

A microscopic view of blood cells and bacteria. The background is a deep red color. In the center, there is a large, circular, swirling structure that resembles a vortex or a large cell. Surrounding this central structure are numerous red blood cells, which are biconcave discs. There are also several rod-shaped bacteria, some of which are clustered together. The overall image has a high-contrast, scientific feel.

Hematopoetik K k H cre Alıcılarında Mikobakteri İnfeksiyonları ve Tanı

KLİMİK 2016 – 30. Yıl Kurultayı, 09-12 Mart 2016 Belek Antalya

**Dr. Figen Kaptan Aydoğmuş
İK   Atat rk Eđitim ve Araştırma Hastanesi**

Kök hücre: kendi kendini yenileyebilir ve farklılaşabilir

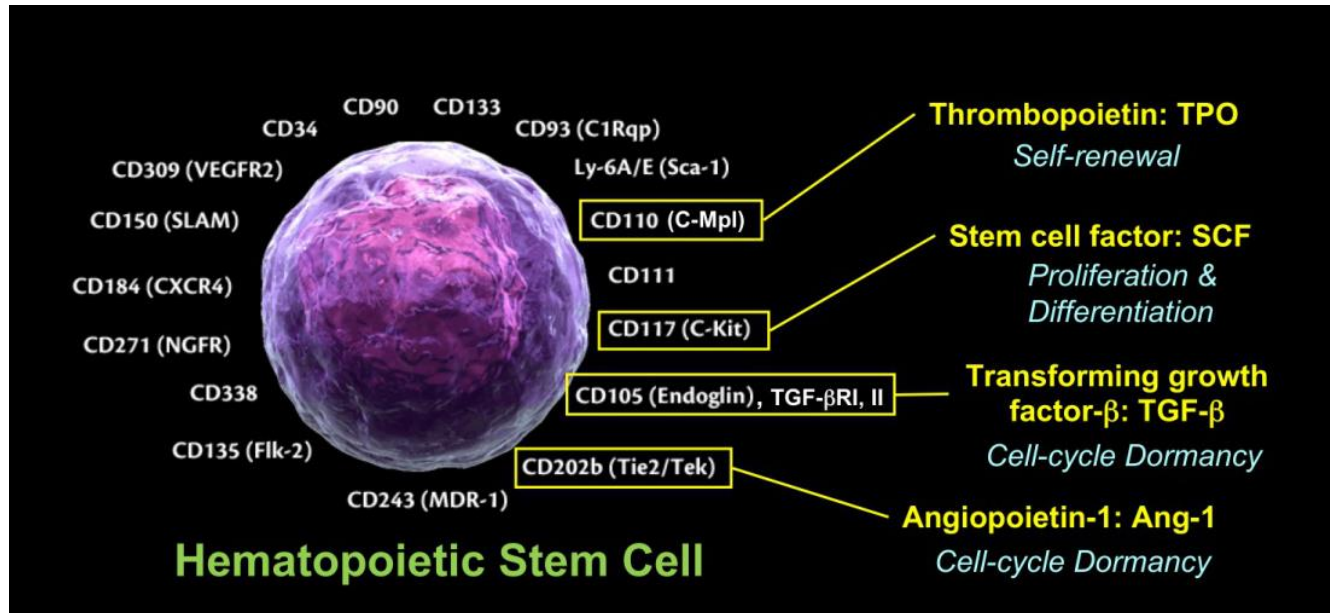


Figure 1. Hematopoietic stem cell (HSC) surface markers and typical cytokines that regulate HSCs. Stem cell factor (SCF) promotes the proliferation and differentiation of HSCs. Thrombopoietin (TPO) and its receptor, c-Mpl, play important roles in early hematopoiesis, especially self-renewal. Signals from angiotensin-1 via Tie2 and transforming growth factor β via its receptors regulate HSC dormancy. (This figure is based on the illustration by BioLegend, Inc. San Diego, CA, U.S.A. http://www.biolegend.com/cell_markers)

Hematopoetik kök hücre nakli endikasyonu olan hastalıklar

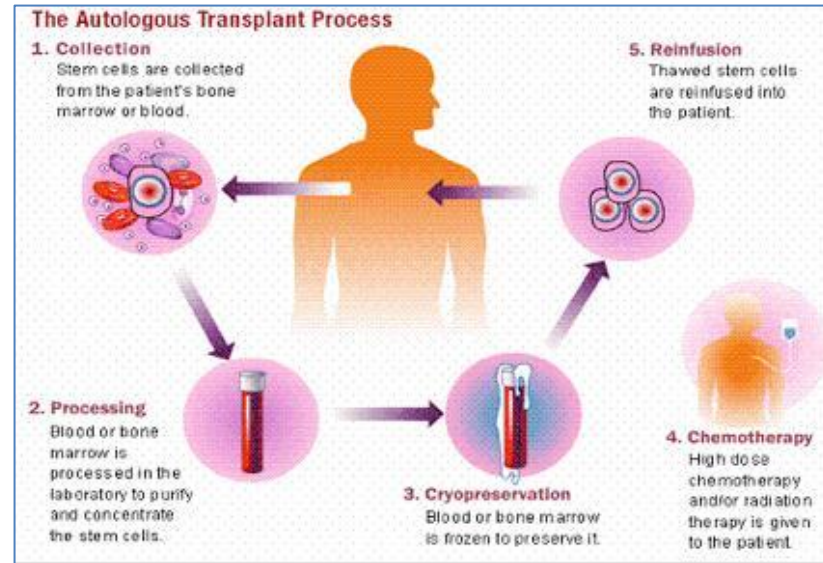
Malignite

- Akut miyeloid lösemi
- Kronik miyeloid lösemi
- Akut lenfoblastik lösemi
- Hodgkin lenfoma
(rölaps, refrakter)
- Non-Hodgkin lenfoma
(rölaps, refrakter)
- Miyelodisplastik sendrom
- Nöroblastoma
- Ewing sarkomu
- Glioma, diğer solid tümörler

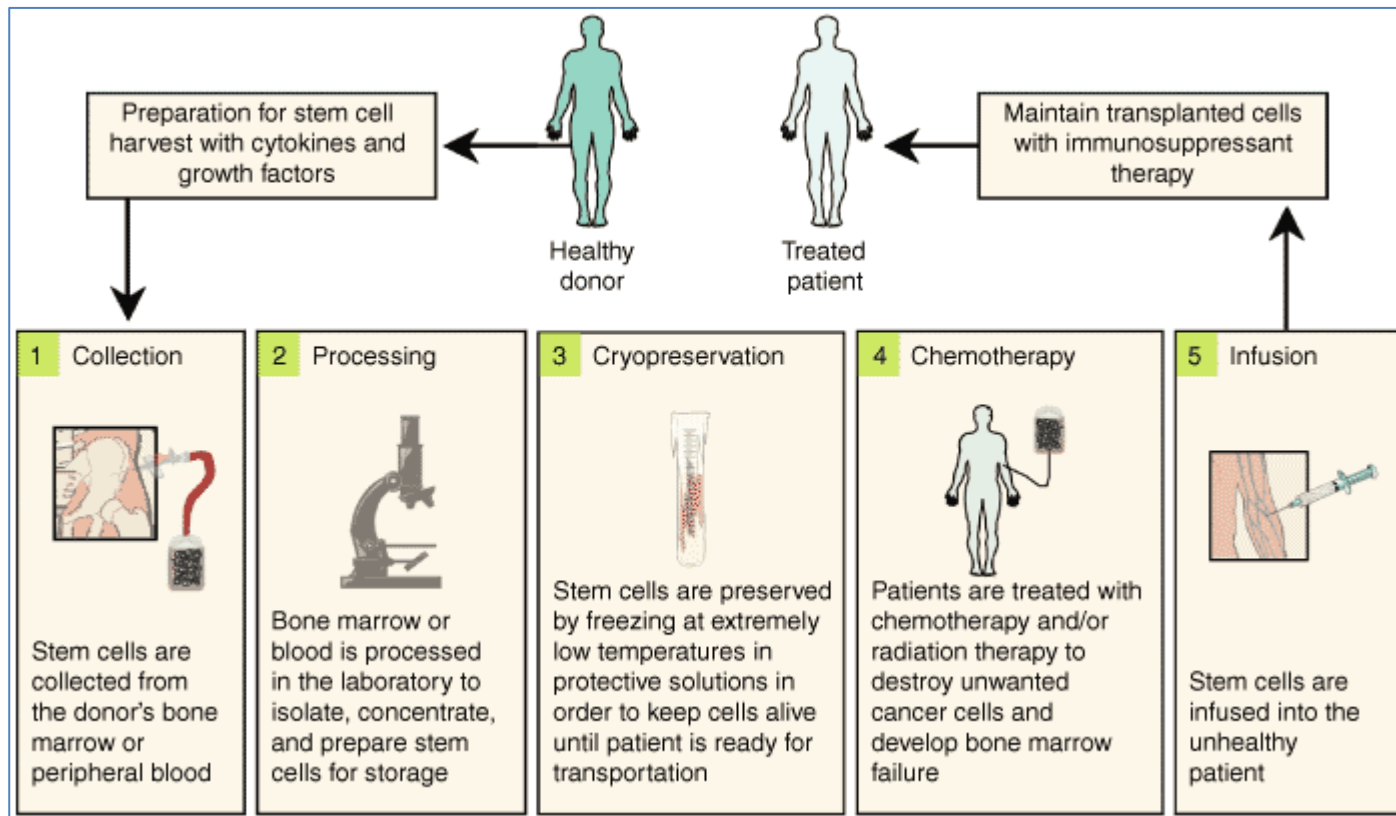
Malignite dışı

- Talasemi
- Orak hücreli anemi
- Aplastik anemi
- Fanconi anemisi
- İmmün yetmezlik sendromu
- Doğuştan metabolik bozukluklar

Kemik iliği
Periferik kan
Göbek kordonu kanı

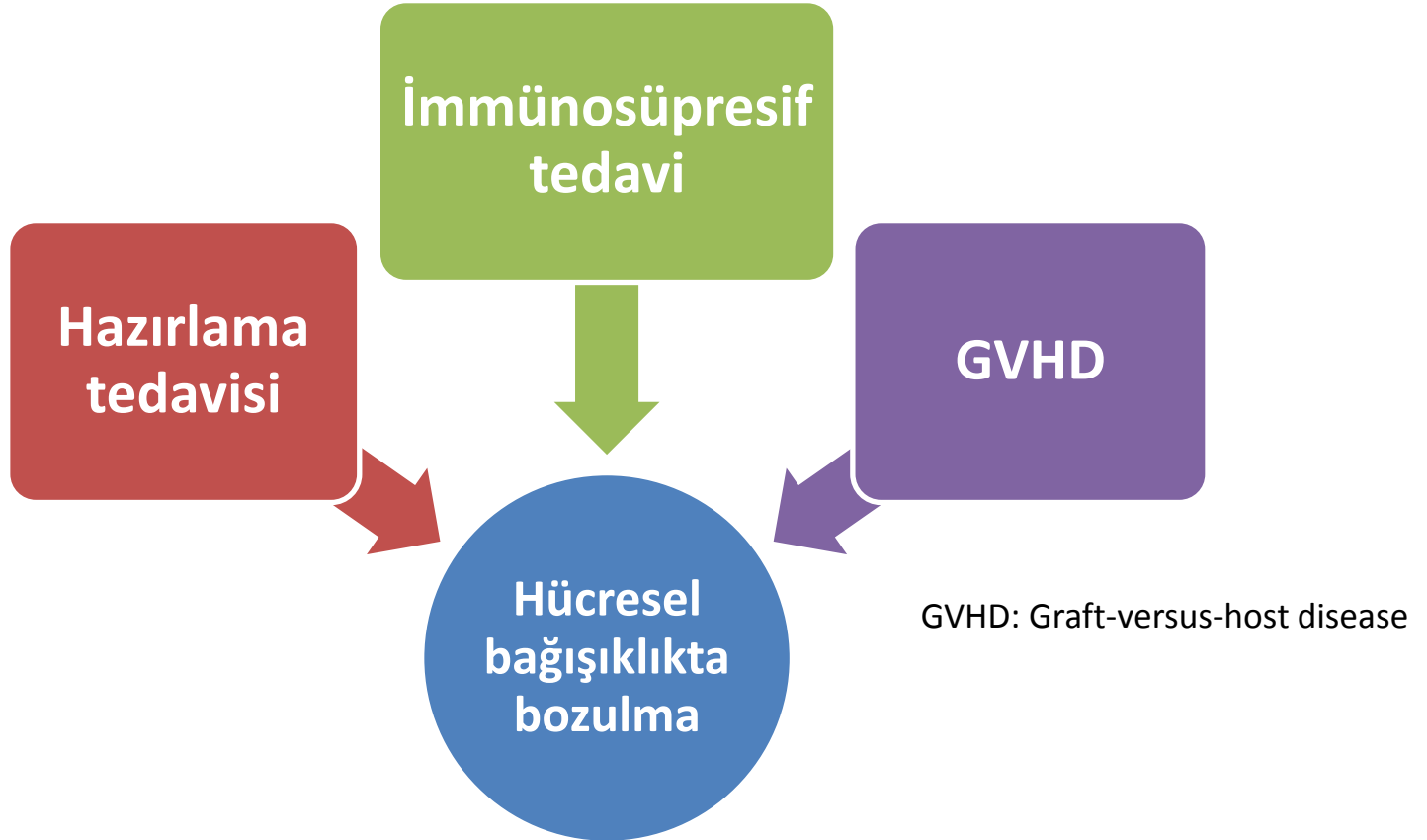


Otolog



Allojenik

HKH alıcılarında hücresel bağışıklık ciddi olarak bozulmuştur.



Bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlara karşı duyarlılık artmıştır.

HKH alıcılarında mikobakteri enfeksiyonu insidansı,
diğer enfeksiyonlara göre düşüktür.

Allojenik HKH: %1 - %2

Otolog KHK: %0.2

Reaktivasyon veya yeni enfeksiyon

Roy V, Bone Marrow Transplant 1997; Navari RM, Transplantation 1983; Kurzrock R Am J Med 1984; Hughes WT Biol Blood Marrow Transplant 2000;

HKH alıcılarında TB* infeksiyonu insidansı, coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir.

TB insidansının düşük olduğu ülkelerde:¹⁻⁴
ABD: %0.0014 -%3

TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde:⁵⁻¹⁰
İspanya, Türkiye %1.6
Hong Kong, Tayvan: %8.7
Pakistan %16

Genel popülasyona
göre 10-40 misli
daha yüksek

1. Navari RM, Transplantation 1983 2. Roy V, Bone Marrow Transplant 1997 3. Keung YK, Bone Marrow Transplant 1999 4. Kurzrock R, Am J Med 1984. 5. de la Ca'mara R, Bone Marrow Transplant 2000. 6. Budak-Alpdogan T, Biol Blood Marrow Transplant 2000 7. Ip MS, Am J Respir Crit Care Med 1998 8. Ku SC,. Bone Marrow Transplant 2001 9. Wang J, Ann Thorac Surg 2004 10. Cordonnier C, Clin Infect Dis 2004

*TB: Tüberküloz

Allojenik KH alıcılarındaki TB oranı genel popülasyondaki TB oranı ile doğrudan ilişkilidir.

Table IV The relationship between the rate of tuberculosis in a country and the rate of tuberculosis in stem cell transplantation

Country	Infected/ total cases (%)	Infected/ allogeneic cases (%)	Case notifica- tion rates/ 100 000
USA	0.09	0.13	5.1
UK	0.16	0.29	11
Saudi Arabia	-	0.62	16
Spain	0.25	0.42	21
Turkey	1.08	1042	34
Hong Kong	1.69	-	100
Hong Kong	5.46	-	100
India	-	1.38	123
Taiwan	2.29	3.5	68.2×2

Journal of Hospital Infection (2006) 62, 421–426



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®



www.elsevierhealth.com/journals/jhin

REVIEW

Tuberculosis in stem cell transplant patients

H. Akan^{a,*}, Ö. Arslan^a, Ö.A. Akan^b

Akan H, et al. Tuberculosis in stem cell transplant patients. J Hospit Infect 2006

TB: Tüberküloz

HKH alıcılarında TDM* infeksiyonu sıklığı, bildirimi zorunlu olmadığı için tam olarak bilinmemektedir.

- ABD, laboratuvar bazlı s rveyans: 7.5–8.2 olgu/100,000 popülasyon
- Tüberküloz insidansının düşük oldu   ülkelerde TDM infeksiyonu daha baskındır.
- Transplant hastalarında infeksiyon sıklığı ve şiddeti yıllar içinde artmıştır: - Artmış maruziyet
- Daha iyi tanı yöntemleri
- HKH alıcılarında insidans: %0.4 - %4.9
- HKH alıcıları: normal popülasyona göre 50-600 kez yüksek

Roy V, Bone Marrow Transplant 1997; Novick RJ, Navari RM, Transplantation 1983; Butler WR CJ, CDC 1999; Gaviria JM, Biol Blood Marrow Transplant 2000; Kurzrock R, Am J Med 1984; Weinstock DM, Bone Marrow Transplant 2003.

*TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Case Report

Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature

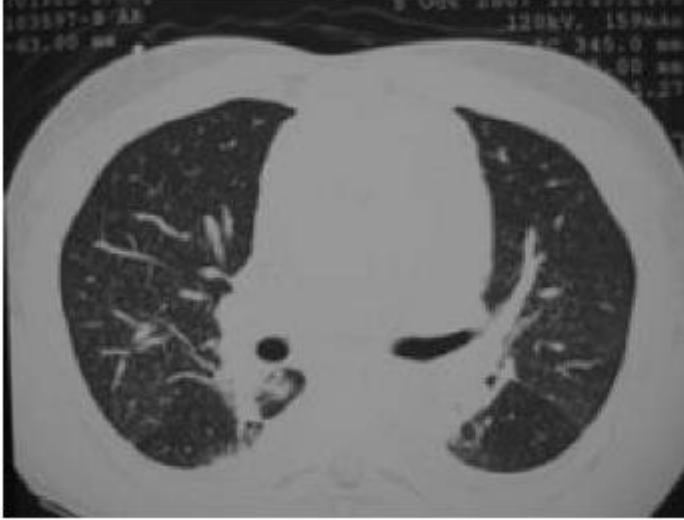
Rachel Leite Russo^a, Frederico Luiz Dulley^b, Lilitana Suganuma^b, Ivan Leonardo França^a,
Maria Aparecida Shikanai Yasuda^a, Silvia Figueiredo Costa^{a,*}

Olgu sunumu

- Sao Paulo: 2007 yılı, **235** HKH nakli → **1** TB olgusu
- 21 y, E, aplastik anemi → kardeş, HLA tam uyumlu allojenik HKH nakli
- Hazırlama rejimi: busulfan, siklofosfamid
- Profilaktik olarak: asiklovir, flukonazol, sefepim
- +3/post-HKH; ateş: meropenem, teikoplanin, polimiksin B, vorikonazol
- +8/post-HKN; ateş, göğüs ağrısı, dispne, hipoksemi

Brezilya

Göğüs BT



+8: tomurcuklanma

- Balgam: ARB +++
- Çocukluk BCG aşısı +
- HKH naklinden önceki yıl akciğer TB olan teyzesi ile temas +
- Alternatif anti-TB tedavi: İNH, ETH, ofloksasin (T. Bil: 3 mg)
- +11/post-HKH: perikardit semptomları
- Trombositopeni nedeniyle plevral ve perikardiyal sıvı alınamıyor
- Prednizon 40 mg/gün
- +16/post-HKH: ilk-basamak anti-TB: Rif, İNH, PZA, 6-ay süreyle
- Kültürde üreme yok.
- Önemli bir problem ortaya çıkmıyor.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Case Report

Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature

Rachel Leite Russo^a, Frederico Luiz Dulley^b, Liliana Suganuma^b, Ivan Leonardo França^a,
Maria Aparecida Shikanai Yasuda^a, Silvia Figueiredo Costa^{a,*}

Brezilya

Literatür taraması: Ocak 1980 – Mart 2009

- *Mycobacterium tuberculosis* or tuberculosis
- Hematopetic stem cell transplantation or bone marrow transplantation
- Allogeneic or autologous transplant

HKH nakli yapılan hematolojik hastalarda tüberküloz: 25 makale

- İnsidans: %0.0014 - %16
- Tanı konma zamanı: HKH nakli sonrası +21 ile +1410 gün (ortanca 257.2 gün)
- En sık tutulan organ: akciğer
- HKH tipi: çoğunlukla allojenik
- Mortalite 0 - %50

HKH alıcısı: TB açısından risk faktörleri

- Yüksek endemik bölgede nakil yapılması
- Hastanın endemik bölgeden gelen hasta olması
- Aile bireyleri: göçmen, bakım evinde kalma
- Kronik GVHD

Alıcı adayı ve nakil yapılanlar: riskli ortam ve kişilerden uzak durmalı.

- Nakil öncesi çoğunda öykü yok, akciğer grafisi normal
- Tüberkülozu dışlamak için kesin bir test yoktur.

Tüm immünsüprese kişilerde dikkat edilmelidir.

- HKH alıcılarında risk SOT yapılan hastalardan düşük (10X)
Ömür boyu immünsüpresan almadıkları için

HKH alıcılarında *M. tuberculosis* enfeksiyonu için RF'leri

Risk Faktörü	
Primer hematolojik hastalık: özellikle AML, KML, MDS	
Bazı hazırlama rejimleri: b���lfan, siklofosfamid, tüm vücut irradyasyonu	
Kortikosteroid tedavisi	
Allojenik nakilde T-hücre depleasyonu ★	*Daha ağıır ve uzun süreli T-hücre yetmezliğı
Uyumlu- akraba olmayan allojenik HKH nakli	
Uyumsuz allojenik nakil	
Akut ve kronik GVHD ★	
Bronşiolitis obliterans	
<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu ��yk��s��	

Bone Marrow Transplant. 2005 Oct;36(8):741-3.

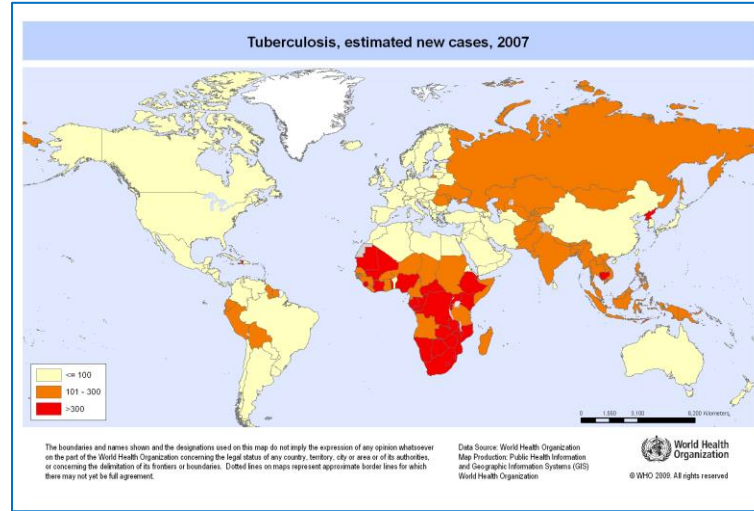
Active tuberculosis limited to foreign-born patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant.

Garces Ambrossi G, Jakubowski A, Feinstein MB, Weinstock DM.

- ABD, T-hücre deplezyonlu allojenik nakil
- Aktif TB %0.69'unda saptanmış
- Tümü TB'un endemik olduğu bölgelerden gelen olgular

- HKH alıcılarında gelişen TB infeksiyonları:
≥%25'i latent infeksiyon reaktivasyonu

Ambrossi GG Bone Marrow Transplant 2005; Garcia-Elorriaga G, World J Clin Infect Dis 2013



Allojenik HKH nakli yapılan hastalarda gelişen TB infeksiyonlarının %95'i **gelişmekte olan** ülkelerde

HKH naklinin sık yapılmadığı ülkeler!!!!

HKH alıcılarında TB infeksiyonu klinik bulguları

- En sık akciğer tutulumu (%50-%100)
- İnvaziv fungal infeksiyon eşlik edebilir (mukor, aspergilloz)
- Bakteriyemi, hızlı progresyon
- 1/3 olguda dissemine tutulum
- Akciğer dışı: KC, dalak, kemik, kemik iliği, beyin, omurga, SSS
- Nedeni bilinmeyen ateş

HKH kaynağına göre TB infeksiyonu

Göbek kordonu kanı

İnsidans?

+21 gün ile +3 yıl arası

Hızlı progresyon,

Bakteriyemi

Dissemine infeksiyon

Otolog

İnsidans %0-0.23

Risk $\approx$ genel popülasyon

Son yıllarda artmakta

- Monoklonal antikor: rituksimab

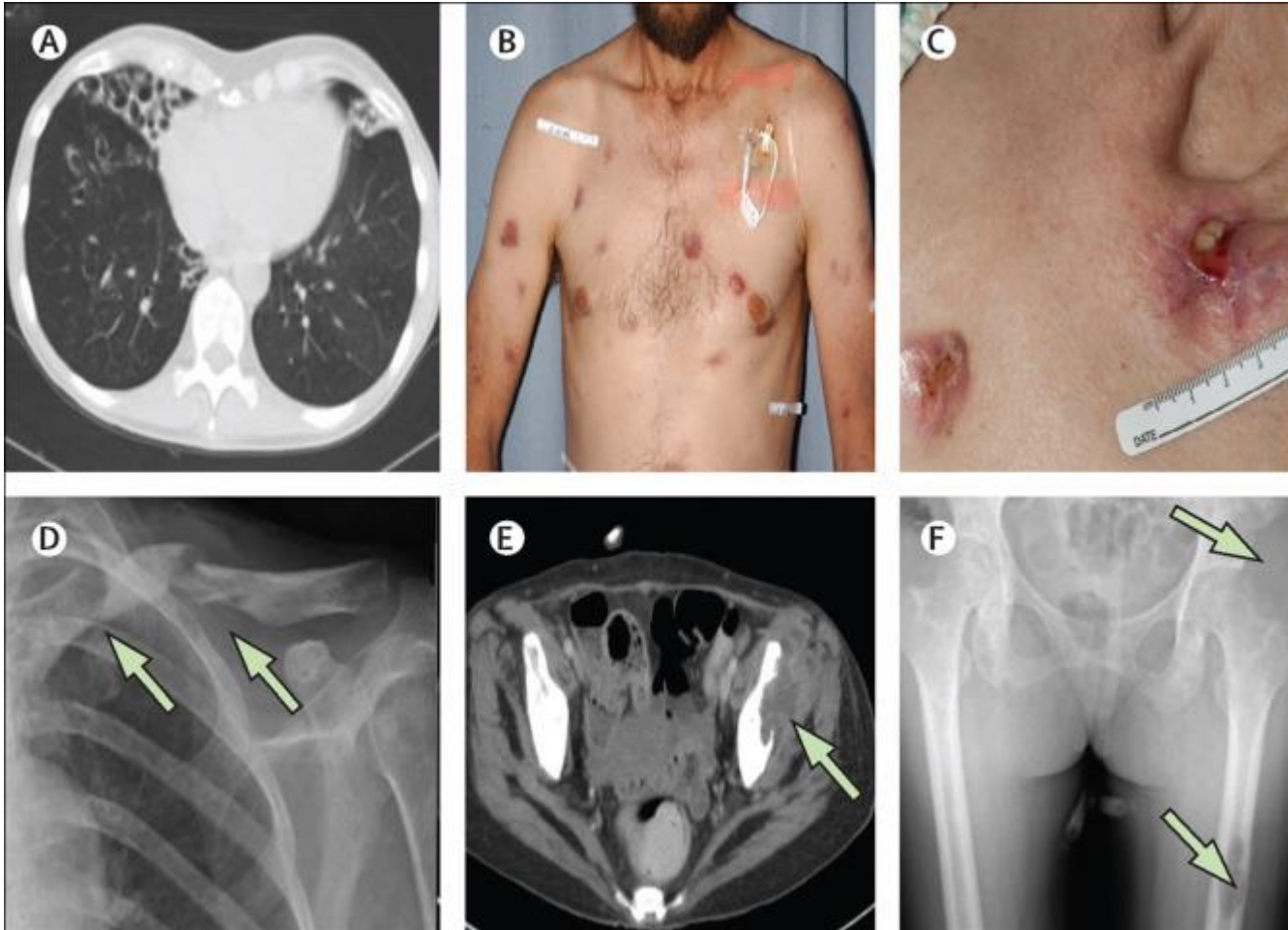
Koinfeksiyon

- CMV, adenovirus hemorajik sistiti

Akciğer, akciğer-dışı

Kİ: pansitopeni

TDM infeksiyonları



HKH alıcılarında TDM: klinik bulgular

HKH ve SOT alıcılarında tüberküloz dışı mikobakteri infeksiyonları

Özellik	HKH nakli sonrası TDM infeksiyonu, n=93 ortanca yaş 32 yıl; ortanca saptanma zamanı +4.2 ay	
İnfeksiyon tipi, n	Kateter ilişkili: 34 Akciğer: 28 Kutanöz: 17	Dissemine: 11 Osteomyelit: 3 Lenfadenit: 1
Etkenler, n	<i>MAC/MAI</i> : 26 <i>M. haemophilum</i> : 22 <i>M. fortuitum</i> : 15 <i>M. chelonae</i> : 12 <i>M. abscessus</i> : 11 <i>M. fortuitum-chelonae</i> : 2	<i>M. mucogenicum</i> : 2 <i>M. kansasii</i> : 1 <i>M. terrae</i> : 1 <i>M. gordonae</i> : 1 <i>M. xenopi</i> : 1 <i>M. neoaurum</i> : 1

HKH alıcılarında SVK ilişkili TDM infeksiyonu

- **En sık** (%36) form. Sıklıkla hızlı üreyen TDM'ler etken.
- Ortanca +61 gün sonra
- Giriş yeri, tünel infeksiyonu veya TDM bakteremisi
- Dissemine hastalığa ilaveten kan dolaşımı infeksiyonu
- SVK ilişkili infeksiyondan 1 yıl gelişen dissemine TDM infeksiyonu

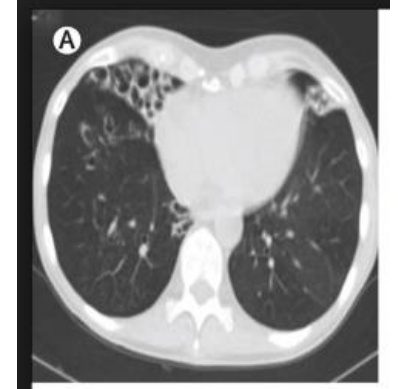


(Wei MC, J Pediatr Hematol Oncol 2009)

- Giriş yeri infeksiyonu: 3 hafta tedavi
- Tünel veya kan dolaşımı infeksiyonu: 6 hafta tedavi
- Komplike SVK ilişkili infeksiyon, dissemine hastalık, kan dolaşımı infeksiyonu: tedavi süresi uzatılabilir: 6 -9 ay
- SVK gecikmeden çekilmeli

HKH alıcılarında pulmoner TDM enfeksiyonu

- İkinci sıklıkta (%30)
- Genellikle yavaş üreyen TDM'ler
- SVK-ilişkili enfeksiyonun komplikasyonu olabilir.
- Radyoloji: konsolidasyon, yama tarzı infiltrasyon, nodül /multipl olabilir), kavite, multifokal bronşiyektazi, plevral effüzyon
- Kültür: balgam, BAL, plevra biyopsisi, akciğer biyopsisi
- Histopatoloji: granuloma



HKH alıcılarında TDM: prognoz

Özellik	N=93; ortalama yaş 32 yıl; HKH nakli sonrası ortalama saptanma zamanı +4.2 ay
Sonuç	İyileşme, şifa: n=58, %62 Ölüm (TDM ilişkili): n=7, %7.5; (n=2 tanı öncesi)* *Dissemine MAC ve <i>M. fortuitum</i> kateter ilişkili enfeksiyon - Akciğer tutulumu: n=3, <i>M. haemophilum</i> - Akciğer tutulumu: n=1, <i>M. xenopi</i> - Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu: n=2, <i>M. fortuitum</i>

Hastalar arasında çok değişkendir:

- Transplant tipi
- İmmünsüpresyon durumu
- Enfeksiyon bölgesi ve şiddeti
- Etken izolat
- Etkili antimikrobiyal tedavi sağlanması

Tüberküloz dışı mikobakteri



Kesin: "definite"

Olası: "probable"

Olması olası: "possible"

Klinik Radyolojik Kültür Histopatoloji Tedavi

Alt solunum yolu TDM infeksiyonu tanısı

Grup	Özellik
A	Semptomatik hasta ve hastalığa dair radyolojik kanıt • Pnömonik infiltrasyon, nodül, kavite, bronşiyektazi
B	Alt solunum yolu örneği (BAL, DTA) kültüründe ≥ 1 TDM üremesi
C	Eşlik eden 1 kan kültüründe TDM üremesi veya TDM ile doku invazyonunu gösteren histolojik kanıt
D	Aynı klinik tabloya neden olabilecek ko-patojen saptanması
E	TDM tedavisi vermeksizin tedavi sonrası solunum semptomlarının veya pnömonik infiltrasyonun gerilemesi

Kesin tanı: A + B + C

Olası tanı: A + B

Olması olası: A + B + D veya E

HKH alıcılarında diğer TDM infeksiyonları

- Deri: lokalize infeksiyonu dissemine olabilir.
 - Bölgesel, ağrılı LAP eşlik edebilir.
 - GİS, karaciğer,
 - Kemik, kemik iliği, vertebra,
 - Maksiller sinüs,
 - Nekrotizan granülom-LAP
-
- Nakil öncesi TDM infeksiyonu öyküsü: HKH nakline engel değil.
 - Post-HKH nakli: +100. güne dek profilaksi verilmeli



Cuellar-Rodriguez J, Blood 2013; Hermida G, Bone Marrow transplant 1995

Mycobacteriaceae ailesi

Mycobacterium tuberculosis Complex

- *M. tuberculosis*
- *M. bovis*
- *M. africanum*
- *M. microti*
- *M. canetti*
- *M. caprae*
- *M. pinnipedii*

%99.9 sekans benzerliği var; tek klon

Tüberküloz dışı mikobakteriler

- Çevrede yaygın: toprak, su
- Patojenite düşük
- >140 tür tanımlanmış
- ~25 tür hastalık ilişkili
- Doğru tür tanımı önemli
Tür $\approx$ Klinik
- Türler arası farklar var:
 - üreme hızı
 - ısı toleransı
 - antibiyotik duyarlılığı



Klinik



Radyografi



Kültür

Tüberküloz dışı mikobakteriler

Hızlı üreyen

- *M. fortuitum*
- *M. chelonae* ^K
- *M. abscessus* ⁱ
- *M. neoaurum*
- *M. flavescens*
- *M. mucogenicum*

Yavaş üreyen

- MAC ⁱ
- *M. kansasii* ^H
- *M. marinum*
- *M. ulcerans*
- *M. xenopi* ⁱ
- *M. simiae* ^K
- *M. szulgai*
- *M. genavense*
- *M. gordonae* ^K
- *M. haemophilum*
- *M. malmoense* ^H

Tüberküloz: Yayma

Balgam

10 organizma/slayt ise pozitif;
1 organizma/slayt yüksek olası

- 10,000 organizma/mL gerekli
- Duyarlılık kültür ile karşılaştırıldığında %60
- Kavite yoksa duyarlılık ↓
- 2. örnek: + %10 artış → 3. örnek + %2 artış
- Dekontaminasyon ve santrifüjleme: duyarlılık ↑
N-asetil L-sistein, %1 sodyum hidroksid
- Ziehl-Neelsen **karbol füksin**/asid alkol/**metilen mavisi**
- Kinyoun boyası Isıtma işlemi yok
- Florokrom Fenolik auramin, auramin-rodamin
- LED mikroskopi: 2011 WHO önermekte

Ultrabright light-emitting diode

Tüberküloz: Kültür

Katı agar: Löwenstein Jensen, Middlebrook 7H11,

- Altın standard, 3-8 hafta, 10-100 organizma/mL saptar.
- Koloni morfolojisi, mikst kültür, üremenin kantitasyonu

Sıvı buyyon: Middlebrook 7H12

- Otomatize, iş yükü ↓
- Radyometrik, florometrik veya kolorimetrik olarak CO₂ üretimi veya O₂ tüketimi: saptanır.
- Florometrik BACTEC Mycobacterium growth indicator tube MGIT
- Duyarlılık ve özgüllük ≈ katı besiyeri, 7-21 günde

%5-10 CO₂, optimum 35°C

Ultrabright light-emitting diode

Tüberküloz: Kültür

MODS: Microscopic observation drug susceptibility assay

- Ticari sıvı besiyeri
- Plak, çok sayıda çukur
- Kord oluşumu açısından mikroskopta incelenir.
- Antibiyok eklenmesi ile duyarlılık testi olanağı sağlar.
- 7-10 günde sonuç alınabilir.
- Standardizasyon gerekli.

Ultrabright light-emitting diode

Tüberküloz: NAAT

GeneXpert MTB/RIF:

- Otomatize, moleküler test, 100 dk içinde sonuç, RT-PZR
- Duyarlılık ve özgüllük $\approx$ kültür
- 3X balgam: %92 (yayma-/kültür+) - %98 (yayma+/kültür+)
- RIF direncini de saptar
- BOS, plevral sıvı, idrar, ince iğne aspirasyonu için uygun
- DSÖ: Endemik ülkeler için önermekte.

Amplifiye *M. tuberculosis* Direct Test: rRNA hedef

Amplicor *M. tuberculosis* Test: DNA hedef

- FDA onayı var, duyarlılık yayma ile kültür arasında
- Yayma+ ise duyarlılık ve özgüllük $>$ %95
- Yayma- ise duyarlılık %40-77; özgüllük %77

Balgam yayma+ ise NAAT konfirmasyon sağlar.

Balgam yayma- ama klinik şüphe varsa: yüksek olası, erken tedavi şansı

TDM: Yayma

Dekontaminasyon*

Solunum örneği: %1 N-asetil L-sistein önerilir
(%1.25'lik konsantrasyon: saptanma ve üreme oranını azaltır!)
Sülfirik asid (%3): sıvı vasatta TDM saptanma oranını arttırır.

* Hızlı üreyen mikrobakteriler sert dekontaminasyon işlemlerinde olumsuz etkilenir.

Florokrom (auramin) ile tarama
duyarlılık yüksek, özgüllük düşük



Pozitif örneklerin Ziehl Nielsen
ile doğrulanması

Katı ve sıvı besiyerine ekim



35°C ve 28-30°C enkübasyon

Katı: 21 gün; sıvı: 14 günde üreme.

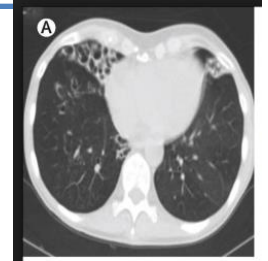
Kültür negatif demek için en az 6 hafta enkübe edilmeli.

M.tuberculosis: optimum 35°C. TDM: optimum 30°C.

Polimiksin B, Amfoterisin B, Nalidiksik asid, Trimetoprim, Azlosilin

Mycobacterium avium Complex: Tanı

M. avium: 4 alt tür var, spp *hominissuis*: insanlarda patojen
M. intracellulare



- Hastalık olmadan balgam kültüründe saptanabilir.
- Balgam: 1 kez (+): prediktif değeri düşük
- IDSA, ATS: pulmoner MAC hastalığı tanımı:
 - semptom, radyolojik kanıt ve aşağıdakilerden biri
 - 2 kez balgam kültürü (+)
 - bronşiyal yıkama veya BAL kültüründe üreme
 - histopatoloji: ARB veya granülom veya kültürde üreme
- Yayma: duyarlı ve özgül değil
- MAC DNA: balgamda saptanabilir. Lisanslı test yok. Kolonizasyon?

MAC, dissemine form

- Kan veya steril örneklerden (K.İ., karaciğer, dalak) izolasyon
- Lenf bezi: lokalize infeksiyonu da gösterebilir
- Balgam, bronşiyal yıkama sıvısı, GİS biyopsisi: kolonizasyon?
- Dissemine hastalık tanısı için >1 organdan pozitif kültür gerekli
- Dissemine hst: >%90 hastada kan kültürü +'liği ile tanı konmakta
- Erken dönemde kemik iliği kültürü daha duyarlı
- Lisis santrifügasyon ile katı besiyerine ekim: kanda kantitatif mikobakteri yükü saptanabilir; klinik yararı?
- Kan örneğinde PZR: duyarlılık ve özgüllük ~ kültür

MAC, lenfadenit

- Kesin tanı: lenf bezi kültüründe üretilmesi
- **Eksizyon** önerilir; ince iğne veya aspirasyon: fistül gelişebilir.
- Örnek lenfadenomegali gelişiminden >1 ay sonra alınırsa negatif olabilir.
- Histoloji: non-kazeifiye granülom $\pm$ ARB: tahmini tanı
- MAC antijeni ile deri testi: duyarlı ve özgül; ancak lisansı yok.

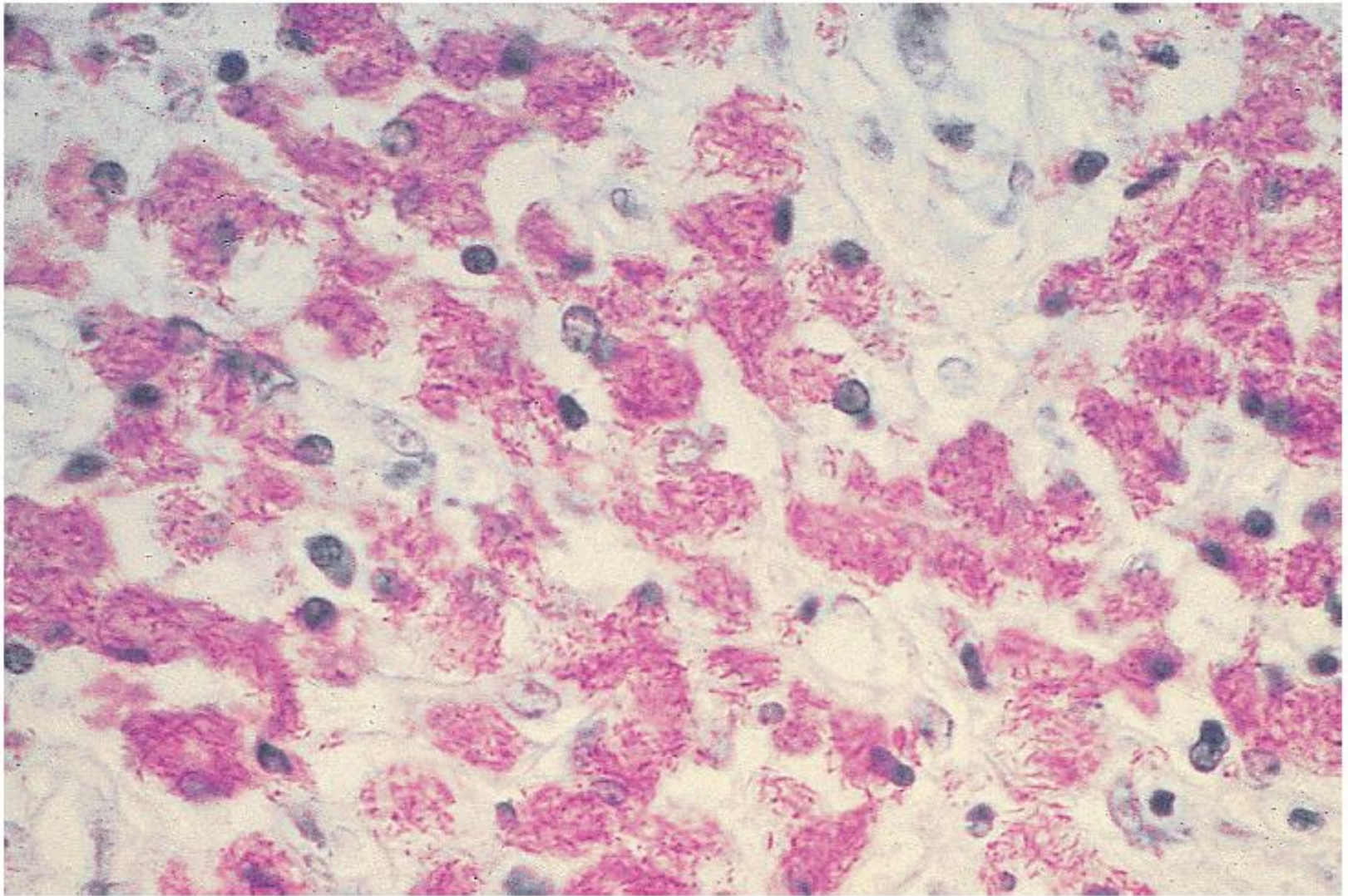


FIGURE 253-2 Photomicrograph of mesenteric lymph node shows histiocytes filled with acid-fast bacilli, stained in red.

Kültür

M. marinum, M. chelonae, M. haemophilum

Deri ve yumuşak doku örnekleri. Primer izolasyonda sadece düşük ısıda ürer.

M. ulcerans, M. genavense, M. malmoeense

Zor ürer, 10-12 haftaya dek kültürler sürdürülmeli. Moleküler yöntemler yardımcı olabilir.

M. genavense: Kan, charcoal, kazein, maya ektresi, asid ortam (pH 6.0)

M. haemophilum: Demir: hemin veya ferrik amonyum sitrat, 30°C

M. tilburgii: Örneklerde bakteri sayısı fazla; ancak üretilmiyor.

Tür düzeyinde idantifikasyon

Biyokimyasal testler: Yavaş ve yetersiz

HPLC: Uzun zincirli y. a. (mikolik asid) paternlerini saptar

Moleküler yöntemler

- Parsiyel gen sekanslama: 16S-rRNA, *hsp65*, *rpoB*
- PZR RFLP analizi: *hsp* geninin 441-baz çifti fragmanı
- INNO-LIPA multiplex prob assay: hedefi 16S-23S ITS
- Geno-Type assay: Hedefi 23S rRNA geni (Avrupa'da kullanılıyor)
- Ticari moleküler proplar

RNA probları: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intrasellulare*, MAC,
M. gordoniae, *M. kansasii*

Yeni türler için: 16S-rRNA, *rpoB* geni veya ikisi

ITS: Internal transcribed spacer. 16S rRNA: tür düzeyinde. *Hsp*, *rpo*, 16S-23S ITS: spp düzeyinde.

Antimikrobiyal duyarlılık testi

Hızlı üreyen

- Agar disk elusyon
- Buyyon mikrodilüsyon (MD)
- E-test (MİK)
- 2003: CLSI: buyyon MD
- Anti-TB ilaçlar etkisiz
- Seçili antibakteriyel ilaçlar test edilir.
- 2011: Moksifloksasin, imipenem ve indüklenebilir *erm* geni eklendi.
- Tigesiklin: Henüz CLSI önermiyor. Etkili.

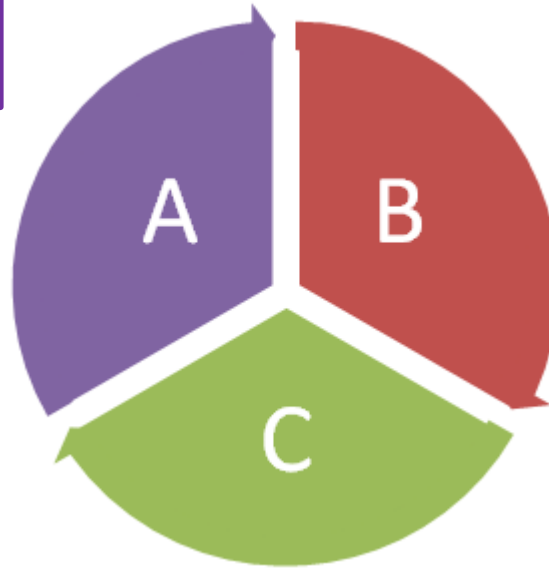
Yavaş üreyen

- Agar disk
- Buyyon mikrodilüsyon (MD)
- E-test (MİK)
- Otomatize buyyon: MGIT
- CLSI: buyyon MD önermekte.

TDM infeksiyonu tedavisi

Aktif antimikrobiyal kombinasyon tedavisi

- Etken
- Antibiyotik duyarlılığı
- Tutulum yeri
- Yabancı cismin çıkartılması
- SVK'in çekilmesi
- Cerrahi/debridman



İmmünosüpresyonun azaltılması

- Allograft rejeksiyonu
- GVHD riski

Ek hastalıkların tedavisi

Eşlik eden infeksiyon:

- CMV, RSV,
- *Aspergillus*, *Candida*,
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*

İmmünosüpresif ajanlar ile TDM tedavisinde kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimler

TDM tedavisi	İmmünosüpresif ilaç	Etkileşim
Rifamisin rifampisin, rifabutin	KNİ'leri Sirolimus Steroid	KNİ düzeyinde ↓ Sirolimus etkinliğinde kayıp Steroid etkinliğinde ↓
Makrolid Klaritromisin, azitromisin	KNİ'leri	KNİ düzeyi ↑ (toksisite!)
Aminoglikozid Streptomycin, amikasin	KNİ'leri	Renal yetmezlik (olası aditif veya sinerjik etki)
Etambutol, klofazimin , florokinolon, izoniyazid, doksisisiklin, sefoksitin	Önemli etkileşim yok	Veri yok
İmipenem	Siklosporin	Nörotoksisite (Konfüzyon, ajitasyon ve/veya tremor

KNİ'leri: Kalsinörin inhibitörleri: siklosporin, takrolimus. TDM: tüberküloz dışı mikobakteri

Sekonder profilaksi: amaç rölapsı önlemek

TDM infeksiyonu:

- ☐ Mortalite orta derecede
- ☐ İlaç toksisitesi



- TDM infeksiyonu şiddeti?
- Rölaps riski?
- İmmünsüpresan tedavi azaltılabiliyor mu?
- Direnci indükleme riski?

An outbreak of bacteremias associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply.

Kline S¹, Cameron S, Streifel A, Yakus MA, Kairis F, Peacock K, Besser J, Cooksey RC.

⊕ Author

Abstract

OBJECTIV
and oncolo

DESIGN: C

SETTING:

PATIENTS

who were d
selected fo

RESULTS:

Ağustos – Kasım 1998

3. basamak hastane, erişkin ve çocuk hastalar

5 kemik iliği veya HKH nakli hastası, 1 onkoloji hastası

M. mucogenicum kan dolaşımı enfeksiyonu

Banyo sırasında SVK'in kontaminasyonu nedeniyle

performed, frequency of bathing, neutropenia, or steroid use. Nontuberculous mycobacteria were isolated from several water sources at the medical center including tap water from sinks and showerheads, the hospital hot water source, and the city water supply to the hospital. Analysis by

Her olgu için 2 kontrol:

- Yaş, hospitalizasyon zamanı, yatan hasta, hasta tipi (kemik iliği nakli veya onkoloji) uyumlu

Anlamlı fark yok:

- İV verilen ürünler, İV işlemler, banyo sıklığı, nötropeni, steroid kullanımı
- MLEE ve DNA amp.: 1 hasta izolatı ~ hastanın önceki odasındaki duş suyu
- 2001 başı: SVK banyo sırasında sudan korunmalı
 - 2001 ikinci yarısı: Olgu yok. 2002: 1 olgu. 2003: Olgu yok.

Multiphasic Approach Reveals Genetic Diversity of Environmental and Patient Isolates of *Mycobacterium mucogenicum* and *Mycobacterium phocaicum* Associated with an Outbreak of Bacteremias at a Texas Hospital[∇]

Robert C. Cooksey,^{1*} Michael A. Jhung,² Mitchell A. Yakrus,¹ W. Ray Butler,¹ Toidi Adékambi,¹ Glenn P. Morlock,¹ Margaret Williams,² Alicia M. Shams,² Bette J. Jensen,² Roger E. Morey,³ Nadege Charles,¹ Sean R. Toney,¹ Kenneth C. Jost, Jr.,⁴ Denise F. Dunbar,⁴ Vickie Bennett,⁵ Marcella Kuan,⁵ and Arjun Srinivasan²

03.05.2006: Texas Department State Health Services

1 Mart – 10 Mayıs 2006, onkoloji ünitesi

5 hastada *M. mucogenicum* kan dolaşımı enfeksiyonu

5 hasta suşu, 16 çevre veya su örneği incelenmiş

2/5 hasta ve 4/16 çevre suşu *M. phocaicum*

Hastaya ait 1 *M. phocaicum* suşu ~ çevresel örnek suşu

Genetik olarak suşlar farklı

The Infectious Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group

Clin Infect Dis. 2004 May 1;38(9):1229-36. Epub 2004 Apr 15.

Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients.

Cordonnier C¹, Martino R, Trabasso P, Held TK, Akan H, Ward MS, Fabian K, Ullmann AJ, Wulfraat N, Ljungman P, Alessandrino EP, Pretnar J, Gmür J, Varela R, Vitek A, Sica S, Rovira M; European Blood and Marrow Transplant Group Infectious Diseases Working Party.

Author information

Abstract

The Infectious Diseases Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group conducted a survey to obtain information about the frequency, presentation, and treatment of mycobacterial infection (MBI) in stem cell transplant (SCT) recipients. Among 29 centers, MBI was diagnosed in 0.79% of 1513 allogeneic and 0.23% of 3012 autologous SCT recipients during 1994-1998 a median of 160 days after transplantation. The mean interval between first symptoms and diagnosis was 29 days and was still longer for patients with atypical MBI or recipients of corticosteroid therapy. The prevalence of MBI was highest among those who received matched unrelated or mismatched STCs from related donors. Of 31 patients, 20 had tuberculosis, 8 had atypical MBI, and 3 had diagnoses based on histological findings only. Five patients (16%) died, all of whom had received an allogeneic SCT. Because of the increased numbers of unmatched donors and transplantation programs in countries with a high prevalence of tuberculosis, constant vigilance is required to early detect MBI in SCT recipients.

1994-1998
KH Nakli

Anket 1: Nakil öncesi ve sonrası MB enfeksiyonu politikası
1999: 420 merkez / 37 ülke

39 merkez / 14 ülke yanıt vermiş

Anket 2: Sıklık, klinik bulgular, sonlanım, mikrobiyolojik veri
29 merkez / 13 ülke yanıt vermiş

1. Almanya
2. Avustralya
3. Avusturya
4. Belçika
5. Fransa
6. Hollanda
7. İngiltere
8. İspanya
9. İsveç
10. İtalya
11. Macaristan
12. Portekiz
13. Slovenya
14. Türkiye

MB: mikobakteri

Anket 1:

Soru	Merkez sayısı (%)
Ülkenizde TB aşı programı var mı?	Evet 20 (51) ^a Hayır 19 (49)
Nakil öncesi sistematik olarak PPD deri testi ile tarama yapıyor musunuz?	Sistematik 4 (10) Şüphe varsa 20 (51) Asla 14 (36) Yanıt yok 1 (3)
Nakil öncesi sistematik olarak aile teması sorguluyor musunuz?	Evet 22 (56) Hayır 16 (41) Yanıt yok 1 (3)
Nakil öncesi alıcıda kanıtlanmış MB enfeksiyonu saptandığında profilaksi veriyor musunuz?	Evet 31 (79) Hayır 2 (5) Yanıt yok 6 (15)
Nakil öncesi tüberküloz şüphesi varsa (mikrobiyolojik kanıt olmadan) alıcıya profilaksi veriyor musunuz?	Evet 27 (69) Hayır 9 (23) Yanıt yok 3 (8)
Eğer evet ise, hangi ilaç?	INH 17 (63) ^b INH ve başka bir ilaç 8 (30) ^b Yanıt yok 2 (7) ^b

a: 7/14 ülke yanıt vermiş. **b:** Önceki soruya evet yanıtı veren 27 merkeze ait veridir. Cordonnier, CID 2004

The Infectious Diseases Working Party of the
European Blood and Marrow Transplant Group

<i>Mycobacterium</i>	N
<i>M. bovis</i>	1
<i>M. tuberculosis</i>	19
Atipik mikobakteri	8
- <i>M. avium intracellulare</i>	2
- <i>M. chelonae</i>	2
- <i>M. haemophilum</i>	2
- <i>M. xenopi</i>	1
- <i>M. szulgai</i>	1

2 y, K, Griscelli sendromu, MDS
BCG aşısı sonrası
dissemine deri tutulumu

12 olgu: pnömoni.
2 olgu: SSS tutulumu
2 olgu: kemik veya K.İ. tutulumu
febril pansitopeni!
2 olgu: mesane tutulumu
1 olgu: plevra tutulumu
1 olgu: lenf bezi tutulumu
3 olguda septik şok tablosu
3 olgu: ölüm

5 olgu: akciğer tutulumu
3 olgu: deri lezyonu
-2 olguda SVK ilişkili tünel infeksiyonu
- *M. haemophilum* etken
2 olguda septik şok tablosu
2 olgu: ölüm

Sonuç

The Infectious Diseases Working Party of the
European Blood and Marrow Transplant Group

Tartışma:

- MB infeksiyonu nadirdir.
- Risk açısından çevresel faktörler önemlidir.
- Avrupa'da tüberküloz atipik mikobakteriden daha sıktır.
- Tanı zordur (29 gün).
- Steroid alanlarda tanı koymak daha da zordur (37 gün).
- KH nakli sonrası herhangi bir zamanda görülebilir:
 - 1 olguda 56 gün sonra; 2 olguda ort 284 gün sonra
- İmmün rekonstitüsyon zayıfsa ve MB infeksiyonu erken ortaya çıkmışsa prognoz kötüdür.
- MB infeksiyonunu öngördüren kriter bulunmamaktadır.
- Özellikle ilk 4-ay erken tanı açısından duyarlılık önemlidir.