

AIDS VE TÜBERKÜLOZ

Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Human immunodeficiency virus (HIV)'un neden olduğu akkiz bağışıklık yetmezlik sendromu (AIDS) tüberküloz sıklığında artışa neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre 1997 yılında 8 milyon olan yeni tüberküloz olgu sayısı 2000 yılında 8.3 milyona çıkmıştır ve bu artışın nedeni özellikle AIDS sıklığının artmasına bağlanmıştır. Tüberkülozun yıllık artış hızı % 6'dır ve bu olguların % 7'si HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir, Afrika'da ise bu oran % 31'dir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde HIV ile enfekte olguların yarısında tüberküloz görülmektedir ve solunum yolu enfeksiyonları içinde ilk sırayı almaktadır. Gelişmemiş ülkelere çoğu HIV enfeksiyonu tanısı tüberküloz tanısı alan olguların incelenmesi sırasında konulmaktadır.

Tüberküloz AIDS olgularında başlıca ölüm nedenlerinden (% 30) birisidir. Dünyada her yıl 1.8 milyon kişinin tüberkülozdan öldüğü tahmin edilmektedir ve bu olguların % 22'si HIV ile ilişkilidir.

AIDS olgularında görülen bağışıklığın baskılanması, Mycobacterium tuberculosis' de görülen direnç sorunu, antiretroviral - antitüberküloz ilaç etkileşimi, ilaç toksisitesi, artan ilaç sayısı nedeniyle tedaviye uyumun güçleşmesi ve mortalite HIV tüberküloz koinfeksiyonu olan olgularda başlıca sorunlardır.

HIV'in tüberküloz üzerine etkisi

Tüberküloz ve HIV enfeksiyonu hücresel bağışıklık ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonu seyri sırasında CD₄ + T lenfosit sayısından azalma görülür. M. tuberculosis'e karşı bağışık yanıt da azalmıştır. HIV enfeksiyonu aktif tüberküloz gelişme riskini artırmaktadır. HIV negatif olgularda tüm yaşam boyunca tüberküloz gelişme riski % 10 iken, HIV pozitif olgularda yıllık tüberküloz gelişme riski %10'dur. HIV tüberkülozun hızlı seyretmesine neden olabilir.

Tüberküloz HIV üzerine etkisi

Aktif tüberküloz HIV'e bağlı CD₄ + T lenfosit sayısında azalmayı hızlandırabilir. M. tuberculosis insanda tümör nekrozis faktör

(TNF) yapımını artırır. Tüberküloz TNF aracılığı ile HIV replikasyonunu 5-160 kat artırır ve tüberküloz tedavisi ile dolaylı olarak HIV replikasyonu azaltılabilir. Aktif tüberküloz HIV enfeksiyonunun seyrini hızlandırır. Fırsatçı enfeksiyonlara yakalanma ve ölüm riski HIV tüberküloz koinfeksiyonu olan olgularda, olmayanlara göre daha fazladır.

Antiretroviral tedavinin etkisi

Antiretroviral tedavinin aktif tüberküloz gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir, ayrıca antiretroviral tedavi aktif tüberkülozlu olgularda ölüm oranını da azaltır.

Klinik bulgular

HIV enfeksiyonu ilerledikçe CD₄ + T lenfosit sayısı ve fonksiyonları azalır. Bağışıklık sistemi M. tuberculosis'in üremesini ve lokal yayılımını önleyemez. Bu nedenle yaygın tüberküloz ve akciğer dışı tüberküloz sık görülür.

Klinik bulgular bağışıklığın baskılanmasının derecesi ile ilişkilidir. Aktif tüberküloz HIV enfeksiyonunun her döneminde görülebilir, fakat ilerlemiş enfeksiyonda ve AIDS'de atipik bulgular daha sıktır. Ateş, kilo kaybı, öksürük ve göğüs ağrısı başlangıç bulguları olabilir. AIDS olgularında sıklıkla hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon saptanabilir. Özellikle menenjit ve lenfadenopati gibi ektrapulmoner tüberküloz görülme olasılığı da CD₄ sayısının düşüklüğü ve bağışıklığın baskılanmasının derecesi ile ilişkilidir. Tüberküloz lenfadenit sıklıkla servikal, supraklavikuler ve aksiller yerleşimlidir. Koinfeksiyonlu olgularda fokal beyin lezyonları da daha sık görülür.

Tanı

Tüberkülozun tanısında, tüberküloza ait risk faktörlerinin varlığı, semptom ve bulgular ile akciğer grafisi yol göstericidir. Akciğer grafisi görünümü de bağışıklığın baskılanmasının derecesi ile ilişkilidir. CD₄ sayısı >200/mm³ olan olgularda klasik tüberküloza ait, üst lob tutulumu ve kaviter lezyonlar gözlenebilir. HIV tüberküloz koinfeksiyonu olan olguların % 90'ından fazlasında akciğer grafisinde anormal bulgular mevcuttur, fakat apikal infiltrasyon ve kavite gibi tipik bulgular olguların ancak 1/3'ünde görülür. Olgularda tüberküloz dışında da farklı hastalıklara ait akciğer tutulumunun olması tanıyı güçleştirmektedir. Tüberküloz ile infekte HIV olgularının % 10'unda akciğer grafisi normal olabilir. HIV tüberküloz koinfeksiyonu olan olgularda balgam pozitif yayma sıklığı HIV ile infekte olmayanlara göre daha azdır. Balgamda Erlich Ziehl-Neelsen (EZN) boyaması ile olguların % 31-82'sinde Aside dirençli basil (ARB) saptanabilir. Bağışıklığı ileri derecede baskılanmış olgularda, primer tüberkülozda ve dissemine hastalıkta balgam mikroskopisinin sensitivitesi düşüktür. İdeal olarak mikrobiyolojik incelemeler için 3 balgam örneği alınmalıdır. AIDS olgularında deri testi (PPD) negatif olabilir. Lenfadenopati (LAP)'li olgularda lenfbezinden perkütan iğne aspirasyonu yapılması tanıda yardımcıdır.

Tedavi

HIV infekte olgularda tüberküloz tedavisi klasik tüberküloz tedavisine benzerdir. Bununla birlikte antiretroviral ilaçlarla olan etkileşim, paradoksal reaksiyon ve direnç

gelişimi gibi sorunlar açısından dikkatli olunmalıdır. HIV pozitif olgularda antitüberküloz tedavinin etkinliği HIV negatif olgulardaki tedavi ile benzerdir. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde, tedavi sonrası tüberkülozun tekrar görülmesi, relapsdan çok, ekzojen reinfeksiyona bağlıdır. Reinfeksiyon sıklığı HIV negatif olgulara göre daha fazladır.

Dirençli tüberküloz olasılığı olmayan olgulara başlangıçta izoniazid (INH), rifampisin (RIF), prazinaamid (PZA) ve etambutol (EMB) 2 ay süreyle verilir, daha sonra ise tedaviye INH ve RIF ile 4 ay daha idame tedavisi verilir (6 ay tedavi). İlaçlar günlük veya aralıklı olarak verilebilir. Tedavinin idame döneminde, rifampisine direnç gelişme olasılığı nedeniyle $CD_4 + T$ lenfosit sayısı $<100/mm^3$ olan olgularda, RIF haftada 2 defa yerine, her gün

(başlangıçta) veya haftada 3 defa (idame tedavisi) verilmelidir. Başlangıçta kavitasyonu olan olgularda, tedaviye yavaş yanıt veren veya yetersiz yanıt veren (tedavi başlangıcından 2 ay sonra kültür pozitifliğinin devam etmesi) olgularda tedavi 9 aya uzatılmalıdır. Başlangıçta PZA kullanılmayan olgularda tedavi 9 ay sürdürülmelidir. HIV infekte çocuklarda ise 9 ay tedavi önerilmektedir. Olası nöropati nedeniyle INH kullanılan olgularda beraberinde piridoksin de verilmelidir.

Antiretroviral tedavinin planlanması

Antiretroviral tedavide başlıca nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI), nükleozid dışı revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ve proteaz inhibitörü (PI) ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 1). Sıklıkla iki NRTI ile bir PI veya NNRTI kombine edilmektedir.

Tablo 1. Antiretroviral ilaçlar

Nükleozid revers transkriptaz enzim inhibitörleri		Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri		Proteaz inhibitörleri	
Zidovudine	(AZT)	Nevirapine	(NVP)	Saquinavir	(SQV)
Zalcitabine	(ddC)	Delavirdine	(DLV)	Ritonavir	(RTV)
Didanosine	(ddI)	Efavirenz	(EFZ)	Indinavir	(IDV)
Stavudine	(D4T)			Nelfinavir	(NFV)
Lamivudine	(3TC)			Amprenavir	(APV)
Abacavir	(ABC)			Lopinavir	(LPV)
Tenofovir	(TDF)				

Antiretroviral tedavi alan HIV infekte olgularda tüberküloz tanısı konulduğu zaman antitüberküloz tedavi hemen başlanabilir. İlaç etkileşimi ve ilaç yan etkisi nedeniyle

antiretroviral ve tüberküloz tedavisinin birlikte başlanması her zaman önerilmemektedir. Ayrıca çok sayıda ilacın birlikte başlanması hasta uyumunu güçleştirmektedir.

Antiretroviral tedavi ile tüberküloz olgularında paradoksal kötüleşme olabilir, bu nedenle önce tüberküloz tedavi başlanıp 4-8 hafta sonra ise antiretroviral tedavi başlanabilir.

DSÖ kısıtlı kaynaklara sahip ülkelerde daha önceden antiretroviral tedavi almayan ve tüberküloz tanısı konulan olgulardan CD₄ sayısı 50-200/mm³ veya lenfosit sayısı <1200/mm³ olan olgularda antiretroviral tedavinin tüberküloz tedavisinin indüksiyon fazından sonra başlanmasını önermektedir. CD₄ sayısı < 50/mm³ ise veya dissemine

tüberküloz olan olgularda ise 2 aylık sürenin uzun olması ve HIV ile ilişkili komplikasyonların bu dönemde sık olması nedeniyle antiretroviral tedavi ve tüberküloz tedavisinin birlikte başlanmasının yararlı olacağını belirtmektedir. CD₄ sayısı > 200/mm³ veya lenfosit sayısı >1200/mm³ olan olgularda tüberküloz tedavisinin başlanmasını ve hastanın izlenerek gerektiğinde antiretroviral tedavi başlanmasını önermektedir.

Tablo 2. Antiretroviral Tedavi ve Başlanma Zamanı

Durum	Öneri
Akciğer tüberkülozu ve CD ₄ sayısı <50/mm ³ veya akciğer dışı tüberküloz	Tüberküloz tedavisi başlanmalıdır ve tedavi tolere edilir edilmez antiretroviral tedavi başlanmalıdır Zidovudine/Lamivudine/Abacavir Zidovudine/Lamivudine/Efavirenz Zidovudine/Lamivudine /Saquinavir/Ritonavir* Zidovudine/Lamivudine/Nevirapine
Akciğer tüberkülozu ve CD ₄ sayısı 50-200/mm ³ veya lenfosit sayısı <1200/mm ³	Tüberküloz tedavisi başlanmalıdır ve iki ay sonra antiretroviral tedavi başlanmalıdır Zidovudine/Lamivudine/Abacavir Zidovudine/Lamivudine/Efavirenz Zidovudine/Lamivudine /Saquinavir/Ritonavir* Zidovudine/Lamivudine/Nevirapine
Akciğer tüberkülozu ve CD ₄ sayısı >200/mm ³ veya lenfosit sayısı >1200/mm ³	Tüberküloz tedavisi başlanmalıdır, CD ₄ sayısı ve klinik bulgular izlenerek endikasyon gelişirse antiretroviral tedavi başlanmalıdır.

*Ritonavir düşük doz

İlaç etkileşimi

NNRTI'ler ile antitüberküloz ilaçları arasında ilaç etkileşimi yoktur, bu nedenle antitüberküloz ilaçlar ile birlikte kullanılabilirler. NNRTI ve PI'ler ile rifamisinler (rifampisin, rifabutin, rifapentin)

arasında ilaç etkileşimi olabilir. RIF tüm PI ve NNRTI'lerin metabolizmasını indükleyerek serumda tedavi edici düzeylerin altına düşmelerine neden olabilir. RIF efavirenz, ritonavir, ritonavir/saquinavir ve nevirapine ile birlikte verilebilir. RIF indinavir, nelfinavir,

amprenavir, lopinavir ve delavirdine ile birlikte verilmemelidir. İlaç etkileşimi nedeniyle, RIF tüberküloz tedavisinden çıkartılmamalıdır. Bu durum tedavinin uzamasına ve tedavi yanıtının azalmasına neden olabilir. Rifabutin ile ilaç etkileşimi daha az olduğu için rifampisin yerine rifabutin kullanılabilir, fakat rifabutin delavirdine veya sert-jel saquinavir ile birlikte verilmemelidir. İndinavir, nelfinavir veya amprenavir ile birlikte kullanıldığında rifabutinin günlük dozunun yarısı verilebilir (300 mg/gün yerine 150 mg/gün). Ritonavir ile birlikte kullanıldığında rifabutinin dozu azaltılmalı ve haftada 2 veya 3 defa 150 mg verilmelidir. Rifabutin efavirenz ile birlikte kullanıldığında rifabutin dozu 450-600 mg'a çıkartılmalıdır.

Paradoksal kötüleşme

Uygun antitüberküloz tedavi altında tüberküloza ait yeni semptom, bulgu ve radyolojik değişiklikler ortaya çıkabilir (paradoksal kötüleşme). HIV infekte olgularda ise daha sık (% 7-36) görülür. Bu durumun nedeni antiretroviral ve/veya tüberküloz tedavisi sonucu konağın tüberküloz antijenlerine karşı bağışık yanıtının dolayısı ile inflamasyonun artmasıdır. İmmun düzelme sendromu olarak da adlandırılmaktadır. Bu olgularda tedavi başarısızlığı, ilaç direnci, ilaç yan etkisi, hasta uyumu ve malabsorbsiyon gibi durumlar araştırılmalıdır. Ataklar şeklinde görülebilir ve uzun sürelidir. Kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Prednizon 1 mg/kg dozunda başlanıp, 1-2 hafta sonra dozu azaltılır. Antiretroviral tedavi de paradoksal kötüleşmeye neden olabilir, fakat tedavinin kesilmesi önerilmez.

Hastalığın önlenmesi

HIV ile infekte olguların tüberküloz basili ile karşılaşmasının önlenmesi konusunda hastalar eğitilmelidir. Özellikle sağlık çalışanları, bakımevi personeli, evsizler toplumunda tüberküloz basili ile karşılaşma riski yüksek olan kişilerdir.

HIV enfeksiyonu tanısı alan olgulara mutlaka 5-TU tüberkülin PPD yapılmalıdır. PPD sonucunda ≥ 5 mm indurasyon görülen olgular tüberküloz açısından değerlendirilmeli ve bu amaçla dikkatli klinik değerlendirme ve akciğer grafi incelemesi yapılmalıdır. Eğer olgularda tüberküloza ait klinik bulgular var ise PPD sonucu ne olursa olsun tüberküloz açısından incelenmelidir.

PPD pozitif (≥ 5 mm indurasyon) olgulardan, yaşı ne olursa olsun, aktif tüberküloz bulunmayan, daha önceden aktif veya latent tüberküloz tedavisi almamış olanlara latent tüberküloz tedavisi verilmelidir. Bu amaçla INH haftada iki defa 9 ay, RIF/rifabutin her gün 4 ay veya RIF/rifabutin ve pirazinamid 2 ay süreyle verilebilir. Periferik nöropati olasılığı nedeni izoniazid yanında piridoksin verilmelidir. Rifampisin veya rifabutin PI'ler ve NNRTI'ler ile etkileşebilir (Bkz. İlaç etkileşimi).

HIV ile infekte olgular ile yakın temaslı kişiler de eğer tüberküloz bulguları var ise aktif tüberküloz dışlanana kadar, latent tüberküloz gibi tedavi edilmelidir.

INH veya RIF'e dirençli tüberküloz ile karşılaşmış olma olasılığı var ise INH veya RIF tek başına kullanılmamalıdır. RIF PZA ile birlikte verilmelidir.

CD₄ sayısının düşüşü PPD yanıtını etkileyebilir. Başlangıçta PPD sonucu negatif olan olgular, tüberküloz ile karşılaşma riski olan bir toplumda yaşıyorlar ise her yıl PPD tekrarlanmalıdır. Başlangıçta PPD negatif olup, antiretroviral tedavi ile CD₄ sayısı (>200 /mm³) yükselen olgularda PPD tekrarlanabilir. Başlangıçta PPD negatif olup, pozitifleşen olgularda olası tüberküloz açısından değerlendirilmelidir.

HIV ile infekte olgularda Bacille-Calmette-Guérin (BCG) aşısı yapılması kontrendikedir.

Rekürrensin önlenmesi

Başarılı bir tüberküloz tedavisi yapılmış ise kronik süpresif tedavi yapılmasına gerek yoktur.

Özel durumlar

Çocuklar

HIV ile infekte anneden doğan bebeklere 9-12 aylıktan önce PPD yapılmalıdır ve PPD her yıl tekrarlanmalıdır. HIV ile infekte çocukların birlikte yaşadıkları ev bireylerinde PPD pozitifliği saptanırsa, çocuk tüberküloz açısından araştırılmalıdır. Aktif tüberkülozlu kişi ile temas eden çocuklar, aktif tüberküloz dışlandıktan sonra, PPD testi sonucu ne olursa olsun koruyucu tedavi verilmelidir.

Hamilelik

HIV ile infekte hamilelerde PPD pozitifliği varsa veya aktif tüberkülozlu ile temas söz konusu ise, aktif tüberküloz dışlandıktan sonra kemoprofilaksi yapılmalıdır. Fetusun radyasyon alması önlenerek akciğer grafisi çekilmelidir. Çok ilaca dirençli tüberküloz olasılığı yok ise INH her gün veya haftada iki defa verilebilir. İlk trimestrde olası ilaç

teratojenitesi nedeniyle, profilaksi ikinci trimestrde başlanabilir. INH ile birlikte piridoksin verilmelidir. Hamilelikte rifampisin/rifabutin kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. PZA'nın fetusa olan etkisi tam olarak bilinmediğinden ilk trimestrde kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak; HIV tüberküloz koinfeksiyonunun önlenmesi için tüberkülozun bulaşının kontrol edilmesi, HIV ile infekte olguların hastalık hakkında bilgilendirilmesi, HIV ile infekte olguların erken saptanması ve uygun tedavisi yapılmalıdır. HIV ile infekte olgular izlem sırasında, mutlaka tüberküloz açısından da değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603–662.
2. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study, The Lancet, 2002; 359:2059-2064.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002. MMWR 2002;51(RR-8):1-52.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected

- adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR* 2002;51(RR-7):1-55.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000;49:185–200.
 6. Corbett EL, Steketee RW, Kuile FO, Latif AS, Kamali A, Hayes RJ. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. *Lancet* 2002; 359: 2177–87.
 7. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C The Growing Burden of Tuberculosis: Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009-1021.
 8. Godfrey-Faussett F, Maher D, Mukadi Y, Nunn P, Perriens J, Raviglione M. How human immunodeficiency virus voluntary testing can contribute to tuberculosis control. *Bulletin of the World Health Organization* 2002;80:939-945.
 9. Grant AD, Sidibe K, Domoua K, et al. Spectrum of disease among HIV-infected adults hospitalised in a respiratory medicine unit in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;11:926–934.
 10. Leblebicioğlu H. Mycobacterium tuberculosis. In: Serer D, Ertem E, Gökengin D. (eds). *Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2000; 361-374.
 11. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de Tüberküloz Kontrolü için Başvuru Kitabı. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Ankara. 2003.
 12. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings; Guidelines for a public health approach. WHO, Geneva, 2002. www.who.int
 13. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society—USA panel. *JAMA* 2002;288:222–235.