

HIV İnfeksiyonu ve Tüberküloz

Dr.Gökhan ÇELİK*

insan immün yetmezlik virüsü (HIV) akkız immün yetmezlik sendromuna neden olan ajandır. Bu sendrom ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır. HIV enfeksiyonu birkaç yıl içinde AIDS (akik immün yetmezlik sendromu)'na ilerlemektedir. AIDS evresi şiddetli immün supresyonun olduğu son evredir. HIV İnfeksiyonu İnsanlarda homoseksüel ilişki; enfekte enjektörler (özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında), kan ve kan ürünleri nakli, transplental geçiş, enfekte anne sütü veya heteroseksüel ilişki ile bulaşabilir (%50-60) (1,2). Progressif HIV hastalığında akciğer tutulumu siktir; mortalité ve morbiditede en önemli kaynak organ karaciğerlerdir (5).

HIV enfeksiyonu prevelansı için verilen rakamlar yetersiz İhbar ve kayıt sistemleri nedeni ile sağlıklı olmayabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ=WHO) verilerine göre dünyada 1992 yılı başlarında en azından 9-11 milyon yetişkin ve 1 milyon çocuğun HIV enfeksiyonu ile enfekte olduğu, 1,5 milyon yetişkin ve 500 binden fazla çocuğun AIDS'li olduğu ve bunların %85'inin gelişmekte olan ülkelerde olduğu bildirilmiştir (4). DSÖ, 1988 yılında HIV ile İnfekte kişi sayısı 5.1 milyon iken, 2000 yılında bu sayının 3-4 kat artarak 15.3-20.4 milyona ulaşabileceğini belirtmektedir (5). 1993 yılı Haziran ayı itibarı ile A.B.D.'de 315.000 AIDS'li olduğu ve 190.000 kişinin bu hastalıktan öldüğü bildirilmiştir (7).

TB ise dünya genelinde HIV(+) kişilerde en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur (3,5). Her ne kadar belli bölgelerde diğer patojenler hakim olsa da HIV(+) immün suprese kişilerde global olarak en büyük tehdit TB oluşturmaktadır (5). TB'un İnsanlar arasındaki geçişi sadece solunum yolu ile olmaktadır. Ayrıca tedavisi ve korunması mümkün olan bir hastalıktır. HIV enfeksiyon riski olan ya da HIV enfeksiyonlu bireylerde TB hastalığının erken tanınması iki hastalık arasındaki kötü etkileşmeyi en aza indirmek yönünden önemlidir (3).

HIV enfeksiyon pandemisi TB'u endemik hastalıktan, epidemik hastalık haline getirmiştir. HIV enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde TB prevalansının yük-

sek olduğu 15-49 yaş grubunu belirgin olarak etkilemektedir. 1984 yılından önce ABD'de TB insidansı yılda %5-6 oranda azalırken (5), ilk kez 1986 yılında HIV ile enfekte bireylerin artması ile %1.7'lik bir insidans artışı gözlenmiştir (6). 1990 yılında DSÖ yaklaşık 1.7 milyar kişinin TB basili ile İnfekte olduğunu ve yılda 2.9 milyon kişinin TB nedeniyle öldüğünü bildirmiştir. Özellikle Afrika ve Asya ülkelerinde TB insidansının arttığı vurgulanmıştır. Bu iki enfeksiyon (HIV-TB) arasındaki birlikteliğin derecesi gelecekteki TB seyrinin iyi bir işaretidir. Subsahra Afrikasında TB'lu hastalarda HIV enfeksiyonu oranı %20-67 arasındadır (8). En yüksek oranların Kuzey Doğu ve Atlantik sahilindeki yabancı kökenlilerde (Haiti doğumlularda %36-40 ve Kübalılarda %16) olduğu bildirilmiştir (9,10). ABD'de 1985'de yıllık bildirilen TB'lu vaka sayısı 22.201 iken bu sayı %18 artarak 1991 yılında 26.283'e ulaşmıştır (11,12). TB'un daha önce benzeri görülmemiş bir şekilde artışı büyük ölçüde HIV epidemisi ile ilişkilidir (13). 1992 yılında dünyada 15-40 yaş grubunda HIV İnfekte 10 milyon 120 bin kişi olduğu ve bunların 4 milyon 9 bininde (%39) TB olduğu bildirilmiştir (4).

HIV İNFEKTE HASTALARDA TB BASİLİNE İMMÜN CEVAB

TB basili İn hale edildiğinde mekanik bariyerler ve mukosilier klirensi geçerek alveollere ulaşırsa (yalnızca 5 um'den küçük partiküller ulaşır) basiller alveoler makrofajlar (MF) tarafından fagosite edilirler. TB enfeksiyonun gelişimi MF'ların bakterisid aktivitesine karşın basilin sayısına ve canlılık derecesine bağlıdır. Alveolar MF'ların büyük bölümünün aktive olmaması nedeni ile bakterisid aktiviteleri düşük kalır. Hem MF'lar içinde hem de hücre dışında çok sayıda yaşayan canlı basiller çoğalarak lenfatik damarlar yolu ile mediastinal lenf nodlarına ve kan dolaşımına ulaşırlar ve vücudun diğer organlarına yayılırlar. TB basili fagosite eden bazı MF'lar mikobakterlel antijenleri işleyerek T lenfositlere

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tbc ABD, ANKARA

sunarlar. T lenfosit cevabı olarak kemoatraktanlar ve büyüme faktörleri olan lenfokinler (Interferon gama-IF γ , Interlökin-2=IL-2) salınır.

IFN- γ , MF'ları mikobakteriyi fagosite etmeleri ve öldürmeleri için aktive eden lenfokindir. Konakçı bu noktada hücresel immün yanıt ve mikobakteriel antijenlere karşı gecikmiş tip hipersensitivite cevabı oluşturarak olayı enfeksiyon aşamasında sınırlat ve klinik olarak ölçülebilen pozitif tüberkülin den testi şeklinde ortaya çıkar (3,6,16). TB basili ile infekte olmuş sağlıklı kişilerin yaklaşık %90'da bağışıklık sistemi etkilidir ve TB hastalığı evresi gelişmez, infekte kişilerin yaklaşık %5'inde hücresel immünitenin etkisiz olması nedeniyle enfeksiyonun 1 .yılı içinde hastalık gelişir. Diğer %5'lik kısımda TB hastalığı yaşamın ilerleyen bir döneminde immün sistemin yaş ya da diğer immüsupressif süreçler nedeni ile zayıflaması sonucu ile gelişir.

CD4+ hücreler (T4 hücreler) ve MF'lar mikobakteriyi TB'a karşı immün yanıtta çok önemli rol oynarlar. HIV spesifik olarak T4 hücreleri ve MF'ları infekte ederek bu hücresel savunma elemanlarının giderek sayılarının azalmasına ve fonksiyon bozukluğuna sebep olur, MF fonksiyonları T4 hücreler tarafından üretilen MF aktive edici faktörlerin yokluğu ve MF'ların direkt olarak HIV tarafından infekte edilmesi nedenleri ile bozulmuştur (3,14,15;).

Bu faktörler; primer progressif T Fi gelişimini, extrapulmoner alanlara basilin hematojen yayılımını, önceden geçirilmiş TB enfeksiyonun reaktivasyonunu kolaylaştırır

TB hastalarının, HIV ile infekte yakın temaslılarının %37'sinde 5 ay içinde hastalık gelişir. Daha önce TB basili ile infekte olmuş HIV(+) hastalarda TB reaktivasyon riski yılda %8-10'dur ve dolayısıyla bu hastaların yaşam boyu toplam TB hastalığı riski %100'e yaklaşır (3).

HIV hastalığında TB gelişimi temelde latent enfeksiyonun reaktivasyonu iken, primer enfeksiyon ve sekonder eksojen enfeksiyon (reinfeksiyon) da olabilmektedir (17).

Bunlara ek olarak birden çok ilaca dirençli TB HIV ile infekte hasta için özellikle kötü bir prognoz oluşturmaktadır (18-20).

Hastalık kontrol merkezleri (Centers for Disease Control-CDC) New York ve Florida'daki hastane ve hapishanelerdeki çok ilaca dirençli TB salgınlarını ayrıntılı incelemiştir. Bu salgınlarda yaklaşık 300 olgu saptanmış; bunların hemen tümünde INH ve RIF'e dirençli basiller ve bazılarında 7 antitüberküloz ilaca kadar direnç tespit edilmiştir. Çok ilaca dirençli basillerle infekte olan hastaların büyük bölümü HIV ile infekte bulunmuştur. Mortalite %70-90 arasındaymış ve tanıdan ölüme kadar geçen ortalama süre 4 aydan daha az olarak saptanmıştır (21,22),

Restriction-Fragment-Length Polymorphism (RFLP) analizi kullanılarak yapılan çalışmalar da duyarlı basillerle hasta olup tedavi gören hastaların, tedavi altın-

dayken primer olarak ilaçlara dirençli yeni bir suşia reinikte olduğu gösterilmiştir, bu yol ile ilerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda özellikle önemlidir (23).

KLİNİK

HIV ile infekte hastalarda TB kliniği büyük ölçüde konakçının immün supresyon derecesine bağlıdır (24), TB, AIDS teşhisinden önce, teşhisle aynı anda ya da AIDS'deri bir süre sonra gelişebilir (17). Bu hastalarda birbirinden farklı 2 temel TB hastalığı formu gelişmektedir.

1. HIV erken evresinde TB hastalığı: Klinik AIDS teşhisinden önce gelişen TB hastalığıdır. HIV infekte hastaların yarısından fazlasında bu klinik evre gelişir. Sıklıkla TB hastalığı HIV enfeksiyonun başlangıç enfeksiyöz komplikasyonu olarak ortaya çıkar (25). immün yeterli hastalarda rastlanılan TB hastalığının hemen hemen aynı klinik özelliklerini gösterir. Üst lob infiltrasyonları, kavitasyon ve PPD(+)lığı sıktır. Tipik olarak yetişkin tip post primer TB formuna benzemektedir (3,5,17,25).

Yaklaşık bu evrede %10-15 vakada extrapulmoner TB gelişmektedir. Ayrıca bu evrede adenopati nadir olarak görülmektedir (3,5,17).

2. HIV enfeksiyonu geç evresinde TB hastalığı: önceden AIDS teşhisi olan hastalarda gelişen TB formudur. Bu hastalar ilk gruba göre belirgin immün supressedirler ve TB manifestasyonları çok daha nadir görülür (3,5,17). Bu evrede TB hastalığı tanısı almakta güçlük yaratır ve atipik tüberküloz'un zor tanınması spesifik tedavinin başlanmasını geciktirir. Yakın çevreye bulaşıcılık ihtimali artar. Atipik olarak genellikle PPD testi (-)dir, adenopati sıktır, lezyonların dağılımı orta ve alt zoniarda ve kavitasyon içermemektedir. Bu dönemde ekstra pulmoner tutulum sıklığı %50 vakadan fazlasında gelişmektedir (5). Mediastinal adenopati ve plevral sıvı vakaların %25'inde saptanır. Bu vakalarda değişik presentasyonlardan dolayı anormal göğüs grafili tüm HIV infekte hastalarda TB düşünülmelidir (25). Bu grubtaki extrapulmoner TB'luların %62'sinde CD4 T lenfosit sayısı 100/mm³'ün altında iken, sadece %37'lik kısımda CD4 sayısı 200/mm³'ün üzerinde bulunmuştur (3). En sık tutulan extrapulmoner alanlar, kemik, perikard, periton, lenf nodları, santral sinir sistemidir; ve miller hastalık formu sıktır. Dissémine miller TB fulminant seyidir ve yüksek mortalite taşır (17).

Ayrıca hiper ve mediastinal lenfadenopati HIV-ilişkili generalize LAP sendromunun bir parçası değildir; HIV enfeksiyonlu bir hastada intratorasik lenf nodu büyümesi ayırıcı tanısında TB, Mikobakterium Avlum kompleks enfeksiyonu, Kaposi Sarkomu, fungal enfeksiyonlar ve lenfoma düşünülmektedir.

CT ile lenf nodunda büyük yoğunluk alanlarının bulunması TB ihtimalini kuvvetlendirir (5).

HIV (+) hastalarda TB semptomları TB enfeksiyonu için tipiktir: Ateş, yorgunluk, gece terlemesi, kilo kaybı,

Tablo 1.

| | AIDS/TB(%) | nonAIDS/TB(%) |
|----------------------------------|------------|---------------|
| PPD(-)liği | 61 | 9 |
| Extrapulmoner tutulum | 80 | 28 |
| Diffüz ya da miiler infiltratlar | 60 | 32 |
| Hiier lenf adenopati | 20 | 0 |
| Fokal infiltratlar | 35 | 68 |
| Kavite | 13 | 67 |

iştahsızlık, üşüme-titrete olabilir. Benzer semptomlar AIDS ilişkili diğer infeksiyonlarda da olmakla birlikte öksürük, balgam, nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı, pulmoner TB'lu hastaların çoğunda olabilir. Extrapulmoner TB'li hastalarda tutulan organa ait semptomlar eklenir. Göğüs muayenesi negatif olabilir ya da railer, matite bulunabilir ve oral pamukçuk, generalize ya da lokal lenfadenopati, hepatosplenomegali ve hairy lökoplaki gibi bulgular AIDS teşhisi olmayan hastada AIDS'i düşündürülebilir (25).

Tablo 1'de AIDS'li ve NonAIDS'li hastalarda TB kliniğindeki bazı özelliklerin karşılaştırılması görülmektedir (26).

HIV TB'li hastaların %10'undan fazlasında göğüs grafisi normaldir (25).

TANI

TB için altın standart tanısız test, HIV ile ilişkili ya da ilişkisiz olsun, Mikobakterium TB'un kültürle izolasyonu ve tanınmasıdır. Aside rezistan (dirençli) basillerin tespiti halinde kaynak neresi olursa olsun, ampirik TB tedavisi endikedir; fakat bu, etkenin M.TB olduğunu göstermez. Gelişmiş ülkelerde dissémine nonTB (atipik) mikobakteriel hastalıklardan rahatsız HIV (+) hastaların çok fazla sayıda oldukları göz önüne alınırsa kültürle tiplendirme kesinlikle şarttır (27-29). Fakat gelişmekte olan ülkeler için bu durumun söz konusu olmadığı görülmektedir (30).

Hemen hemen her klinik materyal ARB yönünden mikroskop! ile incelenebilir ve kültüre ekilebilir. Örneğin balgam, bronkoalveolar lavaj, transbronşial biopsi örnekleri, kemik iliği aspiratları, aspirasyon ya da biopsi materyalleri, lenf nodu ya da başka lezyonların ince lğne aspiratları ve diğer şüpheli bölgelerin biopsileri kullanılabilir. Özel tekniklerin kullanıldığı kan kültürleri Mikobakterium TB (M.TB) için bazen pozitif olabilir (17,25,31), fakat bu dissémine mikobakterium avlum intracellulare (MAC) hastalığında olduğu kadar sık değildir. M.TB'daki kan kültürü (+)lığı bir çalışmada %26 bulunurken, MAC için bu (+)lık oranı %60-100 arasında bulunmuştur (17). ilaç duyarlılık testleri faydalıdır ve bu sonuçlar kesin tedavinin planlanmasında çok önemlidir (5).

Mikobakterium Avlum Complex (MAC) ile MTB'un ayırıcı tanısı:

TB hastalığının HIV infeksiyon seyrinde tüm evrelerde gelişmesine rağmen, MAC CD4 T lenfosit sayısının 100/mm³'den düşük olduğu geç evrede gelişir.

TB'li hastalarda göğüs radyografisi bulguları genellikle mikobakteriel enfeksiyonu düşündürür ve pleurit ve lenfadenopati sıktır. Buna karşın MAC hastalığında göğüs radyografisi bulguları mikobakteriel hastalığı düşündürmez ve lenfadenil ve pleurit nadirdir.

TB'lu hastalarda gaita ARB, balgam ARB (+)lığı olanlarda balgamın yutulmasına bağlı olurken, MAC'li hastalarda balgam ARB(-) olsa bile gaita ARB, basilin portal yolla kandan barsaklara geçişinden (+) olmaktadır,

Abdominal Tomografi bulgusu olarak TB'lu hastalarda karaciğer, dalak, böbrekler ya da pankreas ve lenf nodlarında nekroz göstergesi olan santral ya da diffüz yoğunlukta fokal lezyonlar olmasına karşın MAC'li hastaların tomografisinde fokal lezyonlar olmaksızın belirgin hepatosplenomegali, diffüz jejunal duvar kalınlığı ve nekroz olmadan büyük lenf nodları görüntülenir.

TB ve MAC hastalığının laboratuvar ve klinik özelliklerinde bu farklılıklar olmasına rağmen iki hastalığın olduğu durumlarda ayırım çok zordur. HIV infekte hastalarda TB'un tedavisi MAC'e göre daha acil yapılmalıdır. Çünkü TB tedavi edilmediği takdirde çok hızlı fatal seyreder ve diğer bireylere bulaşabilir. Bu iki ajanın ayırımı için DNA segment amplifikasyonu yapan Polimerase Chain Reaction (PCR) tekniği kullanılarak 24-48 saat içinde ayırım ve tanı sağlanabilir (3).

TEDAVİ

TB'un bulaşıcı ve tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeni ile kaynağı ne olursa olsun aside rezistant basillerin belirlenmesi, çok Haçla antituberkulo tedaviye başlanılmasını gerektirir. HIV ile infekte TB'lu hastalarda tedaviye INH, R1F, PZA, EMB'ü içeren 4 ilaçla başlanılmalıdır. Tedavi seyrinde elde edilen ilaç direnç duyarlılık sonuçlarına göre tedavi düzenlenmelidir. Eğer atipik mikobakteri suşu sorumlu ajan ise tedaviye Clofazimin, Clprofloxacin ya da Clarithromycin gibi ilaçlar eklenir. Tedavisine uyan hastalarda balgamın hızla menfileştiği, radyolojik olarak düzelmeye başladığı ve relapsın düşük olduğu görülmüştür.

M.TB için (+) olan tüm kültürlerin duyarlılık direnç testleri yapılmalıdır. Duyarlılık-direnç testi sonuçları çıkınca tedavi optimum olacak şekilde düzenlenebilir.

Gerek hastalık kontrol merkezleri (CDC), gerekse de American Toraks Birliği (ATS) tedavinin minimum 9 ay verilmesi veya kültür negatifleşmesini takiben en az 6 ay tedavi devamı şart koşuyorsa da, Sanfransisco'da yapılan standart 4 ilaçlı bir çalışmanın sonuçları; komplikasyonsuz HIV ile ilişkili akciğer TB vakalarında standart 4 ilaçla 6 aylık tedavinin iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. TB'lu tüm hastalarda olduğu gibi başarılı tedavi için tedaviye uyum şarttır (3,5).

HIV ile infekte TB'lu hastalar, nonHIV TB'li hastalara göre antiTB ilaçların yan etkilerinden daha çok etkilenmektedir. Konvansiyonel ilaçlar arasında en çok yan etki riski olan ilaç Rifampicindir. Afrika'da ise

düşük maliyeti nedeni ile yaygın olarak kullanılan Thiazetazone'nin yan etki sıklığı artmıştır (5), Standart anti-TB tedavi ile ortalama 10 haftada balgamın sterilizasyonu sağlanır ve yalnızca vakaların %6'sında tedavide yetersizlik ve relaps görülür (32).

KORUNMA

M.TB'a maruziyeti açığa çıkarmak için kullanılan tarama testi tüberkülin deri testidir. CD4 T lenfositleri $400/\text{mm}^3$ üzerindeki HIV enfekte kişilerde, TB enfeksiyonu varlığında PPD'ye cevabın (+) olma ihtimali yüksektir. Fakat PPD deri testi cevabının büyüklüğü HIV (-) kişilere göre, HIV (+) kişilerde daha az olmaktadır. HIV (+) kişilerde 5 mm^3 PPD deri testi cevabı olduğunda profilaksi önerilmektedir. Bu değişikliğe rağmen immün supresyonun artışı ile yüksek yabancı pozitiflik oluşma oranı mevcuttur. CD4-T lenfosit sayıları $400/\text{mm}^3$ altında olan bireylerde PPD testinin duyarlılığında azalma olduğu bildirilmiştir (33). PPD (+) cevabındaki azalma ile CD4 T lenfosit sayısındaki azalma arasında lineer bir ilişki vardır. Hatta immün yetmezliğin iyice arttığı, CD4 lenfosit sayılarının $100/\text{mm}^3$ altına indiği durumda pekçok HIV enfekte hasta anejrik olacaktır. Bu nedenlerle CD4 sayıları ciddi derecede azalan HIV ile enfekte kişilerde herhangi bir PPD yanıtını TB enfeksiyonu kanıtı olarak almak mantıklı görülmektedir. Graham intravenöz ilaç kullanıcılarında yaptığı bir çalışmada HIV (+) hastalardaki PPD(+)ılığı oranı, seronegatiflere ancak PPD (+)lık sınırı 2 mm alındığında yaklaşmaktadır.

Afrika'da İV ilaç kullanıcılarında yapılan çalışmalar kuvvetle düşündürmektedir ki; HIV(+) ve ilaca hassas bir TB basili ile enfekte bir kişi yeterince INH profilaksi alırsa TB reaktivasyonu riski hemen hemen tamamıyla ortadan kalkar.

PPD deri testine (+) yanıt veren ya da geçmişte PPD (+)ılığı öyküsü olan her HIV (+) hasta, eğer daha önceden profilaksi almamışsa 12 ay süre ile INH verilmelidir. Buna ek olarak içinden geldiği toplumlarda TB enfeksiyonu prevalansı yüksek olan [PPD(+)ılığı prevalansı > % 10], yüksek riskli anejrik hastalarda INH profilaksi başlanmalıdır.

Çok ilaca dirençli TB'a maruziyetten sonra PPD pozitifliği olmuş HIV (+) kişiler, ya da HIV (+) PPD deri testine cevabı anejrik olup da çok ilaca dirençli TB vakaları ile önemli teması olmuş kişilerde de maruz kaldıkları basilin duyarlılık-direnç testine dayanan profilaksi uygulanmalıdır. Bu tür hastalarda ampirik koruyucu tedavi olarak Pyrazinamid ve bir kinolon antibiyotik verilebilir. Çok ilaca dirençli TB vakalarına maruz kalan kişilerin koruyucu tedavisinin bir uzman tarafından yönlendirilmesi çok önemli bir prensiptir.

Anejrik olan İv ilaç kullanıcıları, hapisane mahkumları, yüksek prevalanslı ülkelerden gelen göçmenler, ekonomik durumu bozuk yeterli tıbbi bakım alamayan kişiler, evsizler, huzurevi sakinleri, HIV ile enfekte anejrik kişiler (HIV(+)) sağlıklı kişiler de önemli TB maruziyeti olduğunda (immün yeterli kişilerde PPD değişikliği yapacak kadar) uygun profilaksi verilmelidir.

Her ne kadar BCG'nin güvenliği ve etkinliği ile ilgili bir takım kaygılar varsa da son veriler, total komplikasyon (ülserasyon, lenfadenit)ların insidansı açısından HIV ile enfekte ve enfekte olmayan bebekler arasında fark olmadığını göstermiştir. DSÖ ve TB'a ve Akciğer hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease=IUATLD) HIV enfeksiyonu prevalansı yüksek olan az gelişmiş ülkelerde BCG uygulanmasını önermektedir, fakat semptomatik HIV ile enfekte kişilerde aşının verilmemesi gerektiğini belirtmektedir (5).

KAYNAKLAR

1. Curran JW et al. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. *Science* 1988; 239:610.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868.
3. John BB Jr. Tuberculosis. In: Peter FB, Hanh QL, and Paul TD, eds. Tuberculosis in patients with HIV infection. The Medical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 77(6): 1369-90.
4. Narain JP, Raviglon VC, Kochi A. HIV-associate tuberculosis in developing countries. *Epidemiology and Strategies for prevention WHO/TB* 1992; 164:1-23.
5. John FM and Jay AN. Textbook of Respiratory Medicine. In: John DS and John FM, eds. 2nd ed. Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 86:2333-67.
6. Chaisson RE, Shitkin G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159:96-9.
7. Centers for Disease Control: HIV/AIDS Surveillance Report us Public Health Service 1993; 5:1-19.
8. De Cock KM, Soro B, Cauhaly IM et al. Tuberculosis and HIV infection in Sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992; 268:1581-7.
9. Onorato IM, McCray E, Field Services Branch: Prevalence of human immunodeficiency virus infection among patients attending tuberculosis clinics in the United States. *J Infect Dis* 1992; 165:87-92.
10. Pitcherik AE, Burrd Suarez M et al. Human T-cell Lymphotropic Virus III (HTLV-III) Seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:875-7.
11. Centers for Disease Control: Tuberculosis-morbidity-United States 1991. *MMWR* 1992; 41(RR-11):1-71.
12. Raider HL, Cauthen GM, Kelly GD et al. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989; 262:385-9.

13. Barnes PT, Bloch AB, Davidson PT et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;424:1645-50.
14. Nunn PP, McAdam. Mycobacterial infections and AIDS. *Br Med Bull* 1988; 44(3):801-13.
15. Saltzman BR, Motly MR, Friedlend CG et al. Mycobacterium Tuberculosis bacteriemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1986; 256:390-1.
16. Sathe SS, Reichman LB. Mycobacterial disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinics in Chest Medicine* 1989; 10(3):445-63.
17. David MM, Robert FM. Recent developments in the management of the pulmonary complications of HIV disease. *AIDS and the lung. Update* 1992, 2. *Thorax* 1992; 47:381 -90.
18. Pitchenik A; Burr J, Laufer M et al. Out breaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336:440-1.
19. Beck-Saque C, Dooley S, Hutton M et al. Hospital outbreak of multi-drug resistant mycobacterium tuberculosis infections. *JAMA* 1992; 268:1280-6.
20. Pearson M, Jereb J, Frieder T et al. Nasocomlal transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992; 117:191-6.
21. Centers for Disease Control. National action plan to combat multi drug-resistant tuberculosis 1992.
22. Fischl M, Daikos G, Uttamchandani R et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug resistant bacill. *Ann Intern Med* 1992; 117:184-90.
23. Smal PM, Shater RW, Hopewell PC et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328:1137-44.
24. Hopewell P. Tuberculosis and human immunodeficiency virus Infection. *Semin Respir Infect* 1989; 4:111-2.
25. Milton DR. Update: Pulmonary Diseases and Disorders. In: Alfred PF, ed. *The Resurgence of Tuberculous and Nontuberculous Mycobacteria*. New York: McGraw-Hill Inc, 1992; 21:287-97.
26. Michael EK. Tuberculosis: Syndromes. In: Richard AB and Kenneth MM, eds. 3rd ed. *Manual of Clinical. Problems in Pulmonary medicine*. Boston: Little,Brown and Company, 1992:152-7.
27. Jacobson M, Hopewell P, Yajko D et al. Natural history of disseminated mycobacterium avium complex infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991; 164:994-8.
28. Horsburgh C. Mycobacterium avium complex infection In the acquired Immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1332-8.
29. Chaisson R, Moore R, Richman D et al. Incidence and natural history of Mycobacterium avium-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:285-9.
30. Colebunders R, Ryder R, Nylambi N et al. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1989; 135:1082-5.
31. Barbe T, Craven D, McCabe W. Bacteremia due to Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. A report of 9 cases and a review of the literature. *Medicine* 1990; 69:375-83,
32. Small PM, Schecter GF, Goodman PC et al. Treatment of tuberculosis In patients with advanced human Immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:289-94.
33. Markowitz N, Reichman L, Kuale P et al. Mycobacterium tuberculosis (TB) In HIV+/HIV- Homo/Bisexual men (HB), intravenous drug users (IVDU) and women with heterosexually acquired HIV (HF) (abstract). Seventh International Conference on AIDS, Florence 1981.