

Tüberküloz Dışı Mikobakteriyel Enfeksiyonlar

Neslihan Çelik*, A.Fusun Öner Eyüboğlu*

ÖZET

AIDS'li ve immunsupresif hastalarda mikobakterium tüberkülozis complex dışındaki mikobakteri suşlarına bağlı gelişen enfeksiyon prevalansında belirgin artış olduğu bilinmektedir. Klinik seyri tüberküloza benzer olmasına karşın tüberküloz dışı mikobakterilerin (TDM) tedavisi farklılık göstermektedir. Bu derlemede TDM'in tanı ve tedavisindeki yeni yaklaşımların literatür bilgisi eşliğinde yeniden gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz Dışı Mikobakteriler

SUMMARY

Non T uberculous Mycobacterial Infections

The prevalance of mycobacterium infections other than mycobacterium tuberculosis complex has been increased significantly in HIV infected and immunsupresive patients. Although the clinical progress is similar to tuberculosis infection, treatment strategies are different in non tuberculous mycobacterial (NTM) infections. Recent advances in diagnostic methods and treatment regimens for disease caused by NTM are discussed in this review in the light of literature survey.

Key Words: Non Tuberculous Mycobacteria

GİRİŞ

Mycobacterium tuberculosis (MTB) ve Mycobacterium Lepra mikobakteri ailesinde en sık hastalık yapan ajanlar olarak bilinmektedir. İlk olarak Robert Koch'un Tüberküloz (TB) basilini keşfinden sonr amikobakterium ailesiyle ilgili araştırmalar yoğunlaşmıştır. 1950'lere kadar MTB dışındaki mikobakterilerin geçici kolonizasyon yapıcı özellik taşıdıklarına inanılırken, 1950'lerden sonra MTB ve M.lepra dışındaki mikobakterilerin özellikle immunsuprese hastalarda sık görülen granümatöz enfeksiyonlardan sorumlu oldukları görülmüştür (1,2). MTB ve M.lepra dışındaki mikobakteriler daha önceleri "sınıflandırılmamış", "anonim", "atipik mikobakteriler" olarak isimlendirilirken, son zamanlarda "tüberküloz dışı mikobakteriler" (TDM) olarak adlandırılmaktadırlar.

Bu derlemede mikobakterilerin genel mikrobiyolojik özellikleri, sınıflandırılması, epidemiyoloji ve patogenezinin yanısıra, en sık hastalık yapan ve immün yetmezlik hastalarda görülen, genellikle akciğer patolojileriyle karakterize TDM'lerin kliniği ve tedavi prensiplerinin tartışılması amaçlanmaktadır.

MİKROBİYOLOJİ

İlk klasifikasyon 1950'lerde Timpe ve Runyon tarafından geliştirilmiştir (2). Bu eski sınıflandırma mikobakterilerin büyüme hızına ve pigment üretimine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre TDM'ler dört gruba ayrılmıştır.

Fotokromojenler (grup 1): Yavaş üreyen mikobakteriler (>7 gün), karanlıkta üreme deve tüyü renginde olur, ışıkla karşılaştığında açık limon sarısına döner. M.kansasii, M.marinum, M.asiaticum, M.simiae bu gruba ait mikobakterilerdir.

Stokokromojenler (grup 2): Yavaş üreyen mikobakteriler olup, ışıktan bmağımsız olarak portakal renginde koloniler oluştururlar. *M.scrofulaceum*, *M.suzlgai*, *M.gordonae*, *M.flavescens* bu gruba aittir.

Nonfotokromejenler (grup 3): Yavaş üreyen, ışık reaksiyonu vermeyen, genellikle pigment geliştirmeyen, bazen yaşla pigment oluşturabilen mikobakterilerdir. *M.avium*, *M.intracelulare*, *M.malmoense*, *M.haemophilum*, *M.gastri*, *M.taerrae complex*, *M.triviale* bu gruba aittir.

Hızlı üreyenler (grup 4): 7 günden kısa sürede ürerler ve her türlü pigment formu oluşabilir. *M.fortuitum*, *M.peregrinum*, *M.chelonae*, *M.abcessus* ve hiçbir zaman patojen olmayan *M.simegmetasi* ve *M.vaccae* bu gruba aittir (2,4).

Günümüzde TDM sınıflandırması ise mikobakterilerin öncelikle tutmaya eğilimli oldukları organ bazında yapılmaktadır. Buna göre; akciğer tutulumundan en sık *M.avium complex* (MAC), *M. Kansasii* nadiren ise *M. Abcessus*, *M.fortuitum*, *M. Xenopi* ve *M. Malmoense*, *M.celatum*, *M. Asiaticum* sorumludur. Akciğer dışında ise; çocuklarda görülen lenf nodu tutulumundan MAC, *M. Scrofulaceum* ve *M. Malmoense*; deri tutulumundan genellikle *M. Marinum*, *M. Ulcerans* ve hızlı üreyen mikobakteriler; kemik eklem tutulumundan ise *M. Fortuitum*, *M.abcessus*, *M.chelonae* ve *Mk.kansaii* sorumlu bulunmuştur (3,5). Solid organ trnasplantasyonu, kronik kortikosteroid kullanımı, kollagen vasküler hastalık, lösemi, lenfoma gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda sık görülen yaygın TDM infeksiyonlarında ise patojen suşlar MAC, *M. Kansasii*, *M. Chelonae* ve *M. Haemophilium*'dur (6-11). Bunun dışında TDM'in, nadir olarak prostetik kalp kapak enfeksiyonları ve genitoüriner infeksiyonlara da neden olduğu bildirilmektedir (12-14).

TANI

Bütün mikobakteriler karakteristik olarak asit ortama dirençli özellik taşırlar. Karbolfuksin veya auramine, rhodamine ile boyandıktan sonra asidifiye alkol ile dekolonize olmazlar. Birçok laboratuarda florokrom boyası ile duramine-0 veya auramine-rhodamine ile boyama yapılır ve floresan mikroskop ile incelenirler. Işık mikroskopunda 100'lük büyütmede mikobakteriler 2-4m uzunluğunda ve 0.2-0.5m genişliğinde bantlar şeklinde görülebilir. Direkt mikroskopinin duyarlılığı göreceli olarak düşük olduğundan, bakteri izolasyonunda kültür şarttır. Vücutta steril olarak bulunan ortamlardan (kan, beyin omurilik sıvısı, seröz sıvılar) alınan örnekler doğrudan, balgam püy gibi steril olmayan örnekler ise dekontamine edildikten sonra kültür ortamına ekilirler (3,15).

Örnekler bir veya daha fazla (Löwenstein Jensen veya Middle brook 7H Media) ve sıvı ortama (Becton Diskinson Diagnostic Systems (BACTEC) 12B veya Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) ekilmelidir. Katı ortamda bakterilerin gelişmesi için 2-4 hafta, sıvı ortamda ise 10-14 gün gerekmektedir. Sıvı kültür ortamı % 100 duyarlı değildir, katı ortamın yerine geçmemekte fakat sonucu desteklemektedir. Geleneksel metod, katı ortamda üreyen mikobakterilerin büyüme özellikleri ve biyokimyasal testler ile ayrılmasına dayanmaktadır. Bu metodların sonuçlanması haftalar gerektirdiğinden, yerini daha hızlı tekniklere bırakmıştır. Bu teknikler, spesifik nükleik asit problemleri kullanarak ARB(+) balgamlarda mikolik asid paternini izole etme yoluyla, saatler içinde sonuç verme özelliğindedir. Genprobe, kemiluminescent tek zincirli DNA problemleri, MTB, *M.avium*, *M.intracelulare*, *M.kansasi* ve *M.gordonae*'nin tek zincir RNA problemlerini tamamlayarak sonuç verirler. İki saat içinde sonuç vermesi, özgüllük ve duyarlılığının yüksek olması bu tekniğin avantajı iken, sayılı mikobakterilere özgün olması ve maliyetinin yüksek oluşu ise dezavantajı olarak gösterilmektedir. DNA problemleri kullanılarak mikobakteri identifikasyonu, öncelikle kültür pozitifliği gerektirdiğinden en kısa 3 hafta içinde sonuçlanmaktadır. PCR ve transkripsiyon aracılığı amplifikasyon yöntemleri ile de spesifik mikobakteriler saatler içinde tanımlanabilmektedir. Bu teknikte ARB(+) balgam örnekleri için spesifik rNA ya da DNA'lar kullanılmaktadır (3,15,16).

Duyarlılık testi

Geleneksel metodlar MTB içindir ve direkt olarak TDM'ler için uygulanamaz. En sık kullanılan ve karşılaştırmalı metod olarak adlandırılan yöntemde, belirli konsantrasyonda ilaç bulunan ortamdaki büyüme ile ilaç yokluğundaki büyüme karşılaştırılmaktadır. İlaç bulunan ortamda, bulunmayan

ortamdakinin % 1'ine varan üreme ilaç için direnci gösterir. Sıvı ortam (BACTEC) bu prosedür için modifiye edilir. Duyarlılık testi, hızlı üreyen mikobakteriler (*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. cheiloneae*) için antitüberküloz ajanlarla yapılamaz. Bu test için kullanılan antibakteriyel ilaçlar, amikasin, doksisiklin, imipenem, klolonlar, sulfonamid, cefoxitin ve klaritromisin, *M. kansasii* için ise sadece rifampindir (3,4,15,16).

EPİDEMİYOLOJİ

TDM'lerin büyük çoğunluğu su ve topraktan izole edilmektedir (17,18). En çok doğal su kaynaklarında bulunurlar ve plazmidli olan suşların aerosolize olup bulaştığı düşünülmektedir (19). Aynı zamanda içme sularında da NTB'ler bulunabilir. Mikobakterilerin göl ve ırmaklarda topraktan suya geçtiğine inanılmaktadır (3,20). *M. avium* kümes hayvanları ve domuzlarda meydana gelen hastalıkların önemli bir nedeni olarak gösterilmektedir. Serolojik ve moleküler çalışmalar insan ve hayvanları (özellikle domuzlar) enfekte eden suşların birbirinden farklı olduğunu göstermektedir (21,22).

Su, *M. marimum*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae* ve *M. Malmoense* için de kaynaktır. Hızlı üreyen mikobakteriler *M. Fortuitum* ve *M. abscessus* topraktan ve doğal su kaynaklarından elde edilebilir ve nozokomial hastalıklarla en çok ilişkisi olan mikobakterilerdir (23).

TDM'lere bağlı enfeksiyonların insidansı ve prevalansı hakkındaki bilgi sınırlıdır. ABD'de yapılmış iki adet istatistiksel çalışma vardır. 1979-1980'lerde 32000 mikobakteri izolasyonunun 1/3'ü TDM olarak saptanmıştır. Bunların % 61 MAC- % 19 *M. fortuitum*, %10 *M. kansasii* ve %10 diğer TDM'lerden oluştuğu görülmüştür (24). Yaşlı, KOAH'lı, pnömokonyozlu, geçirilmiş TB, skolyoz ve pectus excavatumu olan hastalarda TDM prevalansının arttığı gösterilmiştir (25). Pediatrik yaş grubunda TDM lenfadenitlerinin % 81'inde MAC, % 16'sında *M. scrofulaceum* izole edilmiştir (3). 1981-1983 yılları arasında yapılmış ikinci büyük çalışmada ise beyaz olmayan, kadın ve kırsal alanda yaşayanlarda TDM enfeksiyonu daha yüksek oranda tespit edilmiştir (26). Bu iki çalışmanın sonuçlarına dayanarak TDM prevalansı 1.8/105 ve MAC prevalansı 1.1/105 olarak belirlenmiştir. 1993 yılında yapılan ölçümler daha çok AIDS'lileri kapsamaktadır. HIV (+) hastaların TDM için yüksek risk taşıdığı ve bu hasta grubunun en sık *M. avium* (%95'den fazla) ile enfekte olduğu bilinmektedir (27). Yaygın MAC enfeksiyonu ise AIDS'lilerde görülen bakteriyel enfeksiyonların % 20-40'ını kapsamakta olup, % 60 oranında gastrointestinal ya da solunum sistemi kolonizasyonu ile meydana gelmektedir (28,29). CD4+ T lenfosit sayısı 100'den az ise ve hasta MAC profilaksisi almıyorsa her yıl için yaygın *M. avium* enfeksiyonu gelişme riski % 20 olarak bildirilmektedir (30).

Deri testi duyarlılık ölçümleri birçok mikobakteri için farklılık göstermekle birlikte, çeşitli mikobakteriyel antijenlere karşı gelişen çapraz reaksiyonlardan dolayı TDM için deri testi klinik olarak değer taşımamaktadır (31,32).

PATOGENEZ

TDM vücuda gastrointestinal, solunum sistemi ve deriden doğrudan inokülasyonla veya yumuşak doku enfeksiyonları ile girer. Predominant olarak nötrofilik cevap ile seyreden *M. Ulcerans* dışında diğer TDM enfeksiyonlarının histopatolojik bulgularını MTB'den ayırmak güçtür. Mikobakteri vücuda girdikten sonra öncelikle makrofajlar tarafından tutulur. Başlangıçta nötrofiller ortama gelir ve mikobakterilerin birçoğunu öldürürler. Geri kalan mikobakteriler makrofajlar içinde çoğalmaya başlar, hücre duvarları sayesinde fagolizozomal birleşme ile lizise uğramaktan korunurlar. Antijenik ürünler ya da sindirilmeyen mikroorganizmalar Tıp IV hücre aracılığı iimmünitenin meydana geldiği bölgesel lenf noduna ulaşarak burada T helper-1 tipi lenfositleri oluştururlar (33,34). Monosit ve makrofajlar mikobakteriyi fagosite ederken IL-1, IL-6 ve IL-12 ile Tümör Nekroze Edici Faktör Alfa (TNF α) salgılar. Lenfositler ayrıca INF γ , IL-2 ve TNF α salgılayarak makrofajları aktive ederler. NK hücreleri ve CD8 sitolojik lenfositler de makrofajların mikobakterileri öldürmesine yardımcıdır (35). Doğumsal ya da AIDS gibi akkiz immünolojik bozukluğu olan hastalarda T NFA ve INF γ yapımı azaldığından bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmektedir (36).

M.AVIUM COMPLEX (MAC)

MAC- M.avium ve M.intracellulare suşlarının birlikte ifade şeklidir. Nonfotokromojenlerdir ve mikroorganizmalar sıvı ortamda 7-10 gün içinde üreyebilirler (37).

Epidemiyoloji

Çevrede saprofit olarak su, toprak, değişik hayvanlar, kuşlar, yiyeceklerde sık görülür (38). Kemoproflaksi ya da antiretroviral tedavi almayan AIDS'li olgularda MAC enfeksiyonu % 20-40 oranında gelişmektedir (39). HIV(+) olgularda izole edilen MAC'ların % 90'ı M.avium iken, HIV (-) popülasyonda ise % 40 M.intracellulare izole edilmiştir (40,41). MAC duyarlılığını saptamak amacıyla günümüzde M.avium derivesi olan mikrobakteriyel antijen sensitin (MAS) kullanılmaktadır. Diğer mikrobakterilerle çaraz reaksiyon verdiği için duyarlılık amacıyla henüz standardize edilmiş bir test yoktur (42).

Bulaş

Aynı evde kalmak ya da yakın kontakt risk faktörü oluşturmamaktadır (43). Bir çalışmada kişiden kişiye geçiş gösterilmiştir. Fakat buradaki geçişin aynı çevresel kaynakların kullanılması sonucu gelişebileceği öne sürülmektedir. Tam olarak gösterilmemekle birlikte insanlarda inhalasyon, aspirasyon veya sindirim yoluyla yayılım olduğu düşünülmektedir. Özellikle HIV (+) olgularda GIS'den yayılım sık görülmektedir (44).

Akciğerde MAC enfeksiyonu

İmmüsuprese olmayan kişilerde MAC sıklıkla akciğerde sınırlı hastalık yapmaktadır. Klinik olarak; anatomik ve fizyolojik değişiklikler arttıkça, ateş, produktif öksürük, kilo kaybı, nadiren hemoptizi veya plöritik göğüs ağrısı görülebilir. Fizik muayenede takipne, rol ya da ronküs bulunabilir. Radyolojik olarak başlangıçta patolojik görünüm gözlenmeyebilir. Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda ise lobar veya multilobar nekrotizan inflamasyon sonucu gelişen kaviter oluşum şeklinde görülebilir. Multinodüler bronşektazik form ise sıklıkla geçirilmiş akciğer hastalığı olmayan kadınlarda görülür. PA grafide sıklıkla sağ üst lobun anterior segmenti ve/veya lingulada multipl pulmoner nodüler infiltrasyon şeklinde görülürken Toraks Bilgisayarlı Tomografide (BT) bronşektazi tespit edilir (45).

Tanı

MAC enfeksiyonu tanısında Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) önerdiği tanı kriterleri şöyle özetlenebilir: 1) Radyolojik kavite varlığında, üreyen basil kesinlikle MTB değilse ve >2 balgam örneğinde ARB (+)liği varsa ve MAC kültür pozitifliği (+++,++++) bulunuyorsa 2) Radyolojik olarak kavite yok ancak >2 balgam ARB (+) ve/veya MAC kültür pozitifliği (+++,++++) varsa, 2 hafta spesifik antitüberküloz kemoterapiye rağmen kültür pozitifliğinin negatifleştirilemediği ve diğer tanılar ekarte edildiği durumda pulmoner MAC enfeksiyonu tanısı konulabilir (46).

Duyarlılık testi

AIDS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, klaritromisin, azitromisin ve rifabutin ile yapılan duyarlılık testlerinin tedavi sonrası mikrobiyolojik ve klinik ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (47).

Tedavi

Makrolidlerden klaritromisin ve azitromisin MAC enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. Bunun yanısıra rifabutin, etambutol (EMB), ciprofloksasin ve amikasin de diğer seçeneklerdir. En az iki ilaç kombinasyonu önerilmektedir (48,49).

ATS kriterlerine göre tedaviye ilişkin önemli noktalar şöyle özetlenebilir:

1. Klaritromisin içeren rejim, makrolid içermeyenden daha etkilidir.

2. Klofazimin klaritromisinin etkisini artırmaz.
3. Rifabutin doz bağımlı olarak klaritromisinin etkisini artırır
4. Klaritromisinin 2x500 mgr/gün'den daha fazla kullanımı artmış, komplikasyon artışına neden olur.
5. Başlangıç tedavisinde klaritromisin azitromisinden daha az etkilidir (3).

Sitokrom P450 3A4 izoenzimini içerir. Klaritromisin 3A4 izoenziminin potent inhibitörüdür. Rifabutin ise 3A4'ün potent indükleyicisidir. Klaritromisin ve rifabutin bir arada kullanıldığında 3A4 üzerinde gelişen kompetitif inhibisyon sonucu rifabutinin kandaki konsantrasyonunu arttırdığından, rifabutine bağlı üveit ve diğer yan etkilerin görülme insidansı da artmaktadır (50,51). Ritonavir ise bazı ilaçların metabolik yolunda CYP3A4 potent inhibitör ya da indüktörüdür. Antiretroviral tedavi alan HIV (+) MAC enfeksiyonlu olgularda ritonavir ve klaritromisin birlikte kullanıldığında klaritromisinin metabolizmasında inhibisyon yaparak ortalama %35-40 maruziyeti artırmaktadır. Fakat böbrek fonksiyonları normal olgularda doz ayarlamasına gerek yoktur. İndinavir ise daha az ve reversibl CYP3A4 potent inhibitörüdür. İndinavir ve klaritromisin etkileşimi ritonavire benzer. Ritonavir rifabutin ile birlikte kullanıldığında ise rifabutinin metabolizmasında yavaşlaması ve yan etki riskinin artması nedeniyle günlük dozu 150 mgr'a düşürülmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda rifampin ve klaritromisin arasındaki etkileşimden ötürü birlikte kullanılmaması önerilmektedir (52). EMB'nin tedavideki yeri tam olarak açıklanamasa da daha önceki bilgilere göre makrolidler ile sinerjistik veya aditif bir etki yapabileceği öne sürülmektedir (3).

Pulmoner MAC enfeksiyonu için önerilen dozlar; başlangıçta klaritromisin (2x500 mgr/gün) veya azitromisin (600 mgr/gün) ve EMB (15 mgr/kg/gün) kombinasyonu; ağır vakalarda, yaygın hastalık da gelişmişse rifabutin (300 mgr/gün), ciprofloksasin (2x500-2x750 mgr/gün), amikasin veya streptomisin'in (15 mgr/kg veya 3/hafta IM) tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Her iki akciğerde tutulumu olan kaviter veya bronşektatik hastalıkta ise üçlü veya beşli tedavinin zorunlu olabileceği bildirilmektedir (3).

Yaygın MAC enfeksiyonu gelişen olgularda da tedavi prensipleri genelde aynıdır. Özellikle AIDS, solid organ trnasplantasyonu ya da maligniteli olgularda sık görülen bu enfeksiyonda azitromisin ilk ilaç olarak seçilirse EMB ikinci ilaç olarak seçilmektedir. Birçok çalışma sonucunda klaritromisin içeren rejimlerin içermeyenlerden üstün olduğu görülmüştür. Kliniğin ağırlığına göre gerekirse ciprofloksasin, rifabutin, amikasin'den herhangi biri üçüncü veya dördüncü ilaç olarak seçilebilmektedir. Her ne kadar azitromisin ve rifabutin kombinasyonu ilacın tek başına kullanılmasından daha aktif bulunsa da, tedaviyi kısıtlayıcı yan etkiler, yüksek maliyet ve rifabutin'den dolayı ilaç etkileşimlerinin sık olması nedeniyle kombine tedavi önerilmemektedir. Klaritromisin ve rifabutin kombinasyonu ise klaritromisinin tek başına kullanılmasından daha efektif bulunmadığı için günümüzde tercih edilmemektedir (50,54). En uygun tedavi süresini kesin olarak belirlemek güçtür. Birçok uzmana göre bu süre en az 18-24 ay, daha ağır tutulumlarda ise daha uzun sürdürülmelidir. Medikal tedavi ile kontrol altına alınmayan hastalarda rezeksiyon cerrahisinin de gündeme getirilmesi gerektiği belirtilmektedir (50,54).

Antiretroviral tedavi alan olgularda eş zamanlı anti MAC tedavisi önerilmektedir. Bu tedavilere ek olarak, ağır olgularda MAC'ın hücre içi çoğalmasını engellemeye yönelik IFNg, TNFa, GM-CSF, IL-12 ile immunmodülatör tedavi de uygulanabilecek seçenekler arasındadır (55).

Proflaksi

MAC için proflaktik tedavi CD4+T lenfosit sayısı 50 hücre/ml daha az olan herkese, infantlara ve çocuklara önerilmektedir. Proflaksi amacıyla klaritromisin 2x500 mgr/gün veya azitromisin 1200 mgr/hafta, bunları alamayan hastalarda ise alternatif olarak rifabutin 300 mgr/gün şeklinde kullanılabileceği belirtilmektedir (48).

M.KANSASİİ

Çevrede saprofit olarak bulunan, musluk suyundan izole edilebilen mikroorganizmalardır. BACTEC ve MGIT kültürleri ile 6 haftada sonuç alınabilir. Semptomlar genellikle subakut veya kroniktir. Öksürük, balgam, hemoptizi, dispne, gece terlemesi, halsizlik, kilo kaybı gibi semptomlardan bir veya daha fazla olabileceği gibi %10-40'ı asemptomatik olabilir (56). Ana özellik, altt ayatan bronşektazi, amfizem, pnömokonyoz, kronik bronşit gibi bir akciğer hastalığının bulunmasıdır (57). Pulmoner, plevral veya kardiyak hastalıklarla birliktelik % 61 oranındadır (58). Erkeklerde 3 kat daha sık görülür. Peptik ülser, gastroduodenal cerrahi ve immün cevabın azaldığı hastalıklar da M. Kansasii infeksiyonu için predispozan patolojilerdir. Semptomlar M.kansasii ile MTB'yi ayırd ettiremez. Hemoptizi %30 oranında görülmekte olup, tüberküloza oranla daha sık rastlanmaktadır. Öykü ve özgeçmiş açısından bu iki enfeksiyon arasında pek çok ortak özellik olduğu saptanmıştır. British Throacic Society'nin yaptığı bir çalışmada balgam kültürlerinde üremesi olan M. Kansasii olgularında direkt yaymada pozitiflik % 60 bulunmuştur. Bunu izleyen diğer çalışmalarda ise bu oran % 48 % 63 olarak bildirilmektedir.

Radyolojik olarak % 88 kaviteleşme vardır. Kavitelelerin yarısı >2 cm'dir. % 48 bilateral, % 46 iki veya üçden fazla kavite birlikte görülür. Olgularda nadiren plevral efüzyon, mediastinal veya hiler lenfadenopati de gelişebilmektedir (59). Ekstrapulmoner olarak lenf nodu, deri veya yumuşak doku, kemik, eklem ve genito-üriner sistem de tutulabilir. Czeech ve arkadaşları ekstrapulmoner hastalıkların % 0.6 oranında olduğunu, Walen ve arkadaşları ise 1982-1994 yılları arasında % 9 oranında ekstrapulmoner enfeksiyon görüldüğünü belirtmektedirler (57,60).

Tedavi

Günümüzde önerilen en uygun tedavi protokolü 9 ay EMB ve irfampin kombinasyonu olup, bu süre 15-24 aya kadar uzatılabilir.

British Throacic Society (BTS)'nin yaptığı 9 aylık bir çalışmada rifampin ve MB ile tedavi edilemeyen tek hasta olmuştur. Daha sonraki 51 aylık takipte ise % 10 oranında relaps görülmüştür. Malnutrisyon, kortikosteroid tedavisi, ciddi bronşektaziler ve radyoterapi ile tedavi edilmiş laringeal karsinom relaps nedeni olarak gösterilmiştir. Tedaviye üçüncü bir ilaç (izoniazid) eklendiğinde ise relaps oranında farklılık gösterilememiştir (3). Tedavi süresini belirlerken kültür negatifliğinin 12 ay devam etmesi esas kabul edilmektedir. Tedaviye cevap alınamayan olgularda etionamid ve/veya streptomisin rejime eklenebilir. Hastalığın mortalitesi % 2-6 arasında değişmektedir (3).

HIZLI ÜREYEN MİKOBAKTERİLER (M.Fortuitum, M.Chelonae, M.Abscessus)

Hızlı üreyen mikobakteriler % 30-78 topraktan izole edilmektedir. Genellikle travmayı takiben topraktan kontaminasyon ile bulaşır. Nozokomial enfeksiyonlarda musluk suyundan bulaş söz konusudur (61). Sporadik nozokomial enfeksiyonlar ise kardiak bypass sonrası görülen sternal yumuşak doku enfeksiyonu, hemodiyaliz ve periton kateterleri ile ilişkili enfeksiyon ve mammoplasti sonrası enfeksiyonlar şeklindedir (62).

Laboratuvar

Hızlı üreyen mikobakteriler (M.fortuitum kompleksini de içeren) 7 günden daha kısa sürede ürer ve gram boyama tipik olup, aside dirençli boyamada ise pigmentasyonun olmaması ve 3 günde aril sülfataz ile pozitif reaksiyon vermeleri bu mikroorganizmanın tipik özellikleridir (63).

HPLC (High Performance Liquid Chromatography) sadece M.mucogenicum'u tanımlayabilir. DNA finger printing yöntemi hızlı üreyen mikobakterileri için tanısal olmayıp, PCR (Polymerase Chain Reaction), PRA (Amplifikasyon ve Restriksiyon Endonükleaz Analiz) yöntemleri ise hızlı üreyen mikobakterilerin bütün suşları için tanısaldır (63,64). Hızlı üreyen mikobakteriler birinci sıra anti TB ilaçlarına karşı duyarlı değildir ve yeni ilaçlar için duyarlılık testine ihtiyaç gösterirler. Duyarlılık testinde bakılan antibakteriyeller; amikasin, sefoksitin, imipenem, sülfonamid veya trimetoprim, sulfametaksazol, klaritromisin, ciprofloksasin ve doksisiklin'dir (3).

Klinik ve Tedavi

En iyi bilinen sendrom, lokalize yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Travma geçiren bölge yumuşak dokusunda 3-6 haftalık inkübasyon sonrası lokalize kızarıklık, şişme ve spontan drenaj gelişmektedir.

Ateş, halsizlik, iştahsızlık nadiren görülebilir. En sık açık kırık sonrası M. Fortuitum osteomyeliti meydana gelebilir. İyi kontrol altında olmayan lösemi ve lenfomalı olgularda ise yaygın deri lezyonları gelişebilmektedir. Genellikle M. Abscessus'un sorumlu olduğu bu deri lezyonları kemik iliği ve kan kültürlerinde üremeye neden olmaktadır. Kronik steroid tedavisi gerektiren hastalıklar sırasında sıklıkla M. Chelonae'ya bağlı deri enfeksiyonları gelişebilir. Kronik pulmoner enfeksiyon yaşlı, sigara içmeyen kadınlarda daha sık görülür. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) yama tarzında bronşektazi ve <5mm nodüller öncelikle MAC için tanımlanmışken, daha sonra % 80'den fazlasında gerçek etkenin M.abscessus olduğu saptanmıştır. M. Abscessus ve M. Fortuitum'un amikasin, imipenem ve klaritromisine, M.chelonae'nın ise tobramisin, klaritromisin ve % 20 oranında doksisisikline duyarlı olduğu gösterilmiştir (65,66).

M.Marinum

Runyon grup 1'e ait olup, tuzlu kaynaklarında, havuzlarda ve balık tanklarında bulunmaktadır. Enfeksiyon genellikle deri ile sınırlıdır. Sadece abrazyona uğramış dokularda patojeniktir ve soliter popülönodüler lezyonlar ile snyder. İnkübasyon süresi 2-6 hafta olup, genellikle ağrısızdır (3). Tenosinovit, osteomyelit, artrit, bursit, karpal tünel sendromuna yol açabilir. Ayırıcı tanıda, diğer atipik mikobakteriler (M.haemophilum, M. Fortuitum, M. Ulcerans) MTB, sporotrichosis, nocardia enfeksiyonu, tularemi, leishmaniyazis, sarkoidozis, deri tümörleri ve yabancı cisim reaksiyonları göz önüne alınmalıdır (3). Tedavi; antitüberküloz tedaviyle birlikte ya da tek başına cerrahi eksizyon veya kriyocerrahidir. M. Marinum enfeksiyonu için en uygun tedavi henüz belirlenmemiştir ve in vitro ilaç duyarlılığı ile in vivo faydalanım aynı olmamaktadır. 1980'lerde yapılan bir çalışmaya göre, amikasin, kanamisin ve tetrasiklin en iyi tedavi rejimi olarak önerilmektedir. Mikroorganizma izoniazid'e dirençli olduğu için tedavide kullanılmazken, tetrasiklin, etambutol, rifampin ve TMP-SX önerilen medikal tedavi seçenekleridir. Ağır enfeksiyonlar için rifampin (600 mgr/gün) ve EMB'un tedavi rejimine eklenmesi önerilmektedir. Uygun ajan seçimi ve tedavi süresi hakkında kontrollü çalışma yoktur. Ancak lezyon kaybolduktan sonra da medikal tedaviye ortalama 3-6 ay devam edilmesi uygun görülmektedir. HIV (+) olgularda ise klaritromisin de tedavide kullanılabilir diğer bir seçenektir (3,68).

M.scrofulaceum

Süt, su ve toprakta bulunur. M. Scrofulaceum lenfadenitinde ayırıcı tanıda MTB, M. Bovis, virüsler (EBV, CMV, kabakulak), derin mantar enfeksiyonları, bruselloz, toxoplazmozis, sarkoidoz, konjenital kistler, lenfoma, lipoma, guatr ve ilaca bağlı hiperplazi gözönünde bulundurulmalıdır (3).

TB lenfadenitten ayırımı genelde zor değildir. 1-5 yaş arasında, tek taraflı lenfadenopati varlığında, normal akciğer grafisi, PPD negatifliği ile birlikte antiTB tedaviye cevap vermeyen olgularda, M. Scrofulaceum lenfadeniti akla gelmelidir (3). Pulmoner tutulum yavaş ilerler, kavitasyon görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı normaldir ve 3 ay tedaviden sonra ARB (+)'liği ve kültür (-)'liği devam etmektedir. Patoloji fibrozis veya kazeöz nekrozi le uyumludur. Ekstrapulmoner tutulum milier tüberkülozu taklit edebilir (3). Renal transplantlı olgularda, prednizon kullanımı sonrası M. Scrofulaceum tanımlanmıştır (69). Tedavide kontrollü veya karşılaştırmalı çalışma yoktur ancak lenf nodunun çıkarılması genellikle başarılı tedavi ile sonuçlanmaktadır (70).

M.bovis

M.bovis, MTB- M. Africanum, M.microti'yi içeren alt gr upta yer alır. M.bovis'in canlı, attenuue zinciri Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısında kullanılır. İnsan enfeksiyonları nadirdir. Keçi sütü veya enfekte insan sütlerinde bulunur. Primer enfeksiyonun reaktivasyonu pastörezi edilmemiş süt veya süt ürünlerinin kullanılması ile meydana gelir. Klinik olarak MTB'den ayırmak güçtür. Primer ve reaktivasyon enfeksiyonları ekstrapulmoner bölgelerde meydana gelir (3). Sindirilen M.bovis tipik olarak; servikal adenit, peritonitle birlikte abdominal tüberküloz; mezenterik adenit; anorektal ve ileoçakel bölgeyi içeren enfeksiyonlara; iki yaşından küçük çocuklarda dissemine enfeksiyona yol

açabilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, apandisit veya kanser gibi hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Literatürde, HIV'lilerde BCG aşısı sonrası gelişen çoklu ilaca dirençli nozokomiyal enfeksiyonlar, lösemili çocuklarda BCG aşılması sonrası menenjit, mesane kanserinde BCG enfeksiyonu sonrası pulmoner M. Bovis enfeksiyonu bildirilen vakalar bulunmaktadır (72).

Tedavi

INAH, riampin, EMB, streptomisin 2 veya 3'lü kombinasyonu ile 9-12 ay arasında yapılır.

DAHA AZ SIKLIKLA GÖRÜLEN TDM

M.Simiae

Yavaş üreyen fotokromojenlerdir. Diğer TDM'lerden farklı olarak niasin ürettiğinden MTB ile karıştırılabilmektedir. M.simiae su ve insan feçesinden izole edilmekte olup, akciğerde kazeöz granülomlar ve kaviteasyon, kronik ilerleyici infiltrasyonlarla karakterizedir. Osteomyelit ve renal tutulum da nadiren bildirilen bu enfeksiyonda MAI'ye etkili tedavi ile başarı sağlanabilmektedir (3,73).

M.genavense

Kuşlardan izole edilebilir, fakat insan enfeksiyonunun kaynağı bulunamamıştır. Genellikle HIV ile infekte hastalardan izole edilir ve ateş, kilo kaybı, diare, anemi gibi bulgularla MAI enfeksiyonunu taklit eder. Enfeksiyon AIDS'lilerde beyinde soliter abseye yol açabilmektedir. Başlangıç tedavisinin klaritromisin içermesi ve MAI'ye etkili diğer ajanlarla kombine edilmesi önerilmektedir (74).

M.malmoense

İlk defa 1977 yılında nonkromojen, yavaş üreyen bir mikobakteri olarak izole edilmiştir. Genellikle altta yatan hastalığı olan erişkinlerde görülmektedir. Ekstrapulmoner tutulum servikal lenfadenopati, tenosinovit şeklinde olabilmektedir. AIDS ve lösemilerde yaygın tutulum deri, gastrointestinal sistem veya lenf nodu tutulumu şeklinde belirtilmiştir. Genellikle EMB, rifampin ve SM'e duyarlı olup, rifabutın, klofazimin, izoniazid ile tedavide başarı elde edilmektedir (75).

M.haemophilum

Nonpigmente ve yavaş üreyen bir mikobakteridir. Bildiren vakaların çoğu organ veya kemik iliği trnasplantasyonu yapılmış, AIDS'li, lenfomalı, immun suprese hastalardır. En sık cilt, ciltaltı veya eklemlerde nodüler, kistik ya da popüler lezyonlar şeklinde görülmektedir. Diğer enfeksiyonlar, septik artrit, osteomyelit, pnömoni, sinüzit ve lenfadenit şeklinde olabilmektedir. Klaritromisin, ciprofloxacın ve rifampin ile tedavi önerilmektedir (76).

M.xenopi

Skotokromojen olup optimal 43oC'de ürer, sıcak su tanklarından ve duşlardan izole edilebilir. Bunun yanında bronkoskopi ilişkili M.xenopi psödoenfeksiyonu da gelişmiş olgular bildirilmiştir. Altta yatan akciğer hastalığı olan erkek ve immünsuprese olmayan hastalarda tipik kaviter pulmoner enfeksiyona yol açarken, nadiren eklemleri ve vertebraları da tutabilmektedir. Tedavide izoniazid, rifampin, EMB veya klaritromisin, pirazinamid ve ciprofloxacın önerilmektedir (77).

M.ulcerans

Yavaş üreyen pigment üretmeyen bir mikobakteri Bairnsdale ülser veya Buruli ülser olarak adlandırılabilen kronik nekrotizan deri enfeksiyonuna yol açmaktadır. Bildirilen vakaların çoğu nehir kenarı veya durgun su kenarlarında yaşayan ve genellikle doku travması sonrası gelişen enfeksiyonlardır. Kinek ısırığı, aşılama veya ateşli silah yaralanması sonrası da meydana

gelebilmektedir. Lezyonlar ağrısız papül veya subkutanöz şişme şeklinde görülebilmektedir. Daha sonra ise satellit ülser veya nodüller gelişebilmektedir. Lezyonların çoğu cerrahi eksizyon gerektirmektedir. Deriden alınan örneklerde ARB (+) olup tedavide dapsone, SM, EMB ve TMP-SX, rifampin, klaritromisin kombinasyonları önerilmektedir. AIDS'lilerde 2 ay INAH, rifampin, EMB tedavisini takiben 5 ay rifampin ve klaritromisin kombinasyonunun kullanıldığı rejimler de başarılı olmuştur (78).

AIDS'li hastalarda TDM enfeksiyonu

Mikobakteriel enfeksiyonlar hakkında detaylı çalışmalar bu mikroorganizmaların özellikle AIDS'li olgularda sık görülmesi nedeniyle hız kazanmıştır. CD4+T lenfosit düzeyi >100 olan hastalarda çok nadir, CD4+T lenfosit düzeyi <50 olan hastalarda ise TDM enfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. CD4 sayısı <50 ise M.avium'un %67 oranında balgam veya gaitada bulunup pulmoner enfeksiyon olmaksızın bir yıl içinde yaygın enfeksiyona yol açtığı bildirilmektedir. HIV'li hastalarda yapılmış prospektif bir çalışmada ise dissemine enfeksiyonların sadece 1/3'ünde balgam ya da gaitada MAC pozitifliği saptanabilmiştir. Bununla birlikte, AIDS'lilerde akciğer tüberkülozu çok sık görüldüğünden, ARB (+)'liği varlığında ilk olarak MTB akla getirilmesi gerektiği belirtilmektedir. En çok görülen semptomlar ateş (%90), gece terlemesi, kilo kaybı, diare ve abdominal ağrıdır. Profeksi almayan AIDS'li olgularda MAC enfeksiyonu meydana gelme riski % 40'dır. Tanı kan, kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf nodu gibi steril ortamlardan alınan kültürler ile konur (3,79).

Fizik muayenede ilerlemiş HIV'e bağlı semptomların yanında, abdominal veya retroperitoneal adenopati ve hepatosplenomegali bulunabilmektedir. Anemi en sık görülen patolojik laboratuvar bulgusudur (Hct<%25). Alkalen fosfataz hastaların 1/3'ünde yüksek olabilir ve M.avium'a bağlı karaciğer tutulumuna işaret etmektedir. Anemi ve yüksek alkalen fosfataz düzeyleri ile pozitif kan kültürleri arasında belirgin ilişki bulunmuştur. Dissemine MAC enfeksiyonuna sahip olan hastaların sadece % 8'inde akciğer tutulumu saptanmakla birlikte, hiler lenf nodlarının bronş içine ilerlemesi sonucu gelişmiş endobronşial kitle lezyonlarına da rastlanmaktadır (79).

M.kansasii AIDS'lilerde iki tip enfeksiyon oluşturur; TDM dissemine enfeksiyonlarının % 2.9'unu oluşturan yaygın hastalık ya da akciğer enfeksiyonu şeklindedir. CD4 sayıları <200 ve radyolojik görünüm daha çok üst lob tutulumu ile giden diffüz retikülodüler infiltrat şeklindedir. Bazı hastalarda endobronşial M.kansasii enfeksiyonu ve ekstrapulmoner enfeksiyon da tespit edilmiştir (80).

HIV'li hastalarda yapılmış prospektif bir çalışmada M.haemophilium'un renal transplantlılarda deri lezyonu, subkutanöz abseler, lenfadenit, yumuşak doku, kemik ve eklem tutulumuna yol açarken, AIDS'lilerde yaygın hastalığa da yol açtığı tespit edilmiştir. M. Fortuitum, M.marinum, M.simiae, M.scrofulaceum, M.celatum, M.malmoense de yaygın hastalık yapabilen diğer mikobakterilerdir (28,3). Sonuç olarak, doğada çok yaygın olarak bulunan atipik mikobakteriler organizmada direnç düşüklükleri gelişmesi halinde, ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler. Tüberküloz epidemisi olan bölgelerde, incelenen örneklerde ARB(+)'liği varsa, hastalar öncelikle tüberküloz yönünden dikkatle değerlendirilmelidir. Ancak AIDS başta olmak üzere, bağışıklığı baskılanmış olgularda tüberküloz ekarte edildiğinde, atipik mikobakteriyel enfeksiyonların varlığı titizlikle araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Buhler V, Pollak A. Human infection with atypical acidfast organisms: Report of two cases with pathologic findings. Am J Clin Pathol 1954; 23: 363-74.
2. Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acidfast bacteria to human disease: A preliminary report. J Lab Clin Med 1954; 44: 202-9.
3. Schlossberg D. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. Fourth Edition. 1999; 341-405.
4. Rومان MD, MacGregor RR. Tuberculosis. 1995; 35-53.
5. Kelly P, Karlson A, Weed L, et al. Infection of synovial tissues by mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis. J Bone Joint Surg (Am) 1967; 49: 1521-30.
6. Patel R, Roberts G, Keating M, et al. Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart, and liver transplant recipients. Clin Infect Dis 1994; 19: 263-73.
7. Horsburgh CR Jr, Mason UG, Farhi DC, Iseman MD. Disseminated infection with Mycobacterium avium-intracellulare. Medicine 1985; 64: 36-48.
8. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: Report of five cases and review of the literature. Rev Infect Dis 1983; 5: 216-26.
9. Wolinsky E. State of the Art: Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 107-59.

10. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, et al. Disseminated infection with rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 643-71.
11. Kiehn TE, White M. *Mycobacterium heamophilum*: an emerging pathogen. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 925-31.
12. Repath F, Seabury J, Sanders C, et al. Prosthetic valve endocarditis due to *Mycobacterium chelonae*. *South Med J* 1976; 69: 1244-6.
13. Schlossberg D, Aaron T. Aortitis caused by *Mycobacterium fortuitum*. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1010-11.
14. Clark R, Cardona L, Valaines G, et al. Genitourinary infections caused by mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercd* 1989; 70: 297-300.
15. Good RC, Silcox Kilburn JO, et al. Identification and drug susceptibility test results from mycobacterial spp. *Clin Microbiol Newsletter* 1985; 7: 133.
16. Alfred P. Fishman: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Third Edition. 1998; 2513-21.
17. Collins CH, Grange JM, Yates MD. Mycobacteria in water. *J Appl Bacteriol* 1984; 57: 193-211.
18. Reznikov M, Leggo JH, Dawson DJ. Investigation by seroagglutination of strains of the *Mycobacterium intracellulare*-, *scrofulaceum* group from house dusts to sputum in southeastern Queensland. *Am Rev Respir Dis* 1974; 104: 951.
19. Meissner PS, Falkinham JO. Plasmid DNA profiles as epidemiologic markers for clinical and environmental isolates of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum*. *J infect Dis* 1986; 153: 325-31.
20. von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, et al. Persistent colonization of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet* 1994; 343: 1137-41.
21. Ahrens P, Giese S, Klausen J, Inglimis NF. Two markers, IS901-IS902 and p40 identified by PCR and by using monoclonal antibodies in *Mycobacterium avium* strains. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 10459-53.
22. Guerrero C, Bernasconi C, Burki D, et al. A novel insertion element from *Mycobacterium avium*, IS1245, is a specific target for analysis of strain relatedness. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 304-7.
23. Collins CH, Grange JM, Nroble WC, Yates MD. *Mycobacterium marinum* infections in man. *J Hyg (Camb)* 1985; 94: 135-49.
24. Good RC, Snider DE. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. *J Infect Dis* 1982; 146: 829-33.
25. Iseman MD, Buschman D, Ackerson L. *Pectus excavatum* and scoliosis: Throacic anomalies associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 914-6.
26. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1007-14.
27. Horsburgh CR Jr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 4-7.
28. Hawkins CC, Gold JWM, Whimbey E, et al. *Mycobacterium avium*-complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 184-8.
29. Hoover DR, Graham NMH, Bacellar H, et al. An epidemiologic analysis of *Mycobacterium avium* complex disease in homosexual men infected with human immunodeficiency virus type. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1250-8.
30. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-*intracellulare* complex in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1995; 165: 1082-5.
31. Huebner R, Schein M, Cauthen G, et al. Evaluation of the clinical usefulness of mycobacterial skin test antigens in adults with pulmonary mycobacteriuses. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1160-6.
32. von Reyn C, Green P, McCormick D, et al. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin and purified protein derivative: An open study of patients with MAC infection or tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 15-20.
33. Corpe RF, Stergus I. Is histopathology of chromogenic mycobacterial infection distinguishable from that caused by *M. Tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87: 289-91.
34. Harshen K, Gangadharam P. In vivo depletion of natural killer cell activity leads to enhanced multiplication of *Mycobacterium avium* complex in mice. *Infect Immun* 1991; 59: 2818-22.
35. Collins F, Watson S. Immune responses to atypical mycobacterial lung infections. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 981-9.
36. Golomb H, Hanauer S. Infectious complications associated with hairy cell leukemia. *J Infect Dis* 1981; 143: 639-43.
37. Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LEM. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 266-310.
38. Horsburgh CR Jr. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. In: *Mycobacterium Avium Complex Infection* Kervick JA, Benson CA (Eds). Marcel Dekker Inc: New York 1996.
39. Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: Epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S218-S222.
40. Guthertz LS, Damsker B, Bottone EJ, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. *J Infect Dis* 1989; 160: 1037-41.
41. Horsburgh CR Jr, Cohn DL, Roberts RB, et al. *Mycobacterium avium* – M. *Intracellulare* isolates from patients with or without acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 955-7.
42. von Reyn CF, Barber TW, Arbeit RD, et al. Evidence of previous infection with *Mycobacterium avium* – *Mycobacterium intracellulare* complex among healthy subjects: An international study of dominant mycobacterial skin test reactions. *J Infect Dis* 1993; 168: 1553-8.
43. Horsburgh CR Jr, Chin DP, Yajko DM, et al. Environmental risk factors for acquisition of *Mycobacterium avium* complex in persons with human immunodeficiency virus infection. *J infect Dis* 1994; 170: 362-7.
44. Fry KL, Meissner PS, Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria: VI. Identification and use of epidemiologic markers for studies of *Mycobacterium avium*, M. *Intracellulare*, and M. *Scrofulaceum*. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 39-43.
45. Iseman MD. Pulmonary diseases due to *Mycobacterium avium* complex. In: *Korvick JA, Benson CA, eds. Mycobacterium avium-Complex Infection: Progress in Research and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1996, pp 45-77.
46. American Throacic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940-53.
47. Shafran SD, Talbot JA, Chomyc S, et al. Does in vitro susceptibility to rifabutin (RBT) and ethambutol (EMB) predict bacteriologic outcome of MAC bacteremia treated with clarithromycin (CLA), EMB, and RTB. (Abstract No. 650). In *Absztracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Washington DC. Foundation for Retrovirology and Human Health, 1997, p184.
48. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morby Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1-47.
49. Korvick JA, Benson CA. Advances in the treatment and prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex in individuals infected with human immunodeficiency virus. In: *Korvick JA, Benson CA, eds. Mycobacterium Avium Complex Infection: Progress in Research and Treatment*. New York Marcel Dekker 1996, pp 241-62.
50. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium*-M. *Intracellulare* infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 747-50.
51. Fuller JD, Stanfield LED, Craven DE. Rifabutin prophylaxis and uveitis (Letter). *N Engl J Med* 1994; 330: 1315-16.
52. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, et al. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*

1996; 23: 685-93.

53. Griffith DE, Wallace RJ, Jr. Treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex lung disease in non-acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients in the era of the newer macrolides and rifabutin. *Am J Med* 1997; 102(5C): 1108-12.
54. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in HIV negative patients. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 983-9.
55. Bermudez LE, Martinelli J, Petrofsky M, et al. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the effects of antibiotics against *Mycobacterium avium* complex infection in the beige mouse model. *J Infect Dis* 1994; 169: 175-80.
56. Evans SA, Colville A, Evans AJ, et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: Comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51: 1248.
57. Kaustova J, Chmelik M, Ettlova D, et al. Disease due to *Mycobacterium kansasii* in Czech Republic 1984-89. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 205-9.
58. Research Committee, British Throacic Society. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: A prospective study of the result of 9 month' treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994; 49: 442-5.
59. Evans AJ, Crisp AJ, Hubbard R B, et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: Comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51: 1243-7.
60. Lamden K, Watson JM, Knerer G, et al. Opportunist mycobacteria in England and Wales: 1982-1994. *CDR Review* 1996; 6: 147.
61. Ahn CH, Lojell JR, Ahn SS, et al. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1048-50.
62. Wallace RJ, Jr, Swenson JM, Silcox VA, et al. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 657-79.
63. Silcox VA, Good RC, Floyd MM. Identification of clinically significant *Mycobacterium fortuitum* complex isolates. *J Clin Microbiol* 1981; 14: 686-91.X
64. Telenti A, Marchesi F, Balz M, et al. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 175-8.
65. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271-8.
66. Griffith DE, Wallace RJ Jr. Diagnosis and treatment of rapidly growing mycobacterial lung disease. *Pulmonar Crit Care Update* 1993; 8(21).
67. Clark RB, Spector H, Friedman DM, et al. Osteomyelitis and synovitis produced by *Mycobacterium marinum* in a fisherman. *J Clin Microbiol* 1990; 11: 2570-2.
68. Gevaudan MJ, Bollet C, Mallet MN, De Micco PH. Intramacrophagic activity of antibiotic combinations against *Mycobacterium marinum*. *Pathol Biol* 1991; 436-41.
69. Rastogi N, Goh KS, Bryskier A. In vitro activity of roxithromycin against 16 species of typical mycobacteria and effect of pH on its radiometric MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1560-2.
70. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with longterm follow-up. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 954-63.
71. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 1988; 158: 687-92.
72. Weltman AC, Rose DN. The safety of Bacille Calmette-Guérin vaccination in HIV infection and AIDS? *AIDS* 1993; 7: 149-57.
73. Rose HD, Dorff GI, Lauwasser M, et al. Pulmonary and disseminated *Mycobacterium simiae* infection in humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 110-13.
74. Bottger E, Teske A, Kirschner P, et al. Disseminated "*Mycobacterium genavense*" infection with patients with AIDS. *Lancet* 1992; 340: 76-80.
75. Henriques B, Hoffner SE, Petrini B, et al. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: Report of 221 cases. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 596-600.
76. Saubolle MA, Kiehn TE, White MH, et al. *Mycobacterium haemophilum*: Microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 435-47.
77. Jiva TM, Jacoby HM, Weymouth LA, et al. *Mycobacterium xenopi*: Innocent bystander or emerging pathogen? *Clin Infect Dis* 1997; 24: 226-32.
78. Delaporte E, Alfandari S, Piette F. *Mycobacterium ulcerans* associated with infection due to the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1984; 18: 839.
79. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165: 1082-5.
80. Garay S. Nontuberculous mycobacterial infections in HIV patients. *Semin Respir Crit Care Med* 1995; 16: 199-206.