



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YAVAŞ ÜREYEN TÜBERKÜLOZ DIŞI
MİKROBAKTERİ (TDM) SAPTANAN HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hürrem SEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



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

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YAVAŞ ÜREYEN TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ
(TDM) SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hürrem SEZER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şeref Özkara

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde gerek teorik gerekse pratik bilgi ve tecrübeleriyle, hastalara yaklaşımları ile bu yolda bize katkı sağlayan kıymetli eğitim sorumlularımız Prof. Dr. Yurdanur Erdoğan ve Prof. Dr. Pınar Ergün'e,

Asistanlık hayatıma yanında başladığım, bana, benim için çok değerli bilgiler, tecrübeler katan, çalışma olanağım olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim, tez konusunun belirlenmesi ve tez yazım sürecinde bana çok destek olan değerli hocam Prof. Dr. Şeref Özkara'ya,

Asistanlığımın ilk aylarında farklı şehirde farklı bir hayata başladığım ve çokça bocaladığım bir dönemde bana aile ortamı sağlayan tüm sevgili TBC1-A ailesine,

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Covid-19 pandemisi gibi tüm dünyanın zorlandığı bir süreçte ve tüm asistanlık sürecinde hep birbirimize destek olup tüm zorlukları birlikte atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman beni destekleyen, iyi ki onlar benim ailem dediğim, anneme, babama, canım kız ve erkek kardeşime,

Hayatıma girdiği andan beri iyi ki “o” dediğim, her zaman yanımda olan, beni destekleyen, hayatıma anlam katan sevgili eşim Mehmet Sezer'e,

Teşekkür ederim, iyi ki hepiniz bir şekilde hayatıma dokundunuz.

Dr. Hürrem SEZER

Ankara/2023

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKROBAKTERİ (TDM) HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Bakterilerin Özellikleri	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri	6
2.1.4. TDM Akciğer Hastalığı Tanısı	12
2.1.5 Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	36
4. BULGULAR	38
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	38
4.2. HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ	39
4.3. HASTALARIN KLİNİK BULGULARI.....	40
4.4. HASTALARIN RADYOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK BULGULARI ...	40
4.5. TEDAVİ ALMAYAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	43
4.6. TEDAVİ BAŞLANAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	45
4.6.1. MAC	52
4.6.2. <i>M. kansasii</i>	54

4.6.3. <i>M. szulgai</i>	54
4.6.4. <i>M. simiae</i>	55
4.6.5. <i>M. shimoidei</i>	55
4.6.6. <i>M. interjectum</i>	56
4.6.7. <i>M. marinum</i>	56
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER.....	80
EK 1. ETİK KURUL KARARI	80
9. ÖZGEÇMİŞ	81

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ARB	Aside rezistan basil
AMK	Amikasin
AMS	Açlık mide suyu
Anti-TNF	Anti Tümör Nekrozis Faktör
ATS	Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society)
BCG	Bacille Calmette-Guerin
BL	Bronkoskopik lavaj
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTS	Britanya Toraks Derneği (British Thoracic Society)
CD4	Yardımcı T hücreler
DGT	Doğrudan gözetimli tedavi
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ERS	Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society)
ESCMID	Avrupa Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases)
EZN	Ehrlich Ziehl-Neelsen
GÖR	Gastroösofageal reflü
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HLA	İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)
IDSA	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society Of America)
İDT	İlaç duyarlılık testi
İNİH	İzoniazid
KF	Kistik Fibrozis
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MAC	<i>Mycobacterium Avium</i> Kompleks

MGIT	Mycobacterium growth indicator tube (Mikobakteri sıvı kültürü)
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSDS	Mikobakteriyal Hastalığa Karşı Mendelyen Duyarlılık
NRAMP1	Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1
NTM	Non Tuberculosis Mycobacteria (Tb Dışı Mikobakterinin ingilizcesi)
PET BT	Pozitron emisyon tomografisi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRA	Pcr Kısıtlama Enzimi Analizi
RA	Romatoid Artrit
RBT	Rifabutin
RİF	Rifampisin
rRNA	Ribozomal Ribonükleik Asit
SM	Streptomisin
TB	Tüberküloz
TDM	Tüberküloz Dışı Mikobakteri
TMP-SMX	Trimetoprim-Sulfametoksazol
VKİ	Vücut kitle indeksi
VSD	Verem Savaş Dispanseri
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü BT

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çevresel TDM kaynakları.....	7
Tablo 2. TDM'lerin su tesisatlarında kolayca kolonize olmasını sağlayan etmenler...	8
Tablo 3. TDM enfeksiyonu ve hastalığı için predispozan risk faktörleri.....	11
Tablo 4. Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler.....	13
Tablo 5. Yavaş üreyen TDM'lerde önerilen tedaviler.....	33
Tablo 6. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	38
Tablo 7. Hastaların özgeçmiş bilgileri.....	39
Tablo 8. Hastaların klinik bulguları.....	40
Tablo 9. Hastaların mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları.....	42
Tablo 10. TDM türüne göre tedavi durumu.....	43
Tablo 11. Tedavi almayanlarda mikrobiyolojik bulgular.....	44
Tablo 12. Tedavi almayanlarda türlere göre kültürde üreme sayısı.....	44
Tablo 13. Tedavi başlanan hastaların genel özellikleri.....	46
Tablo 14. Tedavi başlanan hastalarda TDM türüne göre tedavi durumu.....	47
Tablo 15. Kesilen ilaçlar ve nedenleri.....	48
Tablo 16. Genel hasta popülasyonunda tedavi başarısını etkileyen faktörler.....	50
Tablo 17. Tedavi alan ve tedavi almayan gruplar arasında VKİ ilişkisi.....	51
Tablo 18. <i>M. avium</i> kompleksi grubunda tedavi başarısını etkileyen faktörler.....	53
Tablo 19. <i>M. avium</i> kompleksi verilen tedavi rejimleri.....	54
Tablo 20. <i>M. szulgai</i> başlanan tedavi rejimleri.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TDM türlerinin dağılımı.....	41
Şekil 2. Tedavi almayan hastalarda üreyen TDM türüne göre cinsiyet dağılımı.....	45
Şekil 3. Tedavi alan hastalarda üreyen TDM türüne göre cinsiyet dağılımı.....	51
Şekil 4. Yıllara göre tedavi sonuçları.....	56



ÖZET

Amaç: Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM), giderek artan sıklıkta bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. TDM akciğer tutulumu, klinik olarak tüberküloz akciğer hastalığından ayırt edilemez. Ayrıca tüberkülozda olduğu gibi her TDM basili saptanan hastaya tedavi verilme zorunluluğu yoktur. Bu nedenle TDM akciğer hastalığına tanı koyarken ve tedavi başlama kararı verilirken TDM'ye yönelik hazırlanan kılavuzlar göz önüne alınmalıdır. Biz bu çalışmamızla hastanemizde yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucunda “yavaş üreyen TDM” saptanan hastalara uygulanan tanı ve tedavi yaklaşımlarını, tedavi alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini ve bunların tedavi başarısındaki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olup, Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde solunum yolu örneklerinde yavaş üreyen TB dışı mikobakteri tespit edilen hastalar ele alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri, hastane veri tabanı veya dosyaları kullanılarak elde edildi. Üreyen mikobakteri türleri, hastaların demografik özellikleri, uygulanan tedavi rejimleri, yan etkiler, radyolojik bulgular, tedavi sonuçları incelendi.

Bulgular: Hastanemizde 7 yılda 345 hastada yavaş üreyen TDM saptanmıştır. Bu hastalardan 184'ü çalışmaya dahil edildi. Hastaların solunum yolu örneklerinden sıklık sırasıyla *M. avium* kompleksi, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. simiae* izole edilmiştir. 78 (%42,4) hastaya TDM akciğer hastalığı nedeniyle tedavi verilmiştir. Tedavi alan hastaların %46,2'sinin (n=36) tedavisi başarılı sonuçlanmıştır. Hastaların %42,3'ü (n=33) ise takip dışı kalmıştır. Tedavisi başarılı olan hastaların daha fazla kontrole geldiği görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada yavaş üreyen TDM akciğer hastalarında tedavi başlanma oranı %42,4'tür. Başarı oranının düşüklüğü, daha çok tedavide takip dışı kalan hastaların sayısının fazla olması nedeniyledir. Hastalar daha fazla kontrole

geline tedavi başarısı artmaktadır. TDM akciğer hastalığı tanısı ve tedavisi zor olan bir hastalıktır. Tanıda kültürde tekrarlayan üremeler önemlidir. Hastalara uzun süreli ve çok ilaçlı tedavi rejimleri verilmektedir. Tedavisi zorunlu bir hastalık olmadığı için tedavi kararı hasta bazında kar zarar oranı gözetilerek verilmelidir. Tedavi edilen ve edilmeyen tüm hastalar uzun süreli takibe alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz dışı mikobakteriler, TDM akciğer hastalığı, *M. avium* kompleksi, tedavi



ABSTRACT

Aim: Non-Tuberculosis Mycobacteria (NTM), has become an increasingly frequent health problem. NTM lung involvement can not be clinically distinguished from tuberculosis lung disease. Besides, there is no obligation to prescribe a treatment for diagnosed NTM bacillus patients as in tuberculosis cases. Due to this reason; while diagnosing and deciding to start treatment for a NTM lung disease, guidelines that are prepared for NTM must be taken into account. In this study, we aimed to evaluate the diagnosing and treatment approaches that are applying to patients with "slow-growing NTM" culture positive by microbiological examinations in our hospital, the demographic and clinical properties of the patients, and their impact on the success of the treatment.

Material and Methods: Our study is retrospective and the patients that are determined slow-growing NTM in their respiratory passage samples at Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital from January 2014 to December 2020 have been tackled. Patients having data from hospital's database or patient folders were included to the study. Proliferative micro bacteria species, demographic properties of the patients, treatment regimens, side effects, radiologic findings, and treatment results have been investigated.

Results: In our hospital, slow-growing NTM was detected in 345 patients between 2014-2020 and 184 of these patients were incorporated into the study. In order of frequency, *M. avium* complex, *M. szulgai*, *M. goodii*, *M. kansasii*, *M. simiae* were isolated from patients' respiratory passage samples. 78 of the patients (42.4%) were prescribed treatment due to NTM lung disease. 46,2 (n=36) of patients that received treatment have successful outcome. On the other hand, 42,3 (n=33) of the patients were loss to follow-up. Patients with successful outcome had hospital visits more often which was statistically significant.

Conclusion: In the scope of this study, slow-growing NTM patients with medical treatment had 42.4% successful outcome. The low treatment success rate resulted in a high number of patients who did come to follow-up visits. Patients that

came to medical appointments more often had higher treatment success rate. NTM lung disease is a hard to diagnose and treat disease. Repeated reproductions in culture are crucial for diagnosing. Generally, long-term and multi-medicine treatment regimens are prescribed to the patients. Since the treatment is not obligated for NTM, benefits and harms of the treatment should be taken into account for individual patients. All patients, who are treated or not, should be followed up.

Keywords: Nontuberculous mycobacteria, TDM lung disease, M. avium complex, treatment



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mycobacterium tuberculosis grubu (*Mycobacterium tuberculosis* kompleks) ve *Mycobacterium lepra* dışındaki mikobakteriler, tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) olarak adlandırılır (1). TDM, bazıları her yaştan insanda hastalık oluşturabilen ve hem akciğer hem de akciğer dışı organları tutabilen 190'dan fazla tür ve alt türü temsil eder (2).

TDM'lerin birçoğu topraktan, musluk suyundan, ev tozundan, evcil ve vahşi hayvanlardan ve kuşlardan izole edilmiştir (1,3-5). TDM hastalığının klinik özellikleri tüberkülozdan ayırt edilemediğinden ve TDM çevrede her yerde bulunduğundan tanı konulabilmesi için basillerin izole edilmesi ve tanımlanması gerekmektedir (1).

TDM'lerin sayısı, moleküler yöntemlerin gelişmesi ile yeni türler tanımlandıkça artmaya devam etmektedir (3).

Sosyoekonomik düzeyin yüksek olduğu ülkelerde ve bölgelerde tüberküloz hasta insidansı azalırken, TDM hasta insidansı artmaktadır (4).

Hastalıkların klinik belirtileri, konağın immünolojik yanıtı ile spesifik mikobakteri türlerinin etkileşimine bağlıdır. Ciddi bağışıklığı baskılanmış bireylerde, konjenital veya edinilmiş akciğer anomalileri olan kişilerde görülür ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Bununla birlikte bağışıklığı baskılanmayan ve önceden herhangi bir akciğer hastalığı olmayan kişilerde TDM hastalığı insidansında da belirgin bir artış vardır (4). TDM'ye bağlı insan hastalığı dört farklı grupta sınıflandırılır: akciğer hastalığı, lenf bezi hastalığı, deri hastalığı ve yaygın hastalık; bunlar arasında kronik akciğer hastalığı en yaygın görülendir (1,5). Tüberküloz dışı mikobakterilerle oluşan akciğer hastalığı tanısı, ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzuna göre klinik ve mikrobiyolojik kriterlere göre konulur. Bir hastanın TDM akciğer hastalığı için tanı kriterlerini karşılaması, mutlaka antibiyotik tedavisinin gerekli olduğu anlamına gelmez. Patojenitenin dikkatli bir şekilde

değerlendirilmesiyle ve tedavinin riskleri ve faydaları göz önüne alınarak tedavi kararı verilmelidir (2).

Hastaların tedavisi düzenlenirken ATS 2007 (6) ve ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 (2) kılavuzları esas alınır. Tedavi başarısı, klinik radyolojik iyileşme ve balgam yayma ve kültürleri ile izlenir.

Yavaş üreyen TDM akciğer hastalığında, standart tedavi rejimleri yerleşmiş değildir. İlaç duyarlılık testleri de kullanılarak uzun süreli tedaviler yapılmaktadır. Bu tedavilerin başarı oranları değişkendir. Yavaş üreyen TDM'lerin tedavi başlanma oranları ve tedavi başlamayı etkileyen faktörler, klinik özellikleri, tedaviyi sürdürmedeki sorunlar ve tedavi sonuçları incelenecek, tedavi başarısını etkileyen unsurlar analiz edilecektir. Bu çalışmayla, yavaş üreyen tüberküloz dışı mikobakterilerin tedavisi konusunda yeni bilgilerin elde edileceğini düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ (TDM) HASTALIĞI

2.1.1. Bakterilerin Özellikleri

Mikobakteriler, türe bağlı olarak 25°C ila 50°C arasında optimal büyüme hızına sahip aerobik veya mikroaerofilik, spor oluşturmayan, hareketsiz, asit-alkol ile boyanmayan çubuk şeklinde bakterilerdir (7,8). Taksonomik olarak incelendiğinde *Mycobacteriaceae* familyasındaki tek cins olan *Mycobacterium* cinsine aittirler (7). TDM'ler ya da başka bir deyişle "atipik", "çevresel" mikobakteriler *Mycobacterium tuberculosis* grubu (*Mycobacterium tuberculosis* kompleks) ve *Mycobacterium lepra* dışındaki mikobakterileri kapsamaktadır (1,5).

Mikobakterilerin bilinen en eski resmi tür tanımı, 1880'lerin başlarında zorunlu patojenler olan *M. leprae* ve *M. tuberculosis* ile başlamıştır. Tanımlanan en eski TDM'ler ise *M. smegmatis* (1889) ve *M. phlei*'dir (1899) (9).

1959 yılında Runyon TDM'ler için sınıflandırma yapmıştır. Sınıflandırma yaparken TDM'lerin üreme hızları, koloni morfolojisi ve pigment üretmelerini baz alarak 4 gruba ayırmıştır. Besiyeri olarak agar besiyeri kullanılmıştır (8). Grup 1-3, kültürde yavaş üreyenlerden oluşmaktadır (kültürde saptanmaları 7 günden sonra olur. Üremeleri 12 haftaya kadar uzayabilir). Grup 4'tekileri ise kültürde hızlı üreyenler oluşturur (kültürde 7 gün içinde saptanırlar) (1-3,8-10).

Grup 1: Fotokromojenler, ışık varlığında pigment üretirler. Işığa maruz kaldıklarında parlak sarı veya turuncu renkli pigment oluştururlar (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium simiae* ve *M. marinum*) (1-3,9,10).

Grup 2: Skotokromojenler, hem karanlıkta hem de ışıқта sarı veya turuncu renkli pigment oluştururlar (*Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium xenopi* ve *M. scrofulaceum*) (1-3,9,10).

Grup 3: Nonfotokromojenler, karanlıkta veya ışıқта pigment oluşturmazlar (*M. avium* kompleks) (1-3,9,10).

Grup 4: Hızlı üreyen mikobakteriler (*Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonae* ve *M. abscessus*) (1-3,9,10).

1990 yılında yayınlanan ATS rehberinde yaklaşık 50 TDM türü, 2002’de yaklaşık 125 TDM türü olduğu açıklanmıştı. Son yıllarda yeni türlerin tanımlanması için moleküler teknik olarak 16S rRNA gen dizilemesinin geliştirilmesi ve kullanılmasıyla birlikte 190’dan fazla TDM tür ve alt türü tanımlanmıştır (2,6).

Mikobakterilerin yüzde doksan beşi toprakta, havada ve suda bulunabilen çevresel bakterilerdir, sadece birkaç tür hayvanlarda ve/veya insanlarda hastalık etkenidir. Özellikle *M.avium*, *M.intracellulare* ve *M.chimaera*’yı içeren *Mycobacterium avium* kompleksi hayvanlarda ve insanlarda fırsatçı patojen kabul edilirken, *M.smegmatis* ve *M.gordonae*’nın saprofitik ve patojenik olmadığı kabul edilir. *M. marinum* ve *M. ulcerans* ise çoğunlukla cilt ve mukoza zarında enfeksiyonlara neden olan, patojenik TDM türleri olarak kabul edilir (5,8). Bu nedenle TDM akciğer hastalığı tanısı konulurken birçok faktör ele alınmalıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji

TDM’ler çevrede her yerde bulunur ve vahşi hayvanlardan, havadan, topraktan, tozdan, bitkilerden, biyofilmlerden, süt ve gıda ürünleri dahil olmak üzere doğal ve içme suyu kaynaklarından izole edilmişlerdir (11). Yirminci yüzyılın ortasına kadar hastalık etkeni olarak kabul edilmemişlerdir (1).

Hayvanlardan insanlara bulaş bildirilmemiştir. Washington Üniversitesi Akciğer Nakli ve Kistik Fibrozis Merkezi’ndeki kistik fibrozisli (KF’li) beş hasta arasında *Mycobacterium abscessus* bulaşı olduğunu bildiren olgu sunumunda solunum yoluyla ya da klinikten, klinikteki araç gerecin kontaminasyonu ile bulaşma olduğu belirtilmiştir (12). Bu makale dışında TDM’lerin insandan insana yayılımına ilişkin yayınlanmış bir rapor bulunmamaktadır.

İnsanlar çevrede yaygın olarak bulunan su, aerosol veya toz içinde bulunan TDM’leri soluyarak ya da yutarak enfekte olabilirler. TDM’ler sularda dezenfektan

olarak kullanılan klora dirençlidir. Bu direnç de TDM'lere şehir su kaynaklarında kalıcı olmalarını sağlamakta ve sıklıkla tespit edilmelerine bunun sonucunda da TDM hastalığındaki artışa katkı sağlamaktadır (13,14).

Günümüzde TDM akciğer hastalığının raporlanması zorunlu olmadığı için insidans ve prevalansının saptanması konusunda problemler hala devam etmektedir (15). Yapılan birçok çalışma son kırk yılda TDM prevalansında artış olduğunu göstermektedir (16). Özellikle TB insidansı düşük ülkelerde, TB insidansında azalma ve TDM'lere bağlı akciğer hastalığındaki artışın eş zamanlı olarak görülmesi dikkat çekicidir. TDM akciğer hastalığının birçok ülkede özellikle yaşlılar arasında arttığı görülmüştür (13). TDM akciğer hastalığı artışının nedenlerinden biri de özellikle RA hastalığı gibi romatizmal hastalıklarda anti-TNF'yi inhibe eden ilaçların kullanılmasıdır. Yaşlı nüfusun genel nüfusa göre giderek artan oranı ve 65 yaş üstünün TDM akciğer hastalığı açısından risk altında olması da diğer etkenlerden biri olarak göze çarpmaktadır (17).

TDM'lere son dönemlerde artan ilginin en önemli nedenlerinden biri TDM akciğer enfeksiyonlarının AIDS hastalarında sık görülmesi ve normal toplumda da görülme sıklığındaki artışın fark edilmesidir (6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde insanlarda akciğer hastalığına en yaygın olarak *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) gibi yavaş büyüyen mikobakterilerin üyeleri neden olurken *Mycobacterium abscessus* ikinci en yaygın tür olarak göze çarpmaktadır (18). ABD'de yapılan bir çalışmada, TDM pozitif kültür prevalansının 1,4-6,6/100.000 kişi arasında değiştiğini göstermektedir. Birleşik Krallık'tan elde edilen verilerde ise, TDM pozitif kültür insidansının 2007 ve 2012 yılları arasında 4/100.000 kişiden 6.1/100.000 kişiye yükseldiği gösterilmiştir (16).

Türkiye'de 2009-2010 yılları arasında İstanbul Süreyyapaşa Hastanesi'nde TDM üremesi saptanmış 75 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada, 32 olgunun tür ayrımı yapılmış olup birinci sırada *Mycobacterium abscessus* 9, ikinci sırada *Mycobacterium avium* kompleksi 8, üçüncü sırada ise *Mycobacterium kansasii* 5 olguda saptanmıştır. Yine aynı merkezde 2009-2020 yıllarını kapsayan daha geniş çaplı diğer bir çalışma yapılmıştır ve 825 TDM üremesi saptanmıştır. Bunlardan

Mycobacterium avium kompleksi birinci sırada yer almıştır ve 81 olguda, *Mycobacterium abscessus* 67 olguda, *Mycobacterium kansasii* 48 olguda, *Mycobacterium fortuitum* 23 olguda, *Mycobacterium chelonae* 12 olguda, *Mycobacterium gordonae* 11 olguda, *Mycobacterium szulgai* 11 olguda saptanmıştır (19,20).

İzmir’de Suat Seren Hastanesi’nde 2004-2009 arası 77 kişide TDM üremesi saptanmıştır. En çok *Mycobacterium gordonae* 17 olguda, *Mycobacterium avium* kompleksi 16 olguda, *Mycobacterium fortuitum* 11 olguda, *Mycobacterium abscessus* 7 olguda, *Mycobacterium kansasii* 7 olguda saptanmıştır (21). 2001-2008 yılları arasında Ankara, İstanbul, Malatya ve Samsun illerini kapsayan bir çalışmada en sık saptanan etkenlerden başlayarak *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium intracellulare* saptanmıştır (22).

2.1.3. Risk Faktörleri

TDM akciğer hastalığı riski, çevresel, mikrobiyal ve konakçı faktörlerin etkileşimi birlikte değerlendirilir (2,17).

2.1.3.1. Çevresel ve mikrobiyolojik faktörler

TDM’ler evlere, apartmanlara, ofislere, hastanelere ve uzun süreli bakım tesislerine borularla dağıtılan sularda bulunmaları nedeniyle insanların doğal çevresinde her yerdedirler (23). Çevresel TDM kaynakları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1.Çevresel TDM kaynakları

ÇEVRESEL TDM KAYNAKLARI
• Doğal sular • Şebeke suları • Toprak (özellikle daha asidik yapıya sahip olan çam ormanları ve bataklıklar) • Asitli çam ormanlarından veya kıyı bataklıklarından gelen drenaj suları • Tarımda, bahçe ve saksı topraklarından kaynaklanan tozlar • Buzdolaplarındaki su ve buz • Granüler aktif karbon filtrelerinden gelen su • Doğal ve içme sularından kaynaklanan aerosoller • Bina içi nemlendiricilerden çıkan aerosoller • Kapalı yüzme havuzları • Jakuzi kullanımı

ABD’de yapılan bir çalışma *M. avium*’un büyümesinin, içme sularında kullanılan boru malzemelerinin türünden etkilendiğini, demir ve galvanizli boru yüzeylerinde bakteri seviyelerinin, bakır veya PVC yüzeylere göre daha yüksek saptandığını göstermiş (24). TDM’lerin sahip oldukları lipid açısından zengin, gerçingenliği az dış zar onlara hidrofobik bir bariyer sağlar; bu sayede hidrofilik dezenfektanlara (genelde içme sularının dezenfeksiyonunda kullanılan klor gibi) direnç sağlar (Tablo 2) (23). Aynı zamanda, yüksek oranda yağ içeren mikobakteriyel hücre duvarı, hücre içinde büyümeye ve hayatta kalmaya, bağışıklık modülasyonuna ve ilaç direnci adaptasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (7).

TDM’lerin olası bulaş yolları ve yol açtıkları klinik tablolar; toprak veya su yutan çocuklarda servikal lenfadenit, TDM yüklü su buharı soluyan yetişkinlerde akciğer hastalığı, saksı, bahçe topraklarından saçılan tozların solunması ile oluşan akciğer hastalığı, yutulan TDM’lerin reflü nedeniyle gastrik içeriğin aspirasyonu ile akciğer hastalığı, ciddi immün yetmezliği olan hastalar ve gastrointestinal sistemin bariyer fonksiyonunda bozulma olan hastaların su yoluyla alınması, olarak karşımıza çıkmaktadır (25).

Tablo 2. TDM’lerin su tesisatlarında kolayca kolonize olmasını sağlayan etmenler

TDM’LERİN SAHİP OLDUĞU ÖZELLİK	TDM’LERE SAĞLADIĞI FAYDA
Hidrofobiklik	Tutunma için Yüksek Yüzey/Hacim Oranı Tüm Yüzeyle Aderans
Tutunma	Tesisat sisteminde kalıcılık
Mikroaerobik	Suyun durgun olduğu zamanlarda büyüme
Oligotrofik	Düşük besinli suda büyüme
Geçirgen olmayan membran	Dezenfektanlara karşı direnç

2.1.3.2. Kişisel faktörler

TDM’ler çevresel organizma olmalarına karşın enfekte ettiği insanların bir kısmında hastalık ortaya çıkarmasında konak faktörleri ve konağın duyarlılığı ön plana çıkmaktadır (Tablo3) (18).

TDM akciğer hastalığı, KOAH, bronşektazi, KF, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi kronik solunum yolu hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. TDM ile enfekte olmalarının bu hastaların klinik seyirleri üzerinde kötüleşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Dünyanın birçok yerinde kronik solunum yetmezliği olan hastalarda TDM’lerden en sık MAC saptanmış. KOAH patogeneğinde hava yolu enflamasyonunun önemli bir yeri vardır. Yapılan bazı hayvan modeli çalışmalarda mikobakteriyel bileşenlerin bu pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını etkileyebileceği ileri sürülmüştür. KF ve alfa-1 antitripsin eksikliği bronşektazi ilişkili azalmış pulmoner sekresyon klirensi nedeniyle TDM’lerin solunum yolunda kolonizasyon ve hastalığa yol açtığı öne sürülmüştür (26-28). Tıbbi gelişmeler sayesinde KF hastalarının yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte TDM enfeksiyonlarının KF’li hastalarda önemi giderek artmaktadır (13,29).

Astımlı hastalar uzun süreli yüksek doz inhale kortikosteroid kullanmalarının yanı sıra sistemik ya da oral kortikosteroid kullanmak zorunda kalmaları nedeniyle TDM akciğer enfeksiyonu açısından risk altındadırlar (30). Kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immunmodülatör etkili ilaçlardır. Bu etkilerini, monositler üzerinden, monosit kemotaksisini ve Fc reseptörü ile bağlanmasını engelleyerek yaparlar. Ayrıca kan monositlerinin sayısını azaltırlar. Bakterisidal aktivite ve IL-

1(interlökin-1) ve TNF üretimini azaltarak monosit fonksiyonlarını baskırlar. Lenfositler üzerinde de etkileri vardır, T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek proliferatif etkilerinin ve sitokin üretiminin azalmasına yol açarlar. Ayrıca lenfositopeni yaparlar (daha çok T lenfositler üzerinde etkilidirler) (31).

RA tanılı hastalar hem uzun süreli kortikosteroid hem de anti-TNF ilaç kullanmaları ayrıca RA'nın kendisinin de akciğeri tutma özelliği nedeniyle özellikle TB ve TDM akciğer hastalığı açısından risk altındadırlar. TDM'lerden ise en sık MAC ile ilişkilendirilmişlerdir (32). TNF- α , monosit, aktive olmuş makrofajlar ve T lenfositlerden salınan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α , mikobakterileri ve diğer enfeksiyon etkenlerini fagosit etmeleri ve öldürmeleri için makrofajları aktive eder. Mikobakteriler konak vücuduna girdikten sonra öldürülemediği zaman langerhans hücreleri, lenfositler ve fibroblastlardan oluşan bir granülom yapısı ile çevrelenirler. TNF- α , granülom oluşumu ve devamlılığının ayrılmaz bir parçasıdır. Anti-TNF ilaçlar da TNF- α 'yı bloke ederek bu ilaçları kullanan hastaları, latent TB, TDM enfeksiyonu dahil olmak üzere granümatöz enfeksiyonlara açık hale getirir (32-34).

TDM'ler HIV ile enfekte olan kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler. HIV pozitif hastalarda yaygın hastalık, TDM akciğer hastalığından daha sık görülür. HIV pozitif kişilerde uygulanan yüksek etkili antiretroviral tedavi (HAART) ile viral yük belirgin olarak azalmış, CD4 sayısı artmıştır. Bunun sonucunda da TDM enfeksiyon insidansında azalma görülmüştür (35).

İnce vücut yapısına sahip özellikle postmenopozal kadınlarda TDM akciğer hastalığı daha fazla saptanmaktadır (27). "Lady Windermere Sendromu" ilk olarak 1992 yılında, klinik ve radyolojik ortak özelliklere sahip, orta yaşlarda altı tane hasta üzerinden tanımlanmış. Bu hastaların ortak baskın özellikleri; 1. radyolojik olarak tutulumun lingulada veya orta lobda olması; 2. predispozan akciğer hastalığı olmaması; 3. hepsinin kadın olmasıydı. Lingula/sağ orta lobun yapısal olarak daha dik, uzun ve dar konumda olması ve kadınların sosyal baskı nedeniyle öksürmemeleri TDM'lerin kolonizasyonuna yatkınlık sağladığı düşünülmüş. Kadınların bu istemli olarak öksürüğü bastırma hareketi nedeniyle kadınların bu titiz davranışını açıklamak için Oscar Wilde'in "Lady Windermere'nin Yelpazesi" isimli oyunundan esinlenilerek bu sendrom tanımlanmıştır (36,37).

Pektus ekskavatum (kunduracı göğsü), pektus karinatum (güvercin göğsü) ve skolyoz gibi iskelet bozukluklarında muhtemelen bozulmuş akciğer yapısı ve mukosiliyer disfonksiyon nedeniyle TDM akciğer hastalığı sıklıkla görülmektedir (38).

Solid organ nakil alıcılarında; nakil sonrası immünosüpresif tedavi, çevresel maruziyetler gibi çeşitli nedenlerden dolayı TDM enfeksiyon hastalığı görülme sıklığında artış olabilir (39). Akciğer transplantasyonu yapılan hastalar TDM enfeksiyonu açısından diğer organ transplantasyonu yapılan hastalara göre daha fazla risk altında gibi gözükmemektedir (40). MAC akciğer hastalığı en sık bronşektazi, KF, amfizem gibi altta yatan akciğer hastalıkları olan hastalarda görülür. Buna bağlı olarak birçok akciğer nakli alıcısı, TDM ile kolonize halde nakil ameliyatına girer. İki taraflı akciğer nakli yapılması ve enfeksiyon kaynağına uygun önlemler alınmasıyla nakilden sonra TDM enfeksiyon riski azaldığı görülmüştür. Bu tarz hastalarda her birey için ayrı ayrı risk değerlendirmesi yapılmalıdır (39). Ayrıca akciğer nakil alıcılarında erken ve geç dönem enfeksiyonlar hala önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir (40). Akciğer naklinden sonra, bağışıklığın baskılanması, zamanla gelişen bronşiyolit obliteransa sekonder yapısal akciğer hastalığı gelişmesi, TDM ile reenfeksiyon riskini artırır. *M. avium* ve *M. abscessus* en yaygın görülen etkenlerdir. Hastalık genel olarak nakilden ortalama 8 ay sonra; ortalama yaşı 55 olan erkeklerde izlenmiştir (29).

Mikobakteriyel Hastalığa Mendelyen Duyarlılık (MHMD) doğuştan gelen IFN- γ bağışıklığı hatalarından kaynaklanan, mononükleer fagositer hücre ile T helper hücre tip I (Th1) arasındaki iletişimde defekte neden olan nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. MHMD'li hastaların bilinen immünolojik anormallikleri yoktur fakat BCG aşısı ve TDM'lere duyarlıdırlar. Azalmış IL-12 ve IFN- γ sitokinleri nedeniyle lokalize enfeksiyondan, erken başlangıçlı yaşamı tehdit eden yayılmış enfeksiyona kadar geniş bir klinik yelpaze vardır. MHMD hastalığına neden olduğu en iyi bilinen; IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B, IL12RB1, IRF8, CYBB ve NEMO genlerindeki mutasyonlardır. CYBB geni X'e bağlı resesif kalıtım gösterirken diğer genlerin çoğu otozomal kalıtılırlar (41,42). STAT'deki mutasyonla interferonlara karşı bozulmuş bir yanıtla sonuçlanır, bunlar tip I (IFN- α/β), tip II (IFN- γ) veya tip III (IFN λ -1/2/3)

olarak sınıflandırılabilir. İnterferon düzenleyici faktör 8 (IRF8)'deki mutasyonlar IFN- γ 'ya yanıt olarak IL-12 üretimini zayıflatır (4).

Tablo 3. TDM enfeksiyonu ve hastalığı için predispozan risk faktörleri

TDM ENFEKSİYONU VE HASTALIĞI İÇİN PREDİSPOZAN RİSK FAKTÖRLERİ

- KOAH, Astım
- Bronşektazi
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Pnömonyozlar
- Geçirilmiş TB akciğer hastalığı
- Akciğer, trakea kanseri
- Siliyer disfonksiyon (primer siliyer diskinezi)
- Kistik fibrozis (KF)
- Düşük vücut ağırlığı/düşük beden kitle indeksi
- RA
- İmmünmodülatör veya anti-TNF ilaç kullanımı
- Steroid kullanımı
- Bağışıklığın baskılandığı durumlar (AIDS, CD4 lenfopeni, MHMD, yaygın değişken bağışıklık yetersizliği)
- GÖR (Gastroözofageal reflü hastalığı)
- Makrofaj disfonksiyonu
- Torasik iskelet anomalileri
- Mitral valv prolapsusu
- Bağ doku hastalıkları
- D-vitamini eksikliği ya da D-vitamini reseptör polimorfizmi

2.1.3.3. Genetik faktörler

TDM akciğer hastalığı için herhangi bir predispozan faktöre sahip olmayan sağlıklı kişilerde de akciğer hastalığı görülmesi bu hastalarda genetik yatkınlık olabileceğini akla getirmiştir. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bunlardan biri de vücudun savunma sisteminin önemli bir parçası olan HLA antijenidir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada; HLA-A33 ve HLA-DR6 antijenleri MAC akciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda lezyonlar sıklıkla akciğerin apeks bölgesinde görülmüştür. Akciğer hastalığı nedeniyle ölen hastalar ve sağ kalan hastalar arasında HLA fenotipi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (43,44).

NRAMP1 geni, makrofaj aktivasyon yolağında multipl pleotrofik etkiye sahip olup makrofaj lizozom, fagozom ve geç endozom membranlarında eksprese edilir. NRAMP1, mikobakterilerin ve diğer hücre içi patojenlerin fagositozu sırasında lizozomal zara yerleşen bir iyon taşıma proteinini kodlar. Bu protein iyon veya iki değerlikli katyon taşınmasında rol oynar. Yapılan bir çalışmada NRAMP1 gen polimorfizmlerinde INT4, D543N ve 3UTR alellerindeki heterozigotların, TDM akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (44-46).

IL-12 aktive edilmiş makrofajlar ve dentritik hücrelerden salınan bir sitokindir. Natural killer ve T lenfositler üzerinde etki gösterir, IFN- γ üretimini uyarır. IL-12 ve IFN- γ mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada ve granülom oluşumunda önemlidirler. IFN- γ R eksikliği olan hastalar mikobakteriyel enfeksiyonlara hassas olmaları nedeniyle genelde erken yaşta kaybedilir. IL-12R β 1 zincirinin işlevini değiştiren polimorfizmlerin, mikobakteriyel enfeksiyona karşı yatkınlık sağladığı gösterilmiştir. Tam IFN- γ R eksikliği olan hastalarda granümatöz lezyon oluşmazken, IL-12R β 1 zincir eksikliği, IL-12 eksikliği ve kısmi IFN- γ R1 eksikliği olan hastalarda granümatöz lezyonların olduğu görülmüştür (47,48).

2.1.4. TDM Akciğer Hastalığı Tanısı

TDM akciğer hastalığı tanısı ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 kılavuzuna göre klinik ve mikrobiyolojik kriterlere göre konulur (Tablo 4) (2).

Tablo 4. Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler

Klinik Radyolojik Tanı Kriterleri	Her ikisi birden önerilir. 1. Akciğer semptomları veya sistemik belirtiler 2. Göğüs radyografisinde nodüler veya kaviteli opasiteler veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) birden fazla odakta nodüler bronşektazi görülmesidir
ve	Diğer tanıların uygun şekilde dışlanması
Mikrobiyolojik Tanı Kriterleri	1. En az iki ayrı balgam örneğinden kültür üremesi olması. Sonuçlar tanısal değilse, balgam ARB yayma ve kültürlerini tekrarlamak düşünülmelidir veya 2. En az bir bronş yıkama veya lavajından kültürde üreme olması, veya 3. Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsisinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granülomatöz inflamasyon veya ARB) olması ve TDM için kültürde üreme olması veya mikobakteriyel histolojik özellikleri (granülomatöz inflamasyon veya ARB) gösteren biyopsi ve TDM için kültürde üremesi olan bir veya daha fazla balgam veya bronş yıkaması

2.1.4.1. Klinik Bulgular

TDM'ler, tüberküloz ile aynı ailedendir, ancak çevresel etken olmaları nedeniyle çok farklı bir yer işgal ederler. Klinik belirtiler, farklı TDM türleri arasında benzerdir (18). TDM enfeksiyonları insanlarda farklı klinik tablolarla ortaya çıkar. Yetişkinlerde en çok TDM akciğer hastalığı ve yaygın hastalık görülürken çocuklarda daha sık yaygın veya lokalize lenfadenitler görülür (5,6). KF'li çocuk hastalarda da nadiren akciğer hastalığı görülebilir. Deri, yumuşak doku, eklem, tendon, GIS, nörolojik tutulum izlenebilir (49,50).

TDM akciğer hastalığı, genelde altta yatan hastalığa sahip bireylerin içinde mikobakterilerin olduğu aerosol halinde damlacıkları soluması ile oluşur. Bu kişilerin çoğunda TDM kolonizasyonu ve invazyonu için ortam sağlayan önceden var olan restriktif veya obstrüktif bir hastalığı vardır (50). TDM akciğer hastalığında sıklıkla kronik öksürük, balgam, halsizlik görülür. Bu bulgular genelde sinsi

seyirlidir ve hastalığa özgü değildir. Daha seyrek olarak, ilerlemiş hastalıkta; halsizlik, dispne, ateş, hemoptizi ve kilo kaybı görülebilir. Bu hastalarda genelde altta yatan kronik akciğer hastalığı olması nedeniyle klinik değerlendirme zor olabilir. Radyolojik görünüm tanı koymada yarar sağlasa da TB'den kesin ayrımı yapılamaz (6,50). Fizik muayene bulguları özgül değildir, genelde altta yatan KOAH, bronşektazi gibi hastalığa bağlı patolojiyi yansıtır. Raller, ronküs, martı sesi (squawk) duyulabilir (38).

Dissemine hastalık, genelde ilerlemiş HIV pozitif hastalarda en yaygın ve ciddi hastalıklar arasındadır (6). Genelde CD4 hücre sayısı 50/μl'nin altında iken görülür (49). TDM'lerden farklı türler saptanmış olsa da en sık görülen TDM; MAC olup çoğunluğu da *M. avium* oluşturur (6). TDM'lerin HIV pozitif hastalarda nasıl yaygın hastalık oluşturduğu bilinmiyor. MAC, yaygın hastalık olmayan HIV pozitif kişilerin de solunum ve gastrointestinal sisteminde sıklıkla izole edilmiştir. Bu nedenle hastaların MAC'ı çevreden ilk olarak solunum veya gastrointestinal kanal yoluyla aldığı ve daha sonra vücudun diğer bölgelerine yayıldığı düşünülmektedir (51). Yaygın hastalıkta yayılım, mononükleer fagositik hücrelerle lenfatik sistem aracılığıyla, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi retiküloendotelial sistemin organlarına taşınır (35). Yaygın hastalık nadiren, böbrek veya kalp transplantasyonu, kronik kortikosteroid kullanımı ve lösemisi olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda AIDS olmayan erişkin hastalarda da görülmüştür (6). İnterlökin-12, interferon (IFN)-γ, STAT1 yolu mutasyonları olan hastalarda yine yaygın TDM enfeksiyonu görülebilir (52). Hastalarda daha sıklıkla ateş, gece terlemesi, kilo kaybı daha az sıklıkla da karın ağrısı ve ishal görülür. Fizik muayene bulguları tanısız değildir (53).

İmmün yetmezliği olmayan çocuklarda servikal, submandibuler, submaksiller, veya preauriküler lenf nodlarında TDM enfeksiyonu görülebilir. En sık servikal lenfadenit görülür (6,54). 1-5 yaş arası çocuklarda görülme sıklığı artmıştır. Çocuklar yerden aldıkları kontamine nesneleri ağızlarına götürdükleri için tipik giriş yeri orofaringeal mukozadır (54). Hastalık gelişimi sinsidir ve genelde sistemik bulgu vermez (6,54). Klinik bulgu olarak; genelde tek taraflı, hareketli, yumuşak kıvamda, üzeri kızarıklık (bazen de menekşe renginde) ve muayene ile hassas olmayan lenf nodları vardır. Lenf düğümleri rüptüre olarak cilde açılabilir (6,54,55).

Deri ve deri altı enfeksiyonlarına daha çok *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* gibi hızlı üreyen TDM'ler ve *M. marinum* ve *M. ulcerans* gibi yavaş üreyen TDM'ler neden olmaktadır (6). Deri, deri altı TDM hastalığı genelde sağlıklı kişilerde görülmektedir (49).

Jakuzi banyoları konutlarda, otellerde ve spa tesislerinde giderek daha yaygın hale geldi. "Hut Tub Lung" (sıcak küvet akciğeri), TDM'lere karşı aşırı duyarlılık yanıtının bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülen granülomatöz bir akciğer hastalığıdır. Çoğu vakada MAC içeren su buharının solunmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Klinik olarak; genellikle birkaç hafta süren öksürük ve eforla gelişen nefes darlığı görülmektedir. Radyolojik olarak; akciğer filminde bilateral infiltrasyonlar; YÇBT'de buzlu cam opasiteleri, mikronodüler infiltrasyon, mozaik patern görülür. Kesinleşmiş bir tedavisi yoktur, daha çok uzman görüşüne dayalı tedavi verilir. Tedavide etkenden uzaklaşma önerilir. Kortikosteroid ve/veya antimikobakteriyel tedavi verilebilir (6,56-58).

2.1.4.2. Radyoloji

TDM akciğer hastalığından şüphelenildiğinde önerilen tanı yöntemi YÇBT'dir. Fibrokaviter hastalığı olan hastaları değerlendirmek için düz bir akciğer grafisi yeterli olabilirken nodüler/bronşektazik hastalığı göstermede yetersiz kalacağı için rutin olarak YÇBT önerilmektedir (6,13,59). Bununla birlikte son dönemde Torasik MR veya PET/BT'nin de yararlı olabileceği gösterilmiştir (13).TDM akciğer hastalığında fibrokaviteli ve nodüler/bronşektazik olmak üzere iki tip tutulum görülür (6,13).

Fibrokaviteli tutulum, tipik TB tutulumuna benzer. Tutulumda üst lob baskınlığı vardır. Genellikle küçük ve ince duvarlı kaviteli lezyonlar vardır. Buna bağlı olarak, fibrotik değişiklik, hacim kaybı ve plevral kalınlaşma görülebilir. Daha çok altta yatan KOAH, amfizem, sigara öyküsü olan hastalarda görülür (6,13,59,90).

Nodüler/bronşektazik tutulum, daha çok orta, alt lobda nodüler infiltrasyonlar ve bronşektazik görünüm vardır. Daha çok altta yatan bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, ince, uzun boylu, iskelet anomalisine sahip bireylerde görülür

(5,6,59). Bronşektazik form TDM akciğer hastalığında, TB'den daha sık görülür, bu da ayırıcı tanıda değerlidir (13).

2.1.4.3. Laboratuvar

2.1.4.3.1. Örnek alınması:

TDM akciğer hastalığından şüphelenildiği durumlarda farklı günlerde; mümkünse sabah kalkar kalkmaz çıkarılan üç balgam örneği alınmalıdır. Balgam veremeyen hastalardan indükte balgam ya da akciğer biyopsisi ile ya da tek başına bronş lavajı alınabilir (5,6). Bronkoskopik balgam örneği TDM açısından yüksek özgüllüğe sahip olduğu için tek bronş lavaj örneği yeterlidir (61). İndükte balgam; hastaya bir nebulizatör ile %3'lük serum fizyolojik inhalasyonu yaptırılarak alt solunum yollarından örnek elde edilmesini sağlayan düşük maliyetli, güvenli, iyi tolere edilebilen invazif olmayan bir yöntemdir (62). Yapılan bir çalışmada bronşiyal fırçalamanın bronş lavajından üstün olmadığı gösterilmiştir (63). Teşhiste orofarinksten alınan sürüntü kültürü veya seroloji testi kullanılması önerilmez (64).

Açlık mide suyu, TB tanısında balgam veremeyen hastalarda alternatif örneklerden biridir fakat TDM'de tanı değeri konusunda fazla çalışma yapılmamıştır. Açlık mide suyunun TDM akciğer tanısı üzerine yapılan çalışmada duyarlılığı nispeten düşük olsa da; özellikle MAC ve *M. kansasii* tanısında faydalı olabileceği gösterilmiştir (65).

TDM'ler çevresel etmenler olduğu ve musluk sularında doğal olarak bulunabildikleri için lavaj örneği alırken kontaminasyon olmamasına dikkat edilmelidir. Bronkoskopi aleti temizlenirken musluk suyu kesinlikle kullanılmamalıdır (6).

BTS'nin 2017'de yayınladığı kılavuzda TDM hastalığından şüphelenilen kişi kültür sonucunu etkileyebilecek antibiyotik (aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklinler, kotrimoksazol, linezolid gibi) kullanıyorsa balgam örneği vermeden önce 2 hafta antibiyotik tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

TDM akciğer enfeksiyonu ayırıcı tanılarından biri de TB hastalığı olması nedeniyle, tür ayrımı yapılana kadar kişisel koruyucu ekipman da dahil olmak üzere uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak (biyogüvenlik düzey 3 laboratuvarında) çalışılmalıdır (5,64).

2.1.4.3.2. Mikroskopik inceleme:

Direkt mikroskopiye göre teksif yani santrifüj edilmiş örnekte 20 kata kadar daha fazla basil görülür. Santrifüj edebilmek için balgamın sulandırılması, yapışkanlığının azaltılması gerekir. Bunun için N-asetil sistein (NALC) kullanılır. Başka bakteriler veya mantarların büyümesini önlemek için örnekler sodyum hidroksit (NaOH) ile dekontaminasyon işlemi yapılır. Eğer hastanın KF'li olduğu biliniyorsa gram negatif; özellikle de KF'lilerde sıkça kolonize olan *Pseudomonas aeruginosa*, aşırı çoğalmasını azaltmak ve kültürde TDM saptama olasılığını artırmak için %5'lik oksalik asit ile ek bir basamak eklenmelidir (2,4,6,29,66). Yapılan bazı çalışmalarda NaOH konsantrasyon oranının artırılınca kontaminasyon oranını azalttığı gösterilmiş fakat aynı zamanda kültürde mikobakteri saptanmasında azalmaya yol açtığı için önerilmemektedir (67).

Mikroskopta incelemenden önce mikobakterileri görmek için boyama işlemi uygulanır. Mikobakteriler, dallanmış uzun zincirli lipidler (mikolik asitler) ve lipoarabinomannanlardan oluşan bir hücre zarfına sahip olduğu için normal gram boyama yöntemleri ile boyanamaz. Alternatif boyalarla boyandığında, hücre duvarı asit alkol ile renk gidermeye karşı dirençlidir, bu nedenle bu bakterilere "aside dayanıklı basil (ARB)" denilir (5,68,69). Mikobakterilerin boyanmasında karbol fuksin boyama (Erlich Ziehl-Neelsen (EZN) ya da Kinyoun) ve florokom (oramin) yöntemi kullanılır. Florokom yöntemi hem daha hızlı hem daha duyarlıdır (5,6). TDM'lerin florokrom boyama ile saptanma olasılığı *M. tuberculosis* kadar yüksektir (67).

EZN ya da Kinyoun boyama yöntemleri daha yaygın kullanılırlar fakat daha az duyarlıdır. Bu nedenle hem TB hem de TDM tanısında öncelikli olarak önerilen boyama florokom tekniğidir (5,6). Bir yaymada mikobakterinin görülmemesi bakılan

örnekte mikobakteri olmadığı anlamına gelmez, mutlaka kültür ile sonuçlar değerlendirilmelidir.

2.1.4.3.3. Kültür:

Solunum yolundan alınan örneklerden mikroskopik inceleme yapıldıktan sonra hem sıvı hem de katı kültüre ekim yapılmalıdır.

Katı besiyeri olarak; Löwenstein-Jensen ve Middlebrook 7H10 ve 7H11 besiyerleri kullanılır. En yaygın kullanılan Löwenstein-Jensen'de (L-J) içinde bulunan malaşit yeşili sayesinde kontamine olmuş olan diğer bakteriler üreyemez. Middlebrook 7H10 ve 7H11 agar bazlı besiyerleridir, Löwenstein-Jensen (L-J) besiyerine göre mikobakteriler daha hızlı ürerler, ekim yapıldıktan yaklaşık 10-12 gün sonra üreme saptanır (6, 70).

Sıvı besiyeri olarak; mikobakteri büyüme gösterge tüpü (MGIT, Mycobacterium Growth Indicator Tube) en yaygın kullanılandır. Otomatikleştirilmiş mikobakteriyel sistemdir. Mikobakteriyel büyümeyi tespit etmek için floresan söndürme tabanlı bir oksijen sensörü ile birlikte modifiye edilmiş bir Middlebrook 7H9 içerir. Oksijen mikobakteriler tarafından metabolize edildiğinde floresan ışık yayar (6,70).

Sıvı besiyerinde mikobakteriler katı besiyerine göre daha hızlı çoğalırlar fakat sıvı besiyerleri diğer bakteriler ile kontaminasyona hassastırlar. Katı besiyerlerinin sıvı besiyerlerine göre diğer avantajları ise, koloni morfolojisinin, büyüme hızlarının gözlemlenmesine, mikobakteri türlerinin tanınmasına ve organizmanın miktarının belirlenmesine olanak sağlamasıdır (6,70,71).

Çoğu TDM'nin kültürde üremeleri için en uygun sıcaklık 28°C ile 37°C arasındadır. Klinik olarak önemli yavaş büyüyen mikobakterilerin çoğu, CO₂ içeren 35°C ile 37°C'lik ortamı tercih eder. Hızla büyüyen türler kültürde 7 günden az sürede büyürken, yavaş büyüyen türler için 1-6 hafta gerekir. *M. ulcerans* veya *M. genavense* üremesini tespit etmek için kültürler en az 8 ile 12 hafta inkübe edilmelidir (6, 70). *M. marinum*'dan şüphelenildiği zaman en doğru sonuç için, hem katı hem sıvı kültür kullanılmalı; hem 37°C hem de 30°C'de inkübe edilmelidir (29).

2.1.4.3.4. Mikobakteri tür ayrımı:

Kültürde basil üremesi saptandığında tedavi kararını belirlediği için öncelikle TB/TDM tür ayrımı yapılmalıdır. TB ve TDM tür ayrımında immünokromatik yöntem kullanılır (5). Bu testler temel olarak MPB64 antijenini saptamaya yönelik monoklonal anti-MPB64 antikoru kullanır. MPB64 antijeni *M. bovis* bazı suşları dışında TB'ye özgü bir proteindir. Basit, hızlı, uygulaması kolay bir testtir (5,72,73). Kültürde üreyen basilin TDM olduğu anlaşılınca tür adı belirlenir.

Mikobakteriler geleneksel Runyon Sınıflandırması ile başlıca hızlı ve yavaş üreyenler olarak kabul edilmişler. Grup 4 hızlı üreyenlerden oluşurken; *M. tuberculosis*'in de içinde olduğu Grup 1, 2 ve 3 yavaş üreyenlerden oluşur. Yavaş üreyenler de kendi içinde sarı pigment oluşturma yeteneğine göre ayrıca sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma mikrobiyologlar ve laboratuvarlar tarafından TDM'lerin kolay tanınmasına olanak sağlamıştır. Fakat son zamanlarda gelişen “line prop hybridization/line prop testleri”, izlenebilen (real-time) PCR, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (high-performance liquid chromatography (HPLC), DNA dizileme (sequencing) gibi mikrobiyolojideki tür tanıma tekniklerinin kullanılması ile Runyon Sınıflandırması daha az kullanılır hale gelmiştir (1,6,71). Buna rağmen üreme hızına göre sınıflandırma, TDM ayrımında güncelliğini korumaktadır (6). Yavaş büyüyen TDM tür ayrımında kullanılan bir kemotaksonik test olan HPLC; hızlı, pratik ve güvenilir yöntem olmasına rağmen son dönemde yerini moleküler yöntemlere bırakmıştır. TDM tür ayrımında genetik test olarak kullanılan çeşitli “ticari nükleik asit problemleri” vardır. Genel olarak 16sRNA temelli, hızlı sonuç veren, yüksek duyarlılıkta testlerdir (6,71). Diğer genetik testlerden biri olan PRA (PCR kesim enzimi analizi) yönteminde ise, 65-kD ısı şoku proteinini (hsp65) kodlayan genin 441-bp'lik bir sekansı PCR ile çoğaltılır ve spesifik kısıtlama enzimleri (MspI, HaeIII ve BstEII) kullanılarak işlenir ve analiz yapılır (74). DNA dizisi analizi, TDM türlerinin tanımlanması için referans yöntemdir. 16S rRNA geninin 5' ucundaki dizi, mikobakterilerdeki türe özgü dizisi hakkında bilgiyi içerir ve böylece TDM'lerin taksonomik olarak tanımlanmasını sağlar. Mikobakteriyel tanımlama amacıyla dizi analizinde hiperdeğişken A ve B bölgeleri incelenir

(6,71,74). “Line prop hybridization/line prop testleri” nükleik asit amplifikasyonu ve ters hidridizasyon uygulaması ile TDM ve alt türleri tespit edilir (74).

2.1.5. Tedavi

Bir kişide TDM akciğer hastalığı tanısı konulması o kişiye tedavi başlanmak zorunda olduğu anlamına gelmez. Tedavi kişilere göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi uzun süreli ve birden fazla antibiyotik içerdiği için hastalığın şiddeti, ilerleme riski, hastalık tipi, ek hastalıkların olması, yaş ve hastanın tedaviden göreceği fayda ile yan etkiler hepsi birden göz önüne alınarak karar verilmelidir. Kaviteli hastalığın varlığı daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan, fibrokaviteli hastalığı olan hastalara tedavi başlanmalıdır. Verilen tedavi türü etken ve İDT sonuçlarına göre kılavuzlara göre düzenlenir. Kılavuzlarda yerleşmiş bir tedavi yoktur; genelde randomize klinik araştırmalardansa uzman görüşü düzeyindedir. Bu görüşler ve hastaların özellikleri dikkate alınarak tedavi düzenlenir (2,5,6,71). Tedavi yerine takip kararı verilen hastalar süresiz olarak dikkatli takip edilmelidir (75).

Tedavi yanıtını değerlendirmek için mümkünse 4-12 haftada bir hasta klinik, radyolojik ve en önemlisi mikrobiyolojik olarak değerlendirilmelidir (5,64). Balgam veremeyen hastalarda 6-12 ay sonra BT taraması ve sonrasında bronş lavajı ile değerlendirme yapılabilir (64).

Kültür konversiyonu, peşpeşe 3 ardışık örnekte mikobakteri kültürünün negatif olması olarak tanımlanır (6,64). Konversiyon zamanı üç negatif mikobakteriyel kültürün ilkinin tarihi olarak kabul edilir. Balgam çıkaramayan hastalardan alınan bronş lavajının bir tane negatif olması yeterlidir (64).

Başarılı tedavi, 12 ay boyunca kültür negatifliği olarak tanımlanır. 6 aylık uygun tedaviye rağmen kültür dönüşümü olmaması, klinik ve radyolojik yanıt alınmaması ya da 12 aylık tedaviden sonra kültürün negatif olması tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir. Altta yatan tedavi uyumsuzluğu, ilaç direnci ya da anatomik bir engel gibi nedenler araştırılmalıdır (6).

Nüks, balgam konversiyonu olan hastalarda tedaviyi bitirdikten sonra iki kez kültürde mikobakteri üremesi olarak tanımlanır. Hastalarda reenfeksiyon da görülebildiği için genotipleme yapılarak; nüks ve reenfeksiyon ayırt edilmesi önerilir (6,64). Yapılan bir çalışmada gerçek nüks ve reenfeksiyon arasındaki farklara bakılmıştır. Hemoptizi, kilo kaybı, radyolojik ilerleme, mortalite gibi klinik olarak anlamlı fark ortaya çıkmazken; süre anlamında ciddi fark ortaya konmuştur. Gerçek nükslerin reenfeksiyona göre çok daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir (76).

2.1.5.1. *Mycobacterium avium* kompleks (MAC)

Mycobacterium avium kompleksi (MAC), TDM'lerin Runyon Sınıflaması grup 3'de yer alan, Mycobacteriaceae'nin yavaş üreyen bir bakteri grubudur (4). *M.avium*, *M.intracellulare* MAC grubunun ilk üyeleri iken tür ayrımındaki teknolojik gelişmelerle *M.chimaera* da gruba dahil edilmiştir. 16sRNA ile yapılan genetik testlerdeki gelişmelerle şu an 12 türden oluşmaktadır. Bunlar; *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchodurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* ve *M. paraintracellulare lepraemurium*. Bu türlerden *M. avium*, *M. intracellulare* ve *M. chimaere* solunum yolu patojenidir (77). Günümüzde *M. avium*, *M. intracellulare* tür ayrımı yapılmasının tedavi ya da prognoz üzerinde farkı olmadığı düşünülmektedir (6).

MAC'ın, evdeki musluk suyu, saksı ve bahçe toprağı, banyolar, jakuzi, havuz suyu gibi çeşitli çevresel kaynakları vardır. MAC, diğer TDM'ler gibi bu çevresel kaynaklarda biyofilm oluşturarak serbest olarak ya da amipler içinde yaşayarak varlıklarını sürdürebilirler (78). MAC, klor, monokloramin, klor dioksit ve ozon gibi dezenfektanlara karşı dirençli olduğu için musluk sularındaki kalıcılığını artırır (79).

Akciğer enfeksiyonunun genel olarak iki modeli vardır. Daha sık karşılaşılan, genelde altta yatan akciğer hastalığı olan, yaşlı erkeklerde görülen, üst lob baskın fibrokaviteli tiptir. Fibrokaviteli tip daha agresif seyirlidir, tedavi edilmezse 1-2 yıl gibi kısa süre içinde solunum yetmezliğine neden olabilir. Diğerisi daha az sıklıkta

karşılaşılan, altta yatan hastalığı olmayan kişilerde görülen nodüler/bronşektazik tiptir. Bu tip daha yavaş seyirli olmasına rağmen solunum yetmezliği ve ölüm görülebilir (6,59).

MAC akciğer hastalığının ilerlemesinde ve tedavi kararında bazı risk faktörleri etkilidir; hastaya ait faktörler, genç yaş, erkek cinsiyet, düşük VKİ, ek hastalıkları olarak sayılabilir. Yüksek inflamatuvar belirteçleri (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı), anemi, hipoalbuminemi ise laboratuvar olarak risk faktörlerindendir.

MAC, akciğer hastalığı tedavisinde ampirik tedavi yerine makrolid ve amikasin İDT sonuçlarına dayalı tedavi önerilir (2,6,64). İDT sonucunda makrolid orta duyarlı gelen hastalar makrolid direnci gelişme olasılığına karşı izlenmelidir. MAC'da görülen makrolid direnci 23srRNA genindeki tek bir baz çiftindeki mutasyon nedeniyle oluşur (80). İDT sonucu; MAC'da, klaritromisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK)>32 µg/mL ise; makrolid direnci, klaritromisin MİK=16 µg/mL ise; orta düzeyde makrolid direnci olarak tanımlanır. Genelde daha önceden TDM tedavisi almamış hastalarda MAC suşları makrolidlere duyarlıdır. Yapılan çalışmalarda amikasin direncinin tipik 16S rRNA geni A1408G mutasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntravenöz amikasin için MİK≥64 µg/mL iken inhale lipozomal amikasin için MİK≥128 µg/mL olmalıdır (74). Henüz klinik etkinlikleri kanıtlanmamış olsa da ikinci basamak tedavide kullanılan moksifloksasin ve linezolid için de İDT yapılabilir (74,81).

MAC akciğer hastalığı tedavisinin temelini makrolidler oluşturmaktadır. Bu nedenle makrolid direnci gelişme riskini önlemek için makrolidler asla monoterapi olarak ya da sadece kinolonlarla kombine edilerek kullanılmamalıdır (6,64,81). Makrolidler (klaritromisin ya da azitromisin), etambutol (EMB) MAC tedavisinin esas ilaçlarıdır, rifampisin veya bir aminoglikozid eklenerek tedavi rejimi oluşturulur (6).

Tedavi kararı verildikten sonra ilk yapılması gereken makrolid direnci olup olmadığını ve radyolojik tutulumun özelliğini değerlendirmektir. Hangi tedavinin başlanacağı karar verildikten sonra, kültür negatifliği olduktan sonra en az 12 ay

daha tedaviye devam edilmelidir (2,6,64,81). Makrolid duyarlı, nodüler/bronşektazik tutulumu olan, ilerlemiş hastalık bulgusu olmayan hastalarda makrolid, EMB ve RİF tedavisi ile başlanır. Tedavi rejimi olarak günlük yerine haftada 3 gün ilaç alınan rejim önerilir; klaritromisin 1000 mg veya azitromisin 500-600 mg ve etambutol 25 mg/kg ve rifampisin 600 mg. Böylece ilaç intoleransı azaltılarak hastaların tedaviye uyumu artırılır (2,6,64). Ayrıca makrolid olarak da öncelikli önerilen klaritromisin yerine azitromisindir. Balgam konversiyonu ya da makrolid direnci gelişmesi açısından azitromisin ve klaritromisinin birbirlerine üstünlükleri olmamasına rağmen azitromisinin ilaç etkileşimi daha azdır. Ayrıca azitromisinin günlük tek doz alınması ve daha düşük maliyetli olması öne çıkan diğer özellikleridir. Hastalarda antibiyotiklere ek olarak özellikle altta yatan bronşektazisi olanlarda mukus klirensini arttıran postural drenaj, sigarayı bırakma, otojenik drenaj gibi yöntemler önerilebilir (6).

Fibrokaviteli ya da şiddetli nodüler/bronşektazik hastalığı olanlarda tedavi rejimi 2007 ATS kılavuzunda, her gün 1000 mg (2x500 mg) klaritromisin veya 250 mg azitromisin ve 15 mg/kg/gün etambutol ve 10mg/kg rifampisin (maksimum 600mg) şeklinde önerilmekteydi. Güncellenen ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 Kılavuzunda ve BTS Kılavuzunda ise balgam konversiyonu olana kadar; ilk 3 ayda tedaviye intravenöz (İV) bir aminoglikozid (amikasin/streptomisin) eklenmesi önerilmektedir (2,6,64). Nodüler bronşektazili ve makrolid duyarlı hastalığı olanlarda kültür negatifliğe dönüşme oranı %80; kaviteli hastalığı olanlarda ise %50-80 arasında saptanmıştır (81).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 Kılavuzunda, makrolid dirençli hastalarda tedavide, her gün 1000 mg (2x500 mg) klaritromisin veya 250 mg azitromisin ve 15 mg/kg/gün etambutol ve 10mg/kg rifampisin (maksimum 600mg) tedavisine İV amikasin ya da amikasin lipozom inhalasyon süspansiyonunun (ALIS) eklenmesi önerilmiştir. Dirençli hastalık, 6 aylık kılavuza dayalı tedaviden sonra kalan balgam kültürünün pozitif olması olarak tanımlanmıştır.

Makrolid dirençli basil olan hastalarda başka bir tedavi seçeneği de, günlük RİF ve EMB tedavisine klofazamin, moksifloksasin ya da bedakuilin gibi bir ilaç eklenmesidir (81).

MAC'da cerrahi tedavi; ilaç tedavisine yanıtı olmayan, hemoptizi gibi komplikasyonların geliştiği, makrolid direnci gibi bazı durumlarda düşünülebilir. Akciğerde çok sayıda basil içeren hastalıklı bölgelerin rezeke edilmesi bakteri yükünün azalmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırabilir. Hem parantral ilaç kullanımı hem de rezeksiyonel cerrahi dirençli MAC tedavisinde en iyi sonucu verir (75,82). Cerrahi işlem morbitide ve mortalite ile ilişkili olduğu için hasta seçiminde dikkatli olunmalı; tek akciğerde lokalize hastalığı olan rezeksiyonu tolere edebilecek kadar kardiyopulmoner rezervi olan hastalarda rezeksiyon düşünülmelidir (6,82). İdeal olan tek lobda lokalize hastalığı olan hastalara lobektomi yapılmasıdır fakat tüm akciğer etkilendiğinde pnömonektomi de yapılabilir. Lobektomi, pnömonektomiye göre daha çok tercih edilir (82). Cerrahi rezeksiyon yapılırken özellikle video yardımcı torakoskopik cerrahi yöntemi kullanıldığında düşük komplikasyon oranı ve ameliyat sonrası yüksek kültür dönüşüm oranı olduğu görülmüştür (81).

MAC tedavisi başlanan hastalar, çoklu rejim kullanmaları nedeniyle ilaç yan etkileri, alerjik reaksiyonlar, toksisite açısından dikkatli takip edilmelidir. Özellikle yaşlı, düşük kiloya sahip kişilerde yan etkilerle daha sık karşılaşılır (6). Hem azitromisin hem de klaritromisinin kalp üzerinde QTc uzaması ve buna bağlı olarak da ani ölüm dahil ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle QTc uzaması yapan başka ilaç kullandığı bilinen hastalarda elektrokardiyografi (EKG) ile takip önerilir (2).

Yaşlı hastalarda yüksek doz (600 mg) azitromisine bağlı; işitme kaybı, gastrointestinal semptomlar izlenmiştir. İşitme kaybı, genellikle iki taraflı, simetrik ve geri dönüşümlü olarak izlenmiştir. Düşük dozda bu yan etkiler daha az izlenmiştir (83). Klaritromisine bağlı ise daha çok acı tat, mide bulantısı ve hepatik enzimlerde yükselme görülmüştür (2).

EMB doza bağlı olarak optik nörit, bir ya da iki gözde bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, kırmızı-yeşil renk ayırımında bozulma yapabilir. MAC hastalığının tedavisinde TB tedavisine oranla bu yan etkiler daha sık görülür. Ayrıca böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda doz ayarı yapılmalı, kreatinin klirensi <30 ml/dk ise haftada 3 gün şeklinde verilmelidir (5,6).

Aminoglikozidlere bağlı, ototoksisite ve vestibüler toksisite genelde kalıcı olduğu için bu ilacı kullanan hastalar hem odyometre hem de bulguları ile dikkatli takip edilmelidir. Hastalar kontrole geldiğinde dengesiz yürüme, kulak çınlaması, işitmede azalma açısından sorgulanmalıdır. Toksisite düşündüren durumlarda gerekirse ilaç kesilmeli ya da sıklığı azaltılmalıdır (6). Amikasin, streptomisine oranla daha az ototoksik iken nefrotoksitesi daha fazladır bu yüzden böbrek fonsiyon değeri aylık takip edilmelidir. Streptomisin kullanan hastalarda işitme kaybı, vestibüler fonsiyon bozukluğundan daha azdır. Genelde tedavinin 2. ayında görülür, ilaç kesilince geri dönebilir (5).

Rifampisine bağlı ateş, grip benzeri sendrom, gastrointestinal semptomlar, nadiren de trombositopeni, akut böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Rifampisine göre rifabutin kullanıldığında daha sık yan etki izlenmesine rağmen; rifampisin karaciğer enzimlerini uyarak tedavide kullanılan diğer ilaçların serum düzeylerini etkiler (5,6).

Rifabutin, genelde klaritromisin ile birlikte kullanıldığında yan etkileri daha sık görülür. Gastrointestinal semptomlar, nadiren üveit, beyaz küre düşüklüğü, poliartralji görülebilir. En yaygın toksisite bulgusu; ateş, titreme ve grip benzeri sendromdur (5,6).

2.1.5.2. *Mycobacterium kansasii*

1953 yılında keşfedilen *M. kansasii*, Runyon sınıflamasında grup 3’de yer alan fotokromojen bir TDM türüdür. Çeşitli besiyerlerde kolayca üreyebilir fakat üremesi 6 hafta kadar sürebilir. Uzun süreli inkübasyon sonunda kültürler turuncu-kırmızımsı bir renk alır (84). İnsanlardan izole edilen en yaygın ve patojenik TDM’lerden biri olup yedi alt tipi tanımlanmıştır. En sık tip 1 görülür; tip 1 ve 2 enfeksiyona neden olurken diğer tipler daha çok çevresel etkindir (85). Diğer TDM’lerin aksine *M. kansasii*, toprak ya da doğal su kaynaklarından tespit edilmemiş, musluk sularından izole edilmiştir (1).

M. kansasii hastalığı en sık altta yatan KOAH ya da KF hastalığı olan kişilerde görülür. Risk faktörleri arasında pnömokonyoz, malignite, daha önceden

geçirilmiş TB, alkolizm, HIV pozitifliği yer alır. Genelde yaşlı erkeklerde daha sık görülür. Hastaların çoğunda sigara öyküsü vardır. Akciğer hastalığına ek olarak; deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, lenfadenit ve yayılmış enfeksiyona neden olabilirler (1,6,86). Akciğer hastalığı klinik olarak TB'ye benzer. En sık görülen semptomlar; öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve masif olmayan hemoptizidir ve genelde tanıdan birkaç ay önce başlar. Radyolojik olarak da TB'ye çok benzer; genelde üst lob tutulumu yaygın olup kavitasyon vardır. Kavitasyon bulguları TB'ye göre daha ince duvarlı ve çevre parankime yayılımı daha azdır. Bazen plevral kalınlaşma, plevral efüzyon, nodüller ve hiler lenfadenopati görülürken bazen de radyolojik tutulum saptanmaz. HIV pozitif kişilerde genelde kaviteli lezyon görülmez (1,84).

Tedavide RİF, EMB ve makrolid ya da İNH'dan oluşan 3 ilaçlı rejim önerilir (2,74). 1971'den itibaren *M. kansasii* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan RİF çoklu ilaç rejiminin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir ve RİF dirençli suşlar tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca makrolidlerin solunum yolu enfeksiyonlarında ilk tercih olarak kullanımının yaygınlaşması ile klaritromisin dirençli suşlarda artış olmuş; bu direnç gelişiminin 23 SrRNA'nın metilasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87). Tedaviye başlamadan önce RİF ve makrolid duyarlılığı için İDT yapılması önerilir. Rifampisine duyarlı suşlar rifabutine de duyarlı olduğu için ek İDT gerekli değildir. Eğer izole edilen bakteride RİF direnci tespit edilirse ikinci basamak tedavide kullanılan antibiyotikler olan amikasin, kinolonlar (siprofloksasin, moksifloksasin), linezolid, doksisiklin/minosiklin ve trimetoprim sülfametoksazol ve rifabutine karşı İDT yapılması önerilir (74).

RİF duyarlı nodüler/bronşektazik *M. kansasii* akciğer hastalığı tedavisinde, RİF, EMB ve bir makrolid rejimi tercih edilebilir. Bu tedavi günlük ya da haftada 3 gün şeklinde verilebilir (2).

RİF duyarlı kaviteli *M. kansasii* akciğer hastalığı tedavisinde, günlük RİF, EMB ve makrolid rejimi verilir (2).

RİF duyarlı *M. kansasii* akciğer hastalığı olan tüm hastalarda İNH, EMB ve RİF rejimi tercih edilecekse bu tedavi her gün verilir (2).

RİF dirençli *M. kansasii* veya birinci basamak tedavide yer alan diğer ilaçlardan herhangi birine karşı intoleransı olanlarda öncelikli olarak kinolon kullanılması önerilir (2).

Tedavi kültür konversiyonu olduktan sonra en az 12 ay daha devam ettirilir. Tedavide RİF kullanılan rejimlerde suşlar RİF duyarlı ise genelde ilk 4 ayda kültür negatifliği saptanır (2,84).

2.1.5.3. *Mycobacterium szulgai*

M. szulgai 37°C'de skotokromojenik, ancak 25°C'de fotokromojenik yavaş üreyen bir TDM türüdür (3). İlk kez 1972 yılında tanımlanmış olup insanlarda enfeksiyona neden olan TDM'ler içinde çok küçük bir kısmından sorumludur. Akvaryum suyu, yüzme havuzu suyu ve içme suyundan izole edilmişlerdir (88). *M. szulgai*'nin daha çok tatlı su ve akvaryumda yaşayan salyangozlar, tropikal balıklar ve tropikal bitkileri etkilediği bilinmektedir. İnsandan insana bulaş bildirilmemiştir (89,90).

Genellikle TB'ye çok benzer klinik ile kendini gösteren akciğer enfeksiyonu yapar (3). Akciğer tutulumu dışında, deride, lenf nodlarında, tendon kılıfında, kemikte ve idrar yollarında enfeksiyona neden olabilir (3,90). Yaygın enfeksiyon, bağışıklığı baskılanmış hastalarda nadiren bildirilmiştir (6,90). Akciğer enfeksiyonunda semptomlar ateş, kronik öksürük, balgam, nefes darlığı gibi nonspesifiktir ve TB'ye benzer (6,89). Hastalar genelde altta yatan bir akciğer hastalığı bulunan, geçirilmiş TB öyküsü olan, sigara kullanan yaşlı erkeklerdir. Radyolojik olarak TB'ye benzer şekilde üst lobda kaviteli lezyon görülür. *M. szulgai*, *M. tuberculosis* gibi patojen bir bakteri olduğu için klinik bulguları olan kişilerde tek bir balgam pozitifliği ile tanı düşünülebilir (6).

M. szulgai, *in vitro* çoğu antitüberküloz ilaca karşı duyarlıdır. Tedavide oturmuş bir rejim yoktur (3,6). Sadece vaka bildirimleri ve vaka serileri mevcuttur. Anti-TB ilaçları, kinolonlar, makrolidler (klaritromisin) tedavide etkili gözükmektedir. 12 ay kültür negatifliği olana kadar bu ilaçlardan oluşan en az 3 ilacı

içeren rejimlerle tedavi verilebilir (6,90,91). Akciğer dışı tutulumlarda ise tedavi 4-6 ay önerilir (3,6,90).

2.1.5.4. *Mycobacterium simiae*

Mycobacterium simiae ilk defa 1965 yılında Macacus Rhesus maymunlarından izole edilmiştir. Adı “maymunlar” anlamına gelen Latince “simiae”den gelmektedir. Daha sonra, musluk suyu, toprak, gıda maddeleri, buz makineleri gibi çevresel kaynaklardan da izole edilmiştir (92,93). Amerika’daki bir hastaneden musluk sularından kaynaklanan yalancı salgın bildirilmiştir (94). *M. simiae*, zayıf bir şekilde fotokromojen (koloniler uzun süre ışığa maruz kaldıktan sonra bile sadece zayıf pigment üretebilir), katalaz pozitif bir yavaş üreyen mikobakteridir. Niasin üretmesi nedeniyle *M. tuberculosis* ile karıştırılabilir (3,94). Diğer TDM’lerden farklı olarak, hem yavaş üreyen hem de hızlı üreyen mikobakterilerde bulunanlara benzer 16S rRNA dizileri içerir (3).

Genellikle altta yatan KF, KOAH, geçirilmiş TB öyküsü, immun yetmezliği, sigara öyküsü olanlarda enfeksiyon yapar. En sık görülen kliniği akciğer tutulumudur. AIDS hastalarında yaygın hastalık, osteomyelit ve böbrek tutulumu yapar (3,93). Akciğer tutulumunda radyolojik olarak, bronşektazi, nodüler lezyonlar, konsolidasyon, hacim kaybı gibi nonspesifik bulgular vardır. En sık görülen bulgu nodüler lezyonlardır (92).

Henüz optimal bir tedavisi yoktur. *In vitro* duyarlılık verileri ile *in vivo* sonuç arasında tutarsızlık vardır. Klaritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve moksifloksasin ile tedavi önerilir (3,6).

2.1.5.5. *M. shimoidei*

M. shimoidei ilk kez Japonya’da 1975’te Tsukamura ve Shimoide tarafından tanımlanmıştır. Çok nadir bildirimi olan bir TDM türüdür. *M.shimoide*’nin çevresel kaynaklardan izole edilmemesi ve hastaların çoğunda TB benzeri kaviteli lezyon olması fırsatçı patojen olduğunu düşündürmektedir (95,96). Daha çok vaka bazında bildirimler vardır. Hastalarda klinik TB’ye benzer; en sık öksürük, balgam, nefes

darlığı, kilo kaybı gibi semptomlar görülmüştür. Genelde hastalarda KOAH, bronşektazi gibi altta yatan akciğer hastalığı vardır. Nadir bildirilen bir hastalık olması nedeniyle tedavi konusunda daha çok literatürde bildirilen vakalardan elde edilen bilgilere dayalı bir yaklaşım söz konusudur. EMB, klaritromisin ve rifabutin ile tedavi verilen hastalarda olumlu sonuçları olan vaka bildirimleri vardır (95,97).

2.1.5.6. *M. interjectum*

M.interjectum Runyon Sınıflamasına göre Grup 2, skotokromojen 25-37°C arasında üreme özelliğine sahip bir mikobakteridir (98,99). İlk olarak 1993 yılında 18 aylık bebekte lenfadenit nedeni olarak tanımlanmıştır. Üreyen mikobakteriler fenotipik olarak *M. scrofulaceum*'a benzemelerine rağmen, biyokimyasal olarak farklıydı. 16S rDNA dizilimi farklı olan bu mikobakterinin yeni bir tür olduğu gösterilmiştir (100).

M.interjectum'un bulaşma yolu ve akciğer enfeksiyonuna nasıl neden olduğu bilinmiyor. Altta yatan bir akciğer hastalığı ve baskılanmış bağışıklık sisteminin varlığının zemin hazırladığı düşünülmektedir (101). Yeni tanımlanan ve nadiren enfeksiyon kaynağı olarak vaka bazında bildirilen bir mikobakteri olması nedeniyle tedavisi için herhangi bir kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Tedavi konakçı özellikleri, enfeksiyon yeri, ilaç duyarlılığına göre düzenlenmelidir. *M.interjectum* birden çok ilaca dirençli olması nedeniyle; RİF, makrolid ve kinolon içeren 2 ya da 3 ilaç ile kombinasyon yapılarak tedavi düzenlenebilir (102).

2.1.5.7. *M.marinum*

İlk kez 1954'de ölü balıklardan izole edilen *M.marinum* genelde balıklarda ve bazen de insanlarda enfeksiyona neden olan fırçatçı bir patojendir. *M. marinum* enfeksiyonu aynı zamanda "akvaryum granülomu" veya "yüzme havuzu granülomu" olarak da adlandırılır (103-105). Runyon sınıflamasında grup 1'de yer alan fotokromojen bir mikobakteridir. Optimal büyüme sıcaklığı 30-33°C arasındadır (6,106). Enfeksiyon nedeninin, travma sonrası kontamine su veya balıklara maruz kalma olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla su ve akvaryum işi ile uğraşanlarda görülür.

İnsanlarda en sık yerleşim yeri el derisi ve yumuşak dokudur. Yaklaşık 2-6 haftalık bir kuluçka döneminden sonra özellikle ekstremitelerde nodüler ve ülserle cilt lezyonlarına neden olur (103,104). Nadiren tenosinovit, artrit ve osteomyelitle ilerleyebilir (104,106). Bağışıklığı baskılanmış bazı hastalarda akciğer tutulumu da bildirilmiştir (104). Cilt lezyonları, kırmızı-menekşe rengi arasında değişen bir plak ve üzerinde kabuk ya da verükoz yüzey bulunan nodül veya apse şeklinde görülebilir (105).

Tedavide genelde; doksisisiklin, minosiklin, trimetoprim sülfametoksazol, RİF, EMB ve klaritromisin kullanılır. Fakat bazı izolatların doksisisiklin/minosiklin ve siprofloksasine dirençli olduğu gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında İDT önerilmemesine rağmen *M. marinum* tedavisine yanıt alınmadığında İDT bakılabilir (74). Ayrıca *M. marinum* suşlarının RİF, EMB ve klaritromisine duyarlı, streptomisine orta duyarlı, İNH ve PZA'ya dirençli olduğu bilinmektedir (6). Tedavi rejimi ile ilgili net veriler yoktur, daha çok klinik tecrübeye göre tedavi düzenlenir. Klaritromisin, TMP-SMX içeren monoterapinin genelde cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında etkili olduğu bildirilirken, daha derin enfeksiyonlarda iki ilacın kombine edildiği tedaviler daha etkilidir (6,106). Direnç gelişimi riski nedeniyle ikili kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir (105). Tedavi süresi ile ilgili karşılaştırmalı tedavi rejimleri bulunmamakla birlikte semptomların azalmasından sonra 3-4 ay kadar tedavi verilmesi önerilmektedir. İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı cilt enfeksiyonlarında cerrahi işlem yapılabilir (6). Cerrahi kararı verirken dikkatli olunmalı, gereksiz işlemekten kaçınılmalıdır, çünkü bazen enfeksiyonu kötüleştirebilir. Cerrahi işlem olarak; lezyonun eksizyonu, insizyon ve drenaj, debridman ve küretaj yapılabilir. Ayrıca alternatif tedavi olarak; kriyoterapi, elektrodessikasyon ve fotodinamik terapi kullanılabilir (105).

2.1.5.8. *M. gordonae*

M. gordonae, eski adıyla "*Mycobacterium aquae*", "musluk suyu basili" olarak bilinir. Runyon sınıflamasına göre grup 2 skotokromojen bir mikobakteridir. Musluk suyunda, çeşitli su kaynaklarında, toprakta, çevrede her yerde bulunabilir. Laboratuvarlarda sık izole edilir; fakat izole edildiğinde neredeyse her zaman patojen

olmadığı kabul edilir (3,6,107,18). Tür tanımlamasında 16S rRNA dizisine özgü DNA'dan oluşan ticari moleküler probalar vardır (3,6). Genelde temizliği doğru yapılmamış bronkoskoplarla yalancı hastane salgınlarına neden olurlar (109). Fakat çok nadiren de olsa yaşlılar, çocuklar, bağışıklığı baskılanmış hastalar (AIDS, steroid tedavisi, karsinom, transplant alıcısı) veya altta yatan hastalıkları olan hastalarda çeşitli enfeksiyonlara neden olduğunu gösteren vakalar vardır (3,107,18).

Tedavi ile ilgili az sayıda veri olmasına rağmen, etambutol, rifabutin, klaritromisin, linezolid, florokinolon kullanılabilir (6).

2.1.5.9. *M. lentiflavum*

M. lentiflavum, Runyon sınıflamasında grup 2'de yer alan, 22-37°C arasında, 2 haftada üreyen bir mikobakteridir. İlk defa 1996 yılında tanımlanmıştır. Filogenetik olarak *M. avium*, *M. genavense*, *M. interjectum*, *M. intermedium* ve *M. simiae* gibi diğer yavaş büyüyen tüberküloz dışı Mycobacterium türleri ile filogenetik olarak ilişkilidir (110). Diğer TDM türleri gibi su ve topraktan izole edilmiştir. Nadir enfeksiyon nedenidir. Daha çok bağışıklığı baskılanmış, ileri yaş, geçirilmiş TB, KF gibi altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde enfeksiyon etkeni olarak saptanmaktadır. Tedavi hakkında net bir fikir birliği yoktur (111-113). Bildirilen bir vaka serisinde *M. lentiflavum* izolatlarına İDT yapılmış; İNH, EMB, klaritromisin ve amikisine duyarlı bulunurken RİF dirençli bulunmuştur (112).

2.1.5.10. *M. celatum*

M. celatum ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır. Runyon sınıflamasında grup 3'de yer alan nonfotokromojen TDM'lerden biridir. Biyokimyasal olarak MAC ve *M. xenopi*'ye benzer özellikleri olmasına rağmen ticari genetik testler farklı bir tür olduğunu ortaya koymuştur. L-J besiyerine ekildiğinde 27, 30, 33, 37, 42 ve 45°C'de üreme gözlenmesine rağmen en iyi üreme 33, 37, 42°C'de izlenmiştir. Bakılan İDT'de streptomisin ve siprofloksasine duyarlı, diğer anti-TB ilaçların bir kısmına kısmi dirençli bir kısmına tamamen dirençli saptanmıştır (114). *M. celatum* insanlarda çok nadiren enfeksiyon nedeni olarak karşımıza çıkar. Daha çok bağışıklık sistemi baskılanmış, altta yatan akciğer hastalığı olanlarda lenfadenit, akciğer

enfeksiyonu ve yayılmış enfeksiyona neden olabilir. Nadiren de bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon nedeni olarak gösterilmiştir. Akciğer enfeksiyonunda, öksürük, halsizlik, kilo kaybı, nefes darlığı, anemi gibi nonspesifik semptomlar görülmüştür. Radyolojik olarak, buzlu cam alanları, interstisyel infiltrasyonlar, bronşektaziler, nodüller, kavite izlenebilir. Anitimikrobiyal ajanlara karşı yapılan İDT sonuçlarında çeşitli farklılıklar vardır. Henüz standart bir tedavi rejimi ya da kılavuz tedavi önerisi yoktur. Farklı kliniklerde ağırlıklı olarak, EMB, PZA, siprofloksasin, rifabutin, amikasin, klofazamin içeren farklı tedavi rejimleri uygulanmıştır (3,115-117).

2.1.5.11. *M. malmoense*

M.malmoense ilk kez 1977 yılında tanımlanmış, Runyon sınıflamasında grup 3'de yer alan nonfotokromojen bir TDM türüdür. L-J besiyerine ekildiğinde 22 ile 37°C'de ürer. Üremesi 6 haftadan uzun sürer, 8-12 haftayı bulabilir (3,118,119). Patojenite açısından MAC ve *M. xenopi*'ye benzerlik gösterir (118). Diğer TDM'ler gibi kaynağı doğal sular ve topraktır. Genelde altta yatan akciğer hastalığı olanlar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde enfeksiyon etkenidir. Klinik tablo olarak çocuklarda daha çok lenfadenit görülürken, yetişkinlerde akciğer enfeksiyonu, tenosinovit, yaygın hastalık görülebilir. Yaygın hastalık daha çok kanserli, AIDS hastalarında görülmüştür (3,6,119-121). İngiltere'de kömür işçisi pnömokonyozu ile birlikteliğini gösteren olgu sunumu bildirilmiştir (120). Tedavide oturmuş bir rejim yoktur. İlk tanımlandığı zaman bakılan İDT sonuçları, EMB, etiyonamid, kanamisin ve sikloserine duyarlı, İNH, RİF, streptomisin, para-aminosalisilik asit(PAS), kapreomisine dirençli bulunmuştur (118). Daha sonra yapılan bazı yayınlarda RİF, PZA ve klaritromisin duyarlılığı da gösterilmiştir (119-121). Şu an için kinolonlar, makrolidlerle ve/veya İNH, EMB, RİF tedavide kullanılabilir gibi gözükmektedir (6).

2.1.5.12. *M. scrofulaceum*

M. scrofulaceum Runyon sınıflamasında grup 2 içinde yer alan skotokromojen bir mikobakteridir. Diğer TDM'lere benzer şekilde, çevrede musluk

suyundan, topraktan, ev tozundan izole edilmiştir. Klinik olarak daha çok okul çağındaki çocuklarda tek taraflı lenfadenit yapar. Daha az sıklıkla akciğer hastalığı, yayılmış hastalık, osteomyelit, menenjit, konjunktivit, granümatöz hepatit yapabilir. Genelde altta yatan akciğer hastalığı, ileri yaş, bağışıklık sistemini baskılayan hastalıklar vardır (122-124). *M. scrofulaceum* taksonomik olarak MAC ile benzerdir, geleneksel biyokimyasal testlerle ayırım yapılamaz, mikrobiyolojik testler yapılması gerekir. Hatta bir dönem bu benzerlikler nedeniyle “MAIS” (*M. avium* intracellulare-scrofulaceum) kompleksi olarak tanımlanmıştır (122,124). Tedavi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur, İDT sonuçlarına göre düzenlenebilir (6). Klaritromisin içeren bazı tedavi rejimlerinin başarılı olduğunu gösteren raporlar mevcuttur (123).

Tablo 5’te yavaş üreyen TDM’lerde önerilen tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 5.Yavaş üreyen TDM’lerde önerilen tedaviler

<i>M. avium</i> kompleksi ➤ Nodüler/bronşektazik hastalık • 3 ilaçlı rejim • Haftada 3 gün • Azitromisin/klaritromisin + Rifabutin/RİF + EMB ➤ Kaviteli hastalık • 3 ya da daha fazla ilaçlı rejim - Günlük tedavi (aminoglikozidler haftada 3 gün olabilir) • Azitromisin/klaritromisin + Rifabutin/RİF + EMB + İV Amikasin/streptomisin ➤ Dirençli hastalık • 4 ya da daha fazla ilaçlı rejim • Günlük tedavi (aminoglikozidler haftada 3 gün olabilir) • Azitromisin/klaritromisin + Rifabutin/RİF + EMB + İV Amikasin (streptomisin) ya da inhale lipozomal amikasin (ALIS)
<i>M. kansasii</i> • 3 ilaçlı rejim • Günlük tedavi ❖ INAH + RİF/ rifabutin + EMB ❖ Azitromisin/klaritromisin + Rifabutin/RİF + EMB • Haftada 3 gün ❖ Azitromisin/klaritromisin + Rifabutin/RİF + EMB

<i>M. szulgai</i> • Tedavide oturmuş rejim yok • En az 3 ilaçlı rejim • Anti-TB ilaçları, kinolonlar ve makrolidler kullanılabilir
<i>M. simiae</i> • Tedavide oturmuş rejim yok • TMP-SMX, klaritromisin, kinolon kullanılabilir
<i>M. shimoidei</i> • Tedavide oturmuş rejim yok • EMB, RİF, klaritromisin kullanılabilir
<i>M. interjectum</i> • Tedavide oturmuş rejim yok • En az 2 ilaçlı rejim • RİF, makrolid, kinolon kullanılabilir
<i>M. marinum</i> • Genelde cilt lezyonu yapar • Akciğer hastalığı tedavisi ile ilgili oturmuş rejim yok
<i>M. gordonae</i> • Üremesi kontaminasyon kabul edilir • Hastalığa neden olduğu düşünüldüğünde, EMB, rifabutin, klaritromisin, linezolid, florokinolon kullanılabilir
<i>M. lentiflavum</i> • Tedavide net bir fikir birliği yok
<i>M. celatum</i> • Tedavide net bir fikir birliği yok
<i>M. malmoense</i> • Tedavide oturmuş rejim yok • Kinolonlar, makrolidlerle ve/veya İNH, EMB, RİF kullanılabilir
<i>M. scrofulaceum</i> • Tedavide fikir birliği yok

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından alınan 28/09/2022 tarihli, 2012-KAEK-15/2571 sayılı etik kurulu onayı ile çalışmamız başlatıldı (Ek 1).

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (eski adıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi) yapılan mikrobiyolojik inceleme sonucunda yavaş üreyen TDM saptanan 345 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik sonuçlarına hastanemiz arşivinde yer alan hasta dosyaları ve bilgisayar sisteminden ulaşılmıştır. Hastane arşivinden veya bilgisayar sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastaların sosyo-demografik ve özgeçmiş özellikleri olarak yaş, cinsiyet, doğum yeri, yaşadığı yer, meslek, sigara, alkol, anti-TNF kullanım öyküsü ve ek hastalıkları, daha önce TB ve/veya TDM tedavisi alıp almadığı dosyalarındaki bilgilere göre incelenmiştir.

Hastaların daha önce cerrahi tedavi alıp almamış olmaları, tedavi sürecinde cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, cerrahi tedavinin tarihi ve varsa komplikasyonları incelenmiştir.

Hastaların radyolojik bulguları kayıt altına alınırken BT'si olanlar BT bulguları üzerinden, sadece akciğer grafisi olanlar bu filmler üzerinden değerlendirildi. Akciğer grafisinde tutulan zon sayısı değerlendirilirken <3 ve ≥ 3 tutulum sayısı olarak gruplandırılmıştır.

Hastalardan alınan solunum yolu örneklerinin türü, ARB, kültür, ilaç direnç testi sonuçları kaydedildi. Hastalardan alınan solunum yolu örnekleri NALC/NaOH

ile işlem yapıldıktan sonra hem katı hem de sıvı kültürlerle ekimi yapılmıştır. Mikroskopik inceleme için basillere aside dirençli boyama yapılmıştır. Üremiş kültürlerde, TB ve TDM ayrımı yapılması için kart testi uygulanmıştır (MPT64). Kart testi negatif olarak saptanan TDM basillerinin tür düzeyinde tanımlanması “line prob assay” yöntemi ile yapılmıştır.

Hastaların klinik özellikleri arasında her tür için başlanan tedavi rejimi, ilaç duyarlılık testi sonuçları, ortaya çıkan minör yan etkiler, ilaç kesilme nedenleri, yatış sayıları, toplam tedavi süreleri ve tedaviye ara verme süreleri kaydedilmiştir.

ATS 2007 rehberine göre; tedavi başarısı, 12 ay boyunca kültür negatifliği olması; tedavi başarısızlığı, 6 aylık uygun tedaviye rağmen kültür negatifliği olmaması olarak kabul edilmiştir. Konversiyon peşpeşe üç ardışık örnekte kültürün negatif olması olarak; nüks, balgam konversiyonu olan hastalarda tedaviyi tamamladıktan sonra iki kez kültürde TDM üremesi kabul edilmiştir.

Ölüm, tedavi süresince TDM veya herhangi bir nedene bağlı olarak ölmesi olarak kabul edilmiştir. Takip dışı kalanlar, tedavi başladıktan sonra kontrole gelmeyenler olarak kabul edilmiştir. Bilinmiyor ise tedavi başlanmış, tedavisine devam etmiş ancak tedavinin sonlandırılma süresi ve sonucu bilinmeyenler olarak alınmıştır. Tedaviye ara verme olarak, herhangi ilaca erişemediği toplam süre baz alınmıştır.

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 yüzdelere kullanıldı. Kategorik değişkenlerin tedavi başarısına etkisini incelemek amacıyla Ki-kare analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin 2 grup içeren nominal değişkenlerle ilişkisinde Mann-Whitney U, normal dağılım gösteren parametrelerin nominal değişkenlerle ilişkisinde ise bağımsız t-testi kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin 3 ve daha fazla grup içeren nominal değişkenlerle ilişkisi için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 345 hastanın solunum yolu örneklerinde yavaş üreyen TDM saptanmış olup, bunlardan 93'ünün tür ayrımı yapılmadığı, Mycobacterium sp. (TDM) olarak kaydedildiği görülerek çalışma dışı bırakıldı. 68 hastanın ise verilerine ulaşılamadı. Toplam 184 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %22,3'ü (n=41) kadın, %77,7'si (n=143) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $\pm$ standart sapma= 56,21 $\pm$ 16,15 (minimum 19, maksimum 89) olarak hesaplandı. Hastaların cinsiyeti, doğduğu ülke, yaşadığı il ve meslekleri Tablo 6'dadır.

Tablo 6. Hastaların sosyodemografik özellikleri

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	41	22,3
	Erkek	143	77,7
Doğduğu ülke	Türkiye	176	95,7
	Afganistan	1	0,5
	Suriye	4	2,2
	Yugoslavya	1	0,5
	Kazakistan	1	0,5
	Somali	1	0,5
Yaşadığı il	Ankara	70	38,0
	Konya	9	4,8
	Antalya	8	4,3
	Adana	6	3,2
Meslek	Bilinmiyor	26	13,9
	Çiftçi/manav/pazarcı	24	12,8
	Akademisyen/bankacı/ Öğretmen	16	8,6
	Şoför	14	7,5
	Ev hanımı	26	13,9

4.2. HASTALARIN ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ

Hastaların sigara, alkol ve diğer özgeçmiş özellikleri Tablo7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların özgeçmiş bilgileri

		Sayı	Yüzde
Sigara	Bilinmiyor	18	9,8
	İçmemiş	33	17,9
	Bırakmış	78	42,4
	Aktif içici	55	29,9
Alkol	Bilinmiyor	142	77,2
	Yok	35	19,0
	Var	7	3,8
Anti-TNF kullanımı	Bilinmiyor	1	0,5
	Yok	180	97,8
	Var	3	1,6
Eş zamanlı TB hastalığı	Bilinmiyor	2	1,1
	Yok	132	71,7
	Var	50	27,2
Geçirilmiş TB öyküsü	Bilinmiyor	11	6,0
	Yok	117	63,6
	Var	56	30,4
Geçirilmiş TDM öyküsü	Bilinmiyor	15	8,1
	Yok	159	86,4
	Var, tedavi almış	10	5,4
Geçirilmiş akciğer cerrahi öyküsü	Bilinmiyor	19	10,3
	Yok	154	83,7
	Var	11	6,0
Ek hastalıklar	KOAH	36	22,9
	Kardiyovasküler hastalık	36	22,9
	DM	18	11,4
	Astım	9	5,7
	Silikozis	9	5,7
	GÖRH	7	4,4
	Malignite	6	3,8
	Romatolojik hastalıklar	6	3,8
	Nörolojik hastalıklar	4	2,5
	Hipotiroidi	4	2,5
	KBH	3	1,9
	Hepatit B	1	0,6
	Hepatit C	1	0,6
	Diğer (BPH,karaciğer yetmezliği)	16	10,2

4.3. HASTALARIN KLİNİK BULGULARI

Hastaların klinik bulgularına ait bilgiler Tablo 8’de verilmiştir.

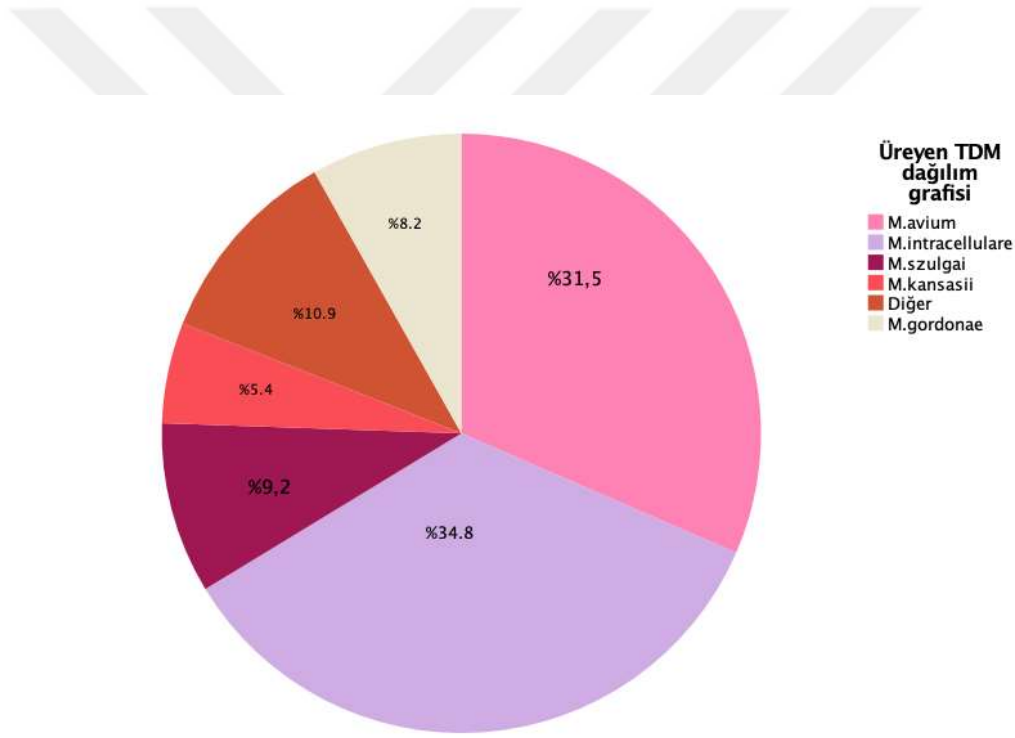
Tablo 8. Hastaların klinik bulguları

	Ortalama± Standart sapma	Min-Maks
En uzun semptom süresi (ay)	4,77±11,27	1-96
Vücut ağırlığı (kg)	60,40±12,14	40-110
Boy (cm)	170,56±7,48	151-185
VKİ (kg/m²)	20,32±3,65	13-30
İlk yatış süresi (gün)	30,56±34,57	0-161
TDM saptanma tarihi ile tedavi başlangıç süresi arasında geçen süre (ay)	3,55±4,09	1-21
Toplam tedavi süresi (ay)	10,85±5,34	0,2-24
Kültür negatifleştikten sonra verilen tedavi süresi (ay)	8,54±4,84	0,2-22
Son kontrol tarihi ile tedavi bitiş tarihi arasındaki süre (ay)	16,82±14,87	0-52

4.4. HASTALARIN RADYOLOJİK VE MİKROBİYOLOJİK BULGULARI

Hastaların %95,6’sından (n=176) balgam örneği, %4,3’ünden (n=8) bronş lavajı çalışılmıştır. ARB sonuçlarına bakıldığında hastaların %7,6’sı (n=14) “+1” pozitif, %11,4’i (n=21) “+2”, %1,6’sı (n=3) “+3”, %0,5’i (n=1) “+4” pozitif; %77,7’si (n=143) ise negatif olarak izlendi. İki hastanın ARB sonuçları dış merkezden üremiş kültür sonucu ile geldiği için incelenememişti, sadece tür ayrımı yapılmıştı. Kültür incelemesinde hastaların %96,1’i (n=177) pozitif, %2,7’si (n=5) kontamine, %1’i (n=2) negatif saptandı. Bakılan moleküler test (Xpert MTB/RIF) sonucu hastaların %56,5’inde (n=104) negatif, %6,5’inde (n=12) pozitif iken %36,9’unda (n=68) test yapılmamıştı. İlaç direnç testi hastaların %56,5’ine (n=104) bakılmıştı. Tedavi alan hastaların, %87,2’sinin (n=68) İDT sonucu Atatürk

Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında, %2,6'sı (n=2) Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı'nda incelenmiş, %7,1'ine (n=8) İDT yapılmamıştı. 19 hastaya tedavi başlandığında kültür negatifliği, %75,5'inin (n=59) kültür pozitifliği mevcuttu. Üreyen TDM türleri ayrı ayrı incelendiğinde hastaların %34,8'inde (n=64) *M. intracellulare* üremesi saptanmış ve en fazla üreyen mikobakteri olduğu görülmüştür. Bunu %31,0 (n=58) ile *M. avium* , %9,2 (n=17) ile *M. szulgai* izlemiştir. BT ile değerlendirilen 81 hastanın %29,8'inde (n=55) radyolojik bulgu görülmezken, %21,1'inde (n=39) kaviteli ve nodüler/bronşektazik tutulum izlenmekteydi. Şekil 1'de tür dağılımı görülmektedir. Tablo 9'da radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular izlenmektedir.



Şekil 1. TDM türlerinin dağılımı

Tablo 9. Hastaların mikrobiyolojik ve radyolojik bulguları

		sayı	yüzde
Balgam için alınan örnek türü	Balgam	176	95,6
	Bronş lavajı	8	4,4
ARB sonucu	Negatif	143	77,7
	+1 pozitif	14	7,6
	+2 pozitif	21	11,4
	+3 pozitif	3	1,6
	+4 pozitif	1	0,5
	Bilinmiyor	2	1,0
Kültür sonucu	Pozitif	177	96,1
	Kontamine	5	2,7
	Bilinmiyor	2	1,0
Tanıda moleküler test (Xpert MTB/RİF)	Bakılmamış	67	36,4
	Negatif	104	7,1
	Pozitif	13	56,5
Tedavi kararı öncesi kültür pozitifliği sayısı	1	106	56,7
	2	26	13,9
	3	23	12,3
	4	12	6,4
	5	8	4,3
	6	4	2,1
	7	1	0,5
	8	2	1,1
	10	1	0,5
Toraks BT	Çekilmiş	81	44
	Çekilmemiş	103	56
Radyolojik bulgular	Bulgu yok	55	29,8
	Kaviteli	38	26,6
	Nodüler/bronşektazik	38	26,6
	Kaviteli ve nodüler/bronşektazik	39	21,1
	Diğer(buzlu cam/infiltrasyon/intertisyel bulgular)	13	7,0
	Görüntü yok	1	0,5

TDM türleri ayrı ayrı incelendiğinde en fazla saptanan ve tedavi alan tür olarak MAC karşımıza çıkmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. TDM türüne göre tedavi durumu

Üreyen TDM türü	Tedavi alanlar (78)	Tedavi almayanlar (106)	Toplam (184)
<i>M. avium</i> kompleksi	60 (49,2)	62 (50,8)	122
<i>M. szulgai</i>	7 (41,2)	10 (58,8)	17
<i>M. kansasii</i>	4 (40,0)	6 (60,0)	10
<i>M. simiae</i>	3 (37,5)	5 (62,5)	8
<i>M. shimoidei</i>	2 (100,0)	0 (0,0)	2
<i>M. marinum</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	1
<i>M. interjectum</i>	1 (100,0)	0 (0,0)	1
<i>M. scrofulaceum</i>	0 (0,0)	1 (100,0)	1
<i>M. malmoense</i>	0 (0,0)	1 (100,0)	1
<i>M. lentiflavum</i>	0 (0,0)	5 (100,0)	5
<i>M. gordonae</i>	0 (0,0)	15 (100,0)	15
<i>M. celatum</i>	0 (0,0)	1 (100,0)	1

4.5. TEDAVİ ALMAYAN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Tedavi verilmeyen hastaların %98,1'inden (n=102) balgam örneği alınmıştır. Tedavi almayan hastaların %94,2'sinin (n=98) mikroskopi sonucu negatif saptanmıştır. Hastaların %4,8'inin (n=5) kültür sonucu kontamine olarak, %93,2'sinin (n=97) pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 11). Hastaların %83,65'inin (n=87) balgamında bir kez üreme saptanmıştır (Tablo 12). Tedavi verilmeyip balgamında birden fazla üremesi olan 3 hastaya İDT sonuçları ile tedavi planlanarak taburcu edilmiş fakat hastalar kontrole gelmediği için tedavi başlanamamıştır. Bu hastaların 2'sinde MAC üremesi saptanmış, 1 tanesinde ise *M. szulgai* üremesi saptanmıştır. 3 hasta ise TB/TDM açısından tetkik edilirken genel durum bozukluğu olması nedeniyle yoğun bakım servisine sevk oldukları için tedavi verilememiştir. Bu hastalardan birinde MAC, birinde *M. kansasii*, birinde de *M. szulgai* üremesi saptanmıştır.

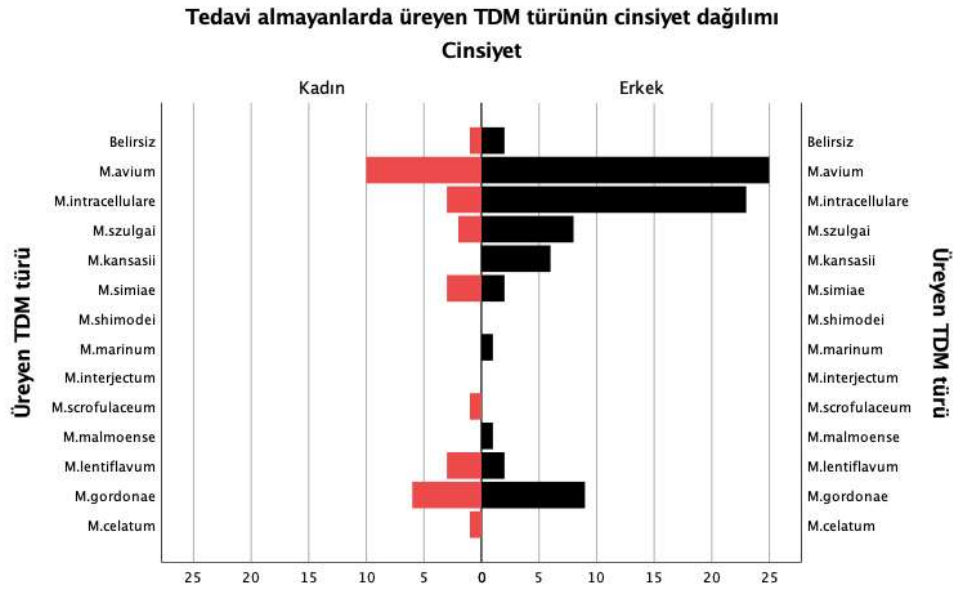
Tedavi almayan hastaların türe göre cinsiyet dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 11.Tedavi almayanlarda mikrobiyolojik bulgular

		sayı	yüzde
Alınan örnek türü	Balgam	102	98,1
	Bronş lavajı	2	1,9
ARB sonucu	Negatif	98	94,2
	+1 pozitif	1	1,0
	+2 pozitif	3	2,9
	+3 pozitif	2	1,9
Kültür sonucu	Negatif	2	1,9
	Pozitif	97	93,2
	Kontamine	5	4,8
Moleküler test (Xpert MTB/RIF)	Bakılmamış	49	47,1
	Negatif	11	10,6
	Pozitif	44	42,3

Tablo 12. Tedavi almayanlarda türlere göre kültürde üreme sayısı

Üreyen TDM türü	Kültürde üreme sayısı				
	1 kez üreme	2 kez üreme	3 kez üreme	4 kez üreme	6 kez üreme
<i>M. avium</i> kompleksi	52	3	5	1	0
<i>M. celatum</i>	1	0	0	0	0
<i>M. gordonae</i>	11	4	0	0	0
<i>M. kansasii</i>	6	0	0	0	0
<i>M. lentiflavum</i>	4	0	0	0	0
<i>M. malmoense</i>	1	0	0	0	0
<i>M. scrofulaceum</i>	1	0	0	0	0
<i>M. simiae</i>	4	1	0	0	0
<i>M. szulgai</i>	7	1	1	0	1

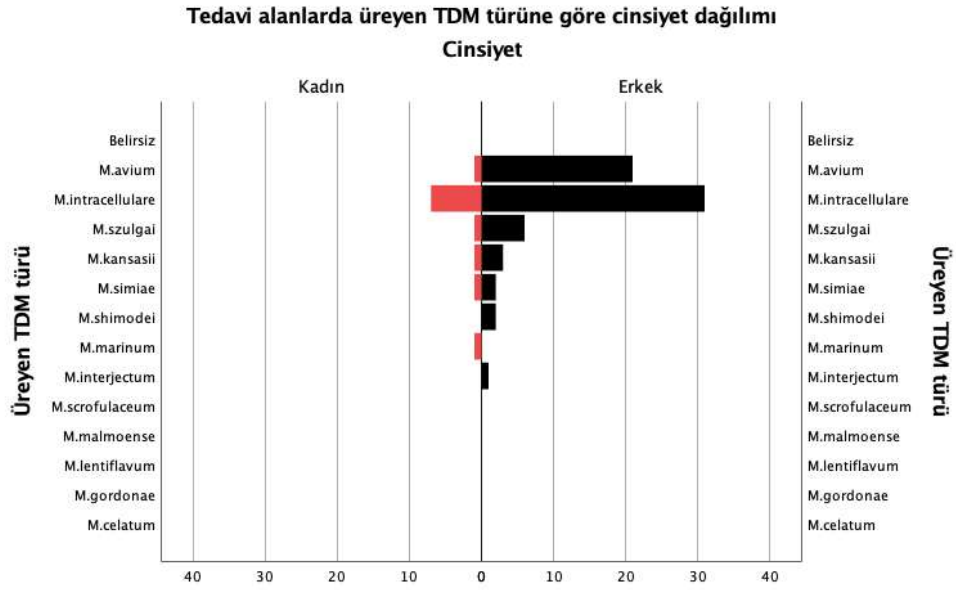


Şekil 2. Tedavi almayan hastalarda üreyen TDM türüne göre cinsiyet dağılımı

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

Tedavi başlanan hastalar genel olarak incelendiğinde, hastaların %76,9'undan (n=60) MAC izole edilmiştir. Bunu %8,9 (n=7) ile *M. szulgai* ve %5,2 (n=4) ile *M. kansasii* takip etmiştir. Hastaların %46,2'sinin (n=36) tedavisi başarılı sonuçlanmıştır. Hastaların %42,3'ü (n=33) ise takip dışı kalmıştır. Hastaların %10,9'unda (n=5) nüks saptanmıştır. Hastaların %62,3'ü (n=48) tedavilerine ara vermeden devam etmişlerdir, %11,7'si (n=9) 2 ay ve üzerinde tedaviye ara vermişlerdir (Tablo 13). Hastaların %2,6'sına (n=2) tedavi amacıyla cerrahi işlem uygulanmış. Hastalardan birine sağ torakotomi+total dekortikasyon+4.-5.kot eksizyonu+myoplasti işlemi uygulanmıştır. İşlem sonrasında komplikasyon görülmemiştir. Hastanın tedavisi başarı ile sonuçlanmıştır. Diğer hastaya sol torakotomi+üst lobektomi+5,6,7,9,10,11 nolu lenf nodu diseksiyonu+ 6. kot rezeksiyonu işlemi uygulanmıştır. İşlem sonrası komplikasyon görülmemiş, fakat sonrasında hasta takip dışı kalmıştır. Tedavi

alanlarda türe göre cinsiyet dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Tedavi alan hastaların türe göre tedavi dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.



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

Tablo 13. Tedavi başlanan hastaların genel özellikleri

		Sayı	Yüzde
Tedavi sonucu	Başarılı	36	46,2
	Başarısız	3	3,8
	Takip dışı kalan	33	42,3
	Ölüm	1	1,3
	Bilinmiyor	5	6,4
Nüks durumu	Var	5	13,8
	Yok	25	69,4
	Bilinmiyor	6	16,6
Tedavi süresince tedaviye ara verme	Hiç ara vermemiş	48	61,5
	2 aydan daha kısa süreli ara vermiş	11	14,1
	2 aydan uzun süreli ara vermiş	9	11,5
	Bilinmiyor	10	12,8

Tablo 14. Tedavi başlanan hastalarda TDM türüne göre tedavi durumu

Üreyen TDM türü	Tedavi sonucu		
	Başarılı	Takip dışı kalan	Diğer (ölüm, başarısız, bilinmiyor)
<i>M. avium</i> kompleksi	26 (43,3)	27 (45,0)	7 (11,6)
<i>M. szulgai</i>	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)
<i>M. kansasii</i>	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
<i>M. simiae</i>	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
<i>M. shimoidei</i>	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>M. interjectum</i>	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
<i>M. marinum</i>	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)

Hastaların %44,9’unda (n=35) en az 1 ilaç kesilmiştir. 9 hastada en az 2, 7 hastada en az 3 ilaç kesmek gerekmiştir. Tedavide en fazla kesilen ilaç amikasin (n=14) olmuştur. Bunu EMB (n=9), moksifloksasin (n=9), klaritromisin (n=6) izlemiştir. Kesilen ilaçlar ve kesilme nedenleri ayrıntılı olarak Tablo 15’te belirtilmiştir. Hastaların %55,1’inde(n=43) ilaç kesilmesine neden olmayan yan etkiler gözlenmiş, bunlar %26,6 ile (n=12) gastrointestinal semptomlar, %13,3 ile (n=6) artralji, %11,11 ile (n=5) halsizlik, %11,11 ile (n=5) kaşıntı olmuştur. Hastaların %35,9’ünde (n=28) yan etki gözlenmemiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Kesilen ilaçlar ve nedenleri

Kesilen ilacın adı	İlaç kesilen hasta sayısı	Kesilme nedeni: sayı (yüzde)	Kesildiği ay(ort±SS)
Amikasin	14	İdameye geçiş: 9 (64,2)	3,24±2,891
		İşitme kaybı: 4 (28,5)	
		Nefrotoksisite: 1 (7,1)	
Etambutol	9	Tedavi uyumsuzluğu: 3 (3,33)	5,11±4,761
		Gözde kızarıklık: 2 (22,2)	
		Hepatotoksisite: 1 (1,11)	
		Görme bozukluğu: 1 (11,1)	
		Anemi: 1 (11,1)	
		Bilinmiyor: 1 (11,1)	
Klaritromisin	6	Bilinmiyor: 3 (50,0)	4,50±3,742
		Hepatotoksisite: 1 (16,6)	
		Tedavi uyumsuzluğu: 1 (16,6)	
		Anemi: 1 (16,6)	
Moksifloksasin	9	Alerji: 3 (33,3)	4,83±2,872
		Bilinmiyor: 5 (55,5)	
		Hepatotoksisite: 1 (11,1)	
İzoniazid	4	Bilinmiyor: 4 (100,0)	3,20±1,155
Rifampisin	4	Tedavi uyumsuzluğu: 2 (50,0)	5,75±3,530
		Bilinmiyor: 1 (25,0)	
		Kusma: 1 (25,0)	
Rifabutin	4	Anemi: 1 (25,0)	5,25±1,000
		Alerji: 1 (25,0)	
		Lenfopeni: 1 (25,0)	
		Bilinmiyor: 1 (25,0)	
Linezolid	4	Tedavi uyumsuzluğu: 3 (75,0)	4,00± 2,726
		Bilinmiyor: 1 (25,0)	
Streptomisin	2	Tedavi uyumsuzluğu: 1 (50,0)	1,50±2,121
		Bilinmiyor: 1 (50,0)	
TMP-SMX	2	Alerji: 1 (50,0)	2,50±0,707
		Bilinmiyor: 1 (50,0)	

Tedavi alan grupta tedavi başarısını etkileyen faktörler incelendiğinde tedavisi başarılı tamamlanan hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı $64,74 \pm 15,29$ olarak bulunmuştur. Tedavi sonucu “diğer” olarak tanımlanan (takip dışı kalmak, ölüm, bilinmeyen, başarısız) grupta ise ortalama vücut ağırlığı $54,88 \pm 9,36$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Radyolojik bulgu olmayan olgularda tedavi başarı oranı %80 olarak izlenmiş, kaviteli ve nodüler/bronşektazi tutulum gözlenen olgularda ise başarı oranı %33,3 olarak hesaplanmıştır ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık izlenmiştir ($p < 0,05$). Ancak genel değerlendirmede radyolojik bulgular ile tedavi başarısı arasında anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Akciğer grafisinde tutulan zon sayısı < 3 olan hastaların %53,8’inin ($n=14$) tedavisi başarılı sonuçlanmış fakat istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir.

Hastalara verilen tedavinin süresi ile tedavi başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$). Tedavisi başarılı olarak tamamlanan hasta grubuna ortalama $13,85 \pm 3,47$ ay tedavi verilmiştir. Hastaların tedavi devamlılığı ile tedavi başarısında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,005$). 2 aydan daha kısa süre tedaviye ara veren hastalarda tedavi başarısı oranı %57,6 olarak izlenmiştir.

Tedavi sonucu başarılı olarak değerlendirilen hasta grubunda kontrol sıklığının “diğer” olarak değerlendirilen hasta grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. 10 kezden fazla kontrole gelen hasta grubunda tedavi başarısı oranı %91,7 iken, 10’dan az kez kontrole gelen grubun tedavi başarısı oranı %25,9 olarak izlenmiştir ($p < 0,001$).

Silikozis hastalığı olanların %20,0’sinde ($n=1$) tedavi başarılı sonuçlanmış, KOAH hastalığı olanların %38,9’unda ($n=7$) tedavi başarılı sonuçlanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Cinsiyet, yaş, ek hastalıklar, önceki TB öyküsü, önceki TDM öyküsü ile tedavi başarısı arasında belirgin bir ilişki gösterilmemiştir. Tablo 16’da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 16. Genel hasta popülasyonunda tedavi başarısını etkileyen faktörler

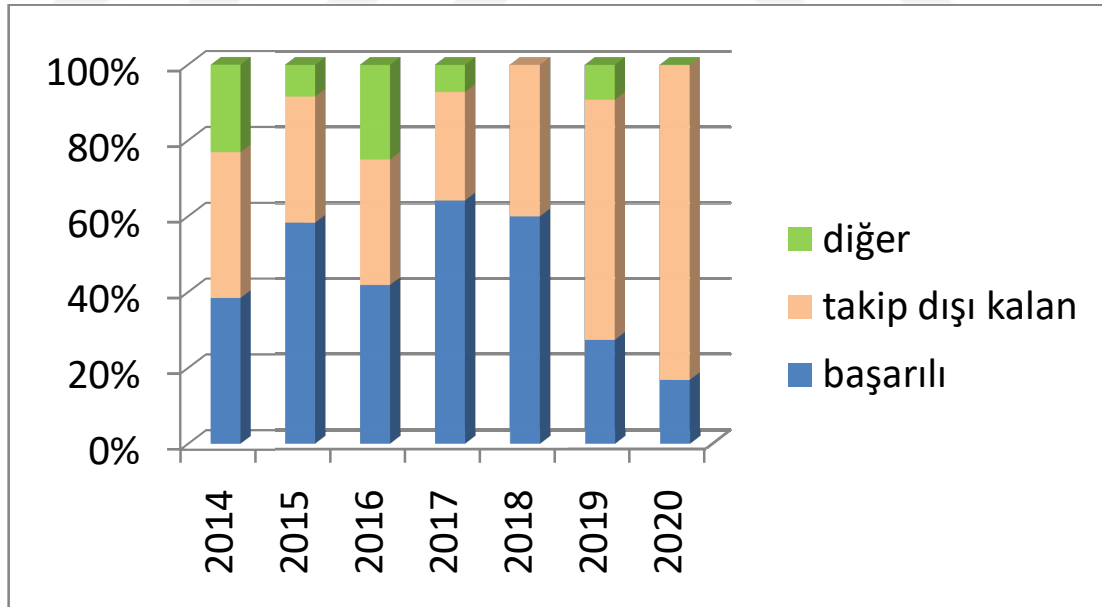
		Tedavi sonucu		χ^2	p
		Diğer	Başarılı		
Cinsiyet	Kadın	3 (37,5)	5 (55,6)	1,381	0,428
	Erkek	31 (59,6)	21 (40,4)		
Yaş (Ort.±SS)		55, 86 ±13,98	57,00±14,35		0,849
Vücut ağırlığı (Ort.±SS)		54,88±9,36	64,74±15,29		0,004*
VKİ (Ort.±SS)		17,61±3,65	22,40± 8,67		0,193
Sigara öyküsü	Bilinmiyor	4 (100,0)	0 (0,0)	4,191	0,242
	İçmemiş	5 (41,7)	7 (58,3)		
	Bırakmış	19 (54,3)	16 (45,7)		
	Aktif içici	14 (51,9)	13 (48,1)		
Alkol kullanımı	Bilinmiyor	31 (53,4)	27 (46,6)	0,208	0,901
	Kullanmıyor	9 (52,9)	8 (47,1)		
	Kullanıyor	2 (66,7)	1 (33,3)		
Geçirilmiş TB hastalık öyküsü	Bilinmiyor (1)	3 (75)	1 (25)	2,754	0,252 2-3:0,239
	Yok (2)	17 (44,7)	21 (55,3)		
	Var (3)	22 (61,1)	14 (38,9)		
Önceki TDM öyküsü	Bilinmiyor	3 (75,0)	1 (25,0)	2,151	0,341
	Yok	32 (50,0)	32 (50,0)		
	Var, tedavi almış	7 (70,0)	3 (30,0)		
Akciğer grafisinde tutulan zon sayısı	<3	12 (46,2)	14 (53,8)	0,522	0,470
	≥3	30 (57,7)	22 (42,3)		
Radyolojik bulgular	Yok (1)	1 (20,0)	4 (80,0)	4,740	0,192 1-2:0,249 2-3:1,000 3-4:0,402 1-3:0,339 1-4:0,049 2-4:0,261
	Kaviteli (2)	12 (48,0)	13 (52,0)		
	Nodüler/bronşektazik (3)	9 (50,0)	9 (50,0)		
	Kavite ve nodüler/bronşektazik (4)	20 (66,7)	10 (33,3)		
DM	Bilinmiyor	4 (80,0)	1 (20,0)	1,607	0,448
	Var	3 (60,0)	2 (40,0)		
	Yok	35 (51,5)	33 (48,5)		
Silikozis	Bilinmiyor	5 (83,3)	1 (16,7)	4,044	0,132
	Var	4 (80,0)	1 (20,0)		
	Yok	33 (49,3)	34 (50,7)		
GÖRH	Bilinmiyor	4 (80,0)	1 (20,0)	1,478	0,478
	Var	2 (50,0)	2 (50,0)		
	Yok	36 (52,2)	33 (47,8)		
KOAH	Yok	31 (51,7)	29 (48,3)	0,190	0,663
	Var	11 (61,1)	7 (38,9)		
Tedaviye ara verme süresi	<2 ay	25 (42,4)	34 (57,6)	12,880	0,002*
	≥ 2ay	9 (100,0)	0 (0,0)		

Tedavi almayan olgularda ortalama VKİ $22,20 \pm 3,684$, alan olgularda ise $19,47 \pm 3,350$ olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi alan ve tedavi almayan gruplar arasında VKİ ilişkisi

Tedavi durumu	Ort.±SS	Min-Maks	p
Tedavi almayanlar	22,20±3,684	17,50-30,00	0,012*
Tedavi alanlar	19,47±3,358	13,00-26,60	

Tedavi alan hastalar tedavi aldıkları yıllara ve tedavi sonucuna göre incelendiklerinde 2014 yılında hastaların %38,5'inde (n=5) tedavi başarı ile sonuçlanmıştır. 2015 yılında ise bu oran %58,3 (n=7), 2016 yılında %41,7 (n=5), 2017 yılında %64,3 (n=9), 2018 yılında %60,0 (n=6), 2019 yılında %27,3 (n=3), 2020 yılında %16,7 (n=1) olarak bulunmuştur. Takip dışı hasta sayısı en yüksek oranda 2020 yılında görülmüştür. Hastaların %83,3'ü (n=5) takip dışı kalmıştır. Şekil 4'te yıllara göre tedavi sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 4. Yıllara göre tedavi sonuçları

4.6.1. MAC

M. avium kompleksi saptanan 122 hastanın 60'ı tedavi almıştır. Tedavi alan hastaların %86,6'sı (n=52) erkek cinsiyettedir. Hastaların %42,6'sının (n=26) tedavisi başarı ile sonuçlanmıştır. Kadınlarda başarı oranı %62,5 (n=5) olarak izlenmiştir. Fakat her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

Hastaların %10,0'una (n=6) İDT bakılmamıştır. Hastaların bir tanesinde hem kinolon hem de amikasin direnci saptanmıştır. 6 hastada ise sadece kinolon direnci saptanmıştır. İDT bakılan hastaların hiçbirinde klaritromisin direnci saptanmamıştır.

Radyolojik olarak incelendiğinde hastaların %41,7'sinde kavite ve nodüler/bronşektazik tutulum izlenmiş. 3 (%5,0) hastada ise radyolojik olarak tutulum izlenmemiştir. Radyolojik tutulumu olmayan hastalarda tedavi başarısı %100,0 olarak izlenmiştir fakat genel olarak radyolojik bulgular değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Silikozis hastalığı olan hastaların %100,0'ünde (n=4) tedavi başarısı "diğer" olarak sonuçlanmıştır. Bu hastalardan bir tanesinin tedavisi ölümle sonuçlanmıştır. Fakat genel olarak silikozis tedavi başarısındaki etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tedavi alan hastalardan MAC grubunda tedavi başarısını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde tedavisi başarılı sonuçlanan olguların ortalama vücut ağırlığı $63,71 \pm 11,33$ olarak, tedavisi "diğer" olarak sonuçlanan olguların ortalama vücut ağırlığı $55,46 \pm 9,52$ olarak hesaplanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$). Diğ er parametrelerle tedavi başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. MAC tedavisi alan hastaların tedavi başarısını etkileyen faktörler Tablo 18'de detaylı gösterilmiştir.

Tablo 18. *M. avium* kompleksi grubunda tedavi başarısını etkileyen faktörler

		Tedavi sonucu		χ^2	p
		Diğer	Başarılı		
Cinsiyet	Kadın	3 (37,5)	5 (62,5)	1,381	0,428
	Erkek	31 (59,6)	21 (40,4)		
Yaş(Ort.±SS)		56,56±14,06	59,23±11,91		0,849
Vücut ağırlığı(Ort.±SS)		55,46±9,52	63,71±11,33		0,010*
VKİ(Ort.±SS)		18,68±2,94	20,67±3,41		0,193
Sigara öyküsü	Bilinmiyor	4 (100,0)	0 (0,0)	4,905	0,179
	İçmemiş	3 (37,5)	5 (62,5)		
	Bırakmış	16 (61,5)	10 (38,5)		
	Aktif içici	11 (50,0)	11 (50,0)		
Alkol kullanımı	Bilinmiyor	26 (56,5)	20 (43,5)	1,747	0,417
	Kullanmıyor	6 (50,0)	6 (50,0)		
	Kullanıyor	2 (100,0)	0 (0,0)		
Önceki TDM öyküsü	Bilinmiyor	3 (75,0)	1 (25,0)	0,781	0,677
	Yok	26 (54,2)	22 (45,8)		
	Var, tedavi almış	5 (62,5)	3 (37,5)		
Radyolojik bulgular	Yok (1)	0 (0,0)	3 (100,0)	5,828	0,120
	Kaviteli (2)	11 (57,9)	8 (42,1)		
	Nodüler/bronşektezik (3)	6 (46,2)	7 (53,8)		
	Kavite ve nodüler/bronşektezik (4)	17 (69,2)	8 (30,8)		
DM	Bilinmiyor	4 (80,0)	1 (20,0)	1,164	0,559
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)		
	Yok	29 (54,7)	24 (45,3)		
Silikozis	Bilinmiyor	5 (83,3)	1 (16,7)	5,701	0,058
	Var	4 (100,0)	0 (00,0)		
	Yok	25 (50,0)	25 (50,0)		
GÖRH	Bilinmiyor	4 (80,0)	1 (20,0)	2,956	0,228
	Var	2 (100,0)	0 (00,0)		
	Yok	28 (52,8)	25 (47,2)		

M. avium kompleksi üreyen ve tedavi alan 60 hastaya 24 farklı tedavi rejimi uygulanmıştır. Hastaların %21,7'sine KLA+EMB+RBT, %15'ine KLA+EMB+RİF rejimi verilmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. *M. avium* kompleksi verilen tedavi rejimleri

Verilen tedavi rejimi	sayı	yüzde
Klaritromisin+EMB+RBT	13	21,7
Klaritromisin+EMB+RİF	9	15,0
Klaritromisin+amikasin+moksifloksasin+RBT	6	10,0
Diğer rejimler	32	53,3

4.6.2. *M. kansasii*

M. kansasii saptanan 10 hastanın 4 tanesi tedavi almıştır. Hastaların 3'ü erkek biri kadındı. Hastaların %75'inin (n=3) tedavisi başarı ile sonuçlanmış, %25'i (n=1) takip dışı kalmıştır. Her hastada farklı tedavi rejimi başlanmıştır. Hastaların %50'sinin İDT sonucu RİF duyarlı olarak gelmiştir. Hastaların %25'inin (n=1) İDT'sine bakılmamış, %25'inin RİF duyarlılığı bilinmemektedir. Hastaların %25'ine (n=1) EMB+RİF+İNAH+streptomisin tedavisi, %25'ine (n=1) EMB+RİF+İNAH tedavisi, %25'ine (n=1) EMB+RİF+İNAH+PZA tedavisi, %25'ine (n=1) klaritromisin+moksifloksasin+siprofloksasin tedavisi başlanmıştır. Hastaların %75'i tedavisine ara vermeden devam etmiştir.

4.6.3. *M. szulgai*

M. szulgai saptanan 17 hastanın 7 tanesi tedavi almıştır. Hastaların %57,1'inin (n=4) tedavisi başarı ile sonuçlanmıştır. Her hastada farklı tedavi rejimi başlanmıştır. Hastalardan 5 tanesinin tedavi rejiminin temelini makrolid ve kinolon oluşturmaktadır. Hastalara başlanan tedavi rejimleri Tablo 19'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların 6 tanesine İDT bakılmış, bakılan hastaların hepsinde klaritromisin, kinolon ve amikasin duyarlı olarak raporlanmıştır.

Hastalar radyolojik açıdan değerlendirildiklerinde, %42,9'unda (n=3) nodüler/bronşektazik görünüm, %28,6'sında (n=2) kaviteli görünüm izlenmiştir.

Tablo 20. *M. szulgai* başlanan tedavi rejimleri

Başlanan tedavi rejimleri
Klaritromisin+moksifloksasin+EMB+RİF+amikasin
Klaritromisin+moksifloksasin+EMB+RBT
Klaritromisin+moksifloksasin+amikasin+RBT
Klaritromisin+moksifloksasin+EMB+RİF+İNAH
EMB+moksifloksasin+RBT+İNAH
Klaritromisin+rifampisin+İNAH
İNAH+RİF+PZA

4.6.4. *M. simiae*

M. simiae saptanan 8 hastanın 3 tanesi tedavi almıştır. Hastaların her birine farklı tedavi rejimleri başlanmış, hastaların %33'ünde (n=1) tedavi başarı ile sonuçlanmıştır. Tedavisi başarı ile sonuçlanan hastaya klaritromisin, amikasin, linezolid ve moksifloksasinden oluşan tedavi rejimi uygulanmıştır.

Hastaların hepsine İDT yapılmış olup her 3'ünde de klaritromisin, amikasin, kinolon direnci saptanmamıştır.

Hastalar radyolojik olarak değerlendirildiklerinde %66,7'sinde (n=2) nodüler/bronşektazik tutulum, %33,3'ünde (n=1) kavite ve nodüler/bronşektazik tutulum izlenmiştir.

4.6.5. *M. shimoidei*

M. shimoidei saptanan 2 hastaya da tedavi verilmiştir. Hastaların her ikisinin de tedavi sonucu başarı ile tamamlanmıştır. Hastaların birine klaritromisin, EMB ve moksifloksasin ile tedavi başlanmış fakat hepatotoksisite gelişmesi nedeni ile tedavi rejimi amikasin, siprofloksasin, EMB olarak yeniden düzenlenmiştir. Diğer hastaya klaritromisin, amikasin, moksifloksasin ve EMB'den oluşan tedavi rejimi uygulanmıştır. Herhangi bir yan etki izlenmeden tedavi başarı ile tamamlanmıştır.

Hastaların 2'sine de İDT yapılmış olup hiçbirinde klaritromisin, amikasin ve kinolon direnci izlenmemiştir.

Hastalar radyolojik olarak değerlendirildiklerinde hastaların %50'sinde (n=1) kaviteli, %50'sinde (n=1) kavite ve nodüler/bronşektazik tutulum izlenmiştir.

4.6.6. *M. interjectum*

M. interjectum saptanan 1 hastaya tedavi verilmiştir. Hasta takip dışı kalmıştır. Hastaya tedavi olarak klaritromisin, moksifloksasin, EMB ve RİF'den oluşan tedavi rejimi başlanmıştır. Hastaya İDT yapılmış olup klaritromisin, amikasin ve kinolon direnci izlenmemiştir. Radyolojik olarak değerlendirildiğinde kavite ve nodüler/bronşektazik tutulum izlenmiştir.

4.6.7. *M. marinum*

M. marinum saptanan 1 hastaya tedavi başlanmıştır. Hasta takip dışı kalmıştır. Hastaya klaritromisin, amikasin ve siprofloksasinden oluşan tedavi rejimi başlanmıştır. Hastanın İDT sonucunda klaritromisin, amikasin ve kinolon direnci izlenmemiştir. Radyolojik olarak değerlendirildiğinde kavite ve nodüler/bronşektazik tutulum izlenmiştir.

5. TARTIŞMA

TDM'ler çevresel olarak yaygın şekilde bulunan mikoorganizmalardır. Laboratuvar ve klinik sonuçlarının bildirimi zorunlu değildir; bu nedenle epidemiyolojik açıdan değerlendirilmesi zordur. Farklı TDM türleri insanlarda benzer klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır. TDM'lere bağlı hastalıkların daha yaygınlaştığına dair bulgular vardır ve bu hastalıkların halk sağlığı için bir tehdit olduğu düşünülmektedir (15,18). TDM'lerin coğrafi olarak dağılımında bazı farklılıklar olsa da en sık saptanan TDM olarak MAC ön plana çıkmaktadır. İspanya'da 2013-2017 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen TDM'ler incelendiğinde en sık saptanan üç TDM türü MAC, *M. lentiflavum*, *M. gordonae* olarak karşımıza çıkmaktadır. Yıllar içindeki saptanma sayılarına bakıldığında ise bir artış söz konusudur (125). Çin'de 2014-2021 yılları arasında yapılan bir çalışmada da saptanan TDM'lerde artış olduğu göze çarpmaktadır, benzer şekilde en sık MAC saptanmıştır. Bunu *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* ve *M. gordonae* takip etmiştir (126). İstanbul Süreyyapaşa Hastanesi'nde 2009-2020 yılları arasında yapılan bir çalışmada da en sık MAC saptanmıştır. Sırasıyla saptanan diğer TDM'ler *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. gordonae* ve *M. szulgai* şeklindedir (20). Biz çalışmamızda yavaş üreyen TDM'leri inceledik. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en fazla MAC saptanmış olup bunu sırasıyla *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. simiae* takip etmektedir. Bizim çalışmamızda *M. szulgai*'nin daha fazla saptanmış olması dikkat çekicidir. Hastanemizde yavaş üreyen TDM'lerin yıllar içinde saptanma sayıları incelendiğinde, en fazla hastanın 2014 yılında (toplam 44 hasta) olduğu, 2015-2017 yılları arasında düşüşe geçtiği (sırasıyla 32, 33, 31 hasta), 2018-2020 yılları arasında ise sayının daha da azaldığı (sırasıyla, 15, 14, 15 hasta) dikkat çekmektedir. Tedavi verilen hasta sayılarına bakıldığında ise 2014-2019 yılları arasında benzer sayıda olduğu (yılda ortalama 12-13 hasta), 2020 yılında (6 hasta) ise ciddi bir azalma olduğu dikkat çekicidir. Hastanemiz Türkiye'de göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi üzerine eğitim veren dört hastaneden biridir ve çevre illerden de hastalara tedavi vermektedir. 2014-2019 yılları arasında toplam TDM saptanan hastalarda azalma olurken tedavi verilen

hastaların sayısının benzer olmasının nedenlerinden biri de tedavi alan hastaların bir kısmının çevre illerden hastanemize tanı ve tedavi amacıyla yönlendirilmesidir. 2020 yılında ise dünyada ve ülkemizde SARS CoV-2 pandemisinin olması ve beraberinde getirdiği toplumsal korunma politikaları, iller arasında ulaşımın kısıtlı olması hastaların hastane başvurularında bir düşüşe neden olmuştur. 2020 yılındaki toplam hasta sayısındaki düşüş de pandeminin etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca hastanemize ulaşmak için başka şehirden gelmenin yarattığı ekonomik yükün de son yıllardaki hasta sayısındaki azalmada etkisi olduğunu düşündürmektedir. Çin’de yapılan çalışmada da benzer şekilde 2020 yılında hastane başvurusunda düşüş yaşanmıştır (126).

Hastalara tedavi kararı verirken dikkatli olunmalıdır, bir örnekte TDM üremesi olması her zaman bunun hastalık etkeni olduğu anlamına gelmemektedir. *M. gordonae*, *M. lentiflavum*, *M. malmoense* gibi genelde patojen olmayan TDM’lerin üremesi saptandığı zaman genelde kontaminasyon ya da kolonizasyon olarak değerlendirilir ve tedavi verilmesine gerek yoktur (6). TDM’ler hastanelerde yalancı salgınlara neden olabilmektedirler. *M. kansasii*, *M. xenopi* ve *M. simiae*, diğer yavaş üreyen TDM’lere oranla çevresel etken olarak değil, daha çok su sistemlerinde karşımıza çıkmaktadırlar. Özellikle hastanelerde bronkoskopi aletlerinin temizliğinde hastane suyu kullanılmasının hastane kaynaklı yalancı salgınlara neden olduğu gösterilmiştir. *M. avium*, *M. intracellulare* ve *M. gordonae* gibi birçok TDM türü sahip oldukları zar özellikleri nedeniyle birçok dezenfektanlara karşı dayanıklıdır. Son zamanlara hastanede kullanılan birçok ekipmanın temizliğinde formaldehit ve glutaraldehit kullanılmaktadır. Bazı TDM türlerinin bu solüsyonlarda bile 10 dakikadan fazla hayatta kalabildiği gösterilmiştir. TDM’ler sadece yalancı salgına neden olmazlar, cerrahi ameliyat malzemelerinden de kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlar gösterilmiştir. Bu nedenle bronkoskopların temizliğinde musluk suyu kullanılmamalı, cerrahi ekipmanların sterilizasyonuna dikkat edilmelidir (127,128). 2013’te İstanbul’da iki hastanenin sularından TDM tür dağılımını ve kolonizasyonu etkileyen faktörler üzerine yapılan çalışmada hastanenin çeşitli yerlerinden olmak üzere musluklar, duşlar ve su depolarından toplanan örnekler incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda sırasıyla en sık *M. lentiflavum*, *M. gordonae*, *M. peregrinum* saptanmıştır (129). TDM’lerle enfekte olma riskini azaltmak için musluklarda ve duş

başlıklarında bakteriyolojik filtre kullanılması, sıcak su ısıtıcılarının 55°C'ye kadar yükseltilerek kullanılması, bahçe ve saksı ile ilgili işler yaparken toz solumamaya dikkat edilmesi, gerekirse maske takılarak çalışılması ya da bahçe ve saksı topraklarını nemlendirdikten sonra iş yapılması gibi önlemler alınabilir (14).

Kore'de yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı tanısının kadınlarda daha fazla konulduğu gösterilmiştir (130). Amerika'da ve Tayvan'da yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde TDM hastalığı kadınlarda daha fazla saptanmıştır (131,132). Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmaların aksine hem TDM basili saptanan hem de tedavi alan hastalarda erkekler daha fazla saptanmıştır. İzmir'de Suat Seren Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde erkeklerde daha fazla TDM akciğer hastalığı saptandığı görülmüştür (21). Amerika'da yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşı 66, Kore'de yapılan çalışmada ise 63 olarak saptanmıştır (130,131). Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama yaşı 56 olarak saptanmıştır. Yine İzmir'de yapılan çalışmada ortalama yaş 54 olarak saptanmıştır (21). Türkiye'de 2009-2010 yılında Tüberküloz Ulusal Referans Laboratuvarı'nda TDM dağılımı incelenen bir çalışmada yaş ortalaması 51 bulunmuş, hastalığın en fazla 45-54 yaş aralığında görüldüğü saptanmış (133). Süreyyapaşa Hastanesi serisinde de erkek hakimiyeti vardır ve yaş ortalaması 54 bulunmuştur (19). Türkiye'de hastalığın erkek hastalarda ve daha genç yaşta saptanması dikkat çekicidir.

Hindistan'da yapılan çalışmada TDM akciğer hastalığı olan hastaların tamamında sigara öyküsü saptanmıştır; erkek hakimiyeti vardır; hastalığın ortalama görüme yaşı 49, en sık görüldüğü aralık ise 40-60 yaş arası olarak saptanmıştır (134). Singapur'da yapılan çalışmada hastaların %39'unda sigara öyküsü vardı. Hastaların ortalama yaşı 70 olarak saptanmıştır (135). Finlandiya'da yapılan çalışmada hastaların %42'sinin sigara öyküsü vardı. Hastaların ortalama yaşı 60 olarak saptanmıştır (136). Bizim çalışmamızda TDM saptanan hastaların %72,3'ünde sigara öyküsü, tedavi alanlarda ise %79,4'ünde sigara öyküsü vardı. Hindistan'da ve bizim çalışmamızdaki hastaların daha genç olması, sigara öyküsünün yüksek oranda olması ve diğer ülkelere göre sosyoekonomik düzeyin düşük olması, sigara ve yaşam

şartlarının hastalığın ortaya çıkma yaşında etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu ilişkiyi gösterebilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

TDM akciğer hastalığı sıklıkla altta yatan akciğer hastalığı olan, bağışıklık sisteminin baskılandığı, beslenmenin yetersiz olduğu düşük VKİ'ye sahip hastalarda görülmektedir. Winthrop ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TDM akciğer hastalığı kriterlerini karşılayan hastalarda KOAH, bronşektazi, GÖR, DM en sık görülen ek hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (131). Amerika'da yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile TDM akciğer hastalığı olanlar karşılaştırılmış. TDM akciğer hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre KOAH, bronşektazi, astım, koroner arter hastalığı ve ritim bozukluğunun daha fazla olduğunu göstermiştir (137). Adjemian ve arkadaşlarının Amerika'da (Havai) yapılan Asyalı-Amerikan hastalar arasında yapılan bir çalışmada TDM akciğer hastalığı ile birlikte en sık KOAH ve bronşektazi saptanmıştır (138). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde TDM akciğer hastalığı olanlarda ek hastalık olarak en sık KOAH, DM, astım, ritim bozukluğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda genel hasta grubunda VKİ düşük saptanmıştır fakat tedavi başarısında etkisi incelendiğinde istatistiksel anlam saptanmamıştır. *M. avium* basili olan hasta grubunda da VKİ ve tedavi başarısı arasında istatistiksel anlam saptanmamıştır. Tedavi alan hastalar ve tedavi almayan hastalar arasındaki VKİ ilişkisi incelendiğinde tedavi alan hastaların daha düşük VKİ'ye sahip olduğu saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Kore'de yapılan çalışmada TDM akciğer hastalığı olan hastaların BT bulguları incelendiğinde hastaların %72'sinde nodüler görünüm, %47'sinde ise kaviteli lezyon izlenmiş. Kaviteli lezyonlar en sık üst loblarda izlenmiş. Hastaların %66'sında ise bronşektazi saptanmış (130). Tayvan'da TB hastalarının BT bulguları ve TDM hastalarının BT bulgularını karşılaştırma yapan bir çalışmada bronşektazi ve kistik değişiklikler TDM ile ilişkili olarak saptanmıştır. Çalışmada TDM'lerde en sık BT bulguları olarak, interlobüler septal kalınlaşma, atelektazi, tomurcuklanmış ağaç görünümü izlenmiştir (139). Brezilya'da 18 makaleyi içeren derlemede TDM'lerde görülen en sık BT bulguları sırasıyla, kavite, nodüler görünüm, bronşektazi ve konsolidasyon olarak saptanmıştır (140). Hu ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çalışmada hastalarda en sık saptanan bulgu bronşektazi olmuştur. Bunu kavite ve

nodüler görünüm takip etmiştir. Kavite ve nodül saptanma sayısı eşit izlenmiştir (141). Japonya’da MAC akciğer hastalığı olan hastaların BT incelemelerinde sırasıyla en sık sentrilobüler nodüller, bronşektazi, nodüller ve kavite izlenmiştir (142). Bizim çalışmamızda genel olarak TDM’lerde en sık kavite ve nodüler/bronşektazinin birlikte olduğu grup saptanmıştır. Bunu sırasıyla kaviteli, nodüler/bronşektazik tutulum izlemiştir. Litaratüre baktığımızda erkek hastaların radyolojik tutulumlarının daha çok kaviteli tutulum şeklinde olduğu ve bizim hastalarımızın büyük çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu göz önüne alınırsa literatürle benzer bulgular olarak değerlendirilebilir.

Hu ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı araştırmada solunum örneklerinde TDM saptanan hastaların %56,5’ine ATS/IDSA/ERS tanı kriterlerini karşıladığı için tedavi başlanmıştır. Fakat hastaların tedavi sonuçları ile ilgili veri bulunmamaktadır (141). Literatür incelenebildiği kadarıyla TDM hastalarının demografik, radyolojik, klinik, hastalığa yatkınlığa neden olan ek hastalıkları ile ilgili çalışmalar olmasına rağmen tedavi başlanan hastaların takipleri ve tedavi sonuçları ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunabilmiştir. İstanbul Süreyyapaşa Hastanesi’nde TDM akciğer hastalığı olanların tedavi ve ilaç direnci üzerine yapılmış iki çalışma vardır. Bizim çalışmamız yavaş üreyen TDM’ler üzerine yoğunlaşmıştır. Hastaların tedavi sonuçları ve tedavi başarısını etkileyen faktörler üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Güney Kore’de 67 hastayı kapsayan bir çalışmada TDM akciğer hastalığına sahip ortalama 14 aylık tedaviye rağmen kültür konversiyonu olmayan hastalara çeşitli cerrahi operasyonlar yapılmıştır. Bu hastalardan 53’ünün ameliyat esnasında kültür pozitifliği devam etmekteymiş. Ameliyat edilen hastalardan 38’inin kültürleri negatife dönmüş fakat 9’unda nüks görülmüştür. Hastaların 59’una ameliyat sonrası ortalama 17,5 ay daha tedavi verilmiştir (143). 53 hastanın 11’ine pnömonektomi yapılmış hastaları değerlendiren bir çalışmada ise hastaların 10’unda tedavi başarısızlığı, 1’inde ise sekonder bakteriyel enfeksiyon nedeni ile operasyon kararı verilmiştir. Ameliyat sonrası hastaların tamamında kültür negatifliği olmuş, 1 nüks saptanmıştır. Bu 11 hastanın 9’una klaritromisin içeren çoklu tedavi verilmiş, 2’sine TB ilaçları verilmiştir (82). Bizim çalışmamızda 3 hastaya cerrahi operasyon önerilmiştir. 1 hasta kontrole gelmediği için operasyon öyküsü bilinmiyor. 1 hastaya

operasyon yapılmış fakat sonrasında kontrole gelmediği için kültür sonuçları ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. 1 hastada operasyon sonrası kültür negatifliği olmuş, nüks izlenmemiştir. Hastanemiz göğüs cerrahisi alanında köklü ve TB cerrahisinde deneyimli uzmanlara sahiptir. Hasta sayımızın az olması ve hastaların takip dışı kalması çalışmamızın cerrahi sonuçlarını değerlendirmede bizi sınırlamaktadır. Bu konuda daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fransa’da 45 hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi boyunca 30 hastada yan etki görülmediği saptanmıştır. En fazla görülen yan etki ise gastrointestinal sistem kaynaklı ağrı 11 hastada görülmüş, 1 hastada klaritromisin tedavisi durdurulmuş. 5 hastada karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmış, hastaların 1’inden ilaç kesilirken diğerinde haftada 3 doz uygulamasına geçilmiştir (144). 37 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise 12 hastada tedavi değişikliğine neden olacak yan etkiler saptanmıştır. 5 hastada klaritromisin ve siprofloksasin ile ilişkilendirilmiş mide bulantısı, karın ağrısı, ishal şikayeti, rifampisin ile ilişkilendirilmiş 1 hastada kolit, 1 hastada hepatit, 2 hastada ise EMB ile ilişkilendirilmiş optik nörit saptanmıştır (145). Bizim çalışmamızda da 28 hastada herhangi bir yan etki gözlenmezken, 35 hastada ilaç kesilmesine neden olacak yan etkiler, 43 hastada ise ilaç kesilmesine neden olacak kadar şiddetli olmayan hafif yan etkiler gözlenmiştir. En fazla ilaç kesilmesine neden olan yan etki gözlenen ilaçlar, EMB, moksifloksasin, amikasin ve klaritromisindir. TDM akciğer hastalığı çok ilaçlı rejimlerle uzun süren bir tedavi olduğu için hastalar yan etki konusunda sıkı takip edilmelidir. Hastalar her kontrole geldiği zaman ayrıntılı sorgulanmalı, dikkatli inspeksiyon yapılmalı ve her ayrıntı kayıt edilmelidir.

Çalışmamızda tedavi almayan gruptaki hastaların büyük çoğunluğunu, TB dışı göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ya da TB dışı göğüs hastalıkları servisinde çeşitli nedenlerle yatarak tetkik edilen hastalar oluşturmuyordu. Hastaların çok küçük bir kısmı TDM tanısı ve tedavisinin düzenlenmesi açısından TB polikliniğine danışılmıştı. Bu hastaların daha sonradan TDM açısından takip altına alındıklarına dair not yoktu. TDM’lerin bir hastada izole edildikten sonra ne kadar zamanda hastalık oluşturduğuna, belirti ve bulguların ne zaman ortaya çıktığına dair elimizde çalışma yoktur. TDM saptanan hastaların ne kadar aralıklarla, kaç yıl

boyunca takip edilmesi gerektiğine dair net veriler bulunmamaktadır, daha çok uzman görüşü düzeyinde öneriler vardır. TDM'lerin karşımıza her yerde çıkabildiği ve nadiren de olsa sağlıklı insanlarda da akciğer hastalığı yapabildiği göz önüne alınırsa bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiği görülmektedir. Ayrıca TDM saptanan hastaların aralıklı balgam takipleri açısından, TB dışı göğüs hastalıklarında saptanan TDM olgularının TB polikliniğine yönlendirilmesi iyi bir seçenek olabilir gibi gözükmemektedir.

Yavaş üreyen TDM akciğer enfeksiyonu tanı ve tedavisinde diğer bir açık nokta da tanı koymanın uzun sürmesidir. Yavaş üreyen TDM'lerin kültürde gösterilmesi 1-12 hafta arasında değişkenlik göstermektedir. Bu da ekilen kültürlerin uzun süre takip edilmesini gerektirmektedir. Bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan insanların bu konuda deneyimli ve sabırlı olması gerekmektedir. Hastanemizin akciğer hastalıkları ve TB konusunda deneyimli ve köklü bir merkez olması nedeniyle bir hastada TDM basili ürettiği zaman o hastanın doktoruna bilgilendirme yapılmaktadır. Bu da bizim bu hastalara daha kolaylıkla tanı koymamızı sağlamaktadır. Bununla birlikte TDM akciğer hastalığı olan her hastaya tedavi verme zorunluluğunun olmaması ve kültür sonucunu takip etme sürecinin uzun olmasının hastalar üzerinde negatif etkileri olmaktadır. TDM tanısında özellikle de sık görülen, patojen olan türler için daha hızlıca tanı koyabileceğimiz yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

TDM tedavisinde diğer sorunlardan birisi de hastaların tanısı konulduktan sonra hastaların ilaçlarını alabilmesi için, “Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Talep Formu” ile “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu” na başvurulmaktadır. Hastalardan tedavi için onam alınmaktadır. TDM akciğer hastalığı tedavisinde birinci seçenek TB ilaçlarının da kullanılması gerektiği durumlar olmaktadır. Bazen hastalar ilaçlarına erişim konusunda sıkıntılar yaşamakta ve bu nedenle tedavilerine ara vermek ya da tedavilerini bırakmak zorunda kalmaktadırlar. Bu da maalesef başarılı tedavi sonuçlarını etkilemektedir. Hastaların ilaçlarına daha rahat erişimi konusunda düzenlemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için TB hastalığında olduğu gibi belki VSD'ler ile iş birliğini sağlayan düzenlemeler yapılabilir. Tedavi başarılarımızı olumlu yönde etkileyen faktörlerden birinin hastaların sık poliklinik kontrol başvurusu

olduğu göz önüne alınırsa hastaların düzenli olarak kontrollerine gelmelerini sağlayacak düzenlemeler yapılabilir.

ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmamızın retrospektif olması ve bazı bilgilerin hasta dosyalarına kaydedilmemiş olması ve/veya bazı bilgilerin ise hastane veri sisteminde olmaması çalışmayı sınırlandırmaktadır. Bazı hasta dosyalarına ise ulaşılammıştır, bazı dosyalar da eksik bilgi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Tedavi alan hasta sayının da az olması çalışmamızı sınırlandırmıştır. Ayrıca tür ayrımı yapılamayan hastalar için tüm genom sekansı ile tür düzeyinde tanımlama yapılmasına gerek vardır.

Hastanemiz, tüberküloz hastaları için özelleşmiş dört eğitim araştırma hastanesinden birisidir. Çok büyük sayılarda tüberküloz tetkiki yapılmaktadır. Bu nedenle, önemli sayıda TDM olgusunun bilgilerini taşımaktadır. Tedavi verilmeyen hastaların genellikle kayıt dışı olmaları, bu hastalarla ilgili bilgileri sınırlamaktadır. Tedavi verilen hastalar da gerçekten TDM akciğer hastalığı tanısı konulmuş olguların büyük çoğunluğunu içermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda TDM hastalarının % 46,2'sinin başarı ile tedavi edildikleri görülmüştür. Tedavi başarısı düzenli ve sık kontrole gelme, düzenli ilaç kullanımı, kültür negatifliği sonrası en az 12 ay daha tedaviyi devam ettirme ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kadın hastalarda tedavi başarısı daha yüksek saptanmıştır. Hastaların %42,3'ü takip dışı kalmıştır. KOAH, silikozis olan hastalarda, radyolojik olarak fibrokaviteli/nodüler bronşektazik bulgusu olanlarda, daha önceden TDM öyküsü olanlarda tedavi başarısı düşük saptanmıştır. TDM akciğer hastalığı tanı, takip ve tedavisi zor bir hastalıktır. Ayrıca tedavi rejimleri konusunda hala bir netlik olmayıp uzman görüşü düzeyindedir. TDM türleri ve tedavide başarılı etkenler hususunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Birçok yerde bildirimi zorunlu bir hastalık olmadığı için dünyadaki gerçek prevelans ve insidans bilinmemektedir. Bu kayıtların daha düzenli olması için düzenleme yapmak gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Koh WJ, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol. 2002 Jul-Sep;3(3):145-57. doi: 10.3348/kjr.2002.3.3.145.
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
3. Bittner MJ, Preheim LC. Other Slow-Growing Nontuberculous Mycobacteria. Microbiol Spectr. 2016 Nov;4(6):1-9. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0012-2016.
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 Aug 6;9(8):2541. doi: 10.3390/jcm9082541.
5. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı, Ankara: 2019.
6. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367–416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST.
7. Rastogi N, Legrand E, Sola C. The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. Rev Sci Tech. 2001 Apr;20(1):21-54. doi: 10.20506/rst.20.1.1265.
8. Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. Nat Rev Microbiol. 2020 Jul;18(7):392-407. doi: 10.1038/s41579-020-0331-1. Epub 2020 Feb 21.
9. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. Infect Genet Evol. 2019 Aug;72:159-168. doi: 10.1016/j.meegid.2019.01.017. Epub 2019 Jan 14.
10. Jarzembowski JA, Young MB. Nontuberculous mycobacterial infections. Arch Pathol Lab Med. 2008 Aug;132(8):1333-41. doi: 10.5858/2008-132-1333-NMI.
11. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. Indian J Med Res. 2020 Sep;152(3):185-226. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_902_20.
12. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Whimbey E, Goss CH, et al. Respiratory Outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a Lung Transplant and Cystic Fibrosis Center Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(2), 231–232. doi:10.1164/ajrccm.185.2.231.

13. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016 Apr;45:123-34. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.006. Epub 2016 Mar 11.
14. Falkinham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015 Mar;36(1):35-41. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.003. Epub 2014 Nov 6.
15. Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Apr;23(2):185-90. doi: 10.1097/QCO.0b013e328336ead6.
16. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020 Sep;152(3):185-226. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_902_20.
17. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, Prevots DR. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Jun;39(3):325-335. doi: 10.1055/s-0038-1651491. Epub 2018 Aug 2.
18. Drummond WK, Kasperbauer SH. Nontuberculous Mycobacteria: Epidemiology and the Impact on Pulmonary and Cardiac Disease. *Thorac Surg Clin.* 2019 Feb;29(1):59-64. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.006.
19. 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. doi: 10.5578/tt.2543.
20. 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 Jan-Mar;12(1):55-65. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_10_23.
21. Biçmen C, Coskun M, Gunduz AT, Senol G, Cırak AK, Tibet G. Nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens between 2004 and 2009: causative agent or not? *New Microbiol.* 2010 Oct;33(4):399-403.
22. Günaydın M, Yanık K, Eroğlu C. et al. Tüberküloz Dışı Mikobakteri suşlarının dağılımı. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 12, 33(2013). <https://doi.org/10.1186/1476-0711-12-33>.
23. Falkinham JO 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Tuberculosis (Edinb).* 2022 Dec;137:102267. doi: 10.1016/j.tube.2022.102267. Epub 2022 Sep 28.
24. Norton CD, LeChevallier MW, Falkinham JO 3rd. Survival of *Mycobacterium avium* in a model distribution system. *Water Res.* 2004 Mar;38(6):1457-66. doi: 10.1016/j.watres.2003.07.008.

25. Falkinham JO 3rd. Ecology of nontuberculous mycobacteria--where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Feb;34(1):95-102. doi: 10.1055/s-0033-1333568. Epub 2013 Mar 4.
26. Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, Yang PC. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Apr;16(4):539-45. doi: 10.5588/ijtld.11.0412..
27. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Feb;34(1):110-23. doi: 10.1055/s-0033-1333573. Epub 2013 Mar 4.
28. Cook JL. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts. *Br Med Bull*. 2010;96:45-59. doi: 10.1093/bmb/ldq035. Epub 2010 Oct 25.
29. Mirsaeidi M, Farshidpour M, Allen MB, Ebrahimi G, Falkinham JO. Highlight on advances in nontuberculous mycobacterial disease in North America. *Biomed Res Int*. 2014;2014:919474. doi: 10.1155/2014/919474. Epub 2014 Sep 11..
30. 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 Jan;17(1):185-90. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02076.x.
31. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):19-26. doi: 10.1002/art.21705.
32. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Nov;38(4):727-45. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.019. Epub 2012 Sep 30.
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 Oct;15(10):1556-61. doi: 10.3201/eid1510.090310.
34. Acar M, Sutcu M, Salman N, Somer A. The Risk of Tuberculosis and TNF-alpha Inhibitors. *J Pediatr Inf*. 2017; 11(2): e71-e75. doi: 10.5578/ced.201719.
35. Alvarez-Uria G, Falcó V, Martín-Casabona N, Crespo M, Villar Del Saz S, Curran A, Ocaña I, Ribera E, Pahissa A. Non-tuberculous mycobacteria in the sputum of HIV-infected patients: infection or colonization? *Int J STD AIDS*. 2009 Mar;20(3):193-5. doi: 10.1258/ijsa.2008.008300.

36. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1605-9. doi: 10.1378/chest.101.6.1605.
37. Dhillon SS, Watanakunakorn C. Lady Windermere syndrome: middle lobe bronchiectasis and Mycobacterium avium complex infection due to voluntary cough suppression. *Clin Infect Dis*. 2000 Mar;30(3):572-5. doi: 10.1086/313726.
38. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis. Thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by Mycobacterium avium complex. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Oct;144(4):914-6. doi: 10.1164/ajrccm/144.4.914.
39. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Transplant*. 2004 Nov;4 Suppl 10:42-6. doi: 10.1111/j.1600-6135.2004.00725.x.
40. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1611-6. doi: 10.1164/ajrccm.160.5.9808113.
41. Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramirez-Alejo N, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol*. 2019 Apr;97(4):360-367. doi: 10.1111/imcb.12210. Epub 2018 Oct 25.
42. Nepesov S, Firtina S, Aygun FD, Isikgil B, Camcioglu Y, et al. Genetic and clinical profiling of mendelian susceptibility to mycobacterial disease patients; single-center experience. *Journal of Advanced Research in Health Sciences* 2022;5(3):140-146. doi:10.26650/JARHS2022-1119899
43. Takahashi M, Ishizaka A, Nakamura H, Kobayashi K, Nakamura M, Namiki M, Sekita T, Okajima S. Specific HLA in pulmonary MAC infection in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):316-8. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9908071.
44. Matsuyama M, Miura Y, Kiwamoto T, Moriya A, Kokuho N, et al. A case of familial pulmonary mycobacterium avium complex disease. *Intern Med*. 2010;49(10):949-53. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3023. Epub 2010 May 14.
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 Jul;128(1):94-101. doi: 10.1378/chest.128.1.94.
46. Vidal S, Tremblay ML, Govoni G, Gauthier S, Sebastiani G, et al. The Ity/Lsh/Bcg locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the Nramp1 gene. *J Exp Med*. 1995 Sep 1;182(3):655-66. doi: 10.1084/jem.182.3.655.

47. Sakai T, Matsuoka M, Aoki M, Nosaka K, Mitsuya H. Missense mutation of the interleukin-12 receptor beta1 chain-encoding gene is associated with impaired immunity against *Mycobacterium avium* complex infection. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2688-94. doi: 10.1182/blood.v97.9.2688.
48. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Altare F, Fondanèche MC, Tuerlinckx D, et al. Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guérin infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J Clin Invest*. 1997 Dec 1;100(11):2658-64. doi: 10.1172/JCI119810.
49. Wetzstein N, Hügel C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Eickmeier O, et al. Species distribution and clinical features of infection and colonisation with non-tuberculous mycobacteria in a tertiary care centre, central Germany, 2006-2016. *Infection*. 2019 Oct;47(5):817-825. doi: 10.1007/s15010-019-01317-2. Epub 2019 May 15.
50. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis*. 2008 May;8(5):323-34. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70100-2.
51. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, Vittinghoff E, Horsburgh CR Jr, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1994 Feb;169(2):289-95. doi: 10.1093/infdis/169.2.289.
52. Kumar K, Daley CL, Griffith DE, Loebinger MR. Management of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: therapeutic advances and emerging treatments. *Eur Respir Rev*. 2022 Feb 9;31(163):210212. doi: 10.1183/16000617.0212-2021.
53. Horsburgh CR Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991 May 9;324(19):1332-8. doi: 10.1056/NEJM199105093241906.
54. Meoli A, Deolmi M, Iannarella R, Esposito S. Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases in Children. *Pathogens*. 2020 Jul 9;9(7):553. doi: 10.3390/pathogens9070553.
55. Montague ML, Hussain SS, Blair RL. Three cases of atypical mycobacterial cervical adenitis. *J R Soc Med*. 2003 Mar;96(3):129-31. doi: 10.1177/014107680309600308.
56. Fjällbrant H, Akerstrom M, Svensson E, Andersson E. Hot tub lung: an occupational hazard. *Eur Respir Rev*. 2013 Mar 1;22(127):88-90. doi: 10.1183/09059180.00002312.
57. Yasin H, Mangano WE, Malhotra P, Farooq A, Mohamed H. Hot Tub Lung: A Diagnostic Challenge. *Cureus*. 2017 Aug 27;9(8):e1617. doi: 10.7759/cureus.1617.

58. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, Hartman TE, Tazelaar HD, Ryu JH. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med.* 2006 Apr;100(4):610-5. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.005. Epub 2005 Sep 27.
59. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014 Mar;6(3):210-20. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24.
60. Cowman SA, Loebinger MR. Diagnosis of Nontuberculous Mycobacteria Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Jun;39(3):343-350. doi: 10.1055/s-0038-1651493. Epub 2018 Aug 2.
61. Tomishima Y, Urayama KY, Kitamura A, Okafuji K, Jinta T, et al. Bronchoscopy for the diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: Specificity and diagnostic yield in a retrospective cohort study. *Respir Investig.* 2022 May;60(3):355-363. doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.012. Epub 2022 Jan 5.
62. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov;152(5 Pt 1):1570-4. doi: 10.1164/ajrccm.152.5.7582296.
63. Urabe N, Sakamoto S, Ito A, Sekiguchi R, Shimanuki Y, et al. Bronchial Brushing and Diagnosis of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infection. *Respiration.* 2021;100(9):877-885. doi: 10.1159/000515605. Epub 2021 May 27.
64. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017 Nov;72(Suppl 2):ii1-ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
65. Hara R, Kitada S, Iwai A, Kuge T, Oshitani Y, et al. Diagnostic Validity of Gastric Aspirate Culture in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 Dec;17(12):1536-1541. doi: 10.1513/AnnalsATS.201911-852OC.
66. De Bel A, De Geyter D, De Schutter I, Mouton C, Wellemans I, et al. Sampling and decontamination method for culture of nontuberculous mycobacteria in respiratory samples of cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2013 Dec;51(12):4204-6. doi: 10.1128/JCM.02035-13. Epub 2013 Sep 18.
67. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Feb;34(1):103-9. doi: 10.1055/s-0033-1333569. Epub 2013 Mar 4.
68. Daffé M, Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv Microb Physiol.* 1998;39:131-203. doi: 10.1016/s0065-2911(08)60016-8.

69. Vilchèze C, Kremer L. Acid-Fast Positive and Acid-Fast Negative *Mycobacterium tuberculosis*: The Koch Paradox. *Microbiol Spectr*. 2017 Mar;5(2). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0003-2015.
70. Parish T, Kumar A.(Ed.). (2021). *Mycobacteria Protocols. Methods in Molecular Biology* doi:10.1007/978-1-0716-1460-0.
71. Koh WJ. Nontuberculous *Mycobacteria*-Overview. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0024-2016.
72. Kumar C, Shrivastava K, Singh A, Sharma NK, Yadav J, et al. The MPB64 immunochromatography assay: an analysis of doubtful results. *Trop Doct*. 2020 Oct;50(4):340-343. doi: 10.1177/0049475520934353. Epub 2020 Jun 26.
73. Yin X, Zheng L, Wu L, Cao N, Zheng F, et al. Comparative evaluation of two rapid methods for differentiating mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013 Mar;93(2):227-31. doi: 10.1016/j.tube.2013.01.002. Epub 2013 Feb 12.
74. Huang WC, Yu MC, Huang YW. Identification and drug susceptibility testing for nontuberculous mycobacteria. *J Formos Med Assoc*. 2020 Jun;119 Suppl 1:S32-S41. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.002. Epub 2020 May 16.
75. Griffith DE. Treatment of *Mycobacterium avium* Complex (MAC). *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Jun;39(3):351-361. doi: 10.1055/s-0038-1660472. Epub 2018 Aug 2.
76. 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 Nov;13(11):1956-1961. doi: 10.1513/AnnalsATS.201605-344BC.
77. van Ingen J, Turenne CY, Tortoli E, Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA. A definition of the *Mycobacterium avium* complex for taxonomical and clinical purposes, a review. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018 Nov;68(11):3666-3677. doi: 10.1099/ijsem.0.003026. Epub 2018 Sep 19.
78. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Mar 7;4:27. doi: 10.3389/fmed.2017.00027.
79. Taylor RH, Falkinham JO 3rd, Norton CD, LeChevallier MW. Chlorine, chloramine, chlorine dioxide, and ozone susceptibility of *Mycobacterium avium*. *Appl Environ Microbiol*. 2000 Apr;66(4):1702-5. doi: 10.1128/AEM.66.4.1702-1705.2000.

80. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jul;25(3):545-82. doi: 10.1128/CMR.05030-11.
81. Daley CL, Winthrop KL. Mycobacterium avium Complex: Addressing Gaps in Diagnosis and Management. *J Infect Dis.* 2020 Aug 20;222(Suppl 4):S199-S211. doi: 10.1093/infdis/jiaa354.
82. Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, Kurai M, Takahashi N. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. *Ann Thorac Surg.* 2004 Aug;78(2):399-403. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.103.
83. Brown BA, Griffith DE, Girard W, Levin J, Wallace RJ Jr. Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease. *Clin Infect Dis.* 1997 May;24(5):958-64. doi: 10.1093/clinids/24.5.958.
84. Johnston JC, Chiang L, Elwood K. Mycobacterium kansasii. *Microbiol Spectr.* 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0011-2016.
85. Guo Y, Cao Y, Liu H, Yang J, Wang W, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Mycobacterium kansasii Pulmonary Infections in China. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb 23;10(1):e0147521. doi: 10.1128/spectrum.01475-21. Epub 2022 Jan 12.
86. Han SH, Kim KM, Chin BS, Choi SH, Lee HS, et al. Disseminated Mycobacterium kansasii infection associated with skin lesions: a case report and comprehensive review of the literature. *J Korean Med Sci.* 2010 Feb;25(2):304-8. doi: 10.3346/jkms.2010.25.2.304. Epub 2010 Jan 19.
87. Huang HL, Lu PL, Lee CH, Chong IW. Treatment of pulmonary disease caused by Mycobacterium kansasii. *J Formos Med Assoc.* 2020 Jun;119 Suppl 1:S51-S57. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.018. Epub 2020 Jun 4.
88. Yoo H, Jeon K, Kim SY, Jeong BH, Park HY, et al. Clinical significance of Mycobacterium szulgai isolates from respiratory specimens. *Scand J Infect Dis.* 2014 Mar;46(3):169-74. doi: 10.3109/00365548.2013.861607. Epub 2013 Dec 20.
89. Zhang L, Liu K, Liu L, Meng C, Chen Y. Disseminated *Mycobacterium szulgai* involving lung, lymph nodes and bone: a case report. *Ann Transl Med.* 2022 Feb;10(3):155. doi: 10.21037/atm-22-105.
90. Verma A, Shevy L, Sheikh AB, Clanon D. Disseminated *Mycobacterium szulgai* in an immunocompromised patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022 Jul 5;35(6):815-816. doi: 10.1080/08998280.2022.2090780.

91. Basille D, Jounieaux V, Andr  jak C. Treatment of Other Nontuberculous Mycobacteria. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Jun;39(3):377-382. doi: 10.1055/s-0038-1660473. Epub 2018 Aug 2.
92. Jabbour JF, Hamieh A, Sharara SL, Kanj SS. Mycobacterium simiae: Harmless colonizer or deadly pathogen? *PLoS Pathog*. 2020 Apr 30;16(4):e1008418. doi: 10.1371/journal.ppat.1008418.
93. Al-Abdely HM, Revankar SG, Graybill JR. Disseminated Mycobacterium simiae infection in patients with AIDS. *J Infect*. 2000 Sep;41(2):143-7. doi: 10.1053/jinf.2000.0700.
94. El Sahly HM, Septimus E, Soini H, Septimus J, Wallace RJ, et al. Mycobacterium simiae pseudo-outbreak resulting from a contaminated hospital water supply in Houston, Texas. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 1;35(7):802-7. doi: 10.1086/342331. Epub 2002 Sep 10.
95. Popovic V, Arar D, Popovic DR, Barisic I, Tonkic M, et al. Mycobacterium shimoidei-cavitary pulmonary disease with favorable outcome. *Folia Microbiol (Praha)*. 2018 Mar;63(2):249-252. doi: 10.1007/s12223-017-0548-1. Epub 2017 Sep 14.
96. Tortoli E, Simonetti MT. Isolation of Mycobacterium shimoidei from a patient with cavitary pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 1991 Aug;29(8):1754-6. doi: 10.1128/jcm.29.8.1754-1756.1991.
97. Baird TM, Carter R, Eather G, Thomson R. Mycobacterium shimoidei, a Rare Pulmonary Pathogen, Queensland, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2017 Nov;23(11):1919-1922. doi: 10.3201/eid2311.170999.
98. Rustscheff S, Maroti L, Holberg-Petersen M, Steinbakk M, Hoffner SE. Mycobacterium interjectum: a new pathogen in humans? *Scand J Infect Dis*. 2000;32(5):569-71. doi: 10.1080/003655400458947.
99. Tortoli E, Bartoloni A, Burrini C, Colombrita D, Mantella A, et al. Characterization of an isolate of the newly described species Mycobacterium interjectum. *Zentralbl Bakteri*. 1996 Mar;283(3):286-94. doi: 10.1016/s0934-8840(96)80062-4.
100. Springer B, Kirschner P, Rost-Meyer G, Schröder KH, Kroppenstedt RM, et al. Mycobacterium interjectum, a new species isolated from a patient with chronic lymphadenitis. *J Clin Microbiol*. 1993 Dec;31(12):3083-9. doi: 10.1128/jcm.31.12.3083-3089.1993. Erratum in: *J Clin Microbiol* 1994 May;32(5):1417.
101. Mirant-Borde MC, Alvarez S, Johnson MM. Mycobacterium interjectum Lung Infection. *Case Rep Pulmonol*. 2013;2013:193830. doi: 10.1155/2013/193830. Epub 2013 Sep 30.

102. Sotello D, Hata DJ, Reza M, Satyanarayana R, Arunthari V, et al. Disseminated *Mycobacterium interjectum* Infection with Bacteremia, Hepatic and Pulmonary Involvement Associated with a Long-Term Catheter Infection. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:6958204. doi: 10.1155/2017/6958204. Epub 2017 Jan 18.
103. Bouceiro-Mendes R, Ortins-Pina A, Fraga A, Marques T, Viveiros M, et al. *Mycobacterium marinum* lymphocutaneous infection. *Dermatol Online J*. 2019 Feb 15;25(2):13030/qt5bb78905.
104. Oh TH, Kim UJ, Kang SJ, Jang HC, Park KH, et al. Disseminated Invasive *Mycobacterium marinum* Infection Involving the Lung of a Patient with Diabetes Mellitus. *Infect Chemother*. 2018 Mar;50(1):59-64. doi: 10.3947/ic.2018.50.1.59.
105. Rallis E, Koumantaki-Mathioudaki E. Treatment of *Mycobacterium marinum* cutaneous infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Dec;8(17):2965-78. doi: 10.1517/14656566.8.17.2965.
106. Hashish E, Merwad A, Elgaml S, Amer A, Kamal H, et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. *Vet Q*. 2018 Dec;38(1):35-46. doi: 10.1080/01652176.2018.1447171.
107. Weinberger M, Berg SL, Feuerstein IM, Pizzo PA, Witebsky FG. Disseminated infection with *Mycobacterium gordonae*: report of a case and critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1992 Jun;14(6):1229-39. doi: 10.1093/clinids/14.6.1229.
108. Chang HY, Tsai WC, Lee TF, Sheng WH. *Mycobacterium gordonae* infection in immunocompromised and immunocompetent hosts: A series of seven cases and literature review. *J Formos Med Assoc*. 2021 Jan;120(1 Pt 2):524-532. doi: 10.1016/j.jfma.2020.06.029. Epub 2020 Jul 4.
109. Scorzoloni L, Mengoni F, Mastroianni CM, Baldan R, Cirillo DM, et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* in a teaching hospital: importance of strictly following decontamination procedures and emerging issues concerning sterilization. *New Microbiol*. 2016 Jan;39(1):25-34.
110. Springer B, Wu WK, Bodmer T, Haase G, Pfyffer GE, et al. Isolation and characterization of a unique group of slowly growing mycobacteria: description of *Mycobacterium lentiflavum* sp. nov. *J Clin Microbiol*. 1996 May;34(5):1100-7. doi: 10.1128/jcm.34.5.1100-1107.1996.
111. Phelippeau M, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Gomez C, Stremmler le Bel N, et al. Prevalence of *Mycobacterium lentiflavum* in cystic fibrosis patients, France. *BMC Pulm Med*. 2015 Oct 26;15:131. doi: 10.1186/s12890-015-0123-y.

112. Safdar A, Han XY. *Mycobacterium lentiflavum*, a recently identified slow-growing mycobacterial species: clinical significance in immunosuppressed cancer patients and summary of reported cases of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Aug;24(8):554-8. doi: 10.1007/s10096-005-1375-x..
113. Yagi K, Morimoto K, Ishii M, Namkoong H, Okamori S, et al. Clinical characteristics of pulmonary *Mycobacterium lentiflavum* disease in adult patients. *Int J Infect Dis*. 2018 Feb;67:65-69. doi: 10.1016/j.ijid.2017.12.001. Epub 2017 Dec 7.
114. Butler WR, O'Connor SP, Yakrus MA, Smithwick RW, Plikaytis BB, et al. *Mycobacterium celatum* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1993 Jul;43(3):539-48. doi: 10.1099/00207713-43-3-539. Erratum in: *Int J Syst Bacteriol* 1993 Oct;43(4):868.
115. Piersimoni C, Zitti PG, Nista D, Bornigia S. *Mycobacterium celatum* pulmonary infection in the immunocompetent: case report and review. *Emerg Infect Dis*. 2003 Mar;9(3):399-402. doi: 10.3201/eid0903.020342.
116. Christiansen DC, Roberts GD, Patel R. *Mycobacterium celatum*, an emerging pathogen and cause of false positive amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 May;49(1):19-24. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2003.12.006.
117. Piersimoni C, Tortoli E, de Lalla F, Nista D, Donato D, et al. Isolation of *Mycobacterium celatum* from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1997 Feb;24(2):144-7. doi: 10.1093/clinids/24.2.144.
118. Schröder K, Juhlin I. *Mycobacterium malmoense* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1977 Jul;27(3):241-6. doi: 10.1099/00207713-27-3-241.
119. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, Lüthy R. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993 Apr;16(4):540-9. doi: 10.1093/clind/16.4.540.
120. McGrath EE, Bardsley P. An association between *Mycobacterium malmoense* and coal workers' pneumoconiosis. *Lung*. 2009 Jan-Feb;187(1):51-4. doi: 10.1007/s00408-008-9104-8. Epub 2008 Aug 30.
121. Lapierre SG, Fellag M, Magan C, Drancourt M. *Mycobacterium malmoense* pulmonary infection in France: a case report. *BMC Res Notes*. 2017 Aug 31;10(1):436. doi: 10.1186/s13104-017-2753-z.
122. Hautmann G, Lotti T. Diseases caused by *Mycobacterium scrofulaceum*. *Clin Dermatol*. 1995 May-Jun;13(3):277-80. doi: 10.1016/0738-081x(95)00006-2.

123. Suzuki S, Morino E, Ishii M, Namkoong H, Yagi K, et al. Clinical characteristics of pulmonary *Mycobacterium scrofulaceum* disease in 2001-2011: A case series and literature review. *J Infect Chemother*. 2016 Sep;22(9):611-6. doi: 10.1016/j.jiac.2016.06.006. Epub 2016 Jul 9.
124. Swanson DS, Pan X, Musser JM. Identification and subspecific differentiation of *Mycobacterium scrofulaceum* by automated sequencing of a region of the gene (hsp65) encoding a 65-kilodalton heat shock protein. *J Clin Microbiol*. 1996 Dec;34(12):3151-9. doi: 10.1128/jcm.34.12.3151-3159.1996.
125. López-Roa P, Aznar E, Cacho J, Cogollos-Agruña R, Domingo D, et al. Epidemiology of Non-Tuberculous *Mycobacteria* isolated from clinical specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1089-1094. doi: 10.1007/s10096-020-03826-7.
126. Sun Q, Yan J, Liao X, Wang C, Wang C, et al. Trends and Species Diversity of Non-tuberculous *Mycobacteria* Isolated From Respiratory Samples in Northern China, 2014-2021. *Front Public Health*. 2022 Jul 13;10:923968. doi: 10.3389/fpubh.2022.923968.
127. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo-outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Microbiol*. 1998;52:453-90. doi: 10.1146/annurev.micro.52.1.453.
128. Gubler JG, Salfinger M, von Graevenitz A. Pseudoepidemic of nontuberculous mycobacteria due to a contaminated bronchoscope cleaning machine. Report of an outbreak and review of the literature. *Chest*. 1992 May;101(5):1245-9. doi: 10.1378/chest.101.5.1245.
129. Genc GE, Richter E, Erturan Z. Isolation of nontuberculous mycobacteria from hospital waters in Turkey. *APMIS*. 2013 Dec;121(12):1192-7. doi: 10.1111/apm.12066. Epub 2013 Mar 20.
130. Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest*. 2006 Feb;129(2):341-348. doi: 10.1378/chest.129.2.341.
131. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 1;182(7):977-82. doi: 10.1164/rccm.201003-0503OC.
132. Feng JY, Chen WC, Chen YY, Su WJ. Clinical relevance and diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in populations at risk. *J Formos Med Assoc*. 2020 Jun;119 Suppl 1:S23-S31. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.012

133. Albayrak N, Simşek H, Sezen F, Arslantürk A, Tarhan G, et al. Evaluation of the distribution of non-tuberculous mycobacteria strains isolated in National Tuberculosis Reference Laboratory in 2009-2010, Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):560-567.
134. Gomathy NS, Padmapriyadarsini C, Silambuchelvi K, Nabila A, Tamizhselvan M, Banurekha VV, Lavanya J, Chandrasekar C. Profile of patients with pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease mimicking pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2019 Oct;66(4):461-467. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.04.013. Epub 2019 May 7.
135. Lim AYH, Chotirmall SH, Fok ETK, Verma A, De PP, et al. Profiling non-tuberculous mycobacteria in an Asian setting: characteristics and clinical outcomes of hospitalized patients in Singapore. *BMC Pulm Med.* 2018 May 22;18(1):85. doi: 10.1186/s12890-018-0637-1.
136. Kotilainen H, Valtonen V, Tukiainen P, Poussa T, Eskola J, et al. Clinical symptoms and survival in non-smoking and smoking HIV-negative patients with non-tuberculous mycobacterial isolation. *Scand J Infect Dis.* 2011 Mar;43(3):188-96. doi: 10.3109/00365548.2010.535558.
137. Marras TK, Vinnard C, Zhang Q, Hamilton K, Adjemian J, et al. Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. *Respir Med.* 2018 Dec;145:80-88. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.022.
138. Adjemian J, Frankland TB, Daida YG, Honda JR, Olivier KN, et al. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease and Tuberculosis, Hawaii, USA. *Emerg Infect Dis.* 2017 Mar;23(3):439-447. doi: 10.3201/eid2303.161827.
139. Yuan MK, Chang CY, Tsai PH, Lee YM, Huang JW, et al. Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smear-positive sputum. *BMC Pulm Med.* 2014 Apr 22;14:65. doi: 10.1186/1471-2466-14-65.
140. Anjos LRBD, Parreira PL, Torres PPTS, 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 Sep 11;53:e20200241. doi: 10.1590/0037-8682-0241-2020.
141. 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 Sep 2;19(1):764. doi: 10.1186/s12879-019-4412-6.
142. Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, Kamei T, Nii M, et al. Successive follow-up of chest computed tomography in patients with Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Respir Med.* 1999;93(1):11-15. doi:10.1016/s0954-6111(99)90070-7

143. Kim JY, Park S, Park IK, Kang CH, Kim YT, Koh J, Yim JJ, Kwak N. Outcomes of adjunctive surgery for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2021 Oct 6;21(1):312. doi: 10.1186/s12890-021-01679-0.
144. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. Clarithromycin Study Group of France. *Chest*. 1995 Apr;107(4):1035-40. doi: 10.1378/chest.107.4.1035.
145. Davies BS, Roberts CH, Kaul S, Klein JL, Milburn HJ. Non-tuberculous slow-growing mycobacterial pulmonary infections in non-HIV-infected patients in south London. *Scand J Infect Dis*. 2012 Nov;44(11):815-9. doi: 10.3109/00365548.2012.694469.



8. 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-15/2571
Konu: Etik Kurul Kararı

28.09.2022

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

"Yavaş üreyen tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) sapıran hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi "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.

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hürrem Sezer
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
2005-2013: Dokuz Eylül Üniversitesi
2000-2003: Trabzon Yomra Fen Lisesi
1996-2000: Rize Anadolu Lisesi
1991-1996: Kurtuluş İlkokulu

III. Ünvanları

2013-2019: Pratisyen Doktor
2019-halen: Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyim

2013-2014: Trabzon Kanuni EAH - Pratisyen Doktor
2014-2015: Borçka Devlet Hastanesi - Pratisyen Doktor
2019-halen: Ankara Atatürk Sanatoryum EAH - Asistan Doktor

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

European Respiratory Society

Türk Toraks Derneği

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

Bilimsel Etkinlikler

Uluslararası Katılımlı Ulusal Kongreler

1. Hürrem Sezer, İpek Candemir, Berna Gebeşoğlu Erden, Emire Pınar Seyfettin Çelik. Nadir Görülen Akciğer Metastazı Olgusu: Menenjiom. Ulusal AkciğerSağlığı Kongresi, 2023 (PS-222).
2. Hürrem Sezer, Melahat Uzel Şener, Figen Öztürk Ergür, Ayperi Öztürk. Çoklu Pulmoner Nodül: İleri Tetkik Ne Zaman? Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Solunum 2021 Dijital Kongre (EP-129).
3. Hürrem Sezer, Nurgül Avcıoğlu, Büşra Balkay Babayev, Derya Hoşgün, Tuğçe Şahin Özdemirel, Berna Akıncı Özyürek. Faktör 8 Eksikliği Tanısı Olan Hastada Gelişen Septik Pulmoner Emboli. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2022 (PS-138)

Katıldığı kurslar

2023 ASYOD UASK kongresi - Torasik USG kursu

2023 TÜSAD - Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, İnvaziv Mekanik Ventilasyon ve High Flow Nazal Oksijen (HFNO) Uygulamaları kursu

2022 Türk Toraks Derneği - Temel İnvaziv Mekanik Ventilasyon Kursu

Ödüller