

**İmmüdüşkün Konak:  
Mikrobiyolojik tanı yönetimi**

**Ali MERT**

**CTF Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji AD  
(21-2-2009)**

# **Enfeksiyon hastalıkları; Epidemiyolojik olarak**

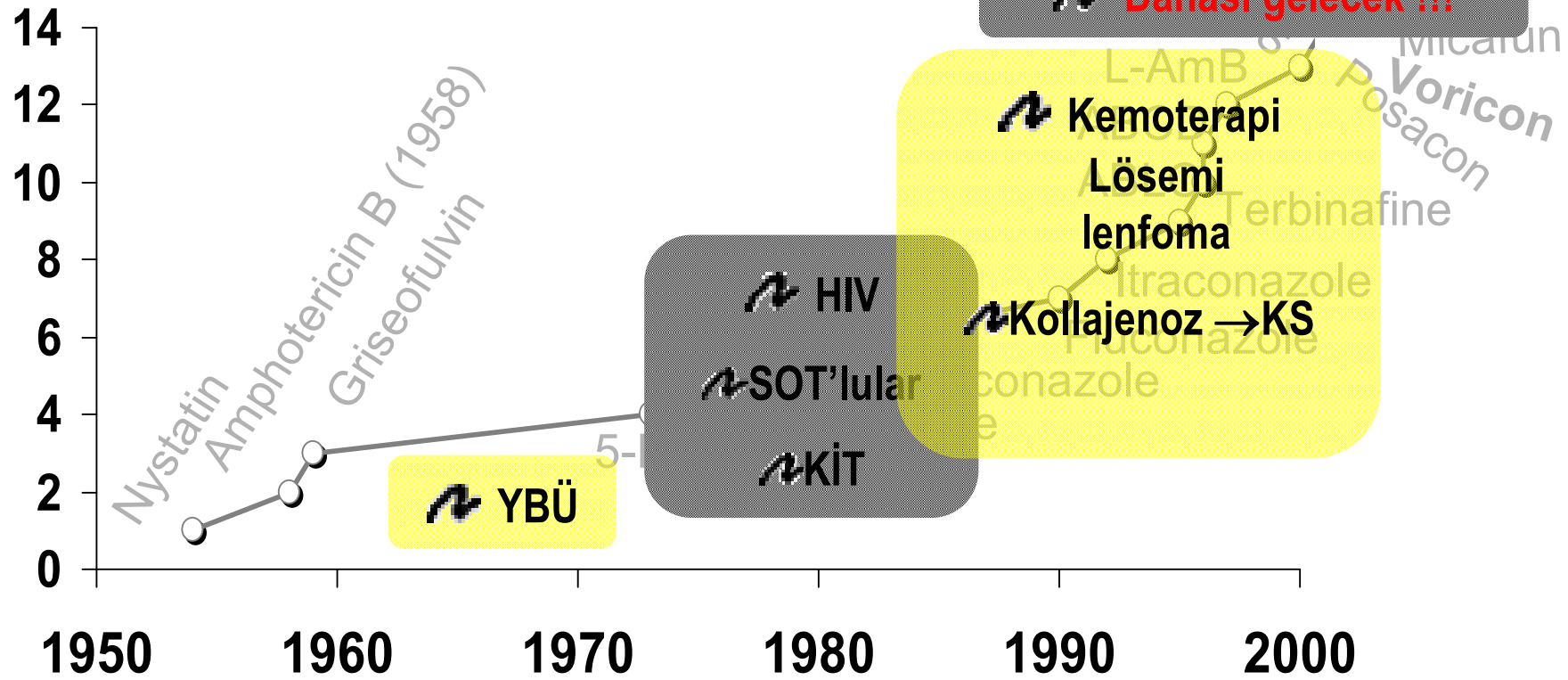
- ◆ Toplum kökenli enfeksiyonlar,**
- ◆ Hastane kökenli enfeksiyonlar ,**
- ◆ İmmüdüşkün hasta enfeksiyonları,**
- ◆ Yapay cisim enfeksiyonları ve**
- ◆ Splenektomili hasta enfeksiyonları**

**olmak üzere 5 alt gruba ayrılır**

# İmmüdüşkün hasta gurupları

- ◆ Febril nütropenik hasta
- ◆ Kök hücre transplantlı hasta
- ◆ Solit organ transplantlı hasta
- ◆ Kortikosteroid alan hasta
- ◆ Kollajenozlu hasta
- ◆ HIV enfeksiyonlu hasta

# İmmündefekt hasta kitlesi; Son dekalarda gittikçe artmıştır Gelecekte daha da artacaktır



# **İmmüdüşkün hasta enfeksiyonunda tanı yönetimi**

- **Klinik tanı yönetimi→ Klinisyen tek başına**
- **Radyolojik tanı yönetimi→ Klinisyen + Radyolog**
- **Mikrobiyolojik tanı yönetimi → Bazı etkenler için sorunludur  
Ciddi iş birliği gerekir**

# İmmüdüşkün hasta gurupları

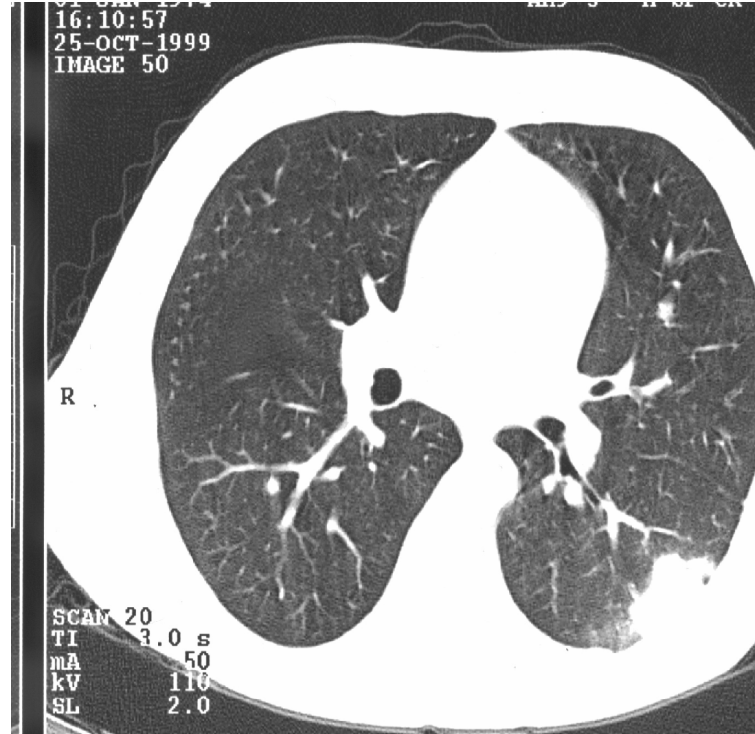
- Çoğunlukla enfeksiyonlardan ölmektedir
- Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir
- Erken tanı için '**Mikrobiyolojik Tanı Yönetimi**' iyi planlanmalıdır
- Laboratuvar ve moleküler tanı yöntemlerinin gittikçe gelişmesine karşın bazı etkenlerin izolasyon ve idantifikasyonlarında ciddi sorunların devam ettiği unutulmamalıdır

# **‘Mikrobiyolojik Tanı Yönetimi’ ne demek?**

- **Uygun klinik örnek’ten**
- **Etkenin izolasyonu ve identifikasyonuna kadar geçen basamakların doğru yapılmasının yönetimidir**
- **Bu yönetimde klinisyenin de sorumluluğu vardır**

# İmmüdüşkün hasta gurublarında

- En sık görülen enfeksiyonlar pnömonilerdir





# **İmmüdüşkün hasta pnömonisinde;**

- **Olası etkenler nelerdir?**
- **Bu olası etkenlerin görülme sıklığı immüdüşkün hasta guruplarına göre değişir mi ?**
- **Mikrobiyolojik tanı yönetimi nasıl olmalıdır?**
  - Uygun klinik örnek ne demek?**
  - Uygun klinik örnek kaç kez gönderilmeli ?**
  - Uygun klinik örnek için invaziv yöntemlerin yeri nedir ?**
  - Mikrobiyoloji laboratuvarının donanımı nasıl ?**
  - Mikrobiyoloji laboratuvarı ile iş birliği ne kadar önemli?**

## **Sonuç olarak;**

- **İmmüdüşkün hasta enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı yönetimi olası etkenlere göre değişmektedir**
- **Şimdi 3 ayrı konuşmacı birer örnekle sizlerinde katkısıyla bu konuyu birlikte işlemeye çalışacak**

**Nokardiyoz:  
Mikrobiyolojik tanı yönetimi**

**Ali MERT**

**CTF Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji AD  
(21-2-2009)**

# Nokardiyoz: Mikrobiyolojik tanı yönetimi

- ***Nocardia* spp. ile oluşan enfeksiyonlar 100 yıldır bilinmesine karşın bu hastalığın mikrobiyolojik tanı yönetimi ile ilgili sorunlar devam etmektedir**
- **Bu oturumda bunları birlikte tartışmaya çalışacağız**

# **Olgu: 48YE hasta**

- **Öyküsü**

9-2006'da HH (Evre 2B)→ 6 KÜR KT (ABVD) + 2 ay servikal RT

7-2008'de nüks sonrası KT (BEACOPP) (Prednizolon 80 mg/gün D1-14)

3. KÜR KT öncesi yaklaşık bir haftadır olan;

Ateş + öksürük + balgam ve giderek belirginleşen genel durum bozukluğu

- **FM**

Dispneik

Taşıpne: 38/dk

Nbz: 110/dk

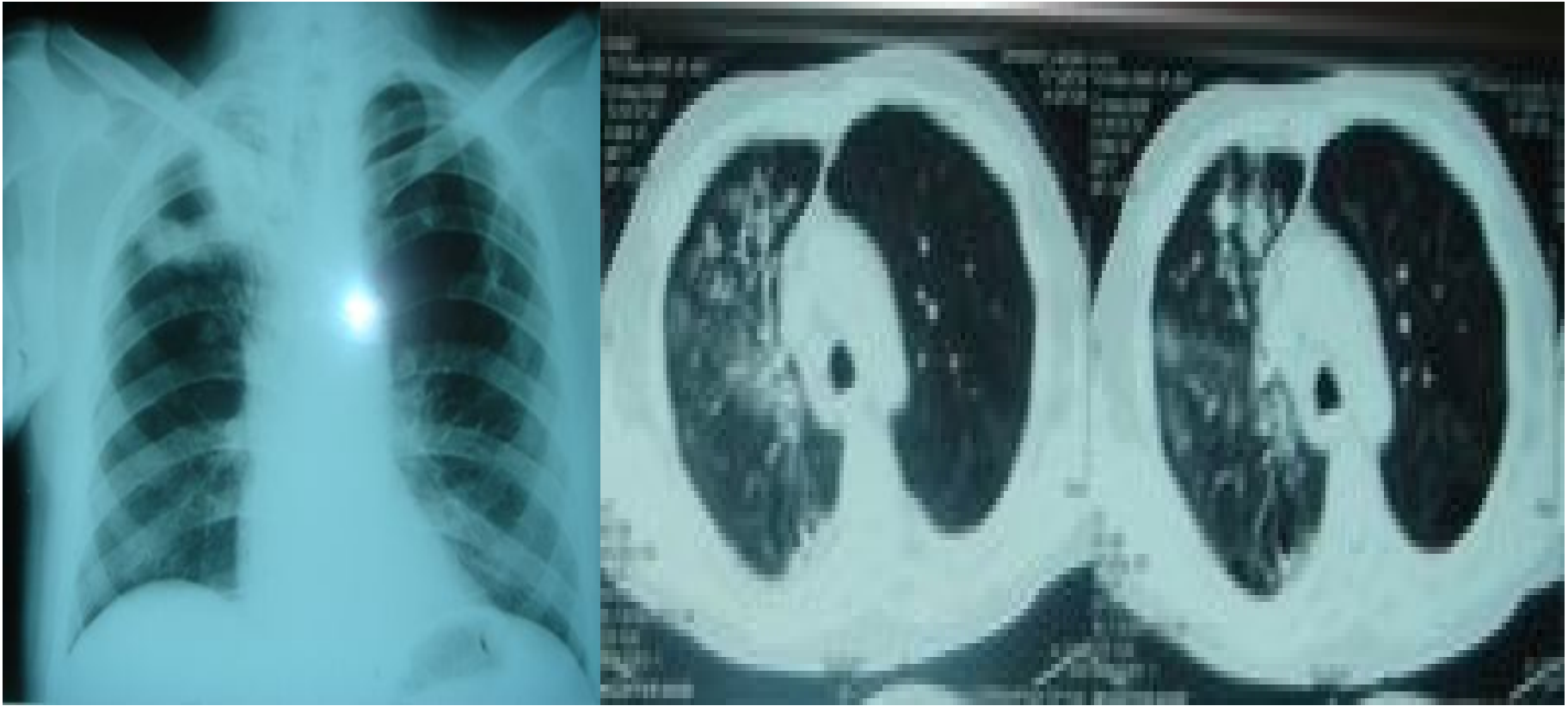
TA: 70/50 mm/Hg

Ateş:39.5 °C

# Rutin laboratuvar bulguları

- **Hgb 8 gr/dL, WBC 3740 / mm<sup>3</sup> (%72 PNL), Plt 93000/mm<sup>3</sup>**
- **ESH 100/s, CRP X57**
- **AKG; pH 7.57, pCO<sub>2</sub> 25, pO<sub>2</sub> 65, sO<sub>2</sub> %95, HCO<sub>3</sub> 26**

**Kliniğinin 1. haftasında**  
**Akc grafisi: Sađ üst alanda opasite**  
**Toraks BT: Nekrotizan pnömoni**



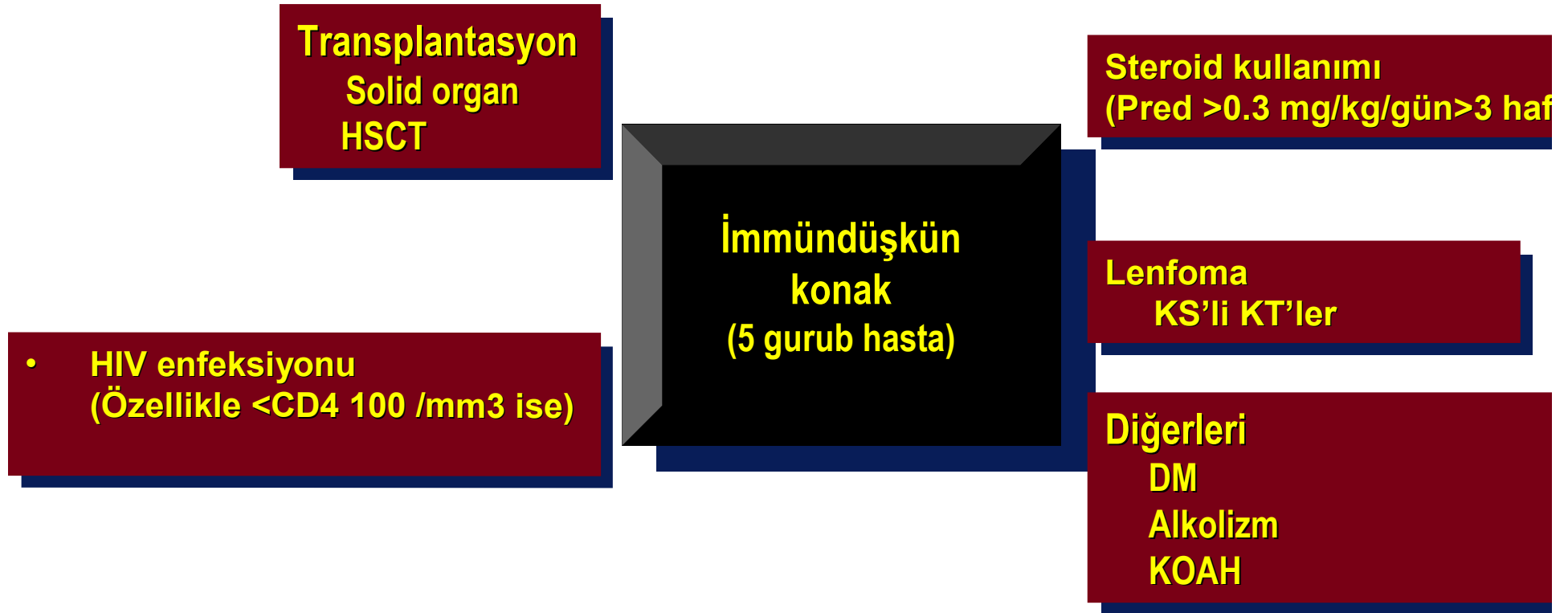
**Bu hasta epidemiyolojik olarak immüdüşkün mü?**

**1- Evet**

**2- Hayır**



# Nocardia için immüdüşkünlik oluşturan nedenler (Özellikle hücresele immünyetersizlik)



Beaman BL, Beaman L. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 213-64

Martinez et al. Curr Opin Pulm Med 2008; 14: 219-27

Chapman SW. Clinical manifestations and diagnosis of nocardiosis. UpToDate 2008 (16.3)

# **Enfeksiyonlara eğilimi arttıran; Günlük en az prednizolon dozu ve en kısa süre?**

**1- Pred >10 mg/gün, >21 gün**

**2- Pred >20 mg/gün, >2 ay**

**3- Pred >30 mg/gün, > 3 ay**

**Klein NC et al. Infect Dis Clin North Ame 2001; 15: 423-32.**

**Cunha BA. Critical Care Clin 1998; 14: 263-82.**

# KS'ler enfeksiyonlara eğilimi arttırlar

## I-Bakteriler

- 1- Pnömonokok
- 2- Legionella
- 3- M. tuberculosis
- 4- Nocardia

## II-Mantarlar

- 1- Aspergillus, Candida,
- 2- C. neoformans
- 3- P. jiroveci (carinii)

## III-Virüsler → CMV

## IV-Parazitler

- 1- T. gondi
- 2- Strongyloides stercoralis

# **İmmüdüşkün hasta gurublarında**

- **En sık görülen enfeksiyonlar pnömonilerdir**

# İmmüdüşkün hasta pnömonisi; Olası etkenler

İmmünnormal hastanın(TKP/HKP) bakterial pnömoni etkenleri

+

İmmüdüşkünlüğün eklediği fırsatçıl pnömoni etkenleri

İPA

CMV

PCP

**Nokardiyoz**

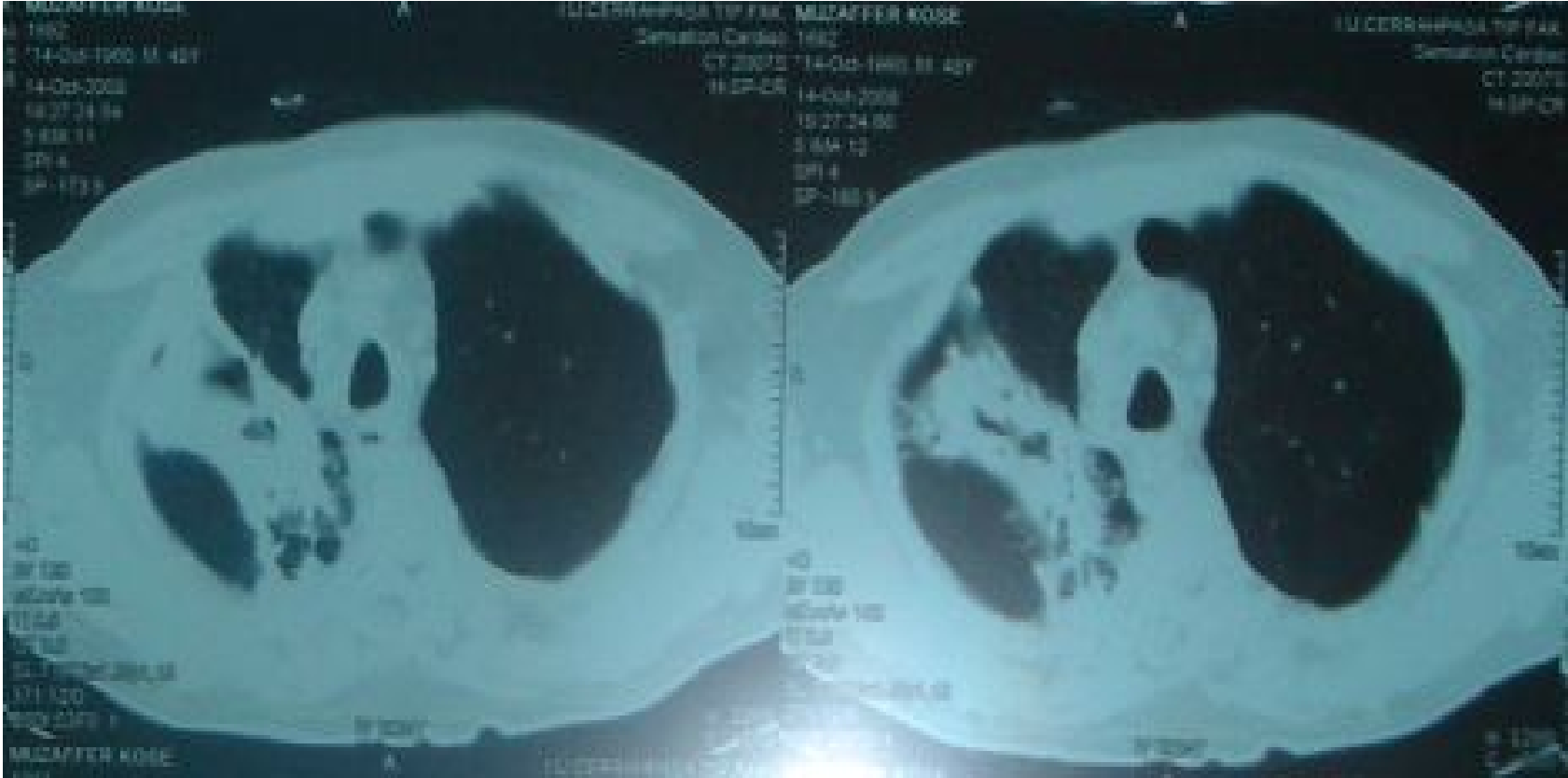
TB

# Olgumuzda Tanı:

## İmmüdüşkün hasta pnömonisi ve ağır sepsis

- Balgam veremiyen hastada kan kültürü alındı→ Üreme olmadı
- Tedavi: Karbapenem
- Dış YBÜ'ne sevk
- ETA örneği?
- 14 gün sonra YBÜ'den yeniden CTF Göğüs hastalıkları'na yatış
- FM: Bilateral Akc tabanlarında raller, TA 100/60, ateş 38°C
- LAB: Hgb 11 gr/dL, WBC 6780 / mm<sup>3</sup> (%70 PNL), Plt 118000/mm<sup>3</sup>  
ESH 100/h, CRP X12 kat
- AKG: pH 7.50, pCO<sub>2</sub> 30, pO<sub>2</sub> 72, sO<sub>2</sub> %92, HCO<sub>3</sub> 25

**Kliniğinin 4. haftasında  
Kontrol Toraks BT→ Progresyon**



**Öyleyse immüdüşkün hastamızda;  
Fokal tutulumlu pnömoni → En olası etioloji ?**

- 1- TKP etkenleri (pnömokok / Klebciella / Legionella )**
- 2- TB pnömonisi**
- 3- Nocardia pnömonisi**
- 4- İPA**
- 5- Hepsi**



## **Bu hastada mikrobiyolojik tanı için; Uygun klinik örnek nedir?**

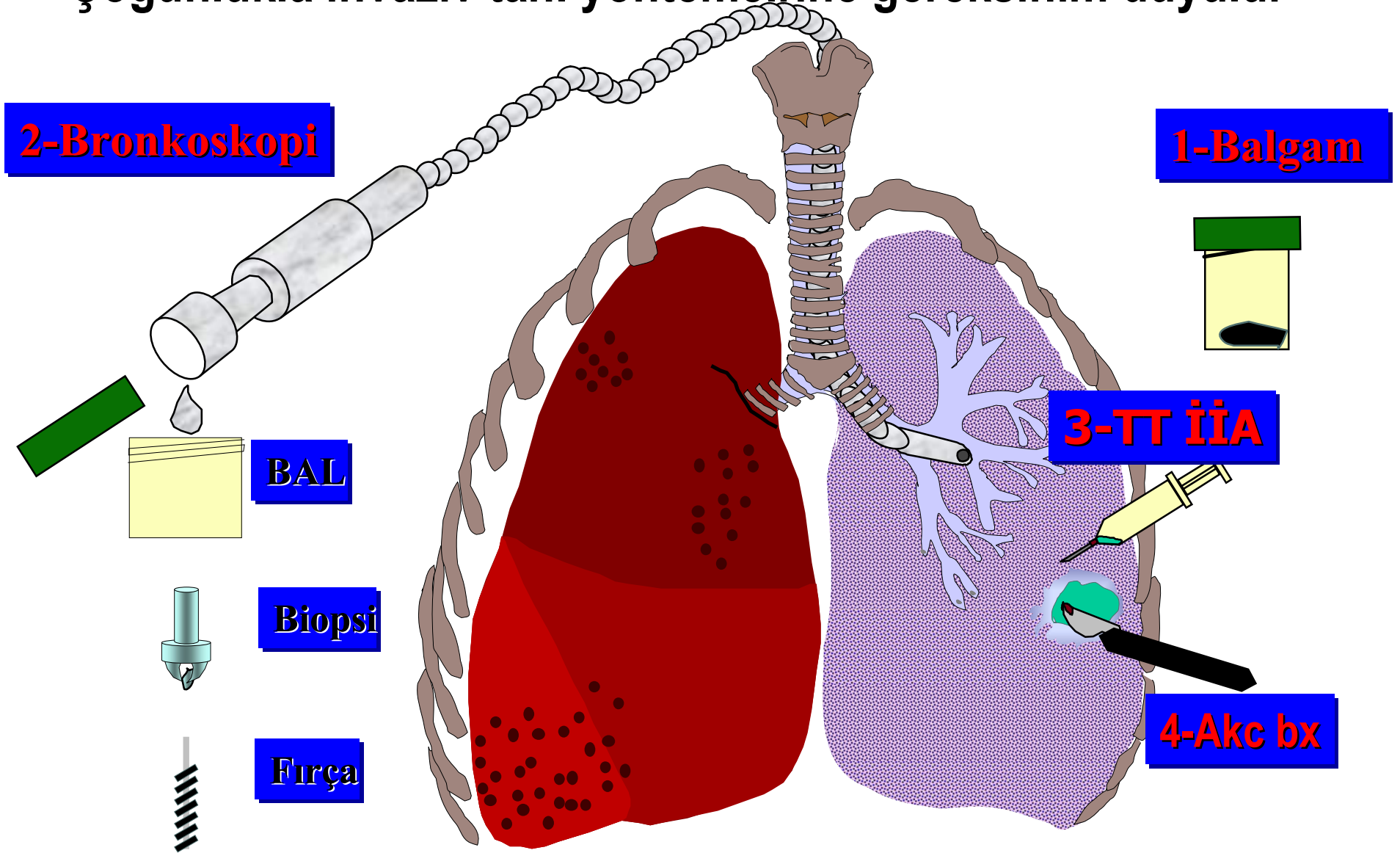
- **a) Balgam ve / veya BAL, b) Kan , c) İdrar**

**1- a**

**2- a + b**

**2- a + b + c**

# İmmüdüşkün hasta pnömonisinde uygun klinik örnek için; Çoğunlukla invaziv tanı yöntemlerine gereksinim duyulur



**Bu hastada laboratuvar uyarılmalı mı?**

**1- Evet**

**2- Hayır**

# Evet; Nedeni

- Laboratuvarda *Nocardia* izolasyonu güçtür; çünkü yavaş ve geç üreyen bir bakteridir
- *Nocardia* rutin aerobik kültürlerde (kanlı agar, çikolota agar) genellikle 48 saat-21 günde üremektedir
- Seçici besiyeri kullanımı izolasyon şansını arttırır:
  - Thayer-Martin agar (antibiyotik içeren)
  - Maya ekstresi agar → Buffered charcoal-yeast extract (BCYE) besiyeri (*Legionella* için)

# Nocardia türlerinin tanısı

- **Klasik yöntemler**

  - Mikroskopik inceleme (Gram ve modifiye EZN)

  - Koloni görünüşleri

  - Biyokimyasal yöntemler (API dahil)

- **Moleküler yöntemler**

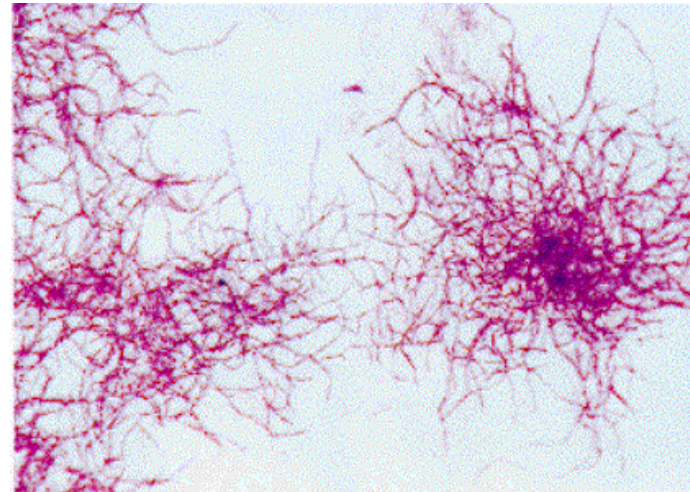
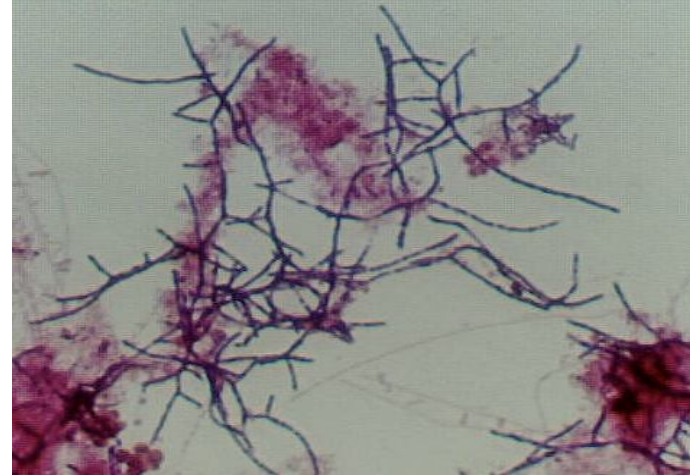
  - PCR

  - DNA probları

  - DNA dizilimi

# Hastanın klinik deęerlendirmesi

- Hastanın hergün  $>38^{\circ}\text{C}$  ateşinin olması
- Akut fazlarında düzelme olmaması
- Toraks BT'sindeki bulguların ilerlemesi nedeniyle
- Hastaya BAL yapılmasına karar verildi
- BAL örneğinin;
  - Gramında lökositler ve Gram (+)
  - dallanan çomaklar görüldü
  - Modifiye EZN görüntüsü
  - Aerob kültüründe üreme olmadı



# Olgumuzda bu verilere göre tanı: Akc nokardiyozu

İmmüdüşkün konak

+

Klinik + Radyoloji  
nokardiyozu  
düşündürücü

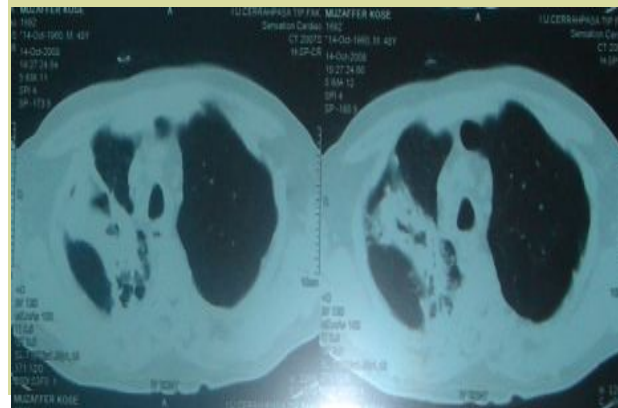
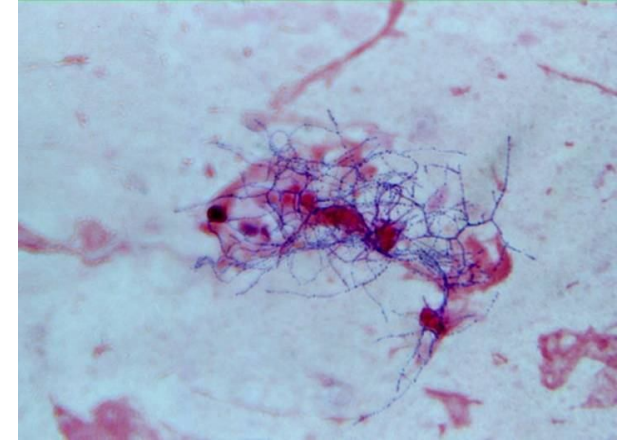
+

Mikrobiyolojik tanı:  
BAL Gramı

Ateş / öksürük

ve

BT'de opasite



## **Karbapenem tedavisinin 30. günü**

- **Tedavi→ Karbapenem + TMP/SMZ olarak düzenlendi**



**MSS tutulum kliniđi olmayan bu hastada  
kranial MR ektirilmeli mi?**

**1-Evet**

**2-Hayır**

# **Hastaya asemptomatik beyin absesi olasılığına karşı kranial MR çekildi**

- **Kranial MR→ Normal saptandı**

**Karbapenem + TMP/ SMZ tedavisinin 1. ayı**  
**Kontrol Toraks BT: Bulgularda tama yakın düzelme**  
**Tedavinin 45. günü hasta oral ardışık TMP (10mg/kg/gün) / SMZ ile taburcu edildi (6ay)**  
**KT'sine kalınan yerden devam edilmesi planlandı**



# **İmmüdüşkün hasta enfeksiyonlarında**

- **Klinisyenin nokardiyozu atlamamasının tek yolu bu hastalığı da aklına getirmesinden geçer**

# İmmüdüşkün hasta pnömonisi: Tanıda akc grafisi; 2 tip akc tutulumu

- **Fokal tutulum**

**1- Konsolidasyon (hava bronkogramlı veya bronkogramsız) veya**

**2- Nodüler lezyonlar olabilir**

**Klinik tablo akut ve konsolidasyon ise→ Bakterial pnömoni düşün**

**Subakut / kronik ve nodüler ise→ IPA, TB, **Nokar**, Kriptokokoz olabilir**

- **Diffüz interstisyel tutulum**

**CMV, PCP**

# Ülkemiz Üniversitelerinin çoğunda;

- **Nocardia cins düzeyinde bildirilmekte ve tür ayrımı yapılmamaktadır**
- **Eğer duyarlılık testi yapılıyorsa da disk difüzyonla yapılmaktadır**
- **Uygun klinik örnekte (balgam, BAL, abse, yara akıntısı, BOS)  
Gram boyama ve modifiye EZN  
Katı besiyeri kolonisinden Gram ve modifiye EZN boyaması  
ile tanı konulmakta ve Nocardia spp. diye rapor edilmektedir**

**Nocardia'da;  
Tür belirlemesi ve duyarlılık testi önemlidir ?**

**1-Önemlidir**

**2-Önemsizdir**

# Önemlidir; Nedeni

- Duyarlılık paternleri türe göre değişmektedir
- AB duyarlılık testi için CLSI sıvı mikrodilüsyon metodunu önermekte
- Bu tekniğe karşın antibiyotik MİK 'lerinin yorumlaması güç olabilmektedir
- Bu nedenle *Nocardia* izolatları kesin idantifikasyon ve duyarlılık testi için genellikle referans laboratuvarlarına gönderilir
  - 1-Mayo Medical Laboratories [www.mayomedicallaboratories.com](http://www.mayomedicallaboratories.com)
  - 2-The Mycobacteria/Nocardia Research Laboratory, The University of Texas Health Science Center; [www.uthct.edu](http://www.uthct.edu)
  - 3-The University of Pennsylvania Health System; [www.uphs.upenn.edu](http://www.uphs.upenn.edu)
  - 4-ARUP Laboratories, University of Utah; [www.aruplab.com/index.jsp](http://www.aruplab.com/index.jsp)



# **Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji AD**

## **Prof Dr Ramazan İnci**

- **Konvansiyonel yöntemlerle tür ayrımı yapıyorlar**
- **Moleküler yöntemler kullanmıyorlar**
- **Duyarlılık çalışmalarını disk difüzyonla yapıyorlar**

***Nocardia*'da;  
PCR tanı ve tür belirlemede önerilir mi ?**

**1-Evet**

**2-Hayır**

# **Evet; Nedeni**

- **PCR 16S rRNA geninin analizi ile nokardiyoz tanısında konvansiyonel metodlardan daha doğru ve çabuk sonuçlar vermektedir**
- **Buna karşın çoğu klinik laboratuvarlarda PCR yoktur**

# Nokardiyoz: Tanı



## **Sonuç olarak-1;**

- **Nokardiyozla ilgili literatürde olgu bildirileri ve olgu serileri gittikçe artmaktadır**
- **Ayrıca günlük hekimlikte nokardiyozlu hastalarla daha sık karşılaşıyoruz**
- **Bu artış;**
  - 1) İmmüdüşkün hasta sayısının artması ve**
  - 2) Nokardiyoz tanısını koymada kullanılan laboratuvar tekniklerinin ve moleküler metodların iyileştirilmesinin sonucu olabilir**

## **Sonuç olarak-2;**

### **Nokardiyoz tanısını koymak sorunludur ve güçtür**

### **Tanı koyma güçlüğü'nün nedenleri**

- Öncelikle klinisyen bu hastalığı düşünmelidir yani aklına getirmelidir
- Uygun klinik örnek için çoğunlukla invaziv tanı yöntemelerine gereksinim duyulur
- Laboratuvarda *Nocardia* izolasyonu güçtür; çünkü yavaş ve geç üreyen bir bakteridir
- *Nocardia* rutin aerobik kültürde genellikle 2-21 günde üremektedir
- Klinik izolatlarda tür belirlenmesi ve duyarlılık testi önemlidir; çünkü direnç paternleri türe göre değişmektedir
- PCR nokardiyoz tanısında konvansiyonel metodlardan daha doğru ve çabuk sonuçlar vermesine karşın çoğu klinik laboratuvarlarda yoktur
- *Nocardia* izolatları kesin idantifikasyon ve duyarlılık testi için genellikle referans laboratuvarlarına gönderilir

# Nokardiyoz

- **Tarihçe ve Epidemiyoloji**
- **Risk faktörleri**
- **Etiyoloji**
- **Klinik formları**
- **Tanı**
- **Tedavi**
- **Prognoz**

# Nokardiyoz: Tarihçe ve Epidemiyoloji

- İlk kez 1888'de sığır çıbanından veteriner Edmond Nocard tarafından izole edilmiş ve isimlendirilmiştir
- İlk insan olgusu 1890'da Epinger tarafından tanımlanmıştır
- Toprağın florasıdır
- İnhalasyonla solunum yolundan, bazen de deriden travmayla bulaşır
- İnsandan insana bulaşmaz
- Son 2 dekatta immüdüškün hasta popülasyonun artmasıyla artmıştır
- KS kullanımı nokardiyoz için bağımsız risk faktörüdür
- AIDS'lilerde CD4 <100 inince %0.3 oranında görülür



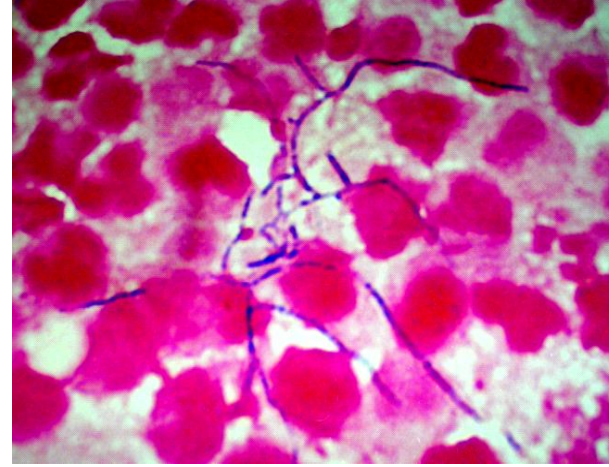
# Nokardiyoz: Risk faktörleri

- **Primer deri nokardiyozu** → Normal kontakta
- **Diğerleri** → İmmüdüşkünlerde

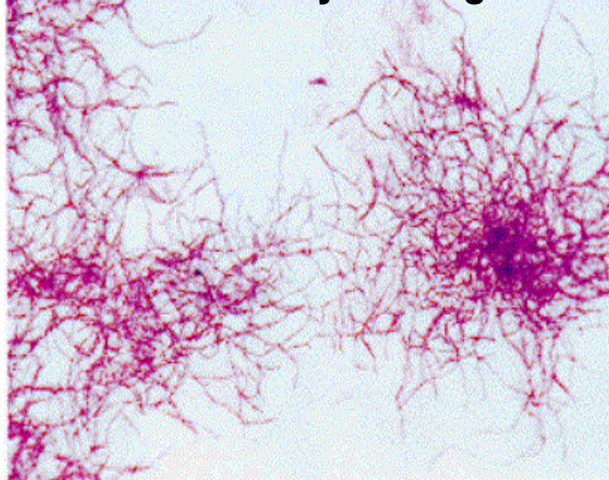
# Nokardiyoz: Mikrobiyoloji

- Actinomycetes ailesi; aerop ve anaerop'dur
- *Nocardiae* cinsi; aerop Actinomycetes ailesi içinde yer alır
- Zorunlu aerobik, Gram pozitif dallanan bakteri
- Kısmi ARB özelliği gösteren; modifiye EZN ile (%1 sülfirik asit) boyanabilen bakteri
- Katalaz (+)
  
- 2gün-3 haftada ürer
- *Nocardia* misetomalarında aktinomikozlardaki gibi 'sülfür granülleri' görülebilir

Nocardia: Gram görüntüsü



Nocardia: Modifiye EZN görüntüsü



**Nocardia kolonilerinin tipik görünümleri;  
Kuru, mumsu, buruşuk, tebeşir beyazı renginde 3-5  
günde belirginleşir**



# Nocardia: Sınıflama

- Standart laboratuvar teknikleri bu organizmaların ayırımında sınırlıdır
- Moleküler genetik yöntemlerle en az 50 tür tanımlanmıştır
- Bu türlerin ~%50'sinin insanda patojen olduğu gösterilmiştir
- En sık izole edilen insan türleri;
  - 1-*N. asteroides* kompleksi (invaziv hastalığın %90'ından sorumlu)
    - N. asteroides sensu stricto* (en sık sorumlu etken)
    - N. farcinica* (2. sırada sorumlu etken)
    - N. nova*
  - 2-*N. brasiliensis* → *Kutanöz hastalıktan sorumlu*
  - 3-*N. otitidiscaviarum*
  - 4-*N. transvalensis*

# Nokardiyoz: Klinik formları

- İzole deri nokardiyozu
- İzole Akc nokardiyoz (en sık klinik form);  
Tüm akc nokardiyozlu olguların ~%50'si disseminedir
- Dissemine nokardiyoz;  
Akc + MSS + diğerleri (deri, göz, böbrek, eklem, kemik, kalp)
- Nocardia sepsisi (bakteremi) enderdir

# Primer deri nokardiyozu ve misetoma

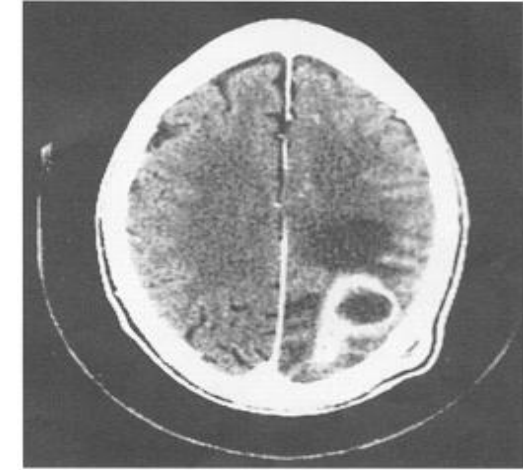
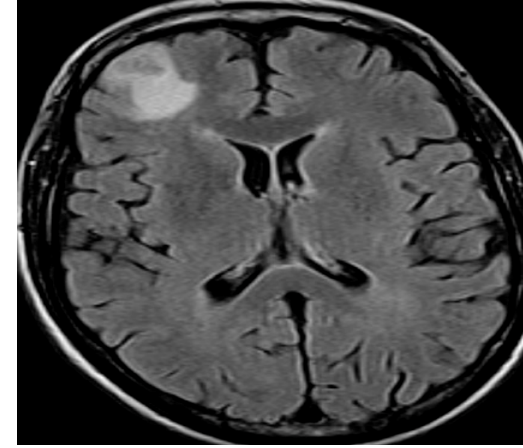
- **Deri nokardiyozu** → Sellülit ve abse olarak prezente olur  
Tropikal ve subtropikal bölgelerde normal konakta  
N. brasiliensis (%80)
- **Misetoma**
  - 1- Ömisetoma (FSM) (Küf mantarları)
    - Fusarium spp.
    - Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydi),
    - Madurella spp
  - 2- Aktinomisetoma (ASN) (bakteriler)
    - Actinomadurae spp.
    - Streptomyces somaliensis
    - Nocardia** spp.

# Akc nokardiyozu

- **Başvuru yakınmalar 1-3 hafta arasında değişir**
- **Akut, subakut, kronik pnömoni; abseleşebilir veya kavernleşebilir**
- **%25 olguda plörezi veya ampiyem görülebilir**
- **Öksürük belirgin, balgam da olabilir**
- **Klinięi TB'a benzeyebilir**
- **Alveolar tutulumdan interstisyel tutulumu kadar**
- **Nodüller, nekrozlaşan pnömoni (lober konsolidasyon), kavernler, tek veya çoklu abseler**

# MSS nokardiyozu

- Dissemine nokardiyozların ~%50'sinde görülür
- Nocardia beyni sever
- Tüm nokardiyozlarda MR çektilirmelidir
- Abse tek veya çokludur
- Menenjit enderdir





# **İmmüdüşkün hasta pnömonilerinde; Empirik tedavide ne zaman *Nocardia* kapsatılmalıdır?**

- **Fokal radyolojik paternli pnömoni + Solunum yetersizliđi varsa**

**Solunumsal FQ veya seftriakson+makrolit**

**+**

**TMP-SMZ**

**+**

**Anti-fungal tedavi**

**+**

**Anti-TB tedavi**

# Nokardiyoz: Tedavi

## Duyarlılık sonuçları çıkana kadar empirik tedavide

- **Başlangıç tedavisi (Kurtarma tedavisi) (3'lü kombinasyon / 2 ay);**  
    **TMP/SMZ + amikasin + beta-laktam (karbapenem veya seftriakson)**  
    **Amikasin + beta-laktam→ Sinerjistik etki**
- **MSS nokardiozu; başlangıç tedavisi / 2 ay**  
    **TMP/SMZ + seftriakson veya karbapenem**
- **İdame tedavisi; oral (2. aydan sonra monoterapi yeterli)**
- **Tedavi süresi: MSS dışı→ 6 ay ve MSS→ 12 ay**
- **Klinik iyileşme ; 3-10 gün**
- **Serebral abselerde; cerrahi girişim**
- **Linezolid; etkili, fakat deneyim az ve pahalı**

# Nokardiyoz: Prognoz

- **Primer deri nokardiyozu dışındakiler doğal seyirlerine bırakılırsa mortalite; %100**
- **Tedavi ile iyileşme oranları (Kür)**
  - Primer deri nokardiyozu: %100**
  - Akc nokardiyozu: % 90**
  - Dissemine nokardiyozu (MSS dışı): % 60**
  - MSS nokardiyozu: % 30**

# **Nokardiyoz: Prognoz ve Nüks**

- **Tanıda gecikme,**
- **Hastalığın yaygınlığı ve**
- **İmmüdüşkünüğün ağırlığı**  
**mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleridir**
  
- **Nüks ise; tedavi bitiminden sonraki ilk yıl içinde olmaktadır**



**Sabrınız için teşekkürler**

