

HIV İLE İNFEKTE HASTALARDA TÜBERKÜLOZ

Kadir BİBEROĞLU

Tuberculosis in patients with HIV infection.

Günümüzde kanser kemoterapisinde gelişmeler, giderek artan organ nakli ameliyatları yanında, pandemiye dönüşen HIV enfeksiyonu sonucu immün sistemi baskılanmış hasta sayısı katlanarak artmaktadır. Bu hastalarda saptanan fırsatçı enfeksiyonların başında tüberküloz gelmektedir(2). Özellikle son 10 yılda sıklığının artması yanında bir veya daha çok ilaca dirençli suşların oluşturduğu klinik tablo ve tedavi yaklaşımındaki güçlükler nedeniyle, tüberküloz yeni bir antite olarak tanımlanmaktadır(8). WHO 1992 verilerine göre, dünya nüfusunun 1/3'ü *M.tuberculosis* ile infektedir. Son 10 yılda yıllık 2.5-3.2 milyon kişide yeni tüberküloz hastalığı bildirimi yapılmasına karşın, 1990 yılında 8 milyon kişide yeni tüberküloz hastalığı saptanmış ve yaklaşık 3 milyon kişi bu nedenle hayatını kaybetmiştir(7). Tüberküloz sıklığı HIV pandemisine paralel olarak artmaktadır. 1992 yılında HIV ile infekte kişi sayısı 1 milyonu çocuk olmak üzere 10 milyon olup, 4 milyon kişide tüberküloz ve HIV enfeksiyonu birlikteliği saptanmıştır ve hastaların büyük kısmı başta Afrika ve Asya kıtasında olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır(2,7) (Tablo 1).

Tablo 1. 15-49 yaşları arasında HIV / tüberküloz enfeksiyonunun 1992 yılında dünyadaki dağılımı.

Bölge	HIV ile infekte		HIV + olanlarda tüberküloz	
	(bin)	Sayı (bin)	(%)	
Afrika	6500	3120	48	
Amerika	1000	300	30	
Doğu Akdeniz	50	11	22	
Güneydoğu Asya	1020	408	40	
Avrupa	1550	170	11	
Tüm Bölgeler	10120	4009	40	

Afrika'da tüberküloz hastalarında HIV enfeksiyon sıklığı % 20-% 67 iken, Amerika Birleşik Devletlerinde tüberküloz kliniklerinde bu sıklık % 3.4 olarak saptanmıştır. HIV ile infekte hastalarda ise tüberküloz sıklığı % 10-15 olup, tüberküloz risk gruplarında (örneğin sokakta yaşayan tüberküloz olgularında) ise HIV seroprevalansı % 43 olarak saptanmıştır(2,5). Günümüzde tüberküloz saptanan her olguda HIV serolojisi bakılması önerilmektedir.

HIV ile infekte hastalarda tüberkülozun klinik tablosu HIV ile infekte olmayan hastalara kıyasla önemli farklılıklar göstermektedir. HIV ile infekte kişilerde alveole ulaşan basil alveolar makrofajlarda çoğalır, makrofajlar HIV ile infekte olduğundan mikrobisidal etkileri azalmıştır, ayrıca CD4 lenfositlerinin sayısı ve fonksiyonları olumsuz etkilendiğinden makrofajları aktive eden en önemli lenfokin olan interferon gamma düzeyi de azalmıştır. Çoğalan basil mediastinal lenf nodlarına, kana ve diğer organlara ulaşır. Bu nedenle pulmoner tüberküloz seyrinin hızlanması, diseminan tüberküloz, akciğer dışı tüberküloz sıklığının artması ve reaktivasyon hızının yüksekliği saptanır. Önceden tüberküloz ile infekte HIV/AIDS olgularında reaktivasyon hızı yıllık % 10'dur. Yaşam boyu ise % 100 olarak değerlendirilmektedir. Oysa HIV ile infekte olmayan olgularda reaktivasyon hızı yaşam boyu % 10'dur(1.9) (Tablo 2).

Tablo 2. ABD ve Afrika'da HIV ve tüberküloz birlikte infeksiyon durumunda yıllık tüberküloz riski.

Ülke	Yıl	Çalışma Metodu	Yıllık tüberküloz riski (%)	
			HIV + / tbc +	HIV - / tbc +
ABD	1989	IV ilaç kullanma	7.9	0
Zaire	1991	Doğurganlık yaşı	6.2	0.2
Zaire	1991	Fabrika işçisi	5.6	0.8
Rwanda	1991	Prenatal klinik	5.5	0.2

Bu verilerden ve benzer çalışma sonuçlarından dolayı PPD pozitif HIV ile infekte olguların kemoprofilaksi endikasyonu vardır. Tüberkülin cilt testi hücrel immün yanıtın göstergesi olup hastalarda CD4 düzeyi ile ilişkin değişik yanıtlar elde edilebilir. 5 T_U ile PPD uygulanan HIV ile infekte olgularda 5 mm ve daha fazla endurasyon yanıtı pozitif olarak değerlendirilir. Negatif yanıt durumunda kandida, kabakulak, tetanus toksoidi ile hücrel immünite araştırılmalıdır. Bir çalışmada PPD uygulanan 374 HIV ile infekte olgu grubu tüberküloz reaktivasyonu yönünden değerlendirilmiştir(6).

Tablo 3. HIV ile infekte olgularda PPD sonuçları ve INH profilaksisi uygulanmadığında tüberküloz hastalığı sıklığı.

Grup	Total	PPD +	PPD- nonaerjik	Anerjik
Tüm olgular	374	108 (% 29)	154 (% 41)	112 (% 30)
Aktif tüberküloz (Olgu/100 hasta/yıl)	% 9.1	% 10.4	% 5.4	% 12.4
Ort. CD4 düzeyi	467	684	564	135
İzlem süresi (ay)	25.6	29.5	28.9	17.2

Bu çalışmaya göre anerjik olgularda tüberküloz aktivasyon riski en yüksek bulunmuştur. CD4 sayısı 500/mm³'den yüksek olan olgulardan sadece birinde aktif tüberküloz geliştiği saptanmıştır. INH profilaksisi uygulanan 27 olgunun ise sadece birinde (% 3.7) tüberküloz reaktivasyonu oluşmuştur. Yukarıdaki çalışmada HIV için risk faktörü olarak olgular değerlendirildiğinde, IV ilaç alışkanlığının tüberküloz aktivasyonunda en önemli riski oluşturduğu saptanmıştır. HIV infekte hastaların aktif tüberküloz hastası ile yakın temas sonrası % 35'inde 5 ay içerisinde tüberküloz gelişmektedir.

HIV ile infekte hastalarda bir diğer sorun da tek veya çok ilaca karşı dirençli (MDR) tüberküloz hastalığıdır. MDR tüberkülozun % 90'ı HIV ile infekte hastalardır. MDR gelişiminde nedenlerin başında hastaların antitüberküloz tedaviye olan uyumsuzluğu gelmektedir. CDC 1990 verilerine göre tüberküloz tedavisine alınan hastaların % 20'si, tüberküloz kemoprofilaksisi uygulananların ise % 30'u tedaviyi önerildiği gibi uygulamamaktadır. Uyumsuz hastaların çoğunluğunu ise IV ilaç alışkanlığı olanlar oluşturmaktadır(10). MDR tüberküloz ile infekte HIV/AIDS olgularında fatalite hızı % 70-90 olup, tanı konulduktan sonra 4-16 hafta içerisinde hastalar kaybedilmektedir.

HIV ve tüberküloz koinfeksiyonu, HIV ile infekte olmayan tüberküloz hastalarından önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıklar özetle aşağıda belirtilmiştir:

- Ekstrapulmoner tüberküloz sıklığı daha fazladır. Örneğin tüberküloz menenjit sıklığı 5 misli fazla olup, CD4 sayısı ile ters orantılıdır. HIV ile infekte tüberküloz olgularında % 10 iken HIV ile infekte olmayan grupta % 2 sıklığında görülür. CD4 mm³'de 100'den az ise olguların % 62'sinde, 200/mm³'den fazla ise % 37'inde saptanır(1,2,3). Mortalite yaklaşık % 30'dur. Bazı

olgularda toksoplazma, nokardia enfeksiyonu ve primer beyin lenfomasından ayırım sorun olabilir.

- Pulmoner tüberküloz tipik klinik ve radyolojik tablo oluşturmayabilir. Pulmoner tutulum oranı % 74-100'dür. CD4 200/mm³'den yüksek ise kavitasyon ve plevral effüzyon sık iken, 100/mm³'den az ise hiler adenopati ve miliyer görünüm sıktır.

İmmünsupressif olgularda sık görülen diğer fırsatçı enfeksiyonlardan (PCP, CMV ve fungal enfeksiyonlar) ve Kaposi sarkomu ve lenfomadan ayırımı bazı olgularda güç olabilir. Bu durumlarda rutin incelemeler yanında bronkoskopi, lavaj ve transbronşial akciğer biyopsisi endikedir.

- Çok ilaç dirençli tüberküloz hastalığı daha sık görülür ve nosokomial geçiş riski (diğer hastalar ve sağlık personeline) söz konusudur. Buna ilişkin salgınlar saptanmıştır.

- *Mycobacterium tuberculosis*'den başka *M.avium-intracellulare* (MAIC) enfeksiyonu saptanabilir. MAIC genellikle CD4 düzeyi 100/mm³'den az ise görülür. Özelliği, gastrointestinal yol-portal yolla vücuda girer, lenfadenit ve plevral effüzyon beklenen bulgusu değildir. Nekroza neden olmaz ve periferik lenfadenopatiye neden olduğunda ağrı olmaz. Doğal olarak rifampisin ve INH'a dirençlidir.

- HIV ile enfekte tüberküloz hastalarında ilaç intoksikasyonu daha sıktır.

- Tipik klinik, radyolojik bulgunun olmayabileceği belirtilmiş, ek olarak PPD negatifliği de söz konusu ise tanı güç konabilir. Bunun sonucunda tedaviye yanıt olumsuzlaşır ve de bulaş riski artar.

Tedavi prensipleri ise aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır(4,11):

1. Başlangıçta ilaç hassasiyet testleri planlanmalıdır. Ancak zaman kaybı göz önüne alınmalı ve rutin tetkiklere ek radiometrik kültür, PCR gibi yaklaşımlar aranmalıdır. İlaç direnci söz konusu değilse klasik CDC ve ATS önerileri doğrultusunda tedavi yüz güldürücüdür.

2. Direnç varlığında asla verilen tedaviye tek yeni ilaç eklenmemelidir. Tedavide hassas en az 3 ilaç bulunmalıdır. İlaç toksisitesi yönünden yakın izlenmeli, hasta ve sahipleri hastalık konusunda eğitilmeli ve uyumu artıracak önlemler alınmalıdır. Yakın gözlem altında tedavi (DOT) uygundur.

3. INH direnci varlığında hassas 4'lü tedavi, MDR varlığında hassas 5 veya 6 ilaçtan oluşan kombinasyon kültür negatifliğinden sonra 24-36 ay devam edilmelidir.

4. Seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir.

Profilaksi: PPD pozitif HIV olguları yaş gözetmeden profilaksiye alınır; INH 300 mg/gün 1 yıl uygulanır. INH direncinde rifampisin 1 yıl, rifampisin ve INH direncinde etambutol veya pirazinamidle kuinolon kombinasyonu 1 yıl verilir.

KAYNAKLAR

- 1- Barnes PF, Barrows SA: Tuberculosis in the 1990s, *Ann Intern Med* 119:400 (1993).
- 2- Barnes PF, Le HQ, Davidson PT: Tuberculosis in patients with HIV infection, *Med Clin N Am* 77:1369 (1993).
- 3- Brenguier J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, Gonzalez J, Bousa E: Tuberculous meningitis in patients with HIV, *N Engl J Med* 326:668 (1992).
- 4- Davidson PT, Le HQ: Drug treatment of tuberculosis 1992, *Drugs* 43:651 (1992).
- 5- Ellner JJ, Ilinman AR, Doolcy SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Goldberger MJ, Shinnick TM, Iseman MD, Jacobs WR: Tuberculosis symposium, *J Infect Dis* 168:537 (1993).
- 6- Moreno S, Etxaburu JB, Bousa E, Parras F, Tascon MP, Miralles P, Vicente T, Alberdi JC, Cosin J, Lopez D: Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV, *Ann Intern Med* 119:194 (1993).
- 7- Narain JP, Raviglione MC: HIV-associated tuberculosis in developing countries, *Tub Lung Dis* 73:311 (1992).
- 8- Snider DE, Roper WI: The new tuberculosis, *N Engl J Med* 326:703 (1992).
- 9- Sudre P, Dam G, Kochi A: Tuberculosis: a global overview of the situation today, *Bull WHO* 70:149 (1992).
- 10- Sumartojo E: When tuberculosis treatment fails, *Am Rev Respir Dis* 147:1311 (1993).
- 11- Van Scoy RE, Wilkowske CJ: Antituberculous Agents, *Mayo Clin* 67:179 (1992).