



NonTüberküloz Mikobakteri Enfeksiyonları

Dr. M. Gönenç Ortaköylü

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve araştırma Hastanesi

Sunum planı

- Tanım
- Epidemiyoloji
- Tanı
- Tedavi
- Olgular

TDM tanım

- **Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM)**; Mycobacterium tuberculosis complex (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* ve *M. mungi*) ve lepraya (*M. leprae* and *M. lepromatosis*) neden olan organizmalar dışındaki mikobakteri türlerini tanımlamak için kullanılır.
- **TDM** her yerde en çok ta toprak ve suda bulunan çevresel organizmalardır. Akciğer sinüs, lenf nodu, eklem, SSS ve kateterle ilişkili enfeksiyonlara ve Duyarlı kişilerde dissemine enfeksiyonlara neden olabilirler.

TDM tanım

- TDM progressif inflamatuvar akciğer hasarına neden olursa **TDM-akciğer hastalığı** olarak adlandırılır.
- TDM **geçici, aralıklı veya kalıcı** olarak TDM-AH yapmaksızın kişilerin akciğerlerine yerleşerek asemptomatik enfeksiyon görünümünde ortaya çıkabilir, bu durum kimi? ne zaman? tedavi etmeliyiz kararını vermeyi güçleştirir.
- TDM-AH; -fibro-kaviter
- -Nodüler bronşektatik
- - Hipersensitivite pnömonisi

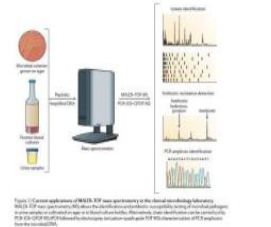
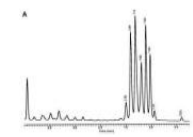
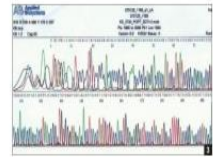
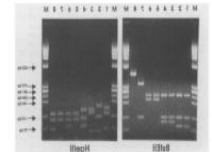
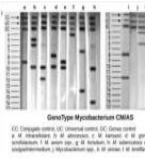
Yeni Türler	Yıl	Üreme	Yakın ilişkili olduğu tür
<i>M. abscessus ssp. abscessus</i>	2011	Hızlı	<i>M. abscessus</i>
<i>M. abscessus ssp. bollettii</i>	2011	Hızlı	<i>M. abscessus</i>
<i>M. alsiense*</i>	2007	Yavaş	<i>M. szulgai/M. malmoense</i>
<i>M. arosiense</i>	2008	Yavaş	<i>M. avium/M. intracellulare</i>
<i>M. arupense</i>	2006	Yavaş	<i>M. nonchromogenicum</i>
<i>M. aubagense</i>	2006	Hızlı	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. barrasiae*</i>	2006	Hızlı	<i>M. moriokaense</i>
<i>M. boenickei</i>	2004	Hızlı	<i>M. porcinum</i>
<i>M. bouchedurhonense</i>	2009	Yavaş	<i>M. avium</i>
<i>M. chimaera</i>	2004	Yavaş	<i>M. avium/M. intracellulare</i>
<i>M. colombiense</i>	2006	Yavaş	<i>M. avium</i>
<i>M. conceptionense</i>	2006	Hızlı	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. cosmeticum</i>	2004	Hızlı	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. europaeum</i>	2011	Yavaş	<i>M. simiae</i>
<i>M. florentinum</i>	2005	Yavaş	<i>M. lentiflavum/M. triplex</i>
<i>M. fragae</i>	2013	Yavaş	<i>M. celatum</i>
<i>M. fukienense**</i>	2013	Hızlı	<i>M. chelonae/M. abscessus</i>
<i>M. paraterrae*</i>	2004	Hızlı	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. parascrofulaceum</i>	2004	Yavaş	<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. phocaicum</i>	2006	Hızlı	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. riyadhense</i>	2009	Yavaş	<i>M. szulgai</i>
<i>M. saskatchewanense</i>	2004	Yavaş	<i>M. interjectum</i>
<i>M. senuense</i>	2008	Yavaş	<i>M. terrae</i>
<i>M. sherrisii</i>	2004	Yavaş	<i>M. simiae</i>
<i>M. shinjukuense</i>	2011	Yavaş	<i>M. tuberculosis H37Rv/M. marinum/M. ulcerans</i>
<i>M. timonense</i>	2009	Yavaş	<i>M. avium</i>
<i>M. yongonense</i>	2013	Yavaş	<i>M. intracellulare</i>

- 1980 yılında 41 geçerli tür
- 2014 yılında 169 tanımlanmış tür ve 13 alttür

Somoskovi A and Salfinger M. Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Infections. In: Respiratory Infections, An Issue of Clinics in Laboratory Medicine. Michael J. Loeffelholz (Ed.). 2014. Elsevier Health Sciences.

• Tür tanımlaması >>>>

- LiPA
- hsp65 PCR-REA
- 16S rRNA Sekanslama
- HPLC
- MALDI TOF



2018 itibarı ile 175'in üzerinde M celeriflavum' Türkiye'den

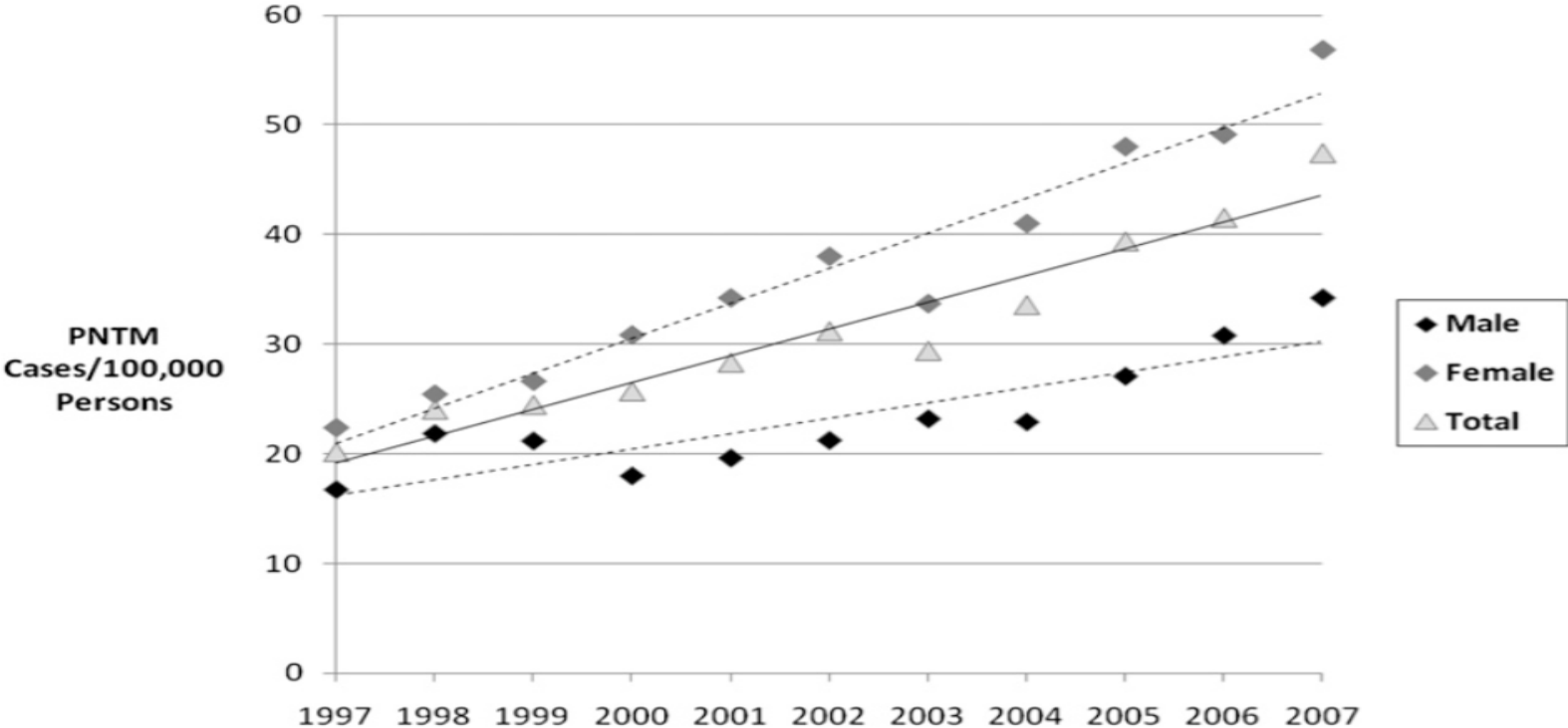
TDM tanım

- TDM yavaş üreyen ve hızlı üreyen türler olarak sınıflandırılır
- En sık akciğer enfeksiyonuna neden olanlar:
- **Yavaş üreyen mikobakteriler**
- *M. avium complex (MAC; consisting of M. avium, M. intracellulare and M. chimaera),*
- *M. kansasii,*
- *M. malmoense*
- *M. xenopi,*
- *M. Szulgai*
- **Hızlı üreyen mikobakteriler**
- *M. abscessus (consisting M. a. abscessus, M. a. massiliense, M. a. bolletii subspecies),*
- *M. chelonae*
- *M. fortuitum*

Classification of mycobacterial species causing human disease

<i>M. tuberculosis complex</i>	Slowly growing nontuberculous mycobacteria
<i>M. tuberculosis</i>	Photochromogens
<i>M. bovis</i>	<i>M. kansasii</i>
<i>M. africanum</i>	<i>M. marinum</i>
<i>M. microti</i>	Scotochromogens
<i>M. canetti</i>	<i>M. goodii</i>
<i>M. leprae</i>	<i>M. scrofulaceum</i>
Rapidly growing nontuberculous mycobacteria	Nonchromogens
<i>M. fortuitum complex</i>	<i>M. avium complex</i>
<i>M. fortuitum</i>	<i>M. avium</i>
<i>M. peregrinum</i>	<i>M. intracellulare</i>
<i>M. porcinum</i>	<i>M. terrae complex</i>
<i>M. chelonae</i>	<i>M. ulcerans</i>
<i>M. abscessus</i>	<i>M. xenopi</i>
<i>M. abscessus</i>	<i>M. simiae</i>
<i>M. bolletii (previously M. massiliense)</i>	<i>M. malmoense</i>
<i>M. smegmatis</i>	<i>M. szulgai</i>
<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. asiaticum</i>
	<i>M. haemophilum</i>

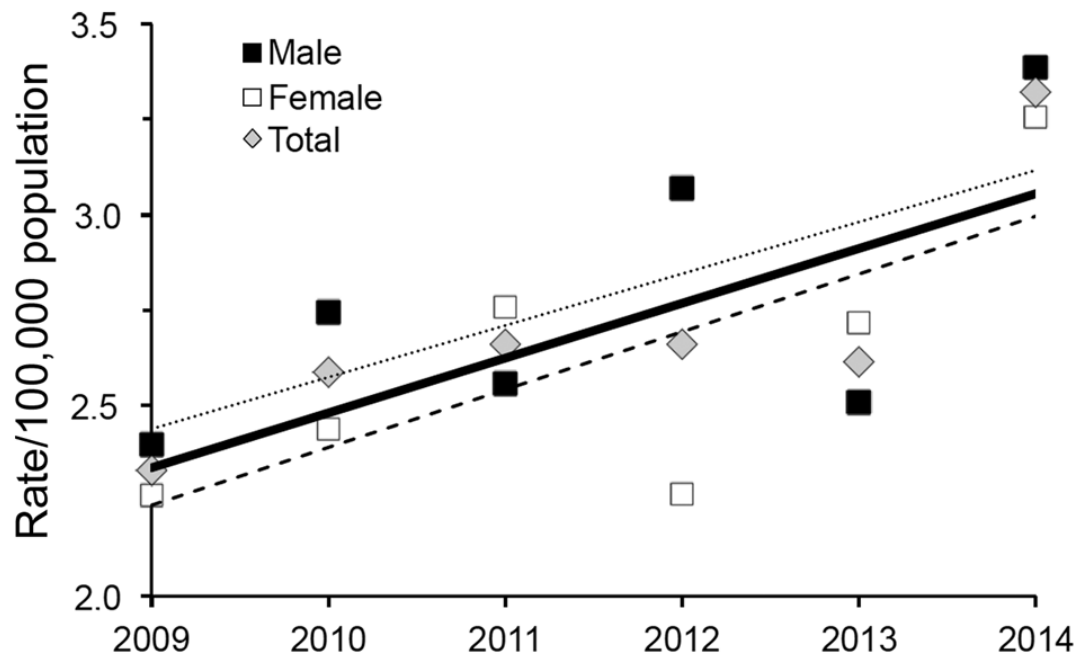
TDM epidemioloji – prevalans (USA)



Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014

Felix C. Ringshausen, Dirk Wagner,
Andrés de Roux, Roland Diel, David Hohmann,
Lennart Hickstein, Tobias Welte,
Jessica Rademacher

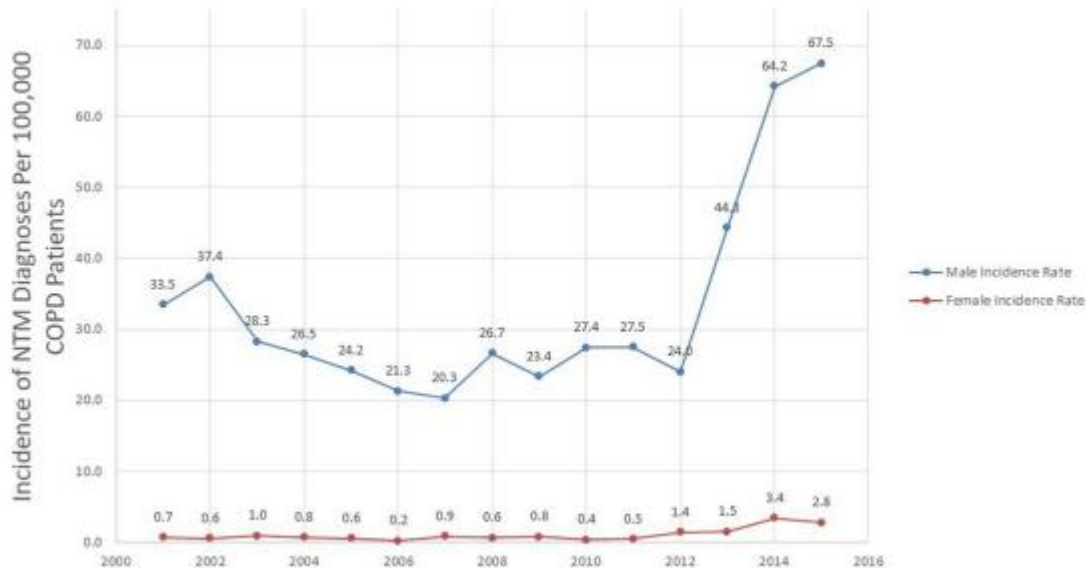
health insurance (Table 1) (7). Because this study was based on anonymous routine data, institutional review board approval and patient consent were not required. We obtained anonymous health claims data from the Health



Increasing Non-tuberculous Mycobacteria Infections in Veterans With COPD and Association With Increased Risk of Mortality

Fahim F. Pyarali^{1,2}, Michael Schweitzer¹, Valeria Bagley¹, Oriana Salamo¹, Andrea Guerrero^{1,2}, Arash Sharifi³, Michael Campos^{1,2}, Andrew Quartin^{1,2} and

Incidence Rates by Gender

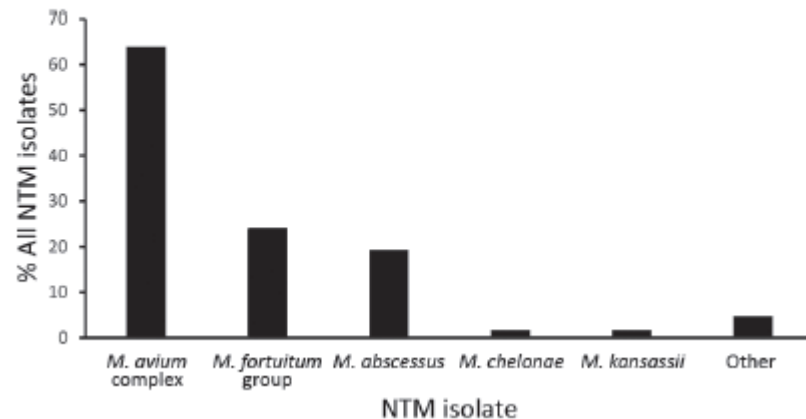
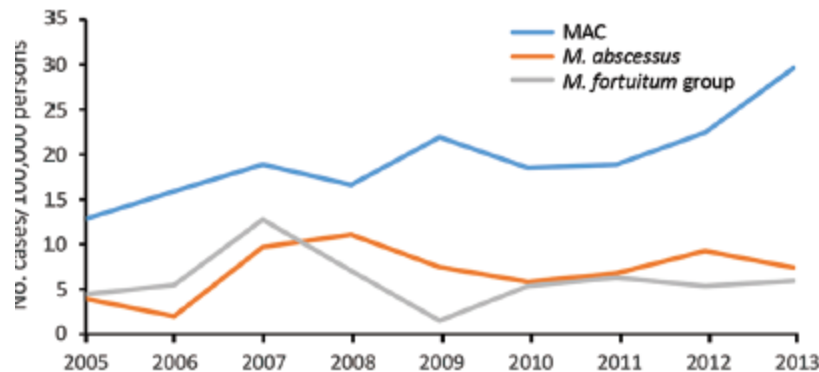
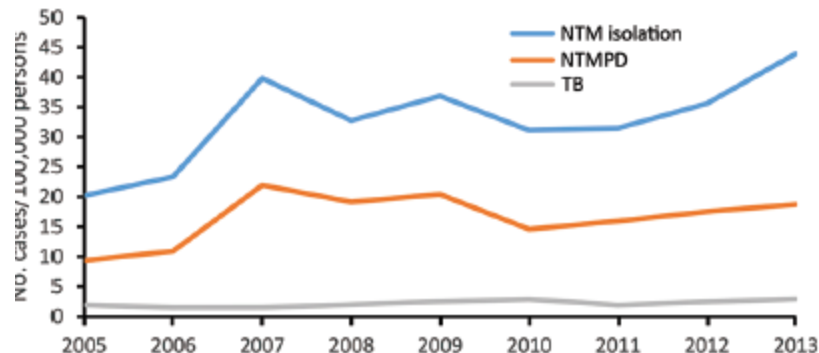


2012 den sonra çok belirgin artış
Mortalite 1,43 kat fazla

FIGURE 3 | Incidence rates of NTM among veterans with COPD over time stratified by gender.

Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease and Tuberculosis, Hawaii, USA

Jennifer Adjemian, Timothy B. Frankland, Yihe G. Daida, Jennifer R. Honda, Kenneth N. Olivier, Adrian Zelazny, Stacey Honda, D. Rebecca Prevots







TDM-epidemioloji

Prevalansın artmasındaki olası nedenler

- Farkındalığın artması ve tanıda ilerlemeler
- TB insidansında azalma
- Çevresel maruziyet: Duşlar, ev su ısıtıcıları, toprak
- Antibiyotik maruziyeti
- Bozulmuş konakçı immünitesi: yaşlanma, akciğer hastalıkları, ilaçlar
- Kişiden kişiye bulaşma

TDM-AH

risk faktörler

- Maruziyet (lokal çevre ,yüzme, bahçecilik, jakuzi, buharlaşma)
- Konakçı Duyarlılığı
- Mevcut akciğer hastalığı (KOA,CF,Siliyer diskinezi, bronşektazi, pnömokonyoz)
- Lady Windermere sendromu
- Diğer comorbiditeler (GÖR, RA, düşük BMI)
- İmmün Yetmezlik (IFN γ -IL12 yolunda bozukluk, STAT mutasyonları,HIV-AİDS)
- İlaçlar (KS, Anti -TNF, inhale KS,azitromisin, inhale ab, PPI)

TDM-AH insanlar arasında bulaş ile ilgili kanıt var mı?

- CF kişiler arasında *M. a. massiliense* bulaşını gösteren çalışma yayınlanmış ,bu geçişin muhtemelen indirekt olduğu düşünülmüş. *(aynı ortam, enfekte tozlar)*
- Diğer TDM türleri ile ilgili kişiden kişiye geçiş düşündüren yayınlanmış herhangi bir kanıt yok

TDM hastalığının tanımı

- TDM pozitif kültürlerin klinik öneminin saptanmasında **enfeksiyondan geçici veya kalıcı kolonizasyonu** ayırmak önemlidir.
- TDM akciğer hastalığının tanımlanmasında **ATS / IDSA 2007 tanımlama kriterlerinin** kullanılması önerilmektedir.

Tüberküloz dışı mikobakteri hastalığının tanımı

Tüberküloz dışı mikobakteriyal akciğer hastalığının tanısı için klinik ve mikrobiyolojik kriterler

Klinik (ikisi birlikte)

- 1) Pulmoner semptomlar ve göğüs radyografisinde nodüler veya kaviter opasiteler veya HRCT'de multifokal bronşektazi, multipl küçük nodüller lezyonların varlığı.
- 2) Olası diğer tanıların ekarte edilmesi

Mikrobiyolojik

- 1) En az iki balgam örneğinde pozitif kültür sonucu olması (eğer sonuçlar tanısız değil ise yayma ve kültürlerin tekrar edilmesi),
veya
- 2) En az bir bronşiyal yıkama veya lavaj sıvısında pozitif kültür sonucu olması
veya
- 3) Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granülomatöz enflamasyon veya yayma pozitifliği) saptanması ve TDM kültür pozitifliği veya biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granülomatöz enflamasyon veya yayma pozitifliği) ve bir veya daha fazla balgam veya bronşiyal yıkama örneğinde NTM için kültür pozitifliği.

TDM-AH tanısı için mikrobiyolojik örnekler

- **Balgam, indükte balgam, bronşial lavaj, BAL veya transbronşial biyopsi** örnekleri TDM-AH 'ından şüpheli kişilerin değerlendirilmesinde kullanılabilir.
- Mümkün olduğunca; prosedüral riskleri en aza indirmek için; ilk olarak en az invazif örnek alma metodu denenmelidir.

Mikobakteriyal kültür

- Tüm solunum örnekleri mikroskopik incelenmeli
- Kültüre ekilmeli (dekontaminasyonu takiben) katı ve sıvı besi yerinde 8 hafta gerekirse 12 haftaya uzatılabilir.

İlaç duyarlılık testleri

- ***M. avium* complex (MAC)** için; **clarithromycin ve amikacin duyarlılık testi** tedavi başlanmadan önce yapılmalıdır.
- Tedavi cevabı olmayan hastalarda veya kültür konversiyonundan sonra kültürde tekrar üreme olan hastalarda İDT tekrar yapılmalıdır.

İlaç duyarlılık testleri

- **M. Kansasii için , rifampicin duyarlılık testi** tedavi başlanmadan önce yapılmalıdır
- Hastanın Tedaviye cevabı olmaz ise veya kültür konversiyonundan sonra kültürde tekrar M. Kansasii ürerse İDT yapılmalıdır.

İlaç duyarlılık testleri

- ***M. abscessus* için duyarlılık testleri en az clarithromycin, cefoxitin ve amikacin (ve tercihen mümkün ise ve de geçerliliği olan bir metod mevcutsa tigecycline, imipenem, minocycline, doxycycline, moxifloxacin, linezolid, cotrimoxazole and clofazimine) için yapılmalıdır.**

TDM-AH için arařtırmalar: mikrobiyolojik

- En az **iki balgam örneđi** farklı günlerde toplanarak kültüre ekilmeli
- TDM-AH şüpheleniliyorsa ve kültürler negatif kalıyorsa **CT- bulgularına** göre bronşial lavaj yapılarak mikobakteri kültürü için gönderilmelidir.

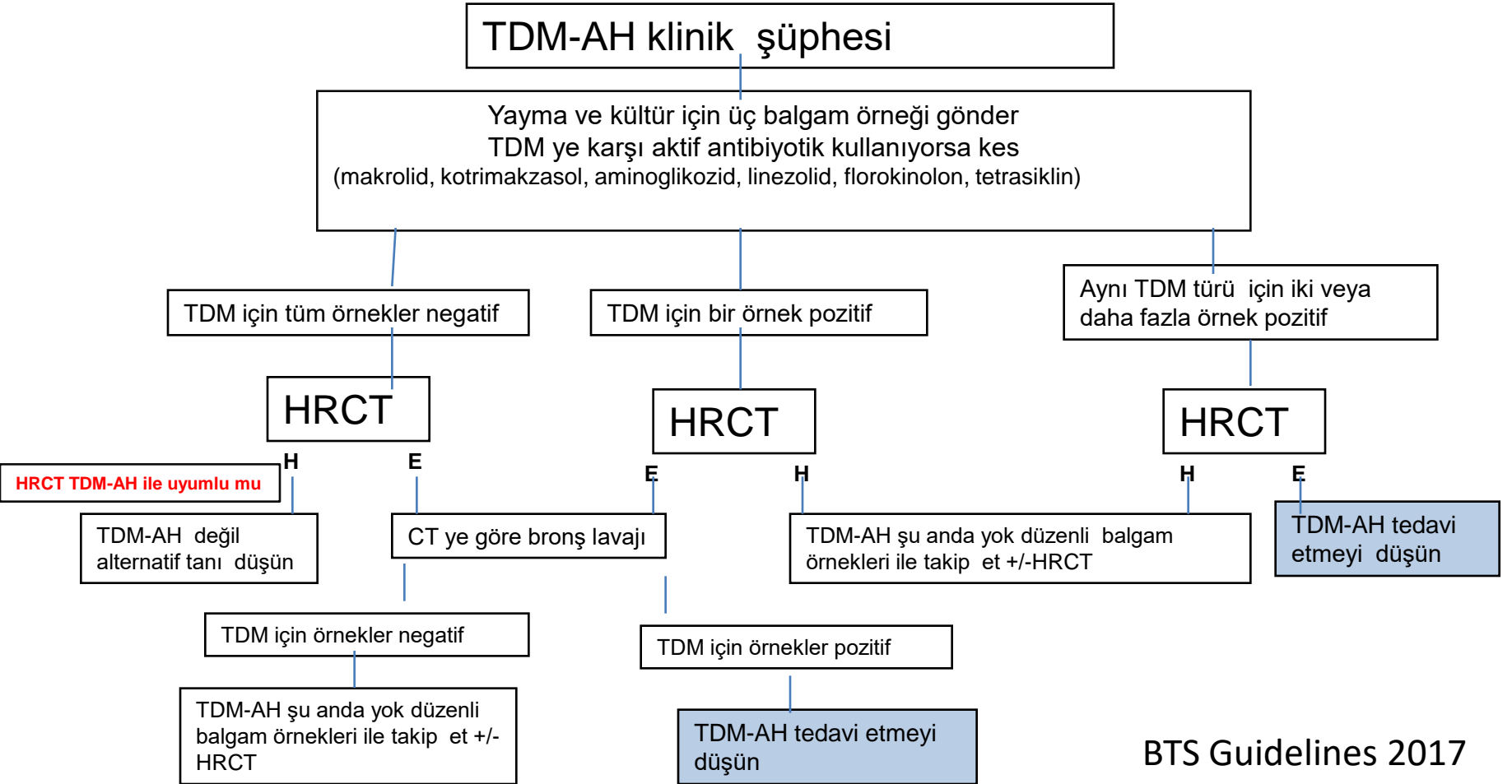
TDM-AH için arařtırmalar: mikrobiyolojik

- Yeterli balgam çıkaramayan hastalara **CT- bulgularına** göre **bronşial lavaj** yapılarak mikobakteri kültürü için gönderilmelidir.
- Balgam çıkaramayan veya bronşial lavaj için uygun olmayan hastalarda Pozitif bir kültürle sonuçlanan **balgam indüksiyonu** bronş lavajı ihtiyacını ortadan kaldırabilir.
- **Transbronşial biyopsi rutin olarak yapılmamalıdır.**

TDM-AH için arařtırmalar: radyoloji

- TDM-AH řüphelenilen hastalara toraks BT çekilmelidir.

TDM-AH için araştırma algoritmi



Tedavi kararı

- Tedavi başlama kararını; TDM-AH'nın ciddiyeti, progressif TDM-AH riski, komorbiditelerin varlığı ve tedavi hedefi etkiler.
- TDM tedavi kararı bilgisi için kişilerin çok dikkatli değerlendirilmesi gerekebilir.(semptomlar, radyolojik değişiklikler ve mikobakteri kültür sonuçları)

Tedavi kararı

- TDM tedavisine başlamaya karşı takibin potansiyel **risk ve faydaları hasta ile görüşülmelidir.**
(semptomların gelişiminin tayini, radyolojik değişiklikler ve mikobakteri kültür sonuçları)

İngiltere'de saptanan TDM dağılımı

Scottish mycobacterial reference laboratory

Episodes (n=933) meeting ATS microbiology criteria 2000/10

- *M. avium complex* 45%
- *M. malmoense* 22%
- *M. abscessus* 14%
- *M. xenopi* 5%
- *M. kansasii* 4%

- *M. chelonae* 2.6%, *M. simiae* 1.8%, *M. fortuitum* 1.8%

Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında 2009-2010 Yıllarında Tespit Edilen
Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımlarının İrdelenmesi

Tablo II. Tüberküloz Dışı Mikobakteri (TDM) İzolatlarının Tür Düzeyinde Dağılımı

TDM türü	Suş sayısı		Toplam (%)
	Bizim laboratuvarımız*	Diğer laboratuvarlar	
<i>M.fortuitum</i>	4	21	25 (33.3)
<i>M.abscessus</i>	6	8	14 (18.7)
<i>M.gordonae</i>	3	5	8 (10.7)
<i>M.avium</i>	3	3	6 (8)
<i>M.chelonae</i>	1	2	3 (4)
<i>M.intracellulare</i>	3		3 (4)
<i>M.kansasii</i>		3	3 (4)

Avrupa'da TDM tanı ve tedavi anketi çalışması

- **446 doktor, 1012 TDM-AH hastası**
- France 206, Germany 211, Italy 210, Spain 230, UK 155
- MAC 79%,
- *M. abscessus* 20%
- 68% antibiyotik tedavisi uygulanmış

TABLO 1: Hastaların klinik ve tedaviye ilişkin genel özellikleri (N=42)

	n (%)
TDM tipleri	
<i>M. abscessus</i>	14 (33,3)
MAC	2
<i>M. avium</i>	9 (21,4)
<i>M. intracellulare</i>	2
<i>M. kansasii</i>	8 (19,0)
<i>M. szulgai</i>	4
<i>M. fortuitum</i>	3

Non-tuberculous mycobacteria infection:
75 cases

Tedavi başlama oranı %57,3

Tedavi: *M. avium* complex- AH

Non-severe MAC-akciğer hastalığı:	Antibiyotik rejimi:
<p>ARB yayma negatif Radyolojik kavite/ciddi enfeksiyon bulgusu yok Hafif-orta semptomlar Sistemik hastalık bulgusu yok</p>	<p>Rifampicin 600mg 3x haftada ve Ethambutol 25mg/kg 3xhaftada ve Azithromycin 500mg 3x haftada veya Clarithromycin 1g 2x1 3xhaftada</p> <p>Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.</p>

Tedavi: *M. avium* complex- AH

Ciddi MAC-pulmonary disease:	Antibiyotik rejimi:
<p>ARB yayma pozitif Radyolojik kavite/yaygın hastalık Ciddi semptomlar Sistemik hastalık bulguları</p>	<p>Rifampicin 600mg/gün ve Ethambutol 15mg/kg/gün ve Azithromycin 250mg gün veya Clarithromycin 500mg2x1/gün ve Amikasin İV veya nebulize 3 ay</p> <p>Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.</p>

Tedavi: *M. avium* complex- AH

Clarithromycin dirençli MAC-AH:	Antibiyotik regimen:
	<p>Rifampicin 600mg /gün ve Ethambutol 15mg/kg /gün ve Isoniazid 300mg (+ pyridoxine 10mg) gün veya Moxifloxacin 400mg /gün ve Amikasin İV veya nebulize 3 ay eklenebilir</p> <p>Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.</p>

Tedavi: *M. kansasii*-akciğer hastalığı

<i>M. kansasii</i> -akciğer hastalığı:	Antibiyotik rejimi:
Rifampicin-duyarlı <i>M. kansasii</i> -AH	Rifampicin 600mg/gün ve Ethambutol 15mg/kg/ gün ve Isoniazid 300mg (with pyridoxine 10mg) gün veya Azithromycin 250mg/gün veya Clarithromycin 500mg 2x1/gün Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.

Rifampicin-resistant *M. kansasii*-AH
İDT ile duyarlı üç ilaçla tedavi edilmeli

Tedavi: *M. malmoense*-akciğer hastalığı

Non-severe <i>M. malmoense</i> -AH:	Antibiyotik rejimi:
<p>ARB yayma negatif Radyolojik kavite/ciddi enfeksiyon bulgusu yok Hafif-orta semptomlar Sistemik hastalık bulgusu yok</p>	<p>Rifampicin 600mg/gün ve Ethambutol 15mg/kg /gün ve Azithromycin 250mg/gün veya Clarithromycin 500mg 2x1/gün</p> <p>Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.</p>

Tedavi: *M. malmoense*- akciğer hastalığı

Ciddi <i>M. malmoense</i> -AH:	Antibiyotik rejimi:
ARB yayma pozitif Radyolojik kavite/yaygın hastalık Ciddi semptomlar Sistemik hastalık bulguları	Rifampicin 600mg/gün ve Ethambutol 15mg/kg gün ve Azithromycin 250mg /gün veya Clarithromycin 500mg 2x1 Amikasin İV veya nebulize 3 ay eklenebilir Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.

Treatment: *M. xenopi*-pulmonary disease

Non-severe <i>M. xenopi</i> -PD:	Antibiotic regimen:
<p>ARB yayma negatif Radyolojik kavite/ciddi enfeksiyon bulgusu yok Hafif-orta semptomlar Sistemik hastalık bulgusu yok</p>	<p>Rifampicin 600mg/gün ve Ethambutol 15mg/kg/gün ve Azithromycin 250mg/gün veya Clarithromycin 500mg 2x1 gün ve Moxifloxacin 400mg/gün veya Isoniazid 300mg (+pyridoxine 10mg) gün</p> <p>Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.</p>

Treatment: *M. xenopi*-pulmonary disease

Severe <i>M. xenopi</i> -PD:	Antibiotic regimen:
<p>ARB yayma pozitif Radyolojik kavite/yaygın hastalık Ciddi semptomlar Sistemik hastalık bulguları</p>	<p>Rifampicin 600mg/gün ve Ethambutol 15mg/kg/gün ve Azithromycin 250mg/gün veya Clarithromycin 500mg 2x1 7gün ve Moxifloxacin 400mg/gün veya Isoniazid 300mg (+pyridoxine 10mg) gün</p> <p>Amikasin İV veya nebulize 3 ay eklenebilir</p> <p>Antibiyotik tedavisine kültür negatifleşmesinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.</p>

M. Abscessus için clarithromycin duyarlılık sonuçlarının yorumlanması

Clarithromycin duyarlılığı 3-5 gün	Clarithromycin duyarlılığı 14 gün	Genetic implication	<i>M. abscessus</i> sub species	Macrolide duyarlılık fenotipi
Duyarlı	Duyarlı	Dysfunctional <i>erm</i> (41) gene	<i>M. a. massiliense</i>	Macrolide Duyarlı
Duyarlı	Resistant	Functional <i>erm</i> (41) gene	<i>M. a. abscessus</i> <i>M. a. bolletti</i>	Inducible macrolide resistance
Duyarlı	Resistant	23S ribosomal RNA nokta mutasyonu	Herhangi biri	High level constitutive macrolide resistance

Tedavi: *M. abscessus*- akciğer hastalığı

M. abscessus-AH:

Clarithromycin duyarlı izolatlar

veya

İndüklenbilir makrolid rezistan izolatlar

anahtar:

^a clarithromycin dirençli ise iv antibiyotik süresinin uzatılması fayda sağlayabilir.

^b iv yerine/ nebulised amikacin alternatif olabilir(*M. abscessus* amikacin direnci (MIC >64mg/L veya bilinen 16S rRNA gene mutation varsa)

Antibiyotik regimi:

Başlangıç fazı: ≥ 1 ay^a

iv amikacin 15mg/kg/gün veya 3x haftada^b

ve

iv tigecycline 50mg 2x1

ve tolere ediyorsa

iv imipenem 1g 2x1

ve tolere ediyorsa

oral clarithromycin 500mg 2x1 gün veya oral

azithromycin 250-500mg/gün

Devam fazı:

Nebulize amikacin^b

ve

oral clarithromycin 500mg 2x1 gün veya oral

azithromycin 250-500mg/gün

Ve

hasta tolere ediyorsa ve ilaç duyarlılığı varsa aşağıdaki ilaçlardan 1-3 ilaç eklenebilir

oral clofazimine, linezolid, minocycline, moxifloxacin, cotrimoxazole

Tedavi: *M. abscessus*- akciğer hastalığı

M. abscessus-pulmonary disease:

Antibiotic regimen:

Constitutive macrolide resistant isolates

Başlangıç fazı: ≥ 1 ay^a

iv amikacin 15mg/kg/gün veya 3x haftada^b

ve

iv tigecycline 50mg 2x1

ve tolere ediyorsa

iv imipenem 1g 2x1

Devam fazı:

nebulize amikacin^b

ve

Ve hasta tolere ediyorsa ve ilaç duyarlılığı varsa

aşağıdaki ilaçlardan 2-4 ilaç eklenmeli

oral clofazimine, linezolid, minocycline, moxifloxacin,

cotrimoxazole

anahtar:

^a clarithromycin dirençli ise iv antibiyotik süresinin uzatılması fayda sağlayabilir.

^b iv yerine/ nebulised amikacin alternatif olabilir (*M. abscessus* amikacin direnci (MIC >64mg/L veya bilinen 16S rRNA gene mutation varsa)

Tedavi cevabının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

- Balgam örnekleri, tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra **12 ay boyunca her 4-12 haftada mikrobiyolojik cevabi değerlendirmek için gönderilmelidir.**
- Balgam kültürleri negatif olmasına rağmen **persistan TDM enfeksiyonu şüphesi** varsa, BT'ye göre bronşial lavaj yapılarak tedaviye mikrobiyolojik cevap değerlendirilmelidir.

Tedavi cevabının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

- Balgam çıkaramayan kişilerde 6ve 12 aylık tedaviden sonra BT'ye göre bronşial lavaj yapılarak tedaviye mikrobiyolojik cevap değerlendirilebilir.

Tedavi cevabının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Mikrobiyolojik Sonuç Tanımları

Kültür negatifleşmesi: En az üç ay, üç ardışık balgam kültürleri negatif bulunursa kültür negatif kabul edilir ve üç negatif kültürün ilkinin tarihi kültür negatifleşme tarihi olarak kabul edilir. Balgam çıkarmayan hastaların BT'ye göre yapılan bronş lavajının tek negatif kültürü kültür negatifleşmesini gösterir.

Rekürrens: kültür negatifleşmesini takiben iki pozitif kültür olarak tanımlanır. Mevcutsa genotipleme relapstan reenfeksiyonu ayırmaya yardımcı eder.

Refrakter hastalık: oniki aylık TDM tedavisi ile kültür negatifleşmesinin sağlanamaması

Tedavi cevabının klinik & radyolojik değerlendirilmesi

- **Pulmoner ve and sistemik semptomlar detaylı değerlendirilmeli ve** her klinik muayenede kaydedilmelidir.
- **Toraks BT;** TDM tedavisi başlamadan önce ve tedavinin sonunda **radyolojik cevabı dökümante** etmek için yapılmalıdır.

Terapötik ilaç izleme

- Terapötik ilaç izleme; GIS malabsorpsiyonu, ilaç-ilaç etkileşimi veya uyumsuz hastalarda tedaviye yanıtı olumsuz etkileyeceği için düşünülebilir.

Toksisite Takibi

- TDM tedavisi sırasında gerekli olan toksisite izleme sıklığı / tipi ilaç rejimine bağlıdır.
- Tedaviye bağlı yan etkiler ve **önerilen toksisite izleme protokolleri, TDM antibiyotik tedavisi monografında** ana hatlarıyla gösterilmiştir.

Toraks cerrahisinin rolü

- TDM akciğer hastalığının tedavisinde; akciğer rezeksiyon cerrahisi **teşhis anında gözönüne** alınmalı ve **refrakter hastalık** gelişebilecek hastalarda tekrar gözden geçirilmelidir.
- TDM-AH akciğer rezeksiyon cerrahisi **ciddi lokalize** hastalıkta endikedir.

Toraks cerrahisinin rolü

- TDM-pulmoner hastalık için akciğer rezeksiyonu cerrahisi, sadece hastalığın yönetiminde **deneyimli merkezlerde** uzmanlar tarafından **multidisipliner** değerlendirme yapıldıktan sonra yapılmalıdır.
- TDM-AH olan hastalarda **akciğer rezeksiyonu** **öncesinde antibiyotik rejimi belirlenmeli** ve kültür negatifleşmesinden sonra 12 ay tedaviye devam edilmelidir.

Toraks cerrahisinin rolü

- **Soliter TDM nodülün rezeksiyon** sonrası takibinde TDM-AH diğer bulguları yoksa antibiyotik tedavisi genellikle gerekmez.
- Cerrahi uygulanacak hastaların **kardiyopulmoner durumunun kapsamlı bir değerlendirmesi** yapılmalıdır.

Akciğer transplantasyonu ve TDM

- Akciğer transplantasyonu için refere edilen bireyler TDM-pulmoner hastalık kanıtı açısından değerlendirilmelidir..
- Akciğer transplant adaylarında M. abscessus dahil TDM organizmalarının izolasyonu, akciğer transplantasyonu için başvuru ve değerlendirme yapılmasını engellememelidir.

Akciğer transplantasyonu ve TDM

- NTM-pulmoner hastalığı kanıtı olan potansiyel akciğer transplant adayları, organizmanın ya da daha düşük bakteriyel yükün ortadan kaldırılması için listelenmeden önce mümkün olduğunca tedavi edilmelidir.
- Akciğer transplantasyonu için sıralanan önceki veya mevcut M. abscessus enfeksiyonu veya hastalığı olan bireylere, yüksek morbiditeye neden olan ve çok ilaca antibiyotik rejimi ile uzun süreli tedavi gerektiren, invaziv ve dissemine NTM hastalığının gelişmesi için yüksek postoperatif risk hakkında bilgi verilmelidir.

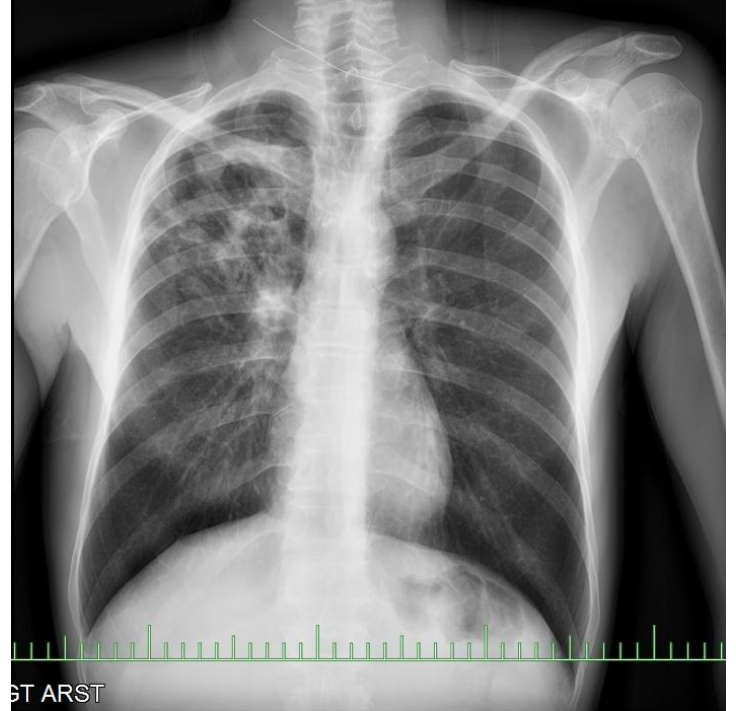
Akciğer transplantasyonu ve TDM

- NTM-pulmoner hastalığı olan bireyler, akciğer transplantasyonunu listelemeden önce optimal antibiyotik tedavisini tolere edebilme yeteneğini göstermelidir.
- Optimal antibiyotik tedavisine rağmen ilerleyici NTM-pulmoner hastalık, akciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon olabilir.

Olgu (M.Kansasii)

- M.M, 46 yaşında, erkek, Halı satıcısı
- 30 yıl güvercin beslemiş, 2 aydır bakmıyor.
- 33 paket-yıl sigara, 2 aydır ex-smoker
- Yakınmaları: Öksürük, balgam, kilo kaybı
- Balgamda 3 kez yayma pozitif ve kültürde atipik mikobakteri üredi
- Tiplendirme M.Kansasii

- PA Akciğer Grafisi (30/06/2017)



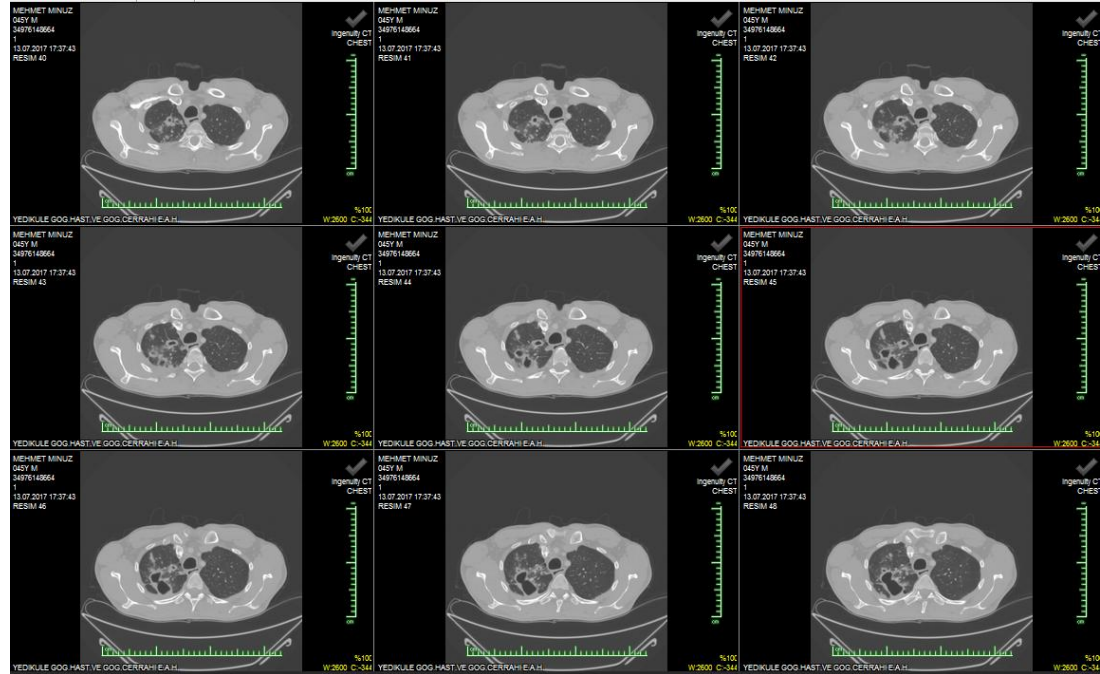
Olgu (M.Kansasii)

M.Kansasii İDT sonuçları (DETAE)

Klaritromisin	Duyarlı
Moksifloksasin	Orta
Linezolid	Duyarlı
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Dirençli
Rifabutin	Duyarlı
Etambutol	Duyarlı
Streptomisin	Dirençli
Etionamid	Duyarlı
Rifampisin	Duyarlı

Tedavi protokolü: RIF 600 mg/gün, EMB 1500 mg/gün, INH 300 mg/gün, Klaritromisin 500 mg tb 2x1 (21/09/2017'de başlandı)

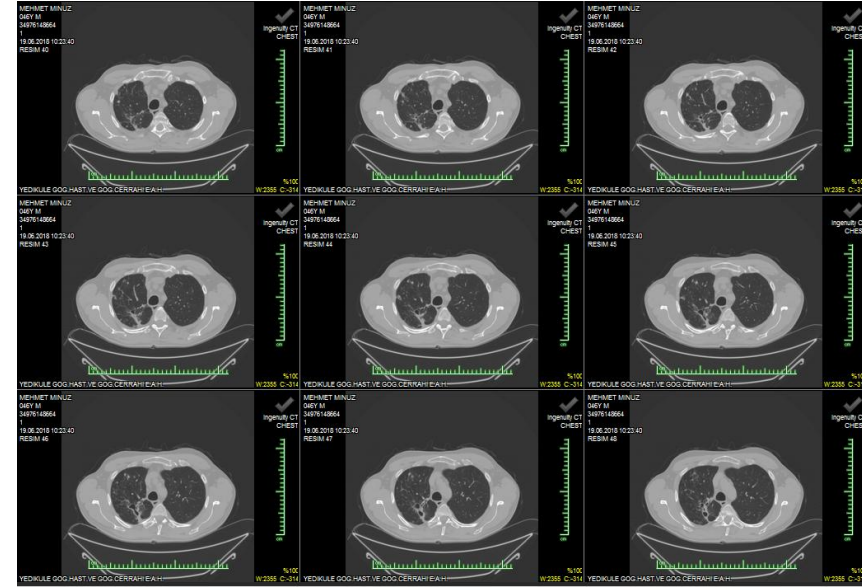
Tedavi takibinde 3. ayda cerrahi seçenek değerlendirilecek.



Olgu (M.Kansasii)

- Tedavinin (INH, RIF, EMB, Klaritromisin) 9. ayında (19/06/2018).
- Aktif yakınması yok.
- En son Şubat 2018'de balgam verebilmişti (2 kültür de negatif)
- Cerrahi konseyde görüşüldü → Sağ üst lobektomi, alt lob superior wedge rezeksiyon önerildi
- Hasta toplamda 10 kg aldı.

19.6.2018 toraks BT

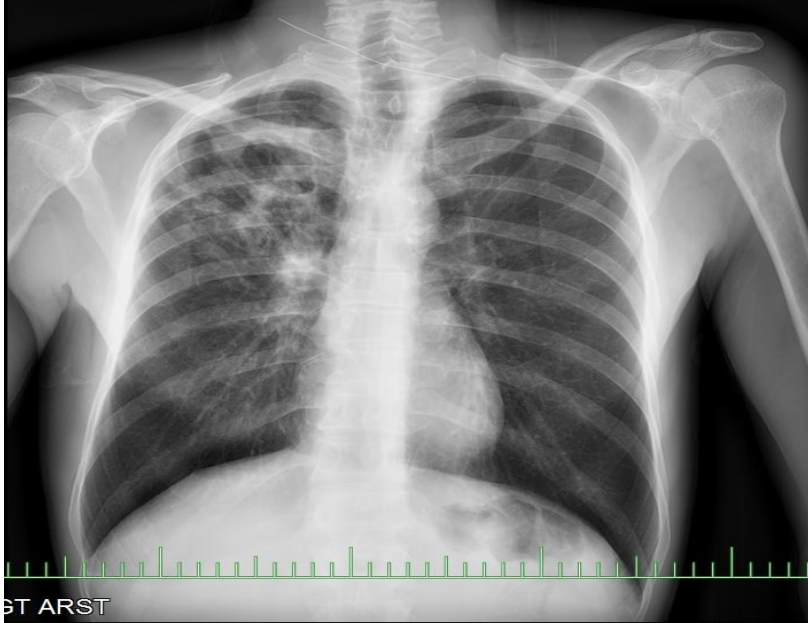


FEV 1	3,50 L (90.33)
FVC	4,06 L (85.02)
FEV1 / FVC	85.24

Olgu (M.Kansasii)

Başlangıç ve Tedavinin 10. ayında PA Akciğer Grafileri

(30/06/2017)

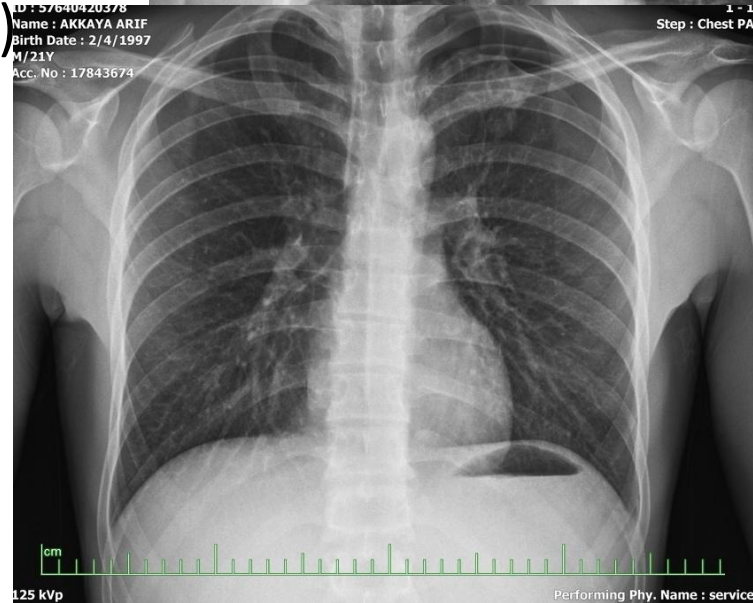


(13/07/2018)



Olgu (M.Szulgai)

- AA,21 yaş, iletişim sektöründe çalışıyor,
- smoker(20 paket/yıl sigara)
- 5.9.2017 solda parsiyel px
- 1.6.2018 solda reküren parsiyel px
- HIV(-)



Olgu (M.Szulgai)

Bilateral üst zon apikal bölgede plevral kalınlaşma, plöroparankimal bant görünümü,sağ hemidiafragma elevedir. Solda üst zonda apikal bölgede orta zonda hava değeri bulunan 16mm çaplı kavite görünüm, bilateral orta zonlarda hafif bronşiektatik görünüm izlendi.

- 5.6.2018 toraks BT'de kavite
- Arb (+) anti-TB tedavi
- 45 gün sonra kültürde atipik mikobakteri üremesi



Olgu (M.Szulgai)

M.Szulgai İDT sonuçları (DETAE)

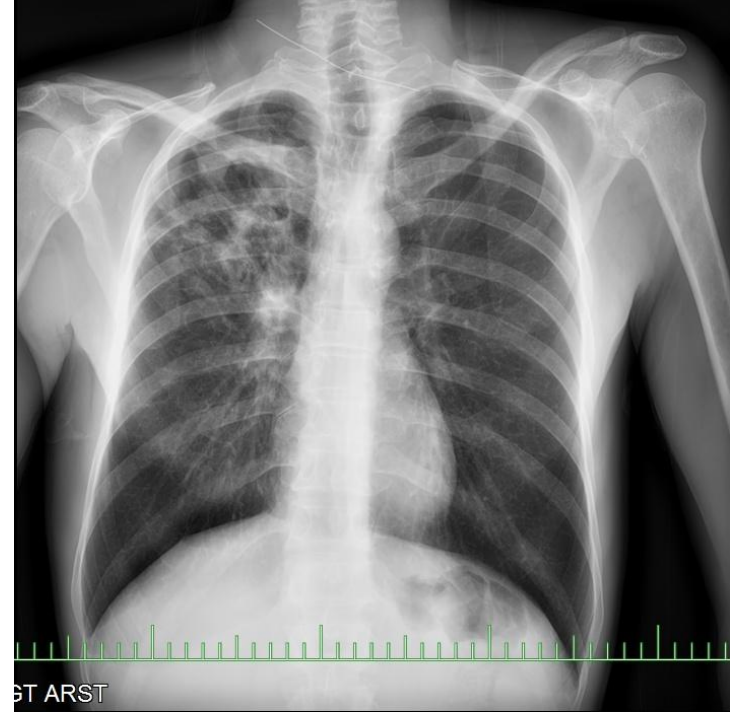
Klaritromisin	Duyarlı
Moksifloksasin	Dirençli
Linezolid	Duyarlı
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Duyarlı
Rifabutin	Duyarlı
Etambutol	Dirençli
Streptomisin	Dirençli
Etionamid	Orta
Rifampisin	Orta

- Tedavi protokolü
- 1.Klaritromisin 500 2x1
 - 2.Linezolid 600 mg
 - 3.Rifabutin 150mg 2x1
 - 4.Amikasin 1gr/gün



Olgu (M.intrasellölare)

- N.I., 49 yaşında, erkek
- Yakınmaları: 4 aydır
Öksürük, terleme, kilo kaybı
- Öyküsü: 2015'te akciğer TB tedavisi başlanmış, 6 ay düzenli tedavi almış.



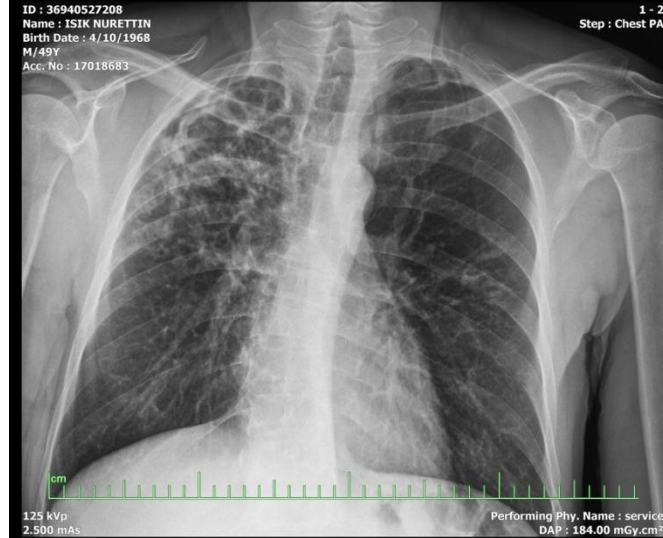
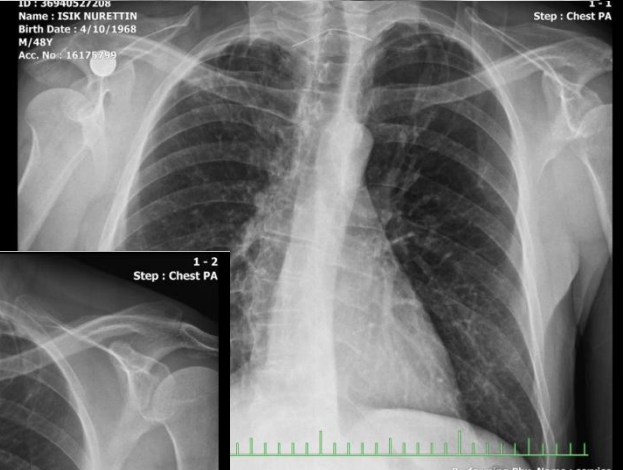
Olgu (M.intrasellülare)

- Balgam ARB (+)
- İki balgam kültüründe M.intracellülare üredi.
- HIV(-)

NURETTIN ISIK
7Y M
940527208
224413
08.2015 14:40:31
RESIM 1

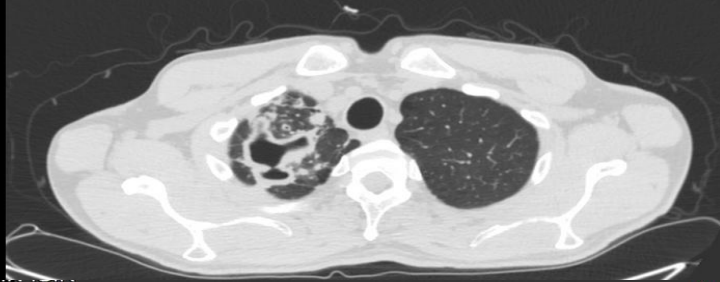


NURETTIN ISIK
048Y M
36940527208
46092
31.08.2016 10:31:08
RESIM 1



Olgu (M.intrasellülare)

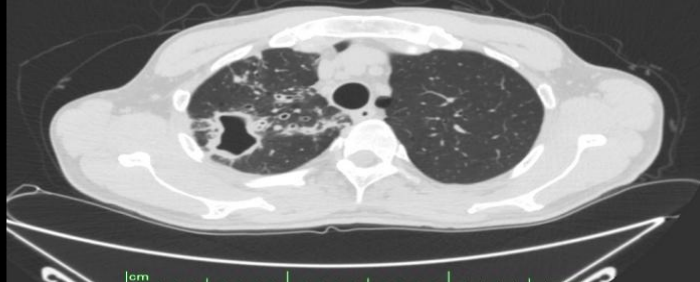
ÖRETTİN İSİK
49Y M
6940527208
0.04.2017 12:52:17
RESİM 30



Inge

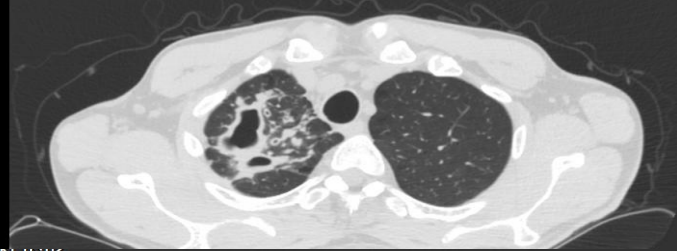
49Y M
6940527208

0.04.2017 12:52:17
RESİM 41



Inge

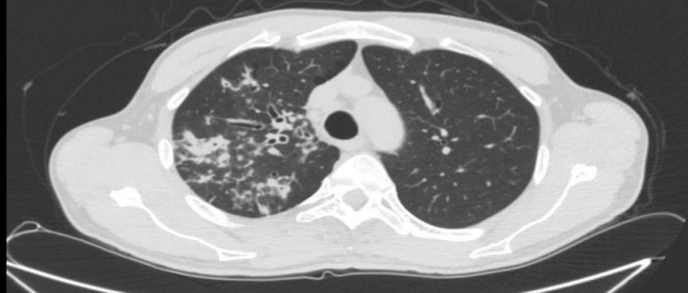
ÖRETTİN İSİK
49Y M
6940527208
0.04.2017 12:52:17
RESİM 34



Ingenuity
CHE

ÖRETTİN İSİK
49Y M
6940527208

0.04.2017 12:52:17
RESİM 48



Ingenuity
CH



Olgu (M.intrasellulare)

Klaritromisin	Duyarlı
Moksifloksasin	Dirençli
Linezolid	Dirençli
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Dirençli
Rifabutin	Orta
Etambutol	Orta
Streptomisin	Dirençli
Etionamid	Dirençli
Rifampisin	Dirençli

AZİZ SAĞLIK DENETİM VE KONTROL GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
(ASDETAE)
TÜBERKÜLOZ MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ LABORATUVARI
(Vakıf Guraba Cad. 34280, Şehremini-İSTANBUL - Tel: (0212) 531 02 09, Tel&Fax: (0212) 532 41 71)

HASTA BİLGİLERİ

Adı Soyadı: NURETTİN IŞIK Muayene Mad.: MGİT BSY'NDE ÜREME
H.Prof. / Tub.No : 36940527208 / 11700793 Mat.Geliş Tarihi: 29-05-2017
Hasta Türü : ÜCRETLİ Bulgu Tarihi: 05-07-2017

TAHLİL SONUÇLARI
Mikabakteri identifikasyonu (hap65-PCRREA+Spoligotyping)
Mycobacterium intracellulare

Yavaş Üreyen Mikobakteriler İçin Duyarlılık Testi (MIC Microbroth)		Dilution Assay/ MIC Değeri (µg/ml)		Sonuç
MIC Değeri (µg/ml)	Sonuç	Yararlı İlaç	MIC Değeri (µg/ml)	
**Klaritromisin	2	Rifabutin	1	Orta
**Moksifloksasin	4	Etambutol	4	Orta
**Linezolid	32	Streptomisin	32	Dirençli
Siprofloksasin	>16	Ethionamid	>20	Dirençli
Amikasin	32	Rifampin	>8	Dirençli

**CLSI tarafından duyarlılık testinin yapılması önerilen antibiyotiklerdir.

DNA Fingerprinting

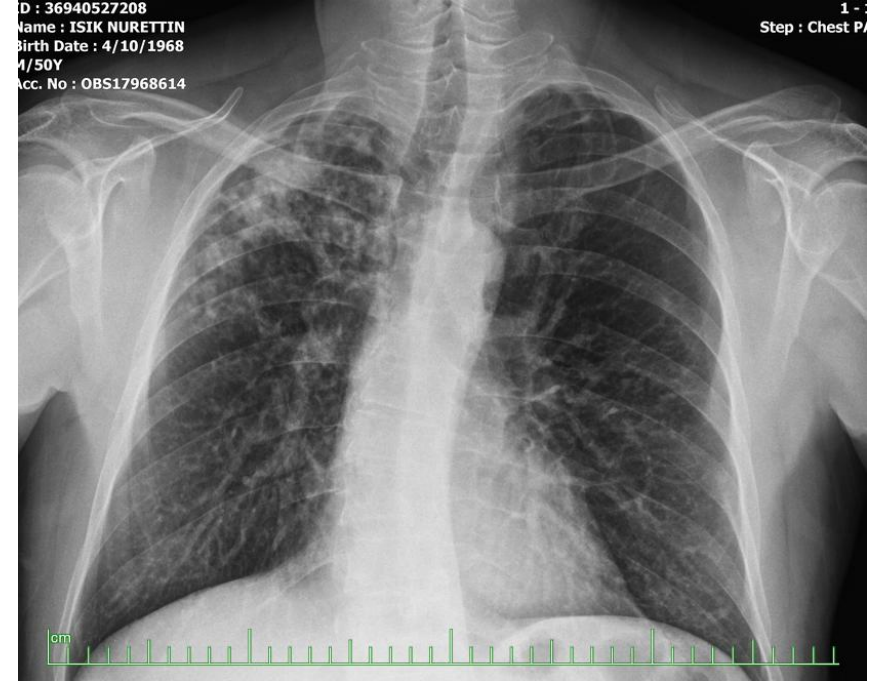
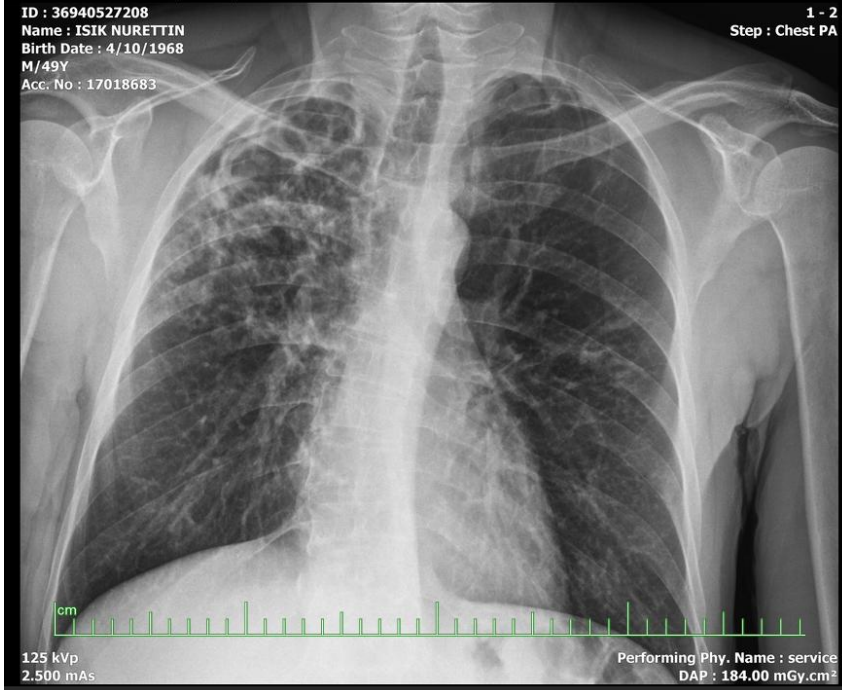
Tedavi protokolü

- 1.Klaritromisin 500mg 2x1
- 2.Rifabutin 150 mg 2x1
- 3.Etambutol 500mg 1x3

Olgu (M.intrasellölare)

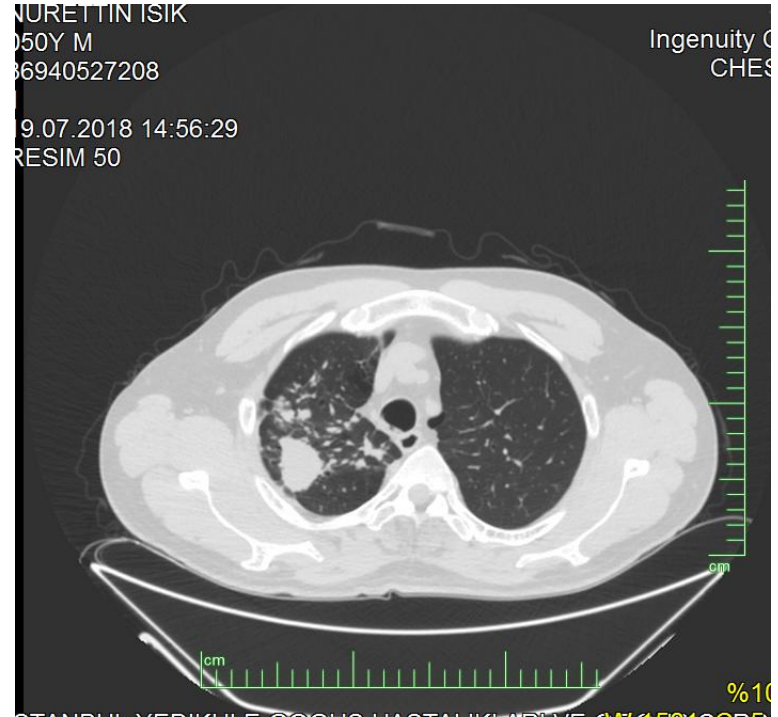
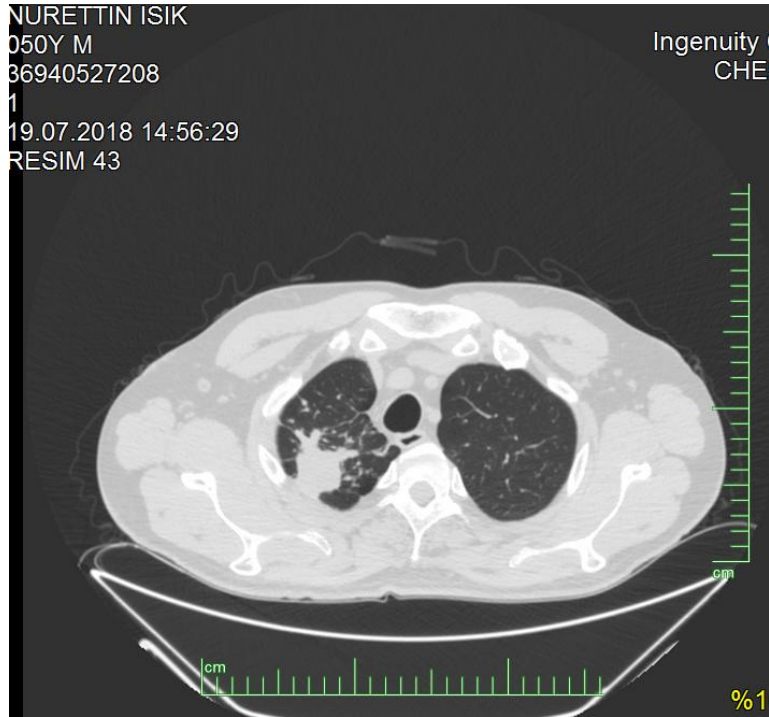
2.8.2017 tedavi başlama

19.07.2018

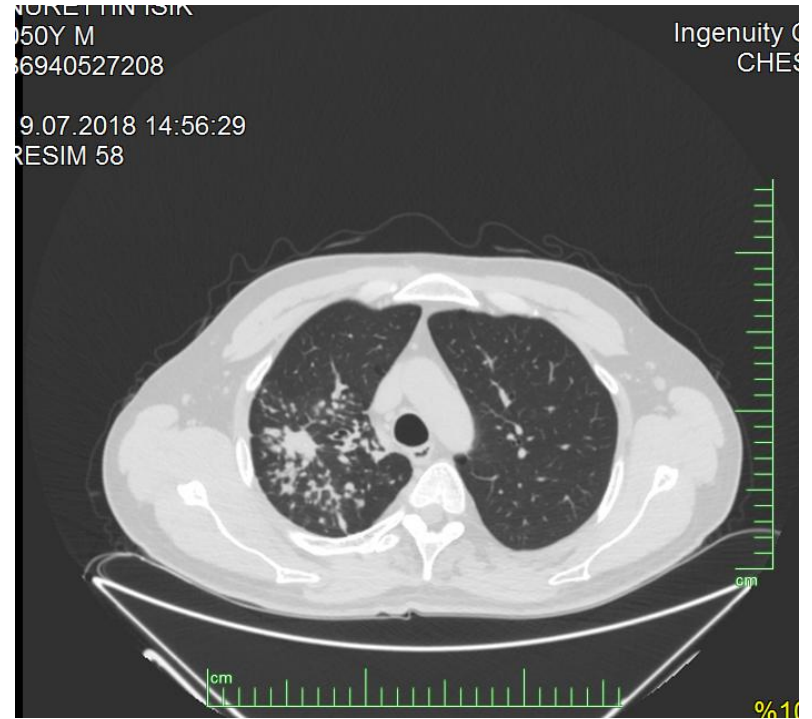
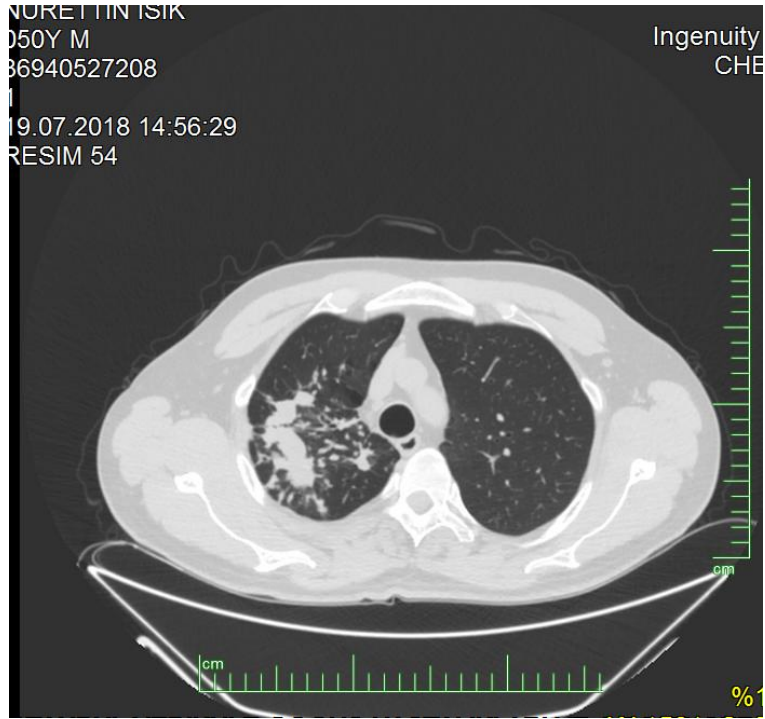


Kültür negatifliği sağlandı.cerrahi düşünülmedi.

Olgu (M.intrasellülare)

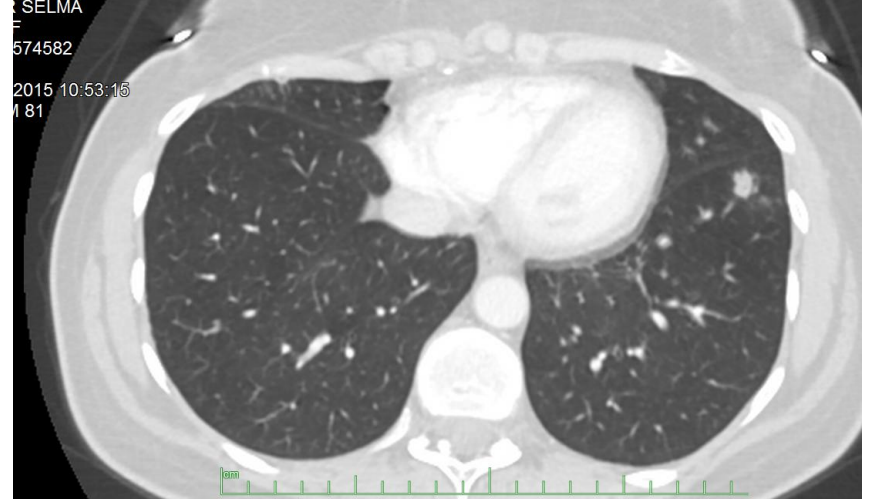


Olgu (M.intrasellülare)

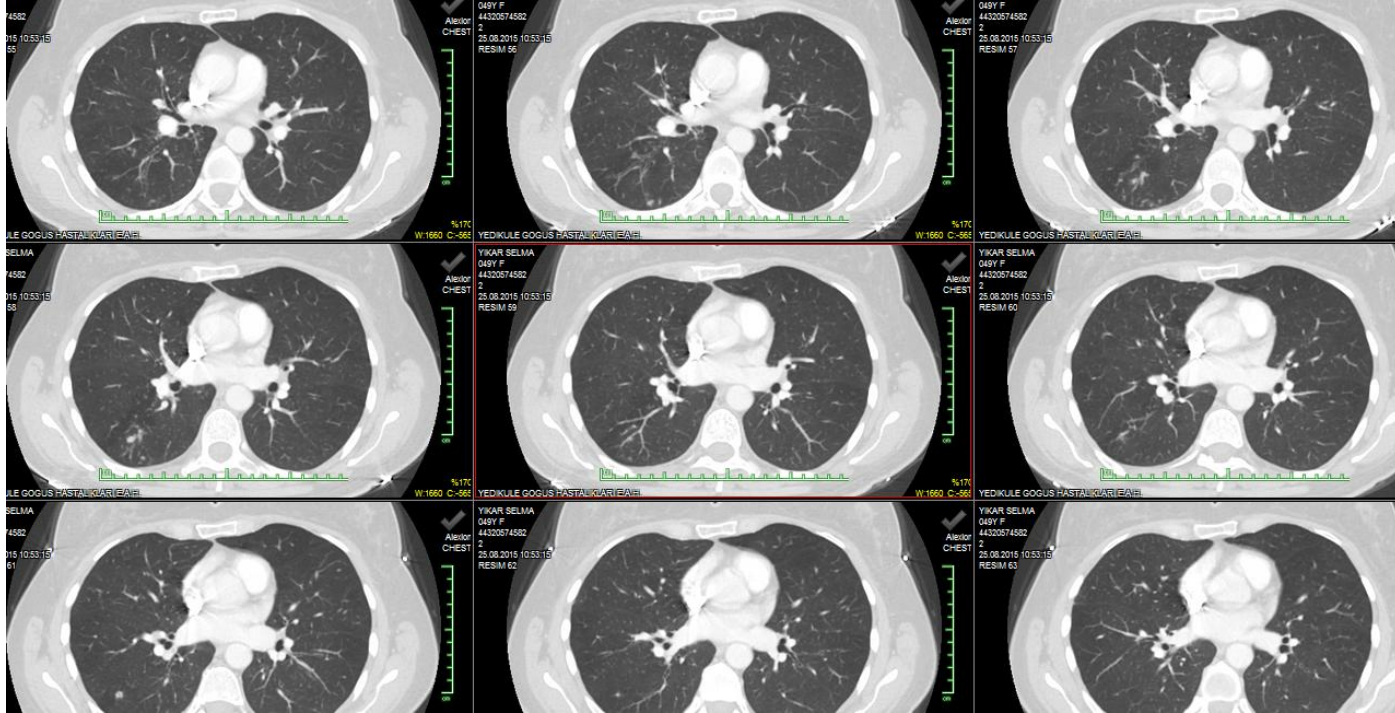


Olgu (M.Avium nodüler bronşiektazi)

- SY 49 y kadın, mimar
- Öksürük, sırt ağrısı, sık FQ kullanımı mevcut
- 6 yıl önce TB geçirmiş düzenli tedavi görmüş
- Bronş lavajında ARB(+)
- 5'li tedavi başlandı hemolitik anemi gelişti
- Kültürde M.avium üredi.



Olgu (M.Avium nodüler bronşiektazi)



Olgu (M.Avium nodüler bronşiektazi)

Hasta Türü ÜCRETLİ

Bulgu Tarihi: 14-12-2015

TAHLİL SONUÇLARI

Mikroskopik İnceleme (Auramine O)

Aside dirençli basil görülmüdü.

Kültür (L/J + BACTEC MGIT 960/320)

MOTT üredi

Açıklama

Mikobakteri İdentifikasyonu (hsp65-PCRREA+Spoligotyping)

Mycobacterium avium

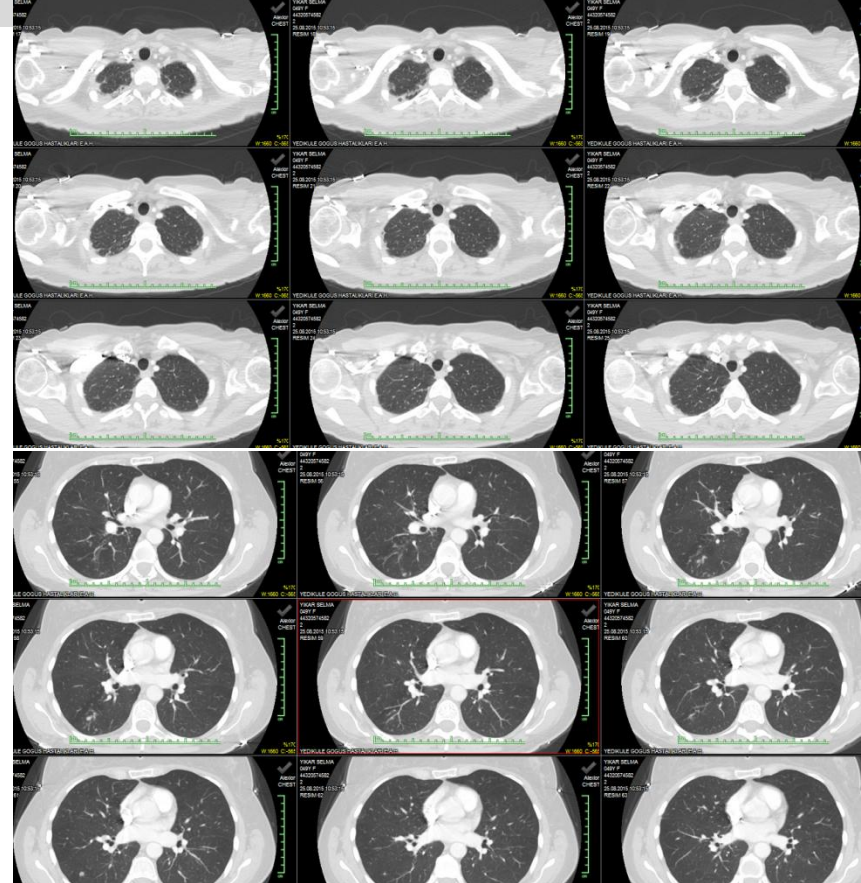
Yavaş Üreyen Mikobakteriler İçin Duyarlılık Testi (MIC Microbroth)		Dilution Assay		Sonuç
	MIC Değeri (µg/ml)	Sonuç	MIC Değeri (µg/ml)	
**Klaritromisin	2	Duyarlı	≤0,25	Duyarlı
**Moksifloksasin	2	Orta	>16,0	Dirençli
**Linezolid	32	Dirençli	32	Dirençli
Siprofloksasin	16	Dirençli	>20	Dirençli
Amikasin	32	Dirençli	4	Dirençli

**CLSI tarafından duyarlılık testinin yapılması önerilen antibiyotiklerdir.

DNA Fingerprinting

Spoligotyping

1 10 20 30 40 49



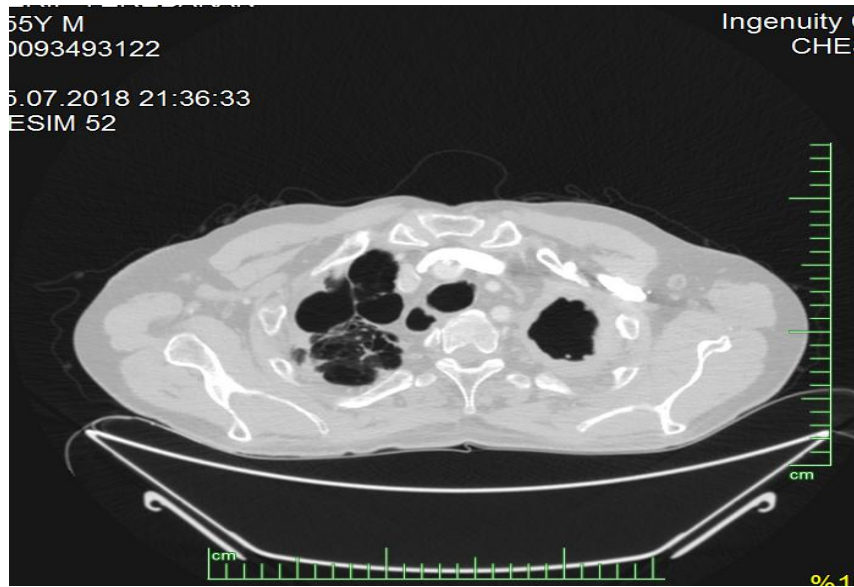
Eski grafileri ile karşılaştırıldı, proresyon yok, tedavi verilmedi.

Olgu (M.Szulgai)

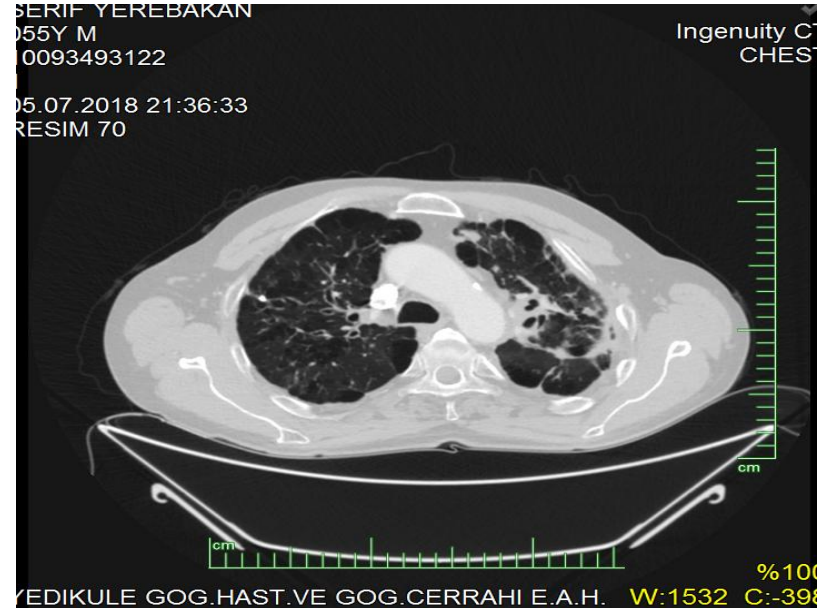
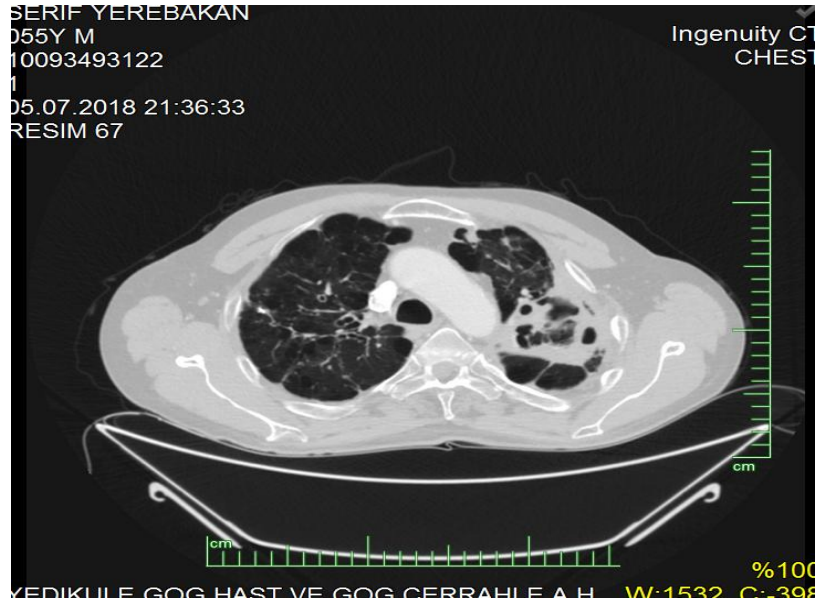
- ŞY, 55y, erkek, elektrik tesisatçısı
- sigara120 paket/yıl 2 yıldır exsmoker
- 1980 Tb 6 ay yatarak tedavi görmüş
- 2017 hemoptizi TB ted başlanmış 4.ayda hepatotoksisite
- Balgam kültüründe M Szulgai üremesi üzerine hastanemize yönlendirilmiş.



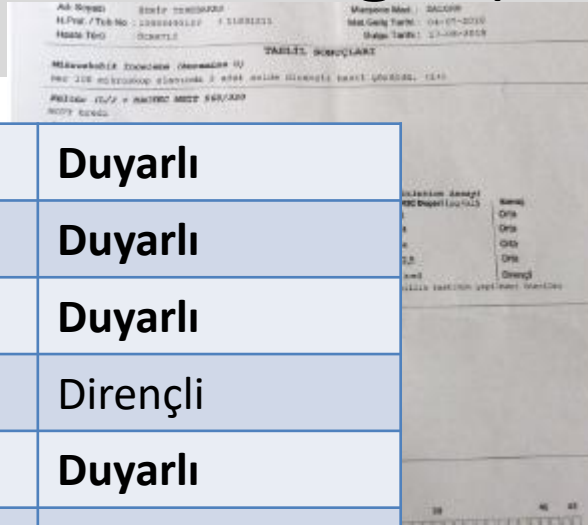
Olgu (M.Szulgai)



Olgu (M.Szulgai)



Olgu (M.Szulgai)

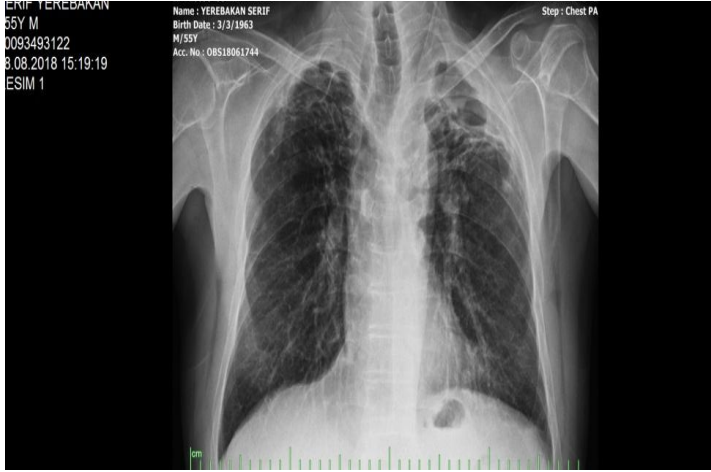


Klaritromisin	Duyarlı
Moksifloksasin	Duyarlı
Linezolid	Duyarlı
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Duyarlı
Rifabutın	Orta
Etambutol	Orta
Streptomisin	Orta
Etionamid	Orta
Rifampisin	Dirençli

Tedavi planı

- 1.Klaritromisin
- 2.Moksifloksasin
- 3.Linezolid
- 4.Amikasin

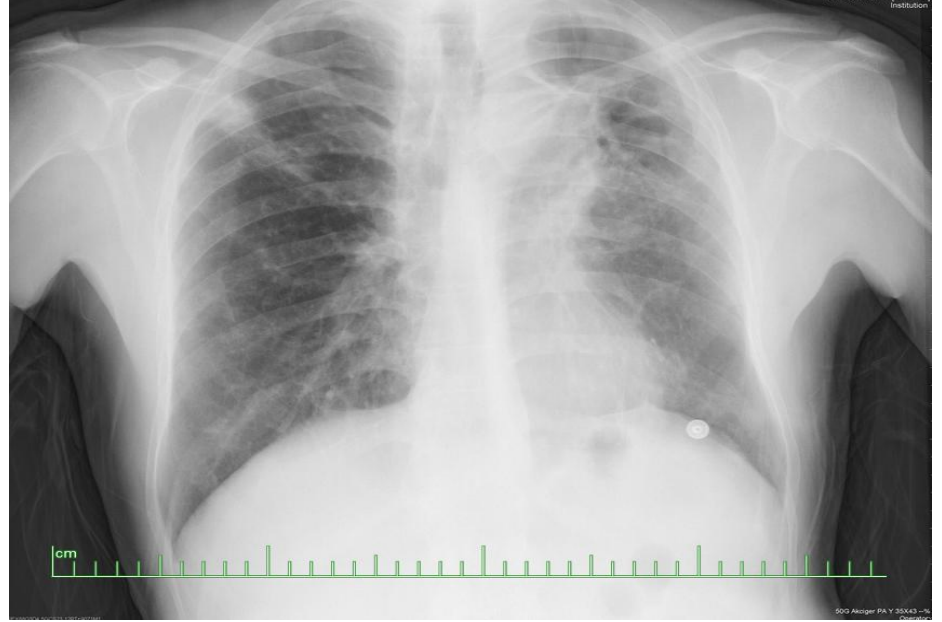
Olgu (M.Szulgai)



İki ay tedavi gördü, trombositopeni ve lökopeni gelişti, LZN ve mox şüpheli bulundu. Hasta tedavisine mersin'de devam edeceğini söyleyerek taburcu oldu.

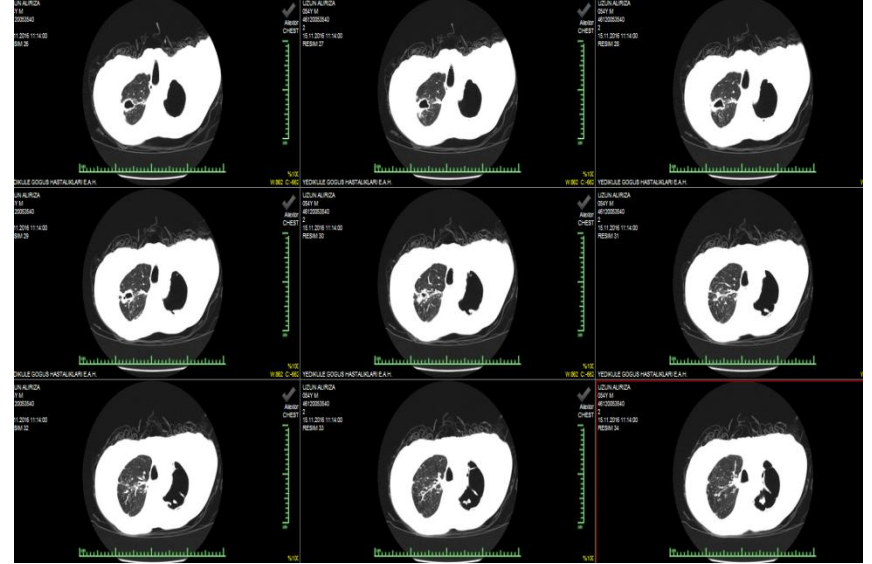
Olgu (M.abcessus)

- ARU, 55Y, Erkek hasta
- 1980 ve 2013 de TB öyküsü, 10 yıldır KOAH öyküsü
- Deri işinde çalışmış
- Yakınma: öksürük kanla karışık balgam
- Hastanın önceki grafilerinde olmayan sağda apikal lezyon aktif TB düşünülüp balgam istenmiş 4lü spesifik ted başlanmış.



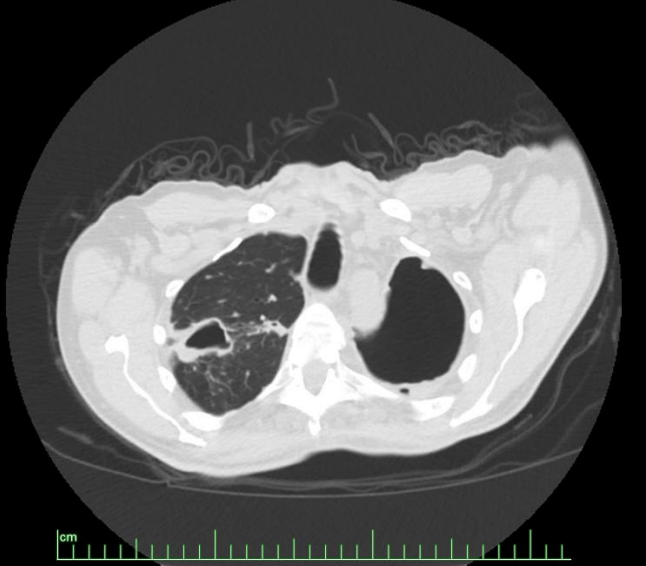
Olgu (M.abcessus)

- Hastanın kültüründe (m.abcessus) üremesi TB tedavisi kesilmiş.
- 2016 yılında başvurusunda yine atipik üremesi olması üzerine tedavisi yatarak düzenlendi.
- LİNEZOLİD 600 MG TB 1*1
- KLACİD 500 MG TB 2*1
- AMİKASİN 750 MG İV
- TYGACİL 2*50 MG İV başlandı
- Hastanın klaritromisine GIS yan etkiler
- Kreatinin yüksekliği
- İlaç temininde problemler

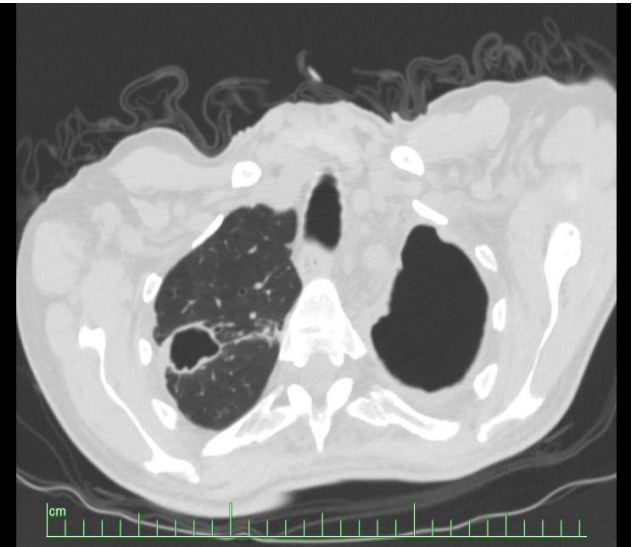


Olgu (M.abcessus)

UZUN ALIRIZA
054Y M
46120053540
2
15.11.2016 11:14:00
RESIM 28

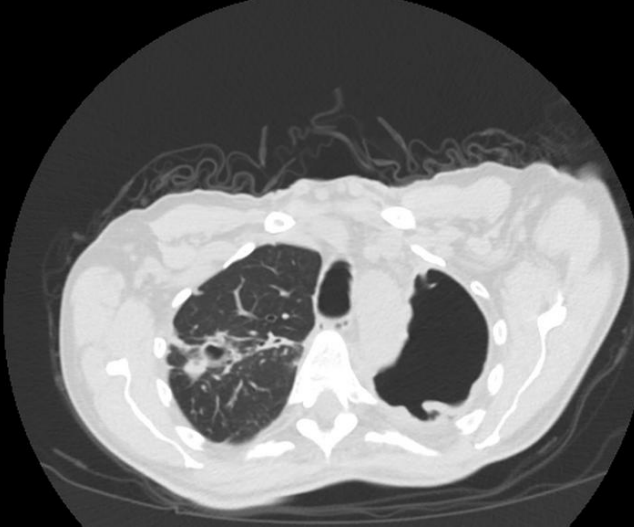


04.04.2017 11:36:17
RESIM 45

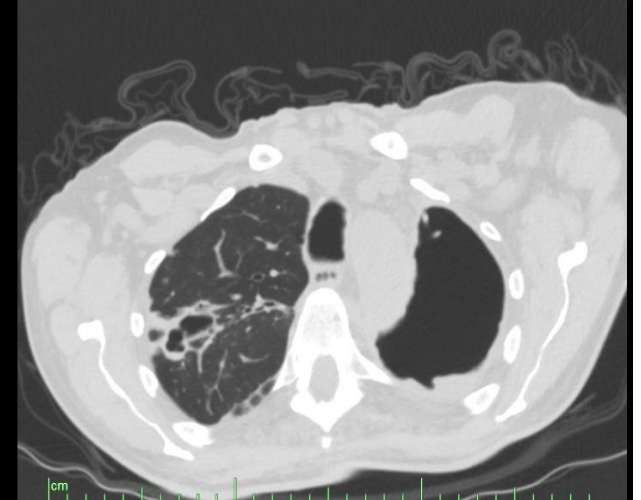


Olgu (M.abcessus)

UZUN ALIRIZA
054Y M
46120053540
2
15.11.2016 11:14:00
RESIM 30

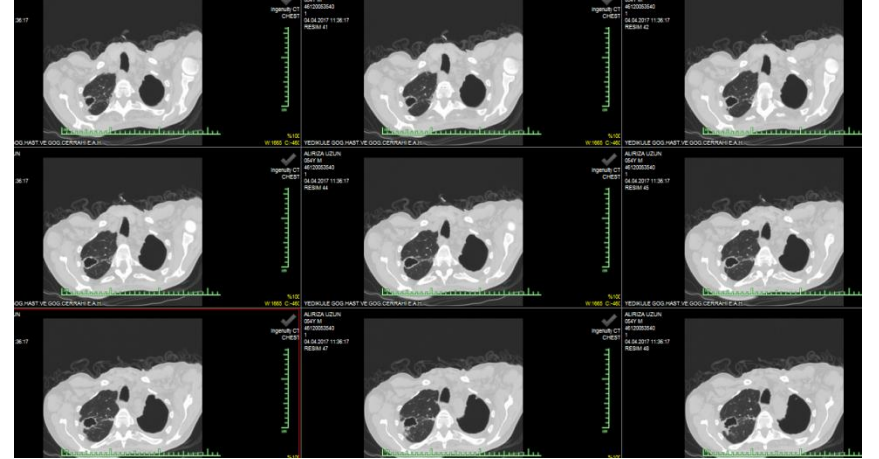


04.04.2017 11:36:17
RESIM 50



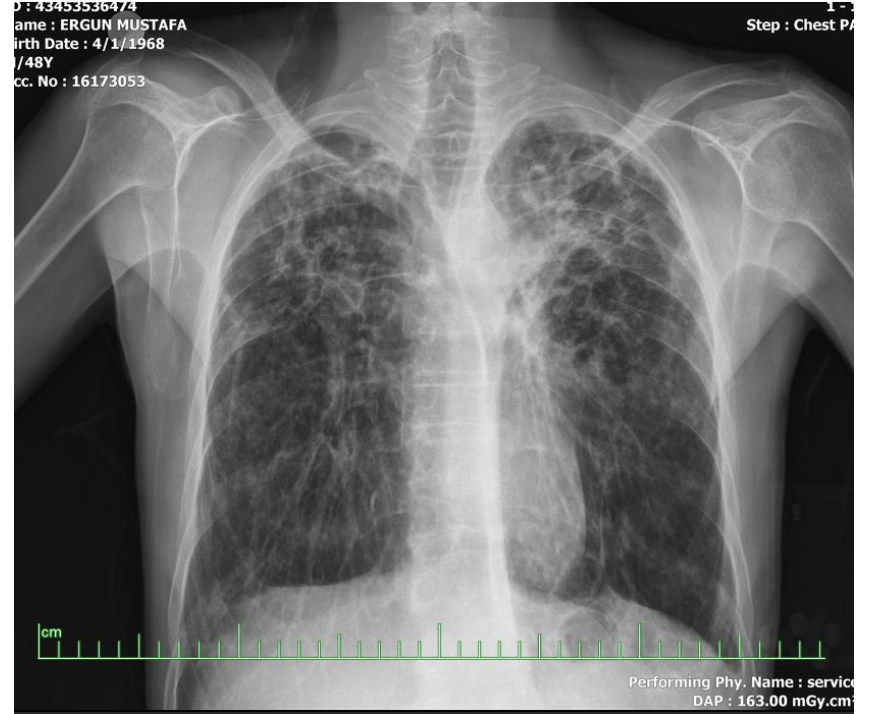
Olgu (M.abcessus)

- Tekrar yatırılarak tedavi düzenlendi. (Temmuz 2017)
- Ekim 2017 de ybü de exitus

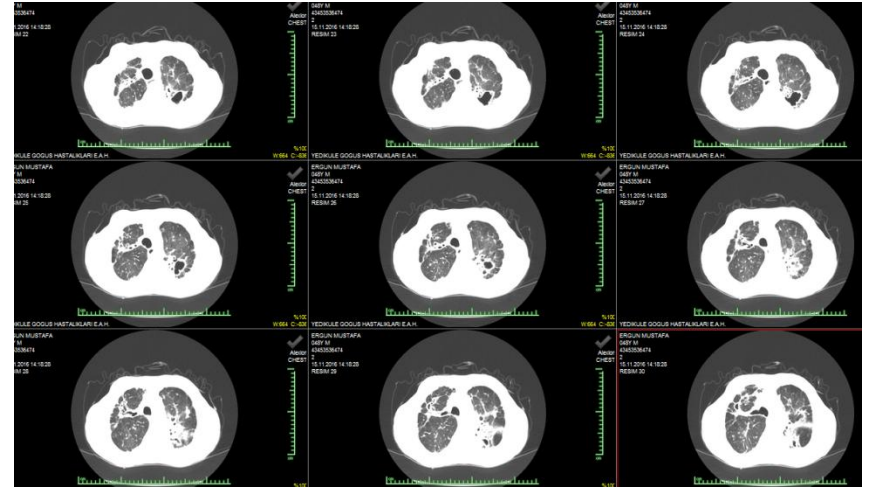
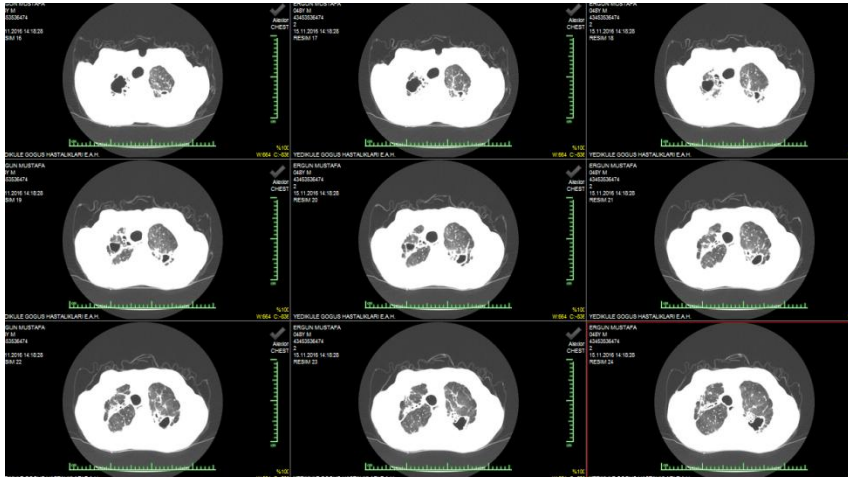


Olgu (M.intrasellülar)

- 48 y E
- Tb öyküsü +
- Kontrollerde apexte sekel olduğu düşünölen lezyonlarda progresyon.
- Arb+ 4lü tedavi başlanmış.
- Tedavisinin 2. ayında atipik mikobakteri üremesi



Olgu (M.intrasellülare)



Olgu (M.intrasellülar)

M.intracellülar İDT sonuçları (DETAE)

Klaritromisin	Duyarlı
Moksifloksasin	Orta
Linezolid	Orta
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Dirençli
Rifabutın	Duyarlı
Etambutol	Dirençli
Streptomisin	Dirençli
Etionamid	Dirençli
Rifampisin	Dirençli

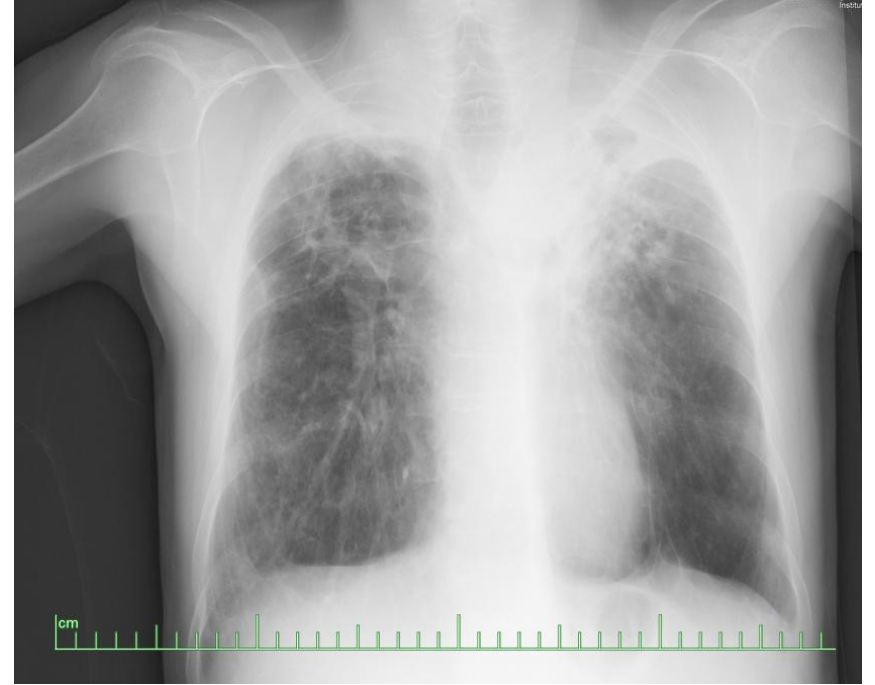
Tedavi planı (06 .01.17)

1. KLARİTROMİSİN 500 2*1,
2. RIFABUTİN
3. MOKSİFLOKSASİN 400 1*1 TB ,
4. LİNEZOLİD 600 1*1

Tedavinin 4. ayında ARB +
Periferik nöropati gelişmiş LZN kesilmiş

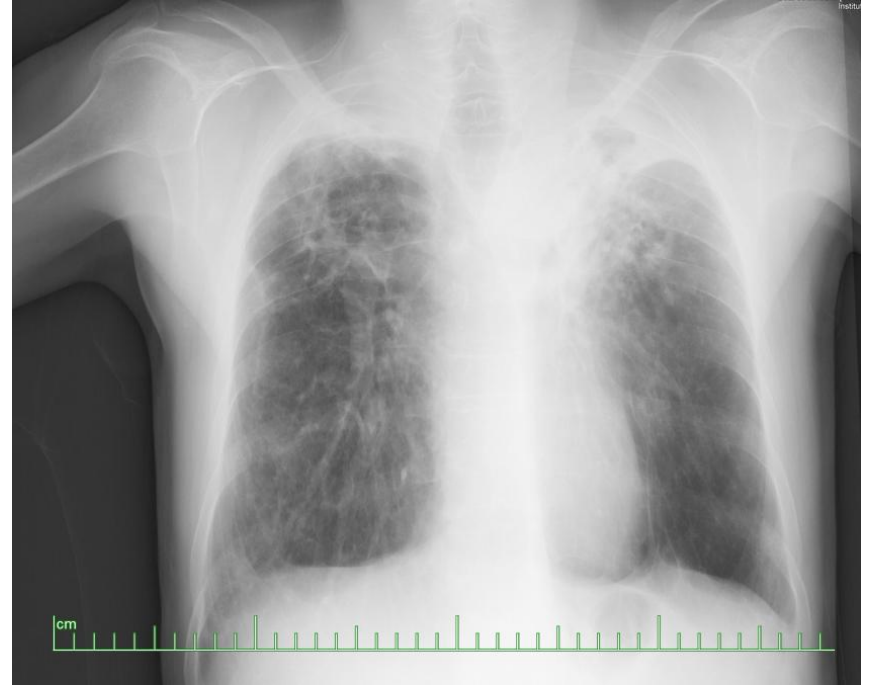
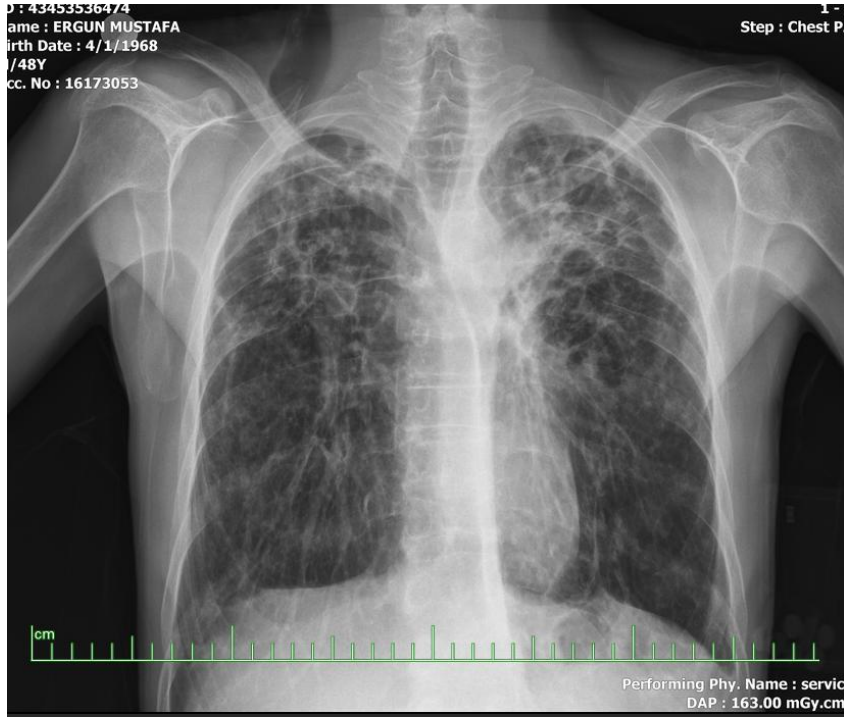
Olgu (M.intrasellölare)

- Tedavinin 8.ayı ARB +
- Yeni direnç testi
- Rifabutın az duyarlı
- Klaritromisin az duyarlı
- Diğer ilaçlar dirençli
- Klaritromisin ve rifabutın kullanıyor



Olgu (M.intrasellölare)

- Birinci yılda kiltür konversiyonu sağlanamadı.
- Klinik iyi,tedavi kesildi
- palyatif tedavi önerildi.



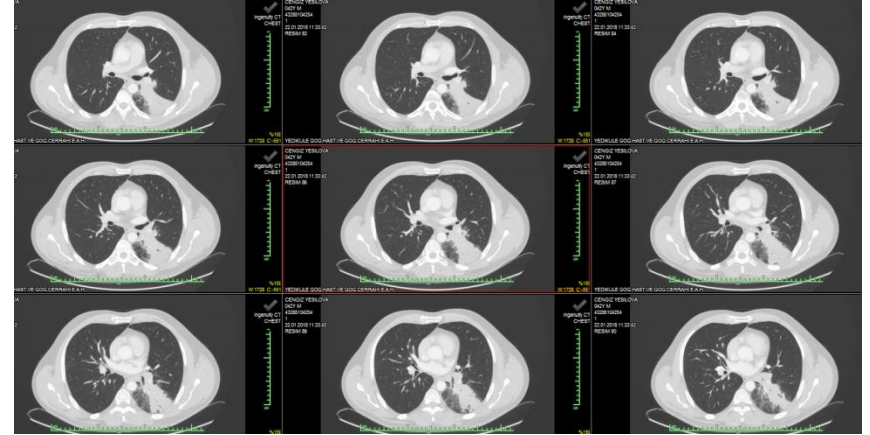
Olgu (M.intrasellölare)

- CY,42 yaş, E, HIV +
- ART tedavi kullanıyor
- Öksürük halsizlik yakınması mevcut



Olgu (M.intrasellölare)

- BT'de sol hiler 10x20 sağ akciğerde alt lob 15x20 mm konsolide alan sağ aksillada 9x12 mm lam EBUS yapılmış.
- Nekrotizan granülomatöz iltihap gelmesi üzerine 4lü anti TB başlanmış.
- VSD ve hastanede balgam kültürlerinde atipik mikobakteri üremesi



Olgu (M.intrasellölare)

M.intracellölare İDT sonuçları (DETAE)

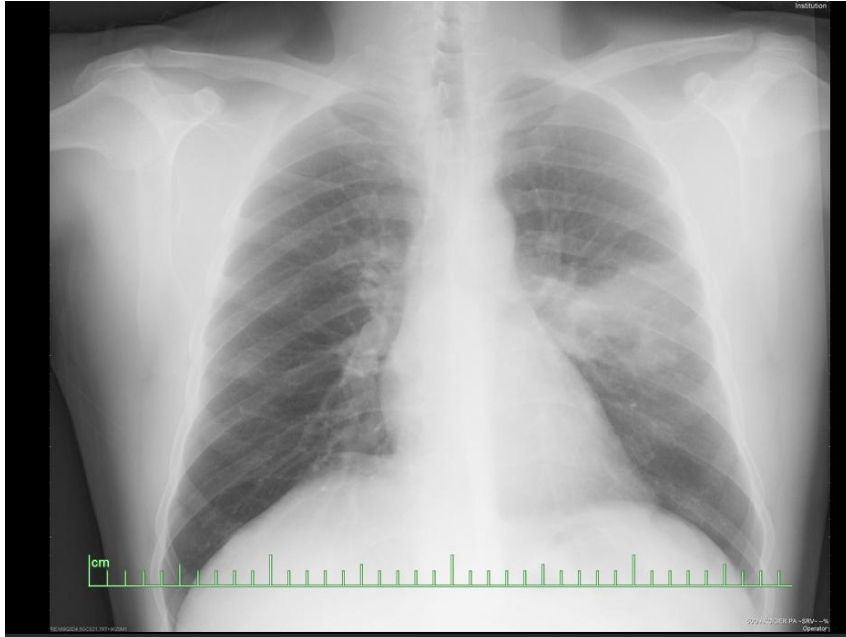
Klaritromisin	Duyarlı
Moksifloksasin	Orta
Linezolid	Dirençli
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Dirençli
Rifabutın	Duyarlı
Etambutol	Orta
Streptomisin	Dirençli
Etionamid	Duyarlı
Rifampisin	Dirençli

Tedavi planı

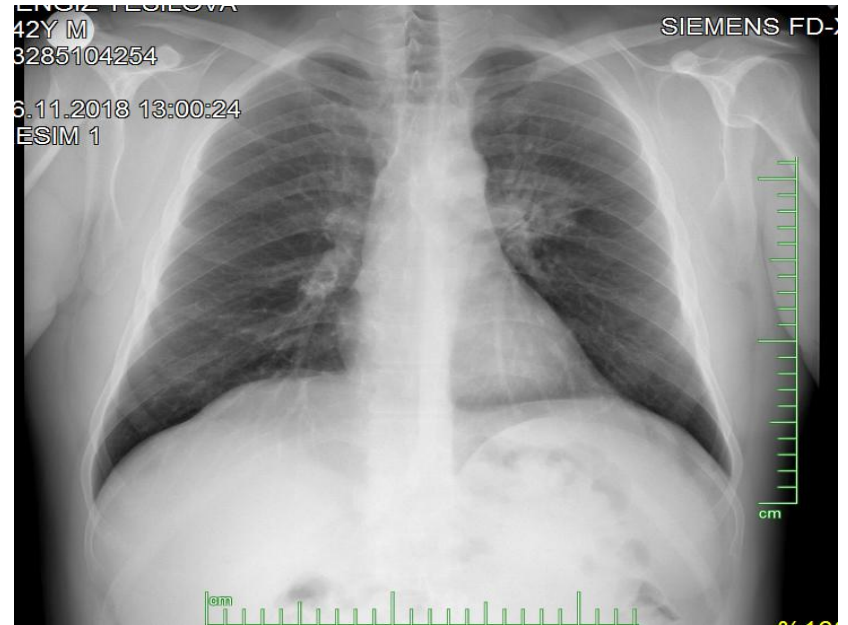
- 1.KLARİTROMİSİN 1 GR/GÜN
- 2.RİFABUTİN 300 MG,
- 3.ETHİONAMİD 750 VE ,
- 4.EMB1500 mg başlandı

Olgu (M.intrasellülare)

3.8.2018



26.11.2018





Teşekkürler
yeni yılınız kutlu olsun
kongre'de görüşmek dileği ile



ULUSAL AKCIĞER
SAĞLIĞI KONGRESİ
2019
13-17 MART 2019

