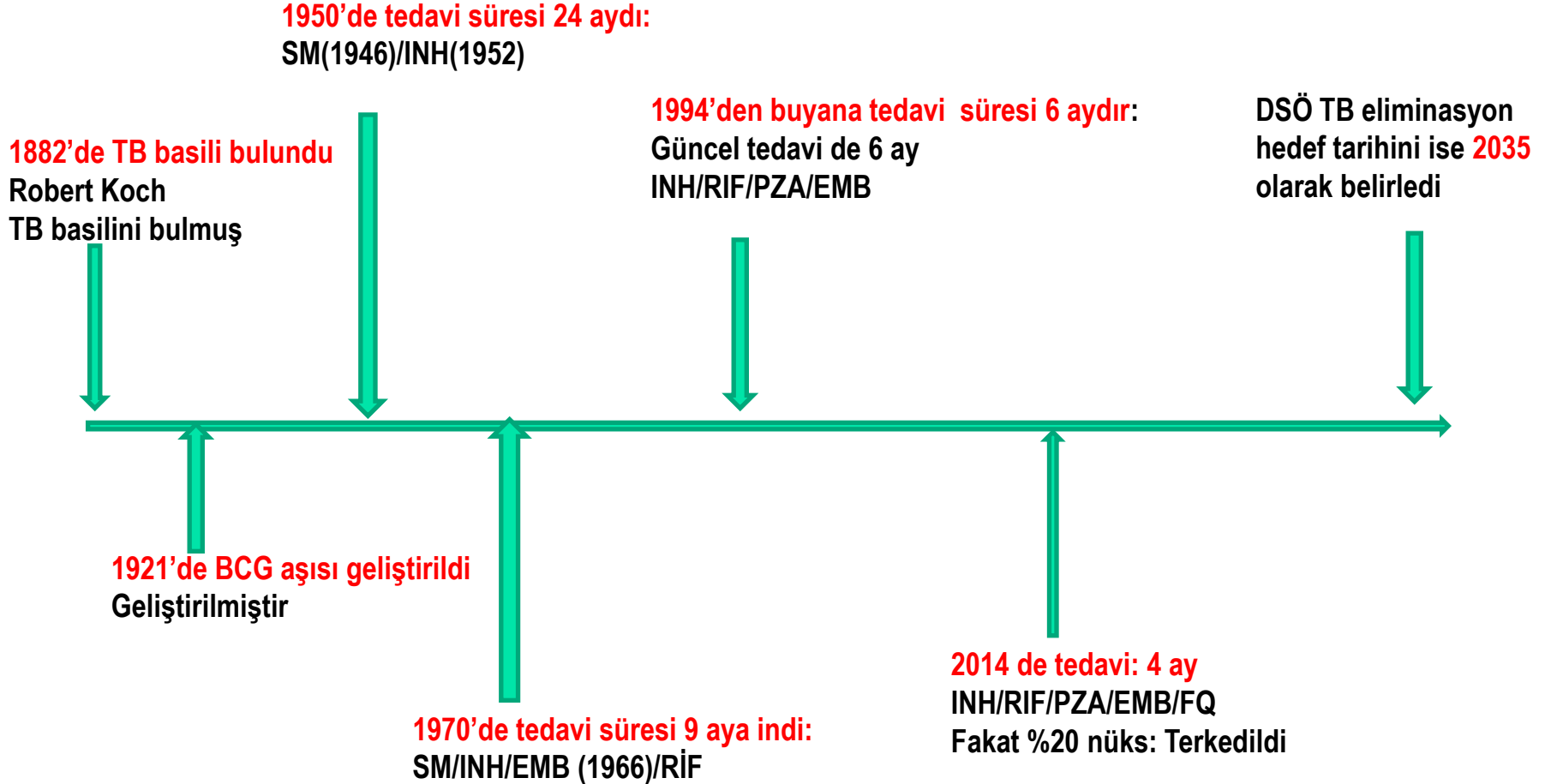
**İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD**

## TB: Anlatım Şeması

- **Tarihçesi / Epidemiyolojisi**
- Doğal seyri
- Tanı
- Doğal seyri
- Tedavi
- HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi
- Mortalite: Klinik forma göre

# TB kronolojisi:

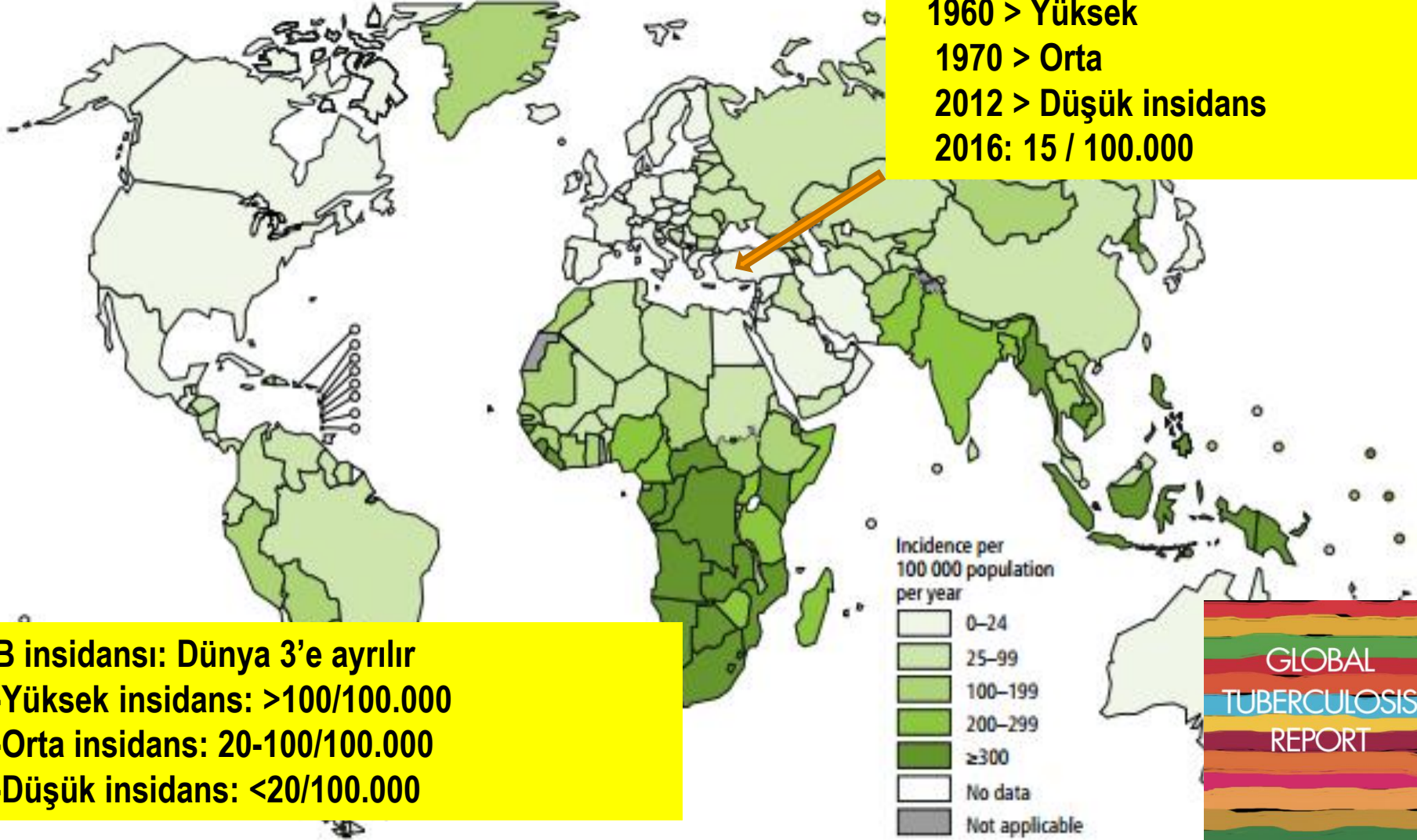
Küresel ölçekte ihmal edilmiş en önemli sağlık sorunu olan TB'un dünü, bugünü ve geleceği gerçekten 1.5 asır mı olacak?



Son 25 yıldır aynı tedaviyi kullanıyoruz:INH/RIF/PZA/EMB

# Tüberküloz insidansı - 2016

Estimated TB incidence rates, 2016



Ülkemizde insidans:

1960 > Yüksek

1970 > Orta

2012 > Düşük insidans

2016: 15 / 100.000

TB insidansı: Dünya 3'e ayrılır

1-Yüksek insidans: >100/100.000

2-Orta insidans: 20-100/100.000

3-Düşük insidans: <20/100.000

GLOBAL  
TUBERCULOSIS  
REPORT

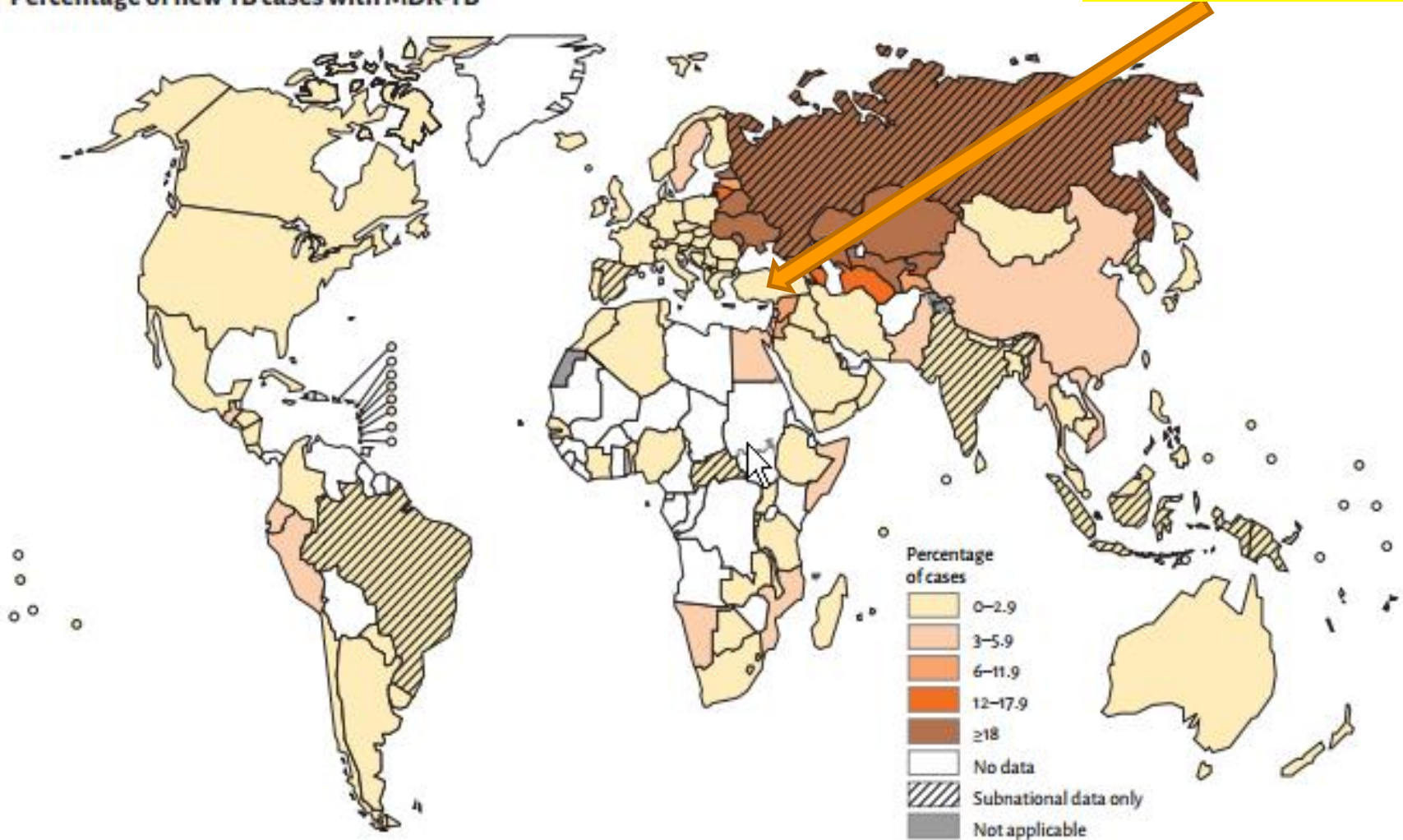
2017

# 2015: Küresel ölçekte yeni TB olgularında MDR (ÇİT)-TB oranı → ~ %3

MDR-TB olgularında tedavi başarı oranı sadece %50  
Ölüm ve terkler yüksek

■ FIGURE 4.2

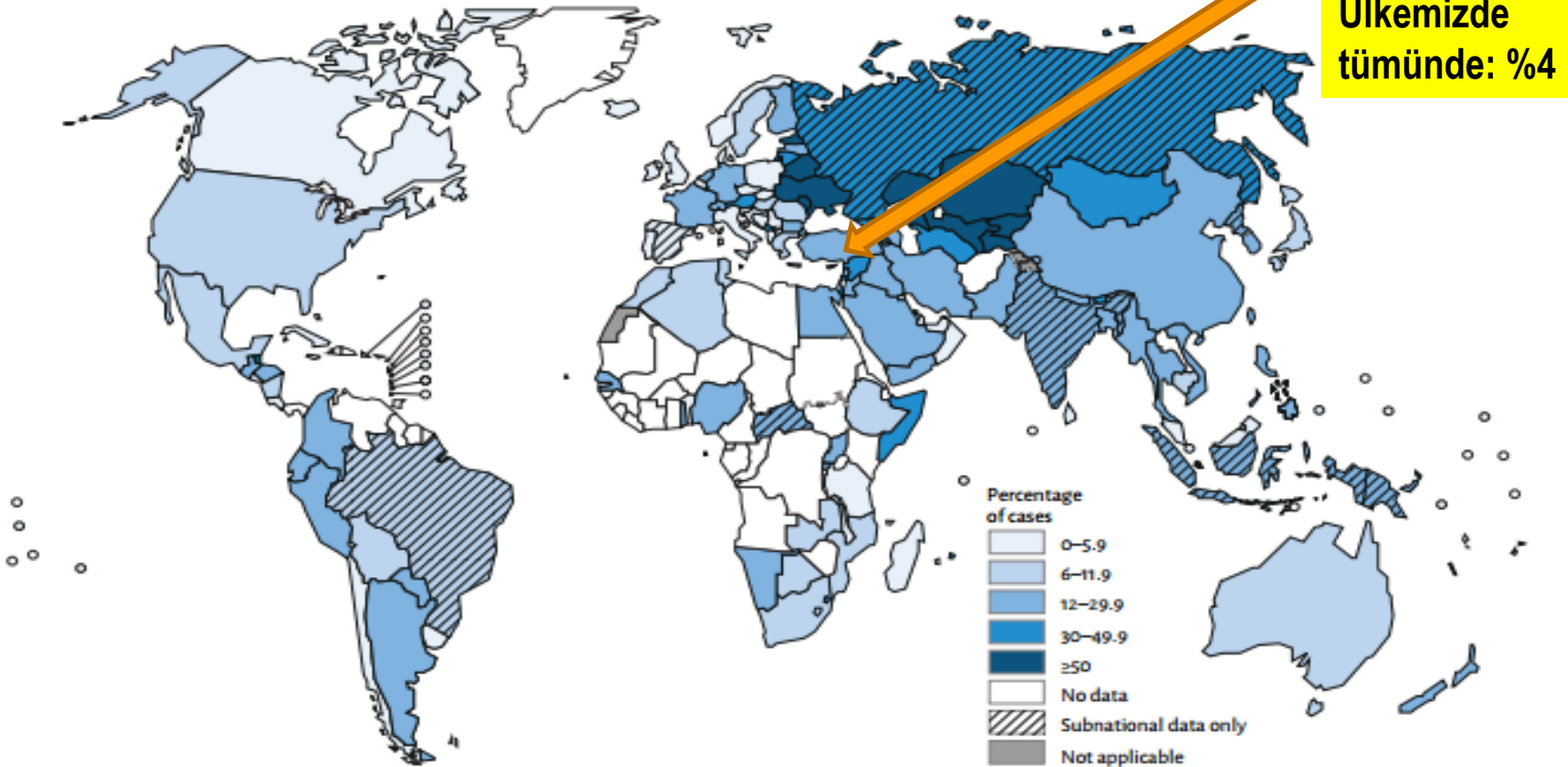
Percentage of new TB cases with MDR-TB<sup>a</sup>



# 2015 : Eski TB olgularında MDR-TB oranı ise → ~ %20

**FIGURE 4.3**

Percentage of previously treated TB cases with MDR-TB<sup>a</sup>

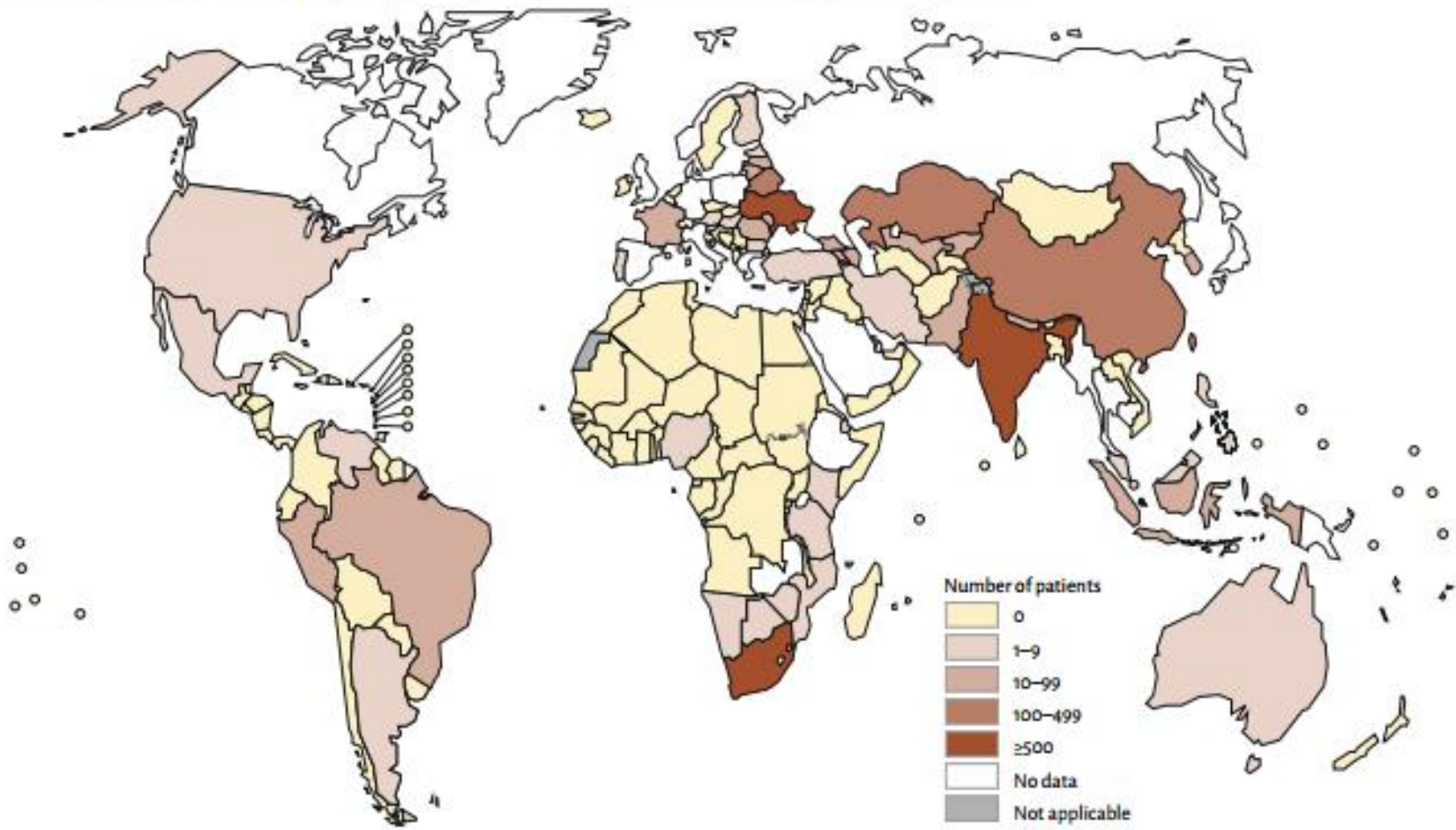


<sup>a</sup> Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data reported before the year 2000 are not shown. In six countries or territories, the high percentages of previously treated cases with MDR-TB refer to only a small number (1-8) of notified TB cases. These are: Bahrain; Belize; Bonaire, Saint Eustatius and Saba; Cyprus; Israel; and Sao Tomé and Príncipe.

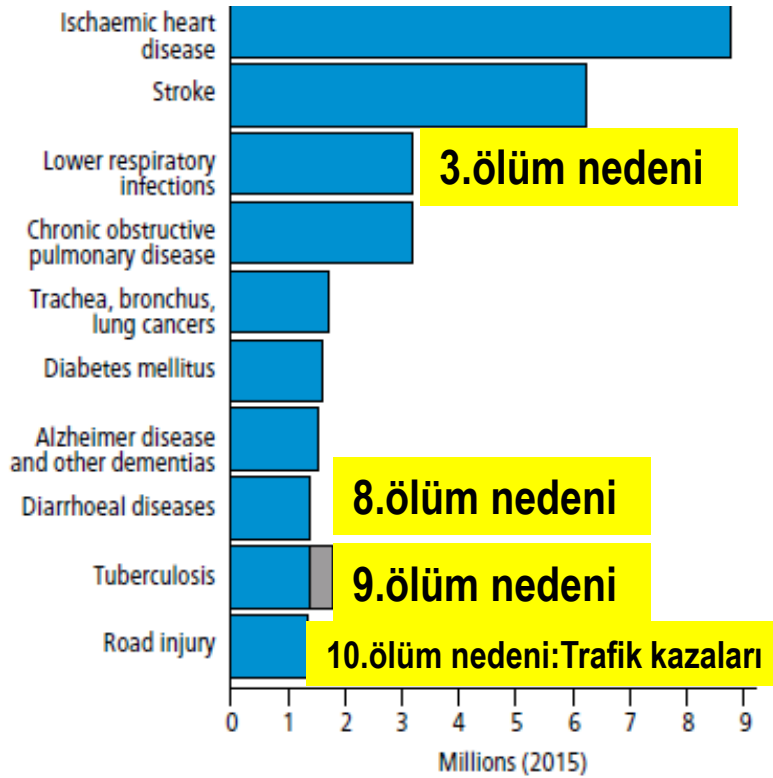
# MDR-TB olgularında XDR -TB oranı → ~%10

**FIGURE 4.8**

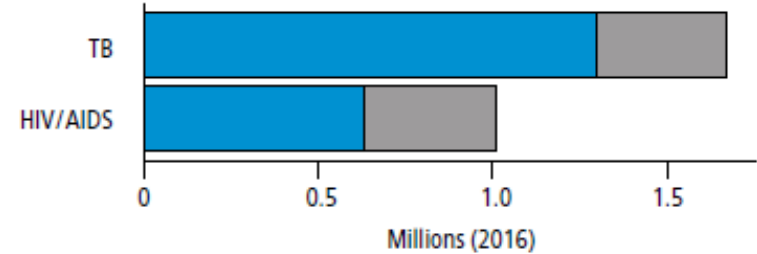
Number of patients with laboratory-confirmed XDR-TB started on treatment in 2014



## DSÖ: 2015 küresel 10 ana ölüm nedeni TB'dan ölen HIV (+) ler gri gösterilmiştir



## 2016'da TB ve HIV/AIDS'den ölenler TB'dan ölen HIV(+) ler gri gösterilmiştir



- <sup>a</sup> For HIV/AIDS, the latest estimates of the number of deaths in 2016 that have been published by UNAIDS are available at [www.unaids.org/en/resources/documents/2017/HIV\\_estimates\\_with\\_uncertainty\\_bounds\\_1990-2016](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/HIV_estimates_with_uncertainty_bounds_1990-2016). For TB, the estimates for 2016 are those published in this report.
- <sup>b</sup> Deaths from TB among HIV-positive people are officially classified as deaths caused by HIV/AIDS in the international classification of diseases.



# TB: Temel bilgiler (2016 küresel veriler)

- **2016 rakamlarını basitleştirirsek**
- **10 milyon TB / Bunların %10 (1 milyonu)'u HIV (+)**
- **Toplam ölüm 1.5 milyon / Bunların <500 bin HIV (+)**
  
- **Küresel ölçekte 9.ölüm nedeni**
- **10.4 milyon TB: %90 erişkin, %10 HIV pozitif**
- **Toplam ölüm: 1.674. 000 (ölenlerin 374.000'de HIV enfeksiyonlu)**
- **Olguların %16 sı ölmüştür**
- **TB'luların %50 si Güney Doğu Asya, %25'i Afrika bölgesinden**
- **TB insidansı her yıl %2, mortlite ise %3 azalmaktadır**
- **2016 da 500.000 MDR-TB ortaya çıkmıştır**

**WHO Global Tuberculosis Report 2017**

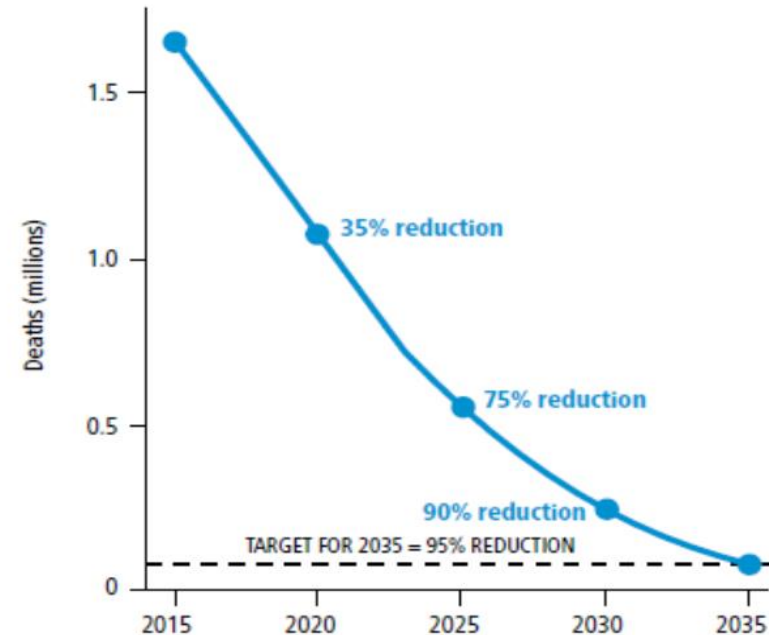
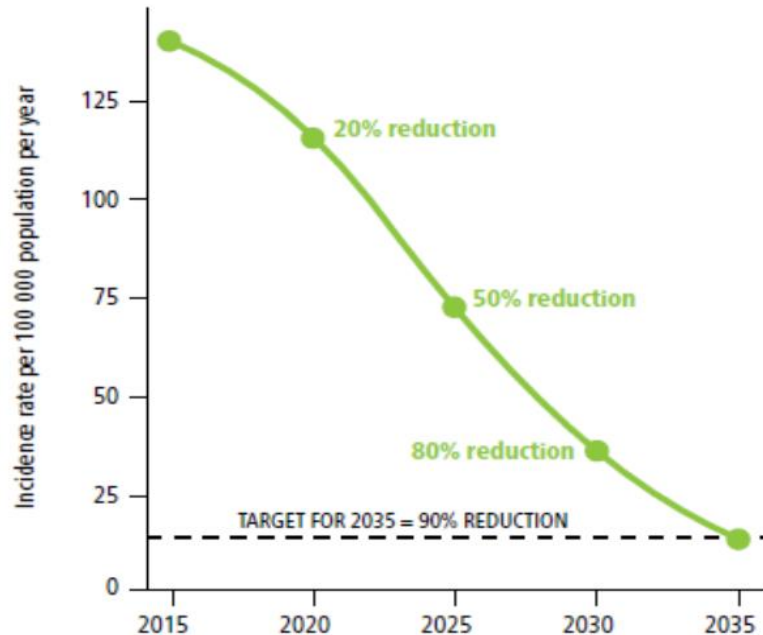
## 2015 TB verileri baz alınarak DSÖ'nün 2035 TB eliminasyon hedefleri

INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	2030	2035
Percentage reduction in the absolute number of TB deaths (compared with 2015 baseline)	35	75	90	95
Percentage reduction in the TB incidence rate (compared with 2015 baseline)	20	50	80	90

İnsidansda %90 azalma

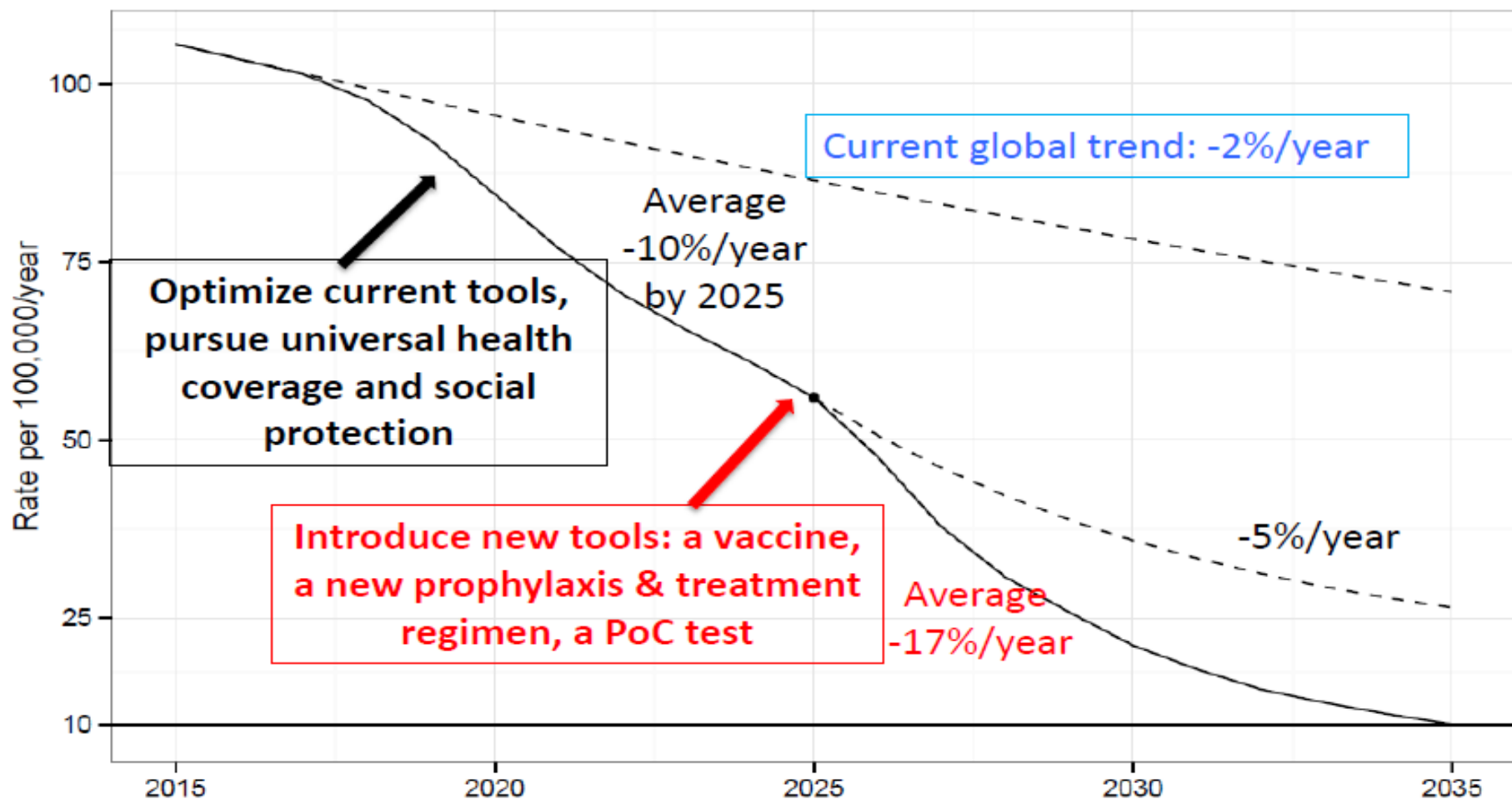
Ölümlerde %95 azalma

Projected incidence and mortality curves that are required to reach End TB Strategy targets and milestones, 2015–2035



**DSÖ'nün TB eliminasyon hedeflerine ulaşılabilmesi için yıllık TB olgularında >%5 azalma olmalıdır (2015 verileri baz alınmıştır)**

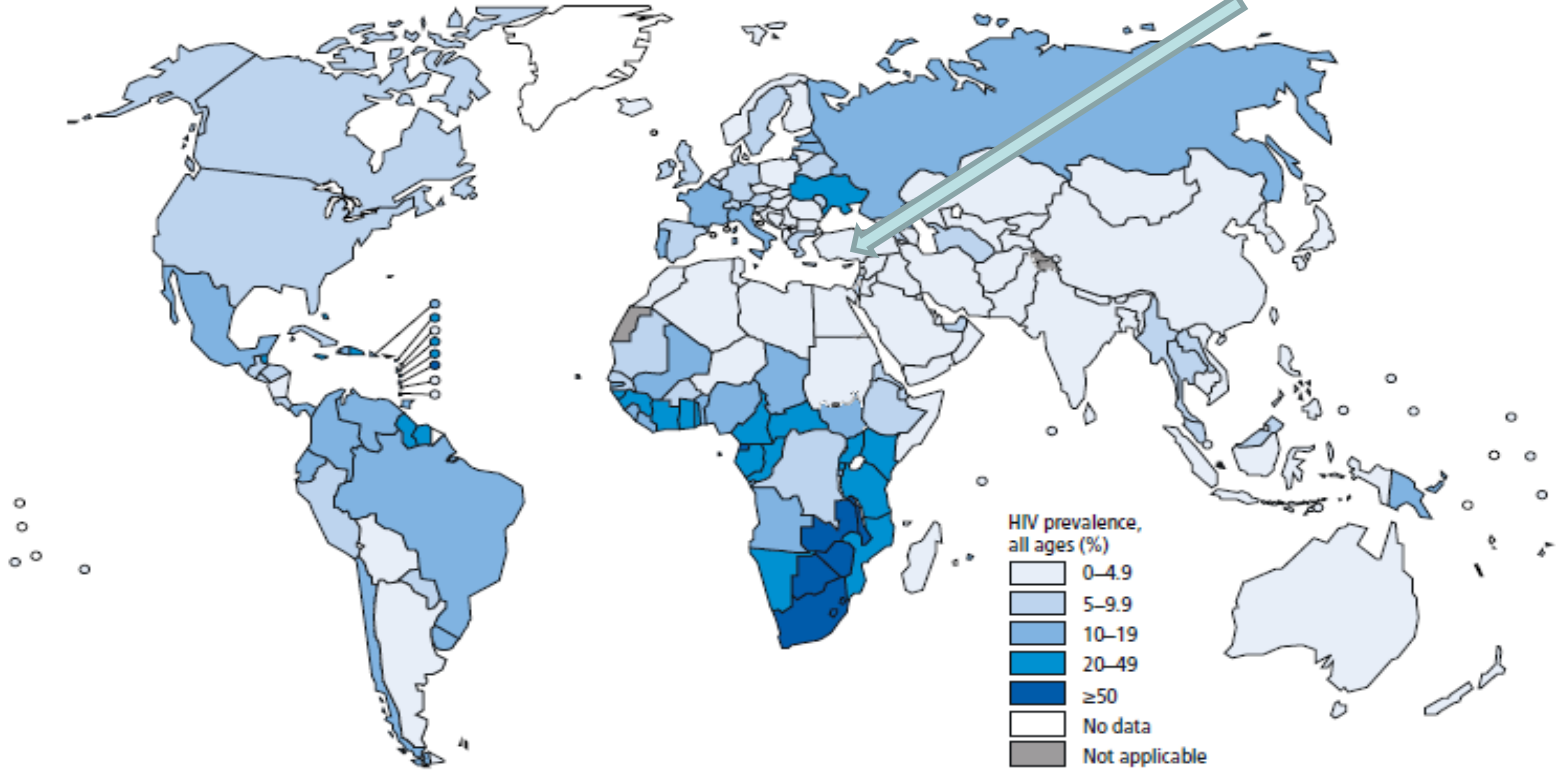
## Projected acceleration of TB incidence decline to target levels



## TB'lu hastalarda HIV prevalansı → Bölgelere göre %1-50

Estimated HIV prevalence in new and relapse TB cases, 2016

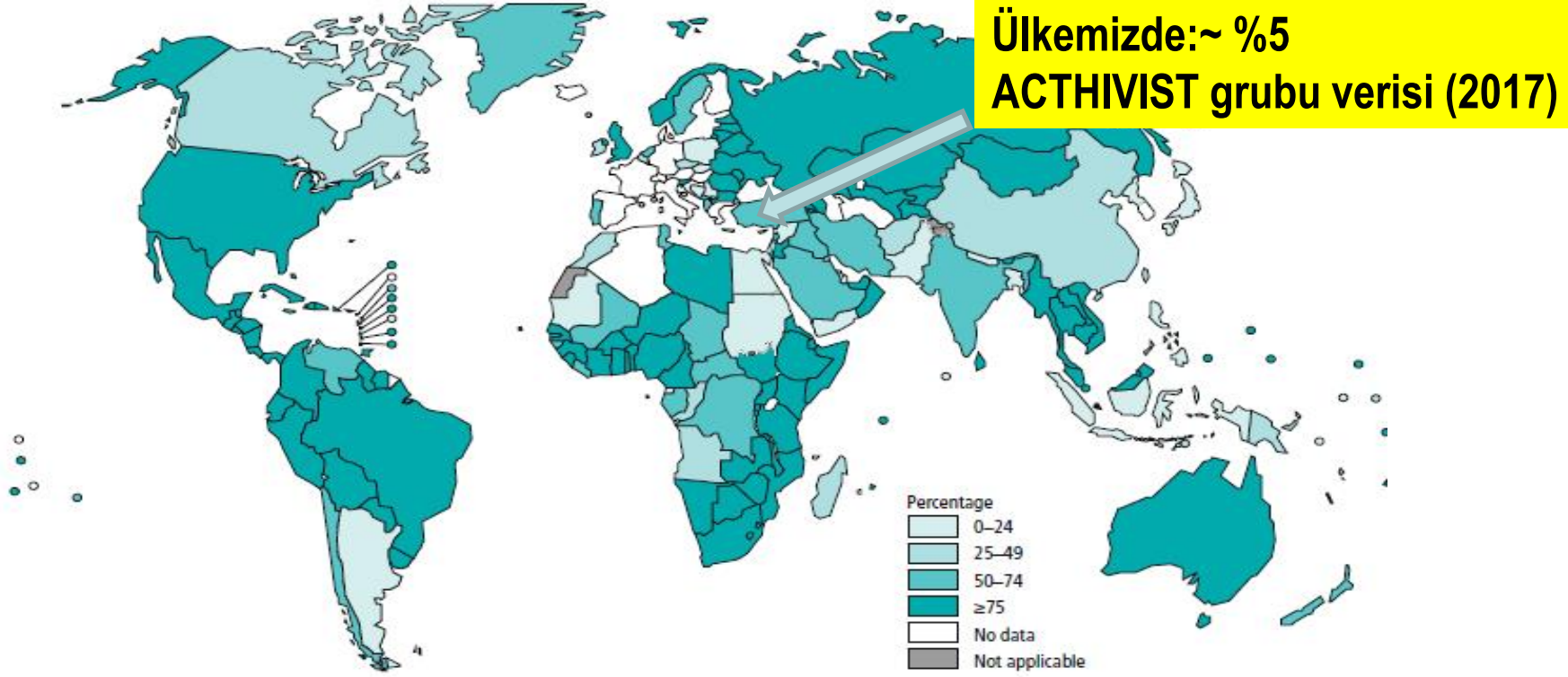
2015 Ülkemizde: ~%1



Ülkemizde 2011 de TB hastalarında HIV testi yapılması zorunlu kılınmıştır

# HIV'li hastalarda TB prevalansı → Bölgelere göre: %1-75

Percentage of new and relapse TB cases with documented HIV status, 2016<sup>a</sup>



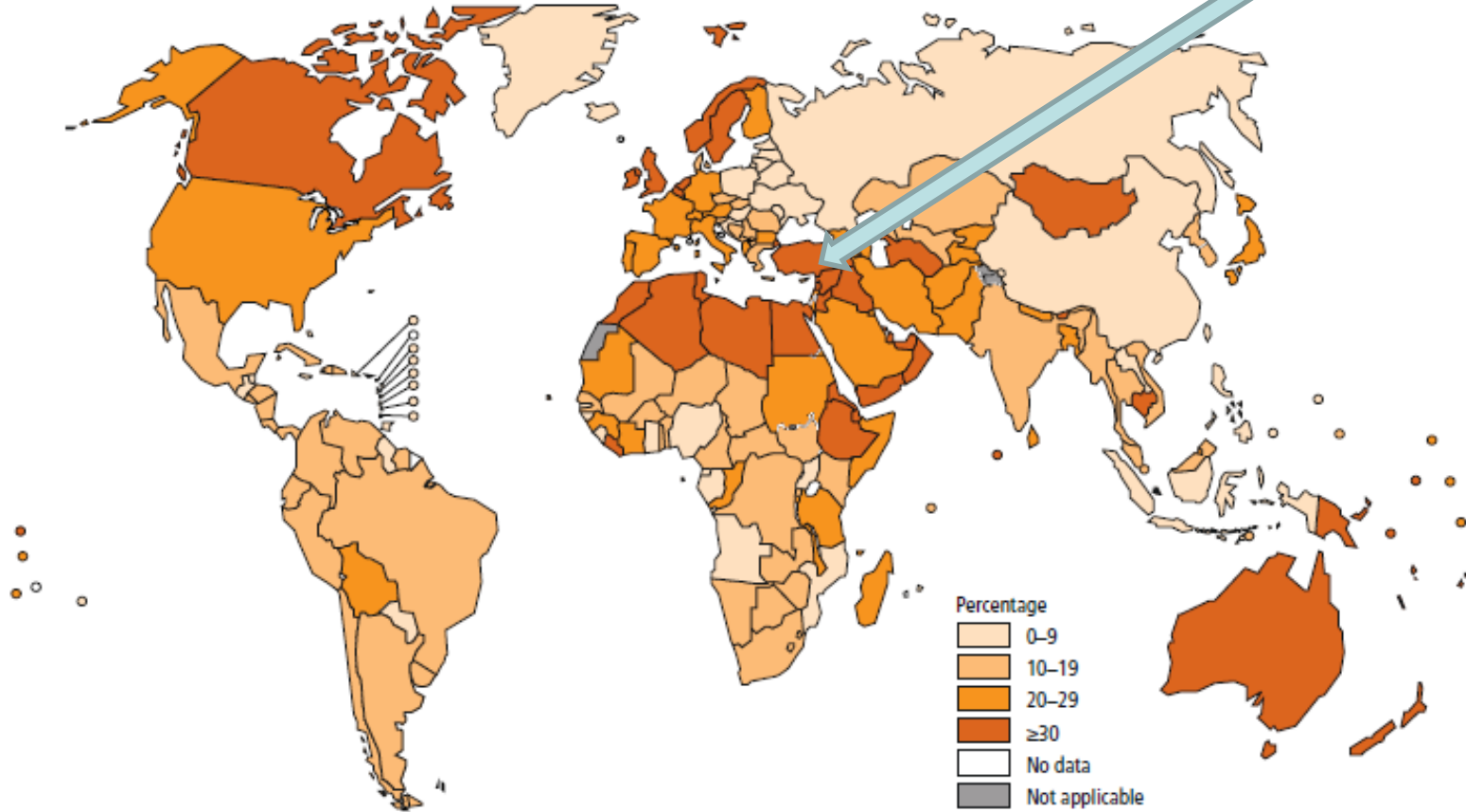
<sup>a</sup> 2015 data were used for 9 countries.

- TB; düşük-orta gelirli ülke HIV'lilerinde en sık görülen oportunistik enfeksiyondur
- TB insidansı HIV lilerde genel toplumdakiye göre daha yüksektir (CD4 normal gelse de)

# 2016 TB olgularında Akc dışı TB oranları

Ülkemizde:  $\geq 30\%$

Percentage of extrapulmonary cases among new and relapse TB cases, 2016<sup>a</sup>



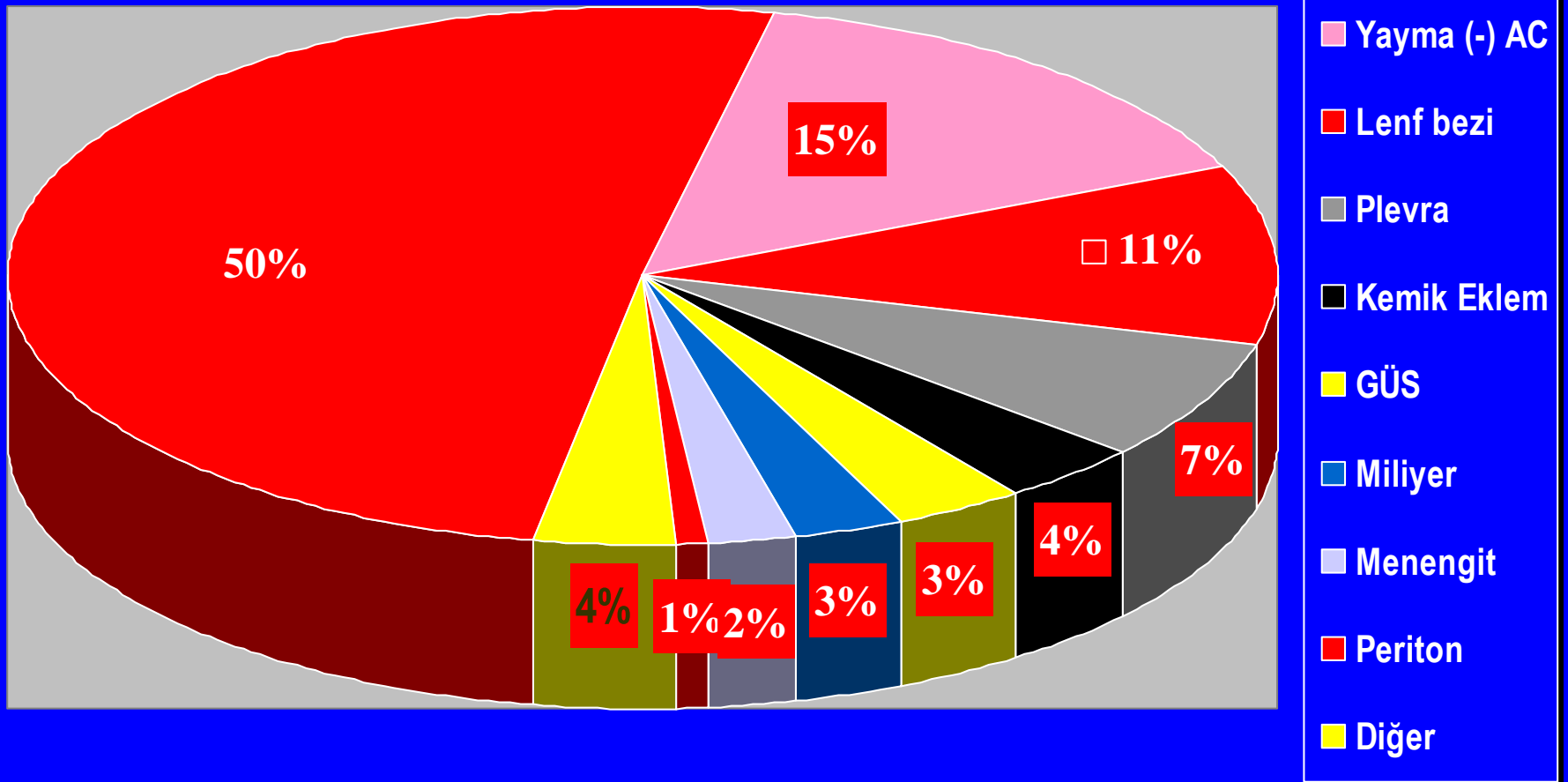
# Ülkemizde TB: Klinik form dağılımı

Yayma (+) Akc TB %50

Yayma (-) Akc TB %15

Akciğer Dışı TB %35

# TB: Klinik form dağılımı





## TB: Anlatım Şeması

- Tarihçesi / Epidemiyolojisi
- **Doğal seyri**
- Tanı
- Doğal seyri
- Tedavi
- HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi
- Mortalite: Klinik forma göre

# TB hastalığının doğal seyri

## Bulaşma

~%30  
Kapalı ortamada ~%80

## Primer tüberküloz

6-8 haftada cilt testi pozitifleşmesi

Bu dönemde  
1-EN  
2-Fliktenli konjunktivit  
3-Poncet sendromu

## Latent\* tüberküloz

6 ayda kendiliğinden iyileşme

2 yıldan sonra hastalanma %5  
Postprimer TB (rTB)

2 yıl içinde hastalanma %5  
Primer TB

Birlikte HIV enfeksiyonu var, her yıl hastalanma %10

## Yeniden aktifleşen tüberküloz

\*Latent: şu anda aktif değil, fakat aktifleşebilme yeteneğine sahip

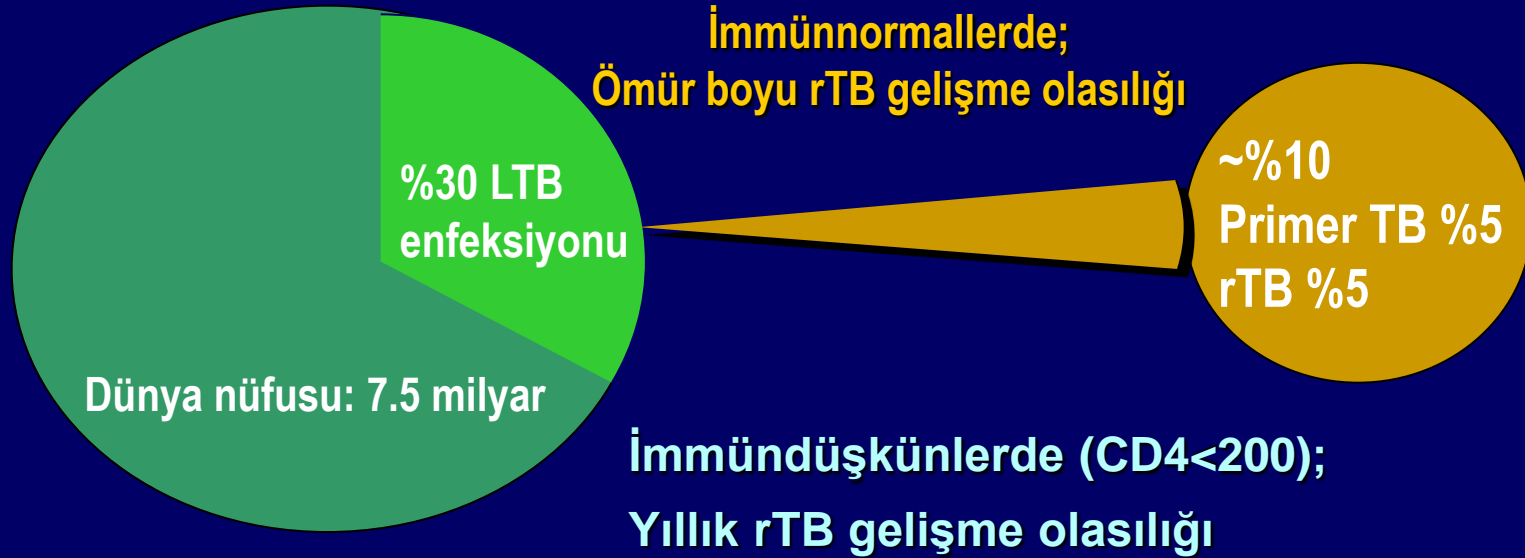
## **TB basili ile enfekte olan yani PPD / IGRA'sı (+) hastalar; Doğal seyirlerinde 3 klinik tabloyla karşımıza çıkarlar**

<b>1-LTBİ</b>	<b>Klinik (-)</b>	<b>PPD/IGRA (+)</b>	<b>Akc graf N veya Klasifiye granülomlar ve/veya Kalsifiye lenf nodları</b>
<b>2-İnaktif Akc TB</b>	<b>Tedavi ile iyileşmiş Akc TB yks veya Spontan iyileşmiş asemptomatik Akc TB</b>	<b>PPD/IGRA (+)</b>	<b>Akc st alanlarında; Geirilmif TB hastalığı sekeli (stabil fibronodler opasiteler) Aktif hastalıktan ayırmak için 6 aylık sürede radyolojinin stabil olması gerekir</b>
<b>3-Aktif Akc TB</b>	<b>Klinik (+)</b>	<b>PPD/IGRA (+)</b>	<b>Akc st alanlarında; Opasite / Kavite / Nodüller (triat bulgu)</b>

# TB: İlaçsız dönemde doğal seyri

- Akc TB
  - %50'si ölüyordu (2 yıl içinde)
  - %25'i spontan iyileşiyordu
  - %25'i kronikleşiyordu (bunlar enfeksiyon kaynağıdır ve zamanla ölür)
- TB menenjit / Miliyer TB / TB perikardit → %100

# Latent TB enfeksiyonu: Küresel epidemiyoloji



**Ülkemizde LTB enfeksiyonu : 1982'de %25**

## TB: Anlatım Şeması

- Tarihçesi / Epidemiyolojisi
- Doğal seyri
- **Tanı**
- Doğal seyri
- Tedavi
- HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi
- Mortalite: Klinik forma göre

# TB: Tanı basamakları

1-Klinik

2-Radyoloji

3-Mikroskopi:

Işık mikroskopu: EZN ile ARB

Floresan mikroskop: Auramin-Rhodamin boyası (%15 daha duyarlı)

4-Kültür (besi yerleri):

5-DNA bazlı tanı ve direnç testleri (24 saat içinde sonuç)

6-PPD / IGRA

7-Histopatolojik tanı

Tanı ve direnç için süre aynı ( $\leq 8$  hafta) (Basil (+)'e göre (++++)) daha çabuk ürer

Katı besiyeri (LJ besiyeri): 3-4 hafta

Sıvı besiyeri (MGİD):1-2 hafta

ATS/IDSA/CDC Clinical Practice Guidelines:  
Diagnosis of TB in Adults and Children 2016

## Hangi hastada Akc TB düşünelim ?

- **≥2 hafta öksürük**  
+  
**4 semptomdan en az birinin varlığı (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi)**
- **CD<200 olanlarda Akc TB' u sadece açıklanamıyan ateşle de başvurabilir**
- **Kliniğin duyarlılığı yüksek, fakat özgüllüğü düşük**
- **CD>200 olanlarda TB kliniği immunnormallerle aynıdır**
- **CD<200 olanlarda sadece açıklanamıyan ateş varsa bile Akc TB 'da düşün**
- **TB hastalığı asemptomatik de olabilir**
- **TB için yüksek riskli hastanın 7 günde iyileşmiyen pnömonisinde**



## Akc TB: Akc graf'de tipik radyolojik bulgular

Triat bulgu: Opasite / Kavite / Nodüller

Nodüller: Sentrilobular ve tomurcuklanan ağaç görüntüsü

Yerleşim yeri: Tek veya iki taraflı olabilir

Üst lob (genellikle apikal ve/veya posteriyör segment) ve/veya

Alt lob (genellikle süperiyör segment)

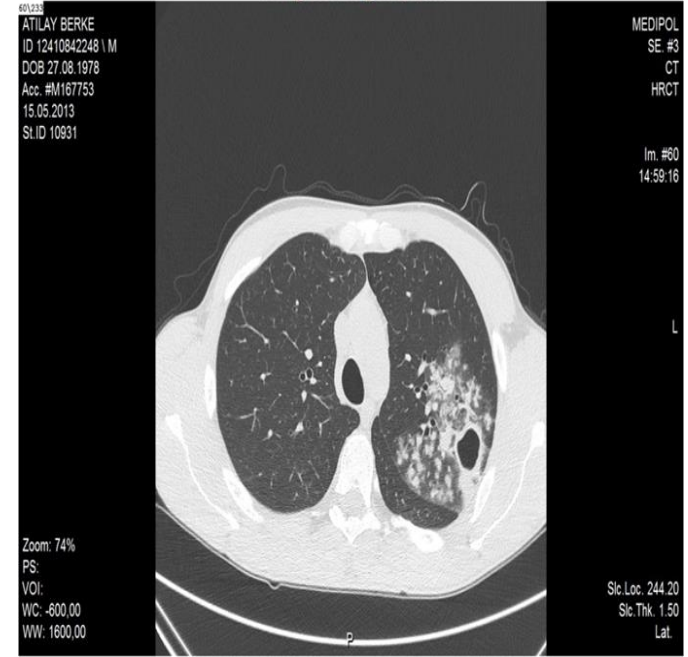


RadioGraphics 2017;37:52-72

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 2017

## HIV-ilişkili Akc TB: Radyoloji

- CD4>200 ise immünnormaller gibidir
- CD4<200 olanlarda (AIDS lilerde)
- Atipik radyolojik bulgular sıktır
- Diğer lobları / segmentleri tutar
- Kavitasyon nadirdir
- Normal akc grafisi bile görülebilir
- Açıklanamıyan ateş varsa Akc grafisi normal ise → Toraks BT çektirilmelidir
- Hiler ve/veya mediastinal LAP sık eşlik eder



<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 2017

# Tomurcuklananan ağaç görünümü:

Endobronşiyal yayılma sonucu gelişir

Distal hava yolu hastalığıdır=Bronşiyoller ve alveoller doludur



## Balgamda basil

1-Kaliteli balgam: En az 3 ml (optimal:5-10 ml)

2-EZN boyası ile ARB 'ler mavi zemin üzerinde kırmızı çomaklar halinde görülür

3-Görülebilmesi için balgamda 10.000 basil / ml olmalı

4-Bir alanda tek basil görmek bile yeterli

5-Balgamda ardışık 3 ARB'de D: %80 (1.ARB %60, 2.ARB%10,3.ARB %5) / Ö  $\geq$ %90

**AIDS lilerde balgamda basil görme duyarlılığı düşüktür ama kültür etkilenmez**

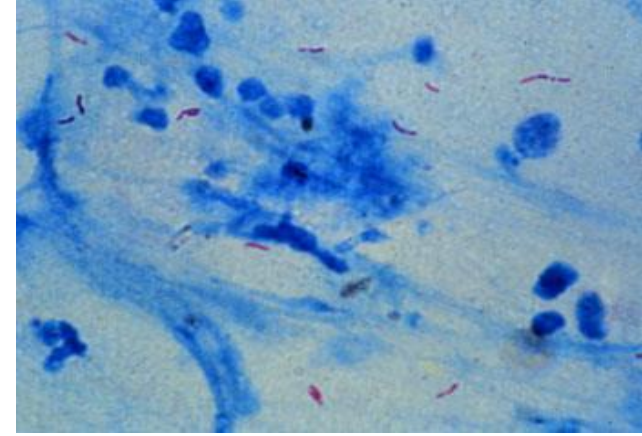
6-İlk sabah balgamı tek spot balagamından %10 daha duyarlı

7-Yoğunlaştırılmış balgam yoğunlaştırılmamış balgamadan %20 daha duyarlı

8-Balgam çıkaramıyan çocuklarda ardışık 3 mide sıvısı aspiratı: ~%80 (Balgam kadar)

9-İndüklenmiş balgam:

10-BAL ve post BAL balgam: (>%90)



## Balgam kültürü → Katı ve/veya sıvı besi yerine ekilmelidir

- Katı besi yeri

Löwenstein-jensen (manuel) → 2-6 haftada ürer; 15-30 günde direnç verir

- Sıvı besi yeri

MGİT 960 → ≥7 günde ürer; 7-14 günde direnç verir

Bactec

Hızlı sistem besiyerlerinin (MGİT dahil) tümü

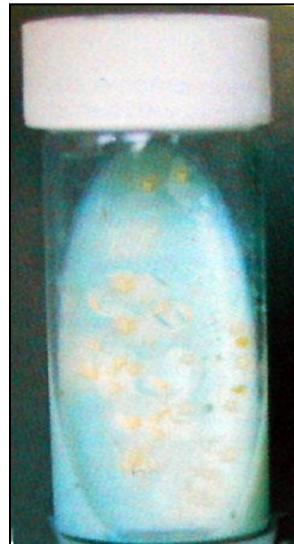
Middlebrook broth içermektedir ve ilavelerle zenginleştiriliyor

Sıvı besi yeri daha duyarlı (%90 vs %75)

Üreme zamanı daha kısadır ( 2hf vs 4 hf)

- Özgüllük >%99

**TB basilinin çoğalması yavaştır ve genellikle 18 saattir (16-20 saat)**



## Balgamda: Moleküler tanı testleri → FDA onayladı (Xpert/MTB/RIF)

- ARB (+) lerde : D >%90
- ARB (-) lerde: D %65
- Balgam ARB (+) lerde DNA bazlı duyarlılık testi (RIF/INH)

**Xpert MTB/RIF D >%92, Ö >%99 (FDA) (TB/HIV 2017 yeniliği)**

- Akc dışı TB'da da bu testin duyarlılığı yüksektir (>50) (balgama göre düşük)

### MDR TB için riskli gruplar

1-TB tedavisi almış olanlar (nüks TB / Tedaviye ara verip dönmüş olgular)

2-Orta-yüksek TB insidanslı bölgede yaşıyor olmak

3-MDR-TB ile teması olanlar ve

4-HIV enfeksiyonlularda

5-Tedaviye yanıtızsız olgularda; 3. aydan sonra kültür (+) ise duyarlılık testi

ATS/IDSA/CDC Clinical Practice Guidelines:  
Diagnosis of TB in Adults and Children 2016

# **TB Tanısı**

**Dr Kaya Köksalan**

**TB Epidemiyolojisi Araştırma Lab**

**İÜ Aziz Sancar DETAE**

**DETAE: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü**

**(Ocak 2018)**

## **ARB Bakısı**

**1-İşık mikroskobu (EZN boyası) yerine**

**2-Floresan mikroskobu: Auramine-Rhodamin boyası (%15 daha duyarlı)**

**ARB (+) → direkt balgamdan moleküler RIF direnci ve ID**

**ARB (-) → kültür (MGIT)**



**Kültürde üreme**

**Kord oluşturma (mikroskopta)**

**Kord Faktör (+)**

**TBC?**

**Spoligotyping**  
Tür düzeyinde belirler

**Kord Faktör (-)**

**NTM?**

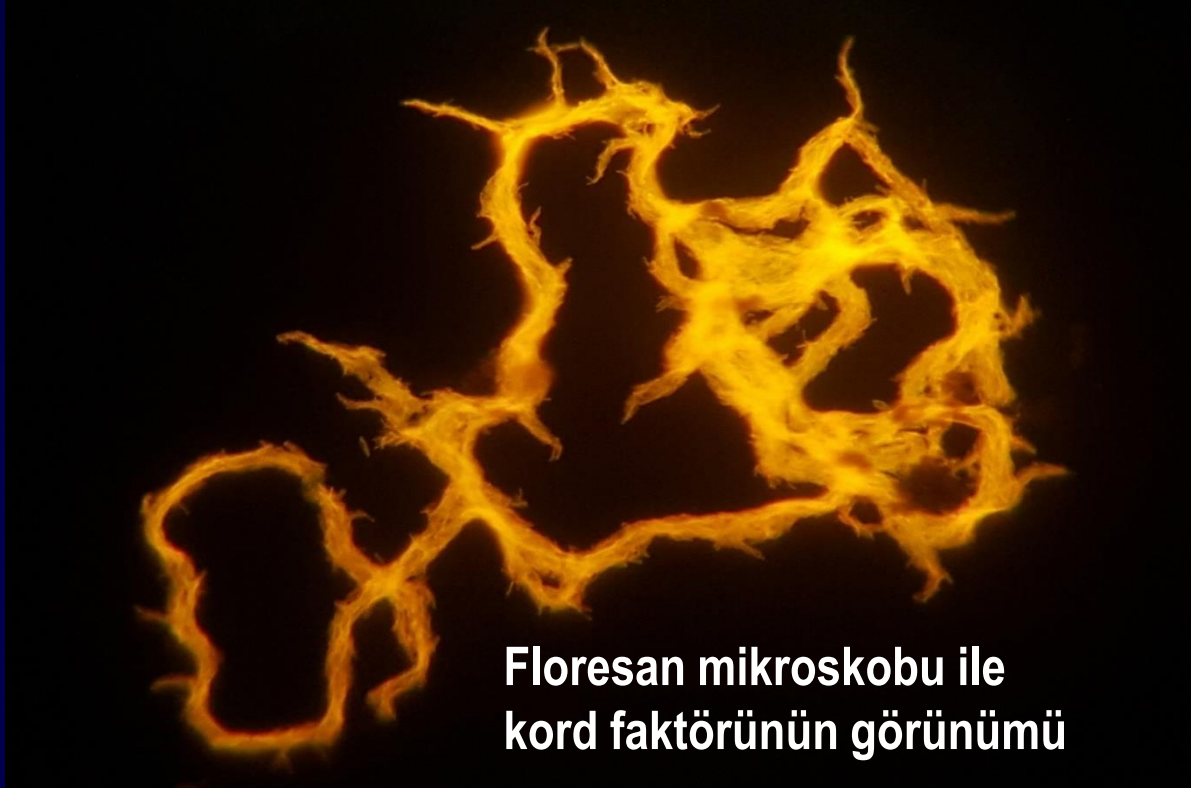
**hsp65-PCR-REA**  
M tuberculosis kompleksi ve NTM ler

**Sequencing: 16S rRNA, 16S-23S rRNA, *hsp65***



## Mycobacterium türleri >170 tür

- M tuberculosis kompleksi → Kord faktörü (+)
- NTM → Kord faktörü (-)

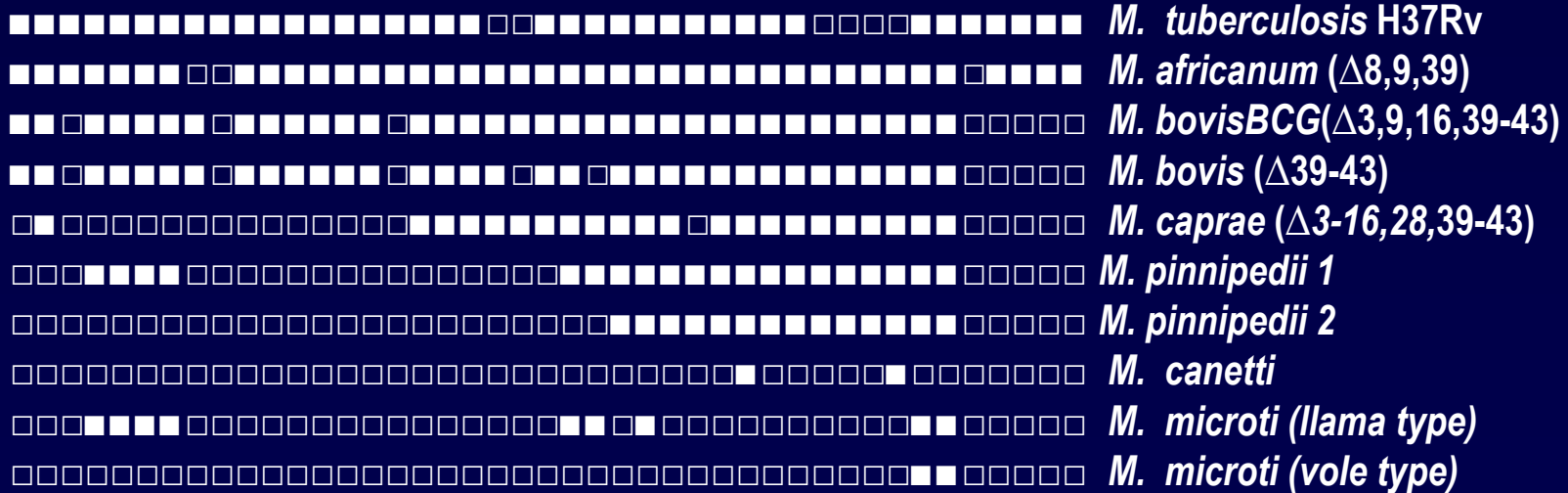


# Ülkemizde M tuberculosis kompleksi

1-%98 M tuberculosis

2-%1 M bovis

3-%1 diğerleri: M microti, M africanum, M caprae



Genom: Bir canlının tüm genlerine verilen isimdir



## TB İlaç Duyarlılık testi Testi (İDT) (MİK bakılmalı)

Broth mikrodilüzyon (BMD) yöntemi (BMD)

Besiyeri: Middlebrook

	Kritik kons (mg/ml)	Serum kons (mg/ml)
INH	0.1	7.0
RIF	0.5	10.0
SM	1.0	25-50

*Böttger EC, Springer B. Eur J Pediatr (2008) 167:141–148*

**Konvansiyonel yöntemlerle duyarlılık testleri 3-4 haftada çıkar**

## Nonradyometrik tam otomatize TB hemokültür sistemleri

- Ateşli ve kavernli akciğer TB'da üreme oranı: %20
- Miliyer TB'da üreme oranı: %70

Mert et al. Respiriology 2007

Mert et al. Medicine 2017

**AIDS'lilerin dissemine TB'da; kan ve idrar kültürü önerilir**

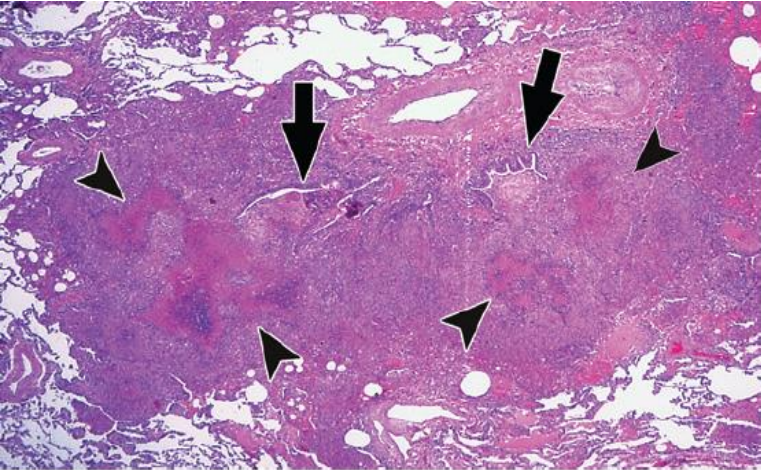
## TB : Histopatolojik tanı

Kazeöz nekrozlu veya nekrozssuz granülomlar (granülomatöz enflamasyon)

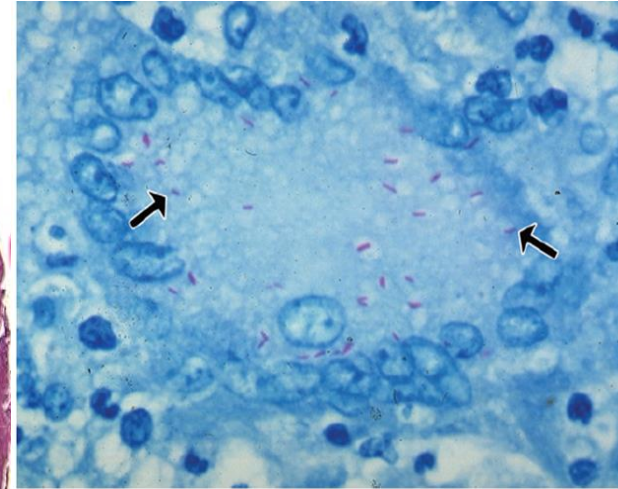
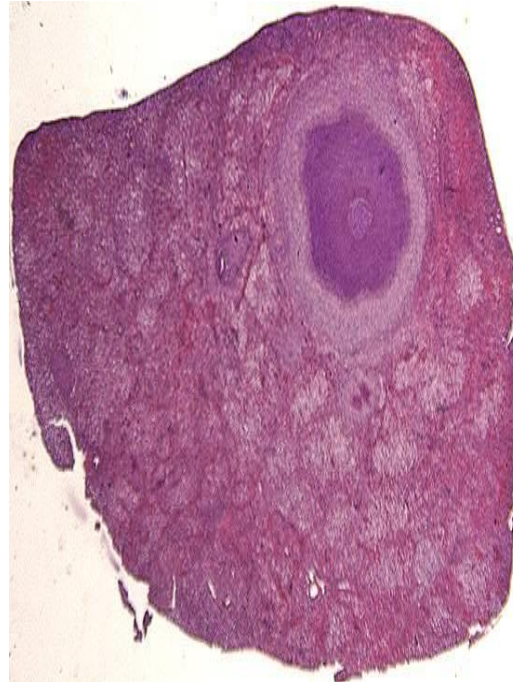
TB'ü kontrol etmede hücresel immünite (CD4) çok önemlidir

Makrofajlar (APC) ve TH4 L çok önemlidir

Bu nedenle **CD4<200 olanlarda granülom oluşmayabilir**



**Figure 15.** Airway dissemination of tuberculosis. Photomicrograph shows multiple granulomas (arrowheads) localized around airways (arrows). (Hematoxylin-eosin stain; original magnification,  $\times 40$ .) (Courtesy of Yale Rosen, MD, Winthrop University Hospital, Mineola, NY, under a CC BY-SA 2.0 license.)



**Figure 18.** Acid-fast staining for active tuberculosis. Photomicrograph of lung tissue shows numerous AFB (arrows) in the cytoplasm of a giant cell. (Ziehl-Neelsen AFB stain; original magnification,  $\times 400$ .) (Courtesy of Yale Rosen, MD, Winthrop University Hospital, Mineola, NY, under a CC BY-SA 2.0 license.)

## TB: Diğer tanı testleri

- Serolojik testler → İdrarda **LAM** (Lipoarabinomannan) taini **(2017 yeniliği)**  
M tuberculosis'in hücre duvar paolisakkartidir  
İdrarda ELİSA ile saptanır  
HIV'lilerde immüdüskünlük arttıkça (+) lik oranı artmaktadır  
CD4<100 olanlarda D ~%50, Ö ~%95
- Hızlı kültür sistemleri  
TK besiyeri (geliştirilmeye çalışılan sıvı besiyeri)

# Akc-dışı TB: Tanı basamakları

- 1-Sıvılarda (PPP/BOS/Eklem) hücre sayısı ve kimyasal inceleme: D/Ö'lüğü bilinmese de önerilir
- 2-Sıvılarda (PPP/BOS) ADA: D ve Ö >%90
- 4-Sıvılarda (PPP/BOS/İdrar) ve dokularda ARB: D <%25, Ö >%90
- 5-Sıvılarda (PPP/BOS/İdrar) ve dokularda TB kültürü: >%50 (25-90)
- 6-Sıvılarda (PPP/BOS) NAAT: D>%50, Ö %98 (FDA onayı henüz yok)
- 7-Doku örneğinin histolojik incelemesi: D%70-100
- 8-Kültür (+) hastaların kültür izolatlarından tür tayini yapılması önerilir
- 3-Sıvılarda (Plevral ve Peritoneal) serbest IFN- $\mu$ : D ve Ö >%90

**ATS/IDSA/CDC Clinical Practice Guidelines:  
Diagnosis of TB in Adults and Children 2016**

**Sıvılarda (PPP) basil az (250 ml de 1 basil)**



# LTBİ: Tanısında kullanılan testler

## Güncel güvenilir bir test yoktur

1-PPD deri testi (100 yıllık geleneksel test )

2-IFN- $\gamma$  salınımını ölçen testler (IGRA)

Her iki testde de M. tuberculosis 'e özgül antijenler kullanılıyor  
Bu antijenler: ESAT-6, CEP-10 ve TB 7.7

1-ELİSPOT (Enzyme-linked immüno-spot) bazlı test: **T-SPOT.TB test**

2-ELİSA-bazlı test: Quanti FERON-TB In Tube (**Quanti FERON-TB-GIT**) (GFT-GIT)

2006 FDA onaylı QuantiFERON -TB Gold test'in yerini almıştır; çünkü daha duyarlıdır

ATS/IDSA/CDC Clinical Practice Guidelines:  
Diagnosis of TB in Adults and Children 2016

## TB tanısında: PPD / IGRA testleri ?

**Table 5: Sensitivity and Specificity of Tests for Latent Tuberculosis Infection**

Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	False Positives
Tuberculin skin test	77–80	Up to 97*	Nontuberculous mycobacteria; BCG vaccine
Interferon- $\gamma$ release assays			
QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis, Carnegie, Australia)	70–80	96–99	Rarely, nontuberculous mycobacteria
T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Marlborough, Mass)	90	93	Rarely, nontuberculous mycobacteria

\*The specificity of the tuberculin skin test is 35%–60% in populations with high rates of BCG vaccination.

## **≥5Y immüdüşkünlerde LTBI tanısında ilk tercih test**

**İlk yapılan (-) ise; diğeri yapılır ve (+) çıkarsa tedavi verilir**

**CD4**

**<200 olanlarda her iki test (-) ise**

**>200 olunca tekrarla**

**ATS/IDSA/CDC Clinical Practice Guidelines:  
Diagnosis of TB in Adults and Children 2016**

# LTBI: Tedavi

- **Seçkin tedavi: INH / 9 ay**

6 aylık tedavi daha az etkili; 9 ayı tamamlayamıyanlarda kullanılır

- **Diğerleri**

1- RİF: 4 ay; İNH'ye seçenek olabilir

PI alan HIV'lilerde RIF kullanılamaz ve rifabutın verilir

2-RIF+PZA: 2 ay; hepatit yan etkisi nedeniyle genellikle önerilmez

Aylık yan etkiler (hepatit kliniği) ve ilaç uyumu yönünden izlenir

**INH profilaksisi: Hastalık gelişimini %80 azaltır (%14.3 vs %3.6)**

**HIV li hastalarda B6 vitaminiyle (25-50 mg/gün) birlikte verilmelidir**

# LTBİ'lu hastaların değerlendirme modeli: Enfeksiyon riski, TB'a ilerleme riski ve Tedavi faydası

Risk of Infection	Groups with Increased Likelihood of Infection with Mtb	Benefit of Therapy	LTBI Testing Strategy	
			ATS/IDSA/CDC Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of TB in Adults and Children 2016	
↑	Household contact or recent exposure of an active case	Yes	Likely to be Infected Low to Intermediate Risk of Progression (TST ≥ 10mM) <b>PPD (+) liği ölçütleri</b> 1-İmmüdüşkünlerde: ≥5 mm 2-BCG'sizlerde: ≥10 mm 3-BCG'lilerde: ≥15 mm	Likely to be Infected High Risk of Progression (TST ≥ 5mM)
	Mycobacteriology laboratory personnel	Not demonstrated		
	Immigrants from high burden countries (>20 / 100,000)	Not demonstrated		
	Residents and employees of high risk congregate settings	Yes		
	None	Not demonstrated	Unlikely to be Infected (TST > 15mM)	

Risk of Developing Tuberculosis if Infected

## LTBİ'lularda rTB için yüksek riskli grup (x3-10)

- 1-Çocuklar (≤5Y)
- 2-HIV enfeksiyonlular (CD4 <200)
- 3-Ciddi immüdüşkünler
- 4-Spontan iyileşmiş TB'lular (primer veya postprimer) (Radyoloji)
- 5-Silikoz'lular
- 6-Yaşına bakmaksızın son 2 yılda PPD (+) leşenler (≥10 mm)  
(Akc TB ile yakın zamanda teması olanlar; ailede Akc TB olması)

**Bunlara INH profilaksisi verilir**

(Booster etkisi: İlkinden 3 hafta sonra)

Low	Intermediate (RR 1.3 -3)	High (RR 3-10)
No risk factors	Clinical predisposition Diabetes Chronic renal failure Intravenous drug use Gastrektomililer Jejuno-ileal bypas lılar Yüksek endemik bölgeden son 5 yıl içinde gelenler	Children age less than 5 HIV infection Immunosuppressive therapy Abnormal CXR consistent with prior TB Silicosis
<b>Benefit of Therapy</b>		
Not demonstrated		Yes

**TB için riskli grup**

## **Akc dışı TB'un günlük hekimlikte ayırıcı tanıya girdiği klinik tablolar;**

- **NBA**
- **LAP (izole ve/veya sistemik) (yüzeyel / derin)**
- **Crohn hastalığı**
- **EN**
- **Kronik menenjit sendromu**
- **Kronik monoartrit / spondilodiskit**
- **Antibiyotiklerle iyileşmiyen deri lezyonları**
- **Epididimit / orşit**
- **Serzitler (plevral sıvı / perikardit / asit)**
- **Hematüri ve/veya steril piyüri**

**Ali MERT**

# Primer TB

- Diğer loblarda olsa da en sık sağ orta lobda gelişir
- Sağ orta lob broşunu tıkayarak **epi TB** yapabilir
- Primer TB sağ orta lob sendromu yapan hastalıklardan biridir
- Hiler-mediastinal LAP eşlik eder



şekil 2. Arka 6n akciğer grafisinde orta lobdaki konsolidasyon sağ kalp kenarını silen opasite olarak g6r6l6yor (siluet belirtisi).

## İzole TB LAP

**Servikal; en sık**

**Sistemik TB LAP; ender**

**Mediastinal TB LAP; genellikle primer (reaktivasyon ender) (HIV'da sık)**

**Mezenterik TB LAP; peritonit veya GİS TB eşlik etmeden ender (HIV'da sık)**



**Akc dışı TB'un en sık karşılaşılan klinik formudur**

**İmmünnormallerde genellikle tek,tek taraflı ve asemptomatiktir**

**İmmüdüşükünlerde ise yaygın olma özelliği taşır**

**Yaygınlaştıkça semptomatik olma olasılığı artar**

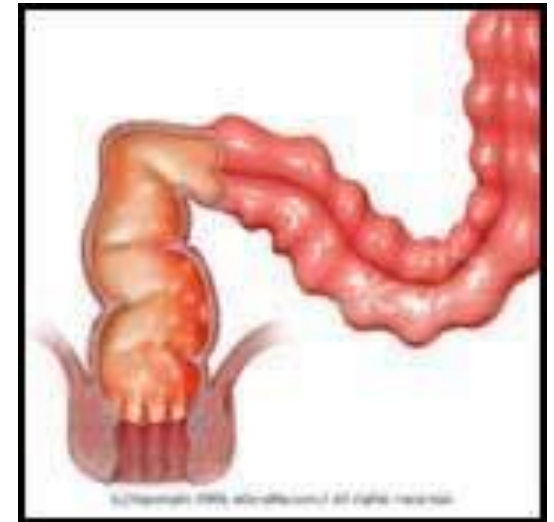
**Tanıda; İİAB veya lenf nodu çıkartılmalı; tru-cut önerilmez (fistülize olur)**



# GİS TB'u

- Tedavi öncesi dönemde ilerlemiş Akc TB'lu olguların %70'inde balgamın yutulmasıyla oluşmaktaymış
- Ağızdan anüse kadar tutsa da en çok ileo-çekal bölgeyi tutmaktadır

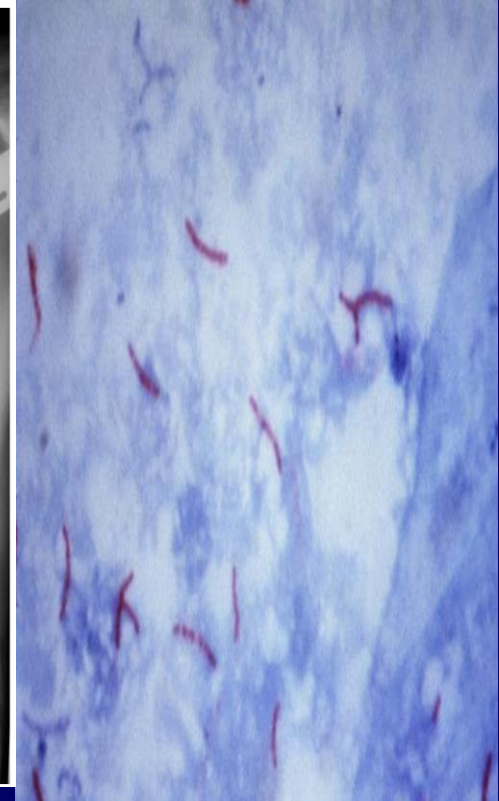
**Ençok Crohn hastalığı ile karışmaktadır**



31Y/E: Yıllardır sol başparmağında geçmiyen yara,  
öksürük, hafif akşam ateşleri ve gece terlemesi  
Tanı ?



Deri TB'u;  
Ençok deri kanseri ile karışmaktadır



# TBM: Tanı

- Klinik
- BOS incelemesi
- Nöroradyoloji: Kranyal BT / MR

## TBM: KS endikasyonları ve doz-süre

- ◆ Tüm olgularda öneriliyor (özellikle evre II)
- ◆ Doz-süre→ Dekzametazon  
Prednizolon;  
RİF li rejimlerde :1.5 mg/kg/gün eşdeğeri dekzametazon (0.3 mg/kg/gün)  
RFB'li rejimlerde:1 mg/kg/gün eşdeğeri dekzametazon (0.3 mg/kg/gün)  
3 hafta tam doz; sonra azltılarak toplam 3 ayda kesilir  
Erişkinlerde ilk 3 hafta 12 mg/gün; sonra azaltılarak toplam 3 ayda kes

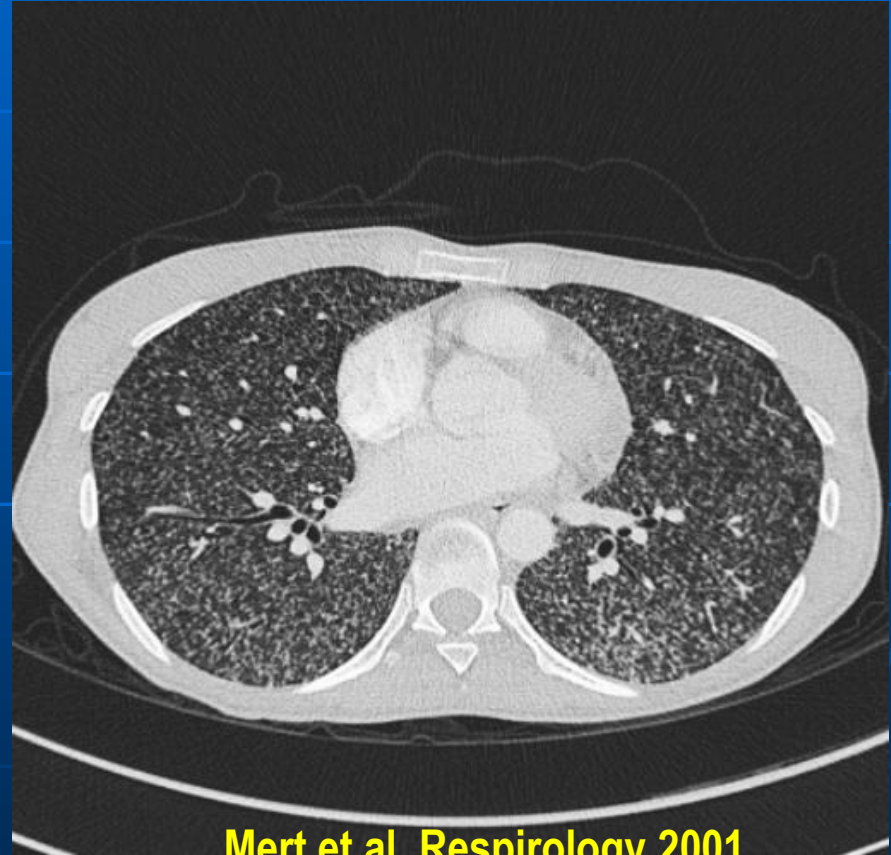
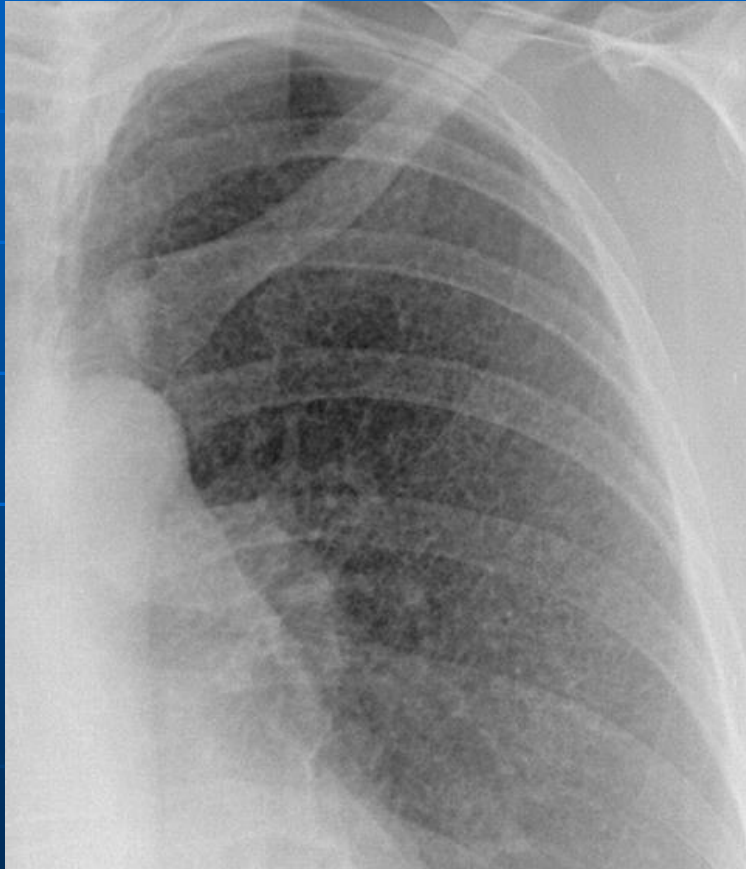
KS: Toplam 2 ay öneren kaynaklar da var

# TBM: Tedaviye yanıtın izlenmesi

- ◆ Klinik yanıt → İlk 3 hafta içinde
- ◆ BOS yanıtı
  - 1-Lökosit → Bir yıl içinde normalleşir (ilk ayda %50 azalır)
  - 2-Protein → Bir yıl içinde normalleşir
  - 3-Glikoz → 1. aydan ( $\geq 1$  ay) sonra normalleşir
  - 4-PCR; 1 ayda bile pozitif olabilir
  - 5-Kültür; 1.hafta da bile üretilebilir

# Miliyer TB

- Miliyer patern: Genellikle  $\leq 3\text{mm}$  olan, yaygın, ayırık, yuvarlak pulmoner opasiteler
- İmmünnormallerde; NBA + Miliyer paten= Miliyer TB
- İmmüdüşkünlerde; NBA + atipik miliyer patern=Dissemine TB



Mert et al. Respirology 2001  
Mert A. Flora 2011  
Mert et al. Medicine 2017

# Spondilodiskit: 3 hastalık

- Bruselloz
- Piyojenik → En sık etken MSSA
- TB



# **TB peritonit: Ayırıcı tanı**

**Asitle prezente olan tetrad hastalıktan biri de TB peritonit**

**1-Dekompanse siroz**

**2-Konstriktif perikardit**

**3-TB peritonit:** Eksüda: 500-2000 hücre(lenfositler baskın)

Kültür pozitifliği %25

ADA: Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek

Laparoskopik doku Bx: %85 tanı koydurur

**4-Peritonitis karsinomatoza**



## TB: Anlatım Şeması

- Tarihçesi / Epidemiyolojisi
- Doğal seyri
- Tanı
- Doğal seyri
- **Tedavi**
- HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi
- Mortalite: Klinik forma göre

# TB tedavi rehberi: 2003

- **ATS, CDC ve İDSA**

**ATS/CDS/İDSA önerisi. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62**

- **Robert Horsburgh C et al. Treatment of TB NJM; 2015**

# Anti-TB ilaçlar: 5 grup ilaç

1. Grup ilaçlar (Major TB ilaçlar=İlk tercih ilaçlar): **INH/RIF/PZA/EMB**
2. Grup ilaçlar (Aminoglikozidler): **SM, amikasin**, kanamisin, kapreomisin
3. Grup ilaçlar (FQ'lar): Ofla, **levo, moksi**, gati (Sipro 2009'da çıkarıldı)
4. Grup ilaçlar (Minör TB ilaçlar=İkinci tercih ilaçlar) (oral bakteriyostatik ilaçlar)  
**PAS / Sikloserin / Etionamid / Protionamid / Lerizidon**

5. Grup ilaçlar (MDR TB'da etkinliği kuşkulu ilaçlar)

Yüksek doz İNH (15-20 mg/kg/gün)

Klaritromisin

AMO/KL

İmipenem-silastin

Linezolid / Tedizolid

Klofazamin

Tioasetazon

**MDR-TB ve XDR-TB' da yeni anti-TB ilaçlar:** Bedaquiline ve Delamanid

# Anti-TB ilaçlar: TB basilinde etki yerine göre 7 sınıf

## 1-Basil duvarına etki edenler(peptidoglikan, arabinogalaktan,mikolik asit)

Peptidoglikan: **Sikloserin**, AMO-KL / İmipenem-silastin / Meropenem-KL, Terizidon

Arabinogalaktan: **EMB**

Mikolik asit: **INH / Etionamid / Protionamid / Delamanid / Amitiozon**

## 2-Ribozoma etki edenler:

Aminoglikozidler (SM/AM/Kapreomisin/Kanamisin)

Linezolid/ makrolitler (klaritromisin)

## 3-DNA'a etki edenler

RNA polimeraza etki edenler: RIF / Rifabutin / Rifapentin

DNA giraza etki edenler: Levo / Moksi

## 4-Antimetabolitler (falat metabolizmasını bozar): PAS

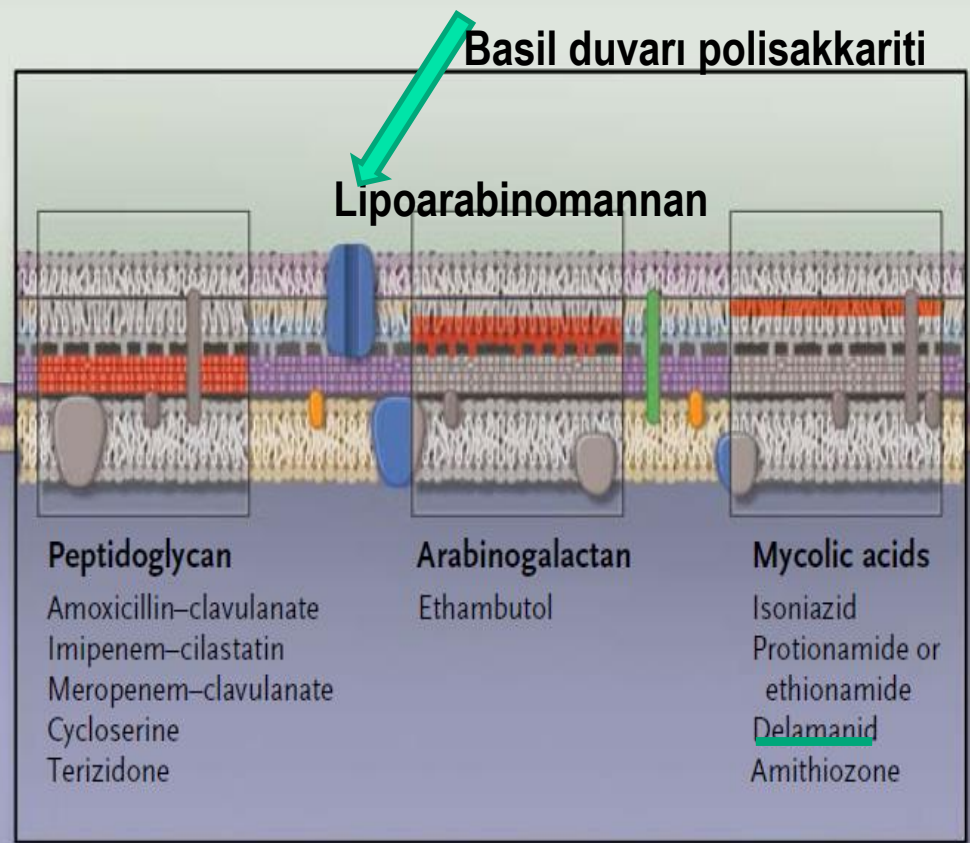
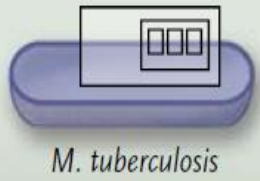
## 5-Basil stoplazmasını asidifiye edenler: PZA (M bovis PZA'a intrensek dirençlidir)

## 6-ATP sentaz enzimini etkileyenler: Bedaquiline

## 7-NADH dehidrogenaz enzimini etkileyeneler: Klofazamin

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid

# Anti-TB ilaçların etki mekanizmaları: Çoğu bakteri duvarına etki ediyor



**ATP synthase**  
Bedaquiline

**NADH dehydrogenase**  
Clofazimine

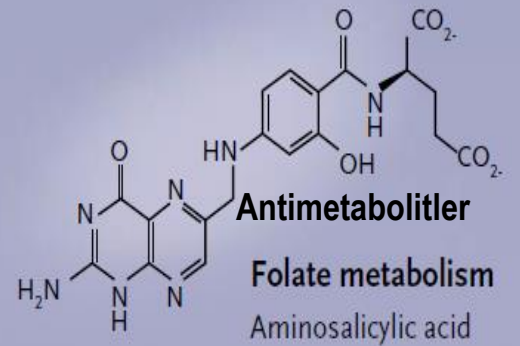
H<sup>+</sup> H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup> H<sup>+</sup>  
H<sup>+</sup> H<sup>+</sup>

**Intracellular acidification**  
Pyrazinamide

**Ribosome**  
Amikacin  
Capreomycin  
Kanamycin  
Streptomycin  
Linezolid  
Clarithromycin

**RNA polymerase**  
Rifabutin  
Rifampin  
Rifapentine

**DNA gyrase**  
Levofloxacin  
Moxifloxacin



# Anti-TB ilaç etkileri (RİF>İNH>PZA>EMB)

İlaç	Dorman basiller (streilizan etkili ilaçlar) Granülom ve kazeöz içindeki basillere etkili olanlar		
	Hızlı çoğalan basiller (erken bakterisidal etki)	Direnç gelişimini önleyenler	
İNH	++++	+++	++
RİF	++	+++	++++
PZA	+	+	+++
EMB	++ - +++	++	+ Bakteriyostatik Sterilize edemez

**PZA İNH'a benzer ama İNH'den biraz zayıf**

**SM: Bakteriyostatik (sterilize edemez; eradike edemez)**

**Kazeöz bölgeye iyi penetre olamaz; ama kavite içine iyi girer**

**Kavite duvarında hızla çoğalan basillere iyi etki eder**

**RİF: TB tedavisinde omurga ilaçdır; makrofaj içi ve dışı basillere de etki eder**

**RİF'siz rejimlerde yanıtızsızlık/nüks x2 fazla olur ve süre uzun olur (18 ay)**

**İNH:Hızlı çoğalanlara bakterisidal, dorman basillere bakteriyostatik etklidir**

**Makrofajlara ve kazeöz lezyonlara penetre olur**

# TB İlaçları: Granülomda etki yerleri

## 1-Sterilizan aktiviteleri olan ilaçlar (RİF>PZA>INH)

**Granülom ve kazeöz odağa iyi penetre olurlar**

TB basilleri granülom ve kazeöz odak içinde de toplanırlar

Sonuçta persistan basillerden oluşan bir odak oluşmaktadır

Her TB ilacı buraya iyi penetre olamaz

Buraya iyi penetre olanlar basilleri öldürerek tedavi süresinin kılalmasını sağlarlar

Bu ilaçlara sterilizan aktiviteli ilaçlar denir

Persistan basil= Dorman basil= Çoğalmayan basil

## 2-Sterilizan aktiviteleri olmayan ilaçlar (EMB, SM, FQ)

**Granülom ve kazeöz odağa iyi penetre olamazlar**

# **TB tedavisinde hedef başarı oranı**

- **Yayama (+)'lerin %70'ni bulmak**
- **Bunların da %85'ini tedavi etmek**



# TB'da olgu tanımları ve tedavileri

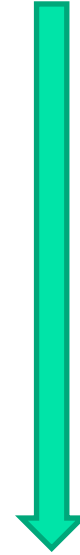
**1-Yeni olgu**

**2-Nüks olgu (relaps)**

**3-Tedaviye ara verip dönen olgu**

**4-Tedaviye yanıtızsız olgu**

**5-Kronik olgu**



**MDR-TB ve XDR-TB  
olasılığı gittikçe artar**

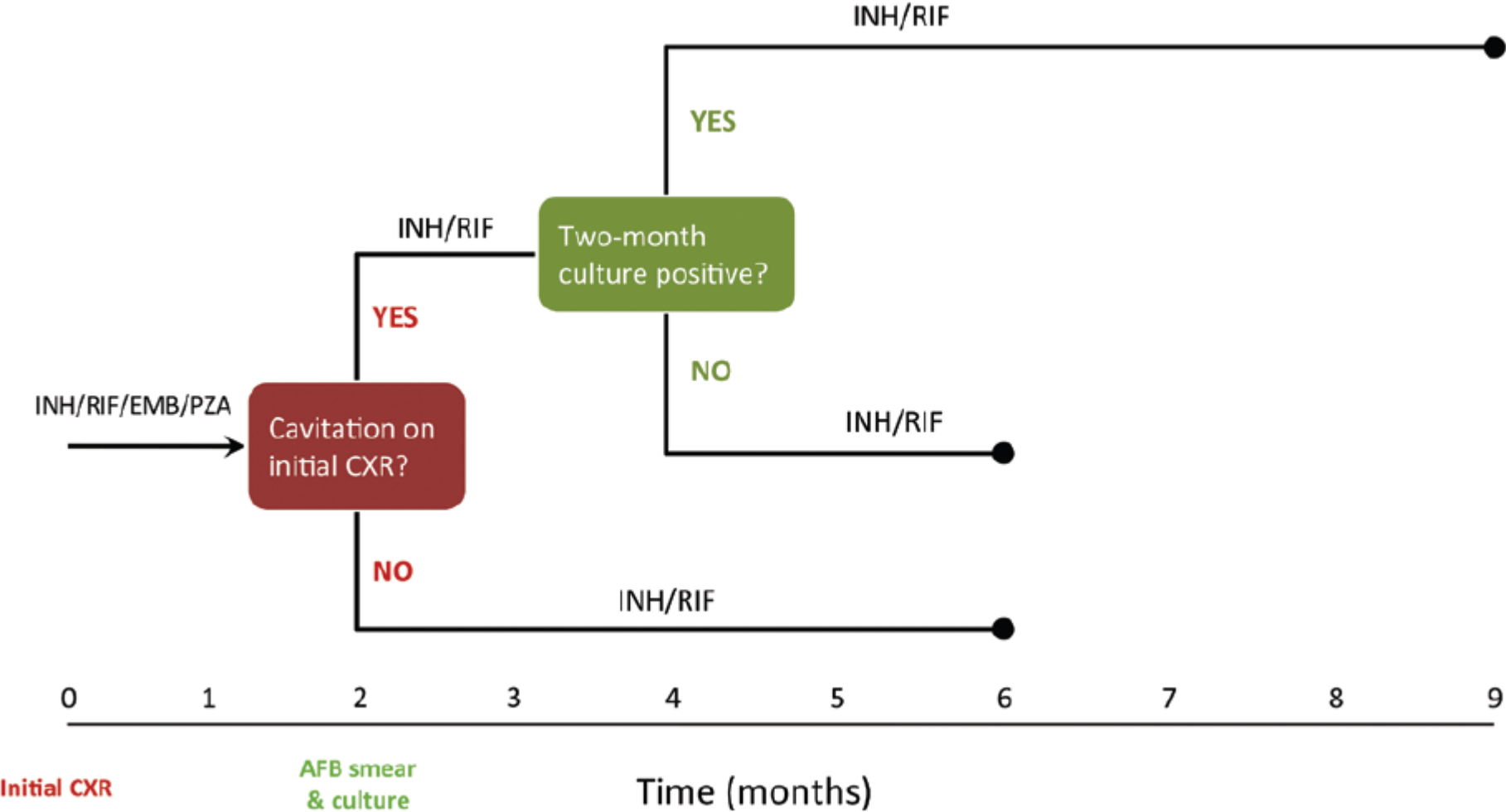
# İlk tercih anti-TB ilaçlarda erişkin dozları

Drugs	Önerilen doz: mg/kg	
	Gün (mg/kg aralık )	Günlük maksimum doz (mg)
INH	5 (4-6)	300
RIF	10 (8-12)	600
PZA	25 (20-30)	2000
EMB	20 (15-20)	1500
SM	15 (12-18)	1000

# Yeni olgularda anti-TB tedavi: 6 ay

Yeni olgu tanımı	TB tedavi rejimi: Toplam süre 6 ay	
	Başlangıç fazı (2 ay)	İdame fazı (4 ay)
1-Daha önce tedavi görmemiş veya	İNH/RİF/PZA/EMB	İNH/RİF
2-Bir aydan daha kısa tedavi almış hastalardır	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sınırlı hastalıkta 4 aylık tedavi bile yeterli</li><li>• Sınırlı hastalık: Kültür (-) kavernsiz Akc TB'u</li></ul>	

# Yeni Akc TB'unda tedavi şeması: 6 veya 9 ay



# Akc dışı TB tedavisi: Akc TB' u ile aynıdır (iki klinik form hariç)

## Tedavi süresi ve Steroid kullanımı

Klinik form	Tedavi süresi (ay)	Steroid
Lenf nodu	6	-
Kemik / Eklem	6-9	-
Plevra	6	-
Perikardit	6	+
MSS	9-12	+
Dissemie	6	-
Genitouriner	6	-
Peritoneal	6	-



Başlangıç tedavisinde:  
Toplam 9-10 hap

## DGT: Nedir?

- **Bir görevlinin tüm ilaçları saat 11 de aç karna yutturmasıdır**
- **DGTS; 1991'de DSÖ tarafından tanımlanmıştır**
- **Ülkemizde 2006'da ise sistemik DGT uygulaması başlamıştır**

# Nüks TB olgusu (Akc TB) (<%5)

- Tanımı

**Nüksde balgamda basil (+) liği şart**

TB tedavisini başarıyla tamamlamış hastada

Yeniden balgamda basil (+) liği saptanırsa nüks kabul edilir

Yoksa Akc grafisine dayalı nüks yanılıtır

- Nüks; genellikle ilk 6 ayda görölür (5 yıldan sonra görölmez)

- Tedavi (toplam 8 ay)

İNH/RİF/PZA/EMB/SM-2 ay (5 ilaç)

İNH/RİF/PZA/EMB/-1ay (4 ilaç)

İNH/RİF/EMB-5 ay (3 ilaç)

# Tedaviye ara verip dönen olgu

## Tanımı:

**Tedaviye  $\geq 2$  ay ara verdikten sonra balgamada basil (+) olan veya**  
Akc grafisinde progresyonla gelmesidir (aktif hastalık olacak)  
Ara verip döndüğünde aktif hastalık yoksa iyileşmiş sayılır  
2 aylık tedavi ile tam iyileşen olgular olabilir.

**Tedavi (toplam 8 ay): Nüks TB olgusu gibi tedavi verilir**

**INH/RMP/PZA/EMB/SM-2 ay**

**INH/RMP/PZA/EMB/-1ay**

**INH/RMP/EMB-5 ay**

**Nüks TB olgusu ile tedaviye ara verip dönen olgunun  
ampirik ilaçları ve tedavi süreleri aynı**



## Tedaviye yanıtıız olgu

- **≥ 3 ayda kùltür pozitifliği sürerse tedaviye yanıtıız olgudur**
- **Bunlarda direnç düşün ve duyarlılık testi iste**
- **Akc grafisi kontrolü;**  
**Kùltür (-)'leşenlerde tedavi bitiminde**  
**Kùltür (+)'lerde gereksiz**
- **Başlangıçta; Renal ve Kc fonk testleri, trombosit sayısı**
- **İlaç uyumu ve yan etki yönünden aylık görölmesi**
- **EMB>2 ay veya dozu > 20 mg/gün ise görme alanı**

# Kronik olgu: MDR veya XDR olabilir

## MDR ve XDR-TB: Tedavi

- **Duyarlılık test sonuçlarına göre ilgili merkezlerde tedavi etmelidir**
- **MDR-TB tedavisi**→ MDR-TB ilaçları daha toksiktir
  - Başlangıç rejimi(  $\geq 6$  ay):  $\geq 4$  duyarlı ilaç (bilinmiyorsa PZA ekle)
  - İdame rejimi (başlangıçla birlikte  $\geq 20$  ay)
  - KÜR sağlamak için duyarlı ilaçlardan en az 4 tane verilir
  - Kültür (-)'leşmesinden sonra en az 18 ay (~24 ay)
  - İlaçlar DGT ile verilir
- **MDR TB:**
  - PZA/EMB/Moksi/Sikloserin(siklokap 250 mg 3x1) / PAS 1 g 12 g/gün-24 ay
  - Amikasin 1000 mg 5/7: 6 ay

## **INH veremediğimiz (yan etki veya direnç) olgularda tedavi**

**INH yerine FQ koyarak sorun çözülür→Tedavi fazları ve süresi aynı**

**1-Başlangıç fazı: FQ(Moksi/Levo)/RİF/PZA/EMB / 2ay**

**2-İdame fazı: FQ/ RİF veya Rifapentin (1/7) / 4 ay**

## RİF veremedğimiz (yan etki veya direnç) olgularda tedavi

RIF yerine FQ konularak sorun çözülür → Faz yok ve tedavi süresi 18 'ay dır

- Faz yok: INH / PZA / EMB + FQ /18 ay  
veya
- INH / PZA / EMB / 18 ay

RIF omurga ilaç olduğu için  
RİF'siz rejimlerde tedavi süresi uzun olur (18 ay)

RIF dirençli olup da INH duyarlılığı ender bir durumdur

## **TB: Tedaviye yanıtın süresi**

### **■ Akc TB**

**Klinik iyileşme 1 hafta içinde başlar (3 hafta içinde belirgin olur)**

**Radyolojik düzelme 2.ay sonunda olmalıdır**

### **■ Miliyer TB (Hastalarımızda)**

**Ateş hastaların çoğunda (%75) ilk 21 gün içinde normalleşmiştir**

### **■ Radyolojik düzelmenin ise ortalama 3 ayda (3 hafta-6ay) gerçekleşmiştir**

## Tedavinin izlenmesi

- **2 ardışık kültür (-) olana kadar aylık balgamada ARB ve kültür**
- **$\geq 3$  ayda kültür pozitifliği sürerse tedaviye yanıtız olgudur**
- **Bunlarda direnç düşün ve duyarlılık testi iste**
  
- **Akc grafisi kontrolü;**  
**Kültür (-)'leşenlerde tedavi bitiminde**  
**Kültür (+)'lerde gereksiz**
- **Başlangıçta; Renal ve Kc fonk testleri, trombosit sayısı**
- **İlaç uyumu ve yan etki yönünden aylık görölmesi**
- **EMB>2 ay veya dozu > 20 mg/gün ise görme alanı**

## Anti-TB ilaçlar: Yan etkileri (%15)

**1-Hepatotoksiste:~%5**

**2-GİS bozukluklar**

**3-Allerjik reaksiyonlar**

**4-Artralji**

- **Hepatotoksiste yönetimi**



# Hepatotoksisite

(enzimlerden hangisi daha yüksekse)

- 3 ilaç (PZA >INH >RİF)
- Tanımı; AST= >3XN + yakınmalar var  
AST= >5XN, fakat yakınmasız
- Hepatotoksisite  
Hafif : AST= <5XN  
Orta : AST =5-10XN  
Ciddi : AST =>10XN
- Serum bilirubin düzeyinde herhangi bir yükselme ( $\geq 2.5$  mg/dl; en akılcı olanı)

3 ilaç (INH/RİF/PZA) tekrar verildiğinde (rechallenged) hastaların ~%90'ında DILI gelişmez

# İlaca bağlı akut Kc hasarının sınıflandırılması (DILI)

1-Hepatosellüler tip	ALT≥3 NÜS	R≥5
2-Kolestatik tip	ALP≥2 NÜS	R≤2
3-Miks tip (Hepatosellüler+Kolestatik tip)	ALT≥3 NÜS ALP≥2 NÜS	R=3,4

**NÜS: Normalin Üst Sınırı**

**R değeri: Hasta ALT/ALT (NÜS) : Hasta ALP/ALP(NÜS)**

# Anti-TB ilaçlar

- Hepatotoksisite potansiyelleri: PZA > INH > RİF
- RİF  
Kolestatik tipte (nadiren hepatosellüler tipte; %1) toksiste yapar  
Hepatosellüler hasar yapmadan sadece bilirubini yükseltebilir (asemptomatik sarılık)
- INH hepatiti yaşla ilişkili
- PZA hepatiti dozla ilişkili
- RİF hepatiti öngörülemez

RİF'in hiperbilirubinemi patogenezi:

Tedavinin erken döneminde görülebilir

Ekskresyonda RİF ile bilirubin arasında olan yarışma sonucu gelişir

Bilirubin ekskresyonundaki azalma sonucu sarılık gelişmektedir

Tedavi kesme endikasyonu:

Sarılık + semptomlar veya hepatosellüler hasar oluşması

# **İlacı bağlı kolestat patogenezi: 2 tane (RİF'den ayrı)**

- **Hafif kolestat:**  
**Safra tuzu pompalarının veya transporturlarının inhibisyonu ile oluşur**
  
- **Hepatokanaliküler kolestat:**  
**İlaç metaboliti kanalliküllere ekstre edilir**  
**Duktüler hücrelerde (kolanjiosit) ilacın toksik etkisiyle**  
**İmmünolojik reaksiyon gelişir (AMO/KLO)**

## TB: Anlatım şeması

- Tarihçesi / Epidemiyolojisi
- Doğal seyri
- Tanı
- Doğal seyri
- Tedavi
- **HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi**
- Mortalite: Klinik forma göre

## Özel durumlarda TB tedavisi

- Çocuklarda
- Gebelerde ve süt verenlerde
- KRY'liği olanlarda
- Sirozlularda
- İmmüdüşkünlerde
- **HIV/AIDS'lilerde**

## Gebelerde / Süt verenlerde: TB tedavisi

- **INH/RİF/EMB, 9 ay**
- **SM veya PZA: Önerilmez**

## **KBY: TB tedavisi**

- **INH/RİF: Tam doz**
- **PZA/EMB: Haftada 3 kez**

**Son dönem KBY'de TB riski 10 – 25 kat fazla**



# Kronik Kc hastasında anti-TB tedavi (özet)

---

- Kronik hepatit → ALT >3 x NÜS → PZA'sız rejim

- Siroz

Child A → 2 hepatotoksik ilaçlı rejim: PZA'sız rejim

Child B → 1 hepatotoksik ilaçlı rejim: RİF'li rejim

Child C → 0 hepatotoksik ilaçlı rejim:

3 rejim var

I-PZA'sız rejim (gebe TB'lu gibi): İNH/RİF/EMB, **9 ay**

II-Tek hepatotoksik ilaçlı yani RİF'li rejim: RİF/EMB/FQ, **18 ay** (12-18)

III-Hepatotoksik ilaçsız rejim: EMB/FQ/SM, **24 ay** (18-24)

EMB/FQ/SM/diğer 4.grup ilaç ekle, 24 ay (18-24)

## Akc TB'lu indeks olgu aile bireylerine profilaksi yaklaşımı

- <35y tümüne profilaksi başlanır
- < 35y tümüne PPD yapılır
- Başta PPD (+) olanlarda INH 9 ay verilir
- Başta PPD (-) ise başlanan INH sürdürülür
- 60.günde PPD tekrarlanır

PPD yine (-) ise INH kesilebilir

PPD (+) ise devam edilir / 9 ay

Ülkemizde PPD (+) <15 y'da olanlara profilaksi verilir

<5Y: Yüksek riskli

5-15 y arası: Orta riskli

## **TB tedavisi: KS endikasyonları**

- **TB menenjit**
- **TB perikardit**
- **Paradoksal reaksiyon / IRIS**

## TB: Direnç

- **Primer direnç:**  
İlaç almamışlarda veya  
< 1 aydan kısa ilaç almışlarda görülen dirençtir
- **Sekonder direnç:**  
>1 aydan ilaç alanlarda görülen dirençtir

**TB'da direnç mekanizması → Dirençli popülasyon seçiliyor**

**TB / HIV ko-enfeksiyonu: Tedavi yönetimi**

## Rifamisinler

- TB tedavisinin omurga ilacı rifamisinlerdir
- ARV ilaç sınıflarıyla TB ilaçlarından sadece rifamisinler etkileşir
- Rifamisinler
  - 1-Rifampin (rifampisin) (RİF)
  - 2-Rifabutin (RFB)
  - 3-Rifapentin: HIV/TB koenfeksiyonunda kullanılmaz
  - 4-Rifaksimın: Emilmediği için TB'da kullanılmaz
- Bu nedenle TB/HIV koenfeksiyonunda 2 rifamisini tartışacağız
  - 1-RİF: TAF, PI ve EVG/c la birlikte verilmez
  - 2-RFB: TAF 'la birlikte verilmez
    - PI ile birlikte standart dozda (150 mg/gün) verilir
    - EVG/c'la birlikte standart dozda verilir (dikkatlice) (EACS 2017)

**Rifamisinlerle (RİF/RFB/Rifapentin) TAF birlikte verilmez**

**TAF'ın serum düzeyini azaltabilir (Risk X) (birlikte kullanma)**

**Rifamisinler (RİF/RFB/Rifapentin):**

**TAF'ın serum düzeyini azaltabilir (Risk X) (birlikte kullanma)**

**RİF ve Rifapentin:**

**EVG ve Co'nin serum düzeyini azaltabilir (Risk X) (birlikte kullanma)**

**RFB: EVG RFB'nin serum düzeyini arttırabilir**

**RFB: EVG'nin serum düzeyini azaltabilir**

**RFB: EVG kombine rejimlerle birlikte önerilmez**

**TAF ve Genvoya: Drug information**

**UpToDate 2018**

## **Nükleer Pregnan X Reseptör (PXR): Ksenobiyotik metabolizmasının ana regülatörü**

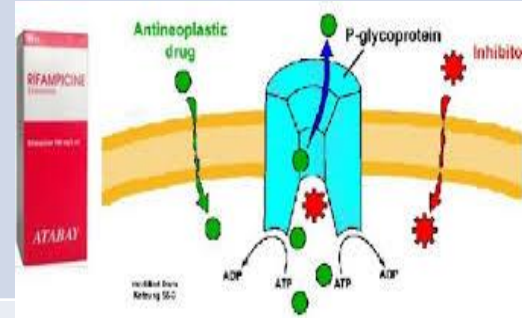
- **PXR CYP genlerini regüle eder**
- **PXR ksenobiyotiklerle (ilaç, bitkisel) aktivlenir**
- **Ksenobiyotiklere karşı vücudu koruyan en önemli defans mekanizması CYP dir**
- **Enterositlerde ve Kc de en fazla bulunana CYP; CYP3A'dır**
- **Tüm ksenobiyotiklerin >%50 metabolizmasından sorumludur**
- **RİF PXR'lerin güçlü uyarıcısıdır;**
- **Aktive olmuş PXR'ler;**  
**İlaç metabolizmasında (CYP 3A4, UGT1A1) ve**  
**Efluks transportır P-glikoprotein genin ekspresyonunu arttırmaktadır**



# Rifamisinler: İlaçları metabolize eden 3 sistemin güçlü uyarıcısıdır

I-CYP 3A4 enzim uyarıcısıdır: Uyarma güçleri (RİF x55 uyarır)  
RİF 1, Rifabutin 0.40 , Rifapentin 0.85 (HIV'lı TB de kullanmıyoruz)  
Bu nedenle PI 'lü ve EVG li rejimler RİF le verilmez

II-Efluks transportör P-glikoprotein'in güçlü uyarıcısıdır  
TAF bir P-glikoprotein substratıdır (TDF değil)  
İlaçların efluks pompasıyla dışa atılımını sağlar  
Bu nedenle TAF lı rejimler rifamisinlerle kullanılmaz

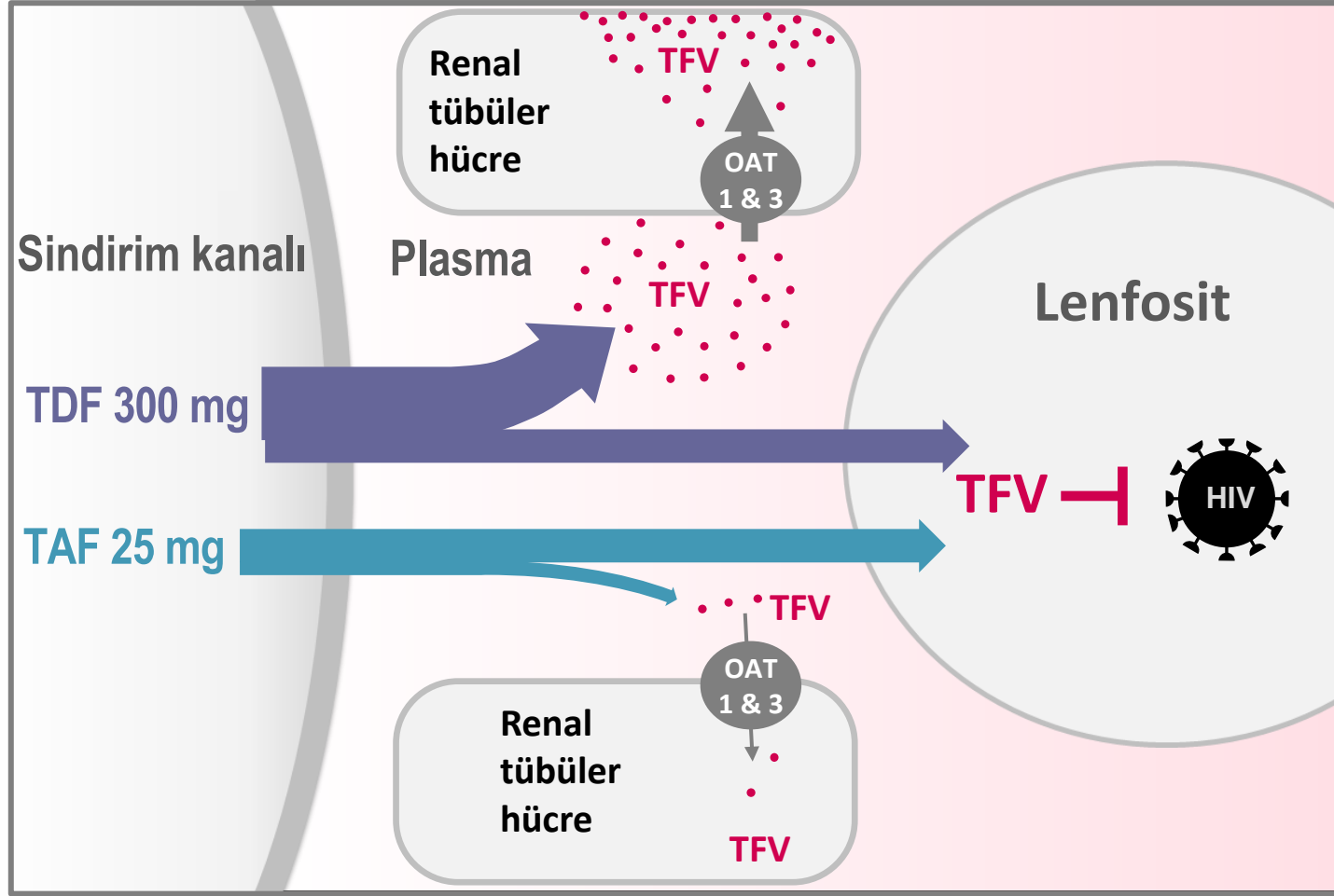


III-Transferaz (UGT 1A enzimi) enzim uyarıcısıdır  
UGT: Üridin difosfat Glukoronil Transferaz  
EVG hariç INSTI ler bu enzimle metabolize olurlar  
Bu nedenle RAL / DTG RİF ile verilirse standart dozun x2 verilir  
RAL / DTG RFB ile verilirse standart dozda verilir

EVG: CYP3A4 ile metabolize olur; RİF'le verilmez ama RFB ile verilebilir

ARV ilaç sınıflarının çoğu bu 3 mekanizmadan biriyle metabolize edilir  
Kısaca Rifamisinler ARV sınıfı ilaçlar metabolize eden sistemleri güçlü uyarır

## TDF ve TAF: Hedef Hücreye Ulaşım Etkililiği



**TAF 25 mg tb: %90 daha az plazma TFV seviyesi sağlar**

OAT (organic anion transporter), TAF (tenofovir alafenamide), TDF (tenofovir disoproxil fumarate), TFV (tenofovir)

## Hepatik biyotransformasyon (Hepatik ilaç metabolizması)

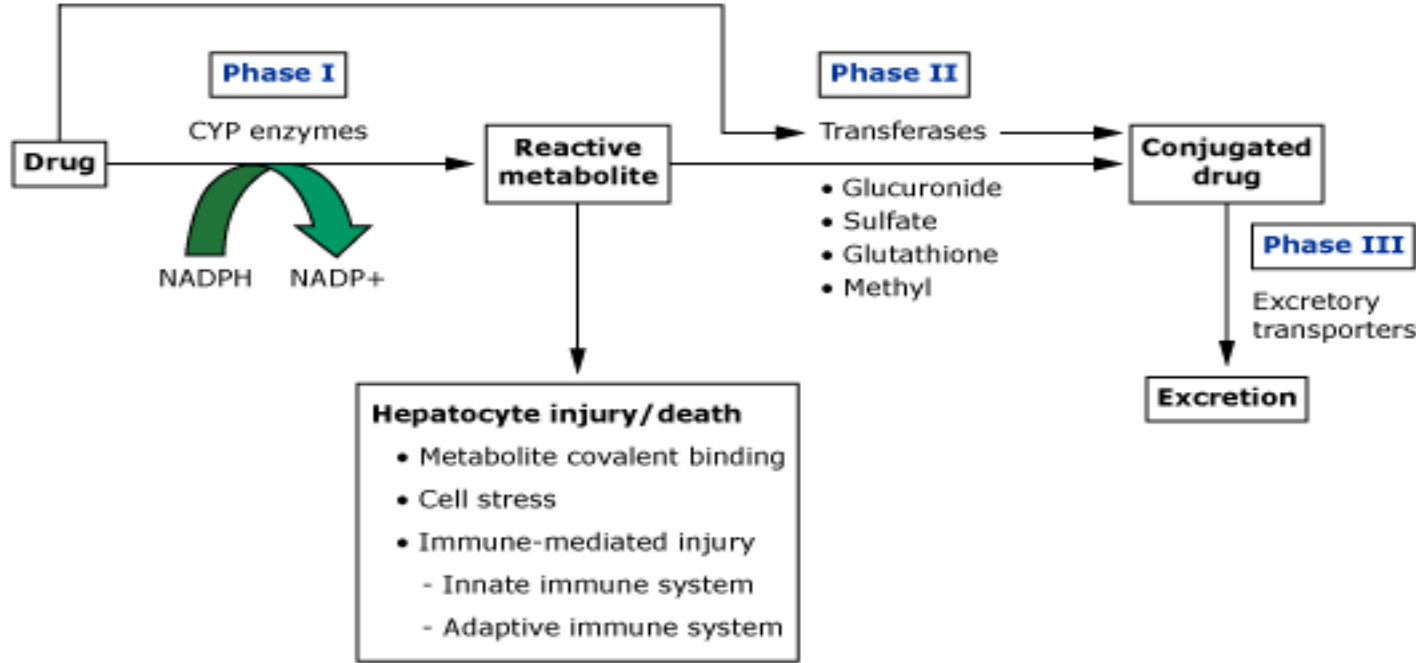
### Biyotrasformasyon:

İlaçların enzimlerin etkisiyle (CYP sistemi ile) kimyasal değişikliklere uğramasına denir

İlaçlar intestinal/hepatik enzim CYP3A4 ile metabolize olurlar

Metabolitleri ise glukuronid veya sülfatla konjuge olur

### Hepatic drug metabolism



# ARV sınıfı ilaçlar ile Rifamisinler arasında etkileşim

ARV ilaç sınıfı	Öneri
I-NRTI CYP 3A4 ile metabolize olmazlar	RİF/RFB: Her ikisi de standart dozda TAF dışı NRTI larla kullanılır Rifamisinler P-glikoprotein yapımını uyarırlar TAF TDF'nin aksine bir P-glikoprotein substratıdır Bu nedenle TAF'lı rejimlerle rifamisinler birlikte kullanılmaz
II-NNRTI CYP 3A4 ile metabolize olurlar	Efavirenz az etkilenir ; bu nedenle RİF'le birlikte kullanılır RİF: Önerilir (standart dozda ) / Rifabutin: 600 mg/gün
III-PI/r CYP 3A4 ile metabolize olurlar	RİF; LPV/r 'in serum düzeyini ~%100 (%95) azaltır RFB ise; LPV/r'in serum düzeyini %25 azaltır Bu nedenle RİF yerine RFB standar dozda (150 mg/gün) önerilir
IV-INSTI: EVG/c	RİF: Önerilmez Rifabutin ile EVG/c standart dozda önerilir (150 mg/gün)
RAL (İsentress tb 400 mg 2x1)	RİF; RAL in serum düzeyini %50 azaltmaktadır RIF ile RAL verilince RAL dozu 2 katına çıkılmalıdır (800 mgx2/gün) Rifabutin ile RAL standart doz önerilir (400 mgx2/gün)
DTG (Tivicay tb 50 mg 1x1/gün)	RİF; DTG nin serum düzeyini %50 azaltmaktadır RIF ile DTG verilince DTG dozu 2 katına çıkılmalıdır (50 mgx2/gün) Rifabutin ile DTG standart doz da önerilir (50 mg/gün)
V-CCR5 anatgonisti MVC	RİF'le: Standart dozun 2 katı verilir: MVC 600 mgx2/gün RFB'le: Standart dozda verilir (MVC 300 mgx2/gün) (PI yoksa) PI varsa: MVC 150 mgx2/gün

VI-Füzyon inhibitörü (enfuvirtide)

RİF ile önerilir (etkileşim yok)

**EACS 2017 (version 9)**

# INSTI: UGT 1A1 ve CYP3A4 (hepatik/intestinal) ile metabolize olurlar Bu enzimleri de rifamisinler (Başta RİF) uyarırlar

INSTI sınıfı	Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri
Raltegravir (RAL)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ UGT1A1 enzimiyle glükoronidasyonla metabolize olur</li><li>▪ RİF bu enzimi uyararak RAL seviyesini %50 azaltır</li><li>▪ Bu nedenle RİF ile RAL birlikte verilecekse RAL çift doz (800 mg tb 2x1/gün) önerilir</li><li>▪ Rifabutin ile RAL birlikte günlük standart dozlarda verilir</li></ul>
Elvitegravir/ kobisistat (EVG/c)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ EVG nin ana metabolizması CYP3A4 enzimiyle olur; bu nedenle RİF le önerilmez</li><li>▪ EVG /c ile RİF önerilmez ama RFB 150 mg/gün verilir</li><li>▪ TAF: Rifamisinlerle önerilmez (P-glikoproteinle hücre dışına atılır)</li><li>▪ Stribild tb Rifabutin ile (150 mg/gün) verilir</li><li>▪ Genvoya tb ise TAF içermesinden dolayı Rifamisinlerle birlikte verilmemlidir</li></ul>
Dolutegravir (DGT)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ DGT RAT gibi metabolize edilir; RİF DGT seviyesini %50 azaltır</li><li>▪ RİF ile DGT birlikte verilecekse çift doz önerilir (50 mg x2/gün)</li><li>▪ Rifabutin ile DGT birlikte günlük standart dozlarda verilir</li><li>▪ Triumeq (ABC/LAM/DGT)600/300/50 mg tb→Rifabutin (150 mg/gün) ile birlikte verilir</li></ul>

Raltegravir [package insert]. 2. EVG/COBI/TDF/FTC [package insert]. 3. Dolutegravir [package insert].

## TB/HIV ko-enfeksiyonunda verebileceğimiz rejimler

- TDF/Emtrisitabin + Efavirenz →RİF le birlikte verilir
- TDF/Emtrisitabin + LPV/r→Rifabutin (150 mg/gün) ile birlikte verilir
- AZT/Lamivudin + LPV/r→Rifabutin (150 mg/gün) ile birlikte verilir
- TDF/Emtrisitabin/EVG/c (**Stribild** 150/150/200/300 mg tb): RFB ile verilebilir
- TAF/Emtrisitabin/EVG/c (**Genvoya** 150/150/200/10 mg tb): Rifamisinlerle verilmez
- Abakavir/Lamivudin/Dolutegravir (**Triumeq** 600/300/50 mg tb): Sadece Rifabutin ile verilir
- TDF/Emtrisitabin + DGT (standart dozun 2 katı: 2x50 mg/gün)→RİF le birlikte verilir
- TDF/Emtrisitabin + RAL (standart dozun 2 katı: 2x800 mg/gün)→RİF le birlikte verilir

## **TB/HIV ko-enfeksiyonlularda ART başlama zamanı→CD4 sayısına göre**

- **CD4 <50 ise 2 haftalık anti-TB tedaviden sonra ART başlanır**
- **CD4 ≥50 ise 2 aylık anti-TB tedaviden sonra ART başlanır**
- **Menenjit ise;**  
**CD4 sayısından bağımsız 2 aylık anti-TB tedaviden sonra ART başlanır**

## **TB / HIV ko-enfeksiyonlularda anti-TB tedavi süresi ?**

- **Akc TB'da tedavi süreleri aynı**
  - 6 ay / Tedavinin 8.haftasında kültür (+) ise 9 ay**
  - Pansensitif ise EMB verilmez**
- **Akc dışı TB'da**
  - MSS / Dissemine TB: 9-12 ay**
  - Kemik eklem TB: 9 ay**
  - Diğerleri: 6-9 ay (3 ay uzatma eğilimi var)**

**IRIS 'i önlemek için koruyucu KS verilebilir**

**İntermittan rejimler TB/HIV koenfeksiyonunda kontrendike (yanıtsızlık / nüks/ direnç gelişimi)**



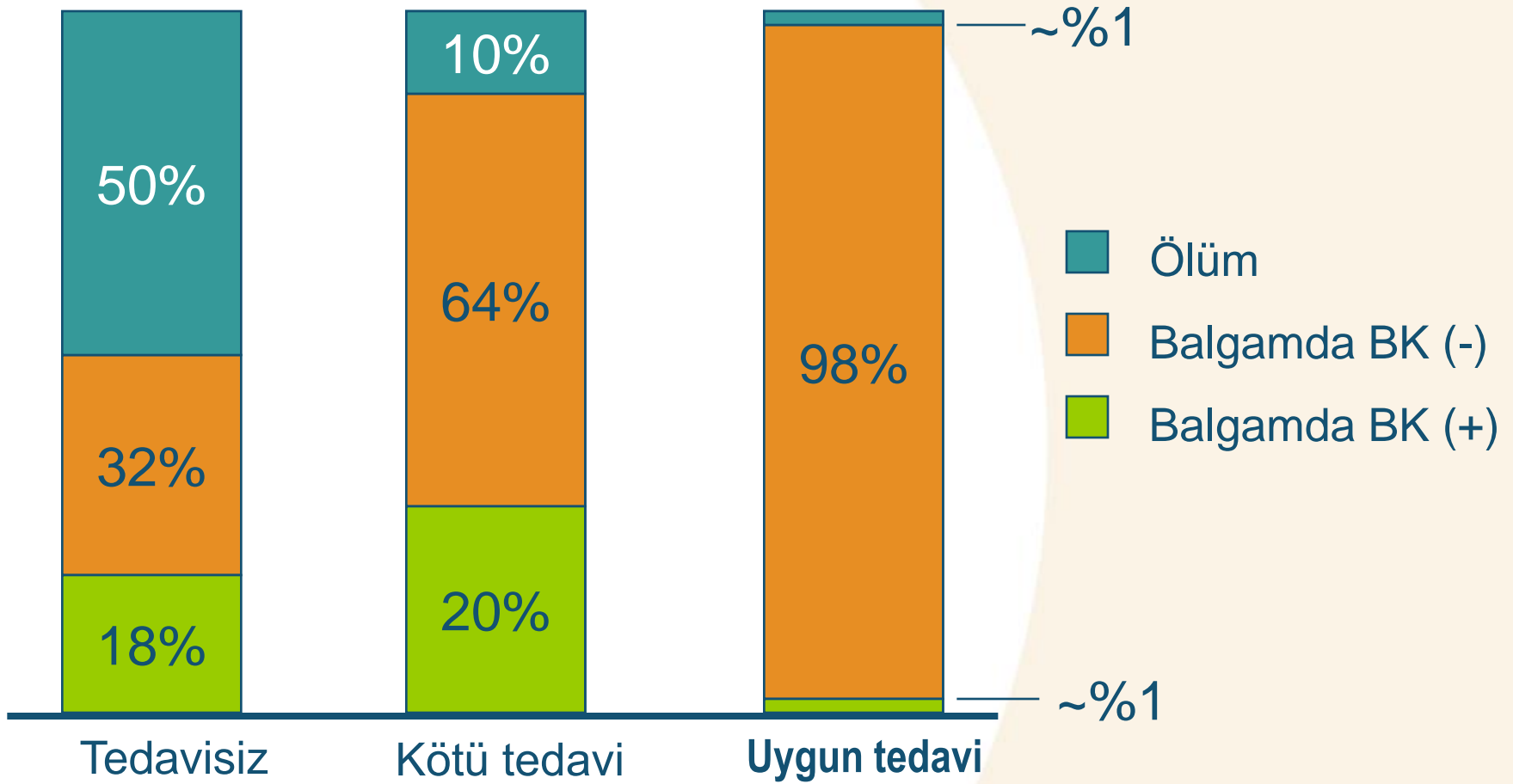
## **IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome**

- **ART verilmesiyle immüdüzelme sonucu gelişen bir paradoksal kötüleşmedir**
- **İmmüdüzelme**  
**Viral yük: İlk 2 haftada %90 azalır ve 3 ay düşme sürer; sonra stabilleşir**  
**CD4: İlk 3 ayda hızla artar ve >200 olunca IRIS gelişir**
- **IRIS başlama zamanı: 1hafta-3 ay**
- **İnsidans:**  
**Başlangıç CD4 sayısı (<50), viral yük ve ART başlama zamanı ile ilişkilidir**
- **Maskelenmiş (gizlenmiş) TB-IRIS: ART başlamasından 1 hafta sonra**  
**Tipik Akc TB kliniği ve görüntüsünün oluşmasıdır (hemen anti-TB başlanır)**  
**Aslında Akc TB var ama radyolojiye yansımamıştır**
- **Tedavi: Çoğu kendiliğinden iyileşir; nadiren öldürür**  
**NSAİD verilebilir**  
**Yaşamı tehdit ederse pred 1mg/kg/gün/3 hafta; sonra azaltarak 3 ayda kes**  
**İyileşme: Ortalama 2-3 (fakat aylarca sürebilir)**

## TB: Anlatım Şeması

- Tarihçesi / Epidemiyolojisi
- Doğal seyri
- Tanı
- Doğal seyri
- Tedavi
- HIV/TB koenfeksiyonunda tedavi
- **Mortalite: Klinik forma göre**

# Uygun tedavi ile Akc TB'da mortalite yok



# Uygun tedaviye karşın;

- TB menenjit, Miliyer TB ve TB perikardit'de mortalite → %25

**ACTHIVIST grubu verisi (2017): Mortalite %21  
%60 Akc TB / %40 Akc dışı TB**

**Sonuç olarak;  
2035 de TB eliminasyonunun başarılabilirceği umuduyla**



**•İlginiz için teşekkürler**