

12. Bronşektazi ve Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları

Prof. Dr. Gülistan KARADENİZ

SBÜ, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Primer tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonu sonrası bronşektazi gelişebileceği gibi, başka nedenlere bağlı bronşektazi gelişmiş olan kişilerde takipte TDM enfeksiyonu gelişebilir. Bronşektazi hastalarında TDM yaklaşık %5-30 arasında değişmekte olup en sık görülen tip *Mycobacterium avium* kompleks'tir. Bronşektazi hastalarında;

1. İlk tanı anında primer etyoloji tayini için,
2. Takipte yeni gelişen radyolojik bulgular eklendiğinde,
3. Uzun dönem inhaler veya oral antibiyotik tedavisi planlandığında tedaviye başlamadan önce TDM enfeksiyonları için ileri tetkik yapılmalıdır.

Bronşektazi; mukosilyer klirenste bozulma ve kronik inflamasyon sonucu hava yollarında gelişen irreversibl dilatasyondur. Kronik öksürük ve balgam semptomlarına neden olup, bu semptomlardaki artışlar ile karakterize çoğunlukla tekrarlayan enfeksiyonların neden olduğu alevlenmeler ile seyreder. Bu alevlenmeler hava yollarında nötrofilik inflamasyonu uyurarak ilerleyici hasara, akciğer fonksiyonlarında azalmaya ve yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olmaktadır (1). Bronşektazi primer olarak genetik hastalıklar, inflamatuvar akciğer hastalıkları ve enfeksiyonlardan kaynaklanabilir (2-4).

Primer neden ne olursa olsun bronşektazi hastalarında bronşlardaki düzensizlikler ve kronik inflamasyon sonucu, tekrarlayan enfeksiyöz ataklar ve kolonizasyonlar görülmektedir. Enfeksiyonlar bronşektaziyi, bronşektazi de enfeksiyonları tetikleyerek bir kısır döngü oluşturmaktadır. Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) kaynaklı enfeksiyonlar da bu kısır döngü ne-

denlerinden biridir. Yani primer TDM enfeksiyonları sonucu bronşektazi gelişebileceği gibi, primer başka nedenlere bağlı bronşektazi gelişmiş olan kişilerde takipte TDM enfeksiyonları eklenebilir (5). Bronşektazi varlığında ortaya çıkan bu TDM enfeksiyonları progresyona sebep olabilir (3).

Tüberküloz dışı mikobakteriler; *Micobacterium* tüberkülozis kompleks (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. mikroti*) ve *Micobacterium lepra* dışındaki mikobakterileri kapsamaktadır. Moleküler tanı testleri ile yaklaşık 200 çeşit TDM türü saptanmıştır. TDM'ler su, toprak gibi doğal çevrede bulunan organizmalar olup, genellikle bağışıklık sistemi zayıf olan veya bronşektazi gibi kronik akciğer hastalıkları olan kişilerde hastalığa neden olmaktadır (6-9). *M. tuberculosis* kompleksinden en önemli farkları düşük patojenitede olmaları ve (*M. abscessus* ilişkili nadir vakalar hariç) insandan insana bulaşmamalarıdır. TDM çoğunlukla 3 tip pulmoner hastalığa sebep olurlar:

1. Kaviter tip; çoğunlukla üst loblarda, ileri yaş erkeklerde görülür, sigara ile ve akciğerde destrüktif ve obstrüktif durumlarla ilişkilidir.
2. Nodüler Bronşektatik tip; Lady Windermere Sendromu olarak da bilinir, çoğunlukla orta lob ve lingulada ileri yaş non-smoker kadınlarda görülür.
3. Hipersensitivite pnömonisi; Mycobacterium avium kompleks (MAC) ile ilişkili sulardan kaynaklanan tiptir.

Amerika Birleşik Devleti (ABD) popülasyonunda bronşektazili hastaların %9,4'ünün etiolojisinden TDM enfeksiyonları sorumlu olarak saptanmıştır (2). ABD Bronşektazi Araştırma Kayıt çalışmasında bronşektazili hastalarda yaklaşık %60'ının daha önce TDM-pulmoner hastalık (TDM-PH) (Tablo 1) veya balgamda TDM üreme öyküsü saptanmıştır (6,7). Bu çalışmada TDM ile enfekte bronşektazi hastalarında daha ileri yaşta bronşektazi tanısı konulduğu ve TDM enfeksiyonu olmayanlara göre hava yollarında daha fazla dilatasyon olduğu görülmüştür (6).

Kwak ve arkadaşları; önceden TDM enfeksiyonu olmayan 221 bronşektazi hastasını medyan 55 ay takip etmişlerdir. Otuzbeş hastada TDM üremesi saptamışlar ve 31 (%14) hasta TDM-PH kriterlerini (Tablo 1) karşılamıştır. MAC en sık görülen patojen (%80,6) olup, TDM-PH kötüleşen radyografik lezyonlarla ilişkili çıkmıştır. Çalışmanın sonucunda önceden TDM öyküsü olmayan bronşektazi hastalarında özellikle

radyografik bulgular kötüleşirse, yeni başlayan TDM enfeksiyonu için tetkik edilmesi önerilmiştir (5).

Bronşektazi tanılı hastalarda TDM'nin prevalans ve klinik özellikleri ile ilgili bir meta-analizde 12 çalışma ve 12454 hasta değerlendirilmiş olup, genel havuzlanmış prevalans TDM izolasyonu %7.7 (%5-11.7) ve TDM-PH %4.1 (%1.4-11.4) saptanmıştır. TDM izolasyonunun prevalansı, farklı coğrafi bölgeler arasında anlamlı değişiklik göstermiş olup, en yüksek izolasyon %50 ile ABD'nde rapor edilmiştir. MAC tüm türlerin %66'sını ve *M. abscessus* kompleks %16.6'sını oluşturmıştır (10).

Balgamda TDM bakılmış olan 182 Non-kistik fibrozis bronşektazi hastasının dahil edildiği retrospektif tanımlayıcı bir çalışmada, 68 hasta TDM pozitif ve 114 hasta TDM negatif olarak iki grup karşılaştırılmıştır. MAC en sık görülen tip olmuştur. Ellibeş hasta (%30) TDM-PH ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Yaşlı kadın hastalarda TDM izolasyon olasılığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p= 0,04). Ayrıca, vücut kitle indeksi (BMI) düşük olan kadın hastalarda TDM izolasyon olasılığı anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p= 0,002) (11).

Üçyüzyetmişüç bronşektazi hastasının dahil edildiği prospektif gözlemsel çalışmada, %26.1 en az bir solunum örneğinde TDM pozitif olup, %12.6'sında TDM-PH tanısına ulaşılmıştır. TDM enfeksiyonu ve TDM-PH için insidans yıllık 100 kişi başına sırasıyla 13 (%95 Güven Aralık 10-16) ve 4 (%95 Güven Aralık 2-6) saptanmıştır. TDM-

Tablo 1. Tüberküloz Dışı Mikobakteri- Pulmoner Hastalık (TDM-PH) için tanı kriterleri.

Klinik Kriterler (Klinik ve Radyolojik her iki kriter gerekli)

- Pulmoner veya Sistemik semptomlar

Radyolojik Kriterler

- Göğüs grafisinde nodüler veya kaviter opasiteler veya
- Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide multipl küçük nodüller ile bronşektazinin gösterilmesi

Diğer tanıların dışlanması

Mikrobiyolojik Kriterler (En az bir kriter gerekli)

1. En az iki ayrı balgam örneğinde pozitif kültür sonucu veya
2. En az bir bronşyal yıkama veya lavaj örneğinde pozitif kültür sonucu veya
3. Transbronşial veya diğer akciğer biyopsisinde mikobakteri histolojik özelliği (granülatöz enflamasyon veya ARB) ve TDM için pozitif kültür sonucu veya biyopside mikobakteri histolojik özelliği (granülatöz enflamasyon veya ARB) ve ≥ 1 balgam veya bronşyal yıkamalarda TDM kültür pozitifliği

Kaynak 7'den alınmıştır (Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J 2020; 56: 2000535).

PH'a neden olan en yaygın TDM türleri *M. intracellulare* (%38,3), *M. avium* (%34,0), *M. abscessus* (%8,5) ve *M. kansasii* (%8,5)'dir. TDM-PH tedavisi başlatıldıktan sonra, hastaların %58,7'sinde mikrobiyolojik kür (%52,2'si klinik kür ile), %17,4 rekürrens, %10,9 tedavi başarısızlığı, %2,2 re-enfeksiyon, %2,2 relaps görülmüş, %8,7 hastanın sonuca ulaşılammıştır. Onbir hastada (%23,9) tedavi stoplanması gerekmiştir (12).

Bronşektazi hastalarında TDM enfeksiyonunun özelliklerini değerlendiren bir çalışmada bronşektazili akciğer segmentlerinin sayısı (13 ± 5 vs. 11 ± 5 , $p=0,03$), mukus tıkaçı (%47 vs. %19, $p<0,0001$) ve tomurcuklu dal infiltrasyonu (%53 vs. %28, $p=0,004$) anlamlı daha yüksek saptanmıştır (13).

Çoğu randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analiz; bronşektazi hastalarında uzun süreli oral makrolidlerin alevlenme riskinde yaklaşık %50 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14-18). Bu nedenle uluslararası rehberler sık alevlenen (≥ 3 /yıl) bronşektazi hastalarında uzun dönem antibiyotik tedavisi önermektedir (19,20). Uzun süreli makrolid tedavisine başlanmadan önce direnç gelişmemesi için aktif TDM enfeksiyonunun dışlanması önerilmektedir (21).

TDM-PH ile uyumlu olan hastalarda tedavi TDM'nin tipine ve pulmoner hastalık tipine göre değişmekle birlikte genel olarak Makrolid (azitromisin/klaritromisin) + rifampisin + ethambutol \pm parenteral aminoglikozid şeklindedir. Tedavi süresi olarak kültür konversiyonundan sonra en az 12 ay tedavi önerilmektedir. Tedavi uyumu ve ilaç yan etkileri açısından yakın takip gerektirir (7).

Sonuç olarak bronşektazi hastalarında TDM görülme sıklığı bölgelere ve çalışmaların metodolojilerine göre farklılık göstermekle birlikte yaklaşık %5-30 arasındadır. Bronşektazi hastalarında TDM için;

1. İlk tanı anında primer etyoloji tayini için,
2. Takipte yeni gelişen radyolojik bulgular eklendiğinde,
3. Uzun dönem inhaler veya oral antibiyotik tedavisi planlandığında tedaviye başlamadan önce TDM enfeksiyonları için mikrobiyolojik tetkik istemek gerekir. TDM-PH ile klinik olarak uyumlu olan hastalar tedavi açısından deneyimli merkezlere yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: A narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Ann Transl Med* 2023; 11: 25.
2. McShane PJ, Naureckas ET, Streck ME. Bronchiectasis in a diverse US population: Effects of ethnicity on etiology and sputum culture. *Chest* 2012; 142: 159.
3. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 45.
4. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45: 1446-62.
5. Kwak N, Lee JH, Kim HJ, Kim SA, Yim JJ. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: Tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulmonary Medicine* 2020; 20: 293.
6. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest* 2017; 151: 982-92.
7. Daley CL, Laccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535.
8. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med* 2015; 36: 13.
9. Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. A Multisystem, Multigenic Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 618.
10. Zhu Y, Xie J, He X, Peng B, Wang C, Zhang G, Xu J, Gao Y. Prevalence and Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Bronchiectasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* 2021; 100: 1218-29.
11. M. Mirsaeidi, W. Hadid, B. Ericsson, D. Rodgers and R. Sadiq. Non-tuberculous mycobacterial disease is common in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *International journal of infectious diseases: IJID: Official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 17 11 2013: e1000-4.
12. Suska K, Amati F, Sotgiu G, Gramegna A, Mantero M, Ori M, Ferrarese M, Codecasa LR, Stainer A, Blasi F, Aliberti S. Nontuberculous mycobacteria infection and pulmonary disease in bronchiectasis. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00060-2022. doi: 10.1183/23120541.00060-2022. eCollection 2022 Oct.
13. Eisenberg I, Yasin A, Fuks L, Stein N, Saliba W, Kramer MR, Adir Y, Shteinberg M. Radiologic Characteristics of Nontuberculous Mycobacteria Infection in Patients with Bronchiectasis. *Lung* 2020; 198: 715-22.
14. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: An individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 845-54.
15. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 660-7.

12. Bronşektazi ve Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları

16. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251-9.
17. Gao YH, Guan WJ, Xu G, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90047.
18. Fan LC, Lu HW, Wei P, et al. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 160.
19. Bronchiectasis Expert Consensus Writing Group, Pulmonary Infection Assembly, Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on the diagnosis and treatment of adult bronchiectasis in China]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2021; 44: 311-21.
20. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
21. Xu J, Gao Y, Song Y, Qu J, Guan W. Research advances and clinical management of bronchiectasis: Chinese perspective. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00017-2022 [DOI: 10.1183/23120541.00017-2022].