

Akciğerde Tüberküloz Dışı Mikobakteri Hastalığı: 42 Vakanın Retrospektif Analizi

Non-Tuberculous Mycobacterial Lung Diseases: Retrospective Analysis of 42 Cases

Zeki KILIÇASLAN,^a
Tülin KUYUCU,^b
Aylin BABALIK,^b
Gülcihan ÖZKAN,^c
Züleyha KAYA BİNGÖL,^a
Emine Nilgün ORDU,^a
Mualla PARTAL,^d
Kaya KÖKSALAN^e

^aGöğüs Hastalıkları AD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
^bGöğüs Hastalıkları Kliniği, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
^cSüreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^dYedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^eİstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 31.12.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aylin BABALIK
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
aylinbabalik@gmail.com

ÖZET Amaç: Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonları, özellikle AIDS hastalarında ve immünoşüpresif hastalarda olabilir. Bu çalışma, akciğerde TDM enfeksiyonu saptanan 42 hastanın retrospektif olarak incelenmesi amacıyla tasarlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya, 2004-2010 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniklerinde TDM enfeksiyonu tanısı ile izlenen 37'si (%88,1) erkek, toplam 42 hasta [yaş (standart sapma-SS) 46,69 (14,57) yıl] dahil edildi. Tiplendirme Hsp65PCRREA yöntemiyle yapıldı. Tedavi protokolleri, radyolojik ve bakteriyolojik bulgular, eşlik eden hastalıklar ve tedavi sonuçlarına ilişkin veriler tıbbi kayıtlardan, hastalar doğrudan aranarak ve tüberküloz (TB) dispanserlerinin verilerinden elde edildi. **Bulgular:** En sık saptanan TDM tipleri, *Mycobacterium abscessus* (n=14; %33,3), *Mycobacterium avium* (n=9; %21,4) ve *Mycobacterium kansasii* (n=8; %19,0) olarak belirlendi. Toplam 20 (%47,6) hastada eşlik eden hastalık saptandı [11 (%26,2) hastada solunumsal; 9 (%21,4) hastada solunumsal olmayan hastalık]. En sık rastlanan radyolojik bulgular, 27 (%64,3) hastada kavite, 23 (%57,8) hastada segmenter veya subsegmenter homojen opasiteler ve 23 (%57,8) hastada fokal asiner, alveoler, mikronodüler opasitelerdi; olguların 27'sinde (%64,3) tutuluş bilateral idi. Birinci sıra ilaçlara duyarlılık testinin hastaların 30'unda (%71,4), ikinci sıra ilaçlara duyarlılık testinin 16 (%38,1) hastada yapıldığı belirlendi. Hastaların 18'inde (%60) izoniiazit + rifampisin direnci saptandı. Hastaların 26'sında (%61,9) tam iyileşme, 2'sinde (%4,8) tedavi başarısızlığı, 3'ünde (%7,1) ölüm görüldü. Hastaların 5'inde (%11,9) tedavi devam ederken 5'i (%11,9) tedavisiz takip ve 1'i (%2,4) tedavi terki olarak saptandı. **Sonuç:** Akciğerde TDM enfeksiyonu olan hastalarda mikobakteri tiplendirmesinin yapılması, doğru tanı ve uygun tedavi kararının alınması ve ülkemizde doğru epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından önemlidir. Mikobakteri şüphalarında rutin tiplendirme yapılmaması TDM olgularında tanının gecikmesine ve ilaç direncinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. TDM enfeksiyonu saptanan olgularda tedavi kararı ve ilaç seçimi klinik ve bakteriyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz dışı mikobakteriler; tedavi

ABSTRACT Objective: Non-tuberculosis mycobacterium (NTM) infections are particularly common in patients with AIDS and also in immunocompromised patients. The present study was designed to analyse retrospectively 42 cases with non-tuberculous mycobacterial lung infection. **Material and Methods:** A total of 42 patients [mean (standard deviation-SD); age 46.69 (14.57) years, 37 (88.1%) males] diagnosed with NTM lung infection were included in this retrospective descriptive study, during their follow up at the İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital and Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital clinics, between 2004 and 2010. Identification was performed with Hsp65PCRREA. Data on therapeutic management, radiological and bacteriological findings, co-morbidities and treatment outcomes were obtained from medical records, direct phone calls to patients and tuberculosis dispensaries. **Results:** The most frequently identified NTM types were *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium kansasii* [n=14 (33.3%), 9 (21.4%) and 8 (19.0%), respectively]. Co-morbidities were identified in 20 (47.6%) [respiratory in 11 (26.2%) and non-respiratory in 9 (21.4%)] patients. Chest x-ray revealed cavity in 27 (63.4%), segmental or subsegmental homogenous opacities in 23 (57.8%) and focal acinar, alveolar, micronodular opacities in 23 (57.8%) patients; 27 (64.3%) cases had bilateral involvement. Drug sensitivity testing for first-line drugs performed in 30 (71.4%) patients revealed isoniazide+rifampicin resistance in 18 (60.0%) patients, while drug sensitivity testing for second-line drugs was performed in 16 (38.1%) patients. Treatment outcome was cure in 26 (61.9%) patients, treatment failure in 2 (4.8%), death in 3 (7.1%), ongoing treatment in 5 (11.9%) and follow-up without treatment in 5 (11.9%) patients, while 1 (2.4%) patient stopped treatment. **Conclusion:** Identification of the mycobacterium type in patients with pulmonary TDM infection is essential for correct diagnosis and best treatment planning in addition to obtaining real-life epidemiologic data in Turkey. Lack of identification of the mycobacterium delays the diagnosis and causes resistance development in TDM patients. In patients with TDM infection, treatment should be planned based on both clinical and bacteriological findings.

Key Words: Nontuberculous mycobacteria; therapy

doi: 10.5336/medsci.2012-32048

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(3):854-67

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) doğada ve çevrede yaygın olarak bulunan ve büyük çoğunluğu su ve topraktan izole edilen mikroorganizmalar olup, çoğu türü özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı patojen olabilmekte ve tipik olarak deri/yumuşak doku lezyonları, pulmoner enfeksiyonlar, lenfadenit ve yaygın enfeksiyonlar ile kendini gösteren hastalıklara yol açabilmektedir.¹⁻³ Pulmoner hastalık sıklıkla kronik özellikte olup, ileri yaştaki kadınlarda ya da zeminde bir akciğer hastalığı olanlarda gelişir.⁴⁻⁷ Yaygın TDM enfeksiyonları birincil olarak AIDS ve diğer şiddetli immünsüpresyon tipleri ile ilişkilidir.⁸ Amerikan Toraks Derneği (ATS)'nin 1997 yılına ait raporunda, 50 TDM türünden söz edilirken, 2007 yılında yayınlanan son ATS raporunda 125'den fazla tür tanımlanmaktadır. *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium abscessus* ve *Mycobacterium fortuitum* gibi hızlı üreyen mikobakteriler (HÜM) insanlarda pulmoner enfeksiyonla ilişkili temel türlerdir.^{9,10} Tüm dünyada TDM kaynaklı enfeksiyon/hastalık prevalansında son-yirmi yılda farkedilir bir artış söz konusudur.^{11,12} Bu artışın nedeni olarak, insan immün yetmezlik virüsü ve diğer kazanılmış immün yetmezlik durumlarının prevalansındaki yükseliş, konak ve patojen arasındaki klinikopatolojik ilişkinin daha iyi anlaşılması ve bu mikroorganizmaların potansiyel patojen olarak kabulünün yanı sıra, tespit yöntemlerindeki gelişmeler öne sürülmektedir.¹ Ülkemizde, özellikle kontrol programı kapsamındaki tüberküloz laboratuvarlarında mikobakteri identifikasyonu rutin olarak her şüphe yapılmadığı için, bu hastalar hatalı olarak standart kısa süreli tüberküloz (TB) tedavisi almakta, bu rejime yanıt vermeyince ve/veya anti-tüberküloz ilaçlar için yapılan duyarlılık testlerinde direnç saptanınca çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisine geçilmekte ve TDM tedavisinde aylarca süren bir gecikme yaşanmaktadır. Bu doğrultuda, gerek TDM tespitinin gerekse gerçek hastalığın kontaminasyon/kolonizasyonlardan ayırt edilmesinin doğru ve etkin tedavi için esas teşkil etmesinden hareketle, bu çalışma, akciğerde TDM enfeksiyonu saptanan 42 hastanın, hastalığın klinik önemi açısından retrospektif olarak incelenmesi amacı ile tasarlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya, 2004-2010 yıllarında, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniklerinde TDM enfeksiyonu tanısı ile takip edilen toplam 42 hasta [ortalama (standart sapma; SS) yaş 46,69 (14,57) yıl; 37 (%88,1)'si erkek] dâhil edildi.

İDANTİFİKASYON YÖNTEMLERİ

İdantifikasyon işlemleri, *hsp65* PCR-REA yöntemine göre İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Örnek Hazırlanması/DNA Eldesi: Löwenstein-Jensen'de üremiş kolonilerden bir öze alınarak 1 ml 1×TE (TrisEDTA) tampon çözelti [10 mM Tris, 1 mM EDTA (pH 8)] içinde süspanse edilip 84°C'de 45 dakika inaktive edildi. Eğer üreme sıvı besiyerinde gerçekleşmişse, sıvı besiyerinden 250 µl alınarak 13000×g'de 10 dakika santrifüjlendi; üst sıvı atılıp 1 ml 1×TE tampon çözelti ilave edildi, vortexlendi, 84°C'de 45 dakika ısı ile inaktive edildi. İnaktivasyon sonrası tüpler 13000×g'de 10 dakika santrifüjlendi; üst sıvı atıldı, pellet üzerine 100 µl 1 ml 1×TE ve 100 µl 150-212 nm (Sigma G-1145, St Louis, USA) çapında, asitle yıkanmış cam boncuk ilave edildi. Tüpler Mickle cihazına (Mill Works, Gomshall, United Kingdom) yerleştirilerek 2 dakika çalıştırıldı. Bu şekilde, tüplerin içindeki hücrelerin mekanik olarak parçalanması sağlandı; 13000×g'de 10 dakika santrifüjlenerek üst sıvı yeni bir tüpe alındı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapıncaya kadar -20°C'de bekletildi.

DNA Çoğaltma (PZR): 25 µl PZR karışımı içinde 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8,3), 1,5 mM MgCl₂, %10 gliserol, her bir dNTP (deoxynukleotidtriphosphate)'den 200 µM, her bir primerden 0,5 µM, ve 0,625 U Taq polimeraz (Fermentas Ukrayna) bulunmaktaydı. Toplam 30 PZR döngüsü yapıldı. Döngülerden önce 94°C'de 5 dakika denatürasyon yapıldı. Her bir döngü sırasıyla 95°C'de 30 saniye, 54°C'de 30 saniye, 72°C'de 1 dakika süren

üç adımdan oluşuyordu. Telenti tarafından önerilen TB11(5'-ACCAACGATGGTGTGTCCAT) ve TB12 (5'-CTTGTCGAACCGCATACCCT) primerleri kullanılarak artık "Telenti fragmanı" olarak anılan 441bp'lik PZR ürünü elde edildi.

Restriksiyon Enzim Analizi (REA): Bu amaç için iki enzim kullanıldı. BstEII enzim kesimi için 0,25 µl (5 Ünite) enzim (Fermentas, Ukrayna), 1 µl 5×tampon çözelti (Buffer O, Fermentas, Ukrayna) ve 3,75 µl distile su karışımına 5 µl PZR ürünü ilave edildi; 60°C'de en az bir saat enkübe edildi. HaeIII enzim kesimi için 0,25 µl (5 Ünite) enzim (Fermentas, Ukrayna), 1 µl 5×tampon çözelti (Buffer R, Fermentas, Ukrayna) ve 3,75 µl distile su karışımına 5 µl PZR ürünü ilave edildi; 37°C'de en az bir saat enkübe edildi.

Görüntüleme/Değerlendirme: Bu amaç için %8 Poliakrilamid jeli (PAGE) hazırlandı. Her kuyucuğa 1 µl enzimle kesilmiş PZR ürünü yüklenerek 155V 45 dk. yürütüldü. Değerlendirme için her jelin iki ucuna 2,5 µl 50 bp "ladder marker" (Fermentas Ukrayna) yüklendi. Örneklerin fragman uzunlukları "ladder marker" ile karşılaştırılarak hesaplandı

Olguların bir kısmı, daha önce idantifikasyon yapılmadığından yanlış olarak *M. tuberculosis* tanısı ile tedavi edilirken, tedavi başarısızlığı nedeni ile TDM'den şüphelenilip idantifikasyonu yapılan ve ATS kriterlerine göre TDM hastalığı tanısı alan olgulardır. Olguların diğer bir kısmına baştan TMD hastalığı düşünülüp idantifikasyon yapılmış ve ATS kriterlerine göre tanı konulmuştur. TDM hastalığı kriterlerini yerine getirmesine ve etkili ilaçlar olmasına rağmen bazı olgulara etkinlik ve zarar hesabı yapılarak tedavi başlamama kararı alınmıştır.

Hastalık tanımı, kullanılan ilaçlar, radyolojik ve bakteriyolojik bulgular ve eşlik eden hastalıklara ait veriler tıbbi kayıtlardan elde edilerek incelendi. Tedavi yönetimi ve tedavi sonuçlarına dair veriler, hastaların telefonlarından doğrudan aranması ve tüberküloz dispanserlerinin verilerine ulaşılması yolu ile elde edildi.

DİRENÇ TESTLERİ

Baştan mikobakteri idantifikasyonu yapılamayan bazı TDM şüpheli tüberküloz zannedilerek *M. tuberculosis* için standardize edilmiş Löwenstein-

Jensen (LJ)'de modifiye proporsiyon yöntemine tabi tutuldu.

Dirençli bulunanlara idantifikasyon testi yapılarak TDM saptananlar hızlı ve yavaş üremelerine göre iki farklı direnç testine tabi tutuldu.

Hızlı üreyenler için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK), Mueller-Hinton mikro buyyon dilüsyon yöntemi kullanılarak 9 antibiyotik için (amikasin, sefoksitin, siprofloksasin, klaritromisin, imipenem, trimetoprim-sulfametoksazol, tobramis, tigesiklin, doksisisiklin), yavaş üreyenler için radyometrik MİK belirleme yöntemiyle 7 antibiyotik için (rifabutin, etiyonamid, etambutol, streptomisin, klaritromisin, rifampisin, siprofloksasin) duyarlılık testi yapıldı.

BULGULAR

İdantifikasyon tüm hastalarda (n=42) yapıldı; sırası ile *M. abscessus* 14 hastada (%33,3), *M. avium* 9 hastada (%21,4) ve *M. kansasii* 8 hastada (%19,0) olmak üzere en sık saptanan TDM tipleri olarak belirlendi (Tablo 1).

Yirmi hastada (%47,6) eşlik eden hastalık saptandı (Tablo 1); eşlik eden hastalığın 11 (%26,2) olguda solunumsal nitelikte olduğu, 9 (%21,4) olguda ise solunumsal olmadığı belirlendi.

Hastaların radyolojik bulguları değerlendirildiğinde 27 (%64,3) hastada bilateral lezyonlar, 15 (%35,7) hastada ise unilateral lezyonlar saptanırken, kavite 27 (%64,3) hastada, segmenter veya subsegmenter homojen opasiteler 23 (%57,8) hastada ve fokal asiner, alveoler, mikronodüler opasiteler 23 (%57,8) hastada olmak üzere en sık rastlanan göğüs radyografisi bulguları idi. Toplam 22 hastada uygulanan Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) sonuçlarına göre kavite ve segmenter veya subsegmenter homojen opasitelerin, eşit şekilde olguların 17'sinde (%40,5) saptanan en sık bulgular olduğu belirlendi (Tablo 1).

Hastaların birinci sıra tüberküloz ilaçları ile önceki tedavilerinin ortalama (SS) 148,4 (140,3) gün sürdüğü, TDM tedavi süresinin ise ortalama (SS) 14,7 (5,59) ay olduğu tespit edildi.

TABLO 1: Hastaların klinik ve tedaviye ilişkin genel özellikleri (N=42)

		n (%)
TDM tipleri	<i>M. abscessus</i>	14 (33,3)
	MAC	2
	<i>M. avium</i>	9 (21,4)
	<i>M. intracellulare</i>	2
	<i>M. kansasii</i>	8 (19,0)
	<i>M. szulgai</i>	4
	<i>M. fortuitum</i>	3
Eşlik eden hastalık	Solunumsal	11 (26,2)
	Solunumsal olmayan	9 (21,4)
	Toplam	20 (47,6)
Radyolojik tip	Unilateral	15(35,7)
	Bilateral	27 (64,3)
Göğüs radyografisi bulguları	Fokal asiner, alveolar, mikronodüler opasite	16 (38,1)
	Segmenter veya subsegmenter homojen opasite	23 (57,8)
	Kavite	27 (64,3)
	Plevral efüzyon	1
	Toplam	22 (52,4)
HRCT bulguları	Fokal asiner, alveolar, mikronodüler opasiteler	5 (11,9)
	Segmenter veya subsegmenter homojen opasiteler	17 (40,5)
	Kavite	17 (40,5)
	Lenfadenopati	4 (9,5)
	Silindirik veya sakküler/kistik bronşiektazi görünümü	6 (14,3)
	Toplam	22 (52,4)
	Tedavi sonucu	Tam iyileşme
Başarısızlık		2 (4,8)
Ex		3 (7,1)
Tedavi altında		5 (11,9)
Tedavisiz takip		5 (11,9)
Tedaviyi terk		1 (2,4)
Kültür konversiyonu	1. ay	15 (35,8)
	2. ay	8 (19,4)
	3. ay	4 (9,5)
	4. ay	2 (4,8)
Birinci sıra ilaç duyarlılık testi		30 (71,4)
<i>Izoniazid+rifampisin direnci</i>		18 (60)
Hızlı ve yavaş üreyen bakterilere antibiyotik duyarlılık testi		16 (83,1)
<i>M.kansasii</i>		4 (25,0)
MAC, <i>M.avium</i> , <i>M.intracellulare</i>		5 (31,2)
<i>M.abscessus</i>		7 (43,8)

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; MAC: *Mycobacterium avium complex*; TDM: Tüberküloz dışı mikobakteriler.

TDM tedavisinin sonuçları değerlendirildiğinde, 26 (%61,9) hastada tam iyileşme, 2 (%4,8) hastada tedavi başarısızlığı, 3 (%7,1) hastada ölüm olduğu, 5 (%11,9) hastanın tedavisinin devam ettiği, 5 (%11,9) olgunun tedavisiz takip edildiği ve 1 (%2,4) hastanın tedaviyi kestiği saptandı (Tablo 1).

Tedavinin birinci ayında 15 (%35,8) hastada, ikinci ayında ise 8 (%19,4) hastada kültürlerin negatifleştiği tespit edildi (Tablo 1).

M. abscessus Vakaları

M.abscessus saptanan 14 (%33,3) hastadan 1'inde (7,1) süreç ölüm ile sonuçlanırken, 3 (%21,4) hastada tedavisiz takip kararı alındığı, 4 (%28,6) hastanın ise halen tedavi altında olduğu saptandı. Hastaların 7'sinde hızlı üreyen bakteriler için antibiyotik duyarlılık testi yapıldığı belirlendi.

M.avium, *M.intracellulare* ve MAC Vakaları

Toplamda 9 (%21,4) hastada *M. avium*, 2 (%4,8) hastada *M. intracellulare*, 2 (%4,8) hastada ise MAC saptandığı görüldü. Hastaların 5'inde yavaş üreyen bakteriler için antibiyotik duyarlılık testi yapıldığı, 12'sinde (%92,3) klaritromisin, 11'inde (%84,6) rifampisin, 9'unda (%69,2) etambutol, 8'inde (%61,5) amikasin veya streptomisin tedavide yer aldığı belirlendi. Klinik seyirin, hastaların 10'unda (%76,9) tam iyileşme, 1'inde (%7,6) tedavi başarısızlığı, 1'inde (%7,6) ilaçsız takip ve 1'inde (%7,6) ise ölüm ile sonuçlandığı tespit edildi (Tablo 2).

M. kansasii Vakaları

M. kansasii saptanan 8 hastanın 4'ünde yavaş üreyen bakteriler için antibiyotik duyarlılık testi yapıldığı, 5'inin (%62,5) izoniyazit + rifampisin + etambutol ile diğerlerinin ise amikasin, streptomisin, ofloksasin ile tedavi edildiği belirlendi. Hastaların 7'sinde (%87,5) tam iyileşme elde edilirken, 1 (%12,5) hastanın tedavi altında bulunduğu tespit edildi (Tablo 2).

M. szulgai vakaları

M. szulgai saptanan 3 hastanın da izoniyazit+rifampisin+etambutol içeren tedavi aldığı, hastaların 2'sinde (%66,7) tedavinin klaritromisin de içerdiği ve tedavinin 1 (%33,3) hastada tam iyileşme, 1 (%33,3) hastada başarısızlık ve 1 (%33,3) hastada ise terk ile sonuçlandığı belirlendi (Tablo 2).

TABLO 2: Vaka bazında demografik, klinik ve tedaviye ilişkin özellikler.

#	Yaş (yıl) / cinsiyet	TDM tipi	Tedavi	Dirençli	Duyarlı	Eşlik eden hastalık	Kültür konversiyonu	Tedavi süresi	Tedavi sonucu
1	25/K	M. kansasi	Amikasin Klaritromisin Ofloksasin Rifampisin	izoniyazit	Etambutol Rifampisin Streptomisin Klaritromisin Ofloksasin Etiyonomit Kanamisin	Yok	1. ay	12	Tam iyileşme
2	73/E	M. kansasi	izoniyazit Rifampisin Etambutol	Streptomisin	izoniyazit Rifampisin Etambutol		5. ay	8	Tedaviye devam (8. ay)
3	33/E	M kansasi	izoniyazit Rifampisin Etambutol Klaritromisin	izoniyazit Streptomisin	izoniyazit Streptomisin	DM Retinopati Hipertroidi	2. ay	17	Tam iyileşme
4	61/E	M. kansasi	izoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin Klaritromisin	izoniyazit Streptomisin	izoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin Ofloksasin Kanamisin	KOAH Bronşektazi HT	24		Tam iyileşme
5	50/E	M. kansasi	Rifampisin Etambutol Klaritromisin	izoniyazit Streptomisin	izoniyazit Streptomisin		1. ay	15	Tam iyileşme
6	36/E	M. kansasi	izoniyazit Rifampisin Etambutol Klaritromisin	izoniyazit Streptomisin	Rifampisin Etambutol Etiyonomit Rifabutol Kanamisin		1. ay	14	Tam iyileşme
7	31/M	M. kansasi	Rifampisin Etambutol Klaritromisin Siprofloksasin	izoniyazit	Rifampisin Etambutol Siprofloksasin Rifabutol Klaritromisin	Yok	3. ay		Tam iyileşme

TABLO 2: Devamı.

#	Yaş (yıl)/ cinsiyet	TDM tipi	Tedavi	Dirençli	Duyarlı	Eşlik eden hastalık	Kültür konversiyonu	Tedavi süresi	Tedavi sonucu
8	36/M	<i>M. kansasi</i>	izoniyazit Rifampisin Pirazinamid Etambutol			Yok	1.ay		Tam iyileşme
9	29/E	<i>M. szulgai</i>	izoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin		izoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin		2.ay	12	Tam iyileşme
10	35/E	<i>M. szulgai</i>	Rifampisin Etambutol Klaritromisin Ofloksasin	izoniyazit Streptomisin	Rifampisin Etambutol	Yok	2.ay	10	Tedavi başarısız
11	37/M	<i>M. szulgai</i>	izoniyazit Rifampisin Etambutol				1.ay		Tam iyileşme
12	40/M	<i>M. szulgai</i>	izoniyazit Rifampisin Pirazinamid Etambutol Klaritromisin	izoniyazit Rifampisin		Pulmoner emboli	3.ay		Terk
13	46/E	<i>M. avium</i>	Rifampisin Etambutol Streptomisin Klaritromisin	izoniyazit Rifampisin Etambutol Pirazinamid Klaritromisin Ofloksasin Kanamisin		Yok	4. ay	18	Tam iyileşme
14	38/E	<i>M. avium</i>	Rifampisin Etambutol Klaritromisin Siprofloksasin Amikasin			KML	3.ay	24	Tam iyileşme

TABLO 2: Devamı.

#	Yaş (yıl)/ cinsiyet	TDM tipi	Tedavi	Dirençli	Duyarlı	Eşlik eden hastalık	Kültür konversiyonu	Tedavi süresi	Tedavi sonucu
15	48/K	<i>M. avium</i>	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Amikasin Sikloserin	Etambutol Streptomisin Klaritromisin Siprofloksasin Etiyonomit Klofazimin	Rifampisin	Astım Bronşiektazi	1.ay	18	Tam iyileşme
16	42/E	<i>M. avium</i>	Rifampisin Etambutol Streptomisin Klaritromisin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin		Yok	1.ay	24	Tam iyileşme
17	37/E	<i>M. avium</i>	Pirazinamid Klaritromisin Klofazimin Tygacil Augmentin Sikloserin Tanvid	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin Siprofloksasin Etiyonomit Rifabutun Linezolid Klaritromisin	Klofazimin Klaritromisin Rifabutun	Yok	Pozitif	7 ay	ilaçsız takip
18	46/F	<i>M. avium</i>	Rifampisin Etambutol Amikasin Klaritromisin	Siprofloksasin Klofazimin	Streptomisin Etambutol Etiyonomit Klaritromisin Rifabutun	Yok	4. ay	18	Tam iyileşme
19	44/F	<i>M. avium</i>	Klaritromisin Moksifloksasin Amikasin Sikloserin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin		Yok	1.ay	18	Tam iyileşme
20	33/M	<i>M. avium</i>	Rifampisin Etambutol Klaritromisin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol		Yok	2.ay	18	Tam iyileşme

TABLO 2: Devamı.

#	Yaş (yılı)/ cinsiyet	TDM tipi	Tedavi	Dirençli	Duyarlı	Eşlik eden hastalık	Kültür konversiyonu	Tedavi süresi	Tedavi sonucu
21	43/M	<i>M. avium</i>	Rifampisin Etambutol Klaritromisin Amikasin	İzonyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin	Klaritromisin	Yok	2.ay	18	Tam iyileşme
22	73/E	MAC	Rifampisin Etambutol Klaritromisin			İKH Menier KOAH	1.ay	15	Tam iyileşme
23	60/M	MAC	Rifampisin Etambutol Klaritromisin	İzonyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin		KOAH Silikozis	3.ay pozitif		Ex (tedavinin 3. ayında)
24	54/E	<i>M. intracellulare</i>	Streptomisin Rifampisin Klaritromisin, Ofloksasin,	İzonyazit Etambutol	Rifampisin Streptomisin	RA HBV		16	Tam iyileşme
25	42/E	<i>M. intracellulare</i>	Streptomisin Rifampisin Klaritromisin, Ofloksasin	İzonyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin			Pozitif	18	Tedavi başarısız
26	42/E	<i>M. abscessus</i>	Klaritromisin Amikasin Ko-trimoksazol	İmpenem, Sefoksitin, Doksisiklin	Tigesiklin, Amikasin, Tobramisin, Ko-trimoksazol Klaritromisin	Yok	2.ay	18	Tam iyileşme
27	70/K	<i>M. abscessus</i>	Amikasin, Siprofloksasin, Klaritromisin			Prömoni Bronşiektazi	2.ay	7	Tam iyileşme
28	48/E	<i>M. abscessus</i>	Kanama nedeniyle operasyon + postoperatif ex			AS ABY SVA Prömektomi		7	Ex

TABLO 2: Devamı.

#	Yaş (yılı) / cinsiyet	TDM tipi	Tedavi	Dirençli	Duyarlı	Eşlik eden hastalık	Kültür konversiyonu	Tedavi süresi	Tedavi sonucu
29	34/E	<i>M. abscessus</i>	Amikasin Klaritromisin Siprofloksasin	Ko-trimoksazol İmpenem, Doksisisiklin	Tigesiklin Amikasin Tobramisin Sefoksitin	Kistik fibrozis	4. ay	6	Tam iyileşme
30	20/E	<i>M. abscessus</i>	Amikasin Klaritromisin Mefoksitin	Ko-trimoksazol İmpenem Doksisisiklin	Tigesiklin Amikasin Sefoksitin	Kistik fibrozis		12	
31	69/E	<i>M. abscessus</i>	Amikasin İmpenem Klaritromisin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin				2	Tedavisiz takip
32	49/E	<i>M. abscessus</i>	Amikasin Siprofloksasin Klaritromisin Tigesiklin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin Doksisisiklin, İmpenem, Tobramisin Trimetoprim	Amikasin Siprofloksasin Sefoksitin Klaritromisin Tigesiklin		13. ay	18	Tedaviye devam (18.ay)
33	46/E	<i>M. abscessus</i> ? + boletti? + mossilience?	Amikasin Linezolid Klaritromisin Moksifloksasin Bactrim	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin		Yok	5.ay	28 gün	Tedavisiz takip (saprofit)
34	69/F	<i>M. abscessus</i>	Etambutol Rifampisin Moksifloksasin Klaritromisin Amikasin		KAH		2.ay	18	Tam iyileşme
35	52/M	<i>M. abscessus</i>				KBY	1.ay	18	Tam iyileşme
36	64/M	<i>M. abscessus</i>	Amikasin Linezolid Klaritromisin Moksifloksasin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin	Yok		1.ay	18	Tam iyileşme

TABLO 2: Devamı.

#	Yaş (yıl)/ cinsiyet	TDM tipi	Tedavi	Dirençli	Duyarlı	Eşlik eden hastalık	Kültür konversiyonu	Tedavi süresi	Tedavi sonucu
37	48/M	<i>M. abscessus</i>	Protionamide Ofloxacin Sikloserin Amikasin	İzoniyazit Rifampisin Siprofloksasin Doksisisilin İmipenem Tobramisin Trimetoprim	Amikasin Sefoksitin Klaritromisin Tigesiklin	Yok	6. ay	6	6 aylık tedavi sonrası tedavisiz takip
38	31/M	<i>M. abscessus</i>	Protonamid Ofloksasin Sikloserin Amikasin	İzoniyazit Rifampisin Streptomisin	Amikasin Sefoksitin Klaritromisin Tigesiklin	Yok	15. ay	18	Tedaviye devam (18. ay)
39	49/M	<i>M. abscessus</i>	Amikasin Klaritromisin Siprofloksasin	İzoniyazit Rifampisin Amikasin Klaritromisin Linezolid İmipenem Siprofloksasin	Yok	1.ay	12	Tedaviye devam (12. ay)	
40	64/M	<i>M. fortuitum</i>	Klaritromisin Siprofloksasin	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin	Akciğer kanseri KOAH	1.ay	18	Tam iyileşme	
41	81/M	<i>M. fortuitum</i>	Klaritromisin Siprofloksasin Ko-trimoksazol	İzoniyazit Rifampisin Etambutol Streptomisin	Yok	Pozitif	9	Tedaviye devam (9. ay)	
42	36/M	<i>M. fortuitum</i>	Amikasin Klaritromisin Ofloksasin	Streptomisin	Yok	1.ay	9	Tedaviye devam (9. ay)	

ABY: Akut böbrek yetmezliği; ARB: Aside Rezistan Basi; AS: Aort Stenozu; DM: Diabetes mellitus; HBV: Hepatit B virüsü eneksiyonu; HT: Hipertansiyon; İKH: İskemik koroner hastalık; KAH: Koroner arter hastalığı; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KWL: Kronik miyelositer lösemi; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; RA: Romatoid artrit; SVA: Serebrovasküler Hastalık; TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri.

M. fortuitum Vakaları

M. fortuitum saptanan 3 hastada klaritromisin ve kinolon tedavisi kullanıldığı, tedavi 1 (%33,3) hastada tam iyileşme, 1 (%33,3) hastada ölüm ile sonuçlanırken, 1 (%33,3) hastanın tedavisine devam etmekte olduğu tespit edildi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hastaların tamamında gerçekleştirilmiş olan mikobakteri idantifikasyonuna göre, 42 vakalık serimizde sırasıyla en sık gözlenen TDM tipleri *M. abscessus* (%33,3), *M. avium* (%21,4) ve *M. kansasii* (%19,0) olmuştur. Hastalar daha önceden birinci sıra tüberküloz ilaçları ile ortalama (SS) 148,4 (140,3) gün tedavi görmüş ve ortalama (SS) 14,7 (5,59) ay süre ile TDM tedavisi almışlardır. Hastaların tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, tam iyileşme 26 (%61,9) hastada, tedavi başarısızlığı 2 (%4,8) hastada, ölüm 3 (%7,1) hastada görülmüştür; 5 (%11,9) hastada tedavinin devam ettiği, 5 (%11,9) olgunun tedavisiz izlendiği ve 1 (%2,4) hastanın tedaviyi bıraktığı saptanmıştır.

Wolinsky tarafından 1979 yılında yayımlanan ilk tanı kılavuzunu, ATS ve İngiliz Toraks Derneği (BTS) tarafından geliştirilen kılavuzlar takip etmiştir.¹³⁻¹⁵ En son yayınlanan ATS kılavuzunda kesin tanı kriterlerini taşımayan hastaların, tanının kesinlik kazanması veya dışlanmasına değin takip edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Ek olarak, tüm olgularda tedavinin avantaj ve dezavantajları bakımından değerlendirilmesinin önemi ve tedavi kararının, sağlayacağı potansiyel fayda ve doğuracağı riskler bakımından hasta bazında alınması gerekliliği vurgulanmaktadır.¹³ Bu doğrultuda, bizim vakalarımızda ATS tanı kriterlerine uygun olarak tanı konulmuştur.

Martin-Casabona ve ark. tarafından 14 ülkede gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, TDM saptanan hasta sayısı 36.099 olup, *M. avium* complex, *M. gordane*, *M. xenopi*, *M. kansasii* ve *M. fortuitum* olmak üzere 5 tür rapor edilmiştir.¹⁶ Hacettepe Üniversitesi Klinik Patoloji laboratuvarında incelenen 120 örnekten %20,8'i TDM olarak belirlenmiş, bunların %33'ünde *M. gordonae*, %2,5'inde ise *M. chelonae* saptanmıştır.¹⁷ Bizim ça-

lışmamızda ise hastalık tanısı alanlarda yapılan idantifikasyonda en sık gözlenen TDM tipleri *M. abscessus* 14 (%33,3), *M. avium* 9 (%21,4) ve *M. kansasii* 8 (%19,0) olmuştur. 2009-2010 yıllarında, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniklerinde tüberküloz dışı mikobakteri tanısı alan toplam 75 hastada *M. abscessus* 9 (%28) hastada, *M. avium* kompleks 8 (%25) hastada, *M. kansasii* 5 (%16) hastada tespit edilmiştir.¹⁸

Akciğerde TDM hastalığı genel olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi, kistik fibroz, pnömokonyoz, geçirilmiş TB, pulmoner alveolar proteinozis ve özofageal motilite bozuklukları gibi yapısal akciğer hastalıkları zemininde gelişmektedir.¹⁹⁻²² Winthrop ve ark. kavitasyon (%24,5), bronşektazi (%16), KOAH (%28) ve immünoşüpresif tedavinin (%25,5) TDM hastalarında yaygın olduğunu göstermiş ve solunumsal olan ve olamayan hastalıkların hastanede yatan 50 hastanın 19'unda (%38) tespit edildiğini bildirmişlerdir.²³ Bizim çalışmamızda 11 (%26,2) hastada solunumsal hastalık, 9 (%21,4) hastada ise solunumsal olmayan hastalık saptanmış olup, tabloya eşlik eden başlıca solunumsal hastalıkların KOAH, pulmoner emboli, astım, slikozis, kistik fibrosis ve akciğer kanseri, solunumsal olmayan hastalıkların ise hipertansiyon, lösemi, iskemik kalp hastalığı, kistik fibrosis, hepatit B ve kronik böbrek yetmezliği olduğu tespit edilmiştir.

Bilateral sentrilobuler nodüller ve silindirik bronşektazi, TDM enfeksiyonunda sıklıkla rastlanan HRCT bulguları olup, Kuroishi, HRCT bulgularının MAC'ye bağlı pulmoner hastalığın tedavisine yanıtın değerlendirilmesindeki yerini konu alan çalışmada, HRCT'de atelettazi, kaviteler ve plevral kalınlaşma bulgularının balgam konversiyonu oluşmamış grupta çok daha sık ve yoğun şekilde gözlemlendiğini ortaya koymuştur.²⁴ Koh ve ark., MAC'ye bağlı akciğer hastalığında nodüller bronşektazi formunun %52, üst lob kavite formunun ise %42 oranında tespit edildiğini bildirmiştir.²⁵ Bizim çalışmamızda hastaların radyolojik incelemesinde 27 (%64,3) hastada bilateral lezyonlar ve göğüs radyografisinde en sık olarak kavite (%64,3), segmenter veya subsegmenter homojen opasiteler (%57,8)

ve fokal asiner, alveoler, mikronodüler opasiteler (%57,8) saptanmıştır. HRCT 22 hastada uygulanmış ve en sık gözlenen lezyonlar her ikisi de hastaların 17'sinde olmak üzere kavite ve segmenter veya subsegmenter homojen opasiteler olmuştur.

ATS ve BTS, tedaviye yanıtız olan veya nükseden olgularda ilaç duyarlılık testinin yapılmasını önermektedir.^{10,15} Rutin duyarlılık testleri, MAC izolatlarına yönelik sadece klaritromisin için, *M. kansasii* izolatlarına yönelik sadece rifampin için, HÜM'lere yönelik ise amikasin, imipenem, doksisilin, kinolonlar, trimetoprim-sülfometoksazol, sefoksitin, klaritromisin, linezolit ve tobramisin için önerilmektedir.¹⁰ Bizim çalışmamızda, 4'ü *M. kansasii*, 5'i MAC, *M. avium*, *M. intrasellulare*, 7'si *M. abscessus* da olmak üzere 16 hastada ilaç duyarlılık testi yapılmıştır.

MAC ve *M. kansasii* gibi türlere özgü tedavi önerileri genellikle daha kanıta dayalı niteliktedir.⁹ MAC'ye bağlı akciğer hastalığı için önerilen başlangıç rejimi çoğu hastada klaritromisin, azitromisin, etambutol ve rifampisini içerir. Aminoglikozitler, ağır ve önceden tedavi görmüş hastaların başlangıç tedavisinde önerilir.⁹ Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MAC etkenli pulmoner hastalıkta klaritromisin içeren kombine rejimin 42 hastadan 33'ünde (%78,6) kültür konversiyonu sağlayan etkin bir seçenek olduğu ve klaritromisini >500 mg/gün alan hastalarda kültür konversiyonu oranının belirgin şekilde daha yüksek (%87,1 ve %54,5; p=0,038) olduğu gösterilmiştir.²⁶ Field ve ark., kombinasyon rejimi ile ampirik tedavinin %90 oranında balgam konversiyonu sağladığını bildirmiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda 9 (%21,4) hastada *M. avium*, 2 (%4,8) hastada *M. intracellulare*, 2 (%4,8) hastada MAC saptanmış, hastaların 5'inde klaritromisin direnci tespit edilmiştir. Hastaların 12'sinde (%92,3) klaritromisin, 11'inde (%84,6) rifampisin, 9'unda (%69,2) etambutol, 8'inde (%61,5) amikasin veya streptomisin tedavide yer almaktadır. Klinik seyirin, hastaların 10'unda (%76,9) tam iyileşme, 1'inde (%7,6) tedavi başarısızlığı, 1'inde (%7,6) ilaçsız takip ve 1'inde (%7,6) ise ölüm ile sonuçlandığı tespit edilmiştir.

M. kansasii akciğer hastalığının tedavisinde ATS önerileri uyarınca rifampin, etambutol, isoniyazit ve pridoksin içeren bir rejim uygulanmakta-

dır. ATS rifampin için ilaç duyarlılık testinin yapılmasını ve rifampine dirençli *M. kansasii* akciğer hastalığında *in vitro* duyarlılıklarına göre klaritromisin veya azitromisin, moksifloksasin, etambutol, sulfametoksazol veya streptomisin içerecek şekilde üçlü ilaç rejimi uygulanmasını önermektedir.¹⁰ *M. kansasii* akciğer hastalığının klinik ve radyolojik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını Koreli hastalarda inceleyen Park, isoniyazit, rifampin ve etambutol ile uygun tedavi gerçekleştirildiğinde, ortanca (çeyrekler arası aralık) 16 (9-18) aylık bir tedavi sonucunda prognozun iyi olduğunu ve 12 aylık tedaviyi takiben elde edilen negatif konversiyon oranının %95 olduğunu göstermiştir.²⁸ Bizim çalışmamızda, *M. kansasii* saptanan 8 hastanın 4'ünde ikinci sıra ilaçlara ilaç duyarlılık testi yapıldığı, 5'inin (%62,5) izoniyazit + rifampisin + etambutol ile diğerlerinin ise amikasin, streptomisin, ofloksasin ile tedavi edildiği belirlenmiştir. Hastaların 7'sinde (%87,5) tam iyileşme elde edilirken, 1 (%12,5) hastanın tedavi altında bulunduğu tespit edilmiştir.

Temelde pulmoner hastalığa neden olan 3 HÜM türü *M. abscessus*, *M. chelonae* ve *M. fortuitum*'dur. Verilerin büyük çoğunluğunun vaka raporları ve küçük serilere dayanması ve geniş ölçekli klinik çalışmaların bulunmamasından hareketle, tedavi büyük ölçüde antimikrobiyal duyarlılık testlerinin rehberliğinde gerçekleştirilir.⁹ Günümüzde *M. abscessus* için *in vitro* duyarlılık testleri ve parenteral ilaçlar temel alınsa dahi, tedavi sağladığı gösterilmiş güvenli bir antibiyotik rejimi bulunmamaktadır.⁹

Bir makrolit ve bir ya da daha çok parenteral ilaç (amikasin, sefoksitin veya imipenem) içeren çoklu ilaç tedavisinin veya bir parenteral ilaç ile kombinasyon tedavisinin dönemsel olarak birkaç ay boyunca uygulanmasının, belirtilerin ve hastalığın ilerlemesinin kontrol altına alınması bakımından *M. abscessus* hastalığında faydası olabileceği öne sürülmektedir.⁹ Tedavi genel olarak bir amikasin ve klaritromisin kombinasyonunu içermekle birlikte, *M. abscessus* antitüberküloz ilaçlara yüksek ölçüde dirençli olduğu için tedavi çok zorlu olabilir.⁹ Tigesiklinin *M. abscessus* tedavisinde etkin olduğunu gösteren bazı araştırmalar bulunmaktadır.²⁹ Leber ve ark. tarafından gerçekleştir-

tirilen çok-değişkenli analizde, *M. abscessus* enfeksiyonu, intravenöz tedavi ve *M. xenopi* enfeksiyonunun, aylık tedavi maliyetlerinde artış ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁰ Bizim çalışmamızda, *M. abscessus* saptanan 14 (%33,3) hastadan 1'inde (%7,1) süreç ölüm ile sonuçlanırken, 3 (%21,4) hastada tedavisiz takip kararı alındığı, 4 (%28,6) hastanın ise halen tedavi altında olduğu saptanmış ve hastaların 7'sinde hızlı üreyen mikobakteriler için özgül duyarlılık testi yapıldığı belirlenmiştir.

M. fortuitum'a bağlı akciğer hastalığında, *in vitro* aktivitesi gösterilmiş en az iki ilaçla ve balgam kültürünün negatifleşmesini izleyen en az 12 ay süre ile tedavi önerilmektedir. En iyi ilacın seçimine dair kesin bir görüş olmayıp, büyük ölçüde hastanın tedaviye uyumu seçimde belirleyici rol oynamaktadır. Yine de, *in vitro* duyarlılık esasına göre seçilecek herhangi iki ilacın kombinasyonunun başarılı olacağı öngörülmektedir.⁹ Bizim çalışmamızda, *M. fortuitum* saptanan 3 hastada klaritromisin ve kinolon tedavisi kullanıldığı, tedavi 1 (%33,3) hastada tam iyileşme, 1 (%33,3) hastada ölüm ile sonuçlanırken, 1 (%33,3) hastanın tedavisine devam etmekte olduğu tespit edilmiştir.

M. szulgai çevreden nadir olarak izole edilen bir mikroorganizma olduğundan, *M. szulgai* üreyen kültürler hemen her zaman patolojik öneme sahiptir. *M. szulgai*'nin kinolonlara ve daha yeni makrolit ilaçlara duyarlılığını bildiren çalışmalar mevcut olup, balgam kültürünün negatifleşmesini izleyen 12 ay süre boyunca üç veya dört ilacı kapsayan rejimlerin, hastalığın tedavisi için olasılıkla uygun olduğu belirtilmektedir.⁹ İsoniyazit, rifampisin ve pirazinamid içeren standart 6 aylık TB tedavisinin başarısına ve rifampisin, etambutol ve bir makrolit antibiyotik ile tedavinin olumlu sonuçları olduğuna dair raporlar mevcuttur.⁹ Ingen tarafından Hollanda'da 1999-2006 yılları arasında *M. szulgai* izole edilmiş 21 hastanın incelendiği bir yayında, *M. szulgai*'nin klinik olarak izolasyonunun genellikle gerçek hastalığa işaret ettiği ve dikkatli takibinin önemli olduğu vurgulanmıştır.³¹ Bizim çalışmamızda, *M. szulgai* saptanan 3 hastanın da izoniyazit+rifampisin+etambutol içeren te-

davi aldığı, hastaların 2'sinde (%66,7) tedavinin klaritromisin de içerdiği ve tedavinin 1 (%33,3) hastada tam iyileşme, 1 (%33,3) hastada başarısızlık ve 1 (%33,3) hastada ise tedavinin terki ile sonuçlandığı belirlenmiştir.

TDM hastalığı özellikle immün sistemi baskılanmış bazı olgularda ağır klinik tablolara yol açarken, bazı olgularda klinik olarak çok daha yavaş seyirlidir ve anlamlı klinik bulgulara neden olmaz. Bu nedenle şüpheli olgularda TDM izolasyonu yapılması mutlak olarak aktif hastalık varlığı anlamına gelmediği gibi, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik kriterlerle aktif hastalık saptanan olgularda da mutlaka tedavi gerekliliği doğmaz. Olgularda ilaç direnç testlerine göre duyarlı bulunan aktif ilaç sayısının kısıtlı olması, hastada beklenen klinik yararın, hastanın karşılaşması muhtemel ilaç toksisitesi riskini göze almaya değer olmaması veya hastanın, eşlik eden diğer sağlık sorunları nedeniyle almakta olduğu tedaviye eklenecek yeni ilaçlara yaşayabileceği uyum sorunları nedeniyle bazı olgular sadece destekleyici tedavi ile takip edilmelidir. Bizim olgularımızdan da 5'i bu şekilde tedavisiz takip edilmiştir ve bu hastalar halen stabil durumdadırlar.

SONUÇ

Sonuç olarak, TB kontrolü kapsamındaki bölge laboratuvarlarında mikobakteri identifikasyonu yapılmaması, TDM enfeksiyonu olan hastaların hatalı olarak standart kısa süreli TB tedavisi almalarına neden olmakta ve hastaların çoğunda özellikle isoniazid ve rifampisin olmak üzere majör ilaçlara direnç bulunması nedeniyle tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmaktadır. Standart kısa süreli TB tedavisi ile başarısızlıktan sonra ikinci sıra ilaçlarla uzun süreli çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisine geçilmekte ve böylelikle TDM hastalarının uygun tedavisi aylarca gecikmektedir. Dolayısıyla, mikobakteri identifikasyon testlerinin rutin uygulamaya girmesi, bu hastaların birinci ve ikinci sıra TB ilaçları ile uzun süre hatalı tedavisinin önlenmesi ve uygun tedavi ve epidemiyolojik değerlendirmenin yapılabilmesi açısından önemlidir. TDM enfeksiyonlarının gerçek insidans ve prevalansına yönelik bilgilerin kısıtlı olması ve hastalığın teda-

visinde geçerli olduğu kabul edilen standart bir tedavi rejimi olmamasından hareketle, iyi tanımlanmış hasta gruplarında gerçekleştirilecek randomize klinik çalışmaların, gerek hastalığın tüm yönleriyle anlaşılmasında gerekse TDM tedavisinin kanıta dayalı olarak temellenmesinde büyük rolü olacağı açıktır.

Türkiye’de ulusal Tüberküloz Kontrol Programı dahilindeki çoğu laboratuvarında *Mycobacterium* şuşlarında rutin tiplendirme yapılmaması, TDM olgularında tanının gecikmesine ve gerek birinci sıra

gerekse TDM hastalığında kullanılacak ikinci seçim anti tüberküloz ilaçlarda direnç gelişmesine ve dolayısıyla tedavide sorunların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Aktif TDM enfeksiyonu saptanan olgularda tedavi kararı ve ilaç seçimi, klinik ve bakteriyolojik bulgular birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır. Muhtemel yararın, karşılaşılabilecek toksisite ve ilaç uyumsuzluğu riskinden çok daha fazla olmadığı durumlarda destek tedavisi ile takip daha uygun bir seçim olabilir.

KAYNAKLAR

- Falkingham JO 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(2):177-215.
- De Groote MA, Pace NR, Fulton K, Falkingham JO 3rd. Relationships between *Mycobacterium* isolates from patients with pulmonary mycobacterial infection and potting soils. *Appl Environ Microbiol* 2006;72(12):7602-6.
- Horsburgh CR Jr. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Infect* 1996;11(4):244-51.
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989;321(13):863-8.
- Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest* 1999;115(4):1033-40.
- Aksamit TR. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clin Chest Med* 2002;23(3): 643-53.
- Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, Handler A, Tudor G, Molina PL, et al.; Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(6):835-40.
- Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985-2000. *Clin Infect Dis* 2001; 33(11):1938-43.
- Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* 2009;14(1):12-26.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4): 367-416.
- Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(3):306-13.
- Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997-2003. *Thorax* 2007; 62(8):661-6.
- Horsburgh CR Jr, Caldwell MB, Simonds RJ. Epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(3):219-22.
- Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 Pt 2):S1-25.
- Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 2000;55(3):210-8.
- Martín-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dufaux M, et al.; Spanish Group for Non-Tuberculosis Mycobacteria. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(10):1186-93.
- Ergin A, Kocagöz T, Us D. Evaluation of 120 mycobacterial strains isolated from clinical specimens to the species level by polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):657-62.
- Babalık A, Kuyucu T, Ordu EN, Ernam D, Partal M, Köksalan K. Non-tuberculous mycobacteria infection: 75 cases. *Tuber Toraks* 2012;60(1):20-31.
- Girón RM, Máz L, Barrio I, Martínez MT, Salcedo A, Prados C. [Nontuberculous mycobacterial infection in patients with cystic fibrosis: a multicenter prevalence study]. *Arch Bronconeumol* 2008;44(12):679-84.
- Hadjiliadis D, Adlakh A, Prakash UB. Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999;74(1): 45-51.
- 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(5): 1271-8.
- Kanathur N, Shantaveerapa HN, Byrd RP Jr, Mehta JB, Roy TM. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent men. *South Med J* 2001;94(7):719-23.
- Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(7):977-82.
- Kuroishi S, Nakamura Y, Hayakawa H, Shirai M, Nakano Y, Yasuda K, et al. *Mycobacterium avium* complex disease: prognostic implication of high-resolution computed tomography findings. *Eur Respir J* 2008;32(1): 147-52.
- Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, Park YK, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest* 2006;129(2): 341-8.
- Kim EY, Chi SY, Oh JJ, Kim KS, Kim YI, Lim SC, et al. Treatment outcome of combination therapy including clarithromycin for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Korean J Intern Med* 2011;26(1):54-9.
- Field SK, Cowie RL. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest* 2003;124(4):1482-6.
- Park HK, Koh WJ, Shim TS, Kwon OJ. Clinical characteristics and treatment outcomes of *Mycobacterium kansasii* lung disease in Korea. *Yonsei Med J* 2010;51(4):552-6.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann L, Wilson RW. Comparison of the in vitro activity of the glycolcycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(10):3164-7.
- Leber A, Marras TK. The cost of medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Ontario, Canada. *Eur Respir J* 2011;37(5): 1158-65.
- van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC, de Haas PE, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium szulgai* in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008;46(8): 1200-5.