

# HIV ve TÜBERKÜLOZ

## Muzaffer FİNCANCI\*

### SORUNUN BOYUTU

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri Mycobacterium tuberculosis ile, 42 milyondan fazla erişkin ve çocuk HIV ile, HIV ile enfekte kişilerden 11.5 milyondan fazlası da aynı zamanda M.tuberculosis ile enfektedir (1). HIV ile tüberkülozun birlikte bulunduğu hastaların %90'dan fazlası yoksul ve sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde yaşamaktadır, öyle ki, Sahra-altı Afrika'nın bazı bölgelerinde her 100 000 kişiden 1000'i hem tüberküloz, hem de HIV ile enfektedir (2). Tüberküloz HIV enfeksiyonlu hastalar arasında dünya çapında en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur ve en sık ölüm nedeni olarak her üç hastadan birinin ölümünden sorumludur (3). Türkiye, tüberküloz insidansı açısından Verem Savaş Dispanserleri kayıtlarına göre bildirilen 100 000'de 24 dolaylarındaki insidans oranıyla, Avrupa ülkeleri ile güney ve doğu Asya ülkeleri arasında yer almaktadır (4). Tüberküloz insidansının yüksek olduğu toplumlarda HIV ile enfekte kişilerde tüberküloz ko-enfeksiyonu görülme olasılığının fazla olduğu düşünülürse, ülkemizde de tüberkülozun HIV enfeksiyonlu kişiler için çok önemli bir tehdit olduğu söylenebilir. HIV enfeksiyonunun ortaya çıkması dünya çapında tüberküloz insidansının artmasına neden olmuştur (5). Anti-retroviral tedavinin (ART) yaygın olarak uygulanabildiği sanayileşmiş ülkelerde HIV ile ilişkili tüberküloz olgularındaki azalmaya paralel olarak toplam tüberküloz olgularında da azalma görülmüştür. Fakat bu azalmanın etkin anti-retroviral tedaviye bağlı olduğuna dair yeterli kanıt henüz yoktur (6). ART'nin yaygın olarak uygulanmadığı yoksul ülkelerde hem HIV, hem tüberküloz, hem de HIV-tüberküloz koenfeksiyonu insidansları artmaya devam etmektedir.

### HIV enfeksiyonu ile tüberkülozun karşılıklı etkileşimi

M.tuberculosis ile enfekte olmak her zaman tüberküloz olmak anlamına gelmez. Pek çok kişi bu bakteri ile enfekte olduğu halde hasta olmamaktadır. Bağışıklık sistemi normal kişilerin M.tuberculosis ile enfekte olduktan sonra yaşamları içinde tüberküloz olma olasılıkları %10 civarındadır. HIV-seropozitif kişilerin aynı miktarda bakteriye maruz kaldıklarında HIV- seronegatif kişilere göre daha sık enfekte oldukları kanıtlanamamıştır (7). Fakat HIV enfeksiyonu kişinin bağışıklık sistemini bozduğu için, M.tuberculosis ile enfekte seropozitif kişilerde tüberküloz gelişme olasılığı daha fazladır. Örneğin bir salgın sırasında M.tuberculosis'e maruz kalan HIV seropozitif kişilerin %37'sinde 106 gün içinde tüberküloz gelişmiştir (8).

Tüberküloz HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Örneğin bir çalışmada akciğer tüberkülozu saptanan HIV-pozitif hastalarda CD4<sup>+</sup> T hücresi sayısı 300 hücre/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde bulunmuştur (9). Akciğer dışı tüberküloz veya dissemine hastalık ise CD4 hücre sayısı düşük seropozitiflerde daha sık görülür. HIV enfeksiyonlu hastalarda tüberkülozun tüm formlarının göz önüne alındığı bir çalışmada, ortalama CD4<sup>+</sup> hücre sayısı 144 hücre/mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Sonuçta, CD4<sup>+</sup> hücre sayısı düşüktüğü tüberkülozun ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Tüberkülozun HIV viral yükünü artırdığı ve HIV enfeksiyonunun klinik gidişini hızlandırdığı gösterilmiştir (10). Tüberkülozun bunu hangi mekanizma ile yaptığı tam olarak bilinmese de, tümör nekroz faktörü alfa artışının önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Geriye dönük bir çalışmada, tüberküloz olan HIV pozitif hastaların tüberküloz olmayan HIV pozitif hastalar kadar uzun yaşamadıkları gözlenmiştir. Fakat tüberkülin pozitif HIV enfeksiyonlu kişilere izoniazid profilaksisi verildiğinde AIDS'e gidiş ve ölüm olasılığının azaldığı görülmüştür (11).

### KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

Genel olarak, HIV ile enfekte kişilerde tüberkülozun belirti ve bulguları HIV ile enfekte olmayanlarınkilere benzer. HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde akciğer tüberkülozu daha çok kaviteli veya kavitesiz üst lob enfiltrasyonları şeklindeki klasik reaktivasyon tipi hastalık tarzında görülür, fakat bağışıklığın bozulduğu ileri dönemlerde intratorasik lenfadenopati ve alt lob tutulumu gibi primer tüberküloz ile uyumlu bulgular daha sık görülmeye başlar. HIV enfeksiyonlu kişilerde akciğer dışı tüberküloz daha sık görülür ve bu sıklık CD4<sup>+</sup> hücre düşüktüğü daha da artar. CD4 hücre sayısı azaldıkça tüberkülozun sınırlandırılması da güçleştiği için, mikobakteri kan kültürlerinde üreme sıklığı artar ve atipik akciğer radyografik görünümleri ile daha sık karşılaşılır.

HIV seropozitif hastalarda seronegatif hastalarda olduğu gibi balgamda aside dirençli basil aranması ve mikobakteri kültürü yapılması tüberküloz için en önemli tanı yöntemleridir. Fakat HIV pozitif kişilerde yayma preparatlarda aside dirençli basil görüldüğünde bunların M.avium intracellulare complex veya M.kansaii gibi M.tuberculosis dışı mikobakteriler olabileceği unutulmamalıdır. HIV pozitif kişilerde yayma preparatta aside dirençli basil görülme

\* İstanbul Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi

sıklığı %39 ile %81 arasında değişmektedir. Yayma negatif hastalardan bronkoskopi ile alınan örneklerde %30-40 oranlarında aside dirençli basil saptanabilmektedir (12). HIV pozitif hastalarda mikobakteri kültürü pozitiflik oranları HIV negatif hastalardaki gibidir. Hızlı tanı için M.tuberculosis nükleik asid amplifikasyon testleri de kullanılabilir fakat negatif bir nükleik asid testi aktif tüberküloz tanısını dışlamaz.

## TEDAVİ

HIV enfeksiyonlu kişilerde antitüberküloz tedavi HIV enfeksiyonu olmayanlarınkı ile aynıdır. İzoniazid ve bir rifamisin içeren klasik tedavi rejimleri ile yapılan prospektif çalışmalarda, HIV seropozitif kişilerin tedaviye iyi ve erken yanıt verdikleri, basil negatifleşmesi ve tedavi başarısızlığı oranlarının HIV seronegatiflerinkilere benzer olduğu görülmüştür (13). HIV seropozitiflerde nüks oranlarının daha fazla olduğunu ve uzun süre tedavi kullananlarda daha az nüks ortaya çıktığını gösteren çalışmalar vardır. Rifampisin içeren rejimler ile rifabutin içeren rejimleri karşılaştıran çalışmalarda her iki rejimin de eşit olarak etkili olduğu, nüks oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı, basil negatifleşme sürelerinin benzer olduğu saptanmıştır (14). HIV ile enfekte kişilerde antitüberküloz ilaçlara bağlı hepatotoksisite oldukça sık görülmektedir. İkinci sıra antitüberküloz ilaçlardan olan tiasetazon HIV seropozitif kişilerde çok sık ve önemli deri reaksiyonlarına yol açtığı için, Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu ilacın HIV ile ilişkili tüberküloz olgularında kullanılmaması önerilmektedir. HIV ile ilişki tüberkülozun tedavisindeki en önemli noktalardan biri de doğrudan gözlem altında tedavidir. Çalışmalar doğrudan gözlem altında tedavi ile mortalitenin azaldığını gösterdiği için tüm HIV ile ilişkili tüberküloz olgularının bu şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir.

Rifamisin türevi antitüberküloz ilaçlar proteaz inhibitörleri (Pİ) ve non nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin (NNRTİ) metabolizmalarını hızlandırarak bu ilaçların serum konsantrasyonlarının tedavi edici düzeylerin altına düşmesine neden olurlar ve böylece bu önemli antiretrovirallere direnç gelişme olasılığı artar. Rifamisinler içinde rifampisin bu etkiye en çok yol açandır. Bu nedenle antitüberküloz ilaçlar Pİ veya NNRTİ içeren ART ile birlikte kullanılacak ise, rifampisin yerine rifabutin tercih edilir. Fakat Pİ ve NNRTİ'ler rifabutin metabolizmasını etkileyerek serum düzeylerinin değişmesine ve bu ilacın toksik etkilerinin ortaya çıkmasına yol açabilirler. Bu nedenle sıklıkla rifabutin dozunda ayarlamalar yapmak gerekir. Bazı hastalarda antitüberküloz tedavi başlandıktan sonra tüberküloza ait belirti, bulgu ve radyolojik görünümün geçici bir süre için daha kötüleştiği görülür. "Paradoksal reaksiyon" adı verilen bu durum ile HIV pozitif kişilerde daha sık karşılaşılar. Antiretroviral ilaçların kullanılması sonucu bu bağışıklığın yeniden yapılması sendromu daha da şiddetlenir. Antitüberküloz ilaçlar ile %7 civarında görülen bu paradoksal reaksiyon oranının antitüberküloz ve antiretroviral ilaçlar birlikte kullanıldığında %36'ya yükseldiği gösterilmiştir (15).

Belirtilerin ağır olmadığı ve yaşamı tehdit etmeyen paradoksal reaksiyonlarda semptomatik tedavi yeterlidir. Kontrol edilemeyen ateş, büyüyen lenf bezlerinin hava yollarını tıkaması, seröz boşluklarda sıvı birikimi ve sepsis sendromu gibi ağır durumlar ortaya çıkarsa tedaviye kortikosteroidler eklenebilir. Bir hastaya HIV enfeksiyonu ve tüberküloz tanılarının eş zamanlı olarak konması oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu durumda tüberküloz tedavisine hemen başlanması önerilmektedir, fakat antiretroviral tedaviye ne zaman başlanacağı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Hem antitüberküloz hem de ART alması gereken hastalarda bazı hekimler ART'ye antitüberküloz tedaviden 2 ay sonra başlamayı önermektedirler. Böylece verilen antitüberküloz ilaçların yan etkilerinin daha kolay izlenebileceği, paradoksal reaksiyon olasılığının azaltılabileceği ve daha az sayıda ilaç alınacağı için hasta uyumunun artırılacağı öne sürülmektedir. Diğer yandan, etkili bir ART ileri dönem HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Rifabutin içeren antitüberküloz tedavi ile Pİ içeren ART'yi birlikte kullanan hastalarda hem aside dirençli basil negatifleşmesinin, hem de anlamlı viral yük düşüşünün sağlandığını bildiren çalışmalar vardır (16). Bu nedenle, rifabutin içeren rejimler kullanılarak hem tüberküloz, hem de HIV enfeksiyonu eş zamanlı olarak tedavi edilebilir. Yine de, uyum, potansiyel komplikasyonlar ve diğer faktörler göz önüne alınarak her olgu ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Tüberküloz tanısı konduğunda ART almakta olan hastalarda ise ART'ye devam edilir ve gerekiyorsa tedavi rejimlerinde değişiklikler yapılır. Antitüberküloz ve antiretroviral ilaçlar birlikte kullanıldığında bazı sorunlarla karşılaşılır. Her iki grup ilaçla da görülebilen gastrointestinal sistem yakınmaları, döküntü, grip benzeri semptomlar, periferik nöropati, karaciğer enzim yükselmeleri bu istenmeyen etkilerden hangi ilacın sorumlu olduğu konusunda karışıklık yaratabilir. Sorunun antitüberküloz ilaçlardan kaynaklandığı düşünülüyorsa tüm antitüberküloz ilaçların aynı anda kesilmesi ve semptomlar geçene kadar beklenmesi önerilmektedir. Bir antiretroviral ilaç istenmeyen etkinin nedeni gibi görünüyorsa tedavi rejiminde değişiklik yapılması düşünülmelidir.

## Tüberküloz riskinin değerlendirilmesi

HIV enfeksiyonlu kişilerin latent tüberküloz enfeksiyonu yönünden taranması için tüberkülin deri testi yapılması önerilmektedir. HIV enfeksiyonlu kişilerden tüberkülin test sonucu  $\geq 5$ mm olanlarda tüberküloz riskinin önemli ölçüde arttığı gösterildiği için, pozitiflik eşik değeri olarak 5 mm kullanılır (17). Fakat özellikle HIV enfeksiyonlu kişilerde negatif tüberkülin testinin mikobakteri enfeksiyonu veya aktif hastalık olasılığını ortadan kaldırmayacağı unutulmamalıdır. Tüberkülin testi pozitifliği CD4<sup>+</sup> hücre sayısındaki düşüşe paralel olarak azalmaktadır. Bu nedenle tüberküloz riski altındaki HIV enfeksiyonlu kişilere, özellikle de CD4<sup>+</sup> hücre sayıları düşükse, tüberkülin testleri negatif olsa bile her yıl akciğer radyografisi yapılması önerilmektedir. Tüberkülin testi negatifliğinin genel anejiden mi kaynaklandığını anlayabilmek için önceki yıllarda

çoklu aneri testi yapılması önerilmişti. Bu testler yeterince standardize olmadıkları ve aneri durumu geçici olabildiği için artık önerilmemektedirler. Tüberkülin testi negatif olanlarda birkaç hafta sonra tekrarlanan ikinci bir tüberkülin testi ile "hatırlatma" etkisi sonucu tüberkülin testi pozitifleşebilir. Böyle bir sonuç tüberküloz enfeksiyonunun gerçek kanıtı sayılır. Tüberkülozun sık görüldüğü toplumlarda ikinci test sonucu pozitifleşme oranlarının %30'lara varabildiği bildirilmiştir (18).

### Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisi

HIV enfeksiyonlu kişilerde latent tüberküloz enfeksiyonunun aktif tüberküloza ilerlemesi HIV negatif kişilere göre olağüstü hızlıdır. Bu nedenle latent tüberküloz enfeksiyonunun izoniazid veya kısa süre kullanılan ikili veya üçlü antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmesi önerilir. Latent enfeksiyon için verilen tedavi aktif enfeksiyon için yetersiz olacağından ve dirençli suşların seçilmesine yol açacağından, latent enfeksiyon tedavisine başlanmadan önce hastada aktif tüberküloz bulunmadığı ortaya konmalıdır. Aktif tüberkülozlu hastalar ile yakın temas içinde olan HIV enfeksiyonlu kişilere de latent enfeksiyon tedavisi uygulanması önerilmektedir. Latent enfeksiyon tedavisi için 9 ay izoniazid, 3 ay izoniazid ve rifampisin, 3 ay izoniazid, rifampisin ve pirazinamid uygulamaları yapılmış, bu rejimlerin hepsi ile de kontrol gruplarına göre önemli ölçüde başarı sağlanmıştır (19). Bir yıllık izoniazid rejiminin 6 aylık rejime göre daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar vardır (20).

### KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Stop TB Department, Department of HIV/AIDS, Department of Child and Adolescent Health and Development. TB/HIV. A Clinical Manual. Second edition, Geneva, 2004.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999;282:677-686.
3. Raviglione MD, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-226.
4. Kıyak M, Günerhan Ö, Temiz S, Hacıoğlu S. İstanbul Küçükçekmece'de Tüberküloz Çalışmalarının Durumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2002;50(3):369-373.
5. AIDS Control and Prevention (AIDSCAP) Project of Family Health Internal, The Francois-Xavier Bagnoud Center for Public Health and Human Rights Of the Harvard School of Public Health, UNAIDS. The Status and Trends of the Global HIV/AIDS Pandemic. Final Report July 5-6, 1996.
6. Ole K, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active retroviral therapy. *Am J Respir and Crit Care Med* 2000;162:867-872.
7. Meltzer MS, Skillman DR, Gomatos PJ, Kalter DC, Gendelman HE. Role of mononuclear phagocytes in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Ann Rev Immunol* 1990;8:169-194.
8. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment length polymorphism. *N Engl J Med* 1992;326:321-335.
9. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992;268:1581-1587.
10. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. *J Immunol* 1996;157:1271-1278.
11. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson DW. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-272.
12. Gary SM. Tuberculosis and the Human Immunodeficiency Virus. In: Rom and Garay, eds. *Tuberculosis*, 1st ed. New York, Little, Brown, and Company, 1996. p 451.
13. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New Engl J Med* 1995; 332:779-784.
14. McGregor MM, Olliaro P, Womaras L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1462-1467.
15. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-161.
16. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:779-783.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1-51.
18. Webster CT, Gordin FM, Matts JP, et al. Two-stage tuberculin skin testing in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:805-808.
19. Gordin FM, Chaisson RM, Matts JP, et al. An international, randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV infected persons. *JAMA* 2000;283:1445-1450.
20. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;10:847-850.