

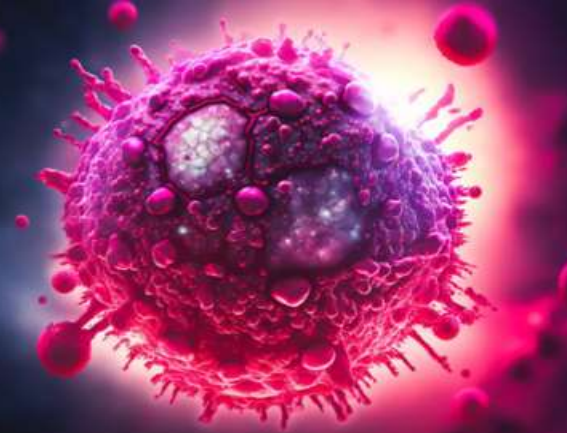
KARADENİZ HIV SİMPOZYUMU



26-27 Mayıs 2024 Omtel Hotel, SAMSUN



HIVCG KLİMİK DERNEĞİ
HIV/AIDS ÇALIŞMA GRUBU



“Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome” (IRIS)



Dr. Arzu Altunçekiç Yıldırım
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ABD

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

“Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu”



HHS Public Access

Author manuscript

Oral Dis. Author manuscript; available in PMC 2018 October 01.

Published in final edited form as:

Oral Dis. 2017 October ; 23(7): 822–827. doi:10.1111/odi.12606.

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV infection: **taking the bad with the good**

Chun-Shu Wong, Elizabeth S. Richards, Luxin Pei, and Irini Sereti*

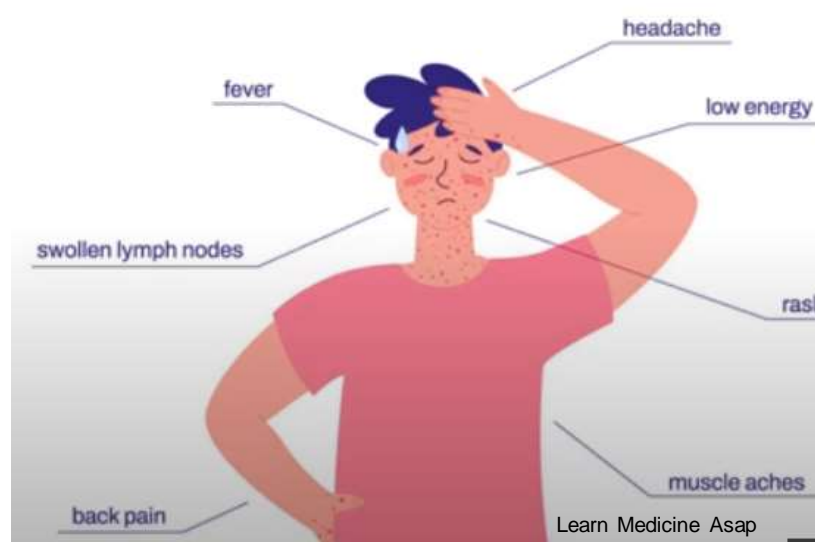
HIV Pathogenesis Section, Laboratory of Immunoregulation NIAID/NIH, Bethesda, MD

Abstract

In this review we will describe the immunopathologies of immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS. IRIS occurs in a small subset of HIV patient, initiating combination antiretroviral therapy (ART), where immune reconstitution becomes dysregulated, resulting in an overly robust antigen-specific inflammatory reaction. We will discuss IRIS in terms of the associated coinfections: mycobacteria, cryptococci, and viruses.

IRIS

- Antiretroviral (ART) tedavi ile birlikte; immün yeniden yapılanmanın düzensiz hale gelmesi ve ortaya çıkan aşırı güçlü antijene spesifik inflamatuvar reaksiyon





Jul 28, 1984
Volume 324, Number 8396, p179-240
Originally published as Volume 2, Issue 8396

Current Issue Online First

Register for eTOC alerts

p179 OUTCOME OF FETAL VENTRICULOMEGALY

Frank A. Chervenak, Laura R. Ment, Mary McClure, Charles Duncan, John C. Hobbins, David Scott, Richard L. Bodony

View at ScienceDirect

p181 PARADOXICAL EXPANSION OF INTRACRANIAL TUBERCULOMAS DURING CHEMOTHERAPY

S. F. de Lencastre, G. B. Casanova, W. A. H. Hoogkamp, G. P. de Lencastre, M. L. de Lencastre

D.M. Mitchell, M. Rehahn, P. Gildeh, A.H. Dimond, J.V. Collins

View at ScienceDirect

Hastalarda tedavi başlamadan önceki antiinflamatuvar durumdan, tedavi ile bağışıklık sistemi iyileştiğinde ortaya çıkan proinflamatuvar duruma geçiş

ARV drugs

1987 - Zidovudine (AZT)
1991 - Didanosine (ddI)*
1992 - Zalcitabine (ddC)*
1994 - Stavudine (d4T)*
1995 - Lamivudine (3TC), Saquinavir (SQV)*
1996 - Indinavir (IDV)*, Nevirapine (NVP), Ritonavir (RTV)
1997 - Didanosine (DLV)*, Nelfinavir (NFV)*
1998 - Abacavir (ABC), Efavirenz (EFV)
1999 - Amprenavir (APV)*
2000 - Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
2001 - Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
2003 - Atazanavir (ATV), Emtricitabine (FTC), Efavirenz (EFV), Fosamprenavir (FAPV)*
2005 - Tiplranavir (TPV)*
2006 - Darunavir (DRV)
2007 - Maraviroc (MVC)
2008 - Etravirine (ETR), Raltegravir (RAL)
2011 - Rilpivirine (RPV)
2012 - Elvitegravir/cobicistat (EVC/COBI)
2013 - Dolutegravir (DTG)
2015 - Tenofovir alafenamide (TAF)
2018 - Bictegravir (BIC), Doravirine (DOR), Ibalizumab (IBZ)

Dual and triple fixed-dose combinations

1997 - AZT/3TC
2000 - AZT/3TC/ABC
2002 - d4T/3TC*, d4T/3TC/NVP*
2004 - ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC
2005 - AZT/3TC/NVP
2006 - TDF/FTC/EFV_{max}
2011 - TDF/FTC/RAL
2012 - TDF/FTC/EVC/COBI
2014 - ABC/3TC/DTG
2015 - RAL/3TC, TAF/FTC/EVC/COBI
2016 - TAF/FTC, TAF/FTC/RAL
2017 - DTG/RAL, TDF/3TC/DTG, TDF/3TC/EFV_{max}
2018 - TAF/FTC/DRV/COBI, TAF/FTC/BIC, TDF/3TC/DOR



* Products withdrawn from the market or no longer recommended

Yaygın olarak HIV tedavisiyle ilişkilendirilen komplikasyon

- Solid Organ Nakli Alıcıları
- Doğum Sonrası Dönem
- Nötropenik Hastalar
- TNF antagonistleri

HIV ile yaşıyanlarda *HAART*

- HIV viral yükünü azaltır
- CD4+ T lenfositlerinde artışa yol açar
- Humoral ve hücresele bağışıklık fonksiyonları geri kazanılır

IRIS

- ART başlanan hastaların yaklaşık %10-20'sinde
- İmmün yeniden yapılanma düzensizleşir
- Fırsatçı bir enfeksiyona karşı anormal inflamasyonla sonuçlanır

Paradoksal

Daha önce teşhis edilmiş bir fırsatçı enfeksiyonun ART sonrası kötüleşmesi

Maskesi düşen

Daha önce teşhis edilmemiş bir fırsatçı enfeksiyonun ART sonrası atipik bir şekilde ortaya çıkması

HIV ile IRIS

- İlk olarak Avustralya kohortunda;
 - Zidovudin monoterapisi ile tedavi sonrası *M. avium-intracellulare* enfeksiyonlarının kötüleşmesi (French, et al.1992)

- Mikobakteriyel enfeksiyonlar
 - ✓ *Mycobacterium avium* kompleks (MAC)
 - ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
- Fungal enfeksiyonlar
 - ✓ Kriptokok, *Pneumocystis*, *Histoplasma*
- Viral enfeksiyonlar
 - ✓ CMV, HSV, Hepatit B, JC virüsü, HHV8
- Kaposi sarkom ve lenfoma....
- Çeşitli etkenler ile vaka raporları...

IRIS; patogenez

**ART başladıktan; 1-2 hafta sonra viral yükte azalma
3-6 ay içinde CD4 sayılarında iyileşme**

Hafıza CD4 pozitif T hücresi sayılarında hızlı artış

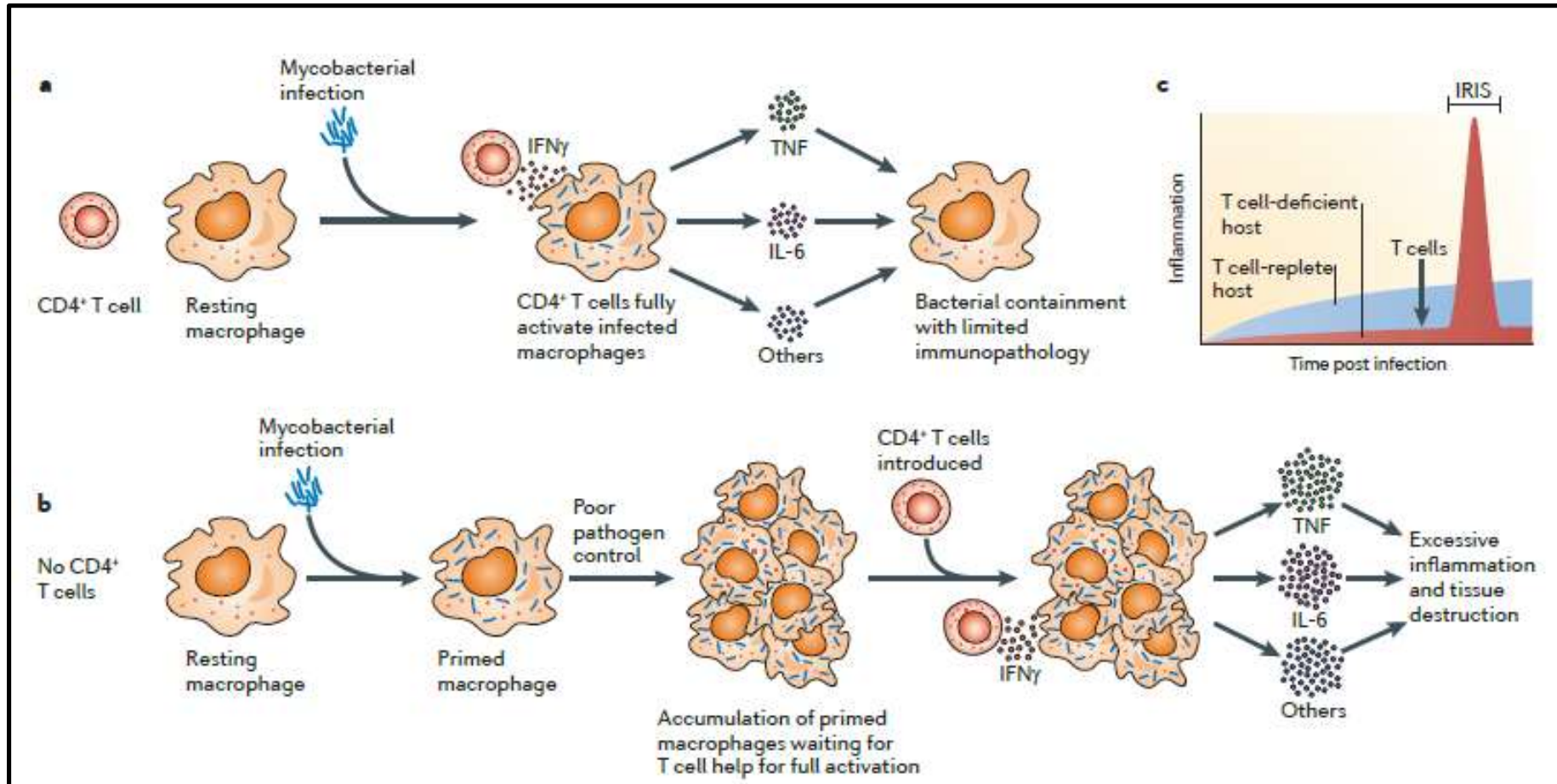
- ✓ **Patojene özgü aşırı hücre sel bağışıklık tepkisi**
- ✓ **Düzenleyici T hücrelerinin inflamasyonu baskılama ve düzenleme kapasitesinde azalma**
- ✓ **Hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklığın disregülasyonu**

İnvitro; lenfosit proliferasyon yanıtlarında artış,
immün aktivasyon belirteçlerinde artış ve patojene
spesifik gecikmiş aşırı duyarlılık

Antijenik uyarana hiperinflamatuvar yanıt

Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none

Daniel L. Barber, Bruno B. Andrade, Irini Sereti and Alan Sher



IRIS; patogenez

- **Maskesi düşen IRIS;**

- ART başlangıcından önce subklinik olabilir;
bağışıklık tepkisi tarafından maskelenebilir
- Genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar
- Özellikle doku nekrozu varlığında klinik örneklerde patojen izole edilebilir



- **Paradoksal IRIS;**

- Yakın zamanda geçirilmiş /tedavi edilmiş enfeksiyonun nüksü gibi görünür
- En sık ilk 3 ayda ancak daha geç de ortaya çıkabilir
- Bağışıklık reaksiyonu antijene karşıdır
- Etken izole edilemeyebilir



IRIS; insidans

✓ Epidemiyolojik veriler deęişken

✓ Büyük ölçüde CD4 sayısına ve mevcut fırsatçı enfeksiyon prevalansı ve tiplerine bağlı

- ABD prospektif HIV Klinik Arşt. grubu; **%7,6** IRIS (Grant, et al. 2010)
- ABD prospektif kohortu; 2610 hasta; çok merkezli **%10,6** (Novak, et al. 2012)
 - CMV retiniti, Kriptokok enfeksiyonu
 - Mikobakteriyel enfeksiyonlar ile değişen oranlarda paradoksal IRIS vakaları

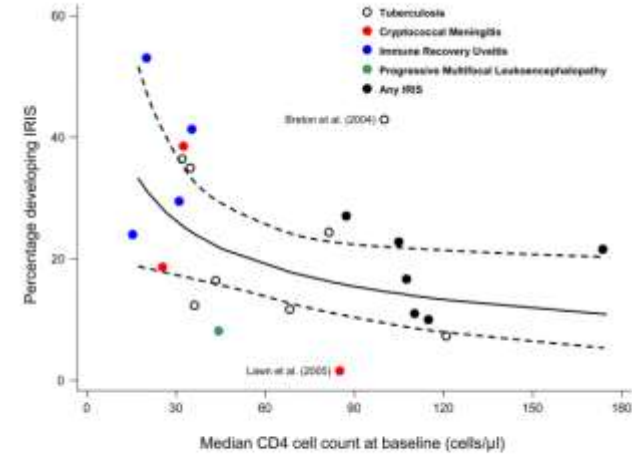
Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis

Monika Müller¹, Simon Wandel^{1,2}, Robert Colebunders³, Suzanna Attia¹, Hansjakob Furrer⁴, and Matthias Egger^{1,5} for IeDEA Southern and Central Africa

- 22 ülke, 54 kohort çalışması, meta-analiz
- Tedavi başlangıcı CD4 sayısı bilinen
 - 22 çalışma (%41)
- 13.903 hasta, hastaların %13'ünde IRIS
 - CD4 sayıları genel olarak düşük;
 - Ortalama 57 hücre/mm³ (17-174 hücre/mm³), ve IRIS anlamlı derecede düşük
 - CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda daha yüksek

Müller et al.

Page 17



- CMV retinitisi (%37,7)
- Kriptokokal menenjit (%19,5)
- PML (%16,7)
- Tüberküloz (%15,7)
- Herpes zoster (%12,2)
- KS (%6,4)

Maskesi düşen IRIS

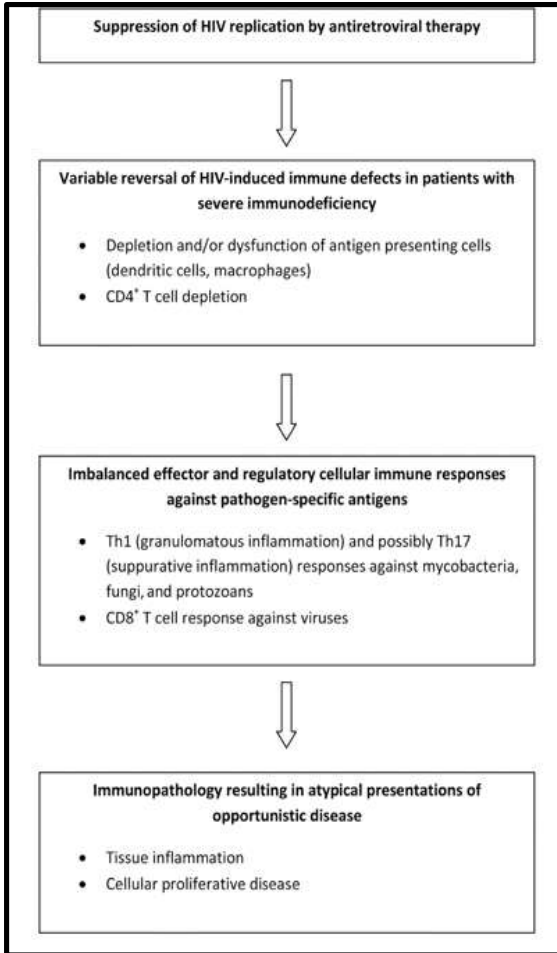


- Başlangıçta veriler vaka raporlarıyla sınırlıydı
- **6 Avrupa ülkesi ve ABD kohort verilerinin yeniden analizi (Lodi, et al. 2014)**
 - ART başlangıcı sonrası ilk 3 ay MAC-IRIS riskinde anlamlı artış
 - ART'ye başlandığında CD4 sayısı ortalama 279 hücre/mm³
 - **MAC ve tüberküloz** için epidemiyolojik modeller en tutarlı olanlar
- **Fransa çalışması (Valin, et al. 2010)**
 - ART alan 47 hastada tüberküloz tanısı
 - 11 hastaya maskesi düşen TB-IRIS teşhisi
 - **Afrika kökenli olmak, daha yüksek başlangıç RNA'sı ve ART'ye güçlü yanıt risk faktörü**

IRIS immünopatogenezi

Etkilenen doku/organ histopatoloji ve/veya inflamatuvar hücre infiltrasyonu

- **Büyük ölçüde provoke edici patojen tarafından belirlenir**



Histoplasma, kriptokok gibi mantarlar; Leishmania gibi protozoonlar; Mikobakteriler

➤ **Th1 immün yanıtı;**
granülomatöz inflamasyon

➤ **Th17 tepkisi;** süpüratif inflamasyon

JC virüsü, HIV, CMV gb virüsler ile IRIS

➤ **CD8+ T hücre hakimiyeti**

Doku inflamasyonu
Proliferatif hastalık

Öne sürülen hastalık mekanizmaları

IRIS immünopatogenezi

- Hücresel proliferatif hastalık olarak ortaya çıkan IRIS immünopatolojisi muhtemelen farklı

RESEARCH LETTERS

Cytokine pattern in Kaposi's sarcoma associated with immune restoration disease in HIV and tuberculosis co-infected patients

Tamburini, Jérôme¹; Grimaldi, David^{2,3}; Chiche, Jean-Daniel¹; Bricaire, François⁴; Bossi, Philippe⁴

Author Information

AIDS 21(14):p 1980-1983, September 2007. | DOI: 10.1097/QAD.0b013e3182efa62c

Immunopathogenesis of Hepatic Flare in HIV/Hepatitis B Virus (HBV)-Coinfected Individuals after the Initiation of HBV-Active Antiretroviral Therapy

Megan Crane,¹ Ben Oliver,² Gail Matthews,³ Anchalee Avihingsanon,⁴ Sasivimol Ubolyam,² Vesna Markovska,¹ J. Judy Chang,^{1,4} Gregory J. Dore,¹ Patricia Price,^{2,4} Kumar Visvanathan,¹ Martyn French,^{2,4} Kiat Ruxrungtham,^{4,5} and Sharon R. Lewin^{1,2,4}

ORIGINAL ARTICLES

INTRAOCULAR VIRAL AND IMMUNE PATHOGENESIS OF IMMUNE RECOVERY UVEITIS IN PATIENTS WITH HEALED CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS

SCHRIER, RACHEL D. PhD¹; SONG, MI-KYOUNG MD²; SMITH, IRENE L. PhD³; KARAVELLAS, MARIETTA P. MD⁴; BARTSCH, DIRK-UWE PhD⁵; TORRIANI, FRANCESCA J. MD⁶; GARCIA, CLAUDIO R. MD⁷; FREEMAN, WILLIAM R. MD¹

- IL-4, IL-6, TNF alfa, VEGF düzey değişiklikleri
- Kaposi sarkom, tüberküloz immün tepkisi tarafından desteklenmiş olabilir!
- Plazmada artan immün mediatör düzeyi
- Alevlenme; KC deki IRIS 'in yansıması ?
- IL-12 varlığı, daha az IL-6 varlığı
- Saptanabilir CMV replikasyonu olmaması

IRIS; risk faktörleri

- Tedavinin başlangıcında düşük CD4 sayısı ve/veya yüksek HIV RNA
- Tedavi ile 90 gün içinde hızlı HIV RNA baskılanması ve CD4 sayısında hızlı artış
- Yüksek antijen yüküne sahip latent fırsatçı enfeksiyon
- Fırsatçı enfeksiyon tedavi sonrası kısa süre içinde ART başlanması
- Erkek cinsiyet, genç yaş
- Genetik özellikler
 - Herpes enfeksiyonları; HLA-A, B44, DR4
 - Mikobakteriyel enfeksiyonlar; TNFA-308*1, IL6-174*G



IRIS; risk faktörleri

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options

David M. Williams, Charles Feldman

AIDS Research and Therapy 2007, **4**:9

<http://www.aidsrestherapy.com/content/4/1/9>

Address: Division of Health & HIV Research, Carolina at Chapel Hill, Wintour Hall, 101 Health, Chapel Hill, NC 27599, USA

Email: David M Williams (Corresponding Author)

* Corresponding Author

Published: 8 May 2007

AIDS Research and Therapy

This article is available under a Creative Commons Attribution License

© 2007 Murdoch University

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 2: Clinical factors associated with the development of IRIS†

Risk factor	Reference
Male sex	[31]
Younger age	[32]
Lower CD4 cell count at ART initiation	[4]
Higher HIV RNA at ART initiation	[4]
Lower CD4 cell percentage at ART initiation	[32]
Lower CD4:CD8 ratio at ART initiation	[32]
More rapid initial fall in HIV RNA on ART	[31]
Antiretroviral naïve at time of OI diagnosis	[31]
Shorter interval between OI therapy initiation and ART initiation	[31]

†Derived from cohorts where IRIS due to multiple pathogens were reported (i.e. cohorts which examined only TB-IRIS were excluded)

most frequently implicated in the syndrome are mycobacteria, varicella zoster, herpesviruses, and cytomegalovirus (CMV). No single treatment option exists and depends on the underlying infectious agent and its clinical presentation. Prospective cohort studies addressing the optimal screening and treatment of opportunistic infections in patients eligible for ART are currently being conducted. These studies will provide evidence for the development of treatment guidelines in order to reduce the burden of IRIS. We review the available literature on the pathogenesis and epidemiology of IRIS, and present treatment options for the more common infectious manifestations of this diverse syndrome and for manifestations associated with a high morbidity.

IRIS; Tanı



- **Önerilen vaka tanımları konusunda fikir birliği yok**
 - Ortak özellikler; ART başlangıcından sonra klinik kötüleşme ve sistemik inflamatuvar yanıt olsun veya olmasın lokalize doku inflamasyonu
 - Klinik altta yatan fırsatçı enfeksiyona göre değişir
 - Çoğu vaka ART başlanması veya değişiklik yapılmasından sonraki 4- 8 hafta içinde ortaya çıkar
 - 3 gün; nadiren birkaç yıl sonra bildirilen vakalar..
 - **Tanı büyük ölçüde klinik bulgulara dayanmaktadır**

IRIS; Tanı



- **IRIS tanısı konmadan önce karşılanması gereken kriterler;**
 - ✓ ART alan hastalarda; HIV RNA düzeyinde başlangıca göre düşüş ve/veya
 - ✓ CD4+ hücrelerde başlangıca göre artış
 - ✓ Klinik semptomlar inflamatuvar bir süreçle tutarlı
- **Paradoksal IRIS;**
 - Fırsatçı enfeksiyonun progresyonu
 - Antimikrobiyal direnç, ilaç uyum sorunları
 - Bakteriyel süperenfeksiyon
 - Yeni bir fırsatçı enfeksiyon
 - Olumsuz ilaç reaksiyonları
- **Maskesi düşen IRIS;** patojen tespiti için ilk değerlendirme

➤ **Klinik seyir tutarlı
olmamalı!**

IRIS; Majör ve Minör Sunumları

Mikroorganizma	Klinik
<i>M. tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none">• Genellikle ART sonrası 1-4 haftada; 2-3 ay devam edebilir• TB tedavisine yanıt veren hastalarda AC semptomlarında ve radyolojik değerlendirmede kötüleşme• Büyüyen LAP veya tüberkülom• Meningeal semptomlar• Perikardiyal efüzyon• Akut hepatit; ilaca bağlı toksisiteden ayırmak zor olabilir• Teşhis edilmemiş çoklu ilaca dirençli TB, TB-IRIS'i taklit edebilir ve tedavi alırken semptomları kötüleşen hastalarda dışlanmalıdır
MAC	<ul style="list-style-type: none">• AC hastalığı veya sistemik inflamasyon• Lokalize lenfadenit veya endobronşiyal kitle lezyonları gibi atipik belirtiler• Osteomyelit atipik bir geç belirtidir.• MAC-IRIS'li hastalar bakteriyemik olmayabilir ve bilinen bir MAC tanısı öyküsü olmayabilir

IRIS; Majör ve Minör Sunumları

Mikroorganizma	Klinik
Cryptococcus neoformans	<ul style="list-style-type: none">• Menenjit semptomlarında kötüleşme• Hızlı işitme ve/veya görme kaybı, ataksi ve/veya KİBAS
CMV	<ul style="list-style-type: none">• Retinit, vitrit veya üveit• Göz dışı semptomlar: Pnömoni, kolit bulguları
<i>P. jirovecii</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sistemik belirtiler: Ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı• Akciğer semptomları: Progresif nefes darlığı, öksürük
JC Virus	<ul style="list-style-type: none">• PML; konfüzyon, diplopi, ataksi gb nörolojik belirtiler• MR lezyonlarında kötüleşme
Hepatit B and C	<ul style="list-style-type: none">• Hepatik alevlenme, dekompanseasyon
Kaposi Sarkom	<ul style="list-style-type: none">• Kutanöz ve mukozal lezyonların kötüleşmesi
Serebral toksoplazmoz	<ul style="list-style-type: none">• Serebral apse veya nadiren yaygın ensefalit veya korioretinit
Otoimmün hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Önceden var olan sarkoidoz alevlenmesi• Grave's hastalığının geç belirtileri ART başlangıcından 8 -33 ay sonra rapor edilmiştir

IRIS; minör sunumlar

Mikroorganizma	Klinik
HSV ve Varisella zoster virüs	<ul style="list-style-type: none">• ART tedavisine başladıktan sonra, daha önce tanı konmamış hastalarda bile yeniden etkinleşebilir.• Genellikle IRIS dışı hastalıklara benzer; ancak IRIS hastanın semptomlarını kötüleştirebilir
Mpox	<ul style="list-style-type: none">• Çeşitli vaka raporları, önceden kabuklanmış lezyonların kötüleştiğini, yeni lezyonların ortaya çıktığını ve ART başlangıcından sonra nekrozun ortaya çıktığını bildirmiştir
Spesifik olmayan dermatolojik komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Bağışıklığın yeniden oluşturulması sırasında folikülit, ağız ve genital siğiller gibi bir takım dermatolojik belirtiler ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir

Etkene göre IRIS'e yönelik araştırma yaklaşımları

Mikroorganizma	Değerlendirmeler
<i>M. tuberculosis</i>	AC grafisi; yeni infiltratlar, kaviter lezyon veya plevral effüzyon Akut faz değerlerinde artış LAP biyopsisinde apse bulguları; ARB negatif veya basıl üretilemez PPD başlangıçta negatif olabilir daha sonra pozitifleşebilir
MAC	LAP ince iğne aspirasyonu; az sayıda mikroorganizma içeren iyi biçimlenmiş granülomlar
<i>Cryptococcus neoformans</i>	AC grafisi; yeni kavitasyon Meningoensefalit; LP de yüksek basınç, BOS; lenfosit hakim yüksek lökosit sayısı, normal glikoz seviyesi, yüksek BOS proteini
CMV	İmmün restorasyon üveiti; fundoskopik incelemede, nekrozla birlikte ciddi retinal inflamasyon
<i>P. jirovecii</i>	AC grafisi; bilateral interstisyel infiltrasyon BAL; FAT veya PCR testi LDH ve beta glukan yüksekliği (nonspesifik)
JC Virus	MRG; beyaz cevher lezyonları BOS veya beyin biyopsisi; JCV DNA PCR
Hepatit B and C	Serolojik testler
Kaposi Sarkom	Klinik tanı; cilt ve mukozal lezyonlar
Herpes Zoster	Klinik tanı; tipik dermatomal lezyonlar

Mortalite

- **% 4,5 genel ölüm oranıyla birlikte artan ölüm riskiyle ilişkilidir**

➤ **Mortalite oranları ;**

- ✓ İlişkili fırsatçı enfeksiyon
- ✓ Tanı oranı
- ✓ Tedavi erişimi
- ✓ İmmünsüpresyonun derecesi
- ✓ Coğrafya ile ilişkili...

- En yüksek ölüm oranları
- ✓ MSS'yi etkileyen IRIS'li hastalarda (%13-75)



ART Başlama Zamanı ve IRIS'in Önlenmesi

- İstisnalar dışında, fırsatçı enfeksiyon tedavisi başladıktan sonra 2 hafta içinde ART'ye başlanmasını tavsiye edilmektedir
- TB menenjitisi, ekstrapulmoner TB, CMV retinitisi veya kriptokok enfeksiyonu olan hastalar vaka bazlı değerlendirilmelidir

- ❖ CD4 sayısı <100 hücre/mm³
- ❖ Eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlu hastalar

IRIS riski ve semptomları konusunda eğitilmelidir

ART Başlama Zamanı ve IRIS'in Önlenmesi

- **Akciğer tüberkülozu**

- **CD4 sayısı ≥ 50 hücre/mm³** : TB tedavisi ile klinik stabil hale gelir gelmez ve anti-TB tedaviye başlandıktan sonra 8-12 hafta içinde (A1)
- **CD4 sayısı < 50 hücre/mm³** : Anti -TB tedavisine başladıktan sonraki ilk 2 hafta içinde (A1)

- CD4 sayısı < 100 hücre/mm³ olan ve son 30 gün içinde anti-TB tedavisine başlamış akciğer tüberkülozlu hastalar
 - 40 mg prednizon/gün/ 14 gün
 - Takiben ART başlangıcında günde 20 mg/gün/ 14 gün boyunca (B1)

ART Başlama Zamanı ve IRIS'in Önlenmesi

- **Ekstrapulmoner tüberküloz (ET) ve Tüberküloz menenjit**
 - ART sonrası ET hastalarında IRIS riskinde 2-9 kat artış bildirilmiş
 - IRIS ilişkili TB menenjit mortalitesi yüksek
 - Optimal zamanlama net değil

- Randomize kontrollü bir çalışmada (Török, et al. 2011);
 - ART'nin 7 gün içinde başlatılması, tedavinin 2 ay ertelenmesi arasında TB menenjit hastalarında sağkalım farkı yok
 - Yan etki sıklığı erken ART ile ilişkili

ART Başlangıç Zamanı ve IRIS'in Önlenmesi

- **Kriptokokal menenjit**

- Paradoksal IRIS; ART' yi 4-6 hafta erteleyin

- Maskesi düşen IRIS; CD4 < 100 hücre/ μ L

- Serum kriptokok antijeni

- Pozitif ise; BOS incelemesi

- Menenjit ekarte edilirse pre- emptif tedavi



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

- Antifungal tedaviye başladıktan sonra 2 ila 10 hafta geciktirin

- Optimal zamanlama net değil



CLINICAL GUIDELINES PROGRAM

NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH AND BIRTH CONTROL, HIV/AIDS AND STD PREVENTION AND CONTROL DIVISION
Management of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

ART Başlangıç Zamanı ve IRIS'in Önlenmesi

- **CMV Retinit**

- Optimal zamanlama net değil

- ART'ye hemen başlanması önerilmemektedir

- ART gecikmesi ile diğer fırsatçıların gelişme riskine karşı tartılmalıdır

- CD4 < 100 olan hastalarda oftalmolojik muayene

- CMV retinit öyküsü olan hastalar;

- ART sonrası 3 ayda bir /ilk yıl belirti takibi ve gerekirse muayene



IRIS ; Yönetimi ve Tedavisi

- Altta yatan enfeksiyonun tedavisi
- Antiretroviral tedavinin en kısa sürede başlanması
- Genellikle kendini sınırlar
- Yaşamı tehdit eden IRIS vakaları dışında ART sürdürülmelidir
- NSAİ ve yaşamı tehdit eden durumlarda kortikosteroidler
 - Destekleyen çok az veri mevcut



TB-IRIS; Prednizon; 1,5 mg/kg/gün (2 hafta) po, ardından 0,75 mg/kg/gün (2 hafta)



PML-IRIS; Metilprednizolon 1 g/gün iv 3-5 gün veya Deksametazon 0,3 mg/kg/gün iv 3-5 gün

- *Gökle yeri birbirine bağladığından tanrıların tanrısı Zeus gökyüzünden yeryüzüne haber taşıma görevi vermiştir*
- *Zeus insanlara mutlu haberleri hep İris aracılığıyla gönderir*
- *Zeus bir gün deniz Tanrıçası Thetis'i görmek istemişti. İris onu bulmak için Okeanos'un koyu dalgalarının içine atılmıştı. Gücünden deniz inleyip, dalgalanmış, İris derinliklere kurşun bir top gibi dalıp, kaybolmuş, sonunda şekil değiştirme yeteneği olan Thetis'e ulaşıp Zeus'un isteğini iletmişti...*



Zeus habercileri Hermes (sađda) ve İris'i (solda) yollarken

TEŞEKKÜR EDERİM....