Tüberküloz Dışı Mikobakteri İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Dr.Meltem Uzun
İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
uzun.meltem@yahoo.com

- İmmun sistemi baskılanmış hasta popülasyonunun artması
- Tanı yöntemlerinin gelişmesi
- 1990'lı yıllardan sonra yayın sayısında artış
- Son beş yılda pik yaptı

- TDM'lerin insandan insana veya hayvandan insana bulaştığına dair kanıt bulunmamaktadır.

- Yaygın olarak kabul edilen görüş infeksiyonların çoğunun sudan veya topraktan geçtiğidir.

- TDM infeksiyonları bulaşıcı hastalık sınıfında kabul edilmediğinden Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere birçok ülkede bildirimi zorunlu hastalıklar arasında değildir.
- Bu nedenle farklı TDM türleri ile gelişen hastalık insidensi tam olarak bilinmemektedir.

- **Birçok gelişmiş ülkede infeksiyon insidensi**
  1-2 olgu/100.000
- **ABD'de 2003 yılında insidens**
  14.1/100.000
- **TDM infeksiyonlarının oranında her yıl**
  % 8-9 artış var

Ortalama kolonizasyon oranı

- Kuzey Amerika → 4.4 / 100 000
- Avrupa → 7 / 100 000
- Avustralya → 5.4 / 100 000

Clin Chest Med 2002; 23:553-67.

Ortalama hastalık oranı

- Kuzey Amerika → 1.8 / 100 000
- Avrupa → 1.3 / 100 000
- Avustralya → 1.8 / 100 000

Clin Chest Med 2002; 23:553-67.

Pulmoner kaynaklı TDM izolasyon oranı

- Kuzey Amerika → 6.2 / 100 000
- Avrupa → 8.3 / 100 000
- Asya → 15 / 100 000
- Avustralya → 7.2 / 100 000

1.Clin Chest Med 2002; 23:553-67.
2.Commun Dis Intell 2003; 27:180-9.

- 1981-83 ABD'de CDC'ye bildirilen suşların,
  %94'ü akciğer
  % 3'ü lenf nodu
  % 3'ü deri/yumuşak doku kaynaklı
- En yaygın türler
  *M.avium kompleksi (MAC)
  *M.kansasii
  *M.abscessus

- 1990'lı yılların başlarında güneydoğu ABD'de en sık izole edilen potansiyel patojen türler,

  * MAC
  * M.kansasii
  * M.fortuitum

- Avrupa ve Kanada → **M.xenopi**
- Özellikle İskandinav ülkeleri ve İngiltere'de

  ↓

  M.malmoense
- Japonya → **MAC, M.kansasii**
- Avrupa-Güney Afrika ve kömür madeni olan bölgelerde → **M.kansasii**
- Afrika tropikal yağmur ormanları, Avustralya, Güney Doğu Asya, Güney-Orta Amerika

  ▼
- **M.ulcerans** (Buruli ülseri)

- Ontario, Kanada → "izolasyon prevalansı"
  1997-2003

11.186 hasta → 23.823 TDM suşu

10.231 hasta → 22.247 pulmoner TDM suşu

M.gordonae hariç tüm suşların "izolasyon prevalansı"

- 1997 → 9.1 / 100 000
- 2003 → 14.1/ 100 000

- Tüm suşlar için ortalama artış % 8.4

- MAC → % 59
- M.xenopi → % 26
- Hızlı üreyenler →% 13

  (M.abscessus, M.chelonae, M.fortuitum)
- M.kansasii → % 2

Thorax 2007; 62:661-66.

- **Oregon Projesi**

TDM'lere bağlı pulmoner ve ekstrapulmoner hastalık prevalansı (Nüfusa dayalı)

Nüfus: 3.660.972 (2005-2006)

- 933 hasta → 1301 TDM

  İzolasyon prevalansı → 16.4 / 100 000

- 933 hasta → 527 (%56) ATS/IDSA kriterleri

  Hastalık prevalansı → 7.2 / 100 000

- Pulmoner hastalık prevalansı
  5.6 / 100 000

* \> 50 yaş → 15.5 / 100.000
* \> 70 yaş → 20.0 / 100 000

- Baskın tür MAC (% 51)

- **Deri / yumuşak doku olgu prevalansı**
  0.9 / 100 000
  * **Hızlı üreyenler (*M.abscessus-M.chelonae*) (%57)**
  * **M.marinum (%20.6)**
- **Disemine hastalık ve lenfadenit prevalansı**
  0.3 / 100 000
  * **MAC (%72)**

Clin Infect Dis 2009; 49: e124-9.

- Queensland, Avustralya

  Bildirimi yapılıyor
- 1999 toplam TDM suş prevalansı

  14.8/ 100 000
- 2005 toplam TDM suş prevalansı

  14.8 / 100 000 → 22.1 / 100 000
- Pulmoner kaynaklı TDM suşları

* 5.5 ► 10.2 / 100 000

- Bildirimi yapılan olgularda pulmoner hastalık insidensi 2.2 / 100 000 'den 3.2 / 100 000'e

Önemli pulmoner hastalığı olanlarda en sık izole edilen patojenler

- M.intracellulare (olguların %56.8'inden)
- M.avium (% 15.3)
- M.kansasii (% 8.1)

Emerg Infect Dis 2010; 16:1576.

- 2000-2008 , Taiwan

- TDM izolasyon oranı % 32.3 → % 49.8
- Hızlı üreyenler % 3.7 → % 23.4
- 9204 TDM suşunun %30 'u MAC

  %17.5 M.abscessus

- Hastalık insidensi 2.7 ► 10.2 / 100 000
- Pulmoner 1.26 ► 7.94 / 100.000
- Extrapulmoner 1.4 ► 2.23 / 100 000

- Lokalize pulmoner infeksiyonlar ve disemine infeksiyonlarda baskın tür → **MAC**
- Deri/yumuşak doku ve lenfadenit

↓

M.abscessus

Emerg Infect Dis 2010; 16:294

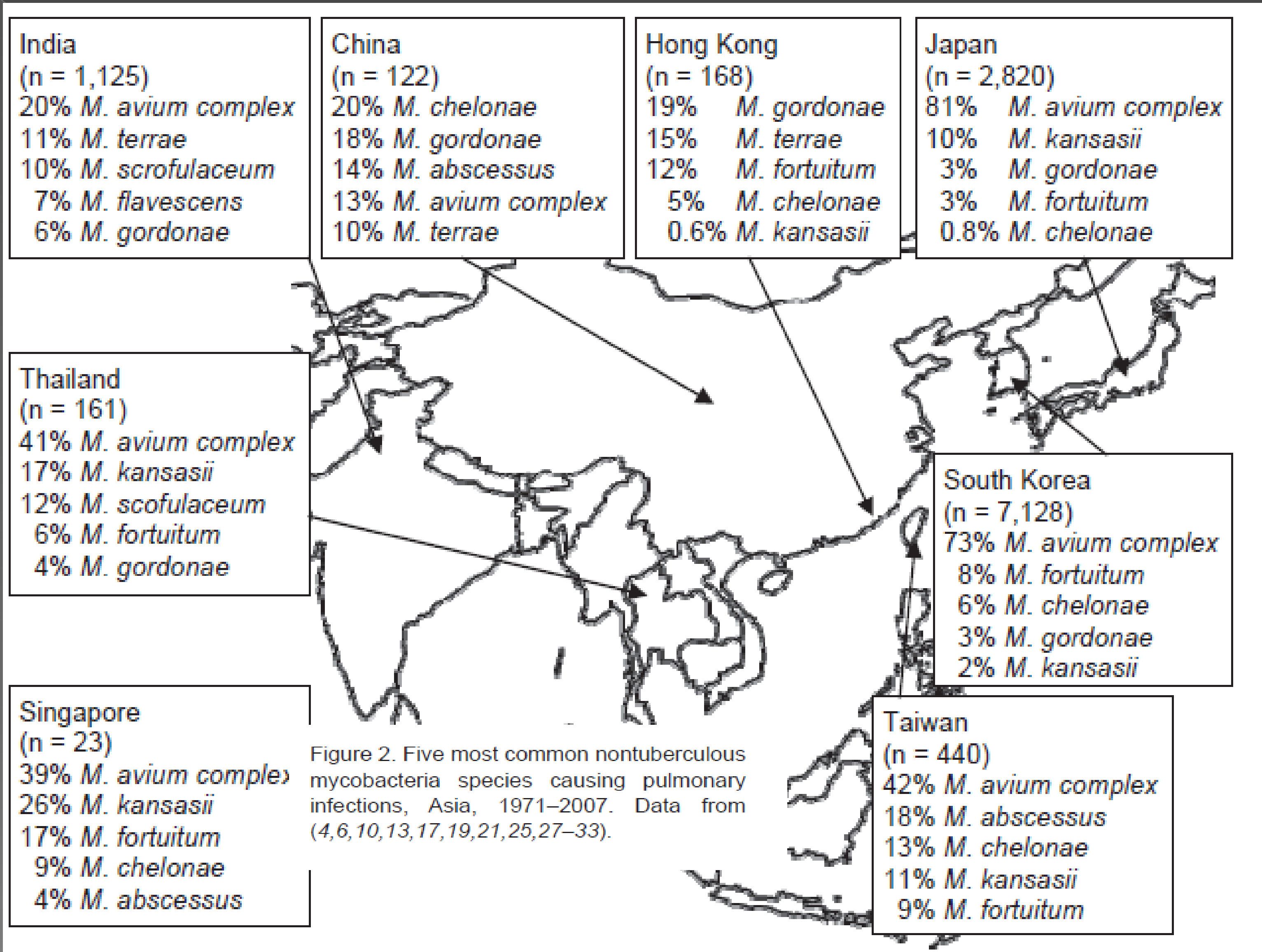


Figure 2. Five most common nontuberculous mycobacteria species causing pulmonary infections, Asia, 1971–2007. Data from (*4,6,10,13,17,19,21,25,27–33*).

- MAC
- RGM

Emerg Infect Dis 2011; 17:344 , ATS kriterlerine göre pulmoner hastalık tanısı alanlar

Table 2. Nontuberculous mycobacterial infections according to different types of disease.

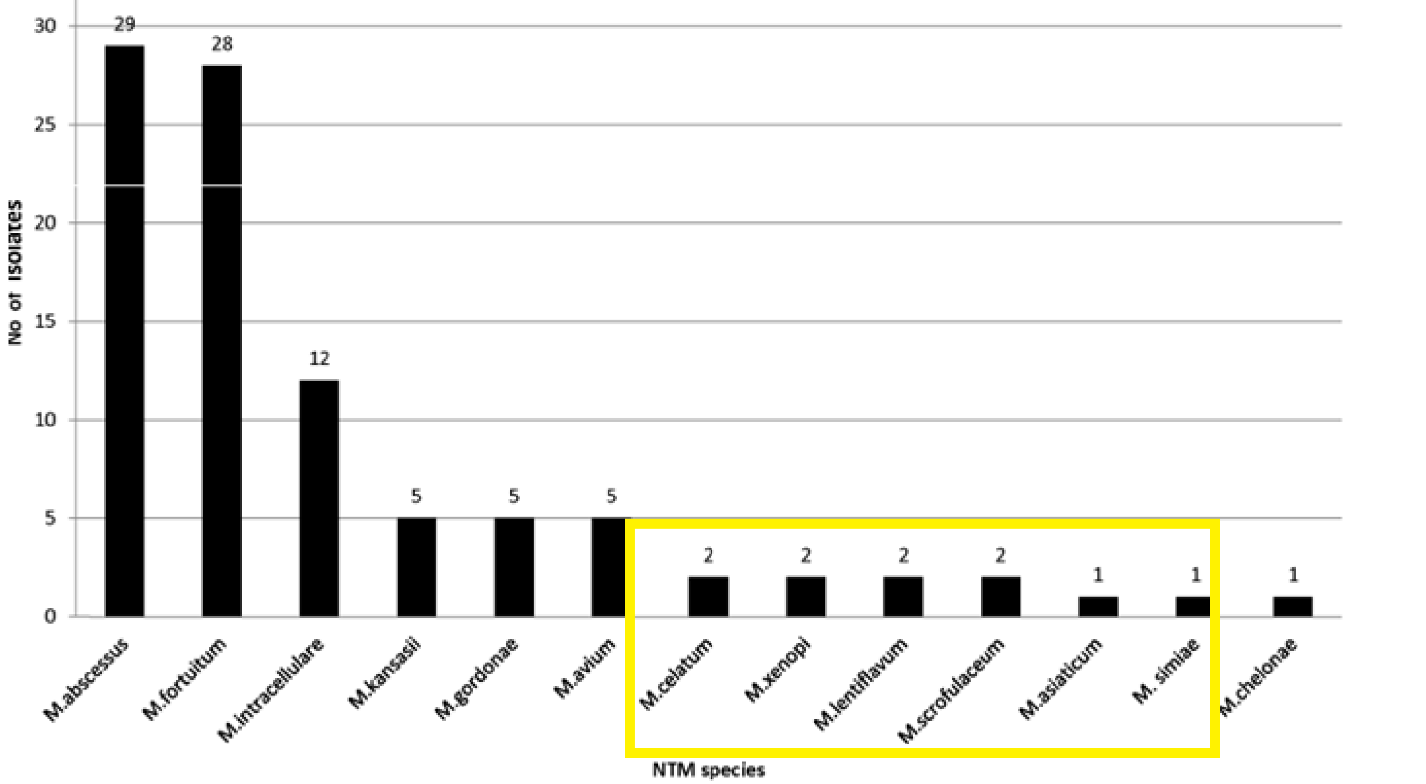
Type of disease	Common pathogens	Other pathogens
Pulmonary infections	MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus* complex, *M. xenopi*	*M. asiaticum*, *M. celatum*, *M. fortuitum* complex, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. shimoidei*, *M. simiae*, *M. szulgai*
Disseminated infections	MAC, *M. chelonae* complex, *M. haemophilum*, *M. kansasii*	*M. celatum*, *M. conspicuum*, *M. genavense*, *M. immunogenum*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. mycogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*
Lymphadenitis	MAC, *M. mallmoense*, *M. scrofulaceum*	RGM, *M. genavenese*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*
Skin and soft tissue infections	RGM, *M. marinum*, *M. ulcerans*	MAC, *M. haemophilum*, *M. immunogenum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. nonchromogenicum*, *M. smegmatis*, *M. szulgai*, *M. terrae* complex

M.: *Mycobacterium*; MAC: *Mycobacterium avium–intracellulare* complex; RGM: Rapidly growing mycobacteria.

1976-2008

Çin, Hindistan…..M.chelonae
Suudi Arabistan…M.abscessus
İran……………………..M.fortuitum
Hong Kong-Güney Kore-Taiwan-Singapur ► MAC

Disease caused by NTM in Asia.Future Microbiol 2014; 9:93



igure 1. Overall species diversity of 95 clinical non-tuberculous mycobacterial isolates from Saudi Arabia. The diagram shows ollective representation of pulmonary and extra-pulmonary isolates. The number of isolates with particular species are showed at the outer end of he bar diagram.

2009-2010 ülke çapında ilk çalışma ► Referans Lb.da 95 suş toplandı ve identifikasyon
%61 RGM, 13 farklı tür, 6 tür ilk kez

Varghese B, Memish Z, Abuljadayel N, Al-Hakeem R, Alrabiah F, et al. (2013) Emergence of Clinically Relevant Non-Tuberculous Mycobacterial Infections in Saudi Arabia. PLoS Negl Trop Dis 7(5): e2234. doi:10.1371/journal.pntd.0002234

Table 2. Summary of the 73 pulmonary samples with NTM infections during 2009–2010 from Saudi Arabia.

Species	No/%	Specimen	AFB smear		Risk factors	No. of samples		Clinical Relevance*	
			Positive	Negative		Single	Multiple	Confirmed	Suspected Colonization
M.fortuitum	25(34.2)	Sputum	16	3	PMTD† (4), HIV‡ (2), COPD± (3), CAPD++(2)	11	8	14	11
		BAL	6			6			
M.abscessus	21 (28.8)	Sputum	10	3	PMTD(5), HIV(1), PFB¶	6	7	15	6
		BAL	7	1		5	3		
M.intracellulare	9(9.7)	Sputum	9		PMTD(2), COPD (2)	4	5	5	4
M.kansasii	5(6.8)	Sputum	3		HIV(1), PMTD(1), CF# (1) COPD (1)	1	2	4	1
		BAL	2			2			
M.avium	5(6.8)	Sputum	5		HIV(1), CF(1), COPD(2)	2	3	3	2
M.gordonae	2(2.7)	Sputum	2		HIV(1)		2	2	
M.xenopi	2(2.7)	BAL	2		PMTD(2)		2	2	
M.celatum	2(2.7)	BAL	2		PMTD(1)		2	2	
M.asiaticum	1(1.4)	Sputum	1		PMTD		1	1	
M. simiae	1 (1.4)	BAL	1		PMTD		1	1	

Table 3. Summary of the 22 extra-pulmonary NTM infections observed in the study.

Mycobacterial species	No of cases/%	Source of specimen	Identified Risk Factors
M.abscessus	8(36.4)	LN (FNA/BP)†, pus	PMTD¶ (6)
M.fortuitum	3(13.6)	LN (FNA/BP), Pus, Pleural fluid	CF‡ (1), CAPD (1)
M.intracellulare	3(13.6)	LN (FNA/BP)	PMTD(2)
M.gordonae	3(13.6)	LN (FNA/BP)	HIV* (1), PMTD (1)
M.lentiflavum	2(9.1)	Urine	
M.scrofulaceum	2(9.1)	LN (FNA/BP)	PMTD
M.chelonae	1(4.5)	LN (FNA/BP)	PMTD

İlk iki sıra ▶ RGM

ORIGINAL ARTICLE
RESPIRATORY INFECTIONS

Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1604-13. doi: 10.1183/09031936.00149212. Epub 2013 Apr 18.

The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples

An NTM-NET collaborative study

NTM-Network European Trials Group (NET)

2008 yılı,20.182 hasta,30 ülke,91 farklı TDM türü

MAC	%47
M.gordonae	%11
M.xenopi	%8
M.fortuitum	%7
M.abscessus	%3
M.kansasii	%4

	Lab	TDM	MAC
Avrupa	43	6803	36.9
Kuzey ABD	4	4913	52.0
Güney ABD	3	393	31.3
Avustralya	1	453	71.1
Asya	3	1974	53.8
Güney Afrika	2	5646	50.5
Toplam	56	20.182	46.7

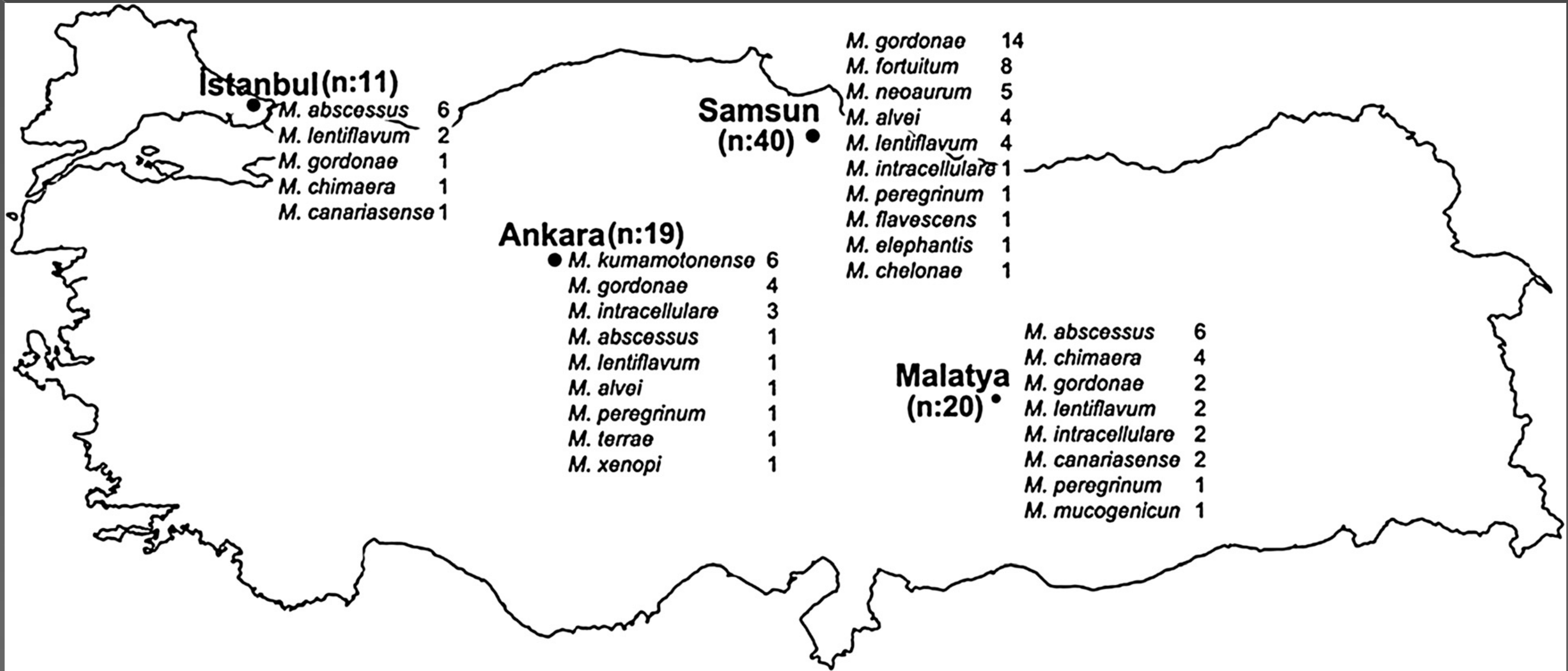


Figure 1 Distribution of nontuberculous mycobacteria strains in Turkey.

90 TDM, 17 farklı tür tespit edilmiş.
istanbul, Malatya *M.abcessus,*
Ankara, *M.kumamolonense*
Samsun, *M.gordonae*

M.gordonae	21
M.abscessus	13
M.lentiflavum	9
M.fortuitum	8
M.intracellulare	6

Gunaydin M, Yanik K, Eroglu C, Sanic A, Ceyhan I, Erturan Z, Durmaz R. Distribution of Nontuberculous Mycobacteria strains. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2013 Nov 21;12(1):33. [Epub ahead of print]

Özgün Çalışma/Original Article
Mikrobiyol Bul 2012; 46(4): 560-567

Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında 2009-2010 Yıllarında Tespit Edilen Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımlarının İrdelenmesi

Evaluation of the Distribution of Non-tuberculous Mycobacteria Strains Isolated in National Tuberculosis Reference Laboratory in 2009-2010, Turkey

Nurhan ALBAYRAK, Hülya ŞİMŞEK, Figen SEZEN, Ahmet ARSLANTÜRK, Gülnur TARHAN, İsmail CEYHAN

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı, Ankara.
Refik Saydam National Public Health Agency, National Tuberculosis Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

24+51=75 hastada TDM

M. fortuitum	25	(33.3)
M.abscessus	14	(18.7)
M.gordonae	8	(10.7)
M. avium	6	(10.7)
M. chelonae	3	(4)

KLİNİK ÇALIŞMA/RESEARCH ARTICLE
Tuberk Toraks 2012; 60(1): 20-31
Geliş Tarihi/Received: 15/05/2011 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 22/01/2012

Non-tuberculous mycobacteria infection: 75 cases

Aylin BABALIK[1], Tülin KUYUCU[1], Emine N. ORDU[1], Dilek ERNAM[1], Mualla PARTAL[1], Kaya KÖKSALAN[2]

[1] SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Egitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Klinigi, İstanbul,
[2] İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul.

42 (%57) TDM tiplendirildi

M. abscessus	9 (28%)
M. avium complex	8 (25%)
M. gordonae	6 (16%)
M. kansasii	5 (16%)
M. fortuitum	3 (8%)
M.szulgai	3 (8%)
M.neonarum	1 (2%)

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]

ÖZET Amaç: Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonları, özellikle AIDS hastalarında ve immünosüpresif hastalarda olabilir. Bu çalışma, akciğerde TDM enfeksiyonu saptanan 42 hastanın retrospektif olarak incelenmesi amacı ile 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

M. abscessus	**14 (33.3)**
MAC	2
M. avium	**9 (21.4)**
M. intracellulare	2
M. kansasii	**8 (19.0)**
M. szulgai	4
M. fortuitum	3

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

Review
Ali Akbar Velayati , Sanaz Rahideh , Zahra Derakhshani Nezhad , Parissa Farnia ,
Mehdi Mirsaeidi.Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. I n t e r n at i o n a l J o u r n a l o f My c o b a c t e r i o l o g y 2 0 1 5 ; 4 : 7 -1 7.

1984-2014 96 araştırma, 1751 TDM (1084 klinik örnek+619 çevresel+48 olgu)
En sık izole edilen RGM *M.fortuitum* (%60 klinik-%46.7 çevresel)
En sık izole edilen SGM MAC (%21.9-klinik)

Table 1 – Species distribution of clinical NTM isolated in articles reported from the Middle East.

Species	Iran	Turkey	Pakistan	Lebanon	Saudi Arabia	Egypt	Kuwait	Oman	Total
M. avium complex	25	54	15	17	18		2	9	140
M. fortuitum	136	48	23	1	49	5	7		269
M. simiae	103	6		1	1			1	112
M. kansasii	57	18	16		7	2	1	1	102
M. gordonae	41	53			7		1		102
M. xenopi		7	22		4				33
M. abscessus	17	45			29		2		93
M. haemophilum		2							2
M. marinum	4	1	1	22	1	39		1	69
M. chelonae	32	9		2	8	1	1		53
M. scrofulaceum	8	8	2		2				20
M. lentiflavum	4	11			2				17
M. thermoresistible	4		12						16
M. smegmatis		1	12		4				17
M. szulgai	3	9			1				13
M. mucogenicum		1	12						13
M. peregrinum		5							5
M. terrae		1	1		2				4
M. flavescens		1			2			1	4
Total	434	280	116	43	137	47	14	13	1084

Table 5 – The most RGM and SGM in the Middle East countries.

Country	RGM		SGM	
	Environmental	Clinical	Environmental	Clinical
Turkey	M. fortuitum 2/5 (40.0%)	M. fortuitum 48/103 (46.6%)	M. lentiflavum 20/57 (35.0%)	M. avium complex 54/177 (30.5%)
Iran	M. fortuitum 93/161 (57.7%)	M. fortuitum 136/189 (71.9%)	M. flavescens 44/110 (40.0%)	M. simiae 103/245 (40.0%)
Saudi Arabia	M. fortuitum 3/3 (100.0%)	M. fortuitum 49/90 (54.4%)	M. gordonae 8/12 (66.6%)	M. avium complex 18/47 (38.2%)
Iraq	M. chelonae 50/120 (41.6%)	-	M. avium complex 40/151 (26.4%)	-
Pakistan	-	M. fortuitum 23/47 (48.9%)	-	M. xenopi 22/69 (31.8%)

Türkiye klinik örnek RGM ► M.fortuitum (%46.6)
SGM ► MAC (%30.5)

Çevresel RGM ► M.fortuitum (%40)
SGM ► M.lentiflavum (%35)

Table 6 – Case report articles of the Middle East countries.

Country	Species	≤2000 year	≥2000 year	Infected organ
Iran	*M. branderi*		•	Bone marrow
	M. chelonae		•	Sputum and cervical lymph node
	M. aurum		•	Corneal biopsy
	M. lentiflavum		•	Sputum
	M. marinum		•	Papule
	M. marinum		•	Nodule, pustule
	M. marinum		•	Nodule
	M. marinum		•	Lesion and pustule
	M. monacense		•	Sputum
	M. thermoresistibile		•	Cervical lymph node
	M. europaeum		•	Sputum
	M. arupense		•	Respiratory and blood
	M. iranicum		•	Bronchoalveolar lavage/ hand wound
	M. parascrofulaceum		•	Vaginal discharge
Egypt	*M. chelonae*		•	Nodular lesion in leg
Kuwait	*M. abscessus*		•	Peripheral blood and permanent catheter
Pakistan	*M. marinum*		•	Multiple draining sinuses on chest and arm
Lebanon	*M. chelonae*		•	Eye stromal bed
	M. simiae		•	Cerebrospinal fluid and bronco alveolar
Turkey	*M. abscessus*		•	Breast abscesses
	MAC		•	Bone marrow
	M. avium, intracellular		•	Skin lesion
	M. smegmatis		•	Pulmonary discharges
	M. fortuitum, chelonae complex		•	Lymph node
	M. simiae		•	Pulmonary discharges and BAL
	M. chelonae		•	Eye surgery
	M. marinum		•	Soft tissue of wrist
Bahrain	*M. riyadhense*		•	Pulmonary discharges
	M. marinum		•	Nasal cavity
Qatar	*M. gordonae*	•		Liver biopsy
	M. gordonae	•		Urine
	M. fortuitum		•	Myocardial abscess
	M. fortuitum		•	Abdominal abscesses

48 olgu sunumunun 8'i Türkiye'den