



Akciğerin tüberküloz dışı mikobakteri infeksiyonları ; Olgularla tanı ve tedavi sorunları



Dr. Onur Fevzi ERER

İzmir Dr. Suat Seren Gögüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖN ANKET

1. TDM tür tanımlaması yapabiliyoruz.
 - A. Evet
 - B. Hayır
2. TDM saptanan herkes tedavi edilmelidir
 - A. Evet
 - B. Hayır
3. TDM tedavisi
 - A. 1-5 vaka / yılda
 - B. >6 vaka / yılda



Ne anlatmayacağım ?

- İmmunsuprese hastalar ve TDM
- Laboratuvar ile ilgili teorik bilgiler
- Akciğer dışı organ TDM infeksiyonları



ben bir göğüs hastalıkları uzmanıyım😊

Ne anlatacağım?

- İnteraktif olgu sunumu
- Birazcık teorik bilgi
 - İmmunsuprese olmayan hastalardaki tanı ve tedavideki günlük pratiğe faydalı olacak noktalar
- Ülkemizden veriler



Sınıflandırma

- 1959 Runyon;
 - Büyüme hızları
 - Koloni morfolojisi
 - Pigmentasyon
- Günümüzde 150 civarında mikobakteri türü tanımlanmıştır
 - 16S ribozomal DNA sekanslaması
 - HPLC (high performance liquid chromatography)
 - PRA (PCR restriction endonuclease assay)

M. tuberculosis complex	Slowly growing nontuberculous mycobacteria
M. tuberculosis	Photochromogens
M. bovis	M. kansasii
M. africanum	M. marinum
M. microti	Scotochromogens
M. canetti	M. gordonae
M. leprae	M. scrofulaceum
Rapidly growing nontuberculous mycobacteria	Nonchromogens
M. fortuitum complex	M. avium complex
M. fortuitum	M. avium
M. peregrinum	M. intracellulare
M. porcinum	M. terrae complex
M. chelonae	M. ulcerans
M. abscessus	M. xenopi
M. abscessus	M. simiae
M. bolletii (previously M. massiliense)	M. malmoense
M. smegmatis	M. szulgai
M. mucogenicum	M. asiaticum
	M. haemophilum

Genel özellikleri

- **Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama** : aside-alkole rezistan bir bakteri (AARB)'dir.
- **Respirasyon tipi** : Zorunlu aerob
Hücreye yerleşimi : İntrasellüler.
- **Kolonileri** : Özel besiyerinde, grup IV (Hızlı üreyenler) dışında çok yavaş ürer.
- **Motilite** : Hareketsizdir.
- **Kapsül ve glikokaliks** : Kompleks bir lipid ve polipeptid kılıfı vardır.
- **Ekzotoksinleri** : Yoktur.
- **Endotoksinleri** : Yoktur.

Virölans özellikleri

- Düşük virölanslı mikobakterilerdir. Oportunistik infeksiyonlara neden olurlar.
- Çok ilaca direnç mevcuttur.
- Bu mikobakteriler, asidik, alkali veya kuru çevrelerde yaşayabilir.

İnsanda TDM'lerin neden olduğu klinik formlar

- **Akciğer hastalığı;**
 - Genellikle yaşlılarda, altta yatan akciğer hastalığı varlığı önemli etken
 - MAC, M .kansasii
 - Hızlı üreyenler (HÜM) (M.abscessus, M.fortuitum)
 - M. xenopi, M. szulgai, M.simiae
- **Yüzeyel lenfadenit (özellikle servikal)**
 - Çocuklarda; MAC, M.scrofulaceum
 - M.malmoense, M. haemophilum
- **Dissemine hastalık**
 - İmmunsuprese hastalar
 - MAC
 - HÜM (M.abscessus, M.fortitium, M. chelonae)
- **Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu**
 - M. marinum, M.ulcerans
 - Nazokomiyal ,cerrahi enfeksiyonlar ; HÜM

MAC' a bağlı akciğer infeksiyonları

- M. avium, M. intracellulare
- Klinik formlar;
- 1. form;
 - Bilinen bir akciğer hastalığı varlığı (KOAHA v.b)
 - Yaşlı alkolik erkek
 - TB benzer radyoloji ve klinik
- 2. form;
 - Bilinen bir akciğer hastalığı yok
 - 50 y. Kadın , sigara kullanmamış
 - Sağ orta lob veya lingula tutulumu (Lady Windermere Sendromu)
 - İntersitisyel, nodüler bronşektatik form

MAC' a bağlı akciğer infeksiyonları

Diğer nadir klinik formlar

3. form;

Soliter pulmoner nodül şeklinde akciğer kanseri taklit etmesi

4. form;

Hipersensitivite pnomonisi (hot tub lung) Jakuzi, havuz

M. kansasii'ye bağlı akciğer infeksiyonları

- Toprak yada doğal su kaynaklarında bulunmaz. Őehirlerdeki Őebeke suyunda saptanır (endemik olarak)
- TB'a benzer klinik ve radyoloji vardır.

Tanı

Klinik ve radyolojik

- Solunum sistemi semptomunun olması
- PA Akciğer grafisinde nodüler veya kaviter lezyonlar veya YRBT'de multipl küçük nodüllerle beraber multifokal bronşektaziler
- Diğer tanıların dışlanması

Tanı

Mikrobiyolojik

- En az 2 pozitif balgam kültürü veya
- En az 1 pozitif bronşiyal yıkama yada BAL kültürü veya
- Biyopsi örneğinde granülomatöz enflamasyon ve doku kültürü pozitif veya
- Biyopsi örneğinde granülomatöz enflamasyon ve 1 yada daha fazla balgam yada bronşiyal yıkama kültürünün pozitif olması

Tanı

Ek olarak

- Çevresel kontaminasyon gösterilmişse yada nadiren TDM üretilmişse uzman konsültasyonu yapılmalıdır.
- TDM akciğer hastalığından şüphelenilen hastalar tanı kriterlerini karşılamıyorsa kesin tanı konana yada dışlanana kadar takip edilmelidir.
- DTM tanısı konması tedaviye başlanmasını mutlaka gerektirmez. Hasta bazında potansiyel risk ve zararlar gözönüne alınarak tedavi başlanılmalıdır.

İnteraktif olgu sunumu

➤ 25 yaşında bayan hasta

➤ Şikayeti;

- Öksürük, ateş yüksekliği, ve sol yan ağrısı

➤ Hikayesi

- Boynun sol yanında olan 2-3 aydır giderek büyüyen şişlik yakınması nedeniyle yaklaşık 1 ay önce başvurduğu sağlık kuruluşunda sol servikal lenf bezi eksizyonel biopsisi yapılmış. Ek bir tedavi verilmemiş. Hastanın son 10 gündür az miktarda sarı renkli balgamla beraber öksürük, ateş yüksekliği ve göğsünün sol yanında nefes almakla batar tarzda ağrı olması üzerine hastanemize başvurdu.

➤ Öz ve soy geçmişi:

- Ev hanımı
- Çevresel ve mesleksel maruziyet tanımlamıyor.
- Sıgara kullanımı ve sürekli bir ilaç kullanımı yok
- Ailesin de tanımlayabildiği bir tıbbi rahatsızlık veya bulaşıcı hastalık yok.

➤ Fizik bakı:

- TA: 120/70 mm Hg, Ateş : 36,5 C , Nb: 88/dk ritmik
- Bilinç açık koopere.
- Sol servikal bölgede insizyon izi mevcut. İnsizyon hattı hafif akıntılı ve hiperemik.
- Bilateral servikal bölgede 1 cm den küçük birkaç adet hafif ağrılı, sert kısmen hareketli LAM mevcut.
- Sol hemitoraks solunuma az katılıyor. Sol orta ve alt zonda matite mevcut ve solunum sesleri alınamıyor.
- KVS: Olağan
- Batın: Hassasiyet ve organomegali yok.
- Diğer sistem bakıları ve sorgulaması olağan.

Laboratuvar sonuçları

- Lökosit: 5200/mm³
- Htc: %32
- Hbg: 10.3 g/dl
- PLT: 292 bin/mm³
- Sedim: 36 mm/saat
- MCV: 68 mE
- MCH:21.7 pg
- MCHC:31.8 g/dl
- Nötrofil: %70
- Lenfosit: %22.3
- Monosit: %6.7
- Eosinofil: %1
- TDT: 11 mm
- Balgam ARB 2 kez menfi
- Yara yeri; ARB menfi, NSK üreme yok

- KŞ: 88 mg/dl
- Üre:26 mg/dl
- Kreatinin:0.7 mg/dl
- AST:21 u/l
- ALT:8 u/l
- LDH: 159 u/l
- ALP: 80 u/l
- T.bil: 0.4 mg/dl
- D.bil: 0.2 mg/dl
- T.prot: 6.8 g/dl
- Alb: 3.2 g/dl
- Glob: 3.6 g/dl
- Ca: 9 mg/dl
- Na: 138 mEq

Laboratuvar sonuçları

- Lökosit: 5200/mm³
- Htc: %32
- **Hbg: 10.3 g/dl**
- PLT: 292 bin/mm³
- **Sedim: 36 mm/saat**
- **MCV: 68 mE**
- **MCH:21.7 pg**
- MCHC:31.8 g/dl
- Nötrofil: %70
- Lenfosit: %22.3
- Monosit: %6.7
- Eosinofil: %1
- **TDT: 11 mm**
- **Balgam ARB 2 kez menfi**
- **Yara yeri; ARB menfi, NSK üreme yok**

- KŞ: 88 mg/dl
- Üre:26 mg/dl
- Kreatinin:0.7 mg/dl
- AST:21 u/l
- ALT:8 u/l
- LDH: 159 u/l
- ALP: 80 u/l
- T.bil: 0.4 mg/dl
- D.bil: 0.2 mg/dl
- T.prot: 6.8 g/dl
- **Alb: 3.2 g/dl**
- Glob: 3.6 g/dl
- Ca: 9 mg/dl
- Na: 138 mEq

Radyolojik incelemeler

➤ Boyun USG:

- Sağ internal juguler inferiorda en büyüğü 5.3*2.9 mm, 5.7*3.8 mm, sağ posterior servikalde 5.8*1.9 mm, sol inferior jugulerde 9.4*3.9 mm , sol posterior servikalde 6.8*1.8 m lenf bezleri mevcuttur.

➤ Üst batin USG:

- Normal

PA Akciğer grafisi



Toraks BT

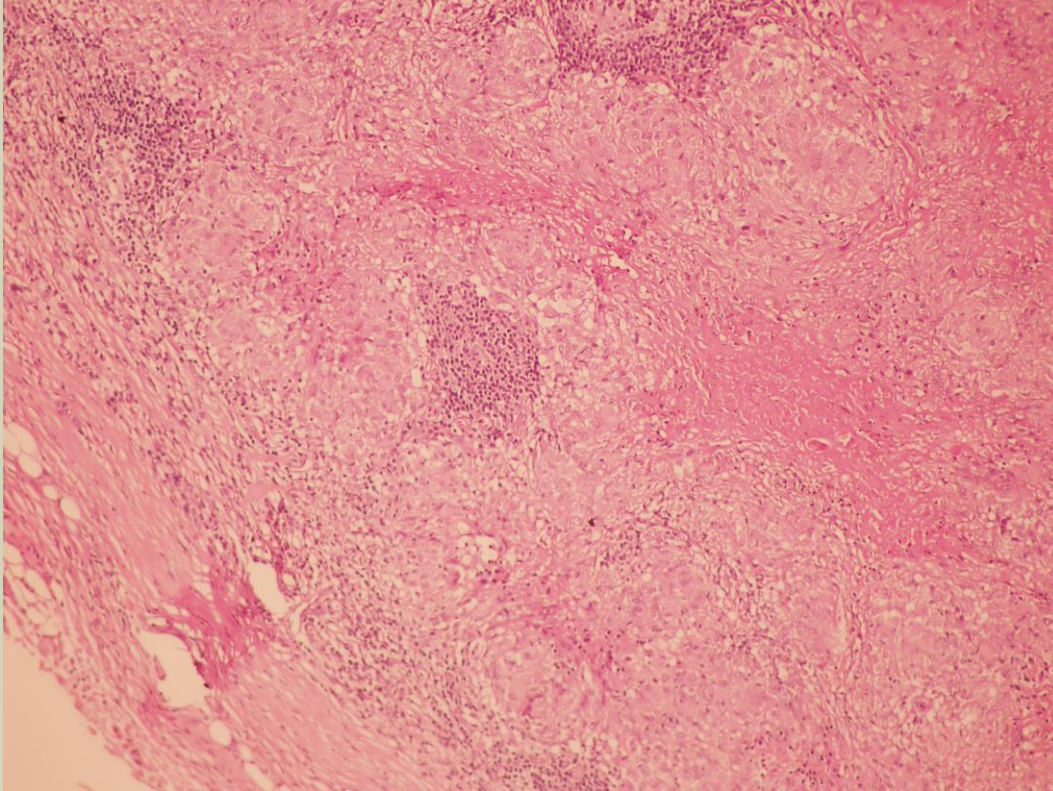


Mediasten LAP

Solda masif plevral efüzyon

Sol akciğerde alt ve orta lobta kompresif atelektazi

Lenf bezi patolojisi



NEKROTİZAN GRANÜLOMATÖZ LENFADENİT

Plevra ponksiyonu ve biopsisi

- pH: 7.38
- Alb: 3 gr/dl
- LDH: 180 u/l
- ADA: 32
- ARB bakısı : menfi
- NSKA üreme olmadı

- Sitoloji:
 - Benign
 - Lenfosit ve histiyosit izlendi.

**EKSÜDATİF BENİGN PLEVRAL EFÜZYON
NONSPESİFİK PLÖRİT**

NE YAPARSINIZ ?

Bulgular :

Nekrotizan granülomatöz lenfadenit

Eksüdatif benign plevral efüzyon

Nonspesifik plörit

- A. İnvaziv tanısal girişim öneririm (Torakoskopi / VATS)
- B. ARB kültür sonuçlarını beklerim
- C. Standart TB tedavisi başlarım
- D. Nonspesifik antibiyotik tedavisi ve takip öneririm



- Hastaya **standart HRZE** tedavisi başlandı.
- 1 hafta sonra bulantı kuma şikayetlerinde artma ve KCFT testlerinde yükselme izlendi.. **(1. hepatotoksisite)**
İlaçlar kesildi
 - ALT 179 u/l, AST: 190 u /l,
 - T.bil: 1.5 mg/dl, D.bil: 0.9 mg/dl, ALP: 120 u/l
- 15 gün sonra KCFT normale döndü
 - Aynı ilaçlarla tekrar tedavi başlandı.
- 6 gün sonra tekrar KCFT yükseldi. İlaçlar kesildi.
(2. hepatotoksisite)
 - ALT: 129 u/l, AST: 327 u/l
 - T. bil : 1.20 mg/dl , D. bil : 0.6 mg/dl, ALP: 118 u/l

- 10 gün sonra Z tedaviden çıkarılarak HRES ile tedavi başlandı
- 7 gün sonra tekrar hepatotoksite gelişti

(3. hepatotoksisite)

- AST:327 u/l, ALT: 102 u/l,
- T.bil:1 mg/dl, D.bil: 0.5 mg/dl

➤ 16 gün sonra HRES kademeli tedavi olarak başlandı

Planlanan tedavi

- *H 100 mg/gün + E + S (3 gün)*
- *H 200 mg/gün + E + S (3 gün)*
- *H 300 mg/gün + E + S (3 gün)*
- *R 150 mg /gün + H + E + S (3 gün)*
- *R 300 mg/gün + H + E + S (3 gün)*

➤ Kademeli tedavinin 15.günü hepatotoksite gelişti

(4. hepatotoksite)

NE YAPARSINIZ ?

Bulgular ;

Nekrotizan granülomatöz lenfadenit ve plörezi
4 kez hepatotoksisite gelişti.

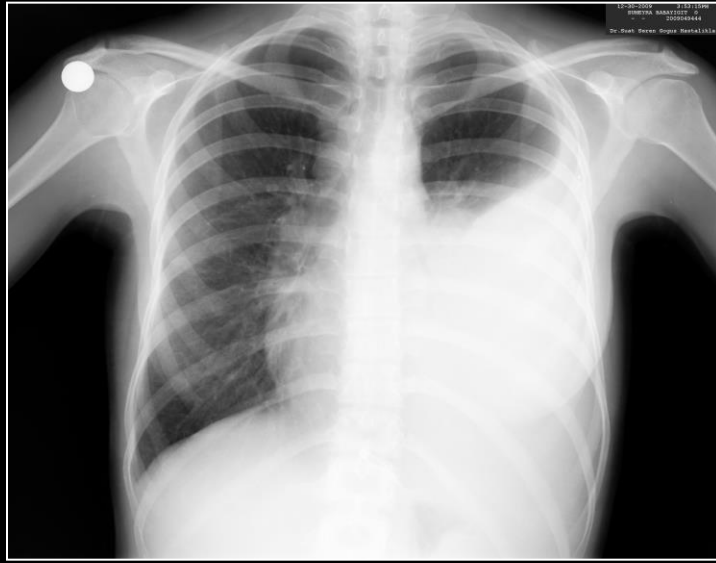
H: izoniyazid
R: Rifampisin
E: Etambutol
S: Streptomisin
Fq: Kinolon
Cs: Sikloserin

- A. 18-24 ay S+E+Fq+Cs
- B. 2 ay HES + 10 ay HE
- C. 2 ay RES + 10 ay RE
- D. Tedavisiz takip

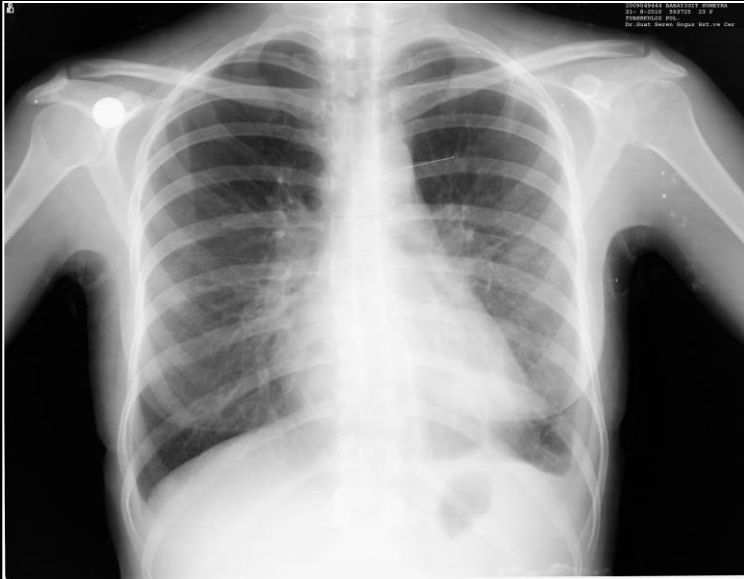


TB tedavisi

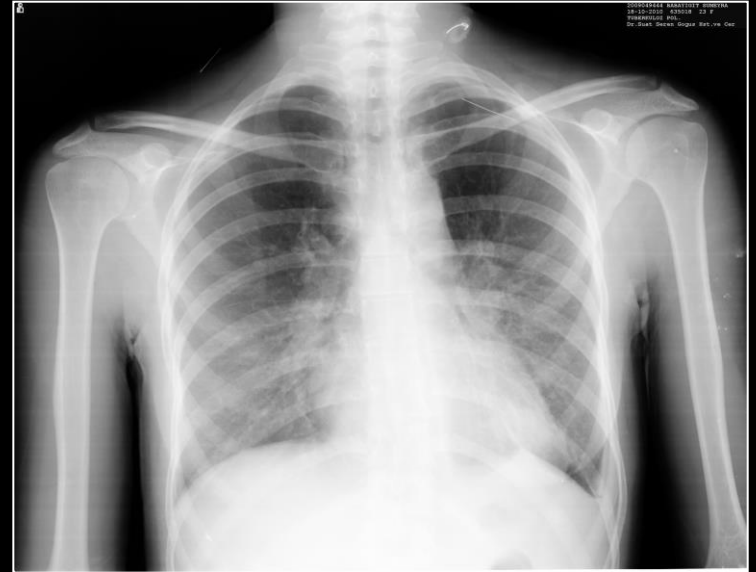
- Hastaya 2 HES + 10 ay HE tedavisi planlandı. KCFT normale döndükten sonra H tedaviye kademeli olarak eklendi.
- Hepatotoksite izlenmedi.
- Tedavi izleminde klinik olarak şikayetlerinde azalma boyundaki LAM kaybolma ve plevral sıvı da regresyon izlendi.



başlangıç



4. ay



6. ay

TB tedavisi 10.ay

- 2 HES + 10 HE rejimini 10. ayı;
 - Öksürük, eforla nefes darlığı, halsizlik şikayetleri artıyor.
- **Fizik bakı:**
 - Boyunda yeni gelişen LAM yok
 - Organomegali yok
 - KVS: Olağan
 - Solunum sistemi oskültasyonu: Sağ alt zonda solunum sesleri azalmış, bilateral inspiratuvar kaba raller mevcut.

Laboratuvar sonuçları

(TB tedavisi 10.ay)

- Lökosit: 4600/mm³
- Htc: %32
- Hbg: 10.1 g/dl
- PLT: 271 bin/mm³
- Sedim: 63 mm/saat
- MCV: 67 mE
- MCH:21.5 pg
- MCHC:32.3 g/dl
- Nötrofil: %71.9
- Lenfosit: %17.9
- Monosit: %8.8
- Eosinofil: %1
- Balgam ARB 2 kez menfi
- 8.ay balgam kültür: pozitif

- KŞ: 82 mg/dl
- Üre:28 mg/dl
- Kreatinin:0.7 mg/dl
- AST:19 u/l
- ALT:10 u/l
- LDH: 159 u/l
- ALP: 97 u/l
- T.bil: 0.3 mg/dl
- D.bil: 0.06 mg/dl
- T.prot: 7.4 g/dl
- Alb: 3.7 g/dl
- Glob: 3.7 g/dl
- Ca: 8.9 mg/dl
- Na: 135 mEq

Laboratuvar sonuçları

(TB tedavisi 10.ay)

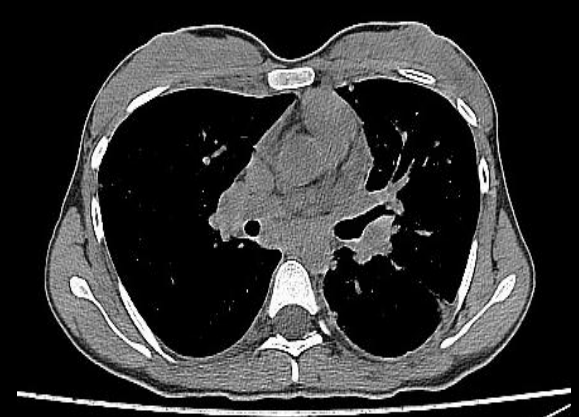
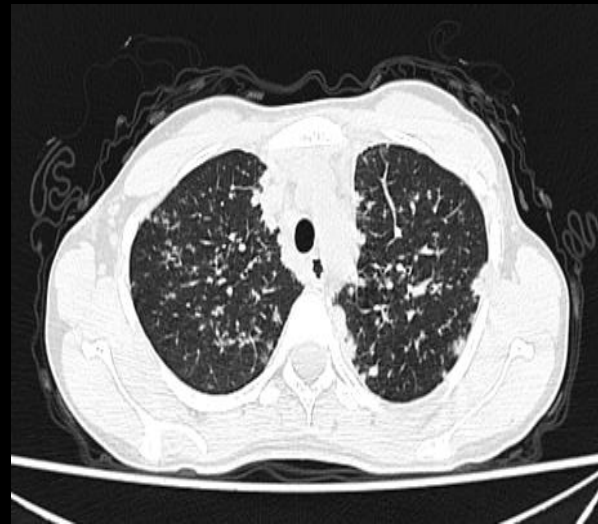
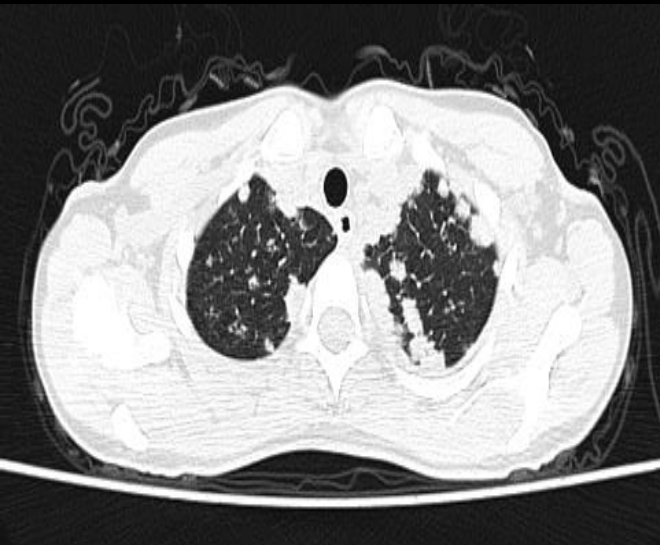
- Lökosit: 4600/mm³
- Htc: %32
- **Hbg: 10.1 g/dl**
- PLT: 271 bin/mm³
- **Sedim: 63 mm/saat**
- **MCV: 67 mE**
- **MCH:21.5 pg**
- MCHC:32.3 g/dl
- Nötrofil: %71.9
- Lenfosit: %17.9
- Monosit: %8.8
- Eosinofil: %1
- Balgam ARB 2 kez menfi
- **8.ay balgam kültür: pozitif**

- KŞ: 82 mg/dl
- Üre:28 mg/dl
- Kreatinin:0.7 mg/dl
- AST:19 u/l
- ALT:10 u/l
- LDH: 159 u/l
- ALP: 97 u/l
- T.bil: 0.3 mg/dl
- D.bil: 0.06 mg/dl
- T.prot: 7.4 g/dl
- Alb: 3.7 g/dl
- Glob: 3.7 g/dl
- Ca: 8.9 mg/dl
- Na: 135 mEq



Tedavinin 10. ayı

Toraks BT (10.ay)



- Yapılan tiplendirme sonucu :
 - **M. gordonae** üremesi saptandı.



NE YAPARSINIZ ?

Bulgular ;

Nekrotizan granülomatöz lenfadenit + plörezi

Hepatotoksisite; 2 HES + 10 HE. Tedavi ile önce regresyon.

Tedavinin 11. ayı radyolojik progresyon

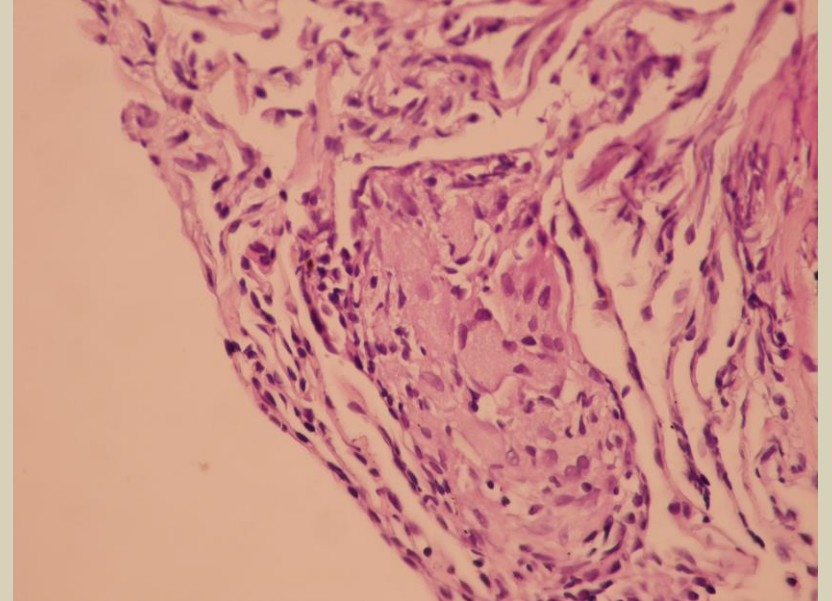
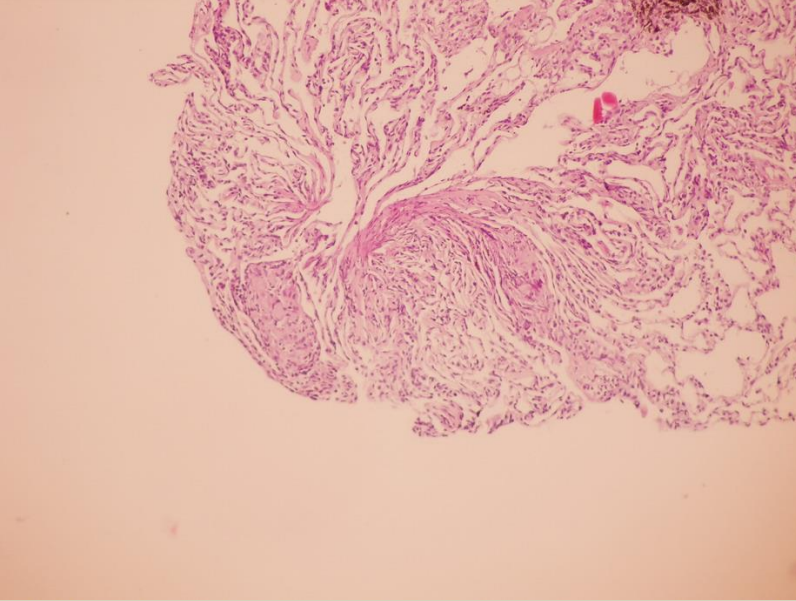
Balgam kültür pozitifliği (M.gordonae)

- A. Atipik mikobakteri tedavisi
- B. FOB yaparım
- C. VATS / açık akciğer biopsisi yaptırırm
- D. TB tedavisini keserim , nonspesifik antibiyotik başlarım



- Hastaya FOB yapıldı.
 - Sol üst – lingula karinası geniş, mukoza ödemli. TBİİAB yapıldı.
 - Üst lob apikoposteriordan BAL ve TBB yapıldı.
- Bronş aspirasyonu:
 - Benign . ARB bakısı : menfi, NSKA: üreme olmadı. Mantar: üreme olmadı
- BAL :
 - Benign sitolojisi (%85 alveoler makrofaj, %12 lenfosit, %3 nötrofil) ARB bakısı; menfi. NSKA: Üreme olmadı. Mantar: üreme olmadı
- TBİİAB:
 - Benign sitoloji
- Postbronkoskobik balgam ;
 - ARB bakısı; menfi. NSKA: Üreme olmadı. Mantar: üreme olmadı

Transbronşiyal parankim biopsisi



Alveoler alanda çevresinde lenfoid hücre infiltrasyonu ve nekroz içermeyen granülom yapısı izlenmektedir.
GRANÜLOMATÖZ ENFLAMASYON

NE YAPARSINIZ ?

Bulgular ;

Nekrotizan granülomatöz lenfadenit + plörezi

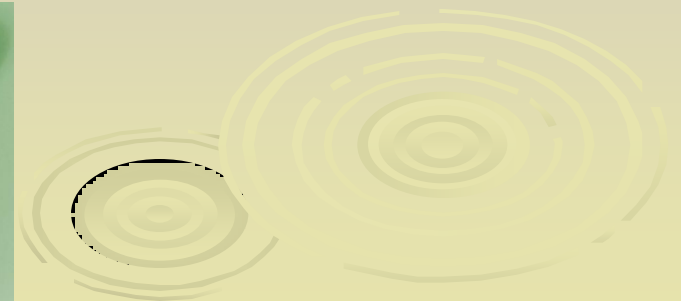
Hepatotoksisite; 2 HES + 10 HE. Tedavi ile önce regresyon.

Tedavinin 10. ayı radyolojik progresyon

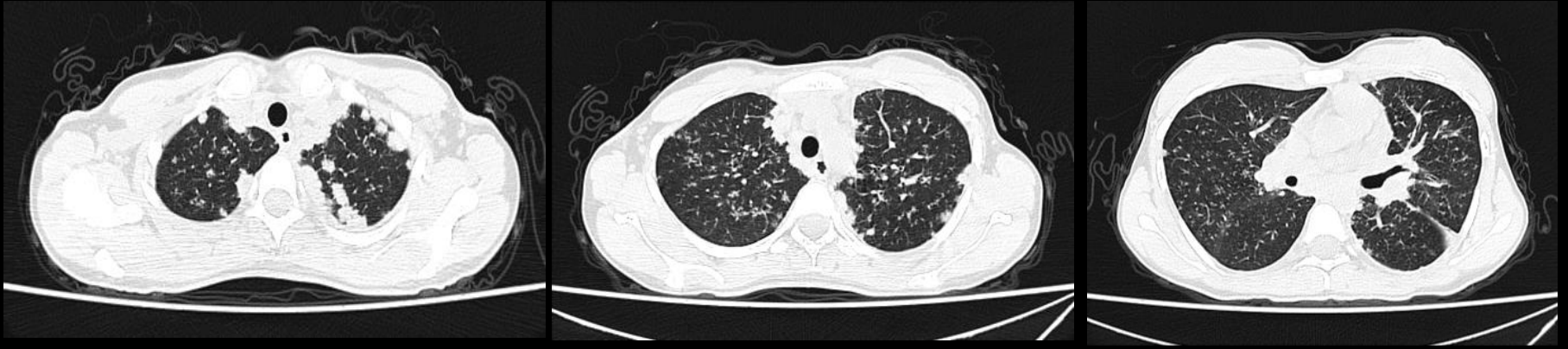
Balgam kültür pozitifliği (M.gordonae)

FOB-TBB: Non kazeifiye granülomatöz enflamasyon

- A. VATS / açık akciğer biopsisi
- B. Tedavi başarısızlığı – yeniden tedavi rejimi
- C. Tedavi başarısızlığı – ÇİD TB tedavi rejimi
- D. Atipik mikobakteri tedavisi
- E. Kortikosteroid tedavi başlarım



- Hastanın bakılan balgam ve bronkoskobik örneklerin kültürlerinin hiç birinde patojen bir mikroorganizma saptanmadı. (**M.gordonae bulaş olarak kabul edildi**)
- antiHIV1-2: menfi (2.kez)
- ANA: menfi
- RF: menfi
- c-ANCA:menfi
- p-ANCA: menfi
- Sarkoidoz açısından kardiyoloji, göz ve dermatoloji konsültasyonlarında patolojik bulgu saptanmadı.
- **Hastaya sarkoidoz tanısı ile kortikosteroid tedavi başlandı.**



TB tedavisinin 10. ayı – Steroid tedavi başlangıcı



Kortikosteroid tedavinin 3.ayı

Klinik takip

- Kortikosteroid tedavi altında şikayetlerinde belirgin azalma klinik ve radyolojik düzelme izlendi.
- Hastanın kortikosteroid dozu giderek azaltıldı ve günaşırı 4 mg/gün düşüldü.

Öncelikle kontaminasyon veya kolonizasyon düşünülmalıdır

- *M. gordonae*
- *M. nonchromogenicum*
- *M. flavescens*
- *M.terrae*
- *M. mucogenicum*
- *M. haemophilum*
- *M.gastri*
- *M.triviale*

Şiddetli hücresel immünite baskılanması varsa insanda patojen olabilirler

Nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens between 2004 and 2009: causative agent or not?

Can Bicmen¹, Meral Coskun¹, Ayriz T. Gunduz¹, Gunes Senol¹, A. Kadri Cirak², Gultekin Tibet²

¹Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory, Dr. Suat Seren Training and Research Hospital for Chest Diseases and Chest Surgery, Yenisehir, Izmir 35110, Turkey;

²Tuberculosis and Chest Diseases Clinic, Dr. Suat Seren Training and Research Hospital for Chest Diseases and Chest Surgery, Yenisehir, Izmir 35110, Turkey

45891 örnek - 19553 hastadan

10041 (%21.9) kültür (+)

208 (%2.1) – 77 hastadan; NTM saptandı

Klinik olarak infeksiyon kabul edilen 31 hasta (% 0.16)

TABLE 1 - *Distribution of mycobacteria isolated from the patients evaluated as infection by a causative agent or contamination between 2004 and 2009¹.*

<i>Mycobacterial Species</i>	<i>No. of isolates (n=77)</i>			<i>Routine susceptibility testing³</i>
	<i>Causative (n=31)</i>	<i>Contaminant (n=39)</i>	<i>Causative or Contaminant² (n=7)</i>	
<i>M. goodnae</i> (n=17)	none	17	none	not applicable
<i>M. avium</i> complex (n=16)				
<i>M. intracellulare</i> (n=12)	10	1	1	1) CLA 2) MOX, LZD4
<i>M. avium</i> (n=4)	3	1	None	
<i>M. fortuitum-peregrinum</i> complex (n=11)	2	7	2	AK, IPM, DO, FQ, S / SXT, FOX, CLA, LZD
<i>M. abscessus</i> (n=7)	5	2	None	AK, DO, FQ, S / SXT, FOX, CLA, LZD
<i>M. kansasii</i> (n=7)	5	1	1	1) RIF 2) AK, CIP, CLA, ETB, RBT, SM, S/SXT, INH, MOX ⁴
<i>M. simiae</i> (n=6)	2	2	2	1) RIF 2) AK, CIP, CLA, ETB, RBT, SM, S/SXT, INH, MOX ⁴
<i>M. chelonae</i> complex (n=3)	None	3	None	AK, DO, FQ, S/SXT, FOX, CLA, LZD, TOB
<i>M. szulgai/intermedium</i> (n=3)	2	None	1	not applicable
<i>M. scrofulaceum</i> (n=2)	1	1	None	not applicable
<i>M. lentiflavum</i> (n=2)	0	2	None	not applicable
<i>MOTT⁵</i> (n=3)	1	2	None	not identified

Tanısal sorunlar

- Klinik, radyolojik bulgular, cilt testi tanısal spesifiktikten uzaktır.
- NTM enfeksiyonu tanısı için mikrobiyolojik konfirmasyon gereklidir.
 - Laboratuvar alt yapısı, uygun laboratuvara ulaşılabilirlik, kalite kontrol

TB Laboratuvarlarının Kurum Tipine Göre Dağılımı (2011 yılı sonu itibariyle)

KURUM TİPİ	Sayı	%
Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı	1	0,3
Verem Savaşı Dispanseri	105	26,9
Devlet Hastanesi	85	21,8
Tıp Fakültesi Hastanesi	55	14,1
Özel Hastane	52	13,3
Eğitim Araştırma Hastanesi	25	6,4
Bölge TB Laboratuvarı	21	5,4
Özel Laboratuvar	14	3,6
Göğüs Hastalıkları Hastanesi	12	3,1
Özel Tıp Merkezi	5	1,3
Diğer	15	3,8
TOPLAM	390	100,0

Tetkik Yapılma Durumuna Göre TB Laboratuvarlarının Dağılımı, 2011

YAPILAN TETKİK	Sayı	%*
Yayma Mikroskopisi	389	99,7
Konvansiyonel Kültür	151	38,7
Sıvı Kültür	69	17,7
Biyokimyasal Tiplendirme	61	15,6
Moleküler Tiplendirme	51	13,1
İDT	71	18,2
Hızlı Direnç Testi	27	6,9
TOPLAM	390	

Laboratuvarların 230'unda (%59) sadece direkt mikroskopik inceleme yapılmaktadır

Yayma+ Konvansiyonel Kültür+ Sıvı Kültür + İDT+ Biyokimyasal yada Moleküler Tiplendirme Yapan Laboratuvarların Dağılımı , 2011

KURUM TİPİ	Sayı	%
Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı	1	2,1
Tıp Fakültesi Hastanesi	30	63,9
Göğüs Hastalıkları Hastanesi	5	10,6
Eğitim ve Araştırma Hastanesi	5	10,6
Bölge TB Laboratuvarı	3	6,4
Özel Laboratuvar	2	4,3
Devlet Hastanesi	1	2,1
TOPLAM	47	100,0

27 ilde yer alan toplam 47 laboratuvarda (%12) yayma + konvansiyonel kültür + sıvı kültür + İDT + biyokimyasal ya da moleküler tiplendirme yapılmaktadır

Yayma + Konvansiyonel Kültür + Sıvı Kültür + İDT + Biyokimyasal ya da Moleküler Tiplendirme Yapan Laboratuvarların Buldukları İllere Göre Dağılımı (2011 Yılı Sonu İtibariyle)



Tanısal sorunlar

- Klinik, radyolojik bulgular, cilt testi tanısal spesifiklikten uzaktır.
- NTM enfeksiyonu tanısı için mikrobiyolojik konfirmasyon gereklidir.
 - Laboratuvar alt yapısı, uygun laboratuvara ulaşılabilirlik, kalite kontrol
- Virulans durumu , geçici bir enfeksiyon olup olmaması (kolonizasyon ?)
- Kontaminasyon

İlaç duyarlılık testleri-1

- **MAC; Klaritromisin direnci** (MIC<8mcg/ml) bakılması önerilir.
 - Rifabutin, amikasin, klofazimine, siprofloksasin için test önerilmemektedir.
 - Makrolid rezistansında kinolon, linezolid duyarlılık testleri yapılabilir.
- **M. kansasi; Rifampisin direnci** (MIC<1mgr/ml) bakılması önerilmektedir.
 - Rifampisin direncinde, rifabutin, etambutol, klaritromisin, kinolon , aminoglikozid duyarlılık testleri yapılabilir.

İlaç duyarlılık testleri-2

- **Hızlı üreyen mikobakteriler;**
(*M.fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*)
- TB ilaçlarına karşı dirençlidirler
- Özellikle tedavi başarısızlığı ve nüks olgularda ilaç duyarlılık testleri yapılmalıdır.
 - Amikasin
 - Sulfonamid
 - Doksisiklin
 - İmipenem
 - Kinolon
 - Tobramisin
 - SXT
 - Sefoksitin
 - Klaritromisin
 - Linezolid

NTM'ye bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- En sık etkenler;
 - MAC, M.kansasii, M.abscessus
- Tedavi endikasyonları;
 - Radyolojik bulgularla solunumsal ve konstitisyonel semptomların uyumlu olması

Ve

- 1'den fazla solunum örneğinde NTM üretilmiş olması

veya

- Histolojik olarak gösterilmiş akciğer parankim tutulumu ile beraber en az 1 örnekte etken izolasyonu

NTM'ye bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Her hastada tedavi kararı, tedaviden beklenen yarar ile risklerin değerlendirilmesi ile alınmalıdır.
 - Eşlik eden hastalık
 - Son dönem hastalık olup olmaması
 - Kullanılacak ilaçlar ile ilgili yan etkiler
 - Nadir patojenler saptanması
 - Konakçının immun direnç durumu
- Eğer tedavi verilmeyecekse yakın izlem (aylık takip)
- Farklı hasta gruplarına, kullanılacak ilaç çeşitliliği az olduğu için farklı tedaviler değil benzer tedaviler verilmektedir.

MAC'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Nodüler/ bronşektatik hastalık;
 - Klaritromisin 1000 mg / hft 3 gün veya azitromisin 500 mg / hft 3 gün
 - +
 - Rifampisin 600 mg / hft 3 gün veya rifabutin 300 mg/ hft 3 gün
 - +
 - Etambutol 25 mg/kg/ hft 3 gün

MAC'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Fibrokaviter hastalık;
 - Klaritromisin 500-1000 mg / gün veya azitromisin 250-500 mg / gün
 - +
 - Rifampisin 600 mg / gün veya rifabutin 150 – 300 mg/gün
 - +
 - Etambutol 15 mg/kg/ gün

MAC'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Yaygın veya şiddetli enfeksiyonda 4. ilaç eklenebilir. (İlk 8 hafta)
 - Streptomisin 10-15 mg / Kg / hft 3gün
 - Amikasin 10-15 mg / Kg / hft 3gün
- >50yaş , >50 kg, tedavi 2-3 aydan daha uzun sürecekse ;
 - Doz 6-8 mg / kg / hft 2 veya 3 gün

MAC'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- **Tedavi süresi:** Kültür menfiliiinden sonra en az 1 yıl.
- Aylık balgam takibi yapılmalıdır.
- **Yan etkiler;**
 - GIS intoleransı: Makrolid, Rifampisin
 - KCFT yüksekliği: Makrolid, rifampisin
 - Nötropeni; rifabutin
 - Görme bozukluğu: etambutol
 - İşitme kaybı: Aminoglikozid
 - Böbrek yetmezliği: Streptomisin
 - Periferik nöropati: Etambutol

MAC'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Cerrahi tedavi;
 - Lokalize hastalık (özellikle üst lob kaviteleri)
 - 6 aylık tedaviye rağmen kültür konversiyonu olmaması
 - Medikal tedaviyi kullanmayan hastalar
 - Makrolid rezistansı varlığı

M. kansasii'ye bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- **Önerilen tedavi rejimi**
(Kültür konversiyonundan sonra 12 ay)
 - İNH 300 mg/gün +
 - Rifampisin 600 mg / gün +
 - Etambutol 15 mg/ kg /gün
- Rifampisin direncinde;
 - Klaritromisin, Moksifloksasin de etkilidir.
 - Trimetoprim/sulfometaksazol
 - Linezolidkullanılabilir

M. szulgai, M.malmoense, M.xenopi'ye bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- İn vitro duyarlılık testleri ile invivo etkinlik arasında korelasyon yoktur.
- Önerilen tedavi rejimi
 - Rifampisin + Etambutol + Klaritromisin \pm İNH
- Yeni tedavi rejimi ve yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

İnteraktif olgu sunumu

- 20 y, E
- Şikayeti: Öksürük ,koyu renkli balgam çıkarma
- Balgam ARB pozitif bulunduğu için yaklaşık 1 aydır TB tedavisi alan hasta şikayetlerinin artması üzerine hastanemize sevk edilmiş.
- Özgeçmiş:2008 yılında dış merkezde mutasyon analizi ile F508 genetik mutasyon saptanarak **kistik fibrozis** tanısı konmuş.

Fizik Muayene:

- Solunum sistemi: Her iki akciğer alanında yaygın inspiratuar ral ve expiratuar ronküs
- Diğer sistem bakıları: Olağan

Laboratuvar:

- HB:12,7
- HCT: % 39,1
- LÖKOSİT:13100
- PLT:601 bin/mmE
- ESR: 39 mm/saat
- CRP: 14,9 mg/dl

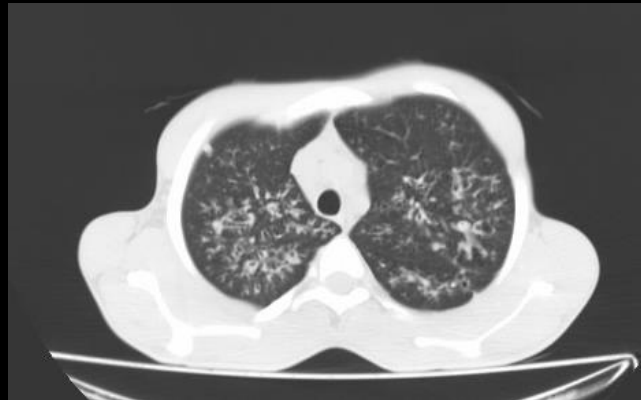
- ÜRE:18 mg/dl
- KREAT:0,7 mg/dl
- AST:57 U/L
- ALT:95 U/L
- PROTEİN:7,8 g/dl
- ALBUMİN:3,9 g/dl
- LDH:184 U/L
- NA:138 mmol/L
- K:4,4 mmol/L
- CL:101 mmol/L

Laboratuvar:

- HB:12,7
- HCT: % 39,1
- **LÖKOSİT:13100**
- PLT:601 bin/mmE
- **ESR: 39 mm/saat**
- **CRP: 14,9 mg/dl**
- **Balgam ARB: +**
- **ARB kültür: Atipik**
- **M.simiae**

- ÜRE:18 mg/dl
- KREAT:0,7 mg/dl
- **AST:57 U/L**
- **ALT:95 U/L**
- PROTEİN:7,8 g/dl
- ALBUMİN:3,9 g/dl
- LDH:184 U/L
- NA:138 mmol/L
- K:4,4 mmol/L
- CL:101 mmol/L

Radyoloji



NE YAPARSINIZ ?

Bulgular ;

Kistik fibrozis, bronşektazi balgam çıkaramıyor.

Halen TB tedavisi alıyor

Klinik ve radyolojik bulgular solunum sistemi enf. bulguları

Balgam kültür pozitifliği (**M.simiae**)

- A. Nonspesifik antibiyotik ve takip
- B. İleri inceleme (Bronkoskopi)
- C. Standart TB tedavisine devam
- D. Ampirik atipik mikobakteri tedavisi



Bronkoskopi

- **FOB bulguları:**
 - Mukoza hiperemik ve mukopürülan sekresyon mevcuttu. (enfeksiyonla uyumlu)
- **Patoloji:**
 - Benign bronş aspirasyon sitolojisi-spesifik olmayan iltihap bulgusu
- **Bakteriyoloji :**
 - NSKA:Pseudomonas aeruginosa
 - Mantar Kültürü:Üreme olmadı
 - Bronş aspirasyonu ve post bronkoskobik ARB kültür;
Tüberküloz dışı mikobakteri üredi.
 - Mikobakteri Tiplendirme: **M. simiae** saptandı.

NE YAPARSINIZ ?

Bulgular ;

Kistik fibrozis, bronşektazi

Klinik ve radyolojik bulgular solunum sistemi enf. bulguları

Balgam kültür, bronş asp ve postbronkoskopik balgam

M.simiae saptandı

- A. Kontaminasyon olarak değerlendiririm
- B. İlaç duyarlılık testi isterim sonucuna göre tedavi başlarım
- C. Ampirik atipik mikobakteri tedavisi başlarım



Tanı

- Kistik fibrozis
- Bronşektazi
- Atipik mikobakteri enfeksiyonu (*M.simiae*)

Tedavi ve izlem

- Rifampisin 600 mg/gün
- Etambutol 1000 mg/gün
- Klaritromisin 1000 mg/gün
- Moksifloksasin 400 mg/gün
- Aylık balgam takibi ve yan etki takibi yapıldı.

Tedavi ve izlem

- 6. ayda yayma ve kültür menfiliği sağlandı.
- 18 . Ayda tedavi kesildi.
- **20. ayda**
 - **Balgam ARB kültür: pozitif (M. simiae üredi)**
 - **Balgam NSK: Pseudomonas aeruginosa**
 - **Şikayetlerinde artma oldu, radyolojik progresyon**

NE YAPARSINIZ ?

Bulgular ;

Kistik fibrozis, bronşektazi

M.simiae ;18 ay tedavi sonrası nüks

- A. Farklı bir tedavi rejimi veririm
- B. İlaç duyarlılık testi isterim sonucuna göre tedavi veririm
- C. Aynı tedavi rejimini veririm



Tedavi ve izlem

- Aynı tedavi rejimi tekrar verildi.
- Rifampisin duyarlı bulundu.
 - Klaritromisin + moksifloksasin + etambutol + rifampisin
 - Tedavinin 2. ayında kültür : menfi
 - Halen tedavinin 4. ayında
 - **To be continued....**

M.simiae'ye bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Gerçek enfeksiyondan daha çok kontaminasyondur.
- Etkili bir tedavi kombinasyonu bulunmamaktadır
- Etkif tedavi oldukça zordur.

Hızlı üreyen mikobakterilere (HÜM) bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- HÜM'e bağlı pulmoner infeksiyon oranları;
 - %80 vaka *M. abscessus*
(genelde altta yatan akciğer hastalığı vardır)
 - %15 vaka *M. fortuitum*
(deri ve yumuşak doku infeksiyonları)
 - %5 vaka *M. chelonae*
(immunsuprese hastalarda dissemine hastalık)

Hızlı üreyen mikobakterilere (HÜM) bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Makrolid rezistans gen ; erm
 - *M. fortuitum* ve *M. abscessus* spp abscessus 'ta mevcut
 - *M. chelonae* ve *M. abscessus* spp bolletii (eskiden *M. massiliense*)' ta yok

M. abscessus'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- 1 ay ;
 - Amikasin IV + Sefoksitin IV + PO klaritromisin + PO siprofloksasin + PO doksisisiklin
- Ortalama 24 ay ;
 - PO klaritromisin + PO siprofloksasin + PO doksisisiklin
- Semptomlar %83 , radyolojide %74
- Kültür konversiyonu 1 yıldan uzun süren hasta %58 (klaritromisin rezistansı olanlarda %17, olmayanlarda %64)

M. abscessus spp abscessus'a bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Süre : Kültür konversiyonundan sonra 12 ay.
- Başlangıç tedavisi (4-8 hafta)
 - Amikasin; 10-15 mg/kg/gün +
 - Sefoksitin; 12 gr/gün veya İmipenem; 4gr/gün +
 - Klaritromisin 1000mg/gün veya azitromisin 250-500mg /gün
- İdame tedavisi 6-12 ay ;
 - Klaritromisin 1000mg/gün veya azitromisin 250-500mg /gün
 - Moksifloksasin 400 mg /gün
 - Linezolid 600 mg /gün
- Cerrahi tedavi
- Kür genellikle mümkün değildir.
- Retrospektif değerlendirmelerde ölüm %15*

*Jarand J et al. Clin Infect Dis 2011;52:565

M. fortuitum ve M.chelonae'ye bağlı akciğer infeksiyon tedavisi

- Süre : Kültür konversiyonundan sonra 12 ay.
- PE en az 2-3 ajan (2-6 hafta)
 - Amikasin; 10-15 mg/kg/gün M.fortuitum
 - Tobramisin; 5 mg/kg/gün M. chelonae
 - Sefoksitin; 12 gr/gün
 - İmipenem; 4gr/gün
 - Levofloksasin 500-750 mg/gün
- PO en az 2 ajan ;
 - Trimethoprim/sulfametaksazol
 - Doksisiklin 100 mg/gün
 - Levofloksasin 500-750 mg/gün
 - Klaritromisin 1000mg/gün veya azitromisin 250-500mg /gün

Akciğerde Tüberküloz Dışı Mikobakteri Hastalığı: 42 Vakanın Retrospektif Analizi

- 2004-2010 42 hasta
- 37'si (%88,1) erkek, yaş 46 ± 15
- TDM öncesinde TB tedavileri $148,4 \pm 140,3$ gün sürmüştür. (yaklaşık 5 ay)

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	
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)	

Tedavi sonucu	Tam iyileşme	26 (61,9)
	Başarısızlık	2 (4,8)
	Ex	3 (7,1)
	Tedavi altında	5 (11,9)
	Tedavisiz takip	5 (11,9)
	Tedaviyi terk	1 (2,4)

Ortalama TDM tedavi süresi $14,7 \pm 5,59$ aydır.

Kılıçaslan Z et al . Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(3):854-67

Tedavi sorunları-1

- Her hastada tedavi kararı, tedaviden beklenen yarar ile risklerin değerlendirilmesi ile alınmalıdır.
 - Eşlik eden hastalık
 - Son dönem hastalık olup olmaması
 - Kullanılacak ilaçlar ile ilgili yan etkiler
 - Nadir patojenler saptanması
 - Konakçının immun direnç durumu göz önüne alınmalıdır
- Eğer tedavi verilmeyecekse yakın izlem (aylık takip) yapılmalıdır.

Tedavi sorunları-2

- Farklı hasta gruplarına, kullanılacak ilaç çeşitliliği az olduğu için farklı tedaviler değil benzer tedaviler verilmektedir
- Duyarlılık testlerini yaptırabilmek her yerde ve her zaman mümkün değildir.
- İn vitro duyarlılık testleri ile invivo etkinlik arasında korelasyon yoktur

Tedavi sorunları-3

- Uzun tedavi süreleri hasta uyumunu zorlaştırmaktadır.
- Her TDM için etkili bir tedavi kombinasyonu bulunmamaktadır
- Cerrahi tedavi için deneyimli merkezler oldukça azdır.
- TDM infeksiyonu olanlarda mutlaka multidisipliner yaklaşım sağlamak gereklidir.
- Yeni tedavi rejimi ve yaklaşımlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

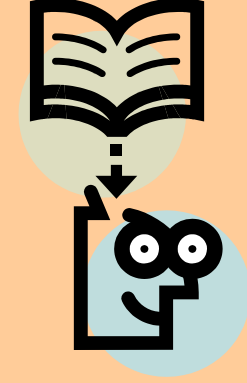
Sonuç

- Akciğer de TDM enfeksiyonu olan hastalarda mikobakteri tiplendirmesinin yapılması, doğru tanı ve uygun tedavi kararının alınması ve ülkemiz de doğru epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından önemlidir.
- Mikobakteri şuşlarında rutin tiplendirme yapılmaması TDM olgularında tanının gecikmesine yol açmaktadır.
- TDM enfeksiyonu saptanan olgularda tedavi kararı ve ilaç seçimi klinik ve bakteriyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile yapılmalıdır.

**A. TDM hakkında
kafam karıştı**

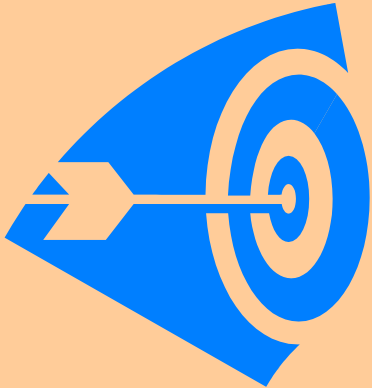


**B. TDM hakkında
yeni bir şeyler öğrendim**



SON SORU

C. Gelmekle iyi yapmışım



D. Sonunda bitti.

