

NONTÜBERKÜLOZ MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Y. Doç. Dr. Gülden ERSÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

***Mycobacterium avium* kompleks tedavisi**

Mycobacterium avium kompleks (MAC) infeksiyonu için hücrel immün yetmezlik en önemli risk faktörüdür. Yaygın infeksiyonlar tüberkülozun tersine genellikle primer infeksiyonlardır. Gıdaların tüketilmesi, kontamine su ve gıdaların inhalasyonu ile solunum ve gastrointestinal sistemden bulaşır. Akciğer İnfeksiyonları

Bronşektazik olgularda klinik ve radyolojik bulgular stabil olmasına karşın balgam örneklerinde aside dirençli basil (ARB) pozitif olabilir. Çoğu MAC infeksiyonunda da iki veya üç solunum yolu örneğinde birden MAC üremesi olur. Klinik semptomların olması veya ilerlemesi, radyolojik bulguların ilerleyici olmasına göre tedavi kararının verilmesi önerilir. Tüberküloz gibi tek ajan in vitro olarak etkili değildir. Kombine tedavi kullanılır. Tedavideki en önemli problem kullanılan ajanların toksik etki potansiyellerinin olması ve in vivo etkinliklerinin düşük olmasıdır. Klasik antitüberküloz ajanların MAC etkinliği tüberküloza karşı etkilerinden 10-100 kat daha zayıftır. Tedavinin avantajı ise HIV

infeksiyonunun ileri dönemlerinde MAC bakteriyemisinin kombinasyon tedavisinin yaşam süresini uzattığı, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir. Tedaviden sonra semptom ve bulgular bazen tamamen düzelmemekle birlikte geriler, ateş düşer ve gece terlemesi azalır.

MAC organizmalarına en etkili ajanlar klaritromisin ve azitromisin makrolitlerdir. Her iki ajan da gastrointestinal sistemden iyi emilir, makrofaj içinde ve dokularda yüksek konsantrasyona ulaşır, burada seviyeleri plazmadaki seviyelerinin on katını aşar. Her iki ilaç da tek başına verildiğinde, olguların belli bir bölümünde kan kültürlerini negatifleştirir. Bununla birlikte, direnç (büyük ribozomal subüniteyi kodlayan gendeki tek nokta mutasyonuna bağlı) kaçınılmaz biçimde gelişir ve NTM tekrar bakteriyemiye neden olabilir. Klaritromisin %90 MIC değeri 1-16 µg/mL (çoğu 2'nin altındadır). Fakat relaps görülen olgulardan izole edilen suşlarda MIC'nu >32 µg/mL saptanmıştır. Klaritromisinin önerilen dozu günde iki kez 500 mg ve kombine tedavinin içinde

olmasıdır. Azitromisin klaritromisinden daha yüksek MIC değeri (MIC₉₀ 32-64 µg/mL) olmasına karşın hücre içinde yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu antibiyotikle ilgili veriler henüz yetersizdir. Azitromisin yaygın MAC infeksiyon tedavisinde günde 500mg 10-30 gün uygulamanın tedavi sırasında bakteri sayısını azalttığı, hiç bir hastada tamamen sterilizasyon sağlamadığı gösterilmiştir.

Rifamisin S derivativesi olan rifabutin MAC'e karşı in vitro rifampinden daha etkindir. Serum konsantrasyonu rifampin kadar yüksek olmamakla birlikte MAC suşularının %70'ine etkin serum düzeylerini geçer. AIDS'da gelişen infeksiyonlarda etkin bir ajan olduğu kabul edilir. HIV-negatif olgularda kombine tedaviye eklenmesi kliniğin düzelmesinde etkilidir. Rifabutinin yüksek dozları daha etkilidir, fakat çoğunlukla üveite neden olur. Bu yan etki rifabutin ritonavir kombinasyonu kullanıldığında toksik metabolitlerin konsantrasyonunu arttırdığı için özel olarak takip edilir. HIV proteaz inhibitörlerinden indinavir, nelfinavir rifabutin kombinasyonunda kullanılabilir.

MAC suşlarının çoğu ayrıca etambutol, siprofloksasin, klofazimin, amikasin, rifampine de hassastır. İzoniazid ve pirazinamidin tedavide yeri yoktur. Farklı kombine tedaviler arasında yapılan karşılaştırmalarda; MAC bakteriyemili AIDS olgularında dört haftalık tedaviyi takiben klaritromisin, rifabutin ve etambutol l kombinasyonunun rifampin, etambutol, klofazimin ve siprofloksasin dürtü kombinasyonunda daha etkin olduğu gösterilmiş (sırasıyla bakteriyemide % 69 ve %29 düzelme). Ayrıca l tedavide kliniğin

daha hızla düzeldiği ve srveyin daha iyi olduğu gözlenmiş. l kombinasyonlar mikrobiyolojik relapların ve klaritromisin direnç gelişiminin engellenmesinde ikili tedavilere göre daha etkindir. Yaygın NTM infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen rejim klarithromisin (500mg günde iki kez) veya azitromisin (haftada 1200mg), rifabutin (300–600 mg/gün) veya rifampin (600 mg/gün), ve ethambutol (25 mg/gün 2 ay boyunca ve takiben 15 mg/gün) kombinasyonudur. Çok ilaçlı rejimlere intravenöz amikasin eklenmesi ek yarar getirmemiştir. Her şeye rağmen bu ilaç bazı olgularda –rneğin klaritromisin direnci geliştiğinde veya ciddi gastrointestinal semptomlar oral tedaviyi aksattığında– yararlı olabilir. İlaveten, iki ilaç birlikte kullanıldığında amikasin klaritromisine direnç gelişmesini engelleyebilir.

Bugün AIDS olgularının yaygın MAC infeksiyonunda önerilen tedavi klaritromisin veya azitromisinin dahil olduğu iki veya l kombinasyonudur. AIDS olgularında gelişen yaygın MAC infeksiyonu tedavisi mikrobiyolojik ve klinik düzelme oluncaya kadar devam edilmelidir. 2-4 hafta tedaviye rağmen ateş, gece terlemesi gibi semptomlar devam ediyorsa (tedaviye cevapsızlık varsa) alternatif bir kombinasyon verilebilir. Fakat farklı seçeneklerin klinik başarısı hakkında yeterli bilgi yoktur. Her ay ARB için balgam yayması ve kültürü yapılmalıdır. Bazen az sayıda bakteri varlığında kültürde birkaç koloni üremesi olabilir. Bu tedavinin değiştirilmesini gerektirmez. -altı ayda klinik düzelme ve 12 ay boyunca tedavi altında balgamda ARB negatifliğinin gözlenmesi gerekir. Eğer ilerleyici bir klinik

tablo varsa ve makrolidin de dahil olduğu kombinasyona karşı cevap yetersizse alternatif rejimler uygulanır. Makrolit içeren kombinasyonlar kadar etkin olmasa da rifampin, etambutol, siprofloksasin (750 mg/gün) ve klofazimin 100 mg/gün) içeren rejimler denenir.

Akciğer Tutulumunda Cerrahi Tedavi

İlaç tedavisi cevabın yetersiz olduğu durumlarda veya makrolid direnci olduğunda tek bir akciğerde lokalize tutulum varsa cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda prognoz daha iyidir. Bilateral tutulum, ileri yaş ve altta yatan hastalık cerrahinin yapılmasını engeller. Diğer taraftan özellikle sağ pnömonektomiye takiben bronkopulmoner fistül gibi komplikasyonlar da gelişebilir.

Akciğer Dışı Lokalize MAC İnfeksiyonu

MAC lenfadeniti

NTM lokalize lenfadenite neden olur. Hastalık en sık 1-5 yaş arası çocuklarda görülür. Genelde anterior servikal zinciri etkileyen bir tek veya bir grup nodun ağrısız şişliği olur. Lenf nodlarının büyüklüğü hızla artar beraberinde ciltte fistül oluşumu görülür. *M. scrofulaceum* veya MAC organizmaları NTM lenfadenitlerinin en sık nedeni olmasına karşın diğer türlerde neden olabilir. NTM'lere bağlı lenfadenit insidansı tüberkülozdan daha fazladır. Lenfadenit ve PPD testi ≥ 15 mm'den fazla olan çocuklara antitüberküloz tedavi başlanmalıdır. Ayrıca böyle durumdaki çocukların tüberkülozlu olgu ile teması varsa, aile cerrahi tedaviyi kabul etmiyorsa, cerrahiden sonra insizyon yerinde ya da spontan drenaj devam ediyorsa veya *M. tuberculosis* izole edilirse tedavi devam edilmelidir.

Tüberküloz dışlandıktan sonra tedavi seçeneği kemoterapi olmaksızın eksizyondur (lenf nodunun çıkartılmasıdır). İlaç tedavisi olmaksızın eksizyonel cerrahi erken dönemde %95 başarılıdır ve bundan dolayı tercih edilir. Eksizyon fasial sinirin yakınında olduğu zaman tehlikeli olduğundan bu olgularda aspirasyon–kemoterapi kombinasyonu etkili olabilir. Ayrıca lenf nodu çıkartılırken fasial sinir yaralanma ihtimali olan olgular, parotis bezinde bir kısmının alınması gereken parotis içinde lenf nodu tutulan çocuklar ve sinüs traktı oluşmuş olgularada yardımcıdır. Klaritromisin tek başına veya kombine tedavisi (rifabutin veya etambutolle) tercih edilir. Optimal tedavi süresi bilinmemekle beraber 3-6 ay uygulanır.

Otomastoidit

Tedavi gerkiyorsa infekte dokuların tekrar tekrar cerrahi debritleme, yabancı cisimlerin uzaklaştırılması ve uzun süreli antibiyotik tedavisi verilir. Haftalarca devam eden intravenöz tedaviyi takiben oral tedavinin 3-6 ay verilmesi gerekir. Amikasinle, sefoksitin veya imipenem intravenöz kombinasyonunu takiben klaritromisin başarılıdır. Başlangıçta ve eğer gerileme önceden tahmin edilene göre yavaşsa tedavi sırasında hassasiyete bakılmalıdır. Önceden amikasin direnci olduğun bilinen olgularda başlangıç tedavisine klaritromisinin eklenmesi önerilir.

Cilt, Doku ve Kemik Tutulumu

Erişkinlerde cilt, yumuşak doku, tendon, eklemler ve nadiren kemik tutulumu olabilir. Eksizyonel cerrahi ve ilaç tedavisi birlikte uygulanır. Optimal tedavi süresi tam bilinmemekle birlikte en az 6-12 aydır.

Yaygın MAC İnfeksiyonu

HIV enfeksiyonunda ve immün yetmezliği neden olan durumlarda biri klaritromisin veya azitromisin olmak üzere en az üçlü ilaç tedavisi önerilir. Direnç gelişmesinden koruma ve mikroorganizmaların sayısında en kısa sürede azalma sağlamak için en az iki ilaç kullanılmalıdır. Etambutol (başlangıçta 25 mg/ gün iki ay ve devamında 15 mg/gün) ikinci ajan olarak seçilir. Rifabutin nc ajandır. Kullanılabilecek diğer ilaçlar klofazimin, siprofloksasin ve amikasinidir. Klaritromisin zidovudin, didanozin gibi HIV tedavisinde kullanılan ajanlarla etkileşim göstermez. Rifabutin proteaz inhibitörlerini metabolize eden sitokrom P-450 sistemini uyarır. Klofazimin ya da kinolonlar da kullanılabilir fakat amikasin kadar etkili olmaz. TMP-SMX in vitro etkin olmakla beraber klinik kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Primer Korunma

MAC enfeksiyonlarından korunmada en iyi yaklaşım HAART ile olguyu immün yetmezlikten korumak veya düzelmesini sağlamaktır. HAART dirençli HIV olgular ve CD4+ sayısı >100/uL olan ağır immnspreselerde rifabutin (300 mg/gün), klaritromisin (500 mg günde bir veya iki) veya azitromisin (1200 mg haftalık) profilaksisi kan kültür pozitifliğini yaklaşık %60 azaltır. Klaritromisin direli suşlarla birkez yaygın MAC enfeksiyonu gelişmesi srveyi kısaltır. Rifabutinde tek ajan olarak etkili olabilir, fakat proteaz inhibitörleriyle birlikte kullanılamaz. Rifabutin monoterapisi MAC suşları için direnç gelişimi açısında problem yaratmaz. Profilakside rifabutinin kullanılması sonucunda gelişebilecek yan etkiler daha önemlidir (raş, üveit, lökopeni, ilaç etkileşimi,

ekonomik olmaması) ve *M. tuberculosis* rifampisin direnci gelişmesi açısından değerlendirilmelidir.

Rifabutin uygulamasından önce tüberküloz olmadığı gösterilmelidir. Klaritromisin ve azitromisin dirençli *M. avium* suşlarının seçilmesine neden olması bu ajanların tek başına kullanımında sınırlamalar getirilmesine neden olmaktadır. Yeni makrolitler CD4+ hücre sayısı <100/mm³ olan HIV enfekte olguların yaklaşık 2/3nde MAC bakteriyemi insidansını azaltmak açısında rifabutin profilaksisine göre daha etkilidir.

Mycobacterium kansasii

Genellikle solunum sistemi kültürlerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bir mikroorganizmadır. Kronik, ilerleyici, kavitasyonlarla seyreden akciğer hastalıklarına neden olmakla beraber lenfadenit, osteomyelit, menenjit, cilt enfeksiyonları ve artrit tabloları da gözlenmiştir. Akciğer enfeksiyonları ve yaygın hastalık tablosu HIV ko-enfeksiyonu olarak ortaya çıkar. HIV enfekte olguların genelde CD4+ hücre sayısı 200/mm³ altındadır.

Akciğer Enfeksiyonları

AIDSlu hastaların solunum yollarından NTM izolasyonunun değeri tartışmalıdır. *M. avium* AIDSnda önemli pulmoner hastalık yapan nadir tek etkindir; radyolojik değişiklikler olmaksızın balgamdan izole edilmesinin klinik değeri yoktur. Tersine *M. kansasii*nin akciğerlerden izole edilmesi klinik olarak anlamlıdır: ateş, öksürük, infiltrasyon ve kavite ile pulmoner tüberküloza benzer – predominant olarak sıklıkla üst loblarda– bir klinik tabloya neden olur. Kan kültürleri genellikle pozitifdir. MAC organizmaların

tersine *M. kansasii* antitüberkülo ajanlara hassastır. Veriler yetersiz olmakla beraber in vitro testlerde dirençli olmadığı sürece isoniazid ve streptomisin tedavide yer almalıdır. Rifampin içeren kombinasyonlarla 4 ay içinde balgamda negatiflik %100 oranında sağlanır. Uzun süreli takiplerde relaps görülme oranları da (%0.8) düşüktür. Ayrıca in vitro olarak klaritromisin, sülfametaksazol, amikasin, kinolonlar ve rifabutine karşıda hassastır. Rifampin (600 mg/gün), isoniazid (300 mg/gün) ve etambutol (başlangıçta 25 mg/ gün iki ay ve devamında 15 mg/gün) tedavisi genellikle balgam negatifleştikten sonra 12 ay olmak üzere 18 ay devam edilir. bu üç ilacın tolere edilemediği durumlarda klaritromisin alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca isoniazid direncinde artma nedeniyle dördüncü bir ajanın eklenmesi önerilir. Klaritromisinin MIC değeri 0.5µg/mL (0.16-0.5 µg/mL), MBC ise 2.0 µg/mL'dir. Fakat kombinasyon tedavisindeki yeri açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. *Mycobacterium kansasii*'ye karşı in vitro aktivitesi iyi olan siprofloksasin ve rifobutin de gerekirse tedavide kullanılması uygundur. Streptomisin 3 ay boyunca haftada iki defa aralıklı tedavi 12 ay üçlü tedaviye ek olarak verilebilir. Rifampin dirençli suşlarla infeksiyonu tekrarlayan erişkin olgularda sülfametaksazol (1 gr günde 3 defa), isoniazid (900 mg), pridoksin (50 mg) ve etambutol (25 mg/kg) kültür negatifleştikten 12-15 ay sonrasına kadar verilir. Oral tedavi her hafta beş defa veya günlük streptomisin veya amikasin başlangıç tedavisini takiben intermitant 6 ay uygulanması ile kombine edilebilir.

Akciğer Dışı İnfeksiyonlar

Akciğer infeksiyonları gibi tedavi edilir. Yaygın hastalıkta mortalite oranı yüksektir. Çocuklarda görülen lenfadenitlerde bütün etkilenen nodların eksize edilir. Bu sırada etkenin izolasyonu tedavi protokolü açısından önemlidir. HIV infekte olgularda rifampin proteaz inhibitörü kullanılıyorsa metabolizması üzerine etkiden dolayı önerilmez. İndinavir kullanılan olgularda klaritromisin veya günde 150 mg rifabutin ile değiştirilir.

Mycobacterium fortuitum/chelonae kompleks

M. fortuitum/chelonae nadir infeksiyon etkeni olmakla birlikte immunkompetenlerde travma veya cerrahi sonrası özellikle ortopedik implantlarla ilişkili infeksiyonlara neden olur. İmmünsüprase olan hastanede yatan olguların nodüler formdaki cilt lezyonlarından izole edilir. Pek çok olgu enjeksiyona bağlıdır; özellikle diabetik hastalarda risk yüksektir. Yaygın hastalık etkeni olarak ise immunsupreselerde (organ transplantasyonu, kollejen vasküler hastalıklar, lösemi, lenfoma veya HIV) görülür. Oftalmatolojide mikobakteriler cerrahi veya yaralanma sonrasında keratit ve ülserlere neden olabilir. Kardiyak cerrahiyi takiben mikobakteriyel infeksiyonların epidemileri kontamine buz torbaları ve kontamine olmuş domuz kalp kapağına bağlı gelişir. Bu infeksiyonlar *M. fortuitum* kompleks olarak bilinen *M. fortuitum*, *M. chelonae* veya *M. abscessus*'a bağlı gelişir. Bunlara hızlı üreyen mikobakteriler denir: 3-7 günlük inkübasyonu takiben katı besiyerinde koloniler görünür hale gelir. Tanı konduktan sonra geniş cerrahi debritman, kateter veya yabancı cismin çıkartılması ilk

ve en önemli basamaktır. Konvensiyonel antitüberkülo ajanların *M. fortuitum/chelonei* tedavisinde yeri yoktur. *M. chelonei* pekçok ajana karşı dirençlidir. Geniş ve derin tutulum olan veya kronik infeksiyonlarda ya da HIV infekte olgularda çoğunlukla l kombinasyon uygulanır. Antimikobakteriyel hassasiyet testi yapılmalıdır. İn vitro hassasiyet testlerine göre amikasin, eritromisin, doksisisiklin, sefoksitin, siprofloksasin, slfanamidler, klaritromisin ve imipenem içinden seçilir. *M. chelonei* subgrup *chelonae* izolatları sadece amikasin, tobramisin, klaritromisin, sefoksitin ve imipeneme duyarlıdır. *M. fortuitum* izolatları ise sülfametaksazol, amikasin, siprofloksasin, ofloksasin, doksisisiklin ve imipeneme hassastır. *M. abscessus* suşları ise klaritromisin, sefoksitin, klofazimin, amikasin ve imipeneme hassastır. Tedavi süresi tam belli değildir ve çoğu kez parenteral verilmesi gereklidir. Oral tedavi lokal infeksiyonlarda etkilidir. Başlangıçta hassasiyet renilinceye kadar amikasin ve sefoksitin kombinasyonu 2-4 hafta kullanılır. Klaritromisin, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX), doksisisiklin veya siprofloksasin oral tedavi de etkin olabilir. Kronik ve geniş infeksiyonlarda tedaviye 3-6 ay devam edilir. Artrit, tenosinovit gibi derin yerleşimli infeksiyonlarda 9-12 aylık tedavi gerekir.

Yüzme Havuzu ve Akvaryum Granülomu

Kontamine tropikal balık akvaryumu, yüzme havuzu veya tuzlu su balııyla temastan sonraki 1 hafta-2 ay (genellikle 2-3 hafta) arasında küçük travma bölgesinde küçük mor bir nodul ve pistl gelişir. Lezyonlar çok sayıda ve bazen yaygın olabilir –her zaman

olmasa da özellikle, immün süprese hastalarda. Etken olan mikroorganizma *M. marinum*'dur. Hastaların klinik hikayesi biyopsi ve kültürde *M. marinum*'un izole edilmesiyle birleştirilerek tanı konulur. Çoğu granülomlar aylar içinde kendiliğinden geçer. Daha geniş lezyonlar debride edilerek 4-12 hafta tedavi edilmelidir. Tekrarlayan veya yaygın hastalığı olan olgularda rifampin (300-600 mg/gün), ethambutol (15 - 25 mg/kg her gün), trimetoprim-sülfametaksazol (160/800 mg günde iki kez) veya minosklin (100 mg/gün) kombinasyonu en az üç ay verilmelidir.

Buruli lseri

Dünyanın pek çok tropikal bölgesinde *M. ulcerans* kol ve bacaklarda sonrasında farklı büyüklüklerde sı ülserler gelişen kaşıntılı bir nodüle neden olabilir. *M. ulcerans* kültürü zordur; plakların düşük ısıda inkübe edilmesi gerekir. Tedavisi eksizyondur. Geniş eksizyonlarda cilt grefti konulabilir. İnatçı olgularda TMP-SMX, minosklin, rifampin veya dapsonla sistemik tedavi verilir. İster etambutol eklenmiş olsun ister olmasın streptomisin, dapson kombinasyonu cilt iyileştikten 2 ve daha fazla hafta kullanılır. Bu tür bakterilerin ilaç tedavisine cevabı iyi değildir.

Diğer Nontuberkloz Mikobakteri İnfeksiyonları

NTM bakterilerin pek çok tipinin pulmoner hastalığa neden olduğu bilindiği halde, nadiren bazı türler infeksiyon etkeni olarak tespit edilir. Fakat olgu sayısının veya tedavi deneyiminin az olması nedeniyle, tedavi nerileri içeren yayınların da sayısı oldukça sınırlıdır. Kemoterapiye klinik ve

bakteriyolojik iyi yanıt alınan olgularda tedavi süresinin 18-24 ay olması önerilir.

Mycobacterium genavense yavaş, zor üreyen bir bakteridir. İnsanlarda infeksiyon etkeni olduğu hasta grubu, immun yetmezliği olanlardır (CD4+ hücre sayısı 50mm³ altında olanlar). Kan, gaita, stool, kemik iliği, lenf nodu, akciğer ve karaciğer gibi pek çok bölgeden üretilebilir. *M. genavense* yaygın infeksiyonları MAC infeksiyonlarını andırır. Fakat zor ürediği için genelde yayma pozitifken kültür negatiftir.

Sınırlı sayıda veriye göre *M. genavense* infeksiyonlarının tedavisi hasta süreyini uzatır. Bu mikroorganizma için klinik önemi az olmakla birlikte, in vitro hassasiyet testlerinde streptomisin ve rifampinin etkin, isoniazid ve etambutolün ise etkisiz olduğu bilinmektedir. Bildirilen iki klinik örnekte ise, klaritromisin MIC değeri 0.5 µg/mL bulunmuştur. Az sayıda olgu ile yapılan çalışmada *M. genavense* infeksiyonunun klasik antitüberkülo ilaçlarla tedavisinde sürvey ortalama 8 ay iken tedavi almayan grupta 2.5 aydır. Klaritromisin tedavisi alan iki olguda iyi klinik cevap alınmıştır. Fakat yine de amikasin, etambutol, klofazimin ve siprofloksasin gibi ajanlarla kombine edilmesi önerilir. Bugün semptomatik olan olgulara klaritromisin de dahil olduğu kombine tedaviler önerilmektedir. *M. malmoense* pulmoner hastalığa neden olan yavaş üreyen, pigmentsiz bir NTM'dir. Özellikle Kuzey Avrupa ve İngiltere'de (İskoçya) daha sık görülür. Çoğu izolat etambutole, rifampin ve streptomisine hassastır. MAC infeksiyonlarında önerilen dördümlü ilaç rejimi iyi klinik cevap sağlar. Makrolit ve rifobutin

tedavideki yeri ile ilgili veriler henüz yetersizdir.

M. simiae yavaş üreyen ve pigmentsiz mikobakterilerdir. *M. tuberculosis* ile karıştırılabilir. Nadiren pulmoner ve yaygın infeksiyona neden olur ve bu tür solunumsal örneklerden izole edildiğinde hastalık olarak değerlendirilmez. İzolatların çoğu klasik antitüberkülo ilaçların tümüne dirençlidir, kemoterapiye cevap değişkendir. Yaygın veya ilerleyici hastalığı olanlara başlangıçta MAC dördümlü ilaç rejimi önerilir (klaritromisin, etambutol, rifabutin, streptomisin). Eğer gerekirse direnç testlerine göre tedavi değişikliği yapılır.

M. szulgai yavaş büyüyen, deri, eklem, lenfatik, pulmoner ve yaygın hastalığa neden olabilen bir türdür. İnsandan izole edildiğinde patojen olarak değerlendirilir. Rifampin, yüksek doz isoniazid, streptomisin ve etambutole hassastır. İn vitro olarak kombine kullanıldığında bu ilaçların etkinliğinde artış gösterilmiştir. Olguların çoğu tedaviye yanıt verir.

M. xenopi daha sık Batı Avrupa'da olmak üzere ilerleyici pulmoner hastalığa yol açan yavaş üreyen bir NTM'dir. Ayrıca nadiren yaygın hastalık ve eklem tutulumu da bildirilmiştir. Rifampin ve streptomisin kombinasyonunda ilaç aktivitesi yüksek olmakla birlikte antitüberkülo ilaçlara klinik cevap değişkendir. Cerrahi tedavi bazı çalışmalarda başarılı bulunmuşken, bazılarında ise istenilen yanıt alınamamıştır. Başlangıç tedavisinde streptomisinli veya streptomisin olmayan makrolit, rifampin veya rifabutin, etambutol kombinasyonu önerilir. Tedaviye yanıtsız veya relaps görülen olgularda cerrahi tedavi tercih edilir.

M. haemophilum MAC tersine *M. haemophilum* cilt, kemik, eklem ve akciğerleri tutar, çoğu hastada kan kültürü de pozitifdir. Cilt lezyonları, nodül yaygın olur ve ülser olabilir. Tedavi olarak bu konudaki verilerin eksikliği nedeniyle MAC enfeksiyonunda önerilen kombinasyonlar kullanılır.

İlaç Toksisitesinin Takibi

Özellikle yaşılgularda gereklidir. Görme (etambutol ve rifobutin), renk körlüğü (etambutol), karaciğer enzimleri (klaritromisin, azitromisin, rifobutin, rifampin, isoniazid, etiyonamid), duyma ve denge

fonksiyonu (streptomisin, amikasin, klaritromisin, azitromisin), renal fonksiyonlar (streptomisin, amikasin), lökosit ve trombosit sayısı (rifabutin etkisi açısından) açısından takip edilmelidir (Tablo 2’de ayrıntılı olarak verilmiştir).

Tablo 1. Nontüberküloz mikobakterilerin tedavisindeki neriler

Mikobakteri Cinsleri	nerilen Tedavi
<i>M. abscessus</i>	Debritman; klaritromisin, klofazimin, amikasin
<i>M. avium</i>	Klaritromisin veya Azitromisin, Rifabutin, Etambutol
<i>M. celatum</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. chelonae</i>	<i>M. abscessus</i> 'a bakınız
<i>M. fortuitum</i>	Amikasin, Siprofloksasin, Slfonamidler, Klofazimin, Klaritromisin
<i>M. genavense</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. gordonae</i>	-
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. kansasii</i>	Rifampin, İsoniazid, Etambutol, Klaritromisin, Sulfonamidler
<i>M. malmoense</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. marinum</i>	Rifampin, Ethambutol, Trimethoprim-slfametaksazol veya Minosiklin
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. simiae</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız
<i>M. szulgai</i>	Rifampin, İsoniazid, Ethambutol, Streptomisin
<i>M. ulcerans</i>	Cerrahi eksizyon; TMP-SMX, Minosiklin, Rifampin veya Dapsonla
<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium</i> 'a bakınız

Tablo 2. NTM infeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri

Antibiyotik	önemli yan etki	Takip
İsoniazid	Hipersensitivite (ateş ve döküntü)	Klinik
	Hepatit	İlk üç ay periyodik serum ALT, AST seviyelerinin takibi Serum seviyesi
	Fenitoin serum seviyesinde artış	Klinik
	Periferel nöropati	
Etambutol	Optik nöropati (renk körlüğü, görme bozukluğ)	Periyodik ve şikayetler olduğnda oftalmatolojik muayene
Rifampin ve rifabutin	Sekresyonlarda turuncu renk	Gereksiz
	Gastrointestinal semptomlar	
	Hipersensitivite (ateş ve döküntü)	Klinik
	Hepatit	Klinik
	Karaciğerde metabolize olan ajanların metabolizasyonunda artış (ketakonozol, oral kontraseptif ilaçlar, prednizolon, varfarin, proteaz inhibitörleri "Flu-like" sendrom, trombositopeni, renal yetmezlik	İlk üç ay periyodik serum ALT, AST seviyelerinin takibi Serum seviyesinin takibi
		Klinik, trombosit sayımı, serum kreatinin takibi
	Sadece rifobutin	Klinik ve hemogram takibi
Streptomisin, amikasin, tobramisin	Denge ve duyma bozukluğ (vertigo, ataksi, tinnitus, işitmede azalma)	Klinik, periyodik odiometrik ve vestibuler testler, amikasin serum seviyesinin takibi
	Renal toksisite	Periyodik serum kreatinin takibi, amikasin ve tobramisin serum seviyesinin takibi
		Klinik
	Hipersensitivite (ateş ve döküntü) -streptomisine bağlı	

**Tablo 2. NTM infeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri
(devam)**

<u>Antibiyotik</u>	<u>Önemli Yan etki</u>	<u>Takip</u>
Etiyonomid	Gastrointestinal etkiler (anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı) Hepatit	Klinik Periyodik serum ALT, AST seviyelerinin takibi
Azitromisin ve klaritromisin	Davranış bozuklukları (aksiyete, depresyon) Gastrointestinal etkiler (anoreksi, bulantı, kusma) Duymada azalma Hepatit	Klinik Klinik Periyodik serum ALT, AST seviyelerinin takibi
Sadece klaritromisin	Rifobutin, proteaz inhibitörleri gibi ajanların hepatik metabolizmasında azalma	Klinik ve serum seviyelerinin takibi
Siprofloksasin	Gastrointestinal etkiler (anoreksi, bulantı, kusma) Baş ağrısı ve uykusuzluk gibi değişiklikler	Klinik Klinik
Sefoksitin	Hipersensitivite (ateş, döküntü ve euzinofili) Hematolojik değişiklikler (anemi, lökopeni)	Klinik Periyodik hemogram
Tetrasiklin (doksisisiklin, minosiklin)	Gastrointestinal etkiler (bulantı, kusma, diyare) Cilt bulguları (fotosensitivite, döküntü, hiperpigmentasyon) Baş dönmesi gibi değişiklikler	Klinik Klinik Klinik
Sülfanamitler (trimethoprim- sülfametaksazol)	Gastrointestinal etkiler (bulantı, kusma, diyare) Hematolojik değişiklikler (anemi, lökopeni, trombositopeni) Hipersensitivite (ateş, döküntü, Stevens-Johnson sendromu)	Klinik Periyodik hemogram Klinik

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by Nontuberculous Mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: S1-25
2. Chesney PJ. Nontuberculous Mycobacteria. Pediatrics in Review 2002; 23: 300-3009
3. Ersöz G. Nontüberküloz mikobakterilere bağlı infeksiyonlar. Harrison's Principles of Internal Medicine 2001, (Çeviri editörü: Sağlık Y) 15'inci baskı çevirisi; 2003: Bölüm 171
4. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society. Management of opportunist mikobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Thorax 2000; 55: 210-218
5. Tartaglione T. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial infections: Role of clarithromisin and azithromycin. Clinical Therapeutics 1997; 19: 626-638