

İmmün Yetmezliklilerde Tüberküloz

Dr. Levent ALTINTOP

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı SAMSUN

- ✓ Mikobakterium tüberkülozisin organizmaya girişini takiben 2-4 hafta sonra organizmada tüberküloz basillerine karşı hücrel immünite ve geç tipte hipersensitivite şeklinde immün cevap oluşur. Tüberkülozda esas, hücrel immünitedir. Tüberküloz basillerine karşı oluşan hücrel immün cevap gayeyi aşarsa, organizmaya zararlı hipersensibilite oluşturur (geç aşırı duyarlılık veya Tıp IV). İmmün sistem yetersiz kalırsa organizma basillere karşı spesifik koruma meydana getiremez. Tüberküloz basilinin endo ve ekzotoksini yoktur. Hastalık ve ölüm koloni meydana getiren basil topluluğunun akciğerleri tamamıyla konsolide etmesiyle olmaktadır. İmmün sistemi yetersiz özellikle AIDS'li hastalarda makrofajların koch basillerine antijenik özellik kazandırmadıkları gösterilmiştir. Bu kişilerde immün cevabı başlatıcı antijen takdimi gerçekleşemez ve yardımcı T lenfosit (T4) sayısı düşük kalır. İmmün yetmezlikli kişilerde ppd testi nefalüftir (anergi). Bu hastalarda genellikle miliyer tüberküloz görülür ve koch basillerinin hematojen yayımı sonucu her organda çok sayıda küçük tüberküloz granülomları saptanır.

Anahtar Kelimeler: İmmün yetmezlik, aids, tüberküloz

Tuberculosos in Immün Deficiency

- ✓ Immün response starts in 2-4 week after than mycobacterium tuberculosis comes to body. There are celluler immunity and last type hypersensitivite. Essential response is celluler immunity to tuberculosis. If celluler immunity reply is much more than normal, there will be last excensive sensitive (Type IV) that it can of body. The person that immün deficiency dosen't bespecific defense against tuberculosis bacillus. Tuberculosis bacillus haven't any endotoxin or exotoxin. Mortalite ve morbidite are being with dense bacillus community in lung. In immün deficiency patients, especially AIDS were showing macrophages haven't acquire antigenic character to foreing subject and koch bacil. In that case, immün response don't begin helper T lenfocid (T4) counted is reduce. Ppd test is negative in immün deficiency patients (anergia). In these patients have generalize milir tuberculosis. Koch bacillus are spread every organ with hematojen transition and all of them are showing little tuberculo-sis granulone.

Key words: Immune deficiency, aids, tuberculosis

Tüberkülozda İmmün cevap:

R. Koch tarafından tüberküloz basilinin 1882'de keşif ile immünolojinin doğuşu aynı zamana rastlar. Mikobakteriler oldukça karmaşık tek hücreli organizmalar olarak stoplazma ve hücre duvarında 90 kadar antijenik özellikte pek çok proteinleri, lipidleri ve polisakkaridleri içerirler. Mikobakteriyel antijenin yapılarının bazıları immün sisteme baskılayıcı işlev görürken, diğerleri granülom oluşumuna yol açma, makrofajları aktive etme, konakçı toksisi-

tesi oluşturma ve adjuvant aktivite gösterme gibi işlevlerde bulunmaktadır.

Mikobakterium tüberkülozisin organizmaya girişini takiben 2-4 hafta sonra organizmada bu bakterilere karşı hücrel immünite ve geç tipte hipersensitivite şeklinde immün cevap oluşur. Geç tipteki hipersensitivitenin hücrel elemanı T lenfositlerdir. T lenfositlerinde oluşan ve açığa çıkan lenfokinler, kemotaktik faktör ve makrofaj aktive eden faktördür (gama interferon). Tüberküloz basili antijenlerine

karşı hassas olan lenfositler, enfeksiyon alanına toplanarak buradaki makrofajları aktive ederler. Mikrobakteriel antijenleri taşıyan makrofajlar HLA Class 2 gen molekülleeri ile CD4 T lenfositlerine antijeni tanıtır ve salgıladıkları IL1 ile bu hücreleri aktive ederler. Aktive menfositler özellikle IFN, IL4 ve IL5 ile makrofajların antimikrobiyal etkileri artar. Primer enfeksiyonun 2-8 haftasında konakçıda geç tip duyarlılık ve immünite gelişir. Makrofaj aktivitesi yeterli ise lezyon burada sınırlı kalır. Sitokinler tarafından B hücreleri, antijene spesitik antikor yapan hücrelere dönüşür. Bakteri çok çeşitli antijenik determinat içerdiğinden büyük miktarda antikor oluşur. Antikorların koruyucu immün cevaba katılımı yavaştır. Spesifik İg'lerin tüberküloz basiliini öldürme işlevinde etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Az sayıda ve virülansı düşük bakterilerle oluşan primer odak %90-95 iyileşir.

Tüberkülozda esas, hücreyel immünitedir⁽¹⁾. Tüberküloz basillerinin organizmada yayılmasını önleyen hücreyel cevap gayeyi aşarsa, organizmaya zararlı hipersansibilitete (aşırı duyarlılık) şeklinde kendini gösterir (geç aşırı duyarlılık veya Tip IV). İmmün sistem yetersiz kalırsa organizma basillere karşı spesifik koruma meydana getiremez. Genellikle nonspesifik korunma da basillerin çoğalmasını engelleyemez.

Tüberküloz basillerinin endo veya ekzotoksinleri yoktur. Timomize edildikten sonra bütün vücut ışınlanmasına tabi tutulan farelerde tüberkülozdan ölümün ancak, koloni meydana getiren basil topluluğu miktarının 10 milyarı bulduğu zaman, akciğerlerin tamamıyla konsolide olmasından ileri geldiği gösterilmiştir⁽²⁾.

İmmün yetersizlik üzerine çalışmalar edinsel immün yetersizlik sendromu'nun (AIDS) epidemiyolojik boyutlar alması üze-

rine hızlanmıştır. Bronko-alveoler lavaj ise immün yanıtta periferik kandan elde edilmeyecek bilgiler sağlamıştır⁽³⁾. Yapılan çalışmaların çoğunda immün sistemi yetersiz kişilerde alveoler makrofajlar sayı bakımından normal bulunmuştur. Buna karşın makrofaj fonksiyonu bozulmuştur. Çalışmalar immün sistemi yetersiz kişilerde makrofajların yabancı maddelere ve koch basillerine antijenik özellik kazandıramadığını göstermiştir⁽⁴⁾. Antijenik özellik kazandırma ancak monosit-makrofaj yüzeyinde sınıf II histokompatibilite antijeninin (HLA) bulunmasına bağlıdır. Heagy ve arkadaşlarının araştırmaları immün yetmezlikli kişilerin kanında monosit-HLA DR sayısının azaldığını göstermiştir⁽⁵⁾. Bu kişilerde immün cevabı başlatıcı 'antijen takdimi' gerçekleşemez ve yardımcı T lenfosit (T4) sayısı düşük kalır. Bunun sonucu T4/T8 oranı düşer. Yardımcı T lenfositlerinin sayısal eksikliğiyle beraber fonksiyonel bozuklukları da vardır ve interlökin II salgısı azalmıştır. Her ne kadar B lenfositleri artmış görünürse de bunlar poliklonal olup, nonspesifik şekilde aktive olurlar ve antijenik stimülöslere cevapları yetersizdir.

İmmün yetmezlikli kişilerde PPD testi nefatiftir (anerji). Aids dışında tüberküloz anerjisine neden olan diğer hastalıklar; Tip I diabetes mellitus, hodgkin ve non-hodgkin lenfomalar, sarkoidoz, kızamık, malnutrisyon ve aşırı immünsupressif ilaç kullanımıdır.

İmmün yetmezlikli kişilerde Koch basiliyle oluşan hastalık genellikle miliyer tüberküloz şeklinde seyreder; bazen ise tüberküloz plörezisi saptanır⁽⁶⁾. Miliyer tüberkülozda koch basillerinin yaygın hematojen yayımında saptanır. Hemen her organda çok sayıda küçük tüberküloz granülom dokuları bulunur. Bu granülom dokularının özelliği,

basilin çevresinde toplanan makrofajların fonksiyonel bozukluğunun olmasıdır. Mikroskopik incelemede lenfosit ve makrofaj topluluğu çevresinde epiteloïd hücrelerin bulunmasıyla tipik bir tüberküloz görünümündedir. Bazı lezyonların ortalarında kazeifikasyon nekrozu saptanır.

İmmün yetmezlikli kişilerde anerji sadece PPD testinin nefatif olması ile belirlenmez. Ayrıca kandidin, trikofiton, streptodornaz-streptokinaz gibi diğer geç aşırı duyarlılık deri testlerinde de negatiflik aranmalıdır⁽¹⁾.

AIDS ve Tüberküloz

Tüberküloz yıllardır en önemli sağlık sorunlarındadır. Dünyada her yıl 8-10 milyon kişinin tüberküloz hastalığına yakalandığı ve 3 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü dünya istatistiklerinden anlaşılmaktadır⁽⁷⁾. 24 Mart 1996 Dünya Tüberküloz Gününde yapılan açıklama, tüberkülozun özellikle AIDS hastalarını tehdit ettiği, dünyada AIDS virüsü taşıyan 250 bin kişinin tüberkülozdan öleceği öne sürülmektedir. Bu rakamlar ülkeler düzeyinde farklı olmaktadır. Son 30 yılda gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz tam kontrol altına alınamamıştır. Aids ve tüberküloz ikilisi özellikle Asya ülkelerinden Hindistan ve Tayland'da sıklıkla görünmekte ve önmümüzdeki yıllarda çok sayıda insanın tüberkülozdan öleceği beklenmektedir. ABD gibi gelişmiş ülkelerde gittikçe azalan ve sorun olmaktan çıkan tüberküloz, HIV (human immunodeficiency virus) nun neden olduğu AIDS'in ortaya çıkışı ile tüberküloz istatistiklerinde, AIDS'nin yaygın olduğu gelişmiş ülkelerde belirgin artış kaydedilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistiklerine göre AIDS vakalarında dramatik bir artış olduğu ve en fazla artışın Amerika'da, sonra Afrika, Avrupa ve diğer ülkelerde

olduğu belirtilmiştir. Bilindiği gibi HIV enfeksiyonu kan yolu, seksüel aktivite ile geçmekte genellikle asemptomatik olup 5-7 yıl içinde AIDS tablosu ortaya çıkmaktadır. Semptomuz HIV enfeksiyonunda AIDS hastalığının ortaya çıkışına kadar dönemde tüberkülozun önemli artış gösterdiği saptanmıştır. ABD'de 1984'den itibaren tüberküloz vakalarında artma izlenmektedir. AIDS-Tüberküloz ilişkisi ilk olarak 1984-1985'de Pitchenik ve arkadaşları tarafından Haitililerde bildirilmiştir. Reichman ve arkadaşları 1984 ve 1986'da İV ilaç bağımlılarında iki enfeksiyonun birlikte olduğunu yayınlamışlar. 1986'da J. Mann ve arkadaşları Afrikalı AIDS'li hastalarda yüksek tüberküloz insidansı bildirmişlerdir^(7,8).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) ve International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) gibi uluslararası kaynakların istatistiklerine göre her iki enfeksiyonun yüksek olduğu bölgeler; tüberkülozun hala endemik olduğu ve HIV epidemisi görülen Orta ve Doğu Afrika ülkeleri, ABD ve Karaibler'dir. ABD'de HIV ve Tüberkülozda en fazla artış Newyork'ta bulunmaktadır. Newyork dünyadaki AIDS vakalarının 1/6'sını bulundurmaktadır⁽⁹⁾.

Tüberküloz immünitesinin hücresel olduğunu, humoral antikorların rolü olmadığını belirttik. İmmün fonksiyonları normal olan kişilerde granülomlar meydana gelerek hastalığın hem ilk invazyon bölgesinden, hem de lokal lenf ganglionlarından yayılımı önlenir. Bu granülomlarda az miktarda canlı organizma genellikle hayat boyu kalır. Eğer kişinin direnci kırılırsa, bu uyuyan odaklarda ileri derecede inflamasyon, kazeasyon ve harabiyet gelişir.

HIV monositler gibi lenfositleride enfekte eder ve mikobakteri enfeksiyonuna karşı

gelişen hücresele immüniteyi etkiler. HIV primer olarak lenfotrofik bir virüstür ve CD4-T4 lenfositlerde progressif olarak harabiyete yol açar. Aynı zamanda CD4 hücre-lerini indükleyerek enfekte olmayan lenfositlerle etkileşmelerinde neden olur. Böylece HIV ile enfekte olmuş tek bir lenfosit, diğer lenfositlerinde fonksiyonunu bozar. Bir lenfositte aktif infeksiyon başladığında yüzeyindeki CD4 reseptörlerini tanıyamaz, hem solubl, hem de hücresele antijenlere cevap veremez. HIV monositte non-sitopatik etkiler gösterir, hücrenin fonksiyonlarını bozar. HIV ile enfekte monositin kemotaksis ve belirli mikroorganizmaları öldürme yeteneği bozulur.

Mikobakterinin yayılım derecesi, normal fonksiyon gösteren makrofaj ve CD4 lenfositlerin azalma oranıyla doğru orantılıdır. İmmün yeteneği kalmayan makrofajlar, intrastoplazmik mikobakterileri öldüremezler. CD4 lenfosit fonksiyon bozulmasında lenfokin yapılmasının azalmasına ve infeksiyon alanında yeni makrofajların toplanmamasına neden olur. Sonunda granüloma gelişimi tam olmaz ve makrofajlar içindeki mikroorganizmaları öldüremez ve infeksiyon yayılır.

HIV enfeksiyonu olan hastalarda mikobakterium tüberkülozis enfeksiyonuna predispozisyon olduğuna ait bir kanıt yoktur. HIV enfeksiyonunun tüberküloz enfeksiyonu olan kişilerde latent tüberkülozu aktive ettiği kabul edilmektedir.

Klinik: Akciğerde klasik üst loblardaki reaktivasyon görülmez. Ekstra pulmoner tutulum, risk gruplarında yaygın disseminelezyonlar görülmektedir. Lenf ganglionları tutulumu miliyer yayılımın en sık olan şeklidir. Nadiren gastrointestinal tüberküloz, progressif santral sistem tüberkülozları, deri ve yumuşak doku lezyonları bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Tüberküloz basilemişi çok na-

dırdır.

Tanı: PPD tüberkülin testinin pek değeri yoktur. Ama HIV enfekte kişilerde 5 ünite tüberkülin deri testi 1/3 vakada PPD 10mm üstünde bulunmaktadır. HIV enfekte kişide PPD 5mm ve üzeri ise PPD (+) hastalık lehine kabul edilmelidir. Kesin tanı çeşitli organlardan alınan numunelerde ARB izolasyonu ile olmaktadır.

Tedavi: Standart tüberküloz tedavisi AIDS vakalarında oldukça etkilidir. Bu vakalarda bakterisidal-sterilize edici bir rejim uygulanmalıdır. Kültür (-) olduktan sonra 6-9 ay daha tedavi sürdürülmelidir. HIV enfeksiyonu olan kişilerin izoniazid ile kemoprofilaksisi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kocabaş A. İmmün sistemi yetersiz kişilerde tüberküloz. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. İlk basım. Adana; Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1991: 137-139.
2. Collins F M, Morrison N E. Restoration of T-cell responsiveness by thymosin; Expression of anti-tuberculosis immunity in mouse lung. Infect Immun. 1979; 23: 330-335.
3. Wollschlager C M, Khan F A, et al. Pulmonary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Chest. 1984; 85: 197-202.
4. McDevitt H O. Regulation of the immune response by the major histocompatibility system. N Engl J Med. 1980; 303: 1514-1517.
5. Heagy W, Kelley V E, et al. Decreased expression of human class II antigens on monocytes from patients with acquired immune deficiency syndrom. J

- Clin Invest. 1984; 74: 2089-2096.
6. Yılmaz G, Yenel F, Yılmaz N. Tüberkülozun çeşitli klinik şekillerinde hücreli immün sistem değişikliklerinin incelenmesi. Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları. 1987; 35: 98-105.
 7. Kocabaş A. Aids ve tüberküloz. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. İlk basım. Adana; Çukurova Üniversitesi Basım-evi, 1991: 141-146.
 8. Man J. AIDS. World Health Forum. 1987; 8: 361-370.
 9. Chaisson R E, Slutkin G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 1989; 159: 96-100.

