

# 9. Non Tüberküloz Mikobakterilerde Kime, Ne Zaman, Nasıl, Ne Kadar Tedavi?

Uzm. Dr. Efsun Gonca UĞUR CHOUSEIN

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

## ÖZET

Son yıllarda artış gösteren non-tüberküloz mikobakteri (NTM) hastalıklarının tanısı, tedavi endikasyonları, tedavi rejimi seçimi paralel olarak önem kazanmıştır.

Tedavisi güç, çoklu ve uzun süre ilaç kullanım gereksinimine bağlı yan etki oranları yüksek ve hasta uyumu zor olan bu hastalıkların yönetiminde multidisipliner yaklaşımla hareket edecek, tecrübe sahibi hekim ve merkezlerin artması, daha başarılı sonuçlar elde edilen, daha az sayıda ilaç, süre, yan etki ve maliyet oranları içeren tedavi arayışlarının olması gerekmektedir.

## GİRİŞ

### Tanım

Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM/MOTT), “atipik mikobakteriler” olarak da adlandırılan çevresel olarak toprak ve suda saptanabilen fırsatçı mikroorganizmalardır. *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* ve *M. mungi*) ve lepra etkeni olan *M. leprae* and *M. lepromatosis* dışındaki mikobakteri türlerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir (1).

Genel olarak yavaş üreyen mikroorganizmalar olarak bilinseler de kendi içlerinde üreme hızlarına (yedi gün ila üç hafta) göre yavaş üreyen NTM(YÜNTM)’ler ve hızlı üreyen NTM(HÜNTM)’ler olarak iki gruba ayrılırlar (2).

Yavaş üreyen NTM (YÜNTM)’lerin en sık rastlananları: *M. avium complex* (*Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*), *M. kansasii*, *M. malmoense* ve *M. xenopi*’dir.

Daha nadir rastlanan YÜNTM pulmoner hastalık etkenleri ise; *M. arupense*, *M. asiaticum*, *M. avium*, *M. branderi*, *M. celatum*, *M. chimaera*, *M. florentinum*, *M. heckeshornense*, *M. intermedium*, *M. interjectum*, *M. intracellulare*, *M. kubicae*, *M. lentiflavum*, *M. malmoense*, *M. palustre*, *M. saskatchewanense*, *M. scrofulaceum*, *M. shimodei*, *M. simiae*, *M. szulgai* ve *M. triplex*’dir.

Hızlı üreyen NTM (HÜNTM)’ler arasında en sık rastlananlar; *M. abscessus complex* (*M. abscessus* ss.*abscessus*, *M. abscessus* ss.*massiliense*, *M. abscessus* ss.*bolletii*), *M. chelonae* ve *M. fortuitum*’dur.

Diğer daha nadir rastlanan HÜNTM’ler ise; *M. alvei*, *M. boenickei*, *M. brumae*, *M. confluentis*, *M. elephantis*, *M. goodii*, *M. holsaticum*, *M. mucogenicum*, *M. peregrinum*, *M. phocaicum*, *M. speticum* ve *M. thermoresistibile*’dir.

Buldukları coğrafi bölgeye göre sıklıkları değişse de dünyada en sık tanı konulan NTM’ler sıklık sırası ile *Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC), *Mycobacterium abscessus complex* (MABC), *Mycobacterium kansasii*’dir (3,4).

Sıklıkla pulmoner enfeksiyonlara yol açarlar da ekstrapulmoner atipik mikobakteri enfeksiyonlarına da rastlanmaktadır (5).

Diğer mikobakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla yakın özellikler barındırmaları nedeni ile de özellikle göğüs hastalıkları hekimlerinin üzerinde önemle durması gereken, çokça ihmal edilmiş bir konudur (6).

### Epidemiyoloji

Yol açtıkları enfeksiyonlarda belki de insandan insana bulaşım çoğunlukla söz konusu olmadığı gerekçesi ile göz ardı edilen bu mikroorganizmalarla enfekte kişi sayısı her geçen yıl artmaktadır. Bu sayısal artışın nedenleri olarak; bu konuda hekim bilincinin artması, bu mikroorganizmaların daha sık rastlandığı uzak tropikal bölgelere ulaşımın artması, dünyadaki mevsimsel sıcaklık değişiklikleri, su ısıtıcı sistemlerin artan kullanımı, dünya nüfusunun artarak yaşlanması, kronik hastalığı olan ya da immünitesi bozulmuş bireylerin yaşam süresinin artması, artan ilaç kullanımını sayılabilir (7,8).

Dünyada en sık Kuzey Amerika (%33.4), Avrupa (%23.8) ve Asya (%20.8)'da görülürken, ülkelere, şehirlere göre de NTM prevalansı değişmektedir (4,9).

### Tanı

Laboratuvar ortamında elde edilen her NTM örneği, çevresel kontaminasyon olasılığı da düşünülerek direkt hastalık etkeni olarak kabul edilmemekte ve her saptandığında tedavi edilmesi gerekmemektedir. Kliniğin, radyolojinin ve bakteriyolojik sonuçların birlikte değerlendirilmesi ile tanıya varılır (10-12).

Non-Tüberküloz Mikobakterilerin sebep olduğu hastalıkları dört başlık altında toparlayabiliriz.

1. Progresif pulmoner hastalık,
2. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,
3. Lenfadenit,
4. Dissemine hastalık.

Bu hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde etkilenen organa göre göğüs hastalıkları, dermatoloji, kulak burun boğaz, radyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji bölümleri, gerektiğinde ihtiyaç duyulan diğer konsültan branşların da katılımı ile multidisipliner yaklaşımla hastayı ele almalıdırlar.

### I. KLİNİK VE SEMPTOMLAR

Ülkemizde tanı alan pulmoner NTM hastalıklarının çoğuna tüberküloz (TB) polikliniklerinde tanı konulmaktadır. Çünkü pulmoner NTM hastalığının

semptomları nerede ise akciğer TB ile aynıdır. Öksürük, balgam artışı, hemoptizi gibi solunum yolu semptomları ve ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybı gibi genel semptomlara yol açar. Semptomların başlangıç süresi bazen günleri bazen haftaları alacak şekilde farklılık gösterebilir.

Deri ve yumuşak dokuda özellikle açık yara bölgelerinde akıntılı abse formasyonları, özellikle boyun bölgesinde tek taraflı ağrılı lenfadenomegali ve HIV (+) hastada pulmoner hastalık bulgularına ek olarak karın ağrısı, diare gibi ek semptomların olduğu dissemine hastalık tablosu görülebilir (13,14).

NTM enfeksiyonları; kronik akciğer hastalıklarında, immün yetmezliklerde, yüksek mikobakteri yüküne maruz kalma gibi durumlarda daha sık rastlanırken, immünkompetan kişilerde de gelişebilir (Tablo 1).

### II. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Pulmoner hastalığın kesin tanısı için radyolojik görüntüleme yöntemleri gerekmektedir ve NTM hastalığının karakteristik olarak sayabileceğimiz bazı radyolojik özellikleri vardır. En sık rastlanan radyolojik sınıflandırma; "fibro-kaviter pattern" ve "bronşektatik pattern"dir. PA akciğer grafisinde ve sonra-

**Tablo 1. NTM enfeksiyonlarına yatkınlık bulunan hastalık grupları.**

#### **Kronik akciğer hastalıkları:** İdiyopatik bronşiektazi

- Kistik fibrosis
- Primer siller diskinezi
- Alerjik bronkopulmon aspergillozis
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH)
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Pnömokonyoz
- İnterstisyel akciğer hastalıkları
- Kronik aspirasyon sendromu
- Pulmoner alveolar proteinozis

#### **İmmün yetmezlikler:** Human immunodeficiency virus (HIV)/AIDS

- İmmünsüpresif ilaçlar (post-transplant kullanılanlar da)
- Biyolojik ajan kullanımı
- Sık Değişken İmmün Yetmezlik Sendromu (SDİYS)
- İnterferon- $\gamma$  reseptör veya interlökin 12 genetik bozukluğu

#### **Yüksek mikobakteri yüküne maruziyet:** Kapalı sauna ve hamamlar

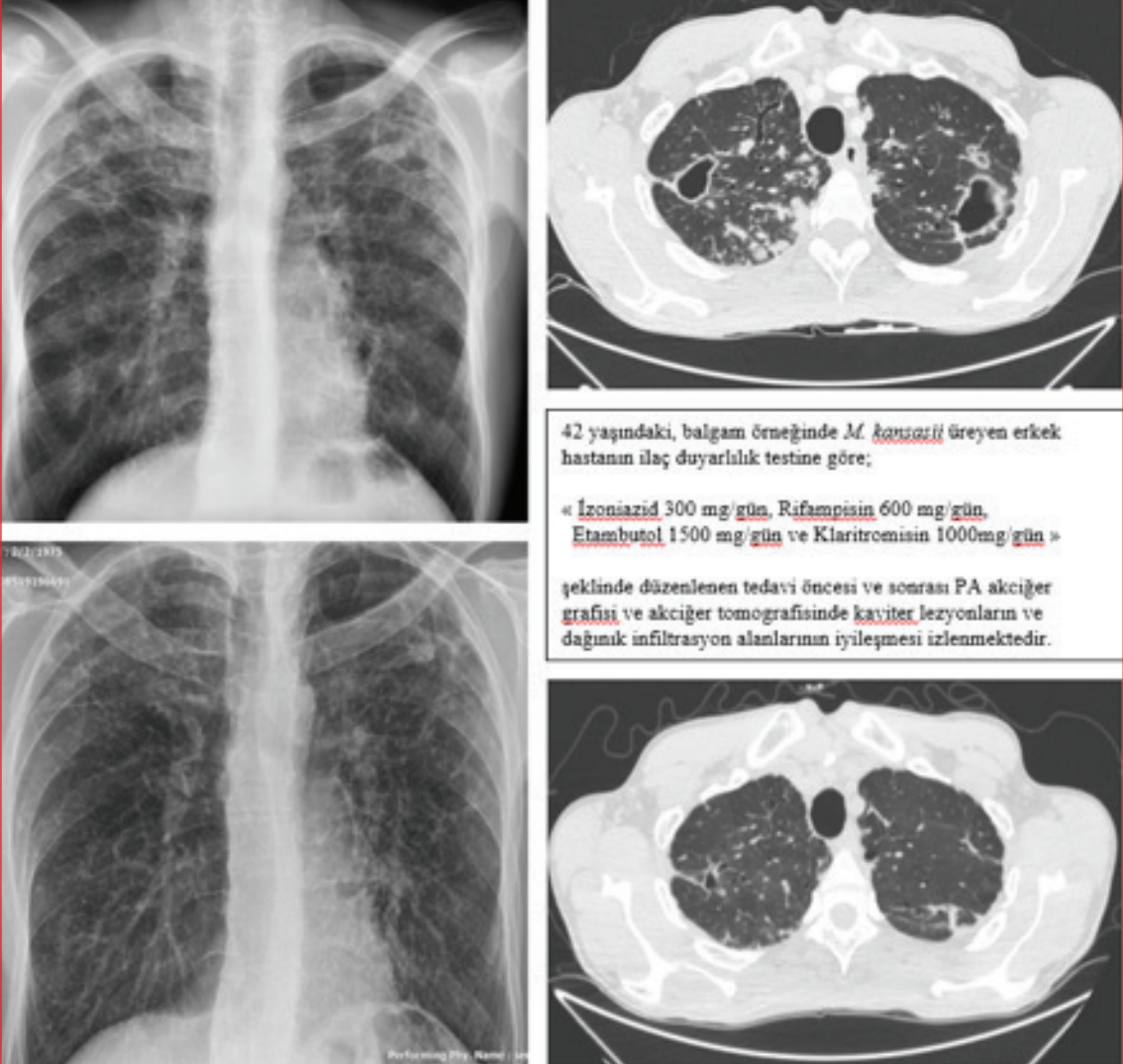
- Nazokomiyal maruziyet

sında elde edilecek yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı akciğer tomografisinde (YRBT), daha çok üst loblarda lokalize, kavitasyonlar içeren artmış opasiteler fibrokaviter pattern daha çok yaşlı altta yatan hastalığı olan erkeklerde izlenirken, bronşektatik pattern orta ve alt loblarda multilober olarak yerleşen, küçük nodüler opasitelerin eşlik ettiği bronşektatik alanlara yaşlı, altta yatan hastalığı olmayan kadın hastalarda rastlanır. Kabaca bir radyolojik genelleme yapılacak olursa TB'a nazaran çok daha yavaş radyolojik progresyon olduğu, NTM hastalığında kaviter lezyonların daha ince cidarlı olduğu, plevrayla daha sık iştirakli oldukları, lenf nodu kalsifikasyonuna daha az rastlandığı, atelettazinin izlenmediği söylenebilir. Bu nedenle bronşektazisi olan her hastada NTM akılda tutulmalıdır (Resim 1) (6,15).

### III. LABORATUVAR TESTLERİ

Spesifik laboratuvar testleri yoktur. Tam kan sayımında altta yatan hastalığa bağlı kronik hastalık anemisi ve lenfopeni ile uyumlu bulgular, bronkopulmoner aspergillomada eozinofili saptanabilir. C-reaktif protein ve sedimentasyon hızı yüksek olup, tedavi ile düşebilir. Altta yatan hastalığa bağlı olarak düşük albumin ve total protein, uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatremi ve dissemine hastalıkta alkalen fosfataz yüksekliği saptanabilir. Bilinmeyen bir altta yatan hastalık olabileceği akılda tutulup, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör(RF), anti-SSA, anti-SSB ve özellikle kaviter lezyonu olan olgularda antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) gibi romatolojik testler yapılmalıdır. Bazı alfa-1 antitripsin eksikliği bulunan olgulara

**Resim 1. Merkezimizde takip ettiğimiz bir *M. kansasii* olgu örneği.**



amfizeme eşlik eden primer olarak bronşektazi tablosunda rastlanabilir. En yatkın gruplardan biri olan kistik fibrosis için ter testi, sık değişken immün yetmezlik sendromu için immünglobulinler, AIDS için serolojik testler ve dissemine hastalıkta lenfosit sayımı yapılmalıdır (16).

#### IV. BAKTERİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

NTM'ler su kaynakları hatta solunan havada bulunabilen çevresel etkenler oldukları için inceleme için verilen örneklerde kontaminasyona yol açabilirler. Bu nedenle kontaminasyon olasılığını en aza indirebilmek amaçlı, ardışık 3 (üç) farklı günde sabah erken saatlerde alınan örneklerin çalışılması daha uygundur (Tablo 2) (6).

Balgam örneği veremeyen hastalarda hipertonic salin ile indükte balgam ya da bronkoskopik lavaj örneği alınabilir (6,17).

##### a. Mikroskopik Bakı ve Kültür

Aside rezistan basil mikroskopisinde boyama için karbol fuksin (Ziehl-Neelsen/Kinyoun metodu) ya da florokrom (Auramine- Rhodamine) kullanılmaktadır. Yine Xpert-MTB/RIF testleri de tanı amaçlı uygulanmakta ancak bununla da *Mycobacterium tuberculosis* ve NTM ayırımı yapılamamaktadır. Bu nedenle *Mycobacterium tuberculosis*'i tanımlayabilmek amaçlı, direkt- ampilifiye *M. tuberculosis* testi gibi nükleik asid amplifikasyon (NAA) testleri > %95 üzerinde bir pozitif prediktif değer ile hem balgam hem de balgam dışı örneklerde uygulanmaktadır (18).

Kültür NTM tanısında altın standarttır ve doğrulandıktan sonra yapılacak olan genotipik tanımlama ve ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasına imkan sağlar ve kültür çalışması yapılmamış örneklerin sonuçları ile tanıya gidilmemelidir. Kullanılan kültür yöntemleri katı (yumurta bazı Löwenstein-Jensen agar, agar bazı Middlebrook 7H10 ve 7H11) ve sıvı besi (Middlebrook 7H9) yerleridir. Sıvı besi yerleri katılara göre daha hızlı sonuç verir, ancak kontaminasyon riski fazladır (6,15).

##### b. NTM Tanımlanması

Kültür üremesi ile NTM tespit edildikten sonra tip tayini yapılması gerekir, çünkü tedavi kararı ve seçimi buna göre yapılır. Son yıllarda prob hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyon (PCR)-polimorfizm analizi, gerçek zamanlı-PCR, DNA sekanslaması gibi metodlar klasik yöntemlerin önüne geçmiştir (6,9).

DNA sekanslama yöntemi en güvenilir tip tayini metodu olup, özellikle MABC (*Mycobacterium abscessus complex*)'in alt tiplerinin (*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium bolletii*) ayırımında rol oynar. Yine matriks ilişkili-lazer iyonlaştırılmış kütle spektrometre (MALDI-TOF MS) ile doğru, hızlı ve uygun maliyetli sonuçlar elde edilmektedir (19).

##### c. İlaç Duyarlılık Testleri

İlaç duyarlılık testleri tedavi kararı alınan hastaların tedavi rejimini oluşturabilmek için gereklidir. Makrolidler ve amikasin dışındaki ajanlardaki in-vivo ve in-

**Tablo 2. NTM tanısında kullanılan yöntemlere genel bakış.**

Tanı yöntemi	Kullanım amacı	Sonuç
Aside Rezistan Bakteri (Kinyoun/Rhodamine-auramine)	Örnekte mikobakterinin hızlı tanımlanması Pozitif ise kontaminasyon olasılığı düşük	Mikobakteri alt tipini ayırt edemez.
Mikobakteri kültürü	Tanımlama testi ve ilaç duyarlılık testi için	Katı ve sıvı besi yerleri kullanılabilir.
Prob hibridizasyon	Balgam örneklerindeki organizmaların doğrudan tanımlanması	Sensitivitesi düşük (60%). HÜNTM için uygun değil
Gen sekanslama	Kültürde üretilen organizmaların tür düzeyinde tanımlanması	HÜNTM için tek bir gen kullanarak tür düzeyinde ayırım yapamaz. Tekrarlayan uygulamaları ise pahalıdır.
MALDI-TOF	Kültürde üretilen organizmaların tür düzeyinde tanımlanması	Güvenilirliği kültürde üreyen organizmanın türüne göre değişir.

NTM: Non-tüberküloz mikobakteri, MALDI-TOF: Matriks ilişkili-lazer iyonlaştırılmış kütle spektrometre, HÜNTM: Hızlı üreyen non-tüberküloz mikobakteriler.

vitro duyarlılık açısından tutarsızlıklar olması nedeni ile yorumlanmalarında güçlükler yaşanabilir (20).

Ancak yavaş üreyen NTM'lerden olan MAC için makrolid ve amikasin ve M. kansasii için de rifampisin (R) için tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. MAC'de sadece makrolid duyarlılığının çalışılması, rezistans saptanırsa moksifloksazin ve linezolid duyarlılığına bakılması önerilmektedir (20).

Tüm bu aşamalar tamamlandıktan sonra tedavi kararının nasıl alındığı üzerinde durulması gerekir.

Başlangıçta da ifade edildiği üzere, "klinik + radyoloji + bakteriyolojik" bulgular birlikte değerlendirilerek tedavi kararı alınmalıdır.

Pulmoner NTM hastalığı için; klinik ve radyolojik uygunluğun varlığında, olası diğer hastalık ve hastalık etkenleri ekarte edildikten sonra; en az iki farklı balgam örneğinde ya da en az bir bronkoskopik lavaj kültüründe pozitiflik saptanmasına ek olarak akciğerden alınan transbronşiyal biyopsi ya da doku biyopsi örneğinde mikobakteri histopatolojisi ile uyumlu (granülomatöz iltihap ya da ARB) özellikler saptanması ve NTM kültür pozitifliği veya mikobakteri histopatolojisi (granülomatöz iltihap ya da ARB) ile uyumlu özellikler saptanması ve en az bir balgam ya da bronş lavajında NTM kültür pozitifliği saptanması tedavi başlama kararı alınması konusunda yol göstericidir (Tablo 3). Bu kriterlere uymayan ama NTM hastalığı düşündüren olgular yakın takipe alınmalıdır (11,12).

## AYIRICI TANI

Pulmoner hastalıkta; akciğer TB, sarkoidozis, histiositosis X, ankilozan spondilit, kronik hipersensitivite pnömonisi, astım, kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), cilt ve yumuşak doku hastalığında TB, bakteriyel enfeksiyonlar (MRSA vs.) ve lenf nodu tutulumunda TB, lenfoma, baş-boyun karsinomları ve metastatik karsinomlar akılda tutulmalı ve araştırılarak ekarte edilmelidir (21).

Bu nedenle, balgam ve bronkoskopik lavaj, iğne aspirasyon örnekleri, doku biyopsilerinde sitolojik, patolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar yapılmalıdır (16).

## TEDAVİ

### a. Medikal Tedavi

NTM tedavisine TB'da olduğu gibi hızla başlanması gerekmemektedir. NTM'ye bağlı hastalığın tedavisinin merkezinde hasta olmalıdır. Çünkü uzun sürecek bir tedavi süreci, olası ilaç yan etkileri, kar/zarar hesabı yapılarak hasta en açık şekilde bilgilendirilmeli, onayı ve desteği alınmalıdır (13).

TB polikliniklerinde tanı alan hastalar, ilk alınan balgam örneğinde aside rezistan mikobakteri saptandığından, kültür sonuçları, ilaç duyarlılık testleri sonuçlanana kadar çoğunlukla temel anti-TB ilaçlardan bir süre kullanmış, hatta iyileşme bulguları da göstermiş olabilirler. Bu durumda temelden tedavi değişikliğine gidilmeyip, tedavi rejimi tanımlanan mikroorganizmanın ne olduğuna ve ilaç duyarlılık testine göre gözden geçirilerek revize edilebilir.

**Tablo 3. Pulmoner NTM enfeksiyonu tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler.**

<b>Klinik (ikisi birlikte)</b>
1. Pulmoner semptomlar ve göğüs radyografisinde nodüler veya kaviter opasiteler veya HRCT'te multifokal bronşektazi, multipl küçük nodüller lezyonların varlığı.
2. Olası diğer tanıların ekarte edilmesi.
<b>Mikrobiyolojik</b>
1. En az iki balgam örneğinde pozitif kültür sonucu olması (eğer sonuçlar tanısal değil ise yayma ve kültürlerin tekrar edilmesi) veya
2. En az bir bronşiyal yıkama veya lavaj sıvısında pozitif kültür sonucu olması veya
3. Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler saptanması ve NTM kültür pozitifliği veya Biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler ve bir veya daha fazla balgam veya bronşiyal yıkama örneğinde TNM için kültür pozitifliği
Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). <i>BMJ Open Res</i> 2017; 4: e000242'dan Türkçeleştirilmiştir.

Saptandığı zaman tedavisi gerekebilen ve en sık tanı konulan başlıca NTM'ler; *Mycobacterium avium intracellulare complex*, *Mycobacterium abscessus complex* ve *Mycobacterium kansasii*'dir.

Bu üç etkenin ve daha az saptanan ancak tedavisi gerekebilen diğer bazı NTM'lerin tedavisi ele alınacak olursa (Tablo 4);

**1. *Mycobacterium avium intracellulare complex*'e bağlı akciğer hastalığının tedavisi:** MAC tedavisinde temeli makrolidler (klaritromisin ve azitromisin) oluşturur. Makrolidlere duyarlı olduğu gösterilen olgularda standard tedavi; Rifampisin (Rifampisin 10 mg/kg/gün veya rifabutin 150-300 mg/gün), etambutol (E) (15 mg/kg/gün) ve makrolidler (klaritromisin 1000 mg/gün veya azitromisin 250 mg/gün); kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha devam edilecek şekilde toplam 18-24 ay süre ile kullanılır. Bu tedavi hem uyumu zor hem yan etkileri sık, hem de yüksek maliyetli bir tedavidir. Bu nedenle son rehberler; fibro-kaviter hastalıkta ve tedavi başarısızlığı öyküsü olan hastalarda bu günlük tedavinin uygulanmasını, ağır vakalarda ilk iki-üç ay tedaviye amikasin ya da streptomisin eklenebileceğini, ancak non-kaviter nodüler-bronşektatik MAC olgularında yan etki ve maliyeti azaltmak, uyumu arttırmak amacıyla üç gün/haftalık tedavi rejimi oluşturulabileceğini ve standart tedavi ile benzer sonuçlar alınabileceğini vurgulamaktadırlar. Tedavi başarısızlığı öyküsü olan hastalarda standard tedaviye moksifloksazin eklenmesi önerilmektedir. Refrakter MAC enfeksiyonlarında sistemik yan etkileri azaltmak amaçlı inhale amikasin, R'e alternatif olarak klofazimin kullanımı önerilmektedir (12,15).

**2. *Mycobacterium abscessus complex*'e bağlı akciğer hastalığının tedavisi:** İlaç duyarlılık testine ve hastanın toleransına göre tedavi rejimi oluşturulmalıdır. Bu grupta tedavi seçeneklerinin ve başarısının düşük olması dikkati çekmektedir. Önerilen standard tedavi rejimi, oral bir makrolidin yanına iki tane parenteral ajandan oluşmaktadır. İlk tercih edilen makrolid, her ne kadar son çıkan yayınlarda bu gruba ait direnç oranlarının yüksekliğinden bahsetse de klaritromisindir (12,15,22).

Klaritromisin'in yanına eklenebilecek en aktif ajanlar; amikasin (10-15 mg/kg/gün ya da 15-25 mg/kg/3 gün/hafta), sefoksitin (200 mg/kg/gün; bölünmüş dozlarda maksimum 12 g/gün), imipenem (500-1000 mg/4 kez/gün) ve tigesiklin (50 mg/1-2 kez/gün)'dir. Moksifloksazin ile ilgili veriler değişkendir. İki-dört aylık agresif-çoklu inisiyal tedavi ve sonrasında mak-

rolidlere eklenen oral bir fluorokinolon, linezolid, klofazimin ya da inhale amikasin ile idame tedavi önerilir.

Radyolojik olarak yaygın olan hastalıkta bu medikal tedaviler önerilirken, lokal tutulum gösteren hastalıkta cerrahi rezeksiyon da önerilen tedavi seçeneklerindedir (15,23).

**3. *Mycobacterium kansasii*'e bağlı akciğer hastalığının tedavisi:** *Mycobacterium kansasii*'ye bağlı pulmoner enfeksiyonlar, sıklıkla üst loblarda fibro-kaviter lezyonlarla seyreden, TB hastalığına sadece klinik ve radyolojik olarak benzemekle kalmayıp benzer anti-TB ajanlarla göreceli olarak diğer NTM gruplarına göre daha başarılı tedavi sonuçları elde edilen enfeksiyonlardır. Pirazinamid (P) dışındaki tüm anti-TB ajanlara, özellikle de R'e genelde duyarlıdırlar. Önerilen standard tedavi rejimi, isoniazid (H) 300 mg/gün, Rifampisin (R) 600 mg/gün ve Etambutol (E) 15 mg/kg/gün ile balgam kültür negatifliği elde edildikten sonra da 12 ay devam edilmesi şeklindedir. Bazı çalışmalarda inisiyal faz olarak iki-üç ay kadar streptomisin (S) ya da bir makrolidin yer aldığı, 12 aylık tedavi rejiminin de başarılı olduğu yönünde sonuçlar bildirmiştir (6,15,24).

**4. Daha az rastlanan NTM'lerde tedavi:** *M. xenopi*; daha çok altta yatan KOAH'ı olan olgularda saptanan, prognozu kötü bir enfeksiyondur. Klaritromisin, E ve R'den oluşan üçlü rejime duyarlılık testine göre S ya da moksifloksazin eklenebilir.

*M. malmoense* için H, R ve E'den oluşan üçlü rejime, gereğinde florokinolon ya da makrolidler eklenebilir.

*M. szulgai* türevleri ise laboratuvar ortamında çoğu anti-TB ajana duyarlıdır. İsoniazid, R ve E'den ya da makrolid, R ve E'dan oluşan bir tedavi rejimi çoğu zaman yeterlidir.

*M. simiae* ise ideal bir tedavi rejimi oluşturulması yüksek direnç paterni nedeni ile zor olan bir enfeksiyon ajanıdır. Klaritromisin, E ve R'den oluşan bir tedavi rejimi genelde uygulanmakta olup, son zamanlarda makrolid ve moksifloksazin ikilisine klofazimin ve amikasin eklenmesi veya ilaç duyarlılık testine göre bir ya da iki ek ilaç eklemek önerilmektedir.

*M. scrofulaceum*'a bağlı hastalık silikozisi ya da TB sekeli olan olgularda sıklıkla gelişir. Belirlenmiş bir optimal tedavisi olmamakla birlikte ilaç duyarlılık testi baz alınarak oluşturulacak H, R, E üçlüsüne makrolid ya da fluorokinolon eklenerek tedavisi önerilmektedir (16).

**Tablo 4. Pulmoner NTM enfeksiyonları için tedavi önerileri.**

Tür	Tedavi önerisi	Alternatif tedavi	Süre
<i>M. avium complex</i>	<p><b>Non-kaviter nodüler bronşektatik form:</b> Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 500 mg (3/7 gün) + Etambutol 25 mg/kg (3/7 gün) + Rifampisin 600 mg (3/7gün)</p> <p><b>Fibrokaviter/Kaviter nodüler bronşektatik form:</b> Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün) + Rifampisin 450-600 mg (7/7gün) +/- Streptomisin 10-15 mg/kg IM (3/7 gün) / Amikasin10–15 mg/kg IV (3/7 gün)</p>	Klofazimin Moksifloksazin Linezolid İnhale amikasin	Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay
<i>M. abscessus complex</i>	Amikasin 10–15 mg/kg IV (7/7 gün) + Sefoksitin 12 g IV/ İmipenem 1000-2000 mg IV (7/gün) + Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün)	Klofazimine Linezolid Bedaquilin Tigesiklin İnhale amikasin	Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay
<i>M. kansasii</i>	İzoniazid 5 mg/kg (300 mg/gün) (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)  veya Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)		Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay
<i>M. xenopi</i>	Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)	Streptomisin Moksifloksazin	Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay

**Tablo 4. Pulmoner NTM enfeksiyonları için tedavi önerileri (devamı).**

<i>M. malmoense</i>	İzoniazid 5 mg/kg (300 mg/gün) (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)	Fluorokinolon Makrolidler	Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay
<i>M. szulgai</i>	İzoniazid 5 mg/kg (300 mg/gün) (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)  veya  Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)		Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay
<i>M. simiae</i>	Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)	Makrolid Moksifloksazin Klofazimin Amikasin	Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay
<i>M. scrofulaceum</i>	İzoniazid 5 mg/kg (300 mg/gün) (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)	Makrolid Fluorokinolon	Kültür negatifliği elde edildikten sonra 12 ay daha Toplam 18-24 ay

**Kaynaklar**

- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. Clin Infect Dis. 2020;71(4):905-913.
- Jason E. Stout JE, Koh WH, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis. 2016; 45:123-34.
- Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, Thomson CC. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Ann Am Thor Soc. 2020; 17(9):1033-1039'den Türkçeleştirilmiştir.

**b. Cerrahi Tedavi**

Kombine antibiyotiklerle oluşturulan tedavi rejimlerinin başarı oranının düşük olması nedeni ile seçilmiş, lokalize lezyonları olan olgularda cerrahi rezeksiyon adjuvant bir tedavi olarak önerilmektedir. Özellikle tecrübeli merkezlerde tecrübeli cerrahlarla yapılan adjuvant cerrahi tedaviler kabul edilebilir morbidite ve komplikasyonları ile bakteriyolojik konversiyon oranını da arttırmaktadır. Son yıllarda NTM enfeksiyonu için özellikle de kistik fibroizisli olgularda akciğer nakli de cerrahi tedavi seçenekleri arasında çelişkili sonuçlarla yerini almaktadır (25,26).

siyonu için özellikle de kistik fibroizisli olgularda akciğer nakli de cerrahi tedavi seçenekleri arasında çelişkili sonuçlarla yerini almaktadır (25,26).

**TAKİP**

Rutin takipte hasta yeni gelişen semptom ya da ilaca bağlı yan etki açısından yakın takip edilir. Bu klinik takipin yanı sıra bakteriyolojik ve radyolojik takip de yapılmalıdır. Balgam örnekleri, tedavi sırasında



ve tedavi tamamlandıktan sonra 12 ay boyunca her 4-12 haftada mikrobiyolojik cevabı değerlendirmek için gönderilmeli, balgam kültürleri negatif olmasına rağmen persistan NTM enfeksiyonu şüphesi varsa, tomografiye göre bronşiyal lavaj yapılarak tedaviye mikrobiyolojik cevap değerlendirilmelidir. Balgam çıkaramayan kişilerde 6 ve 12 aylık tedaviden sonra BT'ye göre bronşiyal lavaj yapılarak tedaviye mikrobiyolojik cevap değerlendirilebilir.

Son yıllarda haftanın belli günlerinde ilaç tüketimi ya da daha kısa süreli tedavi rejimleriyle ilgili çalışmalar ümit verici sonuçları ile literatürde yerlerini almaya başlamıştır (12).

## SONUÇ

Bugüne kadar çok da dikkat çekmeyen non-TB mikobakteri (NTM) hastalıklarının son yıllarda artış göstermesi ile tanısı, tedavi endikasyonları, hasta seçimi, tedavi rejimi oluşturma ve takibi de buna paralel olarak önem kazanmıştır. Tedavisi zor, çoklu ve uzun süre ilaç kullanım gereksinimine bağlı yan etki oranları yüksek ve hasta uyumunun zor olduğu bu hastalıkların tecrübeli merkezlerde takibi ve yönetimi önerilmektedir. Bu konuyu bilen, yeni daha kısa süreli ve yan etkilerin daha az olduğu tedavi rejimlerinin bulunması için emek sarf edecek multidisipliner olarak çalışacak hekim sayısının artırılması önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Cancino-Muñoz I, Gil-Brusola A, Torres-Puente M, et al. Development and application of affordable SNP typing approaches to genotype *Mycobacterium tuberculosis* complex strains in low and high burden countries. *Sci Rep* 2019; 25: 9: 15343.
2. Bachmann NL, Salamzade R, Manson AL, Whittington R, Sintchenko V, Earl AM, Marais BJ. Key Transitions in the Evolution of Rapid and Slow Growing *Mycobacteria* Identified by Comparative Genomics. *Front Microbiol.* 2019; 10:3019.
3. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. *Infect Genet Evol.* 2019; 72:159-168.
4. Garcia CV, Teo GM, Morano JP, et al. The Epidemiology, Demographics, and Geographical Distribution of Human Non-Tuberculosis *Mycobacteria* (NTM) Disease in the Endemic Central Florida Region. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6: 718-20.
5. Wi YM. Treatment of Extrapulmonary Nontuberculous *Mycobacterial* Diseases. *Infect Chemother* 2019; 51: 245-55.
6. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous *Mycobacterial* Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis* 2016; 79:74-84.
7. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185: 231-32.
8. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. The Rise of Non-Tuberculosis *Mycobacterial* Lung Disease. *Front Immunol.* 2020; 11:303.
9. Varghese B, Al-Hajj S. A global update on rare nontuberculous mycobacteria in humans: epidemiology and emergence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020; 24(2):214-223.
10. Winburn B, Sharman T. Atypical *Mycobacterial* Disease. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara. 2019. 2. Baskı (17): 219-224.
12. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Haworth CS, et al. BMJ Open Res* 2017; 4: e000242.
13. Mirabal AB, Ferre G. Lung Nontuberculous *Mycobacterial* Infections. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020.
14. Diel R, Obradovic M, Tyler S, et al. Real-world treatment patterns in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in general and pneumologist practices in Germany. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2020; 6: 100178.
15. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous *Mycobacterial* Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 905-13.
16. Jason E. Stout JE, Koh WH, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 2016; 45:123-34.
17. Kim HJ, Lee JH, Yoon SH, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease diagnosed by two methods: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 468.
18. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2019; 21(1):4.
19. Alcolea-Medina A, Fernandez MTC, Montiel N, et al. An improved simple method for the identification of *Mycobacteria* by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization mass spectrometry). *Sci Rep.* 2019; 9:20216.
20. Ingen J. (2019) Drug Susceptibility Testing of Nontuberculous *Mycobacteria*. In: Griffith D. (eds) *Nontuberculous Mycobacterial Disease*. Respiratory Medicine. 2019; Humana Press, Cham.
21. Hong SJ, Kim TJ, Lee JH, Park JS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease mimicking lung cancer: Clinicoradiologic features and diagnostic implications. *Medicine* (2016) 95:26. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(26): e3978.
22. Richard M, Gutiérrez AV, Kremer L. Dissecting erm (41)-Mediated Macrolide-Inducible Resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(2): e01879-19.

23. Sekihara K, Hirai H, Sumiya R, Momose N, Sugimura A, Nagasaka S. Thoracoscopic right middle lobectomy for Mycobacterium abscessus in a young patient suspected of having congenital immunodeficiency. *Asian J Endosc Surg.* 2020;10.1111/ases.12828.
24. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, Thomson CC. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thor Soc.* 2020; 17(9):1033-1039.
25. Lu M, Fitzgerald D, Karpelowsky J, Selvadurai H, Pandit C, Robinson P, Marais BJ. Surgery in nontuberculous mycobacteria pulmonary disease. *Breathe* 2018; 14: 288-301.
26. Tissot A, Thomas MF, Corris PA, Brodlie M. NonTuberculous Mycobacteria infection and lung transplantation in cystic fibrosis: A worldwide survey of clinical practice. *BMC Pulmonary Medicine* (2018) 18:86.