

2. HIV ve Tüberküloz

Uzm. Dr. Belma AKBABA BAĞCI

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

HIV/AIDS ve TB enfeksiyonu, dünyada en sık ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında yer almaktadır. Bulaşıcı hastalıklar sınıfından oldukları için, küresel olarak toplumun tüm kesimlerini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Son güncellenen Global TB raporuna göre; 2019 yılında dünyada 10 milyon TB tanılı hasta mevcuttur. Toplam TB hastasının %8.2'sini HIV (+) hastalar oluşturmuştur. TB tanısı alan hastaların 1.4 milyonu kaybedilmiştir. Meydana gelen ölümlerin 0.2 milyonunu HIV (+) hastalar oluşturmuştur.

Latent enfeksiyonun reaktivasyonu ve rekürren TB riski, HIV + bireylerde oldukça artmıştır. HIV (+) her hasta ilk değerlendirmede akciğer TB, akciğer dışı TB ve latent TB enfeksiyonu (LTBE) varlığı açısından araştırılmalıdır. Aynı zamanda HIV ve TB enfeksiyonu karşılıklı olarak birbirlerinin klinik seyirini olumsuz etkilemektedir. HIV (+) olgularda erken dönemde ART'ye başlanmalı ve bu hastaların klinik seyirleri yakından takip edilmelidir. Klinik ve radyolojik kötüleşme durumunda da ayırıcı tanıda mutlaka tüberküloz düşünülmelidir. ART ve anti TB tedavi başlanan hastalar, çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç uyumunda azalma, ilaç etkileşim ve yan etki riskinin artması, artmış immünsüpresyonun getirdiği riskler açısından dikkatli değerlendirilmelidir.

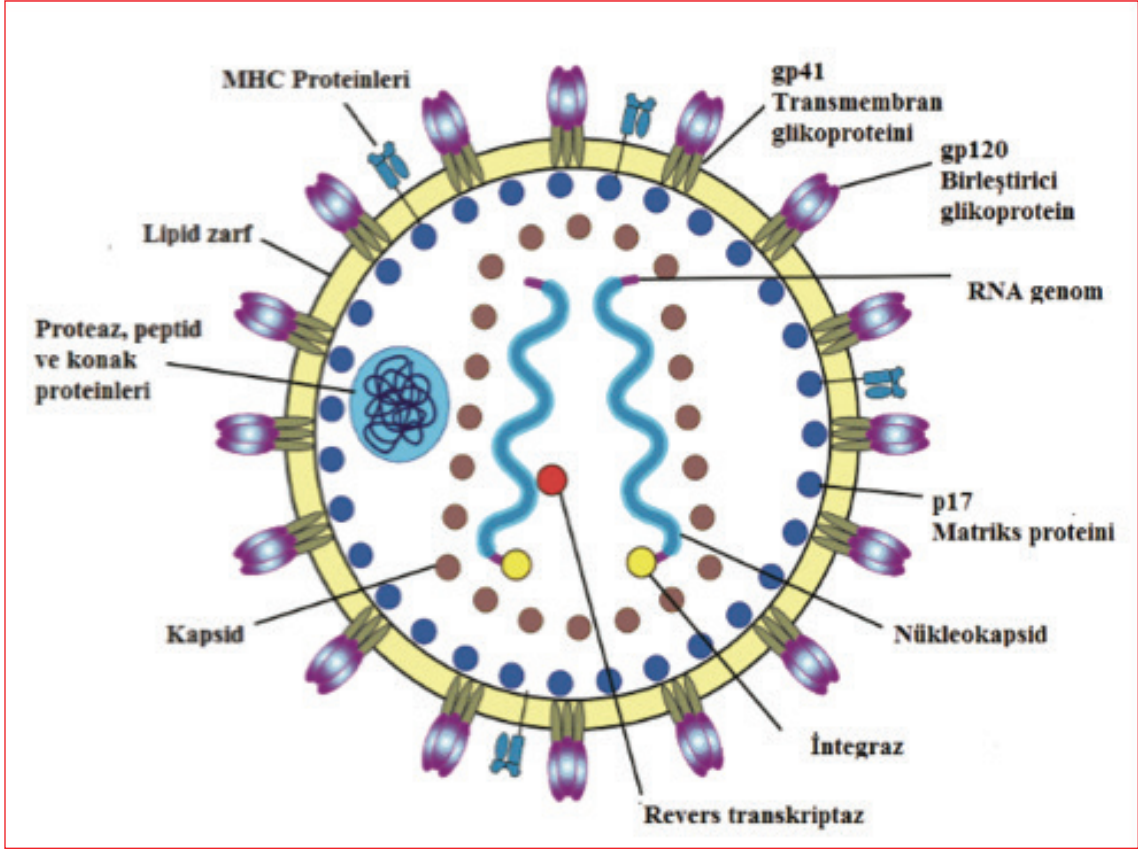
Her iki enfeksiyonun kontrolü halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. HIV ile ilişkili ölüm nedenlerinden biri olan aktif TB vakalarının tanınması ve latent enfeksiyonun erken saptanması TB salgınına kontrol etmede ve her iki nedeni mortaliteyi azaltmada önemlidir.

İnsan immün yetmezlik virüsü "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" Lentivirinae ailesinden bir Retrovirüstür. Retrovirüsler, tek sarmallı RNA içeren virüslerdir. Mutasyon ve rekombinasyon özellikleri olan bu virüs gp120 ve gp41 glikoproteinleri içeren bir zarflı sarı çekirdek bölgesine sahiptir (Şekil 1). Virüsün hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlanmasını gp120 sağlarken, hücre membranları arasında füzyonunu gp41 sağlamaktadır. Revers transkriptaz (RNA'ya bağımlı DNA polimeraz) enzimi ile genetik materyalini çift sarmallı DNA'ya çevirerek konakçı kromozomuna entegre etme özellikleri mevcuttur. Virüsün replikasyonunda proteinik yapılar ile viral enzimlerin (revers transkriptaz, proteaz, integ-

raz) büyük önemi vardır. HIV 1 ve HIV 2 olarak iki tipi bulunmaktadır. Her ikisi de enfeksiyona ve AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome; Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu) tablosuna neden olmakla birlikte dünyada yaygın olan tipi HIV 1'dir (1).

Enfeksiyonda hedef hücre CD4 T-lenfositlerdir. Virüsün kontrolsüz replikasyonu neticesinde giderek derinleşen bir immünsüpresyon tablosu görülür. İmmünsüpresyonun düzeyine göre ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlar ve neoplazmlar ile karakterize klinik tablo AIDS olarak adlandırılmaktadır. HIV enfeksiyonunun kişiden kişiye ana geçiş yolları kan yolu, cinsel yol ve perinatal yoldur. Bulaş riski, virüsün vücut salgılarındaki konsantrasyonuna, temas süresine ve

Şekil 1. HIV virion yapısı (HIV/AIDS Tanı tedavi rehberi 2019'dan alınmıştır).



kişinin genetik yapısına bağlı olarak değişmektedir. UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) verilerine göre 2019 yılında 1.7 milyon HIV ile enfekte yeni vaka bulunmaktadır ve bu sayı 2010 yılından beri %23 azalma göstermiştir. Var olan toplam 38 milyon HIV (+) hastanın ancak 25.4 milyonu tedaviye ulaşabilmektedir. Etkili antiretroviral tedavilere (ART) rağmen halen 690.000 kişi AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir (2). Ülkemizde HIV enfeksiyonunun bildirimi zorunludur. Kesin tanı laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. HIV1-2 antijen-antikor immunassay yöntemi ile (4. kuşak ELİSA testleri) tanısal duyarlılık artmış tanı süresi de kısalmıştır (3).

Günümüzde uygulanan etkin ART ile hastalık artık öldürücü olmaktan çıkmış ve kronik hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır. ART şemasında; iki ya da daha fazla sınıftan en az iki, tercihen üç ilaçlı kombinasyonlar önerilir. (2 Nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörü) + (İntegraz İnhibitörü/Proteaz İnhibitörü/Non-Nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörü) şeklinde rejim düzenlenir. İntegraz inhibitörlü kombinasyonlar düşük yan etki profili, kolay kullanım ve

etkinliği nedeniyle tedavide tercih edilmektedir. Tedavi rejimleri hastaya göre planlanır (Tablo 1).

HIV (+) hastalarda immünsüpresyonun düzeyine göre çeşitli enfeksiyonlar ve neoplazmlar ortaya çıkmaktadır. CD4 düzeyine göre ortaya çıkabilecek klinik sorunlar önceden tahmin edilebilmektedir. Herhangi bir CD4 düzeyinde pnömoni, tüberküloz (TB), Hodgkin lenfoma ile karşılaşılırken, CD4 < 500 hücre/mm³ altındaki değerlerde rekürren bakteriyel pnömoni, CD4 < 200 hücre/mm³ olduğunda pneumocystis jiroveci pnömonisi, fungal pnömoniler, sepsise neden olan sekonder bakteriyel pnömoniler, dissemine ve ekstrapulmoner TB görülme sıklıkları artmaktadır (Tablo 2) (4).

HIV/AIDS ve TB enfeksiyonu, dünyada en sık ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında yer almaktadır. Bulaşıcı hastalıklar sınıfından oldukları için, küresel olarak toplumun tüm kesimlerini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadırlar (5). Son güncellenen Global TB raporuna göre; 2019 yılında toplam 10 milyon TB tanılı hasta mevcuttur ve bunların 7.1 milyonu yeni tanı almıştır. TB tanılı hastaların %56'sını 15 yaş üstü erkekler, %32'sini 15

Tablo 1. ART’de kullanılan ilaçlar.

Revers Transkriptaz inhibitörleri		İntegraz İnhibitörleri	Proteaz inhibitörleri	Füzyon inhibitörleri	CCR5 kemoreseptör antagonisti
NRTİ	NNRTİ				
Zidovudin	Efavirenz	Reltagravir	Lopinavir-ritonavir	Enfuviritid	Maraviroc
Lamivudin	Nevirapin	Elvitegravir-kobisistat	İndinavir		
Abacavir	Etravirin	Dolutegravir	Sakinavir		
Tenofovir disoproksil	Rilpivirin		Nelfinavir		
Tenofovir aleanamid	Delavirdin		Atazanavir		
Emtrisitabin					
Stavudin					
Didanozin					

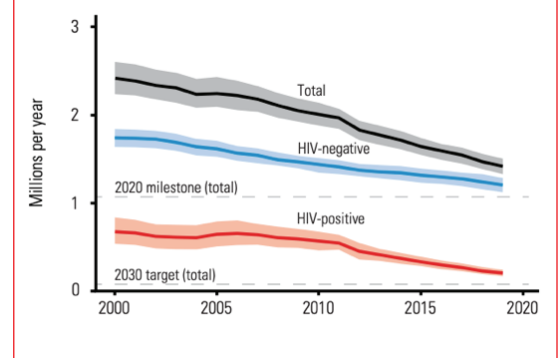
NRTİ: Nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörü, NNRTİ: Non-Nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörü.

Tablo 2. HIV (+) hastalarda CD4 düzeyine göre ortaya çıkabilecek pulmoner patolojiler (4).

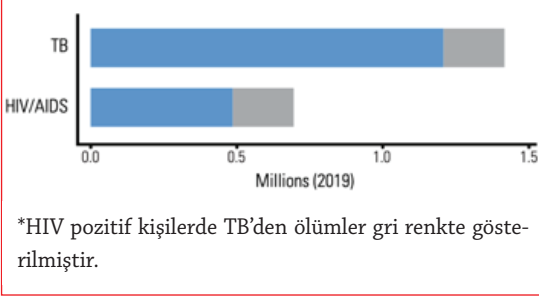
CD4 düzeyi	Alt solunum yolu patolojisi
Herhangi bir düzey	<ul style="list-style-type: none"> Akut bronşit Bakteriyel pnömoni Tüberküloz Non-Hodgkin lenfoma Pulmoner emboli Bronkojenik karsinom Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Pulmoner arteriyel hipertansiyon
≤ 500 hücre/μL	<ul style="list-style-type: none"> Rekürren bakteriyel pnömoni
≤ 200 hücre/μL	<ul style="list-style-type: none"> <i>Pneumocystis jiroveci</i> pnömonisi <i>Cryptococcus neoformans</i> pnömonisi Bakteriyel pnömoniye sekonder sepsis Disemine/ekstrapulmoner TB
≤ 100 hücre/μL	<ul style="list-style-type: none"> Pulmoner kaposi sarkom Toxoplazma pnömonisi
≤ 50 hücre/μL	<ul style="list-style-type: none"> <i>Disemine Histoplasma capsulatum</i> <i>Disemine Coccidioides immitis</i> <i>Aspergillus</i> pnömonisi <i>Cytomegalovirus</i> pnömonisi

yaş üstü kadınlar, %12’sini 15 yaş altı çocuklar oluşturmuştur. Toplam TB hastasının %8.2’sinde HIV (+) saptanmıştır. TB tanısı alan vakaların 1.4 milyonu kaybedilmiştir. Meydana gelen ölümlerin 0,2 milyonu HIV (+) hastalar oluşturmuştur. TB’den ölen HIV pozitif kişilerin ise %47’si erkek, %36’sı kadın ve %17’si çocuk olarak bildirilmiştir (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda; 2000 yılından bu yana HIV (-) hastalarda tüberküloza bağlı ölümlerde %27, HIV (+) hastalarda %60 azalma olduğu belirtilmiştir. Yıllık TB ölümlerinin sayısı hem HIV (+) hem de HIV (-) hastalarda küresel olarak düşmüş, ancak yine de hedeflenen düzeye ulaşamamıştır (Şekil 2,3).

HIV (-) kişilerde TB nedenli ölümler, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması’nın 10. baskısında (ICD-10) TB ölümleri olarak sınıflandırılmıştır (15). Ancak HIV (+) bir kişi TB’den öldüğünde altta yatan neden HIV olarak sınıflandırılmaktadır. Ölüm nedenlerinin

Şekil 2. 2020 öncesi TB ölümlerinin seyri (WHO Global Report-2020’den alınmıştır).

Şekil 3. 2019'da dünya çapında TB ve HIV/AIDS kaynaklı tahmini ölüm sayısı (WHO Global Report-2020'den alınmıştır).



ve sayılarının değerlendirilmesi bu açıdan önemlidir. DSÖ HIV (+) hastalar için TB semptomları açısından sistematik tarama yapılmasını, latent TB enfeksiyonu saptananlara da profilaktik tedavi önermektedir. Dünya genelinde TB profilaksisi 2018'de 2.2 milyon, 2019'da 4.1 milyon kişiye sağlanırken bunun %85'i (3.5 milyon) HIV (+) hastalara verilmiştir. Bu hasta grubundaki en büyük payı üç ülke almıştır (Hindistan %25, Birleşik Tanzanya %17, Güney Afrika %14). HIV-TB birlikteliği olan hastaların %88'i ART görmektedir. En son veriler, anti TB tedavi alan TB hastaları için %85, MDR / RR-TB hastaları için %57 ve HIV (+) TB hastaları için %76 tedavi başarı oranlarını göstermektedir. 2000 ile 2019 yılları arasında, TB tedavisi ile tahmini 52 milyon ölümün önüne geçilmiştir. HIV (+) kişiler arasında ise, ART ile desteklenen TB tedavisi ile 11 milyon ölüm önlenmiştir (6).

HIV, TB enfeksiyonunun ilerlemesini ve yayılmasını arttırırken, TB de HIV enfeksiyonunu şiddetlendirmektedir (7-9). Her iki enfeksiyonun kontrolü halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. HIV ile ilişkili ölüm nedenlerinden biri olan aktif TB vakalarının tanınması ve latent enfeksiyonun erken saptanması TB salgınını kontrol etmede ve her iki nedendenli mortaliteyi azaltmada önemlidir. HIV (+) her hasta ilk değerlendirmede akciğer TB, akciğer dışı TB ve latent TB enfeksiyonu (LTBE) varlığı açısından araştırılmalıdır.

LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANI VE TEDAVİSİ

Dünyada HIV (+) saptanan hastaların yaklaşık 1/3'ünde LTBE saptanmıştır. Bu grup hastada TB enfeksiyonu HIV (-) hastalara göre 3-12 kat daha fazla gelişmektedir. Tanıyı takiben ilk iki yılda TB gelişme insidansı iki katına çıkmaktadır. TB aktivasyonu herhangi bir immünsüpresyon düzeyinde ortaya çıkabilmekle birlikte özellikle derin immünsüpresyon durumunda risk artmaktadır (1,9). Bu

nedenle DSÖ, HIV (+) tüm hastalara TB için tarama önermektedir. Her klinik karşılımda öksürük, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi TB ilişkili semptomların sorgulanması önemlidir. Bu semptom sorgulamasının bile TB hastalarının saptanmasındaki hassasiyetinin %79 olduğu tahmin edilmektedir (10). Bu taramalarda sorun silik semptomları olan 'subklinik TB' olan kişilerdir. Bu grup hastaların tanısındaki gecikme hem çevresel bulaş hem de hastalığın ilerlemesi ile mortalitede artışa neden olmaktadır. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada; HIV (+) olup, ART almayan hasta grubu TB semptomları açısından sorgulanmış, daha sonra balgam ARB ve kültür incelemesi yapılmış, CD4 sayısına ve 12 aylık sağ kalımlarına bakılmıştır. Çalışmada 654 katılımcının 96'sına aktif TB hastalığı ve 28'ine subklinik TB teşhisi konmuştur. Sonuç olarak HIV (+) TB vakalarının yaklaşık %23'ünün bulgularının subklinik olduğu ve bu hastaların orta derecede bir immünsüpresyona sahip olduğu, ancak bu hastalarında anti TB tedavi aldıkları ve sağ kalımlarında farklılık olmadığı bildirilmiştir (11).

LTBE tanısı için riskli grupta taramada tüberkülin deri testi (TDT) ya da interferon gama salınım testi (İGST) kullanılır. TDT sonucu CD4 hücre sayısından etkilenmektedir. CD4 \leq 200 hücre/mm³ olduğunda yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle CD4 > 200 hücre/mm³ olunca TDT tekrarlanmalıdır. İGST'nin özgüllüğünün daha yüksek olması (%92-97), BCG ve non-tüberküloz mikobakterilerden etkilenmemesi TDT'ye olan avantajlarıdır. İGST'nin pozitif saptanması veya TDT \geq 5 mm olması durumunda, aktif TB ekarte edildiğinde LTBE olarak kabul edilir. HIV (+) hastada, aktif TB enfeksiyonu dışlandıktan sonra LTBE profilaktik tedavi açısından değerlendirilir. Tüberküloz önleyici bu tedavi HIV (+) hastalarda TB yükünü azaltmakta kritik bir öneme sahiptir ve TB insidansını %30-50, ağır hastalık/ölüm riskini %35 azaltmaktadır (12,13).

- TDT \geq 5 mm ya da İGST (+) olan,
- TB geçirmemiş ve profilaktik tedavi almamış,
- Aktif TB hasta ile temashı olan,
- Radyolojik olarak geçirilmiş TB düşündürülen sekel lezyonları olan ve TB tedavisi görmemiş olan hastalara LTBE tedavisi verilebilir.

HIV (+) olup, ART tedavisi altındaki hastaya LTBE tedavisi, tanı konar konmaz başlanabilir. Her iki tanıyı aynı anda alan hastalarda, öncelikle ART tedavisinin başlanması ve bir ay sonra LTBE tedavisi eklenmesi

önerilir. LTBE tedavisinde günde bir kez İzonyazid (INH) ve pridoksin dokuz ay süreyle uygulanır. Direnç ya da yan etki nedeniyle İNH kullanamayan hastalarda; rifampisin (RIF) ya da rifabutin (RFB) dört ay süreyle verilebilir. Bir başka tedavi alternatifi de rifapentin (RPT) ve INH kombinasyonunun üç ay süre ile uygulanmasıdır (Tablo 3) (1). Yakın zamanda yapılan randomize çalışmalarda, haftalık INH ve RPT üç aylık (3HP) (12 dozlu) rejimleri, dokuz aylık günlük INH'ye kıyasla eşdeğer etkinlik, daha iyi tolere edilebilirlik ve daha yüksek tedavi tamamlamayla sonuçlanmıştır (14,15). DSÖ 2018'den itibaren HIV (+) hastalarda LTBE tedavisi için bir seçenek olarak 3HP'yi de önermektedir.

TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI TANI VE TEDAVİSİ

Tanı

Latent enfeksiyonun reaktivasyonu ve rekürren TB riski HIV (+) bireylerde oldukça artmıştır (9,16,17). Özellikle HIV (+)'leştikten sonra ilk bir yıl içinde T helper hücreleri hızla azaldığı için, TB riski iki katına çıkmaktadır (18,19). Klinikte HIV (+) hastada TB teşhisinde birinci adım TB'nin varlığından şüphelenmektir. Klinik durumda açıklanamayan bulgular, solunum yolu semptomları, herhangi bir süre öksürük, herhangi bir süre ateş, kilo kaybı, gece terlemesi semptomlarının varlığında TB akla gelmelidir. İmmünsüpresyon derecesine göre klinik semptomlar silik olabileceğinden bu grup hastalarda dikkatli değerlendirme ve takip yapılmalıdır. Kesin tanı için bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. Ancak HIV (-) hastalarla karşılaştırıldığında bakteriyolojik pozitiflik oranı daha düşüktür. Bu hastalarda indükte balgam, balgam konsantrasyon metodları ve LED mikroskopi; mikroskopinin duyarlılığını arttırmaktadır (20).

Tablo 3. HIV (+) hastalarda latent TB enfeksiyonu tedavisi.

Önerilen:

- INH 300 mg/gün, PO + pridoksin 25-50 mg/gün, PO (dokuz ay)

Alternatif:

- RIF 600 mg/gün, PO (dört ay)
- RBT (ART'ye göre doz ayarlanır), PO (dört ay)
- INH 300 mg/gün, PO + RIF 600 mg (gün, PO (üç ay)
- INH 900 mg/hafta, PO + RPT 900 mg/hafta PO (üç ay)

INH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, RBT: Rifabutin, RPT: Rifapentin.

Hızlı ilaç duyarlılık testi her hastada istenmelidir. 2011 öncesi, tüberküloz için ilk basamak test balgam smear mikroskobu iken bu tarihten sonra ulusal olarak tanıtılan Xpert MTB/RIF testi (*Mycobacterium tuberculosis* ve RIF direnci saptamak için hızlı bir nükleik asit amplifikasyon testi) tanıda kullanılmaya başlanmıştır. TB basili için duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Son çalışmalar, yeni nesil Xpert MTB/RIF Ultra'nın HIV (+) yetişkinlerde en hassas tanı testi olduğunu göstermiştir (21). Lipoarabinomannanlar *Mycobacterium tuberculosis*'in hücre duvarında bulunan membran glikopeptidleridir. İdrarda mikobakteriyel lipoarabinomannan (TB-LAM) antijeninin saptanmasına dayanan testler de yine HIV (+) hastalarda TB tanısı ve ekstra pulmoner TB'de önerilen tanı testleri olarak ortaya çıkmıştır (22-24). DSÖ, HIV (+) hastalarda temel tanı listesine eklemiştir (25).

HIV enfeksiyonunun erken döneminde ($CD4 > 350-400/mm^3$) akciğerde kaviteli ya da üst lop infiltrasyonları şeklinde tipik reaktivasyon tipi klinik-radyolojik bulgular görülür. İmmünsüpresyon derinleştikçe ($CD4 < 200/mm^3$) klinik bulgular silikleşip radyolojik olarak normal olabileceği gibi orta ve alt zon infiltrasyonları, milier görünüm, kitle lezyonlar, lenf bezi büyümeleri, dissemine bir tutulum görülebilir. Ekstrapulmoner TB ve miliyer TB ile daha sık karşılaşılır. Akciğer dışı tutulumlar, sıklıkla fistülize olan lenf bezi tutulumları, plevra ve perikard efüzyonu, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile ortaya çıkabilir. Dolayısıyla HIV enfekte yetişkinlerde TB teşhisi zordur (26,27). Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, ART alan daha çok ileri evre hastalarda mortalite yüksek olmaya devam etmektedir. Bu durum halen TB enfeksiyonunu saptama yöntemlerinin yetersiz kaldığını düşündürülebilir (28,29).

Tedavi

Son yıllarda HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) uygulamalarından sonra HIV (+) lerde TB insidansı azalmıştır. Bu nedenle HIV teşhisinin hızla konulmasını takiben erken dönemde ART'ye başlanması ve hastaların tedavi uyumunun takip edilmesi önemlidir (30). HIV (+) tanı alan hastalara ART alıp almadığına bakılmaksızın TB tanısı alır almaz anti TB tedavi başlanmalıdır. Tedavi HIV (-)'lerde olduğu gibi standart tedavi rejimleri ile yapılmaktadır (Tablo 4).

Kaviteli ya da ikinci ay kültür pozitif hastalarda, tanıda ideal kilonun %10 altında olanlarda, akciğer filminde yaygın hastalık olanlarda, kemik-eklem TB'li

Tablo 4. HIV (+) hastalarda TB tedavi rejimi.**Duyarlı olgularda TB tedavisi:**

INH + RIF/RBT + PZA + EMB (iki ay) ve devam tedavisi INH + RIF/RBT (dört-yedi ay)

hastalarda tedavi süresini dokuz aya, SSS TB olanlarda 9-12 aya uzatmak önerilmektedir. Aralıklı (haftada iki ya da üç doz) tedavi uygulaması önerilmektedir (1). HIV (+) ART tedavi almayan hastalarda altı aylık ve dokuz aylık anti TB tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, altı ay tedavi alan hastalarda nüksün, dokuz ay tedavi alanlara göre 2.4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31).

HIV (+) hastalarda en çok etkileşim görülen ilaç RIF olup, kullanılmadığı durumlarda RFB tercih edilir. Tedavi uygulamalarında dozlara dikkat edilmelidir (Tablo 5).

TB tanısı konarak Anti TB tedavi başlanan HIV (+) hastalar ART başlanması için gecikmeden deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir. ART tedavi başlama zamanı ile ilgili öneriler ise şöyledir:

- CD4 < 50 hücre/mm³ ise: TB tedavisinin ilk iki haftasında,
- CD4 ≥ 50 hücre/mm³ ise ve ağır enfeksiyon düşürdüren bulgular yok ise: İlk 8-12 hafta içerisinde başlanabilir.

Ancak hastanın klinik bulguları kritik ya da ilaç direnci söz konusu ise özellikli durumlarda her iki tedavi beraber de başlanabilir. SSS tüberkülozu tanılı hastalarda CD4 sayısına bakılmadan TB tedavisinin ilk sekiz haftasına kadar ART tedavi geciktirilmelidir. TB tedavisi başlanan hastalarda erken ART başlanması durumunda, özellikle de CD4 sayısı düşük olan hastalarda IRIS (İmmune reconstitution inflammatory syndrome-Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu) tablosu ile karşılaşılabilir.

HIV (+) hastalarda, Anti TB tedavi planlarken çoklu ilaç kullanımı nedeniyle ilaç etkileşimleri ve yan et-

Tablo 5. RIF/RBT ilaç dozu.

Rifampisin: 10 mg/kg (600 mg)

Rifabutin:

- ART; PI, EFV, RPV içermiyorsa 5 mg/kg (300 mg)
- ART; PI içeriyorsa 150 mg
- ART; EFV içeriyorsa 450-600 mg

ART: Antiretroviral tedavi, PI: Proteaz inhibitörleri, EFV: Efavirenz, RPV: Rilpivirin.

kilere özellikle dikkat edilmelidir (1,32,33). ART ile en sık etkileşim yapan anti TB ilaçlar rifampisin grubu (RIF, RFB, RPT) ilaçlardır. RIF, CYP-450 sisteminin kuvvetli bir indükleyicisidir; bu nedenle proteaz inhibitörü (PI) ve non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların metabolizmalarını hızlandırarak düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanılmaları önerilmez. RFB ise CYP-450 sisteminin zayıf bir indükleyicisi hem de substratıdır. PI grubu ilaçlar kullanıldığı durumlarda RIF yerine RFB tercih edilmelidir. Proteaz inhibitörleri RFB'nin dozunu arttırdığı için birlikte kullanıldıklarında günlük RFB dozu 150 mg'a azaltılmalıdır.

RIF ile NNRTI grubu ilaçlardan en güvenle kullanılacak olan Efavirenz'dir. Efavirenzin kullanılmadığı durumlarda nevirapin ile RFB birlikteliği tercih edilebilir. Diğer kombinasyonlarla önemli yan etkiler gelişebilmektedir. RFB ve efavirenzin birlikte kullanıldığı durumlarda RFB'nin kan düzeyi düşeceğinden günlük RFB dozunun 450-600 mg olması önerilmektedir.

NRTI'ler ile RIF ve RFB etkileşimi bulunmadığından standart dozlarda güvenle kullanılabilirler. RIF ve RFB'nin tenofovir disproksil fumarat (TDF) ile arasında etkileşim olmadığından birlikte güvenle kullanılabilirken, Tenofovir alafamid (TAF) hiç bir rifampisin preparatı ile kullanılmamalıdır.

Integraz inhibitörlerinden raltegravir, RIF birlikte kullanıldığında serum konsantrasyonu düşüğünden raltegravir dozu iki katına çıkarılmalıdır. RFB ile beraber kullanıldığında doz artırmaya gerek yoktur. Dolutegravir, RIF ve RFB ile beraber güvenle kullanılabilir. Maraviroc içeren rejimlerde etkileşim az olmakla birlikte RFB tercih edilmelidir.

Anti-TB ilaçlarla bazı antiretroviral ilaçların yan etkileri örtüşebilmektedir. Tedavi planlanırken aynı yan etki profillerini paylaşan ilaçların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalı, toksisiteyi örtüşen ilaçlar varsa potansiyel yan etkiler yakından izlenmeli, gerekiyorsa tedavi rejimlerinde değişiklik yapılmalıdır. Yakın klinik takip ile sorumlu ilacın tespiti yolu ile tedavi modifikasyonu tedavi başarısında önemlidir (1,33,34).

- RFB kullanımına bağlı özellikle CD4 < 200 hücre/mm³ olan HIV (+) hastalarda nötropeni görülebilir. Ciddi nötropenide ilaç kesilir.
- INH ilişkili periferik nöropati riski HIV (+) hastalarda artmıştır. NRTI'lerin de periferik nöropati

yapıcı etkileri vardır. Pridoksın 10 mg/gün veya 25 mg/gün haftada iki kez önerilir.

- Tenofovir (NRTI) ve enjektebl ajanların birlikte kullanılması renal toksisiteyi arttırdığı için Tenofovir kullanımı önerilmez, mutlaka gerekiyorsa serum kreatinin ve elektrolitler yakından izlenmelidir.
- Nevirapin ve Efavirenz kullanımı, Pirazinamid (PZA), INH, RIF'de olduğu gibi hepatik reaksiyonlara neden olabilir.
- Nevirapin ve Efavirenz kullanımında; INH, RIF, PZA'da olduğu gibi cilt reaksiyonları görülebilir.

HIV VE DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ (MDR TB)

Dirençli TB tanısı alan ve ikinci basamak anti TB tedavi başlanan HIV (+) hastalarda, CD4 sayısına bakılmaksızın anti TB tedavinin başlamasını takiben en kısa sürede (iki-sekiz hafta) ART başlanmalıdır. Doğrudan gözetimli tedavi (DGT) bu hasta grubunda daha fazla fayda sağlamaktadır. MDR-TB tedavi rejimi HIV (+) hastalarda önemli farklılık göstermektedir. Bazı ilaç etkileşimlerinden kaçınılmalı (örneğin; Bedaquiline ve efavirenz), çoklu ilaç kullanımı nedeniyle örtüşen yan etkiler dikkatle değerlendirilmelidir (1,33-36).

- Thioacetazone kullanımı HIV (+) hastalarda stevens-johnson sendromu sıklığından dolayı kontrendikedir.
- Amikasin ile birlikte Tenofovir kullanımında renal toksisite riski arttığından renal fonksiyonların yakından takibi önerilir.
- Paraaminosalisilik asit (PAS), Etionamid (ETO) ile birlikte Nevirapin ve Efavirenz kullanımında ortak yan etki olan hepatik reaksiyonlar açısından bu hastalar dikkatle takip edilmelidir.
- Efavirenz ve sikloserin kullanımında psikiyatrik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

BAĞIŞIKLIĞIN YENİDEN YAPILANMASINA BAĞLI YANGI SENDROMU

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Özellikle son yirmi yılda güçlü ART, HIV enfeksiyonu olan hastalarda morbiditeyi, AIDS progresyonunu ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır (37). Buna rağmen bazı hastalar ART başlangıcından kısa bir süre sonra klinik kötüleşme yaşarlar. IRIS olarak tanımlanan bu sendrom; *Cryptococcus neoformans*, sitomegalovirüs, suçiçeği-zoster virüsü, hepatit B ve C,

Kaposi sarkomu, sarkoidoz gibi birçok etkenle ilişkilendirilmekle birlikte HIV ile enfekte hastalar arasında önemli bir mortalite nedeni olan *Mycobacterium tuberculosis* IRIS'in en sık nedenidir (6,38,39). Tüberkülozla ilişkili IRIS (TB-IRIS), ART başlanan hastada immün sistemin yeniden yapılanmasıyla birlikte hastada TB basiline karşı artmış bir yanıt oluşmasıyla karakterizedir. Akciğer parankim infiltrasyonlarının kötüleşmesi, plevral mayinin artması ya da yeni ortaya çıkması, solunum semptomlarının kötüleşmesi, yüksek ateş, lenf bezlerinin büyümesi ya da yeni ortaya çıkması, yeni gelişen batın içi apseler gibi bulgular ile klinikte karşımıza çıkabilir. Ayırıcı tanı ile diğer nedenler (enfeksiyon, ilaca dirençli TB, tedavi başarısızlığı, ilaç yan etkileri, neoplazm) dışlanmalıdır.

Paradoksal ve maskelenmemiş IRIS olarak iki formu tanımlanmıştır (40,41).

Paradoksal IRIS: Bu form genellikle düşük CD4 hücre sayısı (< 100 hücre/mm³) olanlarda, dissemine TB ya da ekstrapulmoner TB varlığında, TB tedavisi altındayken kısa sürede ART başlanan (özellikle ilk sekiz hafta) hastalarda gözlenmektedir. HIV (+) hastada başlanan anti TB tedavi ile hastada gözlenen klinik-radyolojik düzelmeyi takiben, ART'nin tedaviye eklenmesi ile bir-dört hafta sonra ortaya çıkan klinik ve radyolojik bulguların kötüleşmesi durumudur. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu yerlerde yaygın bir komplikasyondur ve hastaların %8-43'ünde ortaya çıktığı bildirilmiştir (42-44).

Maskelenmemiş IRIS: Henüz TB tanısı almamış olan hastalarda ART başlanmasıyla TB'nin klinik ve radyolojik bulgularının ortaya çıkması durumudur. Özellikle kafa içi enfeksiyon varlığında, TB menenjitte ART başlandığında IRIS semptom ve bulguları yakından takip edilmelidir.

Her iki formda da ART ve TB tedavisinde değişiklik yapılmaz. Hafif-orta şiddetteki vakalarda semptomatik ya da non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar tercih edilirken ağır vakalarda kortikosterod (KST) tedavisi uygulanabilir (1,45). Klinisyenlerde TB-IRIS'i yönetme çekincesi, ART başlangıcını geciktirmenin yaygın bir nedenidir. Ancak son yayınlar geciktirilmeden ART başlatılmasının özellikle şiddetli immünsüpresyonu olan hastalarda mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (46,47).

ART başlangıcının optimal zamanlamasını belirlemek için tasarlanmış randomize bir çalışmada; standart altı aylık TB tedavisinin başlamasını takiben, hastalara stavudin, lamivudin ve efavirenz kombinasyonu ile ikinci haftada (erken ART grubu)

veya sekizinci haftada (geç ART grubu) ART başlatmak üzere iki gruba ayrıldı. ART alan hastalarda CD4 hücre sayısı 200 hücre/ μ L veya daha az olanlar çalışmaya alındı (48). Çalışma, ART'ye erken başlanmasının, geç başlangıca kıyasla mortalite riskini %34 oranında, önemli ölçüde azalttığını gösterdi ($p < 0.006$) Medyan 26 ay boyunca takip edilen 597 hastadan 155'i (%26) TB-IRIS tanısı aldı ve erken ART grubu ile geç ART grubu arasında bir farklılık görülmedi ($p < 0.001$). Çalışmada saptanan TB-IRIS'in en sık klinik bulguları; yeni ortaya çıkan veya kötüleşen lenfadenopati (120 hasta, %77.4) ve ateş (106 hasta, %68.4) idi. Azalan sıklıkta karın ağrısı (44 hasta), hepatomegali (16 hasta), assit (15 hasta) gibi abdominal belirtiler ve nörolojik belirtiler de (sekiz hasta) saptandı.

Akciğer grafisinde yeni ortaya çıkan veya kötüleşen lezyonlar ise (parankimal opasiteler, mediastinal lenf nodu, plevral efüzyon) %35.4 oranında (55 hasta) saptandı. Erken ve geç ART grubundaki hastalar arasında TB-IRIS'in klinik semptomlarında hiçbir farklılık yoktu ($p = 0.016$). TB-IRIS semptomlarının medyan süresi 7.4 hafta idi ve hastaların %92 sinde bulguların gerilediği görüldü. Altı ölüm doğrudan TB-IRIS ile ilgiliydi. ART'nin erken başlatılmasının, TB-IRIS riskini 2.61 (%95 CI 1.84-3.70) kat arttırdığı bulundu. Çalışmada, ekstrapulmoner veya dissemine TB varlığı, 100 hücre/ μ L veya daha az CD4 hücre sayısı ve 6 log₁₀ kopya/mL'den fazla HIV RNA konsantrasyonunun daha yüksek TB-IRIS riski ile anlamlı şekilde ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Yazarlar erken ART başlanmasının TB-IRIS riskini arttırmasına rağmen, TB-IRIS'in klinikte yönetiminin zor olmaması, mortalite ile ilişkilendirilmemesi, özellikle ağır immün yetmezliği olan hastalarda erken ART'nin sağkalıma katkısının büyük olması nedenleri ile klinisyenlerin TB-IRIS korkusunun erken ART için bir engel olmaması gerektiğini vurgulamışlardır.

AIDS olgularının artmasıyla birlikte TB dışı mikobakterilerle oluşan enfeksiyonlarda da belirgin artışlar olmuştur. HIV (+) bireylerde yayma preperatlarda ARB görüldüğünde, M. Avium Complex, M. kansasii gibi atipik mikobakteri enfeksiyonu olabileceği de düşünülmelidir.

Mycobacterium Avium Complex (MAC)

Tipik olarak CD4 T lenfosit sayısı $< 50/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda görülmekle birlikte ART ile yetersiz viral baskılanma, HIV-RNA > 1.000 kopya/ml olması, devam eden ya da geçirilmiş fırsatçı enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem veya solunum siste-

minin MAC ile kolonize olması MAC enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleridir. MAC enfeksiyonu yaygın ve lokalize tutulum gösterebilir. ART almayan, ağır immün yetmezliği olan HIV (+) hastalarda MAC enfeksiyonu tipik olarak yaygın, çoklu organ tutulumu ile seyreder. Organomegali, lengadenopati ve tutulan organa göre klinik ve laboratuvar bulguları saptanır. İnsidansı yaklaşık %20-40'tır. Lokalize tutulum ise ART alan ve CD4 sayısı yükselen hastalarda görülür. SSS enfeksiyonları, osteomyelit, yumuşak doku apse ve ülserleri, perikardit, pnömoni, periferik-intraabdominal lenfadenit ya da IRIS sendromunun bulgusu olarak ortaya çıkabilir. MAC hastalığı tanısı konmaz ART en kısa zamanda başlanmalıdır.

Yaygın MAC hastalığı profilaksisi için: CD4 sayısı ne olursa olsun gecikmeden ART başlanacak olan hastalara profilaksi önerilmemektedir. Viral yükte yeterli baskılanma sağlayacak ART kullanmayan, yaygın MAC hastalığı dışlanan ve CD4 $< 50/\text{mm}^3$ olan hastalarda primer profilaksi başlanabilir. Tercihen Azitromisin 1200 mg/hafta oral veya Klaritromisin 2x500 mg/gün oral kullanılabilir. Alternatif olarak aktif TB dışlanarak ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulacak Rifabutin 300 mg/gün oral kullanılabilir. ART uygun ve yeterli dozda başlanan hastalarda profilaksi sonlandırılır.

Yaygın MAC hastalığı tedavisi için: Direnç oluşumunu engellemek amacı ile en az iki ilaç ile tedavi planlanmalıdır (Klaritromisin 2x500 mg/gün oral)/(Azitromisin 600 mg/gün) + (Etambutol 15 mg/kg/gün oral).

Klaritromisin ve azitromisin için direnç testi önerilir. Etkif ART tedavi alamayan ağır bağışıklık yetmezliği olanlarda (CD4 $< 50/\text{mm}^3$), mikobakteriyel yükü yüksek olanlarda ($> 2 \log \text{CFU/mL}$ kan) ilave üçüncü ya da dördüncü ilaç eklenmesi (Rifabutin 300 mg/gün oral, Amikasin 10-15 mg/kg IV, Streptomisin 1 g IV/IM, Levofloksasin 500 mg/gün oral, Moksifloksasin 400 mg/gün oral) düşünülmelidir. Tedavi süresinin 12 aya tamamlanması, etkin ART ile CD4 sayısının $> 100 \text{mm}^3$ olması, klinik bulgu ve semptomların olmaması halinde tedavi sonlandırılır (1,49).

SONUÇ

Gelişmiş ülkelerde insidans ve prevalansı azalmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde HIV/AIDS ve TB birlikteliği hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. HIV ve TB enfeksiyonu karşılıklı olarak birbirlerinin klinik seyrini olumsuz etkilemektedir. ART tedavi ile birlikte TB tarama ve teşhis yöntemlerinin de artırılması ile her iki nedenle

oluşabilecek morbidite ve mortalitelerde azalma sağlanabilmektedir. HIV (+) olgularda erken dönemde ART'ye başlanmalı ve bu hastaların klinik seyirleri yakından takip edilmelidir. Klinik ve radyolojik kötüleşme durumunda ayırıcı tanıda mutlaka tüberküloz düşünülmelidir. ART ve anti TB tedavi başlanan hastalarda çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç uyumunda azalma, ilaç etkileşim ve yan etki riskinin artması ve artmış immünsüpresyonun getirdiği riskler açısından dikkatli değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı tedavi rehberi. Ankara 2019.
2. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>
3. CDC. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection Updated Recommendations 2014.
4. Tokman S, Huang L. Evaluation of respiratory disease. *Clin Chest Med.* 2013 Jun;34(2):191-204. doi: 10.1016/j.ccm.2013.02.005.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality burden of disease from 2002-2030. *PloS Medicine*, 2006.3(11): e442
6. WHO-Global tuberculosis report 2020
7. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Feb;16(2):80-90. doi: 10.1038/nrmicro.2017.128.
8. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun.* 2011 Apr;79(4):1407-17. doi: 10.1128/IAI.01126-10.
9. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källénus G. Tuberculosis and HIV coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jul;5(7): a017871. doi: 10.1101/cshperspect.a017871
10. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011 Jan 18;8(1): e1000391. doi: 10.1371/journal.pmed.1000391.
11. Bajema KL, Bassett IV, Coleman SM, et al. Subclinical tuberculosis among adults with HIV: Clinical features and outcomes in a South African cohort. *BMC Infect Dis.* 2019 Jan 5;19(1):14. doi: 10.1186/s12879-018-3614-7.
12. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland; 2011.
13. Group TAS, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–22.
14. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011 Jul 7;365(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1005136.
15. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155–66. doi: 10.1056/NEJMoa1104875.
16. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989 Mar 2;320(9):545-50. doi: 10.1056/NEJM198903023200901.
17. Lahey T, Mackenzie T, Arbeit RD, et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2013;56:151. <https://doi.org/10.1093/cid/cis798>
18. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005 Jan 15;191(2):150-8. doi: 10.1086/426827.
19. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, et al. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008;198:1590. <https://doi.org/10.1086/593017>
20. Guidelines for Clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. International union against tuberculosis and lung disease 2013-1ST edition. <https://theunion.org/technical-publications/guidelines-for-the-clinical-and-operational-management-of-drug-resistant-tuberculosis>
21. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE; ASTRO-CM Trial Team. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):68-75. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30474-7. Epub 2017 Sep 14.
22. Songkhla MN, Tantipong H, Tongsaï S, et al. Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay for Diagnosis of Active Tuberculosis in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Mar 15;6(4):ofz132. doi: 10.1093/ofid/ofz132.
23. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, et al. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Mar;12(3):201-9. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70251-1.
24. Bongomin F, Govender NP, Chakrabarti A, et al. Essential in vitro diagnostics for advanced HIV and serious fungal diseases: international experts' consensus recommendations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Sep;38(9):1581-1584. doi: 10.1007/s10096-019-03600-4.
25. WHO: The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Geneva, Switzerland. 2015. <https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/>
26. Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Oct;14(10):1295-302.
27. Havlir DV, Getahun H, Sanne I, et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA.* 2008 Jul 23;300(4):423-30. doi: 10.1001/jama.300.4.423.

2. HIV ve Tüberküloz

28. Boulle A, Schomaker M, May MT, et al. Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: a collaborative analysis of prospective studies. *PLoS Med*. 2014 Sep 9;11(9):e1001718. doi: 10.1371/journal.pmed.1001718.
29. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015 Sep 24;29(15):1987-2002. doi: 10.1097/QAD.0000000000000802.
30. Kruk A, Bannister W, Podlekareva DN, EuroSIDA study group. Tuberculosis among HIV-positive patients across Europe: changes over time and risk factors. *AIDS*. 2011 Jul 31;25(12):1505-13. doi: 10.1097/QAD.0b013e328348fafd.
31. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(8):1154-63. doi: 10.1093/cid/cis630.
32. Medscape Drugs and Diseases. Drug Interactions Checker – Medscape Drug Reference Database. Erişim adresi: <https://reference.medscape.com/drug-nteractionchecker>.
33. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.2020 <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
34. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2017 Edition. ISBN 978-2-37585-018-3
35. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment-2019. (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1211676/retrieve>)
36. HIV drug interactions. In: University of Liverpool [website]. (<https://www.hiv-druginteractions.org/>)
37. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):22-9. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13802-0.
38. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
39. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jun;5(6):361-73. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70140-7.
40. French MA. HIV/AIDS: Immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):101-7. doi: 10.1086/595006.
41. Kelley CF, Armstrong WS. Update on immune reconstitution inflammatory syndrome: progress and unanswered questions. *Curr Infect Dis Rep*. 2009 Nov;11(6):486-93. doi: 10.1007/s11908-009-0070-y.
42. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 1;39(11):1709-12. doi: 10.1086/425742. Epub 2004 Nov 9.
43. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*. 2007 Jan 30;21(3):335-41. doi: 10.1097/QAD.0b013e328011efac.
44. Elliott JH, Vohith K, Saramony S, et al. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009 Dec 1;200(11):1736-45. doi: 10.1086/644784.
45. Leone S, Nicastrì E, Giglio S, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2010 Apr;14(4):e283-91. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.016. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19656712.
46. Blanc FX, Sok T, Laureillard D; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.
47. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1482-91. doi: 10.1056/NEJMoa1013607.
48. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, CAMELIA (ANRS 1295 – CIPRA KH001) Study Team. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2577-86. doi: 10.1097/01.aids.0000432456.14099.c7.
49. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al; Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC (Centers for Disease Control and Prevention), the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4. PMID: 19357635.