



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA**  
**HASTANESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HIZLI ÜREYEN TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERİN**  
**(TDM) KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARI**

**Dr. Cansu ÇAKIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA**  
**HASTANESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HIZLI ÜREYEN TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERİN**  
**(TDM) KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARI**

**Dr. Cansu ÇAKIR**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Şeref ÖZKARA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışman hocam saygıdeğer Prof. Dr. Şeref Özkara'ya hem asistanlık eğitimimde bana kattığı pek çok değer için hem de tez çalışmasındaki desteği ve sabrı için,

Senelerce Sanatoryum'a emek vermiş olan, benim de bilgisinden, iş ahlakından bir şeyler öğrenme şansı yakaladığım çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yurdanur Erdoğan'a,

Asistanlık eğitimim süresince gerek disiplini gerekse özverisiyle bizler için çalışan eğitim sorumlusu çok sevgili hocam Prof. Dr. Pınar Ergün'e emekleri için,

Asistanlık eğitimime yanında başladığım ve bana hem göğüs hastalıklarımı hem de hastanemizi sevdiren, çalışkanlığı ile bana ilham olan çok sevdiğim Prof. Dr. Çiğdem Biber hocama,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve bana pek çok şey öğreten saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma,

Covid-19 pandemisinde ve daha pek çok zorlukta her zaman birbirimize destek olduğumuz, saygı ve sevgi çerçevesinde huzurlu çalışma ortamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Yanlarında her daim bir aile sıcaklığı hissettiğim, bana her konuda yardımcı olan TBC-1A ailesine,

Her zaman her koşulda yanımda olan, her an desteklerini arkamda hissettiğim canım anneme, babama ve kardeşime,

Sevgili eşime ve tabi bu zamana kadar bana tatmadığım tüm güzel duyguları yaşatan, beni dünyanın en şanslı insanı hissettiren, her şeyden çok sevdiğim canım oğluma,

Canı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Cansu ÇAKIR

Ankara/2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ (TDM) HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Bakterilerin Özellikleri.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	5
2.1.3. Risk Faktörleri.....	7
2.1.3.1. Çevresel ve mikrobiyolojik risk faktörleri.....	8
2.1.3.2. Konakçı ve immünolojik risk faktörleri.....	10
2.1.3.3. Genetik faktörler .....	12
2.1.4. TDM Akciğer Hastalığı Tanısı.....	14
2.1.4.1. Klinik bulgular .....	15
2.1.4.2. Radyolojik bulgular .....	17
2.1.4.3. Mikrobiyolojik bulgular .....	18
2.1.5. Tedavi.....	24
2.1.5.1. <i>Mycobacterium abscessus</i> .....	27
2.1.5.2. <i>Mycobacterium fortuitum</i> .....	30
2.1.5.3. <i>Mycobacterium chelonae</i> .....	31
2.1.5.4. <i>Mycobacterium mucogenicum</i> .....	32
2.1.5.5. <i>Mycobacterium immunogenum</i> .....	33
2.1.5.6. <i>Mycobacterium smegmatis</i> .....	34
2.1.5.7. <i>Mycobacterium porcinum</i> .....	35
2.1.5.8. <i>Mycobacterium mageritense</i> .....	36
2.1.5.9. <i>Mycobacterium peregrinum</i> .....	36

2.1.5.10. <i>Mycobacterium massiliense</i> .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER .....	40
4. BULGULAR .....	42
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ .....	42
4.2. HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ .....	43
4.3. HASTALARIN RADYOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK BULGULARI... ..	45
4.4. HASTALARIN KLİNİK BULGULARI .....	47
4.5. TEDAVİ ALMAYAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ .....	48
4.6. TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	50
4.6.1. <i>M. abscessus</i> .....	55
4.6.2. <i>M. chelonae</i> .....	57
4.6.3. <i>M. fortuitum</i> .....	57
4.6.4. <i>M. mucogenicum</i> .....	58
4.6.5. <i>M. peregrium</i> .....	58
4.6.6. <i>M. smegmatis</i> .....	58
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇ .....	68
7. KAYNAKLAR .....	69
8. ÖZGEÇMİŞ .....	82
9. EKLER .....	83
EK 1. ETİK KURUL KARARI .....	83

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AIDS</b>	Edinsel immün yetmezlik sendromu (Acquired immunodeficiency syndrome)
<b>Anti-TNF</b>	Anti tümör nekrozis faktör
<b>ATS</b>	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
<b>BCG</b>	Bacille Calmette-Guérin
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CD4</b>	Yardımcı T hücreler
<b>CDC</b>	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers For Disease Control and Prevention)
<b>CFTR</b>	Kistik fibrozis transmembran regülatör
<b>CLSI</b>	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute)
<b>CVID</b>	Yaygın değişken immün yetersizlik (common variable immun disease)
<b>CYBB</b>	Cytochrome B-245 beta chain
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>EMB</b>	Etambutol
<b>Erm(38)</b>	Erythromycin ribosomal methylase 38 geni
<b>Erm(39)</b>	Erythromycin ribosomal methylase 39 geni
<b>Erm(41)</b>	Erythromycin ribosomal methylase 41 geni
<b>ERS</b>	Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society)
<b>ESCMID</b>	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases)
<b>FDA</b>	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
<b>GC</b>	Gaz kromatografisi (gas chromatography)
<b>GÖR</b>	Gastroösofageal reflü
<b>GÖRH</b>	Gastroösofageal reflü hastalığı
<b>gyrB</b>	DNA gyrase beta subunit

<b>HIV</b>	İnsan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virüs)
<b>HLA</b>	İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)
<b>HPLC</b>	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (high liquid pressure chromatography)
<b>hsp65</b>	Isı şok protein 65 (heat shock protein)
<b>IDSA</b>	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infections Diseases Society of America)
<b>IFNGR1</b>	İnterferon gama reseptör 1
<b>IFNGR2</b>	İnterferon gama reseptör 2
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>IFN- <math>\gamma</math>R</b>	İnterferon gama reseptör
<b>İKS</b>	İnhale kortikosteroid
<b>IL-12</b>	İnterlökin 12
<b>IL12B</b>	İnterlökin 12B
<b>IL12RB1</b>	İnterlökin 12 reseptör B1
<b>IL-12R<math>\beta</math>1</b>	İnterlökin 12 reseptör $\beta$ 1
<b>INH</b>	Izoniasid
<b>IRF8</b>	İnterferon regulatory factor 8
<b>ISG15</b>	İnterferon-stimulated gene 15
<b>ITS</b>	Dahili transkripsiyon geni
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>İAH</b>	İnterstisyel akciğer hastalığı
<b>İDT</b>	İlaç duyarlılık testi
<b>JAK1</b>	Janus kinaz 1
<b>JAK2</b>	Janus kinaz 2
<b>KBH</b>	Kronik böbrek hastalığı
<b>KF</b>	Kistik fibrozis
<b>KOAH</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LPA</b>	Ters hibridizasyon testi (line probe assay)
<b>MAC</b>	<i>Mycobacterium avium</i> kompleks

<b>MALDI-TOF MS</b>	Matris yardımcı lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (matriks assisted lazer desorption ionization time of flight mass spectrometry)
<b>MCLO</b>	<i>Mycobacterium chelonae</i> benzeri organizma (mycobacterium chelonae-like organism)
<b>MGIT</b>	Mycobacterium growth indicator tube (Mikobakteri sıvı kültürü)
<b>MHMD</b>	Mikobakteriyel hastalığa karşı Mendelyen duyarlılık
<b>MİK</b>	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>Mtb</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>MTBC</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleks
<b>NEMO</b>	Nuclear Factor B Essential Modulator
<b>NK</b>	Natural killer
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>NRAMP1</b>	Natural resistance associated macrophage protein 1
<b>NTM</b>	Non-tuberculous mycobacteria
<b>PCR</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PET BT</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>pH</b>	Potential of hydrogen/ power of hydrogen
<b>RFLP</b>	Restriction fragment length polymorphism
<b>RGM</b>	Hızlı üreyen mikobakteriler (rapidly growing mycobacteria)
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>rRNA</b>	Ribozomal ribonükleik asit
<b>sod</b>	Superoxide dismutase
<b>STAT1</b>	Signal transducer and activator of transcription 1
<b>STAT-4</b>	Signal transducer and activator of transcription 4
<b>TB</b>	Tüberküloz
<b>TDM</b>	Tüberküloz dışı mikobakteri
<b>TMP-SMX</b>	Trimetoprim-sülfametoksazol
<b>TNF-alfa</b>	Tümör nekroz faktör-alfa
<b>VSD</b>	Verem savaş dispanseri
<b>YRBT</b>	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Runyon sınıflamasına göre tüberküloz dışı mikobakteriler.....	4
<b>Tablo 2.</b>	Tüberküloz dışı mikobakterilerin çevresel kaynakları .....	5
<b>Tablo 3.</b>	Tüberküloz dışı mikobakteriyolojik akciğer hastalığı için predispozan risk faktörleri .....	8
<b>Tablo 4.</b>	Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı için klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı kriterleri .....	14
<b>Tablo 5.</b>	Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı tedavisine başlamadan önce dikkat edilmesi gerekenler .....	25
<b>Tablo 6.</b>	Hastaların sosyodemografik özellikleri .....	43
<b>Tablo 7.</b>	Hastaların özgeçmiş bilgileri .....	44
<b>Tablo 8.</b>	Hastaların mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları .....	46
<b>Tablo 9.</b>	TDM türüne göre tedavi verilme oranları.....	47
<b>Tablo 10.</b>	Hastaların klinik bulguları .....	48
<b>Tablo 11.</b>	Tedavi almayanlarda mikrobiyolojik bulgular .....	49
<b>Tablo 12.</b>	Tedavi almayanlarda türlere göre kültürde üreme sayısı.....	49
<b>Tablo 13.</b>	Hastaların tedavi durumunun dağılımı .....	51
<b>Tablo 14.</b>	Tedavi başlanan hastalarda tedavinin seyri .....	52
<b>Tablo 15.</b>	Tedavi başlanan hastalarda ilaç direnci özellikleri.....	52
<b>Tablo 16.</b>	Tedavi başlanan hastalarda TDM türüne göre tedavi durumu.....	52
<b>Tablo 17.</b>	Kesilen ilaçlar ve nedenleri .....	53
<b>Tablo 18.</b>	Tedavi alan tüm hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler .....	54
<b>Tablo 19.</b>	<i>M. abscessus</i> grubunda Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler .....	56
<b>Tablo 20.</b>	<i>M. abscessus</i> verilen tedavi rejimleri .....	57
<b>Tablo 21.</b>	Hastanemizde yıllar içinde saptanan hızlı üreyen TDM sayıları.....	60

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TDM türlerinin dağılımı .....	46
Şekil 2. Tedavi almayan hastalarda TDM türüne göre cinsiyet dağılımı .....	50
Şekil 3. Tedavi alan hastalarda TDM türüne göre cinsiyet dağılımı .....	51
Şekil 4. Yıllara göre tedavi sonuçları.....	55



## ÖZET

**Amaç:** Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) günümüzde daha sık hastalık etkeni olarak karşımıza çıkmakta olup önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. TDM saptanması hastalarda tedavinin başlanması için bir kriter olmadığı için hastaların klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik açıdan detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu konuda hazırlanmış kılavuzlar rehber alınmaktadır. Biz çalışmamızda hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında ‘hızlı üreyen TDM’ saptanan hastaların sosyodemografik özelliklerini, klinik ve radyolojik bulgularını, tanı ve tedavi süreçlerini ve tedavi başarısına etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Ocak 2010- Aralık 2020 tarihleri arasında, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde solunum yolu örneklerinden hızlı üreyen tüberküloz dışı mikobakteri tespit edilen hastaları ele almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane veri sisteminden elde edilmiştir. Hastalarda saptanan mikobakteri türleri, hastaların sosyodemografik, klinik ve radyolojik özellikleri, uygulanan tedavi rejimleri, yan etkileri, tedavi başarısını etkileyen faktörler, tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastanemizde 10 yılda hızlı üreyen TDM saptanan 294 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan 63 tanesi ayrıntılı incelenmiştir. Hastaların solunum yolu örneklerinden sırasıyla *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. mucogenicum*, *M. smegmatis* ve *M. peregrinum* izole edilmiştir. Tedavi alan hastaların %60,32’sinin (n=38) tedavisi başarı ile sonuçlanmıştır. Hastaların %30,16 (n=19) takip dışı kalmıştır. Tedavi başarısını yaş ve kilonun istatistiksel olarak anlamlı etkilediği gösterilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda hızlı üreyen TDM akciğer hastalarına tedavi başlanma oranı %21,42 olarak bulunmuştur. Tedavi başarısı hastaların ilaçlarını düzenli kullanmalarına, sık ve düzenli takibe gelmelerine göre artmaktadır. Takip dışı kalan hastaların olması tedavi başarısını düşürmektedir. TDM akciğer hastalığı tanısı koymak ve tedavi kararı vermek zordur. TDM saptanan her hastaya tedavi başlamak gerekmemektedir. Hastalara verilen tedaviler uzun süreli ve çoklu ilaç rejimlerinden

oluşmaktadır. Bu nedenle tedavi başlamadan 6nce kar zarar oranının değerlendirilmesi oldukça 6nemlidir. TDM saptanan hastaların tedaviden bağımsız olarak uzun s6re takip edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** T6berk6loz dışı mikobakteriler, TDM akciğer hastalığı, *M. abscessus*, tedavi



## ABSTRACT

**Aim:** Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are more common nowadays and are becoming an important health problem. Since the detection of NTM is not a criterion for starting treatment in patients, patients must be evaluated in detail in terms of clinical, radiological and microbiological aspects. For this reason, the guides prepared on this subject are taken as a guide. In our study, we aimed to evaluate the sociodemographic characteristics, clinical and radiological findings, diagnosis and treatment processes, and factors affecting treatment success of patients diagnosed with 'rapidly growing NTM' in the microbiology laboratory of our hospital.

**Material and Methods:** Our study is a retrospective study. Between January 2010 and December 2020, patients with fast-growing non-tuberculous mycobacteria were detected in respiratory tract samples at Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital. The data of the patients included in the study were obtained from patient files and hospital data system. Mycobacteria species detected in the patients, sociodemographic, clinical and radiological characteristics of the patients, treatment regimens applied, side effects, factors affecting treatment success, and treatment results were evaluated.

**Results:** In our hospital, 294 patients with fast-growing NTM were identified in 10 years. 63 of these patients were examined in detail. *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. mucogenicum*, *M. smegmatis* and *M. peregrinum* were isolated from the patients' respiratory tract samples, respectively. The treatment of 60.32% (n=38) of the patients who received treatment was successful. 30.16% (n=19) of the patients were lost to follow-up. It has been shown that age and weight have a statistically significant impact on treatment success.

**Conclusion:** In our study, the rate of initiation of treatment for rapidly reproducing NTM lung patients was found to be 21.42%. Treatment success increases if patients use their medications regularly and come for frequent and regular follow-ups. Having patients who are lost to follow-up reduces treatment success. It is difficult to diagnose NTM lung disease and make treatment decisions. It is not necessary to start treatment for every patient diagnosed with NTM. The treatments given to patients

consist of long-term and multi-drug regimens. Therefore, it is very important to evaluate the profit and loss ratio before starting the treatment. Patients diagnosed with NTM need to be followed for a long time, regardless of treatment.

**Keywords:** Non-tuberculous mycobacteria, NTM lung disease, *M. abscessus*, treatment



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

‘Tüberküloz dışı mikobakteri’ (TDM) tanımı *Mycobacterium tuberculosis* grubu (*Mycobacterium tuberculosis* kompleks) ve *Mycobacterium lepra* dışındaki mikobakterileri ifade eder (1). Bu organizmalar su ve toprakta daha yaygın olmak üzere çevrede her yerde bulunur (2). 190’den fazla bilinen tür ve alt türü mevcuttur. Bazı türleri insanda hem akciğer hem de akciğer dışı organları tutarak hastalık oluşturabilmektedir (3).

TDM 1980 yılından beri hastalık olarak daha sık karşımıza çıkmaktadır (2). Türlerin ayrı ayrı belirlenmesini sağlayan moleküler tekniklerin gelişmesi ile TDM sayısı giderek artmaktadır.

TDM enfeksiyonu prevalansı ve insidansı küresel olarak artmaktadır. Özellikle *M. tuberculosis* hastalığı insidansı azalan gelişmiş ülkelerde artış görülmektedir.

İnsanda hastalık yapan TDM tür ve alt türlerine karşı klinik yanıt konağın immün sistem yanıtına bağlı olarak değişmektedir. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde, konjenital ya da edinilmiş akciğer anomalisi olan bireylerde fırsatçı enfeksiyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İmmün sistemi baskılanmamış veya bilinen akciğer hastalığı olmayan bireylerde de TDM enfeksiyonu görülme oranında artış izlenmektedir (4).

TDM insanda 4 farklı şekilde enfeksiyona sebep olmaktadır; tüberküloza benzer alt solunum yolu hastalığı, yüzeysel (özellikle servikal) lenfadenit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, immünsuprese kişilerde yaygın hastalık (2).

TDM akciğer hastalığı tanısı ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzu izlenerek konulmaktadır. Klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin karşılanması esasına dayanmaktadır (3).

TDM akciğer hastalığı tanısı alan hastaların tedavi kararı iyi bir klinik değerlendirme gerektirmektedir. Her hastaya tedavi başlanması şart olmamakla birlikte hastaların tedavi ihtiyacına yine ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzu ve ATS/IDSA 2007 kılavuzuna göre karar verilmektedir (2, 3).

Tedavi başlanan hastalarda tedavi başarısı için hastaların klinik ve radyolojik iyileşmesi, kültür örneklerinin negatifleşmesi takip edilmektedir.

Hızlı üreyen tüberküloz dışı mikobakteriler için standart tanı ve tedavi yöntemleri bulunmamaktadır. Hastalar klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmekte ve tedaviden fayda görmesi beklenen hastalarda çoklu antibiyotik tedavisi rejimleri uygulanmaktadır (3). TDM hastalığı için korunma ve tedaviye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada amaç, hızlı üreyen tüberküloz dışı mikobakterilerin sebep olduğu akciğer hastalığının klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarını değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ (TDM) HASTALIĞI

#### 2.1.1. Bakterilerin Özellikleri

Mikobakteriler, *Mycobacteriaceae* ailesindeki tek cins olan *Mycobacterium* cinsine ait bakterilerdir. Bu bakteriler çubuk şeklinde, hareketsiz, aerobik veya mikroaerofilik, spor oluşturmeyen, 0,2-0,6 µm eninde, 2-10 µm boyunda, düz veya hafif kıvrık basillerdir. 25°C ila 50°C arasında optimal büyüme hızına sahiptirler (5). Bir kez boyandıktan sonra asit ya da alkol ile dekolarizasyona dirençlidirler. Bu nedenle aside dirençli basil olarak isimlendirilirler.

*Mycobacterium tuberculosis* grubu (*Mycobacterium tuberculosis* kompleks) ve *Mycobacterium lepra* dışındaki mikobakteriler TDM olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım ilk olarak 1889 yılında yapılmıştır. *M. smegmatis* ve *M. phlei* bilinen en eski TDM türleridir (6). Moleküler yöntemlerin gelişmesiyle zaman içinde TDM tür ve alt tür tayini artmıştır. Bu nedenle hastalık insidansı ve prevalansında da belirgin artış görülmüştür.

Tüberküloz Dışı Mikobakteriler için üreme özellikleri ve genetik yapılarına göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. İlk olarak katı besiyerinde üreme özelliklerine göre Runyon tarafından 4 grupta sınıflandırılmışlardır (Tablo 1) (7). Bu sınıflandırmada TDM üreme hızları ve pigment üretimleri dikkate alınmıştır. Grup 1-3 yavaş üreyen (kültürde 7 gün ila 12 hafta arası üreme olur.) TDM türleri, grup 4 ise hızlı üreyen (kültürde 7 gün içinde üreme olur.) TDM türleridir (8).

Grup 1: Fotokromojendirler. Işık varlığında sarı ya da turuncu renkli pigment üretirler. Kültür ortamında yavaş ürerler (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. asiaticum*, *M. simiae*) (7, 8).

Grup 2: Skotokromojendirler. Pigment üretimleri ışığa bağlı değildir. Hem karanlıkta hem de ışıkta sarı ya da turuncu renkli pigment üretirler. Kültür ortamında yavaş ürerler (*M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. flavescens*) (7, 8).

Grup 3: Nonfotokromojendirler. Işıktan ya da karanlıkta pigment oluşturmazlar. Kültür ortamında yavaş ürerler (*M. avium-intracellulare*, *M. xenopi*, *M. terrae*) (7, 8).

Grup 4: Hızlı üreyen mikobakterilerdir. Işıktan bağımsız olarak pigment oluşturmazlar (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. mucogenicum*) (7, 8).

**Tablo 1.** Runyon sınıflamasına göre tüberküloz dışı mikobakteriler

Yavaş büyüyen mikobakteriler			Hızlı büyüyen mikobakteriler
Runyon grup I, fotokromojenler	Runyon grup II, skotokromojenler	Runyon grup III, kromojen olmayanlar	Runyon grup IV
<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. simiae</i>	<i>M. gordonae</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. flavescens</i>	<i>M. avium-intracellulare</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. terrae</i>	<i>M. fortuitum</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. mucogenicum</i>

Tüberküloz dışı mikobakterilerin tür ve alt tür sayısı 1990'lardan bu zamana hızla artmıştır. Tanı için hem moleküler yöntemler hem de kütle spektrometrisi kullanılmaktadır. Özellikle gen dizilimi yöntemi ile alt türlere kadar tayin yapılabilmektedir. 16s rRNA, hsp65, rpoB ve 16S-23S dahili transkripsiyon geni (ITS) gibi birkaç hedef gen tanımlanmıştır. Bu yöntemler sayesinde artık 190'dan fazla TDM tür ve alt türü bilinmektedir. Bu türlerin bazıları insanda hastalık oluşturmaktadır. Özellikle *Mycobacterium avium* kompleksi, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. abscessus* ve *M. chelonae* insanda özellikle akciğerde hastalık oluşturmaktadır (3). TDM türlerinden bazıları hastalık değil kontaminasyon etkeni olarak kabul edilir. *M. gordonae* genellikle hastalık etkeni değildir, laboratuvarındaki kontaminasyonu gösterir. *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. celatum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. terrae*, *M. immunogenum* seyrek hastalık etkenidirler (9). TDM hastalık

tanısı konmadan önce tür tayini ve iyi bir klinik ve radyolojik değerlendirme oldukça önemlidir.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Tüberküloz dışı mikobakteriler çevrede yaygın olarak bulunan bakterilerdir. Özellikle akarsular, nehirler gibi doğal su kaynaklarında, su tesisatlarında, duş başlıklarında, musluklarda, kapalı yüzme havuzlarında, toprakta, saksı topraklarında, ev tozunda bulunmaktadır (Tablo 2) (10). Ayrıca vahşi hayvanlardan, havadan, süt ve gıda ürünlerinden de izole edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda TDM akciğer enfeksiyonu gelişimi için ev içinde duş aerosollerine maruz kalmanın, ev dışında kapalı havuz aerosollerine maruz kalmanın ve haftada 2 saat ve üzeri toprak ile temasın bulaş açısından daha riskli olduğu bulunmuştur (11).

**Tablo 2.** Tüberküloz dışı mikobakterilerin çevresel kaynakları

Kaynak türleri	Kaynaklar	İzole edilen TDM türleri
Doğal su kaynakları	Akarsular, göller, deniz suyu	MAC, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. gordonae</i>
İnsan yapımı su kaynakları	İçme suyu temini boru hatları Soğuk ve sıcak su depoları Duş başlıkları ve musluklar Kapalı ve açık havuzlar Sıcak küvetler Hastane su temin sistemleri Buz makineleri Şişelenmiş içme suyu	MAC, <i>M. gordonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. scrofulaceum</i>
Aerosoller	Duşlar, jakuziler, kapalı yüzme havuzları, ısıtıcı- soğutucu sistemleri	MAC, <i>M. abscessus</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. kansasii</i>
Diğer	Doğal toprak tozu, saksı toprağı, ev tozu	MAC, <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i>

TDM tür ve alt türlerinin çevresel maruziyet sonucu insana bulaşım hastalık oluşturduğu kabul edilmektedir. Hayvanlardan insana bulaşım bildirilmemiştir. Yakın zamana kadar insandan insana da bulaşım olmadığı kabul edilmekteydi. Ancak yapılan son çalışmalarda özellikle kistik fibrozis hastaları arasında bulaşım olduğu yönünde görüş bildirilmiştir. Birleşik Krallık'ta erişkin kistik fibrozis merkezine başvuran 31 hastadan alınan 168 ardışık *M. abscessus* izolatında tam genom dizilimi ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmış olup filogenetik analiz, *M. abscessus* alt türü *M. massiliense*'nin (11 hastadan) neredeyse aynı izolatlarının, on baz çiftinden daha az farklılık gösterdiği iki kümelenmiş salgını ortaya çıkarmıştır. Her iki kümeden elde edilen izolatlarda, bu ajanlara hiç maruz kalmamış deneklerde bile klaritromisine (ve bir kümede amikasine) direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Salgın sırasında hastanede çevresel bulaşım açısından yapılan incelemede herhangi bir bulaşım kaynağı tespit edilememiştir. Bu sebeplerle yazarlar KF hastaları arasında çoklu ilaca dirençli TDM'nin bulaştığını ifade etmişlerdir (12). Ancak farklı ya da benzer denek gruplarında bu ifade doğrulanamamıştır.

TDM özellikle immün sistemi baskılanmış, kanser tedavisi alan, romatoid artrit hastalığı sebebiyle anti-TNF tedavisi alan, AIDS tanısı olan hastalarda kolonize olabilir ve ciddi hastalıklara neden olabilir (13).

TDM immün sistemi sağlam olan ancak KOAH, bronşektazi, kistik fibrozis, silikozis, pnömonkonyoz, geçirilmiş tüberküloz, alveolar proteinozis gibi yapısal akciğer hastalığı olanlarda da sık görülmektedir. Ayrıca özafagus motilite bozukluğu olan hastalarda da görülebilmektedir (2).

TDM akciğer hastalığı 65 yaş ve üzeri kişilerde genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Hawaii'de yapılan HMO çalışmasına göre TDM akciğer hastalığı Japonlarda kadınlarda erkeklerden fazla idi. Ancak başka etnik/ırk kökenlilerde bu şekilde bir cinsiyet baskınlığı tespit edilememiştir (14).

TDM tür ve alt türlerinin insanlarda hastalık oluşturduğu son yıllarda artan bir farkındalık ile bilinmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan çok sayıda çalışma, zaman içinde TDM akciğer hastalığı prevalansında artış olduğunu göstermiştir (1). Ancak TDM akciğer hastalığı bildirim zorunlu bir hastalık olmadığı için halen insidans ve prevalans saptamaları konusunda yetersiz veri söz konusudur.

TDM akciğer hastalığının prevalansı farklı coğrafi bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Küresel olarak en yaygın izole edilen tür MAC özellikle Kuzey Amerika ve Okyanusya'da bulunur. *M. kansasii* en yaygın Slovakya ve Polonya'da, *M. xenopi* Macaristan'da, *M. abscessus* ise Tayvan ve Güney Kore'de bulunmaktadır (1).

Türkiye'de de benzer şekilde tüberküloz dışı mikobakteri suşlarının iller arası dağılımı farklıdır. Yapılan bir çalışmada 2001-2008 yıllarında Ankara, İstanbul, Samsun ve Malatya illerinde TDM üremesi olan 90 hasta incelendiğinde; İstanbul ve Malatya'da en sık *M. abscessus* görülürken, Samsun'da *M. gordonaea*, Ankara'da ise *M. kumamotoense* görülmüştür (13). Hasta sayılarının çok az olması, çalışmanın illeri temsil etmesini olanaksız kılmaktadır.

Türkiye'deki TDM verileri incelendiğinde İstanbul Süreyyapaşa Hastanesinde 2009-2010 yılları arasında, 75 TDM üremesi olan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tür ayrımı 32 hastada yapılabildiği görülmüştür. Bu hastaların 9'u *M. abscessus*, 8'i *M. avium* kompleks, 5'i *M. kansasii* olarak tespit edilmiştir (15). 2009-2020 yılları arasında aynı merkezde yapılan başka bir çalışmada TDM üremesi olan 825 hastadan; 81'i *M. avium* kompleks, 67'si *M. abscessus*, 48'i *M. kansasii*, 23'ü *M. fortuitum*, 12'si *M. chelonae*, 11'i *M. gordonae*, 11'i *M. szulgai* olduğu tespit edilmiştir (16).

2004-2009 yılları arasında İzmir Suat Seren Hastanesinde yapılan bir çalışmada TDM üremesi olan 77 hastadan; 17'si *M. gordonae*, 16'sı *M. avium* kompleks, 11'i *M. fortuitum*, 7'si *M. abscessus*, 7'si *M. kansasii* olarak bulunmuştur (17).

### **2.1.3. Risk Faktörleri**

TDM akciğer hastalığı gelişimi için risk faktörleri çevresel, konakçı ve genetik faktörler olarak 3 başlıkta değerlendirilmelidir (1). Tüberküloz dışı mikobakteriyolojik akciğer hastalığı için predispozan risk faktörleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 3.** Tüberküloz dışı mikobakteriyolojik akciğer hastalığı için predispozan risk faktörleri

<b>Tüberküloz dışı mikobakteriyolojik akciğer hastalığı için predispozan risk faktörleri</b>
KOAH
Astım
Bronşektazi
Akciğer kanseri
Larenks ve trakea neoplazmları
Geçirilmiş TB akciğer hastalığı
Pnömonkonyozlar
Kistik fibrozis
Primer siliyer diskinezi
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Bağıışıklığın baskılandığı durumlar (AIDS, CVID, MHMD)
Torasik iskelet anormallikleri
Düşük vücut ağırlığı
İmmünmodülatör ilaç/ Anti-TNF kullanımı
Gastroözafageal reflü hastalığı
Steroid kullanımı
Romatoid artrit
Mitral valf prolapsusu
Makrofaj disfonksiyonu
D vitamini reseptör polimorfizmi/ D vitamini eksikliği
Bağ dokusu hastalığı

#### **2.1.3.1. Çevresel ve mikrobiyolojik risk faktörleri**

TDM tür ve alt türleri çevrede her yerde bulunabilen, özellikle su ve toprakta olup su kanal sistemleri ve havadan aerosoller yoluyla buluşabilen bakterilerdir. Amerika'da yapılan bir çalışmada TDM bulaşı açısından daha riskli olan coğrafi bölgelerde toplam arazi alanının daha yüksek oranda yüzey suyu içerdiği tespit

edilmiştir. Ayrıca bu bölgelerin daha yüksek yağış oranına sahip olduğu, ortalama günlük potansiyel evapotranspirasyona sahip olduğu da görülmüştür (18).

Falkinham yaptığı bir çalışmada yüksek bakır ve sodyum seviyelerine sahip topraklarda *M. immunogenum* türünün 2 hafta içinde biyofilm oluşturduğunu göstermiştir (19). Başka bir çalışmada ise manganez içeren antioksidanların insan makrofajlarında *M. abscessus* üremesini engellediği tespit edilmiştir (20). Ancak bu konuda çalışmalar henüz yetersizdir.

Mikobakterilerin hücre duvarı yapısında dıştan içe doğru bulunan mikolik asit, arabinogalaktan, peptidoglikan tabakalar bakteriyi zırh gibi sarar. Lipidden zengin bu duvar yapısı hidrofobik özelliğinden dolayı hidrofilik olan dezenfektanlara karşı bakteriyi korumaktadır. Yapılan bir çalışmada içme sularının dezenfeksiyonunda kullanılan klorun hidrofilik özelliği sebebiyle bu bakterilere etki etmediği gösterilmiştir. Ayrıca, biyofilm oluşturmaya ve aerosol haline gelmeye olanak sağlayan hidrofobik özellikleri sebebiyle yüksek sıcaklıklara karşı da dayanıklıdırlar ve düşük seviyede besin ve oksijen bulunan ortamlarda büyüyebilirler (21).

İnsanlarda TDM enfeksiyonlarının son zamanlarda daha sık görülmesinin sebeplerinden biri hem doğal ortamlarda hem de ev ve sağlık ortamlarında sürekli TDM'ye maruz kalmaktır. Doğal su kaynaklarında, içme suyu hatlarında, duş başlıklarında, su ısıtıcılarında, ısıtmalı nebulizatörlerde, kapalı yüzme havuzu ve spa aerosollerinde, saksı toprağında, ev tozlarında izole edilmişlerdir (11).

ATS/IDSA 2007 kılavuzunda sudan bulaşabilecek TDM tür ve alt türlerinden korunmak için özellikle hastane ortamında tıbbi aletlerin (örn. intravenöz veya peritoneal kateterler, endoskoplar, bronkoskoplar, diyaliz makineleri), enjeksiyon bölgelerinin, cerrahi yaraların ve klinik numunelerin (örn. balgam) musluk suyuna veya musluk suyundan türetilen sıvılara maruz bırakılmaması önerilmektedir (2).

De Groote ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TDM akciğer hastalığı olan ve bahçecilik geçmişine sahip 21 hastanın solunum yolu örnekleri incelenmiş ve toprak aerosollerinde en sık bulunan TDM türlerinin, *M. avium* ve *M.intrasellülere* olduğu ve bu türlerin akciğer enfeksiyonuna en sık sebep olan türler olduğu görülmüştür (22). Başka bir çalışmada yüksek toprak maruziyeti olan (>2 saat/hafta) insanlarda MAC enfeksiyon riskinde ılımlı bir artış olduğu gösterilmiştir (23).

### 2.1.3.2. Konakçı ve immünolojik risk faktörleri

TDM akciğer hastalığı için özellikle yapısal akciğer hastalıklarından bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisiyel akciğer hastalığı (İAH) risk faktörlerinin başında gelmektedir (1). Belirgin yapısal akciğer hastalığı olmayan hastalarda siliyer disfonksiyon ya da CFTR gen mutasyonu risk faktörlerini oluşturmaktadır (10).

Yapılan bir çalışmada primer siliyer diskinezi hastalarında TDM akciğer hastalığı prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (24).

Kistik fibrozis hastalarında *M. abscessus* giderek daha tehlikeli bir enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun sebebi; olası insandan insana bulaş, biyofilm oluşturma ve ilaç direnci gelişmesi ve CFTR gen mutasyonunun immün sistem yanıtı üzerinde etkisi sebebiyle granülom oluşma mekanizmasındaki bozulma olarak değerlendirilmektedir (25).

Diğer risk faktörleri arasında ise; artan yaş, sigara, alkol kullanımı, kıyı bölgelerinde ve sanayi kentlerinde yaşama, madencilik sayılabilir. Altta yatan akciğer hastalığı olan erkek hastalarda sık bildirilirken, son 20 yılda sigara içmeyen, bilinen predispozan akciğer patolojisi olmayan, postmenopozal yaşlı kadınlarda (Lady Windermere sendromu) giderek daha fazla görülmeye başlamıştır (26). Düşük vücut kitle indeksi, D vitamin eksikliği, DM, GÖRH, KBH gibi hastalıklar da TDM hastalık riskini artırmaktadır. Ayrıca hücre sel bağışıklığı baskılanmış olanlar da risk grubunda yer almaktadırlar (27). Amerika’da yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı olan hastalarda beklenenden daha yüksek skolyoz, pektus ekskavatum ve mitral kapak prolapsusu prevalansı tespit edilmiştir (28).

‘Lady Windermere sendromu’ terimi ilk kez 1992 yılında kullanılmıştır (29). İmmün sistem defekti olmayan, sigara öyküsü ya da bilinen akciğer hastalığı olmayan, sağ orta lob ve lingula ile sınırlı MAC hastalığı olan 6 yaşlı kadın hasta incelenerek tanımlanmıştır. Sendromik adlandırma, altta yatan bronşektazisi olan zayıf, yaşlı kadınlarda bulunan nodüler/bronşektatik hastalık ile karakterize bir MAC enfeksiyonu için kullanılır. Bu hastalarda sağ orta lob ve lingula bölgelerinden sekresyonların temizlenememesinin sebebinin hastalarının öksürüğünü istemli olarak tutması olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle Oscar Wilde’nin ‘Lady Windermere’in Yelpazesi’ isimli

Viktorya dönemi oyunundaki titiz karakterine ithafen ‘Lady Windermere sendromu’ olarak adlandırılmıştır (30).

Masayuki ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında astımlı 464 hasta TDM akciğer hastalığı riski yönünden değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre eş zamanlı astımı ve TDM akciğer hastalığı olan hastalar daha yaşlı, daha ciddi hava akım kısıtlılığı olan ve daha yüksek dozlarda inhale kortikosteroid (IKS) kullanan hastalardır (31). Benzer şekilde KOAH hastalarında da yüksek dozlarda inhale kortikosteroid kullanımı risk artışına neden olmaktadır (32).

Amerika’da Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) pazarlama sonrası gözetim sisteminin (MedWatch) TNF-alfa blokajı sırasında meydana gelen granümatöz enfeksiyon raporlarına göre mikobakteri hastalığının diğer granümatöz hastalıklardan daha yaygın olduğu bulunmuştur. Özellikle TB ile enfeksiyon riskinde artış gösterilmiştir. TDM enfeksiyonlarının tanısının daha zor konması ve bildirim zorunlu bir hastalık olmaması sebebiyle FDA eksik bilgilenmektedir. Bu nedenle TDM enfeksiyon riskinde artış ile ilgili bilgiler yetersiz kalmaktadır (33). Irene ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında biyolojik ajanlarla tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında TDM akciğer enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Anti-TNF antikorları ile tedavi edilen hastalar hali hazırda daha şiddetli ve aktif hastalığa sahip olması sebebiyle enfeksiyonlara daha duyarlı olmaktadır (34). TDM tür ve alt türleri içinde en çok MAC ile ilişkili bulunmuştur. Bunu hızlı üreyen mikobakteriler ve *M. marinum* izlemektedir (33).

İmmüsuprese hastalarda TDM tür ve alt türlerinin fırsatçı enfeksiyon oluşturması özellikle CD4+ hücre sayısının azaldığı AIDS hastalarında gösterilmiştir. En sık izole edilen tür MAC’tır. HIV pozitif hastalarda TDM hastalığı TB enfeksiyonunda görülen miliyer, akciğer hastalığından ziyade yayılmış, akciğer dışı bir form olarak karşımıza çıkmaktadır (35). Tüberkülozdan farklı olarak, HIV koenfeksiyonu olan hastalarda lokalize bir TDM akciğer hastalığı nadirdir; bunun yerine, bu vakalar tipik olarak hastalığın yayılmış bir formunu sergiler (36).

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda hücre aracılı bağışıklığın bozulması sebebiyle TDM akciğer hastalığı görülme sıklığı artmaktadır (37). Akciğer ve kalp-akciğer nakilleri sonrası gelişen mikobakteri enfeksiyonlarının incelendiği bir

çalışmada ön planda etken *M. tuberculosis* olarak görülmüştür. Ancak TDM tür ve alt türlerinin de görülme sıklığında normal popülasyona göre artış olduğu ve greft disfonksiyonunun tanınmayan bir sebebi olabileceği görüşü bildirilmiştir (38). Akciğer nakil hastalarının hariç tutulduğu bir başka çalışmada transplantasyon sonrası TDM akciğer hastalığı gelişme süresi ortalama 3 yıl bulunmuştur. En sık izole edilen tür *M. avium* iken bunu *M. intracellulare*, *M. abscessus* ve *M. kansasii* izlemektedir. Hastalarda nodüler/bronşektatik patern, fibrokaviter paternden daha yaygın görülmüştür (37). Böbrek nakil hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise yine benzer şekilde *M. tuberculosis* hastalığının daha sık geliştiği görülmüştür. TDM enfeksiyonunun özellikle HIV ile enfekte nakil hastalarında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Deri ve yumuşak doku tutulumu daha sık görülmekle birlikte akciğer, gastrointestinal ve genitoüriner tutulumlar da tariflenmiştir (39).

Mikobakteriyel hastalığa Mendel duyarlılığı (MHMD), bilinen hematolojik ve immünolojik anormallikleri olmayan sağlıklı hastalarda, Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşı alt türleri ve çeşitli çevresel mikobakteriler dahil olmak üzere zayıf virülen mikobakterilere karşı seçici duyarlılıkla tanımlanan, klinik hastalığa yatkınlık ile karakterize nadir bir kalıtsal durumdur. MHMD'nin genetik etyolojisi ilk olarak 1996 yılında keşfedilmiştir. MHMD, doğuştan gelen IFN- $\gamma$ , IL-12 yolunu etkileyen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. 1996'dan bu yana 11 gende mutasyon saptanmıştır. Otozomal (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B, IL12RB1, ISG15 ve IRF8) ve X'e bağlı (NEMO, CYBB) genlerinde mutasyon olduğu gösterilmiştir (40). IFN- $\gamma$  ve IL-12 salınımının azalması sebebiyle enfeksiyonlar tipik olarak çocukluk döneminde, 3 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Özellikle şiddetli enfeksiyonların 5 yaşından önce başladığı ve genellikle ölümcül olduğu tespit edilmiştir (41). En sık karşılaşılan mikobakteriler arasında *M. abscessus*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. porcium* ve *M. simiae* bulunmaktadır (42).

### 2.1.3.3. Genetik faktörler

TDM akciğer hastalığı öncesi altta yatan pek çok faktörün olması akla genetik yatkınlığı getirmektedir. Rhonda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada birbirinden bağımsız 6 ailede TDM akciğer hastalığının ailesel kümelenmesi gösterilmiştir. Kardeş çiftlerin en çok etkilenen kişiler olduğu görülmüştür. Skolyoz genel popülasyona göre beklenenden daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Birkaç ailede

vakalar farklı TDM türleri ile enfekte bulunmuştur. Bu da herhangi bir ortak kaynaktan ya da aile içinde kişiden kişiye bulaşın olmadığını düşündürmüştür. Bu durum hastalarda TDM akciğer hastalığı için altta yatan kalıtsal konak faktörlerinin olduğu hipotezini desteklemektedir (26).

Şimdiye kadar yapılan pek çok çalışmada TDM akciğer hastalığının HLA alelleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kubo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HLA tiplendirmesi yapılmış ve HLA-A26 antijenine sahip deneklerde MAC enfeksiyonunun kötüleşme olasılığı olduğu gösterilmiştir (43). Japonya’da yapılan bir başka çalışmada MAC akciğer hastalarında HLA-A33 ve HLA-DR6 antijen frekansları, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür (44). Bu bulgular MAC akciğer hastalığının kısmen de olsa genetik faktörler tarafından kontrol edildiğini göstermektedir.

TDM akciğer hastalığı için genetik yatkınlık oluşturabildiği gösterilen bir diğer etken NRAMP1’dir. Murin Nramp-1 hücre içi patojenlere karşı duyarlılığı belirleyen, insandaki homologu NRAMP1 olan gendir. Özellikle MAC akciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada NRAMP1 heterozigot polimorfizmi bulunan hastalarda MAC ve *M. abscessus* görülme oranı daha fazla bulunmuştur (45).

Kistik fibrozis hastalarında TDM akciğer hastalığının insidansının yüksek olması CFTR geninin hastalığa yatkınlık oluşturması açısından aday bir gen olarak araştırılmasına neden olmuştur. TDM akciğer enfeksiyonu olan hastalarda CFTR gen mutasyonu normal popülasyona kıyasla önemli ölçüde yüksektir (1). Yapılan bir çalışmada CFTR disfonksiyonunun *M. abscessus* enfeksiyonunun bağışıklık kontrolünde spesifik bir rolü olduğu gösterilmiştir. *M. abscessus* KF hastalarında son zamanlarda daha sık ve daha ciddi bir enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum hastalar arası olası bulaş ve CFTR gen mutasyonunun bağışıklık yanıtı üzerindeki olumsuz etkisine bağlanmaktadır (25). Yapılan bir çalışmada CFTR’nin *M. abscessus* ile enfekte bölgede granülom oluşumunda rol alan nötrofil kemotaksisinde ve makrofaj aktivasyonunda rol aldığı ve oksidatif konak savunmasını uyardığı gösterilmiştir. CFTR disfonksiyonu sonucu hem koruyucu granülom oluşumu hem de bakterisidal etkili makrofaj ve nötrofillerin alımı azalmıştır. Bu durumun diğer TDM tür ve alt türlerinde değil sadece *M. abscessus*’ta olduğu gösterilmiştir (46).

Mikobakteriler gibi hücre içi patojenlere etkili olan IFN- $\gamma$  üretimini IL-12 uyarır. IFN- $\gamma$  makrofaj ve dendritik hücrelerden salgılanan bir sitokindir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  üretimini regüle etmektedir. Antijen sunumu, NO ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasında görev almaktadır. IFN- $\gamma$ R geninin kalıtsal eksikliği TDM enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır (47). Aynı zamanda bu genin eksik olduğu hastalarda genç yaşta TDM enfeksiyonları görüldüğü ve erken mortalite olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (48). IL-12R $\beta$ 1 zincir eksikliği olan 7 hastanın incelendiği bir çalışmada kısmi IL-12R $\beta$ 1 zincir eksikliği olan hastalarda granülomatöz lezyonların oluşabileceği ancak mutlak eksiklik olan hastalarda oluşmadığı görülmüştür. Bu da az miktarda IFN- $\gamma$  üretiminin bile granülom oluşumunu sağladığı ve mikobakteriyel enfeksiyonların oluşumunu önlediği ya da geciktirdiğini göstermektedir (47).

#### 2.1.4. TDM Akciğer Hastalığı Tanısı

TDM akciğer hastalığı tanısı ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzunda belirtilen klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlere göre konulur (Tablo 4) (3).

**Tablo 4.** Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı için klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı kriterleri

Klinik ve radyolojik	<p>1a. Akciğer ya da sistemik semptomların varlığı</p> <p>1b. Akciğer grafisinde nodüler veya kaviter opasite varlığı veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) çok sayıda küçük nodül içeren bronşektazi varlığı</p> <p>2. Diğer tanıların uygun şekilde dışlanması</p>
Mikrobiyolojik	<p>1. En az iki ayrı balgam örneğinde kültürde üreme olması (sonuçlar tanısal değilse balgam ARB ve kültürlerin tekrarlanması düşünülmelidir.)</p> <p>ya da</p> <p>2. En az bir bronş yıkama sıvısı veya lavajında kültürde üreme olması</p> <p>ya da</p> <p>3. Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granülomatöz inflamasyon veya ARB) olması ve TDM için kültürde üreme olması veya mikobakteriyel histopatolojik özellikleri (granülomatöz inflamasyon veya ARB) gösteren biyopsi ve TDM için kültürde üremesi olan bir veya daha fazla balgam veya bronş yıkama sıvısı olması</p>

#### 2.1.4.1. Klinik bulgular

Tüberküloz dışı mikobakteriler; çevresel mikobakteriler ya da atipik mikobakteriler olarak da bilinmektedirler. Çevrede yaygın olarak bulunan bu bakteriler çeşitli yollarda vücuda alınmakta ve farklı formlarda hastalık oluşturmaktadırlar. Yetişkin bireylerde daha çok akciğer enfeksiyonu ve yaygın enfeksiyon şeklinde görülürken, çocuklarda özellikle servikofasiyal lenfadenit olmak üzere lokalize lenfadenit şeklinde karşımıza çıkmaktadır (49). Ayrıca kemik, eklem, deri ve yumuşak dokularda da tutulum yapabilmektedir. Bu bölgelerde gelişen TDM enfeksiyonları için 3 klinik tanım yapılmıştır. Bunlar; Buruli ülseri, Bairnsdale ülseri, *M. ulcerans*'ın etken olduğu nodüler deri lezyonlarından büyük ağrısız ülserlere ilerleyen ülserlerdir (50).

TDM akciğer hastalığı oluşumu genellikle aerosol solunumu ile bulaş sonucu gelişmektedir. Hastalık genellikle sinsi seyirlidir. Klinik bulguları ise tipik değildir. Genellikle öksürük, balgam, ateş, halsizlik, göğüs ağrısı, kilo kaybı semptomları görülmektedir (2). Radyolojik tipe göre semptomlar değişkenlik gösterebilmektedir. Kaviter tipe hastalık altta yatan parankimal akciğer hastalığı olması sebebiyle daha şiddetli seyredebilmektedir. Bu hastalarda nefes darlığı, balgamlı öksürük ve hemoptizi daha sık görülmektedir. Nodüler/bronşektazik tipe semptomlar daha hafif seyredebilmektedir (10).

İki veya daha fazla bitişik olmayan vücut organının tutulumu olarak tanımlanan dissemine TDM hastalığı genellikle altta yatan HIV/AIDS gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda görülmektedir (10). Yapılan bir çalışmada özellikle CD4+ lenfosit sayısı <50 hücre/µl olan hastalarda MAC'a bağlı yayılmış TDM hastalığının daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Bu hastalarda etkenin vücuda giriş yolunun barsak ve akciğerler olup vücudun diğer bölgelerine yayılımının hematojen yolla olduğu düşünülmektedir (51). Daha yüksek CD4+ lenfosit sayılarına sahip HIV/AIDS hastalarında ise *M. kansasii*'nin akciğer tutulumu için potansiyel bir patojen olduğu gösterilmiştir. Akciğer transplantasyonu yapılan KF hastalarında ise *M. abscessus* etkeni olarak daha sık görülmektedir. Bu hastalarda gelişen yaygın hastalığın mortalitesi daha yüksek bulunmuştur (52). Yaygın TDM hastalığı ayrıca HIV/AIDS tanısı olmayan ancak; immüsupresif tedavi alan, kronik kortikosteroid kullanan,

biyolojik ajanlarla tedavi edilen ya da hematolojik malignitesi olan hastalarda da görülebilmektedir (10).

Mikobakterilere karşı vücudun hücre aracılı yanıtı mononükleer fagositlerin mikobakterileri fagosit etmesi ile başlamaktadır. Bu hücrelerden IL-12 salgılanır ve T lenfositleri ve NK hücreleri uyarılır. Bu hücrelerde tirozin kinaz-2 ve JAK2 reseptörleri STAT-4 sinyal yolu kaskadı aktive olur. Bu kaskad sonucu IFN- $\gamma$  salgılanır. Bu da makrofajların aktivasyonunu ve farklılaşmasını sağlar. Ayrıca JAK1, JAK2 VE STAT1 kaskadı üzerinden de TNF- $\alpha$  sekresyonu olur. IL-12 ve TNF- $\alpha$  salgıları granülom oluşumunu sağlar. Farklılaşan makrofajlar mikobakterilerin öldürülmesini sağlar. Bu yollardan birinde bozulma olması ile TDM yaygın hastalık oluşabilmektedir (53).

Çocuklarda yapılan çalışmalar sonucu TDM enfeksiyonu özellikle 1 ila 5 yaş arasında görülmüştür. Çocuklar kontamine nesnelere ağızlarına götürdükleri için en sık bulaş yolu orofaringeal mukozadır. İkinci olarak da deri lezyonlarından bulaş görülmektedir. İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda en sık servikal lenfadenit olarak karşımıza çıkmaktadır. Submandibuler, submaksiller, ve preauriküler lenf nodlarında da TDM enfeksiyonu görülebilmektedir. En sık görülen tür MAC'tır. Bunu *M. haemophilum*, *M. kansasii* ve *M. scrofulaceum* izlemektedir (54). Klinik olarak lateroservikal bölgede, genellikle tek taraflı oluşmaktadır. Palpasyonda yumuşak kıvamlı ve mobildir. Cilt hiperemik görünümündedir. Haftalar/aylar içinde kendiliğinden drene olabilmektedir (55).

Deri, yumuşak doku ve kemikte TDM enfeksiyonuna en sık sebep olan türler *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. marinum* ve *M. ulcerans*'tır. Penetran yaralanmalar yoluyla kontamine nesnelere ya da sulardan bulaş olmaktadır (2). Ayrıca implantlar, nakiller, enjeksiyonlar gibi işlemlerden sonra, kateterle ilişkili olarak ve cerrahi operasyonlardan sonra da enfeksiyon gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle *M. chelonae* enfeksiyonlarının ekstremitelerde selülit ve apse şeklinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. *M. chelonae*'ye bağlı dissemine deri hastalığı ve ilerlemiş deri lezyonları, bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha sık görülmektedir. Dissemine deri hastalığında göbekli papüller ve özellikle yüzde ve gövdenin proksimalinde yerleşimli püstüller görülmektedir (56).

Tüberküloz dışı mikobakterilerin sıcak su buharı aerosollerinden solunması sonucu gelişen 'hot tub lung' olarak bilinen 'jakuzi akciğeri' aşırı duyarlılık yanıtının bir sonucu olarak geliştiği düşünülen bir diffüz granüloamatöz akciğer hastalığıdır. Hem enfeksiyöz hem de aşırı duyarlılık reaksiyonu benzeri özellikleri olması sebebiyle patogenezi tartışmalıdır. Kuru öksürük, ateş, progresif dispne en sık görülen semptomlardır. Ayrıca eklem ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı da görülebilmektedir. Sıcak küvetlerden uzak kalmayla semptomlarda önemli iyileşmeler izlenmiştir (57).

TDM saptanan hastalarda spesifik tanı koydurucu klinik bulguların olmaması tanı sürecini zorlaştırmaktadır. Yaş, cinsiyet, yaşanan coğrafi bölge, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar hastalarda ortaya çıkan klinik semptomları etkilemekte ve tanıda zorluklara neden olmaktadır (2).

#### **2.1.4.2. Radyolojik bulgular**

ATS/IDSA 2007 kılavuzu TDM akciğer hastalığı için dünya çapında en sık kullanılan tanı kılavuzudur. Radyolojik kriterler tanıda spesifik olmamakla birlikte önemli ipuçları sunmaktadır. Sıklıkla fibrokaviter hastalık ve nodüler/bronşektatik hastalık olarak iki tipe ayrılmaktadır. Ayrıca konsolidasyon, infiltratlar ve soliter nodüller de tariflenmiştir. Akciğer grafisi tanıda ilk tercih edilen radyolojik yöntem olmakla birlikte genellikle normaldir ya da spesifik olmayan bulgular izlenmektedir (2). İleri görüntüleme yöntemi olarak YRBT önerilmektedir. Bu yöntem ile özellikle nodüler/bronşektatik ve küçük kaviter lezyonların görülmesi sağlanarak parankimal akciğer hasarının derecesi ile ilgili daha net bilgi elde edilebilmektedir (58). Ayrıca Torasik MRG ya da PET-BT'nin de yararlı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (59).

**Fibrokaviter tutulum** daha sıklıkla üst lobları tutmaktadır. Akciğer tüberkülozuna benzeyen fibrokaviter görünüm izlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kaviter TDM akciğer hastalığında spesifik olarak ince duvarlı boşluklar izlendiği ancak akciğer tüberkülozunda kalın duvarlı boşlukların olduğu gösterilmiştir. Ancak artık kaviter lezyonların malignitelere, sarkoidozda, mantar enfeksiyonlarında ve *Nocardia* enfeksiyonlarında da ince duvarlı oluşabilmesinden dolayı ayırt edici özellik olarak kullanımı bırakılmıştır (60). Özellikle MAC enfeksiyonlarının fibrokaviter tutulumunun şiddetli seyrettiğine dair çalışmalar mevcuttur (61).

**Nodüler/bronşektatik tutulum**da bronşektazi, çok sayıda küçük çaplı (5 mm'den küçük) nodüller ve bronşioliti düşündüren 'tomurcuklanmış ağaç görünümü' birlikteliği TDM akciğer hastalığı için oldukça spesifiktir (62). Sıklıkla orta ve alt loblarda tutulum görülmektedir. Yapılan çalışmalarda nodüler/bronşektatik tutulum tipinin MAC enfeksiyonlarının baskın tipi olduğu gösterilmiştir (58).

TDM akciğer hastalığı tanısı koyarken radyolojik bulgular oldukça önemlidir. Ancak en sık kullanılan akciğer grafisi ve BT'de karakteristik bir bulgunun olmaması, pek çok akciğer hastalığı ile ayırıcı tanı yapılması gerekliliği klinisyenler için tanı koymada zorluk oluşturmaktadır (63).

#### **2.1.4.3. Mikrobiyolojik bulgular**

TDM tür ve alt türlerine ait tanı kriterlerinin değerlendirilebilmesi için uygun koşullarda numune elde edilmesi ve etkenin kültürde üretilerek ya da moleküler testler kullanılarak gösterilmesi gerekmektedir (61).

##### **2.1.4.3.1. Numune toplanması**

Vücut sıvıları ve doku örnekleri uygun koşullarda alınarak, steril kaplarda toplanmalı ve hızlıca laboratuvara gönderilmelidir. Bir saat içinde laboratuvara ulaşamayacak numunelerin buzdolabında saklanması önerilmektedir (64).

TDM akciğer hastalığı tanısı için ilk tercih edilen numune balgamdır. Balgam toplama işlemi sırasında çevresel ve kişisel kontaminasyondan kaçınılmalıdır (10). Farklı günlerde, sabahın erken saatlerinde alınan örnek tercih edilmektedir (2). Tanı amaçlı alınan örneklerin 3 ila 5 gün içinde toplanması önerilmektedir. Tedavi sırasında yanıtın değerlendirilmesi için alınan örneklerin ise haftalık alınması önerilmektedir (65). *M. tuberculosis* tanısında herhangi bir örnekte Mtb görülmesi tanı için anlamlı olsa da TDM tanısında oral kontaminasyon olması balgam örneğinin güvenilirliğini şüpheye düşürebilmektedir. Bu nedenle tek bir balgam örneğinin pozitif olması tanıda yeterli değildir. Balgam incelemesinde en az 2 kültürün pozitif olması gerekmektedir (2, 3).

Balgam örneği veremeyen hastalarda %3 hipertonic salin nebulizasyonu ile indükte balgam numunesi alınmaya çalışılabilir (3). Spontan ya da indükte balgam

çıkaramayan hastalarda bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj sıvısı ya da bronş yıkama sıvısı alınabilir (2). Ayrıca transbronşiyal biyopsi ve açık akciğer biyopsisi ile de numune elde edilebilmektedir (58). Gastrik lavaj sıvısı özellikle pediatrik hastalarda kabul edilebilir bir numunedir (66). Girişimsel işlemler sırasında kullanılan tıbbi aletlerin kontaminasyon riskine dikkat edilmelidir (2). TDM akciğer hastalığı tanısında bir bronkoalveolar lavaj sıvısı kültürünün ve bir akciğer biyopsisi doku kültürünün pozitif olması tanıda yeterli olmaktadır (2, 3). Yapılan bazı çalışmalarda nodüler/bronşektatik TDM akciğer hastalığı tanısında bronkoalveolar lavaj sıvısı ve bronş yıkama kültürlerinin spontan çıkarılan balgam kültürlerine kıyasla daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (67). Bazı çalışmalarda ise duyarlılıkları benzer görülmüştür (68).

Balgam kültürleri negatif çıkan ancak TDM akciğer hastalığı için yüksek klinik şüphesi olan hastalarda bronş yıkama sıvısı alınması önerilmektedir. Bu hastalarda yanlış kültür negatifliği olmaması için girişimsel işlem öncesi kullandığı herhangi bir antibiyotik tedavisi (aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklinler, ko-trimoksazol, linezolid gibi) varsa 2 hafta önceden kesilmesi önerilmektedir (49).

Orofarengeal sürüntülerin tanıda kullanılması şüpheli bulunmaktadır. Bu numunelerle alt solunum yollarından yeterli materyal elde edilemediği için kültürde ve serolojik testlerde kullanılması önerilmemektedir (49).

Gastrik aspirat toplama uygun balgam örneklerinin alınmasının zor ya da mümkün olmadığı durumlarda tercih edilen bir yöntemdir. Öksüremeyen ve balgamını yutan hastalarda etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Mide sıvısı gece açlığını takiben sabah erken saatlerde alınır ve steril koşullarda laboratuvara gönderilir. Mide asidinin pH değeri mikobakterilere zarar vereceği için steril bir kaba alınan numunenin pH'sı, 100 mg sodyum karbonat ile veya %4'lük sodyum hidroksit ile nötralize edilmelidir. Nötralizasyon işleminin dört saat içinde yapılması gerekmektedir (69). Yapılan bir çalışmada mide sıvısı toplanan hastalarda TDM tür ve alt türlerinden MAC ve M kansasii üremeleri balgam veya bronkoalveolar lavaj kültürleri ile doğrulanmıştır. Ancak diğer türler için doğrulama yapılamamıştır (70).

Alınan örnekler genellikle hastane laboratuvarlarından referans laboratuvarlara gönderilmektedir. Düşük hacimli mikobakteriyel izolasyonun yapıldığı, yayma,

kültür, tür ayrımı, gerekirse antibiyogram işlemlerinin yapıldığı laboratuvarlarda biyogüvenlik düzey 2 protokolleri izlenmektedir (71). Tüm mikobakterilerin tür ayrımı ve antibiyogram işlemlerinin yapıldığı laboratuvarlarda ise biyogüvenlik düzey 3 protokollerinin izlenmesi gerekmektedir. TDM akciğer enfeksiyonu tanısı koyarken akciğer tüberkülozu dışlanana kadar biyogüvenlik düzey 3 protokollerine uyularak örnekler değerlendirilmelidir (49).

#### 2.1.4.3.2. Mikroskopik inceleme

Tüm solunum örnekleri direkt mikroskopi ile incelenmelidir. Teksif (dekontaminasyon- konsantrasyon) yapılarak bakılan örneklerde 20 kata kadar daha fazla basil görülebilmektedir (60). Alınan örneğin önce santrifüj edilerek konsantre hale getirilmesi gerekmektedir. Santrifüj işleminin yapılabilmesi için balgam örneğinin yapışkanlığını azaltmak adına sulandırılması gerekir, bunun için N-asetil-L-sistein (NaLC) kullanılır. Dekontaminasyon için %1 NaOH kullanılır. NaOH konsantrasyonunun %1,25'e çıkarılması dekontaminasyonu azaltmaktadır ve önerilmemektedir (72). Yapılan çalışmalarda kistik fibrozis hastalarında konsantrasyon/dekontaminasyon işlemi %0,25/%1 NaLC-NaOH, ardından %5 oksalik asit uygulanarak yapılmış ve kültür pozitifliğinde artış izlenmiştir (73).

Konsantre edilen numuneler Ziehl-Neelsen ya da Auramine fenol boyasıyla boyanır. Mikobakteriler lipidden zengin hücre duvar yapılarında mikolik asit olması sebebiyle karbolfuksin ile boyandıktan sonra asit ya da alkol ile boyayı bırakmazlar. Bu nedenle 'aside dirençli boyanan basiller' olarak bilinirler. Yine hücre duvar yapıları sebebiyle gram boya ile boyanmazlar. Yapılan çalışmalarda yaymada her 100 alanda 10'dan az basil varlığında florokrom boyamanın daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (74).

#### 2.1.4.3.3. Kültür

Solunum örnekleri mikroskopi ile incelendikten sonra kültür ortamına alınır. Duyarlılığı artırmak için hem sıvı hem de katı besiyerine ekim yapılır (3). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında sıvı besiyeri yanında katı besiyerinde de kültür hazırlanmasıyla TDM duyarlılığında %15 artış olduğu gösterilmiştir (75). Ayrıca Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) sıvı besiyerinde üreme daha hızlı

izlendiği için hem katı hem de sıvı besiyerine kültür hazırlanmasını önermektedir (76). 8 haftadan 12 haftaya kadar kültürde üreme beklenir (49).

TDM enfeksiyonu için klinik şüphe yüksek ise farklı besiyerlerinde, farklı sıcaklıklarda ya da sürelerde kültür ortamları denenebilir (49).

TDM tanısında katı besiyeri olarak en sık Löwenstein-Jensen ve Middlebrook 7H10 ve 7H11 besiyerleri kullanılmaktadır (49). Yeni agar bazlı bir besiyeri olan RGM besiyeri, hızlı üreyen TDM tür ve alt türlerinin kistik fibrozis hastalarının balgam örneklerinden izolasyonu için özel olarak geliştirilmiştir (77).

Yapılan bazı çalışmalarda Löwenstein-Jensen besiyerinin TDM tür ve alt türlerinin belirlenmesi için en hassas besiyeri olduğu gösterilmiştir (78). Bu besiyeri yumurta bazlıdır ve içindeki malaşit yeşili kontamine eden mikroorganizmaların büyümesini engellemektedir. Middlebrook besiyerinde ise üremeler daha hızlı gözlemlenmektedir ancak kullanılan kültür sistemleri daha pahalıdır (8). Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ise Middlebrook 7H10 ve 7H11 katı besiyerinin kullanılmasını önermektedir. Katı besiyerlerinde yavaş büyüyen mikobakteriler 2. haftada, olgun kolonilerinin ise 3. haftada görülmesi beklenir. Hızlı büyüyen mikobakterilerin ise 4. günde görülmeleri beklenir (79).

Sıvı besiyeri olarak en sık BACTEC mikobakteri büyüme gösterge tüp sistemi (BACTEC 960/MGIT, Mycobacterium Growth Indicator Tube) kullanılmaktadır. Bu sistem tam otomatik, sürekli izleme özelliği olan ve radyometrik olmayan bir sistemdir (75). BACTEC 960/MGIT, Middlebrook 7H9 içeren tüplere sahip bir sistemdir. Bu sayede mikobakterilerin büyümesi floresan gösterge eklenmesiyle otomatik bir okuyucu tarafından gösterilebilir ya da tüplerin manuel olarak uzun dalgalı UV ışınlarla maruz bırakılması ile gösterilebilmektedir (80).

Sıvı besiyerinde oluşturulan kültürlerin daha duyarlı olduğu ve basillerin daha hızlı büyüdüğü görülmüştür. Ancak katı besiyerlerinde de koloni morfolojisini değerlendirme imkanı vardır ve daha uzun süre depolama imkanı sunmaktadır (8). Sıvı besiyerinin dezavantajı ise kontaminasyon riskinin yüksek olmasıdır (81).

CLSI yavaş üreyen TDM türleri için  $36 \pm 1^\circ\text{C}$ , hızlı üreyen TDM türleri için ise  $28 \pm 2^\circ\text{C}$  kültür ortam sıcaklığı önermektedir. *M. xenopi* izolasyonu için  $42^\circ\text{C}$  inkübasyon sıcaklığı daha duyarlı bulunmuştur. *M. marinum*, *M. chelonae*, *M.*

*ulcerans* ve *M. haemophilum* türleri için ise 30°C'nin optimal üreme sıcaklığı olduğu anlaşılmıştır. *M. marinum* için ayırıcı bir özellik olarak 30°C sıcaklıkta ürettiği ancak 37°C'de üremediği gösterilmiştir. Diğer türler ise 37°C'de de üretilebilmiştir. Ayrıca *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum* ve *M. xenopi* türlerinin 30°C'de inkübe edildiğinde 37°C'ye kıyasla daha kısa sürelerde ürettiği görülmüştür (78).

#### 2.1.4.3.4. Tanımlama ve tür ayrımı

Mikobakteriler pigmentasyon ve büyüme özelliklerine göre kabaca sınıflandırılabilirler. Türlerin çoğu nükleik asit problemleri aracılığıyla ve yüksek performanslı katman kromatografisi yoluyla mikolik asit ester modelleri incelenerek belirlenebilir (82). Klinik olarak önemli olan TDM tür ve alt türlerinin doğru tespit edilmesi tedaviyi belirlediği için oldukça önemlidir (49).

TDM ve *M. tuberculosis* ayrımı tür tayininden önce yapılması gereken ilk adımdır. Dupleks real-time PCR yöntemi ve MPB64 tabanlı immünokromatografik test yöntemi bu amaçla kullanılmak üzere geliştirilmiş hızlı ve basit yöntemlerdendir. Standart yöntem olan konvansiyonel biyokimyasal yöntemler ve fenotipik incelemeler (koloni morfolojisi, pigment üretimi) MTBC'nin kesin tanısı için yeterli değildir. Ayrıca biyokimyasal testler zaman alıcı ve zahmetlidir. Hızlı biyokimyasal yöntemler olan mikolik asitlerin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve yağ asitlerinin gaz kromatografisi (GC) yöntemleri ise sadece özel laboratuvarlarda çalışlabilmektedir (83). Bu nedenle MTBC'ye özgü antijenleri (MPB64) saptamak için geliştirilmiş, basit, uygulaması kolay, hızlı ve maliyeti düşük testler olan immünokromatografik yöntemler tercih edilmektedir (9, 84).

Mikobakteriler üreme hızlarına ve kromatografik özelliklerine göre Runyon Sınıflaması kullanarak sınıflandırılmaktadırlar (7). Son zamanlarda ise daha hızlı sonuçların alınabildiği yöntemler geliştirilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kesim bölgesi uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve izlenebilen PCR (real time PCR) gibi yöntemler tür ayrımı için geliştirilmiş olsa da hiçbiri çok sayıda mikobakteri türünü aynı anda ayırt edemez. Line probe hybridization olarak bilinen Hat Prop Testi (LPA) mikobakteri türlerinin tespiti ve ayrımı için kullanılacak en güvenilir yöntemlerden biridir (84). PCR-LPA yöntemi ise klinik örnekler üzerinden doğrudan uygulanabilen bir yöntemdir. LPA yöntemi bir nükleotid probunun tamamlayıcı sarmalının hedef

sekansın bir parçasına hibritlenmesi yoluyla spesifik bir DNA ya da RNA sekansının saptanması ile mikobakteri türlerinin ayrımını sağlamaktadır (85).

Mikobakteri türlerinin ayrımı için kullanılan bazı hedef gen ve diziler ise; 16S rRNA, 16S-23S rRNA dahili transkripsiyon geni (ITS), 32-kDa protein geni, 23S rRNA, recA, rpoB, dnaJ, secA1, dnaA, gyrB, sod ve hsp65 genleridir (83, 84). 16S rRNA gen dizilimi mikobakterilerin tanımlanması için altın standart olarak kabul edilir. Ancak bazı mikobakteri türleri aynı ya da çok benzer 16S rRNA gen dizilimine sahiptirler. 16S-23S rRNA geni ITS bölgesi yakından ilişkili türleri ayırt edebilmesi açısından uygun bir hedef bölgedir (86).

Matris yardımcı lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) yöntemi son yıllarda TDM'nin hızlı tanımlanması için geliştirilmiş bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda tür tanımlamasının yüksek güvenilirlik gösterdiği anlaşılmıştır. Yanlış tür tanımlaması oldukça nadir izlenmiştir. Bu yöntemin kullanıldığı merkezlerde yanlış tür tanımlamasının yakın ilişkili türler arasında görülebileceği düşünülmektedir (87).

#### 2.1.4.3.5. İlaç duyarlılık testi

TDM tanısı konulan ve tür tayini yapılan hastalarda tedavi karar verilmiş ise; uygun hastalarda ilaca duyarlılık testinin yapılması önerilmektedir (3). İlaç duyarlılık testi, in vitro antibiyotik duyarlılığı ile klinik etkinlik arasında korelasyonu sağlamak için kullanılmaktadır (2). CLSI, ilaç duyarlılık testi için yönergeler sunmaktadır (88).

MAC türü için zayıf korelasyon göstermesi sebebiyle klaritromisin dışında geniş antimikrobiallerle rutin duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir. *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* ve *M. terrae* türlerinde ilk olarak rifampisin için duyarlılık testi yapılması önerilir. Rifampisine dirençli olanlarda amikasin, siprofloksasin, klaritromisin, etambutol, rifabutin, streptomisin, sülfonamidler ve izoniazid için test yapılmalıdır. *M. marinum* için başlangıçta ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir (2).

Hızlı üreyen mikobakteri türleri için sıvı mikrodilüsyon ilaç duyarlılık testi önerilmektedir (2). Makrolidler ve amikasin ilk test edilen antibiyotiklerdir (3). Ayrıca tedavide kullanılan parenteral ilaçlardan olan imipenem, sefoksitin ve tigesiklin de test

edilmelidir (3). *M. abscessus* alt türlerinden *M. abscessus* ve *M. bolletti*; makrolidlere karşı indüklenabilir dirence sebep olan erm(41) (eritromisine direnç geni) genine sahiptirler. *M. massiliense*'de ise erm(41) geninde delesyon olması sebebiyle bu alt türün suşları makrolidlere duyarlıdır (89). *M. abscessus* ile yakın ilişkili olan *M. chelonae* suşlarında erm(41) geni bulunmamaktadır (7). Bu nedenle makrolid bazlı tedavilere daha iyi yanıt vermektedir.

*M. tuberculosis*'in çoklu ilaca dirençli suşlarının kombinasyon tedavisinde kullanılmak üzere onay alan bedakuilin, TDM tür ve alt türlerinin tedavisinde de denenmektedir. Yapılan çalışmalarda *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*, *M. peregrinum*, *M. phlei*, *M. mageritense*, *M. parafortuitum* ve *M. wolinskyi* için bedakuilinin bakteriyostatik etkili olduğu gösterilmiştir. *M. fortuitum*, *M. mucogenicum*, *M. cosmeticum* ve *M. franklinii* için ise bakteriyosidal etkili olduğu görülmüştür. *M. xenopi*, *M. shimoidei*, *M. flavescens* ve *M. novocastrense* türlerinin ise bedakuiline doğal dirençli olduğu düşünülmüştür (90).

### **2.1.5. Tedavi**

TDM enfeksiyonu tanısı konulan hastalar için önce tedavinin gerekliliğine karar verilmelidir. Hastalığın ciddiyeti, ilerleme riski, hastanın yaşı ve komorbiditeleri, tedavi başlandığında ilaçları tolere edip edemeyeceği, tedavi süresi, tedavi hedefi gibi durumlar çok iyi değerlendirilmelidir (49). Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı tedavisine başlamadan önce dikkat edilmesi gerekenler Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı tedavisine başlamadan önce dikkat edilmesi gerekenler

<b>Konak faktörleri</b>	<b>Hastalığın şiddeti</b>	<b>Hastalığın seyri</b>	<b>Klinik anlamı</b>
<p><b>*Yaş</b> Yan etki ve intolerans riskinin artması</p> <p><b>*Komorbiditeler</b></p> <p><b>*İlaç intoleransı</b> Doz azaltma ya da haftada 3 gün tedavi verilmesi düşünülmelidir. Diğer ilaçlarla etkileşim düşünülmelidir.</p> <p><b>*Hasta beklentisi</b></p> <p><b>*Tedavinin amacı</b> Hastalık kontrolü mü yoksa tedavi mi amaçlanıyor?</p>	<p><b>*Radyolojik</b> Fibrokaviter hastalık</p> <p><b>*Klinik</b> Ateş, hemoptizi, kilo kaybı, solunum sıkıntısı,</p> <p><b>*Mikrobiyolojik</b> Yayma pozitifliği</p>	<p><b>*Radyolojik</b> Kavite veya fibrozis gelişmesi, nodül sayısında artış</p> <p><b>*Klinik</b> Semptomların kötüleşmesi, yeni semptomların gelişmesi, kilo kaybı</p> <p><b>*Mikrobiyolojik</b> Yeni veya artan yayma pozitifliği olması</p>	<p><b>*TDM türleri</b> Bazı türler diğerlerinden daha patojen</p> <p><b>*İmmüsupresyon</b> Primer immün yetmezlik HIV enfeksiyonu İmmüsupresif tedavi Anti-TNF tedavisi Kortikosteroid tedavisi</p> <p><b>*Akciğer transplantasyonu</b> <i>M. abscessus</i> eradikasyonu ihtiyacı</p>

TDM akciğer hastalığı tanısı alan, balgamda aside dirençli basil olduğu gösterilen ve/veya kaviter akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli beklemek yerine tedavi başlanması önerilmektedir (3). Özellikle ilerleyici TDM akciğer hastalığı olduğu düşünülen hastalarda tedavi başlanması önerilmektedir. Bu grup içinde; pozitif kültür sayısı artan hastalar, yayma pozitifliği gelişen hastalar, BT’de akciğer nodüllerinin boyutunun ve sayısının artması, yeni gelişen ya da kötüleşen akciğer kavitesi, yeni gelişen opasiteler ve tomurcuklu ağaç opasitesi, şiddetli bronşektazi oluşması sayılabilir (49). Tedavi verilmeyecek hastaların ise süresiz takip edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda zaman içinde spontan balgam konversiyonu olabilmektedir (2).

En az 3 ay boyunca peş peşe alınan ardışık 3 örneğin kültürü negatif sonuçlandığında kültür konversiyonu olduğu kabul edilir. Konversiyon tarihi ise negatif sonuçlanan ilk kültürün tarihidir (49).

Tedavi başlanan hastalarda tedavi sırasında 4-12 haftada bir balgam örnekleri kültürde incelenmek üzere gönderilmelidir. Balgam çıkaramayan hastalar için ise 6-12 ay tedavi aldıktan sonra BT taraması ve bronş yıkama sıvısı örneklenmesi yolu izlenmelidir. Tedavi bittikten sonra da hastaların takibi 12 ay boyunca indükte balgam örneklerinin kültüre gönderilmesi ile yapılmalıdır (49).

Tedavi yanıtının radyolojik değerlendirmesinin yapılabilmesi için tedavi başlanmadan önce BT çekilmelidir. Takiplerde akciğer grafisi daha sık kullanılmaktadır. Tedavi bittikten sonra da BT taraması önerilmektedir. Ancak seçilmiş hastalarda daha sık tarama da yapılabilmektedir (49).

Antibiyotik tedavisi başlanan hastalara rutinde ilaç kan düzeyi ölçümü takibi yapılması önerilmemektedir. Ancak gastrointestinal malabsorbsiyon, ilaç-ilaç etkileşimi gibi durumların olabileceği hastalarda yapılması düşünülebilir (49).

Tedavisi kür ile tamamlanan hastaların 12 ay boyunca kültür negatifliği devam etmelidir. Bu durumda tedavi başarısından bahsedilir. Ancak hastanın en az 6 aylık tedavi sonrasında hala kültür konversiyonu olmamışsa ya da klinik ve radyolojik olarak iyileşme izlenmemişse tedavi başarısız kabul edilir. 12 aylık tedaviye rağmen kültür pozitif ise dirençli hastalık olduğu düşünülür. Bu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (49).

Kültür konversiyonu olan hastalarda takip eden 2 kültür sonucu pozitif olursa nüks geliştiği kabul edilir (49). Yapılan çalışmalarda genç yaş, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), radyolojide kavite izlenmemesi, *M. intracellulare* ile enfekte olması gibi özelliklere sahip hastalarda daha nadir nüks geliştiği gösterilmiştir (91). Hastalarda gerçek nüks ile reenfeksiyon ayrımı yapılması gerekliliğinde genotipleme yöntemi kullanılabilir (49). Yapılan çalışmalarda gerçek hastalık nüksünün, yeni bir mikobakteri etkeni ile tekrar enfekte olma durumuna göre daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir (91).

### 2.1.5.1. *Mycobacterium abscessus*

*M. abscessus* Runyon sınıflamasında grup 4'te yer alan hızlı üreyen mikobakterilerden biridir. *M. abscessus* kompleksinin alt türleri *M. abscessus*, *M. massiliense* ve *M. bolletti*'dir (92). Bu türlerin ayrı ayrı belirlenmesi tedaviyi etkileyeceği için önemlidir (1).

Çevrede yaygın olarak bulunurlar ancak en çok soğuk su sistemlerinden, içme suyu temininde kullanılan borulardan, duş, jakuzi, kapalı yüzme havuzu gibi yerlerde aerosollerden izole edilmişlerdir (10, 93). Ayrıca hastane ortamlarında sterilizasyonu daha zor olan bronkoskop gibi tıbbi ve cerrahi aletlerde de bulunabilirler ve bulaşa sebep olabilirler (93). Oluşan deri lezyonları genellikle mor görünümlü nodüler lezyonlardır. Cerrahi debridman ile, antibiyotik tedavisi ile ya da kendinden iyileşme görülebilir (2).

*M. abscessus* hızlı üreyen TDM türleri içinde akciğer hastalığına en sık sebep olan türdür. Özellikle 60 yaş üzeri, sigara içmeyen, beyaz, altta yatan akciğer hastalığı olmayan kişilerde hastalık oluşturmaktadır (2). Kistik fibrozis, bronşektazi, KOAH, amfizem gibi altta yatan parankimal akciğer hastalığı olanlarda ise *M. abscessus* akciğer hastalığı fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır (94). Kistik fibrozis hastalarında *M. abscessus* akciğer enfeksiyonu sonucu hızlanmış akciğer hasarı oluşmakta ve akciğer fonksiyonlarında diğer patojenlere kıyasla daha fazla düşüşe neden olmaktadır (95). *M. abscessus* ayrıca yaygın hastalık olarak ya da deri ve yumuşak dokularda da enfeksiyon ile karşımıza çıkabilmektedir.

Akciğer transplantasyon hastalarında nakil öncesi *M. abscessus* izole edilmiş ise nakil sonrası akciğer enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Kistik fibrozis hastalarında da nakil planlanması durumunda, hastada *M. abscessus* üremesi tespit edilirse güvenli akciğer naklini zorlaştırmaktadır (96). Transplantasyon sonrası *M. abscessus* enfeksiyonu gelişen hastalarda TDM ile ilişkili mortalitede artış izlenmemiştir (49).

*M. abscessus* kompleksi, virülansı düşük olmasına rağmen tedavide kullanılan ilaçlara dirençli olması sebebiyle tedavisi zor TDM türlerindedir. ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzunda tedavide kullanılmak üzere makrolidler, aminoglikozidler, karbapenemler ve sefamisinler önerilmektedir.

*M. abscessus* 2 farklı şekilde makrolidlere direnç göstermektedir. İlk olarak; makrolidlerin hedefi olan 23sRNA geninde (rrl geni) nokta mutasyonu olması ile genetik olarak makrolid direncine sahiptirler. İkincisi ise, fonksiyonel bir erm(41) genine sahip olup bir makrolid varlığında indüklenebilir makrolid direnci oluşturabilirler. Erm(41) geni makrolidlerden özellikle klaritromisine karşı metilaz üretimini uyarmakta ve direnç gelişimi olmaktadır (92).

*M. abscessus* ve *M. bolletii* alt türleri erm(41) geni varlığı sebebi ile makrolidlere dirençlidirler. *M. massiliense*'de ise erm(41) geninde büyük bir delesyon sonucu bu genin neden olduğu indüklenebilir makrolid direnci bulunmamaktadır. Bu nedenle makrolid duyarlı hale gelmiştir (1). Makrolid direnci bulunan suşlarda tedavide alternatif olarak amikasin kullanılması önerilmektedir (2).

İlaç duyarlılık testi *M. abscessus* akciğer hastalığında tedavi rejimlerini yönlendirmeyi sağlayacağı için yapılması önerilmektedir. İn vitro aktivitenin in vivo tedavi sonucuyla ilişkisini gösteren bu testler sonucunda özellikle makrolidler ve amikasinin etkisi belirgindir (3). *M. abscessus* tedavisi için mümkünse klaritromisin, sefoksitin ve amikasin öncelikli olmak üzere; tigesiklin, imipenem, minosiklin, doksisisiklin, siprofloksasin, moksifloksasin, linezolid, ko-trimoksazol ve klofazimin için ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir (3, 49). Son zamanlarda bedakuilin ve klofazimin *M. abscessus* tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmadan 61 *M. abscessus* hastası üzerinde klofazimin ve bedakuilin için MİK değerleri belirlenmeye çalışılmıştır. Özellikle kültür koşullarının ve kuluçka sürelerinin MİK değerlerine etki ettiği görülmüştür. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılan çalışmada *M. abscessus* alt türleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (97).

*M. abscessus* tür tayini yapıldıktan sonra tedavi kararı alınan hastalarda indüklenebilir ya da genetik makrolid direnci yoksa ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzuna göre makrolid içeren çoklu antibiyotik tedavi rejimi başlanmalıdır. Makrolid ilaç direnci olan hastalarda ise tedavide immünmodülatör rolünden faydalanmak amacıyla makrolid kullanılması düşünülebilir (3).

*M. abscessus* tedavisinde ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzunda en az 3 aktif ilaç kullanılması önerilmektedir. Ancak hastalığın hızlı ilerleme riski olduğu

düşünülen hastalarda 3 ve üzeri aktif ilaç başlanmalıdır. İlaç tedavisinde makrolid direnci olmayan ya da indüklenebilir makrolid direnci olan hastalarda öncelikle başlangıç fazı olarak en az 4 haftalık intravenöz amikasin, tigesiklin, imipenem tedavisi ve oral klaritromisin veya azitromisin verilmesi önerilmektedir. Genetik makrolid direnci olan hastalarda ise başlangıç fazında yine 4 haftalık intravenöz amikasin, tigesiklin, imipenem tedavisi önerilmektedir. Hastalarda IV amikasin tedavisi uzun süreli verilecekse ya da kontrendike ise nebulize formda verilmesi düşünülebilir. Tigesiklin ya da imipenem verilecek hastalarda bulantı, kusma gibi görülebilecek yan etkileri azaltmak için antiemetik ilaçlar tedaviye eklenmelidir (3, 49).

Tedavide başlangıç fazından sonra devam fazı gelmektedir. Makrolid duyarlı ya da indüklenebilir makrolid direnci olan hastalarda nebulize amikasin ve bir makrolid (azitromisin ya da klaritromisin) ve bunlara ek olarak klofazimin, linezolid, minosiklin/doksisiklin, moksifloksasin/siprofloksasin ya da ko-trimaksazol arasından 1 ila 3 tanesinin verilmesi önerilmektedir. Genetik makrolid direnci olan hastalarda ise nebulize amikasin ve klofazimin, linezolid, minosiklin/doksisiklin, moksifloksasin/siprofloksasin ya da ko-trimaksazol arasından 2 ila 4 tanesinin verilmesi önerilmektedir (49).

*M. abscessus* akciğer hastalığı olan hastalarda tedavi süresi net olmamakla birlikte kültür konversiyonu olduktan sonra tedavinin en az 12 ay devam etmesi önerilmektedir (3, 49).

*M. abscessus* tedavisinde özellikle çoklu ilaç direnci gelişmesi ya da genetik olarak var olan direnç mekanizmaları sebebiyle yeni tedavi yolları aranmaktadır. Son zamanlarda faj tedavisi denenmektedir (98). Bakteriyofajlar doğada yaygın olarak bulurlar. Konakçıları üzerinde litik ve lizojenik döngüleri vardır. Bu döngüleri sırasında konakçıda hastalık oluşturabilirler. Dedrick ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada *M. abscessus* alt türü olan *M. massiliense*'nin 15 yaşında kistik fibrozis tanılı bir hastada neden olduğu yaygın enfeksiyon tedavisinde mikobakteriyofajlar ile faj tedavisi uygulanmış ve hiçbir yan etki izlenmeksizin başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (99).

Faj tedavisinde tedavinin başarısını artırmak için monofaj tedavisi yerine kokteyl tedavisi uygulanmalıdır. Bu sayede faja dirençli bakteri suşlarının oluşması engellenebilir (98).

Faj tedavisi hala geliştirilmeyi beklemektedir. Fajların yaşam döngüsünün, genomik özelliklerinin çeşitli olması, insan vücudundaki etkileri, konakçı ile etkileşimleri nedeniyle kokteyl tedavilerin düzenlenmesinde zorluklar yaşanabilmektedir. Fajların litik aktivitelerinin ve konakçı aralığının gen teknolojileri sayesinde geliştirilmesi bu tedavilerin daha yaygın uygulanabilmesi için olanak sağlayacaktır (98).

#### **2.1.5.2. *Mycobacterium fortuitum***

*M. fortuitum* ilk olarak 1905 yılında kurbağalarda izole edilerek adına *M. ranae* denilmiştir. 1938’de insanda deri absesinden izole edilerek hastalık etkeni olduğu gösterilmiş ve iki izolatin aynı olduğu gösterilmiştir (100). *M. fortuitum* kompleksini *M. houstonense*, *M. neworleansense* ve *M. porcinum* alt türleri oluşturmaktadır. İnsanda en sık hastalık oluşturan hızlı üreyen TDM türleri içinde ilk sıralarda gelmektedir.

TDM tür ve alt türleri çevrede yaygın olarak buldukları için *M. fortuitum* da pek çok yolla vücuda girebilmektedir. Özellikle manikür pedikür salonlarında jakuzili ayak banyosundan bulaş ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle diz altında, ‘örümcek ısırığı’ görünümünde, küçük papüler lezyonlar şeklinde izlenmiştir (101).

Sağlık hizmetleri ile ilişkili bulaş yollarından en sık görüleni tüm TDM türleri için musluk sularına maruz kalmadır. *M. fortuitum* için özellikle liposuction, meme büyütme operasyonlarından sonra vakalar görülmüştür. Ayrıca sürekli ayaktan periton diyalizi yapılan hastalarda *M. fortuitum* peritoniti geliştiği gösterilmiştir. Kardiyak operasyonlardan sonra sternal yara yeri enfeksiyonu, perikardit, endokardit, mediastinit gibi vakalar da bildirilmiştir. Nadir olarak kronik mastoidit, beyin absesi, ventriküloatriyal şant enfeksiyonu gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına da sebep olduğu gösterilmiştir (100). Akciğer enfeksiyonu ise daha çok akalazyaya ya da kronik kasma şikayetleri olan hastalarda çok nadir görülebilmektedir (2).

*M. fortuitum* tanısı alan hastalarda tedavi kararı alındıktan sonra antimikrobiyal duyarlılık testi yapılması önemlidir. Tipik olarak florokinolon, doksisisiklin, tigesiklin, minosiklin, linezolid ve sülfonamide duyarlıdır. Makrolidlere de duyarlı olmasına rağmen, *M. fortuitum* fonksiyonel erm(39) genine sahip olduğu için indüklenbilir makrolid direnci geliştirmektedir (102). Bu nedenle tedavide makrolidler dikkatli kullanılmalıdır. İkili kombinasyonlar ile bu ilaçların kullanılması en az 12 aylık kültür negatifliği sağlamak için önerilmektedir. Hastanın toleransı, ilaçların ulaşılabilir olması gibi faktörler göz önüne alınarak tedaviler düzenlenmektedir. Ciddi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında en az 4 ay, kemik enfeksiyonlarında ise en az 6 ay tedavi verilmesi önerilmektedir (2).

### **2.1.5.3. *Mycobacterium chelonae***

*M. chelonae* ilk kez 1903 yılında kaplumbağadan izole edilmiş ve ‘kaplumbağa tüberkül basili’ olarak adlandırılmıştır. Tür olarak *M. abscessus*’tan ayrı kabul edilmesi 1992 yılında olmuştur (56).

*M. chelonae* suda, suda yaşayan hayvanlarda ve toprakta yaygın olarak bulunur. Diğer hızlı üreyen TDM türlerine kıyasla uzun bir inkübasyon süresi olup ideal olarak 30-32°C’de çoğalırlar. Daha düşük sıcaklıklarda büyüdükleri için ekstremitelerde hastalık oluştururlar. Daha çok apse, selülit, sporotrikoid patern, papüler döküntülerle seyreder (103). Deri, yumuşak dokuda da enfeksiyonu sık görülür. İnvazif işlemler sonrası lokalize deri enfeksiyonları, kateterle ilişkili enfeksiyon gibi tablolara neden olmaktadır. İkinci sırada ise en sık gözde enfeksiyona sebep olmaktadır. Akciğerde *M. abscessus*’a kıyasla daha nadir hastalık etkenidir (2). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda yaygın deri hastalığı, bakteriyemi, osteomyelite neden olmaktadır. Çocuklarda servikal lenfadenit ile ilişkilendirilmiştir (56).

*M. chelonae* tanısı alan hastalarda tedavi kararı alınmış ise ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Bu tür klaritromisin, tobramisin, linezolid, imipenem, amikasin, doksisisiklin, klofazimin, siprofloksasine duyarlıdır. İn vitro ortamda tobramisin amikasinden daha aktiftir (2). Hızlı üreyen TDM türleri içinde aminoglikozidlerden amikasinin tercih edilmediği tek türdür (100). Sefoksitine ise eşit direnç gösterdiği için sefoksitin yerine imipenem tercih edilmektedir (2). *M. chelonae*

deri hastalığı tedavisinde klaritromisin monoterapisi kullanılabilir. Ancak 23sRNA'nın 2058 pozisyonundaki tek nokta mutasyonu ile direnç gelişimi mümkündür (100). Bu nedenle kombinasyon tedavileri tercih edilmelidir. Makrolidlerin dahil edildiği en az iki ilaç kombinasyonu, en az 6 ay verilmelidir (56). Başlangıç fazı olarak 2-4 hafta parenteral tedavi içeren kombinasyon tedavisi, ardından en az 6 ay oral tedavi verilmesi önerilmektedir (100). Kornea enfeksiyonlarında ise amikasin, klaritromisin, azitromisin ve florokinolonlar topikal ya da oral kullanılmaktadır. Ancak antibiyotik tedavisine rağmen kornea nakli gereken hastalar olabilmektedir (104).

*M. chelonae*'nin sebep olduğu akciğer hastalığında ise klaritromisin içeren duyarlı iki ilaç kombinasyonu ile tedavi edildiğinde en az 12 aylık kültür negatifliği elde edildiği görülmüştür (2).

#### **2.1.5.4. *Mycobacterium mucogenicum***

*M. mucogenicum* başlarda '*M. chelonae* benzeri organizma (MCLO)' olarak tanımlanmış ancak sonra yeni bir tür olarak ele alınmıştır (2). Mukoid koloniler oluşturması sebebiyle bu isim verilmiştir (105). *M. mucogenicum* kompleks izolatları *M. aubagnense* ve *M. phocaicum*'dan oluşmaktadır.

Çevrede yaygın olarak bulunan bu türün neden olduğu en sık enfeksiyon kateter ilişkili enfeksiyondur. Santral venöz kateter enfeksiyonu ile bakteriyemiye sebep olabilir. Periton diyalizi yapılan hastalarda ise peritonit vakaları görülmüştür. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Ayrıca solunum yollarında, merkezi sinir sisteminde, deri ve yumuşak dokuda da enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Hepatit, sepsis, osteomyelit, selülit, lenfadenit gibi tablolarla karşımıza çıkabilmektedir (106).

*M. mucogenicum* tanısı alan hastalarda tedavi verilecek ise antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Bu tür hızlı üreyen TDM türleri içinde antimikrobiallere en duyarlı türdür. Amikasin, klaritromisin, sefoksitin, imipenem, trimetoprim-sülfametoksazole tamamı duyarlıdır. Doksisiklin, minosiklin ve siprofloksasine de değişen oranlarda duyarlıdır. Ayrıca *M. mucogenicum*, amoksisilin, amoksisilin-klavulanat, azitromisin, eritromisin, sparfloksasin,

ofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve linezolide de duyarlıdır (107).

Hastaların tedavisinde genellikle aminoglikozidlere ek olarak bir makrolid ve/veya bir kinolon grubu antibiyotik kombinasyonu kullanılmaktadır. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda kateterin çıkarılması gerekmektedir. Tedavi süresi için net bir süre olmamakla birlikte başlangıçta parenteral tedavinin en az 2-4 hafta verilmesi, oral tedavinin ise 4-6 haftaya tamamlanması önerilmektedir (106).

#### **2.1.5.5. *Mycobacterium immunogenum***

*M. immunogenum* başlarda *M. abscessus*- *M. chelonae* kompleksi içinde hızlı üreyen TDM türlerinden biri olarak düşünülmüş ancak 2001 yılında ayrı bir tür olarak bahsedilmiştir (108).

Çevresel ve insan kaynaklarından izole edilmiştir. Özellikle su kaynaklarından bulaş bildirilmiştir. Damıtılmış suda, dezenfektanlara rağmen büyüdükleri gösterilmiştir (109). Aynı zamanda metal işleme sıvılarından ve havuz sularından da izole edilmiştir (19).

Diğer hızlı üreyen TDM türlerine göre daha nadir görülen *M. immunogenum* türü, insanlarda bağışıklık sistemi baskılanmış olanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak daha sık bahsedilen bu tür; deri enfeksiyonlarına, hipersensivite pnömonisine, kornea ülserlerine, enfeksiyöz keratite, mezoterapi ilişkili enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bronkoskop temizleme sistemleri üzerinden yalancı salgınlar oluşturduğu gösterilmiştir (2).

*M. immunogenum* enfeksiyonu tanısı için tüm genom dizileme ve filogenomik çalışmalar yapılmaktadır. Tanı konduktan sonra tedavi kararı alınan hastalarda antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmektedir (100). *M. immunogenum* için tedavi seçenekleri net değildir. Monoterapi ile tedavisi mümkün olmamakla birlikte diğer TDM türlerinde de kullanılan amikasin, imipenem, sefoksitin, linezolid, florokinolon, tigesiklin, klofazimin gibi antibiyotiklerin kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir. Tedavi süresi için en az 6 aylık tedavi önerilmektedir (110).

### 2.1.5.6. *Mycobacterium smegmatis*

*M. smegmatis* 1884 yılında izole edilmiş olup, 1889 yılında Lehmann ve Neumann tarafından ismi verilmiştir (111). 1990 yılında tanımlanan *M. smegmatis* mc<sup>2</sup> 155 suşu sayesinde diğer türler genetik açıdan incelenebilmiştir. Bu suşun korunmuş pek çok mikobakteriyel gen bulundurması diğer mikobakteri türleri için rehber olmuştur.

*M. smegmatis* daha çok *M. tuberculosis* tedavisi için ilaçların hedeflerini belirlemede kullanılmıştır. Özellikle isoniyazid (INH) ve ethambutol (EMB) ilaçlarının etki mekanizmasının gösterilmesini ve INH'nin bir ön ilaç olduğunun saptanmasını sağlamıştır. Son dönemlerde yeni ajan olarak tedavi planlarına dahil edilen bedakuilin etkinliği de *M. smegmatis* sayesinde keşfedilmiştir (112). Ayrıca *M. smegmatis* mc<sup>2</sup> 155 suşu *M. tuberculosis* tedavisinde kullanılan mikobakteriyofajlar için konakçı vektör olarak da kullanılmaktadır (113). Karşılaştırmalı genomik incelemelerde *M. tuberculosis* genomundaki yaklaşık 4000 proteini kodlayan genlerin 2800'den fazlası, aminoasitlerin ise %50'den fazlası *M. smegmatis*'te de gösterilmiştir (114). *M. tuberculosis* dışında diğer mikobakteriler için de model bir bakteri olarak kullanılmaktadır (112).

Çevrede yaygın olarak bulunan *M. smegmatis* saprofitik yaşayan bir TDM türüdür. Hastalık etkeni olarak çok nadir görülmektedir (2). Diğer hızlı üreyen TDM türlerine göre daha hızlı büyüdüğü ve daha az patojen olduğu bilinmektedir. *M. smegmatis* 1986 yılına kadar patojenik olarak kabul edilmemekteydi (115). İlk hastadan izole edilmesinden bu yana 100'den az vaka bildirilmiştir. Santral venöz kateterizasyon, kozmetik sebepli girişimsel işlemler, küçük cerrahi operasyonlar ya da travma sonrası bağışıklığı sağlam kişilerde *M. smegmatis* enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (116). Kardiyak operasyon sonrası osteomyelit ve sternal yara yeri enfeksiyonu gelişebilmektedir (100). Diz artroplastisi sonrası diz ekleminde enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Akciğerde oldukça nadir enfeksiyona neden olmakta ve genellikle pnömoni ile karşımıza çıkmaktadır. İmmünsupresif hastalarda ise bakteriyemi sonucunda yaygın hastalığa sebep olabilmektedir (116).

*M. smegmatis* enfeksiyonu tanısı alan ve tedavi planlanan hastalarda ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Başlangıçta in vitro duyarlılığı bilinen

ethambutol, amikasin, doksisisiklin, meropenem ve sülfonamidlerden en az ikisi kombine edilerek ampirik tedavi başlanmaktadır (2). *M. smegmatis*'te bulunan erm(38) geni sebebiyle indüklenebilir makrolid direnci gelişebilmektedir. Bu nedenle tedavide makrolidler genellikle tercih edilmemektedir (117). Kinolonlar içinse monoterapiden kaçınılması önerilmektedir. Ancak kombine tedavilerde kullanılabilir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin yanında cerrahi debridman yapılması önerilmektedir (116). *M. smegmatis* tedavi süresi klinisyenin tercihin ve hastanın kliniğine göre 6-12 ay arası değişmektedir.

#### **2.1.5.7. *Mycobacterium porcinum***

Hızlı üreyen TDM türlerinden biri olan *M. porcinum*, ilk olarak 1983 yılında Tsukamura ve arkadaşları tarafından domuzlarda submandibular lenfadenite neden olan mikobakteri türü olarak tanımlanmıştır (118). 1991 yılında ise yapılan çalışmalar sonucu *M. fortuitum* üçüncü biyovaryant kompleksinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir (119). Tür tayini için yapılan çalışmalarda 16S rRNA gen dizisi analizi ile ayrımı tam yapılamamış ancak rpoB geni sayesinde tür gösterimi sağlanmıştır (120).

*M. porcinum* daha çok fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiş çevresel bir mikobakteridir (119). Özellikle içme suları ve su tesisatlarından izole edilmiştir. Sığır sütünden izole edilebilmesi sebebiyle zoonotik potansiyeli olduğu düşünülmektedir (121).

*M. porcinum* insan vücudunda çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Solunum yolu enfeksiyonları, osteomyelit, lenfadenit, endokardit, kateter ilişkili bakteriyemi, diyaliz kateteri ilişkili peritonit, cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. Santral sinir sistemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları nadirdir (119).

*M. porcinum* enfeksiyonu tanısı konan hastalarda tedavi kararı alındıktan sonra ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. Tedavi konusunda henüz fikir birliği olmamakla birlikte amikasin, siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve linezolid duyarlı olduğu bilinmektedir (122). Komplike olmayan vakalarda 4-6 hafta tedavi yeterli olabilmekte ancak çoğu zaman tedavi süresi 6 aya uzayabilmektedir.

#### **2.1.5.8. *Mycobacterium mageritense***

*M. mageritense* ilk olarak 1987 yılında izole edilmiştir. 1997 yılında ise Domenech ve arkadaşları tarafından ayrı bir tür olarak tanımlanmıştır. *M. fortuitum* üçüncü biyovaryant kompleks üyeleri ile fenotipik ve klinik özellikleri çok yakın benzerlik göstermektedir. 2002 yılında insanda hastalık etkeni olarak gösterilmiştir (123).

Çevresel mikobakterilerden biri olan *M. mageritense* özellikle kirli topraklardan izole edilmektedir. İnsan balgamından enfeksiyon belirtisi olmaksızın izole edilebilmektedir (124). Kültür ortamında hem 30°C hem de 35°C'de büyüebilmektedir. 42°C'de ise değişken büyüme göstermektedir (7).

İnsanda çok nadiren enfeksiyona neden olmaktadır. Özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar bildirilmiş parotitis, alt ekstremitte fronkülozu, lenfadenit, endokardit vakaları mevcuttur. Ayrıca pnömoni, sinüzit, protez eklem enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, kateterle ilişkili enfeksiyonlar ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara da neden olabilmektedir (100).

*M. mageritense* enfeksiyonu olan hastalarda tedavi kararı alınmış ise ilaç duyarlılık testi yapılması önerilmektedir. Özellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında lezyon derin ise cerrahi eksizyon tedavide yer almaktadır (2). Ayrıca antibiyotik tedavisi verildikten sonra enfekte lezyonda iyileşme izlenmiyorsa yine eksizyon tedavide düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda *M. mageritense*'nin florokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı olduğu, linezolid, imipenem, amikasin ve sefoksitine duyarlı ya da orta düzeyde duyarlı olduğu, tobramisine orta düzeyde duyarlı ya da dirençli olduğu, klaritromisine ise dirençli olduğu gösterilmiştir. Antibiyotik monoterapisi direnç gelişim riskinden dolayı önerilmemektedir. Özellikle kinolon monoterapisinden kaçınılmalıdır (123). Kombine antibiyotik tedavisinin süresi ise hastalara göre bireyselleştirilerek ortalama 3 ila 12 ay arası değişmektedir.

#### **2.1.5.9. *Mycobacterium peregrinum***

*M. peregrinum* ilk olarak 1962 yılında tanımlanmıştır (125). 1992 yılında *M. fortuitum* üçüncü biyovaryant kompleksine ait bir hızlı üreyen TDM türü olduğu

gösterilmiştir (100). Toprakta, belediye su dağıtım sistemlerinde yaygın olarak bulunan çevresel bir TDM türüdür.

Bildirilmiş az sayıda *M. peregrinum* vakası mevcuttur. *M. peregrinum* insanda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, lokalize selülit, kateter ilişkili bakteriyemi, pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonu gibi tablolara neden olabilmektedir. Çok nadiren yaygın hastalık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalar daha çok immünsupresif hastalardır (126).

*M. peregrinum* enfeksiyonu tespit edilen hastalarda tedavi kararı alındıktan sonra ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. *M. fortuitum* gibi erm genine bağlı indüklenebilir makrolid direnci bu türde bulunmamaktadır (127). Tedavide amikasin, imipenem, sülfonamidler, siprofloksasin, doksisisiklin, minosiklin, klaritromisin ve linezolid kullanılmaktadır. Monoterapiden ziyade en az iki duyarlı ilaç kombinasyonu kullanılması önerilmektedir (2). Tedavi süresi için bir kesinlik bulunmamaktadır. Hastaya göre 6 hafta ile 4 ay arasında değişmekte hatta 12 aya kadar uzayabilmektedir (7). Bazı vakalarda 6 haftadan kısa süren tedavilerle de başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yaygın enfeksiyon durumunda 12 aydan uzun tedavi süreleri bildirilmiştir (126).

#### **2.1.5.10. *Mycobacterium massiliense***

*M. massiliense*, *M. abscessus* kompleksinin bir üyesidir (100). *M. bolletii* ile *M. massiliense* 2004 yılında rpoB gen dizilemesi yöntemi ile *M. abscessus* ile ilişkili ayrı türler olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 16S rRNA alt birim sekanslama analizi, dahili transkripsiyon geni 16S-23S (ITS-1) ve hsp65 geni de tür ayırımında kullanılmaktadır. Taksonomik olarak tek tür olmalarına rağmen alt tür bağlamında ayırım yapılması tedavi planını da etkileyeceği için önemlidir (128).

Tüm TDM türleri gibi *M. massiliense* de çevresel bir mikobakteridir (100). Toprakta, su şebeke sistemlerinde, tıbbi alet ve cihazlarda bulunabilmektedir. Dezenfektanlara karşı dirençli olması ve gelişmiş biyofilm oluşturma kabiliyeti sebebiyle farklı pek çok ortamdan izole edilebilmektedir (7).

*M. massiliense*, *M. abscessus* ile pek çok noktada örtüşmektedir. Ancak yapılan bazı karşılaştırma çalışmalarında farklar ortaya konmuştur. Anlamlı farklılıklardan biri

bronşektazi hastalarında görülmüştür. *M. abscessus* bronşektazi hastalarında *M. massiliense*'ye göre daha sık enfeksiyon etkeni olarak bulunmuştur (129). Ayrıca yapılan çalışmalarda akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, erkek cinsiyet ve 55 yaş ve üzerinde olmak *M. abscessus* ile daha çok ilişkilendirilmiştir (130). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi sonrası enfeksiyonlar ise daha çok *M. massiliense* ile ilişkilendirilmiştir (131). Kistik fibrozis hastalarında yapılan bir çalışmada VKİ düşük olanlarda *M. massiliense* enfeksiyonu daha çok görülmüştür (132). Asıl farklılıklar tedavide gösterilmiştir. *M. abscessus* kompleks üyelerinden *M. abscessus* ve *M. bolletii*'de bulunan erm(41) geni sebebiyle indüklenebilir makrolid direncine sahiptirler. *M. massiliense*'de ise erm(41) geninde bulunan delesyon sayesinde bu gen aktif değildir ve indüklenebilir makrolid direnci bulunmamaktadır (3). Makrolid bazlı tedavilerin *M. massiliense* enfeksiyonlarında daha iyi sonuçlandığı görülmüştür (133). Tigesiklin ve moksifloksasinin dahil olduğu tedaviler kıyaslandığında yine *M. massiliense* tedavisi *M. abscessus*'a kıyasla daha olumlu sonuçlanmıştır (134). İmipenem tedavisinde ise *M. massiliense* nispeten daha dirençli görülmüştür (133). Yapılan çalışmalar özellikle bu türlerin akciğer enfeksiyonları üzerinden yürütülmüştür. Akciğer dışı enfeksiyonlarla ilgili bilgiler yetersizdir (130).

*M. massiliense* insanda kateter ilişkili enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, cerrahi yara enfeksiyonu, diyaliz kateteri ilişkili enfeksiyon gibi tablolara neden olabilmektedir (100). Ayrıca bildirilmiş nadir görülen vakalar da mevcuttur. Akupunktur ilişkili ayak tabanında deri enfeksiyonu (135), kornea ülseri (136) bunlardan bazılarıdır.

*M. massiliense* enfeksiyonu tanısı alan hastalarda tedavi kararı verildikten sonra ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. Tedavi ile ilgili bir standart olmamakla birlikte bildirilen bazı vakalarda klaritromisin monoterapisinden de olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Yine de direnç gelişme riskinden dolayı kombine tedaviler tercih edilmesi önerilmektedir. Tedavi süreleri hastadan hastaya değişmekle beraber en az 6-12 ay arasında verilmektedir. Derin doku enfeksiyonlarında tedavi süresi daha da uzun tutulmaktadır (2).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından alınan 28/01/2022 tarihli, 2012-KAEK-15/2519 sayılı etik kurulu onayı ile çalışmamız başlatıldı (Ek 1).

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup Ocak 2010- Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (eski adıyla Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde) yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucunda hızlı üreyen TDM saptanan hastalar tespit edilmiştir. Saptanan üremelerden mükerrer olanlar çıkarılmıştır. Hastaların bir kısmına tedavi başlanmıştır. Tedavi başlanan hastalar ayrıntılı incelenmiştir.

Hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına hastanemiz arşivinde bulunan hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar veri sisteminden ulaşılmıştır. Hasta dosyalarından ya da bilgisayar veri sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların özgeçmiş bilgileri ve sosyodemografik özellikleri; yaş, cinsiyet, meslek, doğum yeri, yaşadığı yer, sigara kullanımı, alkol kullanımı, tıbbi bilgileri; anti-TNF tedavisi alıp almadığı, ek hastalıkları, geçirilmiş TB öyküsü olup olmadığı, tanı anında TB tedavisi alıp almadığı, geçirilmiş TDM öyküsü olup olmadığı hasta dosyalarından ve hastane veri sisteminden edinilen bilgiler sayesinde incelenmiştir.

Hastaların daha önce akciğer cerrahisi geçirip geçirmediği, TDM akciğer hastalığı tedavisinde cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda komplikasyon gelişip gelişmediği incelenmiştir.

Hastaların radyolojik bulguları, akciğer grafisi ve BT çekilip çekilmediği, hastaların radyolojik sınıflandırmalardan hangisine dahil olduğu, akciğer grafisi çekilen hastalarda kaç zon tutulduğu değerlendirilmiştir.

Hastaların solunum yolu örneklerinden ARB, kültür, tür, ilaç duyarlılık testi değerlendirilmiştir. Hastalardan elde edilen solunum yolu örneklerine NaCl/NaOH ile teksif işlemi yapıldıktan sonra hem katı hem de sıvı besiyerine ekim yapılmıştır.

Mikroskopik değerlendirme için alınan solunum yolu örneklerine aside dirençli boyama EZN yöntemi ile yapılmıştır. Üreme saptanan kültürlerle TB ve TDM ayrımı yapabilmek için mikobakteri ayrımı kart testi kullanılmıştır (MPT64). Kart testi negatif saptanan kültürlerde TDM tür tayini yapılabilmesi için “line prob assay” yöntemi uygulanmıştır.

Hastaların klinik özellikleri kapsamında; saptanan her tür için ilaç duyarlılık testi sonuçları, başlanan tedavi rejimleri, ilaç yan etkileri, kesilen ilaçlar ve nedenleri, verilen tedavi süresi, tedaviye ara verme süreleri, hastaların kontrol sıklığı, tedavi başarısı değerlendirilmiştir. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında hızlı üreyen TDM türleri için ilaç duyarlılık testleri sensititre RAPMYCO (Thermo Scientific™) mikrotüp dilüsyon yöntemi ile yapılmaktadır.

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 rehberine göre tedavi başarısından bahsetmek için kültür negatif olduktan sonra 12 ay daha tedavi verilmesi önerilmektedir. En az 6 aylık tedaviye rağmen kültür konversiyonu sağlanamamışsa tedavi başarısız kabul edilmektedir. Konversiyon, peş peşe 3 ardışık örneğin kültür sonucunun negatif olması, nüks ise kültür konversiyonu sağlanmış ve tedavisi tamamlanmış olan hastanın tedavi sonrası yapılan kültürlerde 2 kez TDM üremesi saptanması olarak tanımlanmıştır (2, 3).

Ölüm, TDM saptanan ve tedavi verilen hastanın tedavi süresince herhangi bir sebepten vefat etmesi olarak kabul edilmiştir. Takip dışı kalanlar, tedavi başlanan ancak kontrollerine gelmeyen hastalar olarak kabul edilmiştir. Tedavisi devam eden, TDM saptanıp tedavi başlanan ve tedavisi süren hastaları ifade etmektedir. Tedaviye ara verme, hastaların tedavilerinde kullandıkları ilaçları herhangi bir sebeple kullanmayı bırakmaları ve sonra tekrar tedaviye dönmeleri olarak tanımlanmıştır.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Veriler IBM SPSS Statistics 28.0.1.0 istatistik paket programına dahil edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma minimum, maksimum değerler, kategorik değişkenler için sayılar ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin tedavi başarısına etkisini incelemek amacıyla Ki-kare analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin 2 grup içeren nominal

değişkenlerle ilişkisinde Mann-Withney U, normal dağılım gösteren parametrelerin nominal değişkenlerle ilişkisinde ise bağımsız t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri kullanıldı ve  $p < 0,05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Ocak 2010- Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tüberküloz laboratuvarında 304 hastanın solunum yolu örneklerinde hızlı üreyen TDM saptanmıştır. Bu örneklerin 10 tanesinin mükerrer olduğu tespit edilmiştir. TDM saptanan 294 hasta vardır. 11 hastanın bilgisine ulaşılamamıştır. 283 hasta ile çalışma yürütülmüştür. Hastaların %22,26'sı (n=63) tedavi almış, %77,74'ü (n=220) tedavi almamıştır. Hastaların %39,22'si (n=111) kadın, %60,78'i (n=172) erkekti. Tedavi alan hastaların ortalama yaşı ve standart sapma= 55,29±18,97 (minimum 21, maksimum 98) olarak hesaplandı. Hastaların %79,36'sının (n=50) ilaç direnci bulunmaktadır. İlaç duyarlılık testi 63 hastanın tümünde yapılmıştır. İlaç direnci bulunan 50 hastanın dağılımı ise; %2'sinin (n=1) Klaritromisin, %24'ünün (n=12) Kinolon ve %74'ünün (n=37) diğer olarak gözlemlenmiştir. Hastalarda İDT, %93,55'inde (n=58) İDT sonucu AGHH'de, %4,84'ünde (n=3) Refik Saydam Hıfzıssıhha Referans Laboratuvarında ve %1,61'inde (n=1) diğer laboratuvarlarda yapılmıştır. Amikasin direnci bulunan hasta bulunmamaktadır. Hastaların cinsiyet, doğduğu ülke, yaşadığı il ve meslek bilgileri Tablo 6'dadır.

**Tablo 6.** Hastaların sosyodemografik özellikleri

		Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet (n=283)</b>	Kadın	111	39,22
	Erkek	172	60,78
<b>Doğduğu ülke (n=63)</b>	Türkiye	58	92,06
	Suriye	2	3,17
	Moldova	1	1,59
	Bulgaristan	1	1,59
	Endonezya	1	1,59
<b>Yaşadığı il (n=63)</b>	Ankara	25	39,68
	Kastamonu	4	6,35
	Adana	3	4,76
	Antalya	2	3,18
	Çorum	2	3,18
	Kayseri	2	3,18
	Diğer	25	39,68
<b>Meslek (n=63)</b>	İşçi	17	26,98
	Ev hanımı	16	25,40
	Esnaf	8	12,70
	Memur	6	9,53
	Şoför	5	7,94
	Çalışmıyor	5	7,94
	Akademisyen/bankacı/Öğretmen	2	3,17
	Çiftçi/manav/pazarcı	2	3,17
	Asker	2	3,17

#### **4.2. HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ**

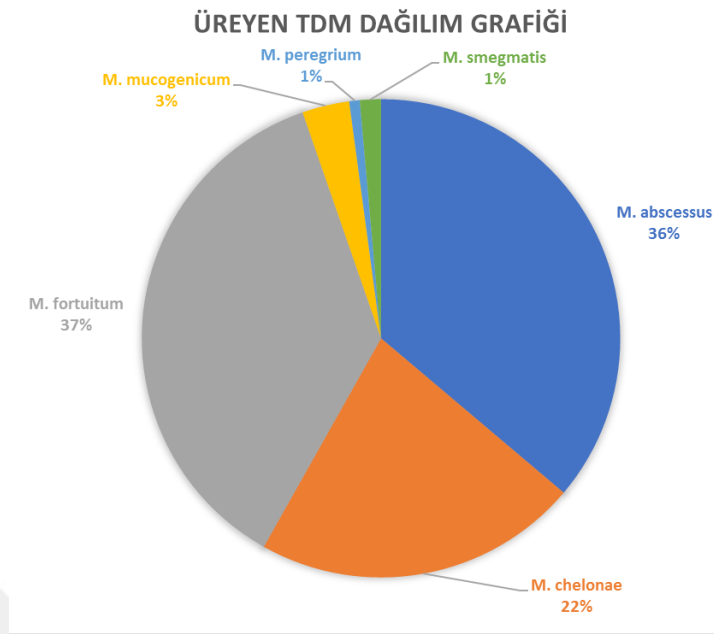
Hastaların sigara, alkol ve diğer özgeçmiş bilgileri Tablo 7’de gösterilmiştir. Hastalarda ek hastalıklardan en çok KOAH, KAH ve bronşektazi görülmüştür. 13 hastada ek hastalık bulunmamaktadır.

**Tablo 7.** Hastaların özgeçmiş bilgileri

		Sayı	Yüzde
<b>Sigara (n=63)</b>	İçmemiş	25	39,68
	Bırakmış	24	38,10
	Aktif İçiyor	14	22,22
<b>Alkol (n=63)</b>	İçmiyor	62	98,41
	İçiyor	1	1,59
<b>Anti-TNF kullanımı (n=63)</b>	Yok	62	98,41
	Var	1	1,59
<b>TB olgusu ile temas (n=63)</b>	Bilinmiyor	9	14,29
	Yok	49	77,78
	Var	5	7,93
<b>Eş zamanlı TB hastalığı (n=63)</b>	Yok	50	79,37
	Var	13	20,63
<b>Geçirilmiş TB öyküsü (n=63)</b>	Yok	45	71,43
	Var	18	28,57
<b>Geçirilmiş TDM öyküsü (n=63)</b>	Yok	61	96,83
	Var, tedavi almış	2	3,17
<b>Geçirilmiş akciğer cerrahi öyküsü (n=63)</b>	Bilinmiyor	1	1,59
	Yok	60	95,23
	Var	2	3,18
<b>Ek hastalıklar (n=50)</b> <b>(13 hastada ek hastalık bulunmamaktadır.)</b>	KOAH	9	18
	KAH	7	14
	Bronşektazi	4	8
	Astım	3	6
	HT	3	6
	RA	3	6
	Helicobakter pylori	3	6
	Akciğer CA	3	6
	İşitme kaybı	2	4
	BPH	2	4
	DVT	2	4
	Ritim Bozukluğu	2	4
	Plevral sıvı	1	2
	FMF	1	2
	KKY	1	2
	Timus CA	1	2
	Behçet	1	2
	Alzheimer	1	2
	KBH	1	2

### 4.3. HASTALARIN RADYOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK BULGULARI

Hastaların %93,65'inden (n=59) balgam örneği, %4,76'sında (n=3) bronş lavajı ve %1,59'undan (n=1) idrar örneği alınmıştır. Tedavi alan hastaların ARB sonuçlarına bakıldığında hastaların %44,44'ünün (n=28) "negatif", %23,80'inin (n=15) "1 pozitif", %14,28'sinin (n=9) "2 pozitif", %11,11'inin (n=7) "3 pozitif ve %6,34'ünün (n=4) "4 pozitif" olarak izlendi. Kültür incelemesinde hastaların %98,41'inin (n=62) pozitif, %1,58'inin (n=1) negatif olarak saptandı. Kontamine kültür saptanmamıştır. Hastaların %88,88'ine (n=56) moleküler test yapılmıştır. %11,11'ine (n=7) moleküler test yapılmamıştır. 56 hastanın %87,5'nin (n=49) negatif ve %12,5'inin (n=7) pozitif olarak dağılım göstermiştir. Hastaların %87,30'una (n=55) Toraks BT çekilmiştir. Hastaların radyolojik bulgularının dağılımı %14,29'unda (n=9) radyolojik bulgu görülmezken, %7,93'ünde (n=5) kaviter, %38,1'inde (n=24) nodüler/bronşektazik, %12,7'sinde kaviter ve nodüler/bronşektazik ve %26,98'inde (n=17) ise diğer bulgular (buzlu cam opasitesi/interstisyel bulgular/infiltrasyon/fibrotik değişiklikler) izlenmiştir. Şekil 1'de bakterilerin tür dağılımı görülmektedir. Tablo 8'de radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular izlenmektedir. TDM türleri ayrı ayrı incelendiğinde en fazla saptanan tür *M. fortuitum* ve en fazla tedavi alan tür olarak *M. abscessus* olarak karşımıza çıkmaktadır. Üreyen TDM türleri ayrı ayrı incelendiğinde hastaların %36,52'sinde (n=103) *M. fortuitum* üremesi saptanmış ve en fazla üreyen mikobakteri türü olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla %36,17 (n=102) ile *M. abscessus*, %21,99 (n=62) ile *M. chelonae*, %3,19 (n=9) *M. mucogenicum*, %1,42 (n=4) *M. smegmatis* ve %0,71 (n=2) ile *M. peregrinum* mikobakteri türleri izlemiştir (Tablo 9).



**Şekil 1.** TDM türlerinin dağılımı

**Tablo 8.** Hastaların mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları

		sayı	yüzde
Tanı için alınan örnek türü (n=63)	Balgam	59	93,65
	Bronş Lavajı	3	4,76
	İdrar	1	1,59
ARB sonucu (n=63)	Negatif	28	44,44
	+1 pozitif	15	23,80
	+2 pozitif	9	14,28
	+3 pozitif	7	11,11
	+4 pozitif	4	6,34
Kültür sonucu (n=63)	Negatif	1	1,58
	Pozitif	61	98,41
	Kontamine	0	0
Tanda moleküler test (Xpert MTB/RIF) (n=63)	Negatif	49	77,77
	Pozitif	7	11,11
	Bakılmamış	7	11,11
Tedavi kararı öncesi kültür pozitifliği sayısı (n=63)	1	2	3,17
	2	22	34,92
	3	7	11,11
	4	7	11,11
	5	7	11,11
	6	7	11,11
	7	3	4,76
	8	4	6,35
	9	3	4,76
	15	1	1,60
	Toraks BT (n=63)	Çekilmiş	55
Çekilmemiş		8	12,70

**Tablo 8.** Hastaların mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları(devam)

		sayı	yüzde
Radyolojik bulgular (n=63)	Kaviteli	13	20,63
	Kavitesiz	50	79,37
Akciğer filmi (n=63)	Arka-ön	10	15,87
	Arka-ön ve yan	53	84,13
BT'ye göre radyolojik sınıflama (n=63)	Görüntü Yok	9	14,29
	Kaviteli	5	7,93
	Nodüler/bronşektazik	24	38,1
	Kaviteli ve nodüler/bronşektazik	8	12,7
	Diğer (buzlu cam opasitesi/interstisiyel bulgular/infiltrasyon/fibrotik değişiklikler)	17	26,98

**Tablo 9.** TDM türüne göre tedavi verilme oranları

Üreyen TDM türü (n=283)	Tedavi alanlar	Tedavi almayanlar	Toplam
<i>M. abscessus</i>	41 (65,08)	62 (28,18)	103
<i>M. chelonae</i>	12 (19,05)	50 (22,72)	62
<i>M. fortuitum</i>	9 (14,29)	94 (42,72)	103
<i>M. mucogenicum</i>	1 (1,59)	8 (3,63)	9
<i>M. peregrium</i>	0 (0)	2 (0,90)	2
<i>M. smegmatis</i>	0 (0)	4 (1,81)	4

#### 4.4. HASTALARIN KLİNİK BULGULARI

Hastaların klinik bulgularına ait bilgiler Tablo 10'da verilmiştir. Hastaların sürekli değişkenlerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla; En uzun semptom süresi ortalaması (ay) (4,68±5,26), vücut ağırlığı (59,83±13,67), boy (cm) (164,39±9,74), VKİ (kg/m<sup>2</sup>) (21,13±4,23), ilk yatış süresi (gün) (32,06±36,34), TDM saptanma tarihi ile tedavi başlangıç süresi arasında geçen süre (ay) (4,22±3,85), toplam tedavi süresi (ay) (8,05±5,34), kültür negatifleştikten sonra verilen tedavi süresi (ay) (2,1±2,34) ve son kontrol tarihi ile tedavi bitiş tarihi arasındaki süre (ay) (16,39±17,22) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 10.** Hastaların klinik bulguları

n=63	Ort.±S.S.	Minimum- Maksimum
<b>En uzun semptom süresi ortalaması (ay)</b>	4,68±5,26	1-24
<b>Vücut ağırlığı</b>	59,83±13,67	31-93
<b>Boy (cm)</b>	164,39±9,74	146-183
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,13±4,23	14,54-29,55
<b>İlk yatış süresi (gün)</b>	32,06±36,34	0-180
<b>TDM saptanma tarihi ile tedavi başlangıç süresi arasında geçen süre (ay)</b>	4,22±3,85	0,03-18,97
<b>Toplam tedavi süresi (ay)</b>	8,05±5,34	1-18
<b>Kültür negatifleştikten sonra verilen tedavi süresi (ay) (n=38)</b>	8,72±3,47	6-13
<b>Tedavi bitiş tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre (ay)</b>	16,39±17,22	0-72
<b>Kültür negatifleşme süresi (ay) (n=38)</b>	2,23±2,56	0-12
<b>Kültür negatifleşme süresi (ay) (n=63)</b>	2,10±2,34	0-12

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma

#### 4.5. TEDAVİ ALMAYAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Tedavi verilmeyen 220 hasta vardı. Bu hastaların %98,18'inden (n=216) balgam örneği, %0,90'ından (n=2) bronş lavajı, %0,45'inden (n=1) plevra sıvısı ve %0,45'inden (n=1) idrar örneği alınmıştır. Tedavi almayan hastaların %90,45'inin (n=199) mikroskopi sonucu negatif saptanmıştır. Hastaların %13,18'inde (n=29) kültür sonucu kontamine olarak, %85,45'inde (n=188) pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi almayan hastaların %45,45'inin moleküler testi negatif iken %3,63'ünün moleküler testi pozitif olarak saptanmıştır. Tedavi almayan hastalarda mikrobiyolojik bulgular Tablo 11'de gösterilmiştir. Tedavi almayanlarda türe göre cinsiyet dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

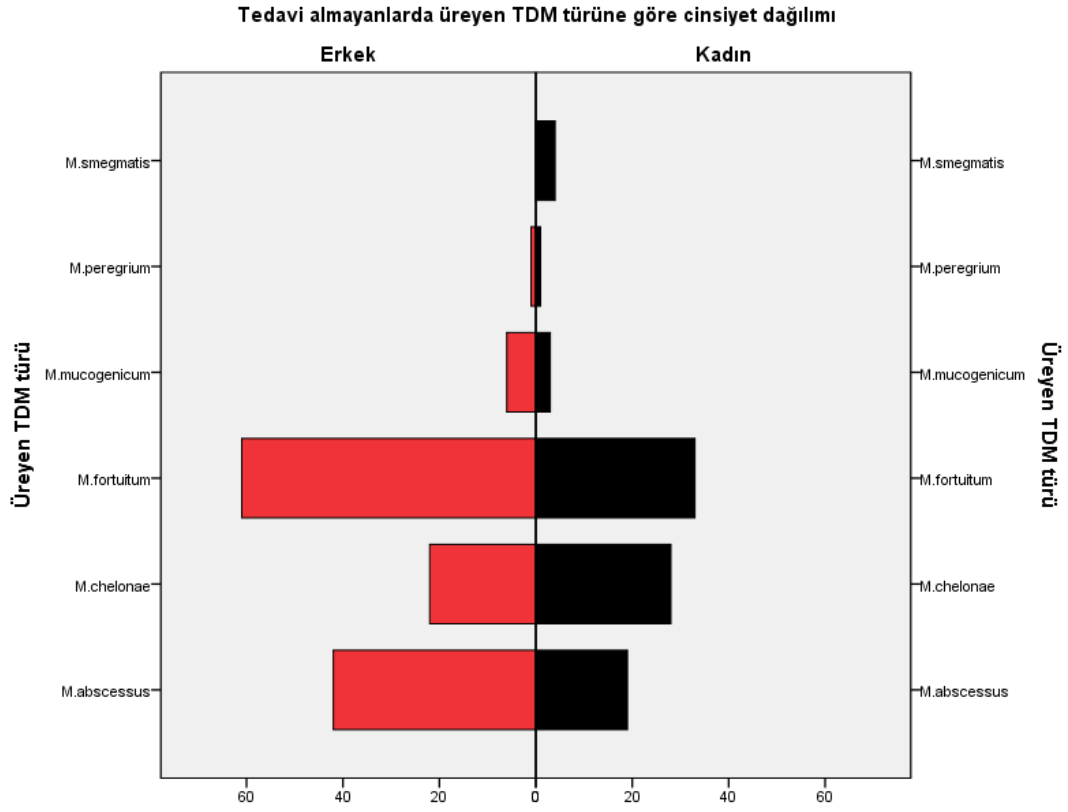
Hastaların %61,19'unda (n=134) balgamda bir kez üreme saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 11.** Tedavi almayanlarda mikrobiyolojik bulgular

		<b>sayı</b>	<b>yüzde</b>
<b>Alınan örnek türü (n=220)</b>	Balgam	216	98,18
	Bronş lavajı	2	0,90
	Plevra Sıvısı	1	0,45
	İdrar	1	0,45
<b>ARB sonucu (n=220)</b>	Negatif	199	90,45
	+1 pozitif	11	5,00
	+2 pozitif	5	2,27
	+3 pozitif	2	0,90
	+4 pozitif	3	1,36
<b>Kültür sonucu (n=220)</b>	Negatif	3	1,36
	Pozitif	188	85,45
	Kontamine	29	13,18
<b>Moleküler test (Xpert MTB/RIF) (n=220)</b>	Bakılmamış	112	50,90
	Negatif	100	45,45
	Pozitif	8	3,63

**Tablo 12.** Tedavi almayanlarda türlere göre kültürde üreme sayısı

<b>Üreyen TDM türü</b>	<b>Kültürde üreme sayısı</b>								
	<b>1 kez</b>	<b>2 kez</b>	<b>3 kez</b>	<b>4 kez</b>	<b>5 kez</b>	<b>6 kez</b>	<b>7 kez</b>	<b>9 kez</b>	<b>14 kez</b>
<i>M. abscessus</i> (n=62)	24	15	8	6	2	2	2	2	1
<i>M. chelonae</i> (n=50)	35	14	0	1	0	0	0	0	0
<i>M. fortuitum</i> (n=94)	66	19	4	4	1	0	0	0	0
<i>M. mucogenicum</i> (n=8)	5	2	1	0	0	0	0	0	0
<i>M. peregrinum</i> (n=2)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. smegmatis</i> (n=4)	4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Toplam (n=220)</b>	135 (61,36)	51 (23,18)	13 (5,90)	11 (5,00)	3 (1,36)	2 (0,90)	2 (0,90)	2 (0,90)	1 (0,45)

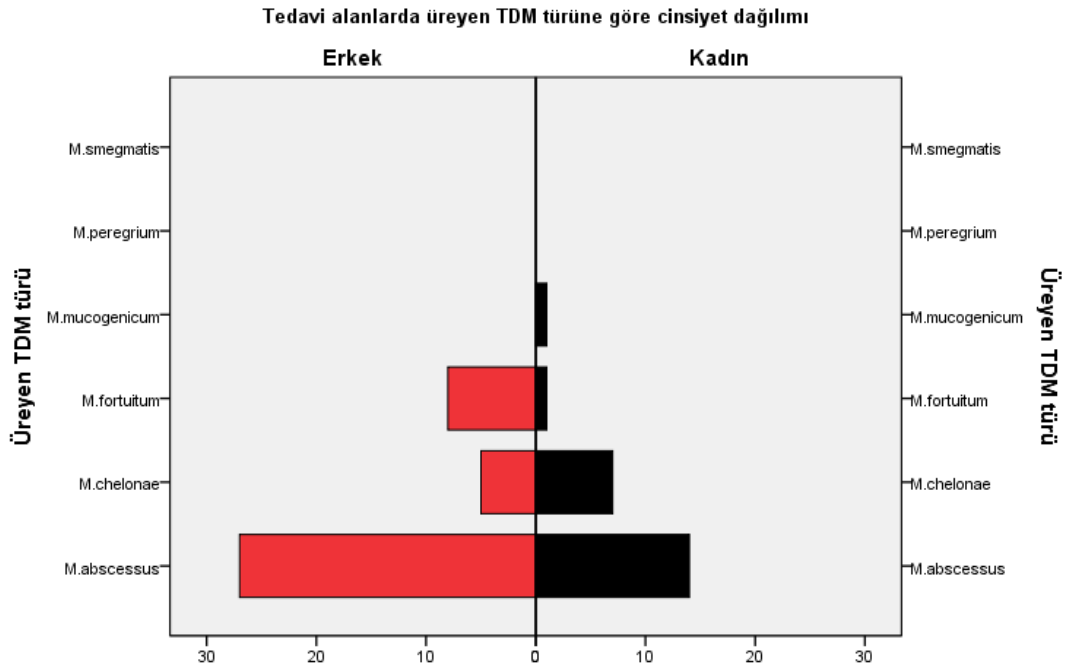


**Şekil 2.** Tedavi almayan hastalarda TDM türüne göre cinsiyet dağılımı

#### **4.6. TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Tedavi başlanan hastalar genel olarak incelendiğinde, hastaların %65,08'inden (n=41) *M. abscessus* izole edilmiştir. Bunu sırasıyla %19,05 (n=12) ile *M. chelonae*, %14,29 (n=9) ile *M. fortuitum* ve %1,58 (n=1) ile *M. mucogenicum* takip etmiştir. Hastaların %60,32'sinin (n=38) tedavisi başarılı sonuçlanmıştır. Hastaların %30,16 (n=19) ise takip dışı kalmıştır. Hastaların %1,59'unda (n=1) nüks saptanmıştır. Nüks saptanan hastanın kültür konversiyonu 5 ayda olmuştur. Hastaya 18 ay tedavi verilmiştir. Tedavisi başarı ile sonuçlanan hastanın takibinde 72 ay sonra kültürde TDM ürediği tespit edilmiştir. Hastaların %77,78'i (n=49) tedavilerine ara vermeden devam etmişlerdir. %3,17'si (n=2) 2 ay ve üzerinde tedaviye ara vermişlerdir (Tablo 14). Hastaların %1,59'unda (n=1) tedavi amacıyla cerrahi işlem uygulanmıştır. Hastalardan birine sol alt lobektomi işlemi uygulanmıştır. İşlem sonrasında komplikasyon görülmemiştir. Hastanın tedavisi başarı ile sonuçlanmıştır. Hastaların tamamına ilaç direnci testi yapılmıştır. Bunların %79,36'sının (n=50) ilaç direnci

bulunmaktadır. Direnç bulunan ilaçların dağılımı; %2'si (n=1) Klaritromisin, %24'ü (n=12) Kinolon ve %74'ü (n=37) diğer ilaçlar olarak gözlemlenmiştir. Yapılan testlerin %93,55'i (n=58) AGHH laboratuvarında, %4,84'ü (n=3) Refik Saydam Hıfzıssıhha Referans Laboratuvarında ve %1,61'i (n=1) diğer laboratuvarlarda yapılmıştır (Tablo 15). Tedavi alanlarda türe göre cinsiyet dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Tedavi alan hastaların türe göre tedavi dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Tedavi alan hastalarda TDM türüne göre cinsiyet dağılımı

Hastaların tedavi durumlarına ilişkin bilgiler Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13.** Hastaların tedavi durumunun dağılımı

n=283		Sayı	Yüzde
<b>Tedavi durumu (n=283)</b>	Tedavi başarılı	38	13,42
	Diğer (ölüm, başarısız, bilinmiyor)	6	2,12
	Takip dışı kalan	19	6,71
	Tedavi almayan	220	77,73

**Tablo 14.** Tedavi başlanan hastalarda tedavinin seyri

		Sayı	Yüzde
<b>Tedavi sonucu (n=63)</b>	Başarılı	38	60,32
	Başarısız	3	4,76
	Takip dışı kalan	19	30,16
	Ölüm	2	3,17
	Tedavi devam eden	1	1,59
<b>Nüks durumu (n=38)</b>	Var	1	2,63
	Yok	37	97,36
<b>Tedavi süresince tedaviye ara verme (n=63)</b>	Hiç ara vermemiş	49	77,78
	2 aydan daha kısa süreli ara vermiş	1	1,59
	2 aydan uzun süreli ara vermiş	2	3,17
	Bilinmiyor	11	17,46

**Tablo 15.** Tedavi başlanan hastalarda ilaç direnci özellikleri

<b>İlaç direnci (n=63)</b>	Yok	13	20,63
	Var	50	79,36
<b>Direnci olan ilaç</b>	Klaritromisin	1	2,0
	Amikasin	0	0,0
	Kinolon	12	24,0
	Diğer	37	74,0
<b>İlaç direnci yapılan laboratuvar</b>	AGHH	58	93,55
	Referans Laboratuvar	3	4,84
	Diğer Laboratuvar	1	1,61

**Tablo 16.** Tedavi başlanan hastalarda TDM türüne göre tedavi durumu

<b>Üreyen TDM türü</b>	<b>Tedavi sonucu</b>		
	<b>Başarılı</b>	<b>Takip dışı kalan</b>	<b>Diğer (ölüm, başarısız, bilinmiyor)</b>
<i>M. abscessus</i> (n=41)	24 (58,54)	13 (31,70)	4 (9,75)
<i>M. chelonae</i> (n=12)	9 (75)	1 (8,33)	2 (16,66)
<i>M. fortuitum</i> (n=9)	5 (55,56)	4 (44,44)	0 (0)
<i>M. mucogenicum</i> (n=1)	0 (0)	1 (100)	0 (0)

Hastaların %61,9'unda (n=39) en az 1 ilaç kesilmiştir. 10 hastada en az 2, 5 hastada en az 3 ve 3 hastada ise 4 ilacın kesilmesi gerekmiştir. Tedavide en fazla kesilen ilaç amikasin (n=32) olmuştur. Bunu linezolid (n=8), klaritromisin (n=7), TMP-SMX (n=4), doksisiklin (n=3) ve moksifloksasin (n=3) izlemiştir. Kesilen ilaçlar ve kesilme nedenleri ayrıntılı olarak Tablo 17'de belirtilmiştir.

**Tablo 17.** Kesilen ilaçlar ve nedenleri

Kesilen ilacın adı	Kesilen hasta sayısı	Kesilme nedeni: sayı (yüzde)	Kesildiği ay (Ort.±S.S.)
Amikasin	32	İdameye geçiş: 25 (78,13)	3,53±2,84
		İşitme kaybı: 5 (15,63)	
		Hepatotoksisite: 1 (3,12)	
		Tedavi Uyumsuzluğu: 1 (3,12)	
Linezolid	8	Hepatotoksisite: 1 (12,50)	4,15±3,29
		Anemi: 2 (25,00)	
		Alerji: 2 (25,00)	
		Tedavi Uyumsuzluğu: 3 (37,50)	
Doksisisiklin	3	Alerji: 1 (33,33)	0,27±0,12
		Tedavi Uyumsuzluğu: 1 (33,33)	
		İlaç direnci gelişmesi: 1 (33,33)	
Klaritromisin	7	Hepatotoksisite: 3 (42,86)	0,87±0,8
		Tedavi Uyumsuzluğu: 4 (57,14)	
TMP-SMX	4	Hepatotoksisite: 1 (25)	5,31±6,18
		Tedavi Uyumsuzluğu: 3 (75)	
Moksifloksasin	3	Hepatotoksisite: 1 (33,33)	0,57±0,57
		Tedavi Uyumsuzluğu: 2 (66,67)	

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma

Tedavi alan grupta tedavi başarısını etkileyen faktörler incelendiğinde tedavisi başarılı tamamlanan hasta grubunun ortalama yaşı 50,03±16,17 olarak bulunmuştur. Tedavi sonucu “diğer” olarak tanımlanan (takip dışı kalmak, ölüm, bilinmeyen, başarısız) grupta ise ortalama yaş 63,28±20,41 olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006).

Tedavi alan grupta tedavi başarısını etkileyen faktörler incelendiğinde tedavisi başarılı tamamlanan hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı 63,94±14,2 olarak bulunmuştur. Tedavi sonucu “diğer” olarak tanımlanan (takip dışı kalmak, ölüm, bilinmeyen, başarısız) grupta ise ortalama vücut ağırlığı 53,38±10,04 olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005).

Cinsiyet, yaş, ek hastalıklar, önceki TB öyküsü, önceki TDM öyküsü ile tedavi başarısı arasında belirgin bir ilişki gösterilmemiştir. Tablo 18’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Tedavi alan tüm hastalarda tedavi başarısını etkileyen faktörler

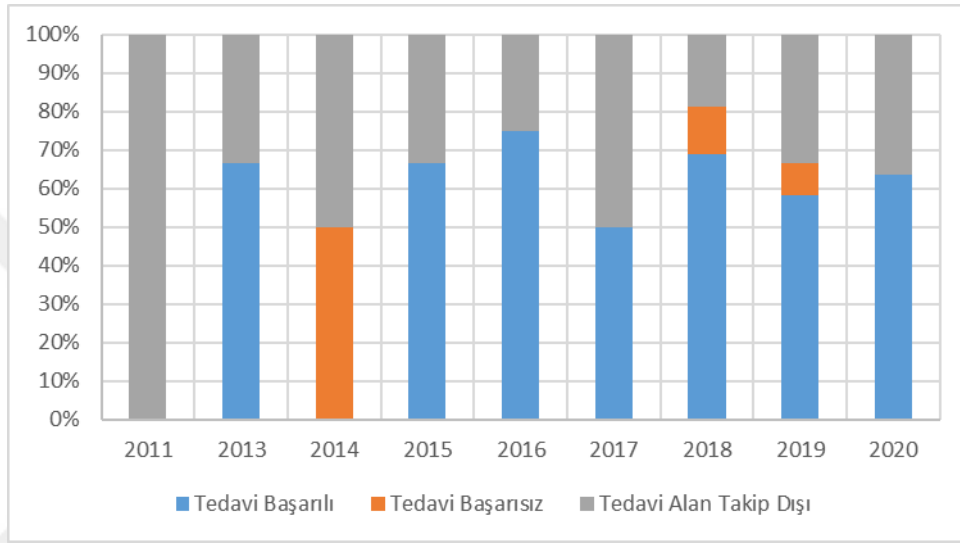
		Tedavi sonucu		t		p	
		Diğer (n=25)	Başarılı (n=38)				
		Ort.±S.S.	Ort.±S.S.				
Yaş(Ort.±SS)		63,28±20,41	50,03±16,17	2,866	0,006		
Vücut ağırlığı(Ort.±SS)		53,38±10,04	63,94±14,2	-2,964	0,005		
VKİ		19,73±3,46	21,75±4,49	-1,056	0,303		
		n (%)	n (%)	x <sup>2</sup>	p		
Cinsiyet	Kadın	10 (43,48)	13 (56,52)	0,218	0,641		
	Erkek	15 (37,5)	25 (62,5)				
Sigara öyküsü	İçmemiş	10 (40)	15 (60)	0,133	0,936		
	Bırakmış	10 (41,67)	14 (58,33)				
	Aktif içici	5 (35,71)	9 (64,29)				
Alkol kullanımı	Kullanmıyor	25 (40,32)	37 (59,68)	0,669*	1,000		
	Kullanıyor	0 (0)	1 (100)				
Geçirilmiş TB hastalık öyküsü	Yok	18 (40)	27 (60)	0,007	0,935		
	Var	7 (38,89)	11 (61,11)				
Önceki TDM öyküsü	Yok	24 (39,34)	37 (60,66)	0,092	0,762		
	Var, tedavi almış	1 (50)	1 (50)				
Akeiğer grafisinde tutulan zon sayısı	<3	5 (26,32)	14 (73,68)	2,031	0,154		
	≥3	20 (45,45)	24 (54,55)				
BT bulguları	Görüntü Yok	5 (55,56)	4 (44,44)	2,497**	0,684		
	Kaviteli	3 (60)	2 (40)				
	Nodüler/bronşektazik	8 (33,33)	16 (66,67)				
	Kaviteli ve nodüler/bronşektazik	3 (37,5)	5 (62,5)				
	Diğer	6 (35,29)	11 (64,71)				
DM	Yok	23 (38,98)	36 (61,02)	0,190*	1,000		
	Var	2 (50)	2 (50)				
Silikozis	Yok	25 (40,32)	37 (59,68)	0,669*	1,000		
	Var	0 (0)	1 (100)				
GÖRH	Yok	23 (43,4)	30 (56,6)	1,924	0,165		
	Var	2 (20)	8 (80)				
KOA/ Bronşektazi/ Astım	Yok	17 (36,17)	30 (63,83)	0,954	0,329		
	Var	8 (50,00)	8 (50,00)				
Tedaviye ara verme süresi	<2 ay	13 (26,0)	37 (74,0)	0,563*	1,000		
	≥ 2ay	1 (50,0)	1 (50,0)				

\*: Ki-Kare testi, \*\*: Fisher's Exact test, t: Bağımsız örneklem t-testi, p: anlamlılık (<0,05)

Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma

Tedavi alan hastalar tedavi aldıkları yıllara ve tedavi sonucuna göre incelendiklerinde 2011 yılında 1 hastaya tedavi başlanmıştır. Bu hastanın tedavisi 18 ay sürmüş olup 2012 yılında başarı ile tamamlanmıştır. 2013 yılında 3 hastaya tedavi başlanmış olup bu hastaların %66,67'si (n=2) başarılı sonuçlanmıştır. 2014 yılında 2 hastaya tedavi başlanmıştır. Hastaların tedavileri başarısız ve takip dışı kalan şeklinde sonuçlanmıştır. 2015 yılında 6 hastaya tedavi başlanmıştır. Hastaların %66,67'sinde (n=4) tedavi başarılı olmuştur. 2016 yılında 8 hastaya tedavi başlanmıştır. Bu hastaların %75,0'ında (n=6) tedavi başarılı sonuçlanmıştır. 2017 yılında 4 hastaya

tedavi başlanmıştır. Hastaların %50'sinde (n=2) tedavi başarı ile tamamlanmıştır. 2018 yılında 16 hastaya tedavi başlanmıştır. Hastaların %68,75'inde (n=11) tedavi başarılı olmuştur. 2019 yılında 12 hastaya tedavi başlanmıştır. Bu hastaların %58,33'ünün (n=7) tedavisi başarı ile tamamlanmıştır. 2020 yılında 11 hastaya tedavi başlanmıştır. Hastaların %63,63'ünde (n=7) tedavi başarılı olmuştur. Takip dışı kalan hasta sayısı en yüksek oranda 2011 yılında görülmüştür. Hastaların %100'ü (n=1) takip dışı kalmıştır. Şekil 4'te yıllara göre tedavi sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 4. Yıllara göre tedavi sonuçları

#### 4.6.1. *M. abscessus*

*M. abscessus* saptanan 103 hastanın 41'i tedavi almıştır. *M. abscessus* alt türlerinin ayrımı hastanemiz laboratuvarında yapılmamaktadır. Ayrıca makrolid direnci de çalışılmamaktadır. Bu nedenle bu incelemeler yapılamamıştır.

Tedavi başlanan *M. abscessus* hastalarının %58,54'ünün (n=24) tedavisi başarı ile sonuçlanmış, %31,70'i (n=13) takip dışı kalmıştır. Hastaların %82,93'ünün (n=34) ilaç direnci bulunmaktadır. Hastaların %94,12'si (n=32) tedavisine ara vermeden devam etmiştir.

Tedavi alan hastalardan *M. abscessus* grubunda tedavi başarısını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde tedavisi başarılı sonuçlanan olguların ortalama yaşı  $49,46 \pm 16,25$  olarak, tedavisi "diğer" olarak sonuçlanan (takip dışı kalmak, ölüm, bilinmeyen, başarısız) olguların ortalama yaşı  $63,53 \pm 17,18$  olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,011$ ).

Tedavisi başarılı sonuçlanan olguların ortalama vücut ağırlığı 60,91±13,58 olarak, tedavisi "diğer" olarak sonuçlanan (takip dışı kalmak, ölüm, bilinmeyen, başarısız) olguların ortalama vücut ağırlığı 52,27±11,51 olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,050).

Diğer parametrelerle tedavi başarısı arasında anlamlı bir ilişki ve fark bulunmamıştır. *M. abscessus* tedavisi alan hastaların tedavi başarısını etkileyen faktörler Tablo 19'da detaylı gösterilmiştir.

**Tablo 19.** *M. abscessus* grubunda Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler

		Tedavi sonucu					
		Diğer (n=17)	Başarılı (n=24)			t	p
		Ort.±S.S.	Ort.±S.S.				
<b>Yaş(Ort.±SS)</b>		63,53±17,18	49,46±16,25	<b>2,668</b>	<b>0,011</b>		
<b>Vücut ağırlığı(Ort.±SS)</b>		52,27±11,51	60,91±13,58	<b>-2,020</b>	<b>0,050</b>		
<b>VKİ</b>		19,33±3,61	20,66±4,00	-0,692	0,498		
		sayı (yüzde)	sayı (yüzde)	X <sup>2</sup>	p		
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	7 (50)	7 (50)	0,638*	0,424		
	Erkek	10 (37,04)	17 (62,96)				
<b>Sigara öyküsü</b>	İçmemiş	6 (42,86)	8 (57,14)	0,722*	0,680		
	Bırakmış	8 (47,06)	9 (52,94)				
	Aktif içici	3 (30)	7 (70)				
<b>Alkol kullanımı</b>	Kullanmıyor	17 (42,5)	23 (57,5)	0,726**	1,000		
	Kullanıyor	0 (0)	1 (100)				
<b>Geçirilmiş TB hastalık öyküsü</b>	Yok	13 (44,83)	16 (55,17)	0,462*	0,497		
	Var	4 (33,33)	8 (66,67)				
<b>Önceki TDM öyküsü</b>	Yok	17 (42,5)	23 (57,5)	0,726*	1,000		
	Var, tedavi almış	0 (0)	1 (100)				
<b>Akciğer grafisinde tutulan zon sayısı</b>	<3	4 (30,77)	9 (69,23)	0,897*	0,344		
	≥3	13 (46,43)	15 (53,57)				
<b>Radyolojik bulgular</b>	Görüntü Yok	4 (57,14)	3 (42,86)	1,750**	0,878		
	Kaviteli	1 (50)	1 (50)				
	Nodüler/bronşektazik	7 (36,84)	12 (63,16)				
	Kaviteli ve nodüler/bronşektazik	1 (25)	3 (75)				
	Diğer	4 (44,44)	5 (55,56)				
<b>DM</b>	Yok	15 (38,46)	24 (61,54)	2,968**	0,166		
	Var	2 (100)	0 (0)				
<b>Silikozis</b>	Yok	17 (42,5)	23 (57,5)	0,726**	1,000		
	Var	0 (0)	1 (100)				
<b>GÖRH</b>	Yok	15 (42,86)	20 (57,14)	0,191**	1,000		
	Var	2 (33,33)	4 (66,67)				
<b>KOAH/ Bronşektazi/ Astım</b>	Yok	10 (33,33)	20 (66,67)	3,048*	0,081		
	Var	7 (63,64)	4 (36,36)				
<b>Tedaviye ara verme süresi</b>	<2 ay	9 (28,13)	23 (71,87)	0,434**	1,000		
	≥2ay	1 (50)	1 (50)				

\*: Ki-Kare testi, \*\*: Fisher's Exact test, t: Bağımsız örneklem t-testi, p: anlamlılık (<0,05), Ort.: Ortalama, S.S.: Standart Sapma

*M. abscessus* üreyen ve tedavi alan 41 hastaya 25 farklı tedavi rejimi uygulanmıştır. Hastaların %21,96'sına klaritromisin+amikasin+moksifloksasin+linezolid ve %14,63'üne (n=6) klaritromisin+amikasin+linezolid rejimi verilmiştir (Tablo 20).

**Tablo 20.** *M. abscessus* verilen tedavi rejimleri

Verilen tedavi rejimi	sayı	yüzde
Klaritromisin+Amikasin+Linezolid	6	(14,63)
Klaritromisin+Amikasin+ Moksifloksasin+ TMP-SMX	2	(4,88)
Klaritromisin+Amikasin+Moksifloksasin+Linezolid	9	(21,96)
Klaritromisin+Amikasin+TMP+SMX+Siprofloksasin	2	(4,87)
Klaritromisin+Amikasin+TMP-SMX+Linezolid	2	(4,88)
Klaritromisin+Amikasin+Linezolid+Siprofloksasin	2	(4,88)
Diğer rejimler	18	(43,9)

#### 4.6.2. *M. chelonae*

*M. chelonae* saptanan 62 hastanın 12 tanesi tedavi almıştır. Hastaların 5'i erkek, 7'si kadın olarak saptanmıştır. Hastaların %75'inin (n=9) tedavisi başarı ile sonuçlanmış, %8,33'ü (n=1) takip dışı kalmıştır. Hastaların %66,67'sinde (n=8) ilaç direnci bulunmaktadır. Hastaların %91,67'si (n=11) tedavisine ara vermeden devam etmiştir.

Hastaların tamamında klaritromisin tedavide yer almıştır. Ayrıca amikasin, moksifloksasin ve TMP-SMX tedavide daha fazla kullanılmıştır.

Radyolojik değerlendirmede hastaların 4'ünde nodüler/bronşektatik tutulum, 2'sinde kaviter tutulum, 3'ünde nodüler/bronşektatik ve kaviter tutulum birlikte izlenmiştir.

#### 4.6.3. *M. fortuitum*

*M. fortuitum* saptanan 103 hastadan 9'u tedavi almıştır. Hastaların 8'i erkek, 1'i kadın olarak saptanmıştır. Hastaların %55,55'inin (n=5) tedavisi başarı ile sonuçlanmış, %44,45'i (n=4) takip dışı kalmıştır. Hastaların %77,77'sinde (n=7) ilaç direnci bulunmaktadır. Hastaların %55,55'i (n=5) tedavisine ara vermeden devam etmiştir.

Hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde klaritromisin, amikasin ve moksifloksasin pek çok kombinasyonda bulunmaktadır. 5 hastada klaritromisin+moksifloksasin+TMP-SMX kombinasyonunun tedavide yer aldığı tespit edilmiştir.

Radyolojik bulgular incelendiğinde 2 hastada nodüler/bronşektatik tutulum, 1 hastada kaviter tutulum, 1 hastada nodüler/bronşektatik ve kaviter tutulum birlikte, 5 hastada ise diğer (buzlu cam opasitesi/interstisiyel bulgular/infiltrasyon/fibrotik değişiklikler) bulgular görülmüştür.

#### **4.6.4. *M. mucogenicum***

*M. mucogenicum* saptanan 9 hastadan 1'ine tedavi başlanmıştır. Hastada yapılan İDT sonucunda kinolon, amikasin, klaritromisin direnci tespit edilmemiştir. Tedavide amikasin+klaritromisin+moksifloksasin+TMP-SMX başlanmıştır. Ancak hasta takip dışı kalmıştır.

#### **4.6.5. *M. peregrinum***

*M. peregrinum* saptanan 2 hasta tedavi almamıştır.

#### **4.6.6. *M. smegmatis***

*M. smegmatis* saptanan 4 hasta tedavi almamıştır.

## 5. TARTIŞMA

TDM tür ve alt türleri günümüzde daha sık hastalık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar çevrede pek çok yerden izole edilebilmektedirler. Bu nedenle insana bulaş yolları oldukça çeşitlidir. Özellikle su dağıtım sistemleri, toprak, yüzme havuzu gibi yerlerde yaşayabilmeleri, hatta pek çok dezenfektandan etkilenmemeleri bu türlerle baş etmekte zorluk yaratmaktadır. TDM türleri insanda hastalık etkeni olarak tespit edilse de bildirim zorunlu değildir. Bu sebeple epidemiyolojik verilerin ortaya konması oldukça zordur. Ayrıca yine türler arasında klinik özelliklerin benzer olması da tanıda zorluklar yaratabilmektedir (2). TDM türleri insanda pek çok organda hastalık yapabilmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada 2007-2012 yılları arasında TDM türlerinin insidansında artış görülmüş ve özellikle akciğer hastalığı etkeni olarak tespit edildikleri gösterilmiştir. Akciğer dışı hastalık etkeni olarak ise insidansında düşüş izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada en sık izole edilen tür MAC olmuştur. Bunu sırasıyla *M. gordonae*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* ve *M. abscessus* izlemiştir (137). Kanada’da 1998-2010 yılları arasında kapsayan bir çalışmada da benzer şekilde en sık izole edilen TDM türü MAC olarak izlenmiş ve yıllık insidansının arttığı gösterilmiştir (138). Türkiye’deki tür dağılımı açısından yön verici bir çalışma olan, İstanbul Süreyyapaşa Hastanesinde 2009-2020 yılları arasında TDM üremesi tespit edilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada sırasıyla MAC, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. gordonae* ve *M. szulgai* en sık izole edilen türler olmuştur (16). Biz çalışmamızda hızlı üreyen TDM türlerinin özelliklerini inceledik. Bizim çalışmamızda en sık görülen hızlı üreyen TDM türü *M. fortuitum* olmuştur. Bunu sırasıyla *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. mucogenicum* izlemiştir. *M. peregrinum* ve *M. smegmatis* en az görülen türler olmuştur. Hastanemizde hızlı üreyen TDM türlerinin seneler içinde saptanma sayıları incelendiğinde, en çok hasta 2019’da (toplam 70 hasta) görülmüştür. Bunu 2018 (toplam 57 hasta), 2020 (toplam 54 hasta), 2015 (toplam 46 hasta) seneleri izlemiştir. Hasta sayıları tablo 21’de özetlenmiştir. Tedavi alan hastaların yıllar içindeki dağılımı incelendiğinde ise en fazla 2018 senesinde (toplam 17 hasta) tedavi verildiği görülmüştür. Bunu 2019 (toplam 10 hasta) ve 2020 (toplam 9 hasta) seneleri izlemektedir. Hasta kayıtlarının düzenli tutulması ve takip edilmesi prevalans ve

insidans verilerinin ortaya konmasını sağlayacaktır. Bu nedenle ülkemizde bu hastaların yıllık kayıtlarının düzenli tutulmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Tablo 21.** Hastanemizde yıllar içinde saptanan hızlı üreyen TDM sayıları

Yıl	Hızlı üreyen TDM sayısı
2010	1
2011	0
2012	0
2013	2
2014	9
2015	38
2016	35
2017	30
2018	57
2019	70
2020	54

TDM üremesi tespit edilen hastalara tedavi kararı verilirken dikkatli olunmalıdır. Her TDM üremesinin hastalık yapmaması sebebiyle iyi bir klinik değerlendirme gerekmektedir. Hastanın tanı kriterlerini karşılaması durumunda dahi tedaviye başlamadan önce pek çok yönden değerlendirilmesi gerekmektedir. Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen hastanın tedaviye uygun olduğu düşünülse de, tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri, hastanın uzun süreli tedaviyi sürdürmedeki sabrı gibi konular da önemlidir ve mutlaka hasta ile beraber ele alınmalıdır. *M. gordonae*, *M. lentiflavum* ve *M. malmoense* türlerinin üremesi saptandığında bu türlerin patojen kabul edilmemesi sebebiyle tedavi verilmesi düşünülmemektedir. Ancak *M. kansasii* gibi patojen olduğu bilinen bir türün tek bir kültürde üremesi durumunda tedavi başlanabilmektedir (2, 3).

Hızlı üreyen TDM türlerinden *M. abscessus* özellikle su sistemlerinden ve yüzme havuzlarından aerosoller şeklinde izole edilmektedir. *M. chelonae* de aynı şekilde su dağıtım sistemlerinde biyofilm oluşturmaktadır. Bu nedenle hastanelerde tıbbi cihazların temizliği musluk suyu ile yapıldığında salgın şeklinde hastalık

oluşumuna sebep olmaktadır (93). *M. immunogenum* dezenfektanlara rağmen su kaynaklarından izole edilebilen bir türdür. Bu nedenle hastanelerde yalancı salgınlar görülebilmektedir. *M. fortuitum*, *M. immunogenum* başta olmak üzere *M. porcinum*, *M. smegmatis*, *M. massiliense* gibi türlerin cerrahi operasyonlar sonrası yara yeri enfeksiyonu yaptığına dair bildirilmiş vakalar mevcuttur. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan bu türlerin bulaşını engellemek için hastanelerde tıbbi cihaz ve malzemelerin temizliğinde musluk suyu kullanılmaması önerilmektedir (109). 2013 yılında İstanbul’da yapılan bir çalışmada toplam 160 su örneği pH ve klor seviyeleri göz önüne alınarak incelenmiş ve sırasıyla *M. lentiflavum*, *M. gordonae* ve *M. peregrinum* tespit edilmiştir. *M. lentiflavum*’un çoklu ilaç direnci olduğu gösterilmiştir (139). 2021’de Düzce’de yapılan başka bir çalışmada ise klor ve pH seviyeleri ölçülen 120 su numunesi incelenmiş ve sırasıyla en sık *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. lentiflavum*, *M. chelonae* ve *M. peregrinum* izole edilmiştir (140). Su kaynaklarından TDM bulaşını önlemek için musluklarda, duş başlıklarında bakteriyolojik filtrelerin kullanılması önerilmektedir (141).

Güney Kore’de yapılan bir çalışmada solunum örneklerinden izole edilen TDM türlerinin kadın hastalarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (142). Amerika’da yapılan başka çalışmalarda da benzer şekilde solunum örneklerinden TDM izole edilen hastaların çoğunun kadın olduğu gösterilmiştir (143). Bizim çalışmamızda ise TDM izole edilen hastaların çoğunun erkek hasta olduğu görülmüştür. Tedavi başlanan hastalarda da benzer şekilde çoğunluğu erkek hastalar oluşturmaktadır. İzmir Suat Seren Hastanesinde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi TDM üremesi olan çoğunluk hasta erkeklerden oluşmaktadır (17). 2009-2010 yılında Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında yapılan bir çalışmada da erkek hastalar daha fazla tespit edilmiştir (144). İstanbul Süreyyapaşa Hastanesinde yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde hastaların çoğunluğu erkek bulunmuştur (15). Kore’de yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşı 60 olarak bulunmuştur (142). Amerika’da yapılan çalışmada ise yaş ortalaması 66’dır (143). Japonya’da yapılan bir çalışmada çoğunluk hasta kadın iken yaş ortalaması da 69 olarak saptanmıştır (145). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama yaşı 55 bulunmuştur. İzmir Suat Seren Hastanesinde yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşı 54 olarak saptanmıştır (17). Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarının çalışmasında ise yaş ortalaması 51

bulunmuştur (144). İstanbul Süreyyapaşa Hastanesindeki çalışmada ortalama yaş 54 olarak tespit edilmiştir (15). Ülkemizde TDM hastalığının erkek cinsiyette daha sık görülmesi ve daha genç yaşlarda ortaya çıkması dikkat çekicidir.

Singapur'da yapılan bir çalışmada hasta popülasyonu çoğunlukla erkek ve yaş ortalaması da 70 bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %39'unda sigara öyküsü tespit edilmiştir (146). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise TDM üremesi tespit edilen hastaların %58'inde sigara öyküsü olduğu gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda TDM saptanan ve tedavi alan hastaların %60'ında sigara öyküsü bulunmuştur. Hindistan'da yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 49 bulunmuş ve erkek hasta hakimiyeti görülmüştür. Bu çalışmada erkek hastaların tamamının sigara içtiği saptanmıştır (148). Bizim çalışmamız dahil pek çok çalışmada TDM saptanan hastalarda yüksek oranda sigara öyküsü bulunması, sigaranın akciğerde oluşturduğu harabiyetin TDM akciğer hastalığı gelişimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Bu konuyla ilgili daha fazla ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

İnsanda TDM türlerinin hastalık oluşturmalarına altta yatan pek çok etken sebep olabilmektedir. Özellikle TDM akciğer hastalığı için bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerde altta yatan yapısal bir akciğer hastalığı olması oldukça önemli bir etkidir. Bağışıklık sistemi baskılanmış AIDS hastaları, kanser hastaları, uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalar gibi hastalarda da dikkatli olunmalıdır (2). Ayrıca vücut kitle indeksi düşük olan hastalar TDM akciğer hastalığı için risk grubunda bulunmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı bulunan hastaların çoğunda KOAH, bronşektazi ve akciğer kanserinin eşlik ettiği görülmüştür. Ayrıca DM ve GÖRH bu hastalarda en sık görülen akciğer dışı komorbiditeler olmuştur (143). Amerika'da yapılan bir başka çalışmada benzer şekilde TDM akciğer hastalığı olan hastalarda solunum yolu hastalıklarından en sık KOAH, pnömoni, bronşektazi ve astım görülmüştür. Bu hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanımının da daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler de eşlik eden komorbiditeler arasında bulunmuştur. Bu çalışmada hızlı üreyen TDM türleri GÖRH ile ilişkilendirilmiştir (149). GÖRH olan hastaların solunum örneklerinde aside dirençli boyanan basil saptanması üzerine yapılan bir çalışmada GÖRH olan hastalarda daha fazla TDM saptanma olasılığı bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda TDM akciğer hastalığı

olan ve tedavi alan hastalarda en sık görülen komorbiditeler KOAH, astım, bronşektazi ve koroner arter hastalığı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatürün aksine TDM saptanan ve tedavi alan hastalarda VKİ normal bulunmuştur ve GÖRH nadir görülmüştür. VKİ ve eşlik eden komorbiditelerin tedavi başarısı üzerine etkileri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Güney Kore’de yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı olan hastalarda en sık semptomlar balgam ve öksürüktür (142). Çin’de yapılan bir başka çalışmada TDM akciğer hastalarının ana semptomları benzer şekilde öksürük ve balgam olarak saptanmıştır (134). Japonya’da yapılan bir çalışmada hastaların çoğunun hemoptizi ve ateş şikayetleri ile başvurduğu görülmüştür (151). Bizim çalışmamızda ise ilk başvuruda en sık öksürük şikayeti olduğu görülmüştür. İkinci sırada ise nefes darlığı gelmiştir. Semptom süresi ortalama 5 ay bulunmuştur.

Doğu Asya’da yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı olan hastaların BT bulguları değerlendirildiğinde %54’ünde nodüler görünüm, %44’ünde bronşektazi, %39’unda kavite izlenmiştir (152). Japonya’da yapılan bir başka çalışmada TDM akciğer hastalığı saptanan hastaların BT bulguları incelendiğinde %76’sında nodüler bronşektazi, %17’sinde fibrokaviter lezyonlar, %5’inde ise hem nodüler bronşektazi hem fibrokaviter lezyonlar tespit edilmiştir (153). Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada ise en sık görülen radyolojik bulgular %45 nodüler bronşektazi, %40 fibrokaviter lezyonlar olmuştur (154). Brezilya’da yapılan 1999’dan 2019’a kadar yayınlanmış 18 makalenin incelendiği bir derlemede, TDM akciğer hastalığına ait radyolojik bulguların en sık kaviter lezyonlar, bronşektazi ve nodüler görünüm olduğu ve bunu konsolidasyon, plevral effüzyon ve fibrotik değişikliklerin izlediği saptanmıştır (155). Kanada’da yapılan bir başka çalışmada hastaların %43’ünde nodüler bronşektazi, %39’unda fibrokaviter lezyon olduğu görülmüştür (156). Bizim çalışmamızda TDM akciğer hastalığı olan ve tedavi alan hastaların %38,1’inde nodüler/bronşektatik tutulum, %7,9’unda kaviter tutulum izlenmiştir. %12,7’sinde ise kaviter ve nodüler/bronşektatik tutulum beraber izlenmiştir.

TDM hastalığı saptanan hastalarla ilgili literatürdeki çalışmalar incelenebildiği kadarıyla hastalara tedavi başlanmasına ATS/ERS/ESCMID/IDSA tanı kriterlerini karşılaması, hastanın tedaviye uyum gösterip göstermeyeceği, kar/zarar durumu

değerlendirilerek karar verilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada TDM saptanan hastaların %56,5'inde ATS/ERS/ESCMID/IDSA tanı kriterlerinin tam olarak karşılandığı görülmüştür (157). Singapur'da yapılan bir çalışmada benzer şekilde hastaların %54,6'sının ATS/ERS/ESCMID/IDSA tanı kriterlerini karşıladığı görülmüştür (158). Tedavi başlanan hastaların ilaç direnci, tedavi yanıtı gibi konularla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hızlı üreyen TDM türleri incelenmiştir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı olan 125 hastaya tedavi amaçlı akciğer rezeksiyonu uygulanmıştır. Hastaların %53'ü kadın, ortalama yaşı 60, VKİ 19,5 olarak saptanmıştır. Bu hastaların %94'üne operasyondan önce ve sonra antimikrobiyal tedavi verilmiştir. Hastaların medikal tedaviye yanıtının yetersiz olması, bronşektazi ve kaviter lezyonların bulunması, hemoptizi sebepleriyle hastalara operasyon kararı verilmiştir. Operasyonlar pnömonektomi, lobektomi, segmentektomi ve kama rezeksiyonu gibi pek çok tipte yapılmıştır. Hastaların operasyon sonrası 7'sinde kültür konversiyonu sağlanamamıştır. 114'ünde kültür konversiyonu gerçekleşmiş ancak takiplerde 19 hastada nüks gelişmiştir (159). Kore'de 70 hastayı kapsayan bir başka çalışmada TDM akciğer hastalığı olan ve tedaviye yanıtın yetersiz olduğu, şiddetli kaviter ve bronşektatik lezyonlara sahip ve masif hemoptiziyle seyreden hastalarda tedavide akciğer rezeksiyonu yapıldığı görülmüştür. Hastaların ortalama yaşı 50 ve kadın cinsiyet daha fazla saptanmıştır. Bu hastaların ameliyattan önce en az 6 ay antimikrobiyal tedavi almasına dikkat edilmiştir. Operasyon öncesi ortalama tedavi süresi 8,3 ay bulunmuştur. Hastalara ameliyattan sonra aynı antimikrobiyal tedavi uygulanmış ve %81'de kültür konversiyonu izlenmiştir. Bu hastaların ortalama 27 aylık takipleri sonucunda nüks gelişmediği görülmüştür (160). Bizim çalışmamızda 37 yaşında 1 kadın hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır. Hastaya sol alt lobektomi yapılmıştır. Cerrahi sonrası hastada komplikasyon görülmemiştir. Hasta toplam 12 ay tedavi almıştır. Operasyon sonrası kültür konversiyonu sağlanmış ve 15 ay takip edilen hastada nüks gelişmemiştir. Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan 1 hasta olması sebebiyle değerlendirme yapılması mümkün değildir. TDM akciğer hastalığının tedavisinde cerrahinin yeriyle ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Çin’de yapılan bir çalışmada 244 TDM akciğer hastasına tedavi verilmiş ve 192’sinde tedaviye bağlı yan etkiler izlenmiştir. En sık görülen yan etkiler mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı olarak saptanmıştır. Gastrointestinal yan etkilerden sonra en sık nefrotoksisite, ototoksisite ve hematolojik yan etkiler görülmüştür. 60 hastada bu yan etkiler tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Linezolid tedavisi ciddi miyelosüpresyon ile, imipenem tedavisi GIS yan etkileri ile, amikasin tedavisi ototoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (134). TDM akciğer hastalığı tedavisi üzerine 1990 ve 2017 yılları arasındaki 19 çalışmanın incelendiği bir derlemede 1533 hastada *M. abscessus* kompleks izole edilmiştir. Bu hastaların tedavisinde hepsine amikasin verildiği görülmüştür. *M. abscessus* hastalarının 755’ine başlangıç tedavisinde makrolid verilmiştir. 138 hasta makrolide dirençli bulunmuştur (161). Bizim çalışmamızda 31 hastada ilaç yan etkisi izlenmemiştir. 12 hastada ilaç kesilmesine neden olacak yan etkiler görülmüştür. 21 hastada ilaç kesilmesine neden olmayacak hafif yan etkiler izlenmiştir. Bu yan etkiler en sık bulantı, kusma ve tinnitus olarak saptanmıştır. Yan etkiler sebebiyle en sık kesilen ilaçlar sırasıyla amikasin, linezolid ve klaritromisin olmuştur. En sık hepatotoksisite ve işitme kaybı gelişmesi üzerine ilaçlar kesilmiş ve tedavi rejimlerinde değişikliği gidilmiştir. Hemoglobün düşüklüğü ile seyreden kemik iliği baskılanması sadece linezolid tedavisi alan 2 hastada görülmüş ve ilacın kesilmesi gerekmiştir. Tedavi sırasında sadece 1 hastada doksisikline direnç gelişmiştir ve bu nedenle tedaviden çıkarılmıştır. TDM akciğer hastalığı tedavisinin kombine ilaç tedavisine dayalı olması sebebiyle yan etki gelişmesi ve bunun tedaviyi olumsuz etkilemesi beklenen bir durumdur. Hastalara monoterapi uygulanması direnç gelişim riski ve tedavi başarısızlığı sebebiyle önerilmemektedir. Hastalarda çoklu ilaca direnç gelişmesi ya da yan etkilerin tedaviye uyumu bozması gibi gelişebilecek olumsuz durumlar açısından hastaların sık takibe çağırılması ve her kontrolde detaylı anamnez alınması, fizik muayene ve tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda tedavi almayan hastaların çoğunluğunun tüberküloz dışı göğüs hastalıkları servis ve polikliniklerinde değerlendirildiği görülmüştür. Alınan örnek türünün %98,1’inin balgam örneği olduğu görülmüştür. Bu hastaların %61,1’de balgamda sadece 1 kere üreme olduğu saptanmıştır. Hastaların tedavi açısından değerlendirilmesi için danışılan küçük bir kısmının takibe gelmediği ve gelenlerin de

tedavi almasına gerek görülmediği anlaşılmıştır. Hastaların net bir takip süresi bulunmamaktadır. TDM izole edilen kişilerde ne zaman ve hangi koşullarda hastalık oluştuğuna dair veriler net olmadığı için tedavi verilmeyen hastaların takip süresi ve sıklığı klinisyenin tecrübesine dayanmaktadır. TDM saptanan hastalarda tedavi ve takip konusunda yeterli tecrübesi olmayan klinisyenlerin hastalarını mutlaka uzman görüşü alabilecekleri 3. basamak merkezlere yönlendirmeleri gerekmektedir. Ayrıca çalışmamızda tedavi alan hastalardan %39,68'i (n=25) Ankara'da yaşamaktadır. Diğer hastalar farklı illerden gelmektedir. Bu durum hasta takibini etkilemektedir.

Hızlı üreyen tüberküloz dışı mikobakterilerin kültürde 7 günden kısa sürede gösterilebilmesi tanının erken konması ve gereken hastalarda tedavinin hızlıca başlanabilmesi açısından avantajlıdır. Hızlı üreyen TDM türleri içinden *M. abscessus*'un alt türlerinin tiplendirmesinin henüz hastanemizde yapılmıyor oluşu tedavi sürecini etkilemekte ve ilaç direnci olabilecek hastaların önceden bilinmesinin önüne geçmektedir. Hastanemiz göğüs hastalıkları ve tüberküloz alanında köklü bir hastane olmakla birlikte 3. basamak bir kurum olması sebebiyle çevre illerden de pek çok TDM vakasını takip etmektedir. Hastanemiz laboratuvarında TDM saptanan hastaların kültür sonuçları İDT yapılıp yapılmaması konusunda takip eden klinisyene sorulmaktadır. Ayrıca kültür sonuçları takip eden doktoruna haber verilmektedir. Bu sistem sayesinde hastalar değerlendirilmekte ve tedavi başlanması gereken hastalar belirlenmektedir.

TDM saptanan hastalarda tedavi başlanması planlanmış ise ilk olarak hastanın ilaçlarına ulaşımını sağlamak için gerekli başvuruların yapılması gerekmektedir. "Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Talep Formu" ile Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılmaktadır. Bu başvuru sırasında hastadan onam alınmaktadır. Bu işlemler sonrasında hastanın reçetesi düzenlenmektedir. Bazen hastalar ilaçlara ulaşımında sıkıntı yaşamakta ve tedavide aksamalar olmaktadır. Bunun önüne geçmek adına tedavide ilaç kombinasyonları, ilaç duyarlılık testi baz alınarak hastaların kolay ulaşabilecekleri, yan etkileri daha az ve tolere edilebilir olan ilaçlardan seçilmeye çalışılmaktadır. Ancak buna rağmen tedaviye ara veren, takip dışı kalan hastaların sayısı oldukça fazladır. Bu durum tedavi başarısını düşürmektedir. TDM hastalığı için TB hastalığına benzer şekilde bildirim zorunlu olması, ilaçların merkezi yolla temin edilmesi, hastaların VSD gibi kuruluşlarda düzenli takip edilmesi, poliklinik

kontrollerinin sık yapılması gibi düzenlemeler yapılmasının tedavi başarısının artmasına ve artan TDM vakalarının kontrol altına alınmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

### **ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ**

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hasta bilgilerine hasta dosyalarından ve hastane veri sisteminden ulaşılmaya çalışılmıştır. Bazı hasta dosyalarına ulaşılamamıştır. Bazı hastaların ise dosyalarında ve hastane veri sisteminde kayıtların yeterli tutulmamış olması sebebiyle bilgileri eksik kalmış olup çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca tedavi alan hasta sayısının az olması ve alt tür ayrımı yapılamaması da çalışmayı sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda tedavi almayan hastaların büyük çoğunluğunun TB dışı poliklinik ve servislerde değerlendirilmiş olması ve dosyalarının olmaması sebebiyle detaylı bilgilerine ulaşılamamıştır. Bu durum hastaların tedavi almamasının sebeplerinin ortaya konmasının önüne geçmiş olup çalışmayı sınırlandırmıştır.

Hastanemiz Türkiye’de göğüs hastalıkları ve tüberküloz alanında 3.basamak hizmet veren referans hastanelerden biri olarak çalışmaktadır. Bizim çalışmamızda tedavi alan hasta grubunun verilerinin, hastaların klinik ve radyolojik özelliklerinin, tedavide kullanılan ilaçların ve bunların yan etkilerinin, tedaviye etki eden faktörlerin incelenmesi ve ortaya konmasının klinisyenler için yol gösterici olacağına inanılmaktadır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda TDM hastalığı olan ve tedavi alan hastaların %60,32'sinin tedavisi başarı ile sonuçlanmıştır. Tedavi alan hastaların yaş ortalamasının diğer (takip dışı kalan, ölüm, bilinmeyen, başarısız) hasta grubuna kıyasla daha genç olması, tedavi alan hasta grubunun ortalama vücut ağırlığının diğer (takip dışı kalan, ölüm, bilinmeyen, başarısız) hasta grubuna göre daha fazla olması, hastaların sık ve düzenli poliklinik kontrollerinin yapılması, tedavi süresince ilaç kullanımının düzenli olması, kültür konversiyonu sağlandıktan sonra tedavinin en az 12 ay daha devam etmesi gibi faktörler tedavi başarısı ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların %30,16'sı takip dışı kalmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, önceki TB öyküsü, önceki TDM öyküsü ile tedavi başarısı arasında belirgin bir ilişki gösterilmemiştir. TDM akciğer hastalığı tanı ve tedavisi zor olan, tedavi süresince takibi dikkatli yapılması gereken bir hastalıktır. Standart tedavi rejimlerinin olmaması, tedavinin uzman görüşü düzeyinde farklılıklar gösterebilmesi bu konuda daha fazla ve kapsamlı çalışma yapılmasını gerektirmektedir. TDM hastalığı bildirim zorunlu bir hastalık değildir; bu nedenle gerçek hasta sayısının çalışmalara dahil edilenlerden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Gerçek insidans ve prevalans verilerinin ortaya konabilmesi için kayıtların daha düzenli tutulması gerekmektedir. TDM türlerinin ve alt türlerinin belirlenmesi hususunda pek çok hastane laboratuvarında henüz yeterli seviyede donanımın olmaması hastaların tedavi süreçlerini etkilemektedir. Bu konuyla ilgili kurum ve kuruluşların yeterli donanıma ulaştırılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cowman S, Ingen Jv, Griffith DE, Loebinger MR. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2019;54(1):1900250.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416.
3. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Jr., Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56(1).
4. To K, Cao R, Yegiazaryan A, Owens J, Venketaraman V. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Med.* 2020;9(8):2541.
5. Rastogi N, Legrand E, Sola C. The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. *Rev Sci Tech.* 2001;20(1):21-54.
6. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. *Infect Genet Evol.* 2019;72:159-68.
7. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and Taxonomic Status of Pathogenic Nonpigmented or Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):716-46.
8. Jarzembowski JA, Young MB. Nontuberculous mycobacterial infections. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1333-41.
9. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi-2019.
10. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):185-226.
11. Gardini G, Ori M, Codecasa LR, Matteelli A. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections and environmental factors: A review of the literature. *Respir Med.* 2021;189:106660.
12. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science.* 2016;354(6313):751-7.
13. Gunaydin M, Yanik K, Eroglu C, Sanic A, Ceyhan I, Erturan Z, et al. Distribution of Nontuberculous Mycobacteria strains. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013;12(1):33.
14. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, Prevots DR. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(03):325-35.

15. Babalik A, Kuyucu T, Ordu EN, Ernam D, Partal M, Köksalan K. Non-tuberculous mycobacteria infection: 75 cases. *Tuberk Toraks*. 2012;60(1):20-31.
16. Babalik A, Koç EN, Sekerbey HG, Dönmez GE, Balıkcı A, Kilicaslan Z. Nontuberculous mycobacteria isolation from sputum specimens: A retrospective analysis of 1061 cases. *Int J Mycobacteriol*. 2023;12(1):55-65.
17. Bicmen C, Coskun M, Gunduz AT, Senol G, Cirak AK, Tibet G. Nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens between 2004 and 2009: causative agent or not? *New Microbiol*. 2010;33(4):399-403.
18. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Joseph O, Falkinham I, Holland SM, Prevots DR. Spatial Clusters of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(6):553-8.
19. Falkinham JO. Effects of Biocides and Other Metal Removal Fluid Constituents on *Mycobacterium immunogenum*. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(7):2057-61.
20. Oberley-Deegan RE, Lee YM, Morey GE, Cook DM, Chan ED, Crapo JD. The Antioxidant Mimetic, MnTE-2-PyP, Reduces Intracellular Growth of *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Cell and Mol Biol*. 2009;41(2):170-8.
21. Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med*. 2022;137:102267.
22. Groote MAD, Pace NR, Fulton K, Falkinham JO. Relationships between *Mycobacterium* Isolates from Patients with Pulmonary Mycobacterial Infection and Potting Soils. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(12):7602-6.
23. Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, Ellerbrock TV, Johnson JW, Marsh BJ, et al. Environmental Risk Factors for Infection with *Mycobacterium avium* Complex. *Am J Epidemiol*. 2006;164(1):32-40.
24. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):459-67.
25. Degiacomi G, Sammartino JC, Chiarelli LR, Riabova O, Makarov V, Pasca MR. *Mycobacterium abscessus*, an Emerging and Worrisome Pathogen among Cystic Fibrosis Patients. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5868.
26. Colombo RE, Hill SC, Claypool RJ, Holland SM, Olivier KN. Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Chest*. 2010;137(3):629-34.
27. Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, Lowe DM. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med*. 2016;14:54.

28. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(10):1066-74.
29. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest.* 1992;101(6):1605-9.
30. Sharma S, Kamholz S. Lady Windermere syndrome. *QJM.* 2019;113(5):367-8.
31. HOJO M, IIKURA M, HIRANO S, SUGIYAMA H, KOBAYASHI N, KUDO K. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology.* 2012;17(1):185-90.
32. Marras TK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Brode SK, Marchand-Austin A, et al. Risk of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease with obstructive lung disease. *Eur Respir J.* 2016;48(3):928-31.
33. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(10):1556-61.
34. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;58(12):1649-57.
35. Gopalswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):74.
36. Esmaeil M, Milad M, Mohammad V, Mehrnaz M, Johan G, Mehdi Kazempour D, et al. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(2).
37. Kim J-Y, Han A, Lee H, Ha J, Lee K-W, Suh K-S, et al. The Clinical Course and Prognosis of Patients With Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease After Solid Organ Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2023;38(6).
38. MALOUF MA, GLANVILLE AR. The Spectrum of Mycobacterial Infection after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5):1611-6.
39. Mota PC, Vaz AP, Ferreira IC, Bustorff M, Damas C. Pulmão e transplante renal. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(6):1073-99.
40. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova J-L. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-70.

41. Kong X-F, Vogt G, Itan Y, Macura-Biegun A, Szaflarska A, Kowalczyk D, et al. Haploinsufficiency at the human IFNGR2 locus contributes to mycobacterial disease. *Hum Mol Genet.* 2012;22(4):769-81.
42. Vogt G, Bustamante J, Chappier A, Feinberg J, Boisson Dupuis S, Picard C, et al. Complementation of a pathogenic IFNGR2 misfolding mutation with modifiers of N-glycosylation. *J Exp Med.* 2008;205(8):1729-37.
43. KUBO K, YAMAZAKI Y, HANAOKA M, NOMURA H, FUJIMOTO K, HONDA T, et al. Analysis of HLA Antigens in Mycobacterium avium-intracellulare Pulmonary Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4):1368-71.
44. TAKAHASHI M, ISHIZAKA A, NAKAMURA H, KOBAYASHI K, NAKAMURA M, NAMIKI M, et al. Specific HLA in Pulmonary MAC Infection in a Japanese Population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):316-8.
45. Koh WJ, Kwon OJ, Kim EJ, Lee KS, Ki CS, Kim JW. NRAMP1 gene polymorphism and susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Chest.* 2005;128(1):94-101.
46. Bernut A, Dupont C, Ogryzko NV, Neyret A, Herrmann JL, Floto RA, et al. CFTR Protects against Mycobacterium abscessus Infection by Fine-Tuning Host Oxidative Defenses. *Cell Rep.* 2019;26(7):1828-40.e4.
47. Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor  $\beta$ 1 chain–encoding gene is associated with impaired immunity against Mycobacterium avium complex infection. *Blood.* 2001;97(9):2688-94.
48. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1956-61.
49. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
50. Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clin Dermatol.* 2009;27(3):291-305.
51. Hill AR. Mycobacterial infections in AIDS. *Can J Infect Dis.* 1991;2(1):19-29.
52. Blanc P, Dutronc H, Peuchant O, Dauchy FA, Cazanave C, Neau D, et al. Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168290.
53. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):968-80.

54. Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2015;71(1):9-18.
55. Meoli A, Deolmi M, Iannarella R, Esposito S. Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases in Children. *Pathogens.* 2020;9(7).
56. Akram SM, Rathish B, Saleh D. Mycobacterium chelonae Infection. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
57. Yasin H, Mangano WE, Malhotra P, Farooq A, Mohamed H. Hot Tub Lung: A Diagnostic Challenge. *Cureus.* 2017;9(8):e1617.
58. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration.* 2016;91(5):386-402.
59. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016;45:123-34.
60. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):103-9.
61. Lipman M, Cleverley J, Fardon T, Musaddaq B, Peckham D, Laan Rvd, et al. Current and future management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) in the UK. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000591.
62. Koh W-J, Lee KS, Kwon OJ, Jeong YJ, Kwak S-H, Kim TS. Bilateral Bronchiectasis and Bronchiolitis at Thin-Section CT: Diagnostic Implications in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection. *Radiology.* 2005;235(1):282-8.
63. Musaddaq B, Cleverley JR. Diagnosis of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): modern challenges. *Br J Radiol.* 2020;93(1106):20190768.
64. Lumb R, Ardian M, Waramori G, Syahrial H, Tjitra E, Maguire GP, et al. An alternative method for sputum storage and transport for mycobacterium tuberculosis drug resistance surveys. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):172-7.
65. Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1998;36(2):467-9.
66. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11(9):735-8.
67. Watanuki Y, Odagiri S, Suzuki K, Takahashi H, Takahashi K, Yoshiike Y, et al. [Usefulness of bronchoscopy for the diagnosis of atypical pulmonary mycobacteriosis]. *Kansenshogaku Zasshi.* 1999;73(8):728-33.

68. Ikedo Y. The significance of bronchoscopy for the diagnosis of Mycobacterium avium complex (MAC) pulmonary disease. *Kurume Med J.* 2001;48(1):15-9.
69. Özkütük N, editor Klinik materyalin hastadan alınması ve laboratuvara götürülmesi. 21 Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu; 2003.
70. Hara R, Kitada S, Iwai A, Kuge T, Oshitani Y, Kagawa H, et al. Diagnostic Validity of Gastric Aspirate Culture in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(12):1536-41.
71. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 6th Edition 2020.
72. Peres RL, Maciel EL, Morais CG, Ribeiro FC, Vinhas SA, Pinheiro C, et al. Comparison of two concentrations of NALC-NaOH for decontamination of sputum for mycobacterial culture. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1572-5.
73. De Bel A, De Geyter D, De Schutter I, Mouton C, Wellemans I, Hanssens L, et al. Sampling and decontamination method for culture of nontuberculous mycobacteria in respiratory samples of cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4204-6.
74. Murray SJ, Barrett A, Magee JG, Freeman R. Optimisation of acid fast smears for the direct detection of mycobacteria in clinical samples. *J Clin Pathol.* 2003;56(8):613-5.
75. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):2321-5.
76. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1376-95.
77. Preece CL, Perry A, Gray B, Kenna DT, Jones AL, Cummings SP, et al. A novel culture medium for isolation of rapidly-growing mycobacteria from the sputum of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(2):186-91.
78. Alfa MJ, Manickam K, Sepehri S, Sitter D, Lenton P. Evaluation of BacT/Alert 3D automated unit for detection of nontuberculous mycobacteria requiring incubation at 30 degrees C for optimal growth. *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2691-3.
79. Vestal A. Procedures for isolation and identification of mycobacteria DHEW publication No. 75-8530. In Centers for disease control and prevention. Georgia, USA; 1975.
80. Battaglioli T, Soto A, Agapito J, Acurio V, Van der Stuyft P. Manual liquid culture on simple Middlebrook 7H9 or MGIT for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Health.* 2014;19(12):1500-3.

81. Koh WJ. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
82. Butler WR, Kilburn JO. Identification of major slowly growing pathogenic mycobacteria and *Mycobacterium gordonae* by high-performance liquid chromatography of their mycolic acids. *J Clin Microbiol*. 1988;26(1):50-3.
83. Butler WR, Jost KC, Jr., Kilburn JO. Identification of mycobacteria by high-performance liquid chromatography. *J Clin Microbiol*. 1991;29(11):2468-72.
84. Kamali Kakhki R, Aryan E, Meshkat Z, Sankian M. Development of a Cost-Effective Line Probe Assay for Rapid Detection and Differentiation of *Mycobacterium* Species: A Pilot Study. *Rep Biochem Mol Biol*. 2020;8(4):383-93.
85. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
86. Xiong L, Kong F, Yang Y, Cheng J, Gilbert GL. Use of PCR and reverse line blot hybridization macroarray based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed spacer sequences for rapid identification of 34 mycobacterium species. *J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3544-50.
87. Rodriguez-Temporal D, Alcaide F, Marekovic I, O'Connor J, Gorton R, Van Ingen J, et al. Multicentre study on the reproducibility of MALDI-TOF MS for nontuberculous mycobacteria identification. *Scientific Reports*. 2022;12.
88. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al. CLSI Standards: Guidelines for Health Care Excellence. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; March 2011.
89. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Jr. A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(4):1367-76.
90. Aguilar-Ayala DA, Cnockaert M, André E, Andries K, Gonzalez YMJA, Vandamme P, et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria. *J Med Microbiol*. 2017;66(8):1140-3.
91. Boyle DP, Zembower TR, Qi C. Relapse versus Reinfection of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Patient Characteristics and Macrolide Susceptibility. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(11):1956-61.
92. Abdelaal HFM, Chan ED, Young L, Baldwin SL, Coler RN. *Mycobacterium abscessus*: It's Complex. *Microorganisms*. 2022;10(7).
93. De Groote MA, Huitt G. Infections Due to Rapidly Growing Mycobacteria. *Clin Infect Dis*. 2006;42(12):1756-63.

94. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Benwill JL, Wallace RJ, Jr. *Mycobacterium abscessus*. "Pleased to meet you, hope you guess my name...". *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):436-9.
95. Qvist T, Taylor-Robinson D, Waldmann E, Olesen HV, Hansen CR, Mathiesen IH, et al. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):380-5.
96. Taylor JL, Palmer SM. *Mycobacterium abscessus* chest wall and pulmonary infection in a cystic fibrosis lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(8):985-8.
97. Schulthess B, Akdoğan Kittana FN, Hömke R, Sander P. In Vitro Bedaquiline and Clofazimine Susceptibility Testing in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(5):e0234621.
98. Hashemi Shahraki A, Mirsaeidi M. Phage Therapy for *Mycobacterium Abscessus* and Strategies to Improve Outcomes. *Microorganisms*. 2021;9(3).
99. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730-3.
100. Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly Growing Mycobacteria. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
101. Winthrop KL, Albridge K, South D, Albrecht P, Abrams M, Samuel MC, et al. The Clinical Management and Outcome of Nail Salon—Acquired *Mycobacterium fortuitum* Skin Infection. *Clin Infect Dis*. 2004;38(1):38-44.
102. Brown-Elliott BA, Vasireddy S, Vasireddy R, Iakhiaeva E, Howard ST, Nash K, et al. Utility of sequencing the erm(41) gene in isolates of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* with low and intermediate clarithromycin MICs. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1211-5.
103. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Nodular Lymphangitis (Sporotrichoid Lymphocutaneous Infections). Clues to Differential Diagnosis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(2).
104. Freitas D, Alvarenga L, Sampaio J, Mannis M, Sato E, Sousa L, et al. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection after LASIK. *Ophthalmology*. 2003;110(2):276-85.
105. Springer B, Böttger EC, Kirschner P, Wallace RJ, Jr. Phylogeny of the *Mycobacterium chelonae*-like organism based on partial sequencing of the 16S rRNA gene and proposal of *Mycobacterium mucogenicum* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(2):262-7.
106. Adékambi T. *Mycobacterium mucogenicum* group infections: a review. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(10):911-8.
107. Adékambi T, Foucault C, La Scola B, Drancourt M. Report of two fatal cases of *Mycobacterium mucogenicum* central nervous system infection in immunocompetent patients. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):837-40.

108. Garcia-Zamora E, Sanz-Robles H, Elosua-Gonzalez M, Rodriguez-Vasquez X, Lopez-Estebarez JL. Cutaneous infection due to *Mycobacterium immunogenum*: an European case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2017;23(10).
109. Richard J, Wallace J, Brown BA, Griffith DE. NOSOCOMIAL OUTBREAKS/PSEUDO OUTBREAKS CAUSED BY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA. *Annu Rev Microbiol.* 1998;52(1):453-90.
110. Choo SW, Rishik S, Wee WY. Comparative genome analyses of *Mycobacteroides immunogenum* reveals two potential novel subspecies. *Microb Genom.* 2020;6(12).
111. T JAS, J R, Rajan A, Shankar V. Features of the biochemistry of *Mycobacterium smegmatis*, as a possible model for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1255-64.
112. Sparks IL, Derbyshire KM, Jacobs WR, Jr., Morita YS. *Mycobacterium smegmatis*: The Vanguard of Mycobacterial Research. *J Bacteriol.* 2023;205(1):e0033722.
113. Tseng CC, Chang DC, Chang KC. Development of a Biocontrol Method Applying Bacteriophage-Containing Aerosol against *Mycobacterium tuberculosis* Using the Bacteriophage BTCU-1 and *M. smegmatis* as Models. *Microorganisms.* 2019;7(8).
114. Judd JA, Canestrari J, Clark R, Joseph A, Lapierre P, Lasek-Nesselquist E, et al. A Mycobacterial Systems Resource for the Research Community. *mBio.* 2021;12(2).
115. Vonmoos S, Leuenberger P, Beer V, de Haller R. [Pleuropulmonary infection caused by *Mycobacterium smegmatis*. Case description and literature review]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986;116(52):1852-6.
116. Butt S, Tirmizi A. *Mycobacterium smegmatis* bacteremia in an immunocompetent host. *IDCases.* 2019;15:e00523.
117. Nash KA. Intrinsic macrolide resistance in *Mycobacterium smegmatis* is conferred by a novel *erm* gene, *erm(38)*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3053-60.
118. TSUKAMURA M, NEMOTO H, YUGI H. *Mycobacterium porcinum* sp. nov., a Porcine Pathogen. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1983;33(2):162-5.
119. Schinsky MF, Morey RE, Steigerwalt AG, Douglas MP, Wilson RW, Floyd MM, et al. Taxonomic variation in the *Mycobacterium fortuitum* third biovariant complex: description of *Mycobacterium boenickei* sp. nov., *Mycobacterium houstonense* sp. nov., *Mycobacterium neworleansense* sp. nov. and *Mycobacterium brisbanense* sp. nov. and recognition of *Mycobacterium porcinum* from human clinical isolates. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1653-67.
120. Adékambi T, Colson P, Drancourt M. *rpoB*-based identification of nonpigmented and late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2003;41(12):5699-708.

121. Taddei R, Barbieri I, Pacciarini ML, Fallacara F, Belletti GL, Arrigoni N. *Mycobacterium porcinum* strains isolated from bovine bulk milk: implications for *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* detection by PCR and culture. *Vet Microbiol.* 2008;130(3-4):338-47.
122. Novak DJ, Bashir K, Baltaro RJ, Cavalieri SJ. *Neisseria Sicca/Subflava*: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Lab Med.* 2007;38(6):363-4.
123. Wallace RJ, Jr., Brown-Elliott BA, Hall L, Roberts G, Wilson RW, Mann LB, et al. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. *J Clin Microbiol.* 2002;40(8):2930-5.
124. Wang Y, Ogawa M, Fukuda K, Miyamoto H, Taniguchi H. Isolation and Identification of *Mycobacteria* from Soils at an Illegal Dumping Site and Landfills in Japan. *Microbiol Immunol.* 2006;50(7):513-24.
125. Bojalil LF, Cerbon J, Trujillo A. Adansonian classification of mycobacteria. *J Gen Microbiol.* 1962;28:333-46.
126. Lao CK, Wu TS, Lin KY, Lee MH. Disseminated *Mycobacterium peregrinum* and *Mycobacterium avium* infection in a patient with AIDS: A case report and review of literature. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2022;27:100314.
127. Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Jr. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(2):170-7.
128. Leao SC, Tortoli E, Euzéby JP, Garcia MJ. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2011;61(Pt 9):2311-3.
129. Koh WJ, Jeon K, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):405-10.
130. Hsu JY, Cheng A, Ku CC, Chen YC, Wang JT, Hsieh TW, et al. *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* exhibit distinct host and organ specificity: a cross-sectional study. *Int J Infect Dis.* 2022;116:21-6.
131. Duarte RS, Lourenço MC, Fonseca Lde S, Leão SC, Amorim Ede L, Rocha IL, et al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. *J Clin Microbiol.* 2009;47(7):2149-55.
132. Roux AL, Catherinot E, Soismier N, Heym B, Bellis G, Lemonnier L, et al. Comparing *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium abscessus* lung infections in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):63-9.

133. Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T, et al. Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3556-61.
134. Chen J, Zhao L, Mao Y, Ye M, Guo Q, Zhang Y, et al. Clinical Efficacy and Adverse Effects of Antibiotics Used to Treat *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *Front Microbiol.* 2019;10:1977.
135. Jung MY, Lee JH, Kim CR, Kim HJ, Koh WJ, Ki CS, et al. Cutaneous *Mycobacterium massiliense* Infection of the Sole of the Feet. *Ann Dermatol.* 2014;26(1):92-5.
136. Kulandai LT, Lakshmipathy D, Ramasubban G, Rao MHN. Isolation of *Mycobacterium massiliense* from a corneal biopsy in India. *JMM Case Rep.* 2014;1(4):e003350.
137. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, Lalor MK, Kim J, Thomas HL, et al. Pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012. *BMC Infect Dis.* 2016;16:195.
138. Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, May K, Jamieson FB. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(11):1889-91.
139. Genc GE, Richter E, Erturan Z. Isolation of nontuberculous mycobacteria from hospital waters in Turkey. *APMIS.* 2013;121(12):1192-7.
140. Atik D, Oksuz S, Ozturk E, Caliskan E, Akar N, Sungur MA. Threat in water for drinking and domestic use: Nontuberculous mycobacteria. *Int J Mycobacteriol.* 2021;10(2):188-92.
141. Falkinham JO, 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):35-41.
142. Lim HJ, Park CM, Park YS, Lee J, Lee SM, Yang SC, et al. Isolation of multiple nontuberculous mycobacteria species in the same patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15(11):e795-8.
143. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):977-82.
144. Albayrak N, Simşek H, Sezen F, Arslantürk A, Tarhan G, Ceyhan I. [Evaluation of the distribution of non-tuberculous mycobacteria strains isolated in National Tuberculosis Reference Laboratory in 2009-2010, Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):560-7.
145. Furuuchi K, Morimoto K, Yoshiyama T, Tanaka Y, Fujiwara K, Okumura M, et al. Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan. *Respir Med.* 2019;152:74-80.

146. Lim AYH, Chotirmall SH, Fok ETK, Verma A, De PP, Goh SK, et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):85.
147. Kotilainen H, Valtonen V, Tukiainen P, Poussa T, Eskola J, Järvinen A. Clinical symptoms and survival in non-smoking and smoking HIV-negative patients with non-tuberculous mycobacterial isolation. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(3):188-96.
148. Gomathy NS, Padmapriyadarsini C, Silambuchelvi K, Nabila A, Tamizhselvan M, Banurekha VV, et al. Profile of patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease mimicking pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2019;66(4):461-7.
149. Marras TK, Mirsaeidi M, Chou E, Eagle G, Zhang R, Leuchars M, et al. Health Care Utilization and Expenditures Following Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(10):964-74.
150. Koh WJ, Lee JH, Kwon YS, Lee KS, Suh GY, Chung MP, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest.* 2007;131(6):1825-30.
151. Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMJ Open.* 2015;5(8):e008058.
152. Simons S, van Ingen J, Hsueh PR, Van Hung N, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(3):343-9.
153. Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(5):575-83.
154. Al-Harbi A, Al-Jahdali H, Al-Johani S, Baharoon S, Bin Salih S, Khan M. Frequency and clinical significance of respiratory isolates of non-tuberculous mycobacteria in Riyadh, Saudi Arabia. *Clin Respir J.* 2016;10(2):198-203.
155. Anjos L, Parreira PL, Torres P, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200241.
156. Hiram T, Brode SK, Marras TK. Radiologic types of *Mycobacterium xenopi* pulmonary disease: different patients with similar short-term outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(2):373-81.

157. Hu C, Huang L, Cai M, Wang W, Shi X, Chen W. Characterization of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Nanjing district of China. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):764.
158. Zhang ZX, Cherng BPZ, Sng LH, Tan YE. Clinical and microbiological characteristics of non-tuberculous mycobacteria diseases in Singapore with a focus on pulmonary disease, 2012-2016. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):436.
159. Asakura T, Hayakawa N, Hasegawa N, Namkoong H, Takeuchi K, Suzuki S, et al. Long-term Outcome of Pulmonary Resection for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):244-51.
160. Kang HK, Park HY, Kim D, Jeong BH, Jeon K, Cho JH, et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. *BMC Infect Dis.* 2015;15:76.
161. Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivastava S, Deshpande D, et al. Systematic Review and Meta-analyses of the Effect of Chemotherapy on Pulmonary Mycobacterium abscessus Outcomes and Disease Recurrence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11).

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı** : Cansu Çakır  
**Doğum yeri ve tarihi** :  
**Uyruğu** : T.C.  
**T.C. No** :  
**Medeni durumu** : Evli  
**İletişim adresi** :  
  
**Telefonu** :  
**E-posta adresi** :  
**Yabancı dili** : İngilizce

### II. Eğitimi

2019-halen: Ankara Atatürk Sanatoryum EAH Göğüs Hastalıkları Uzmanlık eğitimi  
2011-2018: Ankara Üniversitesi  
2008-2011: Çorum Anadolu Öğretmen Lisesi  
1999-2008: Bahçelievler İlköğretim Okulu

### III. Ünvanları

2018-2019: Pratisyen doktor  
2019-halen: Asistan doktor

### IV. Meslekli Deneyim

2018: Çorum Göğüs Hastalıkları Hastanesi- Pratisyen Hekim  
2019-halen: Ankara Atatürk Sanatoryum EAH- Asistan Hekim

### V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

European Respiratory Society  
Türk Toraks Derneği  
Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği  
Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

## 9. EKLER

### EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C.  
ANKARA VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2519  
Konu: Etik Kurul Kararı

25.05.2022

#### ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Hızlı üreyen tüberküloz dışı Mikobakterilerin (TDM) klinik özellikleri ve tedavi yanıtları“ adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

---

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik-Kurul  
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.  
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA  
Web: [www.akeah.gov.tr](http://www.akeah.gov.tr)