

# Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar: patogenezi ve risk faktörleri, tanı, tedavi, immün yanıt

## Nontuberculous mycobacterial infections: pathogenesis and risk factors, diagnosis, treatment, immune response

Gönül ASLAN<sup>1</sup> (ID), Leyla ERSOY<sup>1</sup> (ID)

### ÖZET

Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM)'ler aquafilik ve jeofilik çevre organizmalarıdır. Genellikle bağışıklığı baskılanmış hastaları etkileyen, klinik vakalarının çoğunu pulmoner enfeksiyonların oluşturduğu, 150'den fazla türü içermektedir. Bunlar arasında en sık izole edilen ve klinik olarak anlamlı bulunan türler *Mycobacterium avium* kompleks (MAK), *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium xenopi* ve *Mycobacterium marinum*'dur. Pulmoner enfeksiyonların insidansı ve prevalansı dünya çapında artmaktadır. Pulmoner TDM hastalığı genellikle kronik akciğer hastalığı olan yaşlı nüfusu etkilerken aynı zamanda genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetlerde hastalığın kazanılmasında rol oynamaktadır. Pulmoner TDM hastalığı tanısı konulabilmesi için hastaların klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik tanı kriterlerinin tamamını karşılaması gerekmektedir. Moleküler yöntemlerdeki ilerlemeler, yeni türlerin tespitine ve TDM'nin tür ve alt tür düzeyinde tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Tanı ve tedavisi oldukça güç olan bu mikroorganizmalar yüksek nüks oranlarına sahiptir. TDM'ye çevresel

### ABSTRACT

Nontuberculous Mycobacteria (NTM) are aquatic and geophilic environmental organisms that typically affect immunocompromised patients, with the majority of clinical cases being pulmonary infections caused by more than 150 species. The most commonly isolated and clinically significant species among them are *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium xenopi*, and *Mycobacterium marinum*. The incidence and prevalence of pulmonary infections have increased worldwide. Pulmonary NTM disease typically affects the elderly population with chronic lung disease, but genetic predisposition and environmental exposures also play a role in acquiring the disease. Patients must meet all clinical, microbiological and radiological diagnostic criteria for a diagnosis of pulmonary NTM disease. Advances in molecular methods have enabled the detection of new species and the identification of NTM at the species and subspecies level. These microorganisms, which are difficult to diagnose and treat, have high recurrence rates. Although exposure

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN

Mersin Üni. Tıp Fak., Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Çiftlikköy Kampüsü Yenişehir/Mersin - Türkiye

E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.04.2023

Kabul Tarihi / Accepted : 11.08.2023

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2024.40336

Aslan G, Ersoy L. Tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar: patogenezi ve risk faktörleri, tanı, tedavi, immün yanıt  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2024; 81(1): 103 - 118

maruziyet kaçınılmaz olmasına rağmen, enfeksiyon hastalığının nadir olmasının en önemli nedeni konak immün yanıtıdır. TDM enfeksiyonlarında patogeneze ve konak immün yanıtını aydınlatmaya yönelik araştırmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Günümüzde bir halk sağlığı sorununa dönüşmeye başlayan TDM ilişkili hastalıklar bitmeyen pandemi olarak nitelendirilen tüberkülozun gölgesinde kalmıő ve yeterli ilgiyi görememiştir. Bu derlemedeki amacımız; TDM'lerin epidemiyolojisi, tanı kriterleri, mikrobiyolojik tanı yöntemleri, TDM enfeksiyonlarının tedavisi ve özellikle konağın doğal bağışıklık yanıtına genel bir bakıő sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz dışı mikobakteriler, enfeksiyon, patogeneze, virölans, risk faktörleri, tanı, tedavi, immünite

to NTM is inevitable, the rarity of the infection is mainly due to the host immune response. Research on the pathogenesis and host immune response in NTM infections has gained momentum in recent years. NTM associated diseases, which are becoming a public health problem today, have been overshadowed by tuberculosis, which is considered an ongoing pandemic, and have not received sufficient attention. The aim of this review is to provide an overview of the epidemiology, diagnostic criteria, microbiological diagnostic methods, treatment of NTM infections, and particularly a general view of the host's natural immune response to NTM.

**Key Words:** Nontuberculous mycobacteria, infection, pathogenesis, virulence, risk factors, diagnosis, treatment, immunity

## GİRİŐ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), sıklıkla içme ve doğal su kaynaklarından, sıhhi tesisat sistemlerinden ve topraktan izole edilen aquafilik ve jeofilik çevre organizmalarıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar TDM enfeksiyonunun bir halk sağlığı sorunu haline geldiğine dikkat çekmektedir (1).

TDM'ler Runyon sınıflandırmasına göre üreme hızı, koloni morfolojisi ve pigmentasyon temelinde dört gruba ayrılmıştır. Grup I, II ve III, kültürde yavaş üreyen (fotokromojen, nonfotokromojen, skotokromojen), Grup IV, rutin bakteriyolojik ortamlarda yedi günden daha kısa sürede (hızlı) üreyen organizmalardır (2). DNA dizi analizi gibi günümüz teknolojisiyle ise 150'den fazla TDM tür ve alt türü tanımlanmıştır (3-5), bunlar arasında en sık izole edilen ve klinik olarak anlamlı bulunan türler *Mycobacterium avium* kompleks (MAK), *M. abscessus*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*,

*M. malmoense*, *M. xenopi* ve *M. marinum*'dur (2, 5).

TDM'lerin keőfi 19.yy'a dayanmakla beraber insanlarda hastalık yapabildiği 1950'li yıllara gelindiğinde fark edilmiştir (7). TDM kaynaklı hastalıklar dört farklı klinik sendromda tanımlanmıştır; i) kronik pulmoner hastalık (klinik olarak en sık karşılaşılan formu) (7), ii) deri/yumuőak doku/kemik hastalığı, iii) lenfadenit, iv) disemine (esas olarak HIV-insan immün yetmezlik virüsü- pozitif hastalarda) hastalık (3, 4). Pulmoner enfeksiyonlarda en sık izole edilen etken yavaş üreyen MAK ve *M. kansasii*, hızlı üreyen *M. abscessus* kompleks'dir (7). MAK pulmoner enfeksiyonların yanı sıra lenfadenopati ve özellikle AIDS hastalarında disemine hastalığa neden olmaktadır. *M. fortuitum* ve *M. chelonae* gibi hızlı üreyen TDM'ler kronik abselerde izole edilirken, *M. fortuitum* ve *M. kansasii* ile enfekte olmuş kişide *M. tuberculosis*'in sebep olduğu tüberküloz hastalığına benzer bir tablo ortaya çıkabilmektedir (2).

### TDM'nin Epidemiyoloji ve Ekolojisi

TDM enfeksiyonları birçok ülkede bulaşıcı hastalık olarak kabul edilmediği için bildirim zorunluluğu bulunmamaktadır. Bundan dolayı hastalık yükü, prevalansı, risk faktörlerine ait veriler konu ile ilgili yapılan çalışmalarla sınırlı kalmaktadır (8).

Son epidemiyolojik çalışmalar, TDM hastalarının %90'ından fazlasında pulmoner enfeksiyon insidansında artış olduğunu göstermektedir (3, 4, 9). Pulmoner TDM enfeksiyonu, yaşam kalitesinin önemli ölçüde bozulmasına, morbidite ve mortalite artışına ve tanı/ tedavide yüksek tıbbi maliyetlere neden olmaktadır. Vakalarının insidans ve prevalansındaki artış, konağın doğasına, patojene ve patojen-konak-çevre etkileşimi gibi çok faktörlü değişkenlere bağlıdır (6). Bakterinin virülansını artıran mutasyonlar, çevresel ve iklimsel değişiklikler, immünkompromise-yaşlı nüfusun artışıyla konak immünitesinde değişiklikler, diğer pulmoner hastalıkların insidansında artış, yüksek gelirli ülkelerde azalan tüberküloz (TB) yükü, dolayısıyla TDM enfeksiyonuna karşı bağışıklığın düşmesi, tanı yöntemlerinin gelişmesi (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi-BT, laboratuvar testleri) ve sağlık çalışanlarında TDM ilişkili hastalıklara yönelik farkındalık oluşması gibi pek çok faktör insidans ve prevalans artışıyla ilişkili bulunmuştur (10).

TDM'ler insanlar için *M. tuberculosis*'ten daha az yaygın patojenlerdir. Fakat, küresel olarak bağışıklığı baskılanmış hasta popülasyonu için 100.000 nüfus başına tahmini 4,1-14,1 vaka ile yeni ortaya çıkan bir tehdit durumundadır (11). Başlangıçta, predispozan akciğer (AC) rahatsızlıkları olan kişilerde hastalık yapabilen, sınırlı virülansa sahip basit saprofitler olarak kabul edilmişlerdir. Fakat 1990'ların başlarında MAK türleri HIV'li hastalarda majör fırsatçı enfeksiyonların etiyolojik ajanı olarak ortaya çıkmıştır. Yanı sıra *M. abscessus* ve diğer TDM enfeksiyonlarının yaşlı hastalarda artış göstermesi, TDM'lerin tahmin edilenden daha geniş bir konak yelpazesini etkilediğini ortaya koymuştur (12).

TDM türlerinin dağılımı coğrafik ve iklimsel değişiklikler beraberinde, popülasyon yoğunluğu

gibi faktörlere bağlı olarak bölgeye/ülkeye göre değişmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri ve Güneydoğu Asya'da TDM hastalarının pulmoner örneklerinden izole edilen en yaygın patojenik türlerin başında MAK ve *M. abscessus* kompleksi gelmektedir (3). Altı kıtadan verilerin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmada ise 91 farklı TDM türü izole edilmiş, çoğu ülkede MAK baskın tür bulunmuş, bunu *M. gordonae* ve *M. xenopi* izlemiştir. Çalışmada, *M. xenopi* ve *M. malmoense* Doğu Asya'da oldukça nadir iken ağırlıklı olarak Avrupa'da yaygın olarak görülmüştür (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise MAK, *M. fortuitum*, *M. abscessus* ve *M. chelonae* hakim türler olarak tespit edilmiş, *M. szulgai*/*M. intermedium*, *M. kansasii*, *M. simiae* daha az olarak izole edilmiştir (14).

Düşük ve yüksek çevre sıcaklıklarına dayanabilen bu organizmalar, standart bakteri kültür ortamlarında kolayca üreyemezler, antibiyotik ve klor gibi dezenfektanlara ise oldukça dirençlidirler. Bu özellikleri göz önüne alındığında, TDM'ler her yerde bulunabilen ve kolayca gözden kaçan, tanısı ve tedavisi zor enfeksiyonlara neden olmaktadır. Havadan, topraktan, tozdan, bitkilerden, doğal ve içme suyu kaynaklarından, biyofilmlerden, vahşi hayvanlardan, süt ve gıda ürünlerinden izole edilmişlerdir. Çeşitli TDM türlerinin çevresel nişleri Tablo 1'de verilmiştir (13, 18).

### TDM'lerin Bulaş Yolları

TDM bulaşı genellikle çevresel örneklerin inhalasyonu, ağız yoluyla alınması ve travmatize cilde teması yoluyla olmaktadır (15). İçme suyu, musluklar, boru hatları, su depoları ve bahçe toprağından izole edilmiş olan TDM'lerin, hasta örneklerinden elde edilen TDM izolatlarıyla aynı genotipe sahip olduğu gösterilmiştir, dolayısıyla insanların günlük aktiviteleri sırasında bu mikroorganizmalara maruziyeti olasıdır (6). Hücre duvarında bulunan lipid açısından zengin dış zar hem biyofilm oluşumunu hem de hidrofobik yapısı gereği aerosol oluşumunu kolaylaştırmakta ve inhalasyon yoluyla pulmoner enfeksiyonlara yol

açmaktadır (5, 6). MAK'ın içme suyu sistemlerinin uç noktalarından ve duő başlıklarından alınan aerosol örneklerinden, *M. avium*, *M. kansasii*, *M. lentiflavum* ve *M. abscessus*'un duő başlığı biyofilmlerinden izole edildiği bildirilmiştir (3). Çocuklarda görülen servikal TDM lenfadenitleri ve HIV ile enfekte hastaların çoğunda gastrointestinal *M. avium* kolonizasyonu oral bulaş ile başlamaktadır (16). Normal konakçılarda deri ve yumuŐak doku enfeksiyonları cerrahi kontaminasyon, travma ve benzeri durumların neden olduğu iyatrojenik veya kazara inokülasyon yoluyla oluşmaktadır (5).

Hastane su dağıtım sistemleri TDM'ler için rezervuar görevi görmekte ve hastane malzemelerini kontamine ederek nozokomiyal salgınlara ve yalancı

salgınlara neden olmaktadır (17). Son zamanlarda, açık kalp cerrahisi sırasında kullanılan cihazlardan *M. chimaera*'ya bağlı birkaç salgın bildirilmiştir (18, 19). Bu salgınlarla mücadele amacıyla kaynağın en kısa sürede belirlenmesi, izolatların tanımlanması, tiplendirilmesi, olası bulaş kaynaklarının gözden geçirilmesi, su sistemleri ve tıbbi cihazlara etkili sterilizasyon veya dezenfeksiyonun uygulanması gerekmektedir (20).

Yakın zamana kadar TDM'lerin insandan insana bulaşının mümkün olmadığına inanılıyorken, tüm genom dizileme ile kistik fibroz (KF) hastalarında *M. abscessus* kompleksin insandan insana bulaştığına dair ilk genetik kanıt sağlanmıştır (21).

Tablo 1. TDM'lerin çevresel nişleri (12)

Kaynak tipi	Kaynak	Yaygın TDM
Doğal su kaynakları	Akarsu, ırmak, göl, deniz suyu	MAK, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. marinum</i>
İnsan yapımı su kaynakları	İçme suyu boru hattı, jakuzi, havuz, sıcak soğuk su tankı, su tesisatı, musluk, buz makinası, hastane su sistemleri	MAK, <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. szulđai</i>
Aerosoller	Duő, jakuzi, hastane sıcak-soğuk su sistemleri	MAK, <i>M. kansasii</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Diğer	Bahçe toprağı, ev içi tozlar	MAK, <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. kansasii</i> ,

### TDM Enfeksiyonunda Tanı Kriterleri

TDM'lerin solunum yolu örneklerinden izolasyonu, pulmoner hastalığı, kolonizasyonu veya hastalığa dönüşmeyen geçici enfeksiyonu yansıtabileceği için tanı koymada zorluklar yaŐanabilmektedir (9). Özellikle tek bir solunum yolu örneğinden TDM izolasyonu, çevresel kontaminasyon sayılmakta ve genellikle klinik olarak önemsiz kabul edilmektedir (4). Tek bir balgam örneğinde MAK pozitif olan hastaların yalnızca %35-%42'si klinik olarak anlamlı bulunmuştur (3, 9).

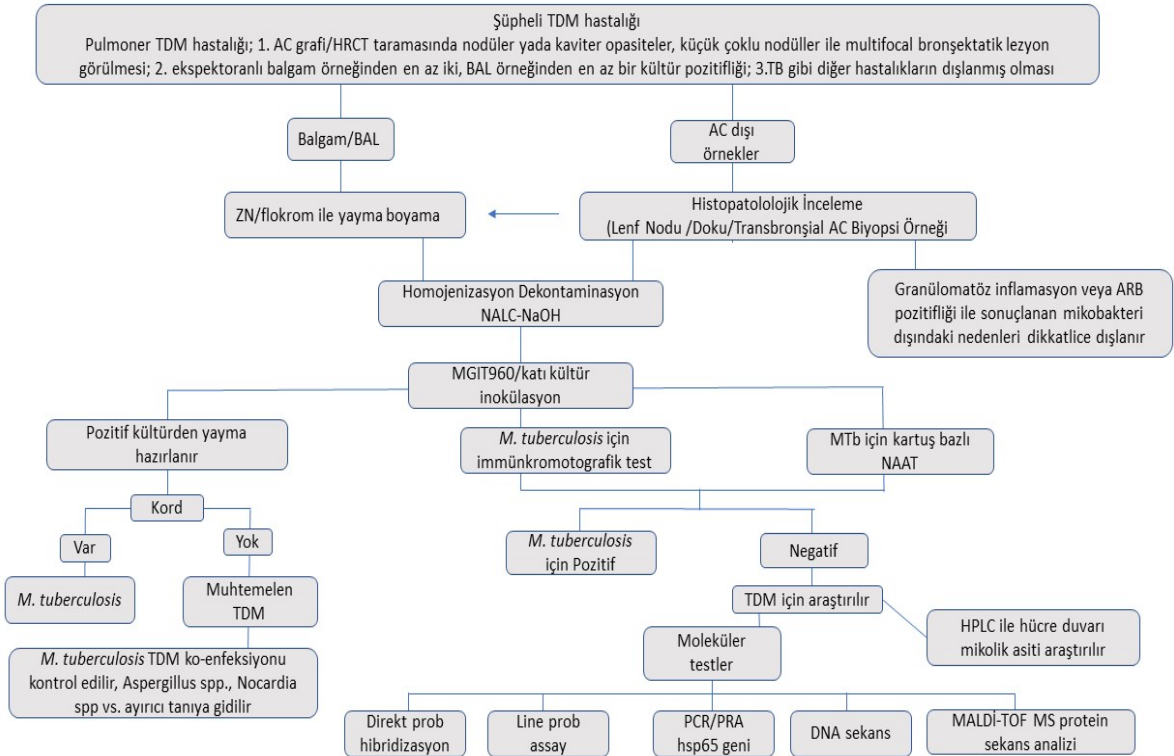
Kronik öksürük, balgam, hemoptizi, yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar pulmoner TDM enfeksiyonu olabileceği gibi altta yatan başka pulmoner hastalıkların göstergesi de olabilir (7). Tanının standardize edilmesi amacıyla uluslararası dernekler/kuruluŐlar tarafından [American Toracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ve Infectious Diseases Society of America (IDSA)] rehberler hazırlamıştır. Bu rehberlere göre TDM kaynaklı bir hastalıktan söz

edebilmek için hastanın mikrobiyolojik, radyolojik, histolojik ve klinik bulgularının korelasyon içinde olması ve bir takım tanı kriterlerini karşılaması gerekmektedir (22).

Klinik ve radyolojik açıdan, pulmoner enfeksiyon tanısı; AC grafisinde nodüler/kaviter opasiteler veya yüksek çözünürlüklü BT’de küçük nodüller, multifokal bronşektazi saptanması, TB ve mantar enfeksiyonları gibi diğer hastalıkların dışlanmış olması gerekmektedir (23). Mikrobiyolojik olarak, en az iki ekspektorasyonlu balgam örneğinden veya bir bronşiyal yıkama / lavajdan aynı TDM türüne ait pozitif kültür veya transbronşiyal / AC doku biyopsi örneklerinde histopatolojik değişiklikler (granümatöz inflamasyon) tespit edilmesi gerekmektedir. Klinik ve radyolojik kriterleri karşılayan bireylerin balgamından izole edilen TDM’nin önemi pozitif kültürlerin sayısı

ve izole edilen türlere göre yorumlanmalıdır (22). Mikrobiyolojik ve moleküler yöntemlerle (Şekil 1, Tablo 2) hızlı bir şekilde tür düzeyinde tanımlama ve duyarlılık testlerinin yapılması, morbiditeyi, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini düşürecektir (2, 3, 7, 9).

Solunum yolu örneklerinden TDM izole edilen hastaların %25-60’ının pulmoner TDM enfeksiyon kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (23). Bu örneklerden MAK, *M. abscessus* kompleks, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi* ve *M. szulgai*’nin izolasyonu, nispeten gerçek pulmoner TDM enfeksiyonu olasılığını gösterirken, *M. gordonae*, *M. terrae* gibi patojenitesi düşük türler ve *M. fortuitum* kompleks, hastalığın etiyolojik ajanlarından ziyade genellikle kontaminant olarak değerlendirilmektedir (16).



Şekil 1. Pulmoner TDM enfeksiyonu tanı algoritması

Tablo 2. Pulmoner TDM hastalığının tansında kullanılan mikrobiyolojik ve moleküler yöntemler (25)

Yöntem	Fayda	Yorumlar
Aside dirençli yayma (Kinyoun veya rodamin-auramin)	Örnekte mikobakterilerin hızlı tespiti Pozitif testin organizmaların kontaminant olma olasılığını azalttığını düşündürür	Pulmoner TDM hastalığı, özellikle nodüler bronşektatik tip için zayıf duyarlılık Mikobakteriyel türleri ayırt edemiyor (morfoloji güvenilir değil)
Mikobakteriyel kültür	Sonraki tanımlama ve olası duyarlılık testi için bir izolat elde edilir	Katı ve sıvı ortam sistemleri tamamlayıcıdır Belirli dekontaminasyon prosedürleri (örn. %5 oksalik asit) belirli popülasyonlarda (örn. kistik fibroz hastaları) faydalı olabilir
Line prob assay (örn. GenoTypeMycobacteria Direct)	Balgam örneklerinde organizmaların doğrudan tanımlanması ( <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. malmoense</i> )	Zayıf duyarlılık (~%60). Hızlı üreyen mikobakteriler için kullanışlı değil
Gen dizilimi (örn. 16S, hsp, rpo B, 16S-23S ITS)	Kültürde üreyen organizmaların tür düzeyinde tanımlanması	Bazı organizmalar, özellikle de hızlı üreyen mikobakteriler için tek bir gen kullanılarak tür düzeyine kadar ayırım yapılamaz Çoklu gen dizilimi türleri ayırt edebilir, ancak nispeten maliyetlidir
MALDI-TOF	Kültürde üreyen organizmaların tür düzeyinde tanımlanması	Tür tanımlaması veri tabanı kalitesine bağlıdır; halka açık veri tabanları genellikle eksiktir

### Tedavi

Mevcut ilaçlarla başarılı bir tedaviden sonra bile nüks ve reenfeksiyon oranları oldukça yüksektir. Bu nedenle, TDM kaynaklı hastalığı uygun şekilde önlemek ve tedavi etmek için enfeksiyonunun kaynağı ve epidemiyolojisi anlaşılmalıdır (6).

Pulmoner TDM enfeksiyonu tedavisinin planlanmasında enfekte konağın yaşı, eşlik eden tıbbi durumlar ve hastalık tipi dikkate alınmalı, hasta için uzun süreli çoklu antibiyotik kullanımının potansiyel riskleri ve faydaları analiz edilerek tedavi planlanmalıdır (23). Kronik pulmoner TDM enfeksiyonunun bir tipi olan fibrokaviter hastalık, yüksek ölüm oranı riski taşıdığı için acil tedavi gerektirir. Nodüler bronşektatik hastalık ise genellikle yavaş seyirlidir ve acil tedavi önerilmeyebilir. (23).

Pulmoner TDM enfeksiyonunun tedavisi, çoklu ilaçların uzun süreli (12-18 ay) kullanımını gerektiren maliyetli (MAK enfeksiyonu için kişi başı 14.730 USD ve *M. abscessus* kompleks enfeksiyonu için 47.240 USD)

bir süreçtir (24). Antibiyotik tedavisinin başarıyla tamamlanmasından sonra bile, özellikle nodüler bronşektatik pulmoner MAK enfeksiyonunda (%30-50) ve *M. abscessus* kompleks enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı ve nüks oranı yüksek görülmektedir. Birçok hastada tedaviye rağmen kronik enfeksiyon geliştiği görülmektedir (24). Pulmoner TDM enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etiyolojik ajanlar ve tedavisinde kullanılan antibiyotikler Tablo 3'de verilmiştir (23).

### Pulmoner TDM Enfeksiyon Patogenezi ve Bilinen Risk Faktörleri

TDM'ler, düşük-orta derecede patojeniteye sahiptir ve konağa ait risk faktörleri, TDM enfeksiyonlarına karşı savunma yetersizliğinde önemli rol oynar. Bununla birlikte, TDM enfeksiyonu insidansının hızla artması ve sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde TB'yi geride bırakması, bazı bireylerin neden TDM enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları konusunu anlamamızı sağlamaktadır (25).

Tablo 3. Pulmoner TDM hastalığının antibiyotik tedavisi (25)

Türler	Önerilen antibiyotikler	Alternatif antibiyotikler
<i>M. avium</i> kompleks	Kaviter olmayan nodüler bronşektatik form: Klaritromisin 1000 mg veya azitromisin 500 mg* artı Ethambutol 25 mg/kg* artı Rifampisin 600 mg* Fibrokaviter form veya kaviter nodüler bronşektatik form: Klaritromisin 1000 mg veya azitromisin 250 mg günlük artı Ethambutol 15 mg/kg günlük artı Rifampisin 450-600 mg günlük ve/veya streptomisin 10-15 mg/kg IM * veya amikasin 10-15 mg/kg IV*	Klofazimin, Moksifloksasin, Linezolid İnhaleamikasin
<i>M. abscessus</i> kompleks	Amikasin 10-15 mg/kg IV günlük artı Cefoxitin 12 g IV'e kadar veya imipenem 1000-2000 mg IV günlük artı Klaritromisin 1000 mg veya azitromisin 250 mg günlük	Clofazimin, Linezolid, Bedaquiline, Tigecycline, İnhaleamikasin
<i>M. kansasii</i>	İsoniazid 5 mg/kg günde en fazla 300 mg artı Rifampisin 10 mg/kg günlük en fazla 600 mg artı Ethambutol 15 mg/kg günlük veya Klaritromisin 1000 mg veya azitromisin 250 mg günlük Rifampisin 10 mg/kg günlük en fazla 600 mg günlük artı Ethambutol 15 mg/kg günlük	

\*Haftada üç kez; IM, kas içi; IV, intravenöz.

Hastalığın fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, bakteriye ait faktörlerin yanı sıra konağın bağışıklığı ve sahip olduğu solunum yolu problemlerinin hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli olduğu düşünülmektedir (26). TDM enfeksiyonlarının ardındaki patogenezi açıklayan üç önemli gözlem vardır. Birincisi, HIV'li hastalarda, TDM enfeksiyonu tipik olarak yalnızca CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayısı 50/L'nin altına düştüğünde artmaktadır, bu da mikobakteriyel direnç için spesifik T-hücre yanıtının gerekli olduğunu göstermektedir. İkincisi, HIV olmayan hasta grubunda, IFN- $\gamma$  ve interlökin (IL)-12 sentez ve yanıt yollarındaki spesifik mutasyonların varlığıdır. Üçüncüsü, nodüler pulmoner TDM enfeksiyonları ile özellikle vücut kitle indeksi ve yağ dokusu azalmış zayıf, uzun boylu post-menapoz dönemindeki belirli vücut tipine (örn. pektus ekskavatum, skolyoz, mitral kapak prolapsusu) sahip kadınlar arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (2).

Pulmoner TDM enfeksiyonu çoğunlukla edinsel veya konjenital yapısal AC hasarı oluşturan amfizem, bronşektazi veya KOAH gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. KOAH hastalarında TDM'ye yatkınlığın arttığını gösteren bir çalışmada %22 TDM kültür pozitifliği bildirilmiştir (25, 27). Buna karşılık, AC dışı ve disemine enfeksiyonlar hemen hemen her zaman bağışıklığı baskılanmış kişilerde ortaya çıkmakta ve tıpkı pulmoner TDM enfeksiyonu gibi edinilmiş veya genetik temelli olabilmektedir (25).

Yakın zamanda yapılan bir tam ekzom dizileme çalışması, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, pulmoner TDM hastalarında bağışıklık fonksiyonunu, siliyer fonksiyonu, bağ dokusunu ve KF transmembran iletkenlik regülatörünü kontrol eden genlerdeki mutasyon prevalansının arttığını ortaya koymuştur (TDM hastalarının %36-50) (28). Ayrıca primer siliyer diskinezi, alfa-1-antitripsin eksikliği, Williams-Campbell sendromu, Mounier Kuhn sendromu,

Sjögren sendromu, pulmoner alveoler proteinoz ve yaygın değişken immün yetmezlik de konağın TDM'ye yatkınlığını artıran genetik bozukluklar arasındadır (3, 5).

Şiddetli immün yetmezliğe neden olan ve disemine TDM hastalığına duyarlılığı artıran edinilmiş bozukluklar arasında; tedavi edilmemiş AIDS, anti-interferon gama (IFN- $\gamma$ ) otoantikoların varlığı, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler, organ transplantasyonu sonrası kullanılan immünoşüpresifler, TNF- $\alpha$  (tümör nekroz faktörü- $\alpha$ ) blokerleri veya inflamatuvar durumları iyileőtirmek için diğer yeni biyolojik ajanların ve kortikosteroidlerin kullanımı, hematopoietik kök hücre naklini takiben primer ve sekonder immün yetmezlik geliŐimi, greft versus host hastalığı ve diabetes mellitus gibi önemli predispozan faktörler bulunmaktadır (3, 5, 29).

Kore'de 2020'de yayınlanan raporda; 65 yaŐ üzeri, erkek cinsiyet, düşük vücut kitle indeksi, kronik pulmoner aspergilloz, pulmoner veya ekstrapulmoner malignite, kronik kalp veya karaciğer hastalığı ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızının mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *M. abscessus* ve *M. intracellulare*'nin *M. avium*'dan daha yüksek ölüm oranlarına neden olduğu tespit edilmiştir (30).

## İMMÜNİTE

TDM'lere çevresel maruziyet neredeyse kaçınılmazdır buna rağmen pulmoner enfeksiyon nispeten nadirdir. Bu da normal konakçı savunma mekanizmalarının enfeksiyonu önlemek için yeterli olduğunu ve pulmoner TDM enfeksiyonu gelişen hastaların muhtemelen spesifik duyarlılığa sahip olduğunu düşündürmektedir (5, 16).

## Konakçı İmmün Yanıtını İndükleyen TDM Virülans Faktörleri

Mikobakteriler, hücre zarını koruyan ince bir peptidoglikan tabakası, mikolik asitler olarak adlandırılan yoğun uzun zincirli beta-hidroksi yağ asitleri, arabino galaktan ve açıl lipid tabakasına

sahip karmaŐık bir hücre duvarı ile çevrilidir (25, 31). Mikobakterilerin virülans faktörleri arasında Őüphesiz en iyi bilineni mumsu yapıya sahip olan bu hücre duvarıdır (5). Bu yapı antibiyotiklere ve konakçı bağışıklık savunmalarına karşı koruma sağlamasının (konağın IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretimini inhibe ederek) yanı sıra dış ortam Őartlarına dayanıklılık sağlamaktadır. Bir çalışmada, *M. avium* lipidleri ile makrofajların inkübasyonu sonucunda, makrofajlar tarafından immünoşüpresif prostaglandin E2 üretiminin stimüle edildiği ayrıca TDM'nin hücre içinde sağ kaldığı ve üreyebildiği saptanmıŐtır. Bu bulgular, TDM lipidlerinin immünoşüpresif etkisini göstermektedir (5).

TDM hücre duvarının kompleks yapısını oluşturan lipidler, makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan ekstraselüler patojen tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınan patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP)'lerdir. Mikobakterilerdeki en önemli PAMP'lar, lipomannan (LM), lipoarabinomannan (LAM), mannosilatlı LAM (ManLAM), trehaloz dimikolat ve fosfatidil inositol mannosit (PIM)'dir (31). TDM hücre duvarının en dış kısmında bulunan *M. tuberculosis* ve *M. leprae*'da bulunmayan önemli bir PAMP ise glikopeptidolipid (GPL)'dir (5, 32).

## Glikopeptidolipidler (GPL)

GPL'nin tüm yüzey lipidleri arasındaki oranı TDM'nin serovarına ve türüne bağlı olarak değişmektedir (5). TDM'ler flagella, pili veya fimbria içermemelerine rağmen GPL'leri sayesinde, kültür ortamının yüzeyinde kayma hareketi yapabilir, biyofilm oluŐturabilir. Bu sayede TDM'lerin solunum yolu mukozasında daha iyi kolonize olabildiği düşünülmektedir (1, 5).

GPL'nin iki ana sınıfı vardır: ilki, birçok TDM, özellikle *M. abscessus*'da bulunan apolar, nonspesifik GPL (nsGPL)'dir. Diğeri *M. avium*'da bulunan polar, potansiyel serodiagnostik belirteç olarak yeterli antijeniteye sahip, serovara özğü GPL (ssGPL)'dir (1, 25). İn vivo biyolojik aktiviteleri tam olarak anlaŐılamamıŐ yaklaşık 31 farklı ssGPL tanımlanmıştır (5).



*M. abscessus*'un GPL'ye sahip varyantları S tipi, GPL'yi, *gpl* lokusunda oluşan tek nükleotid polimorfizmleri sonucunda kaybettiği düşünülen varyantları R tipi koloni oluşturmaktadır (31, 33). *M. abscessus*'un çevresel ortamlarda hayatta kalabilen ve invaziv olmayan S tipi varyantları duyarlı konakçıda enfeksiyonu başlatabilmektedir. nsGPL hücre duvarında bulunan ve toll-like reseptör (TLR) 2'nin ligandı olan PIM'i maskeler, *M. abscessus*'un TLR2 taşıyan bağışıklık hücreleri tarafından tanınmasını engeller. Bu yolla konak bağışıklığından kaçabilen basilin solunum yolu mukozasında kolonizasyonu kolaylaşmaktadır (31, 33). S varyantı hem fagozom ortamının asidifikasyonunu hemde fagozom-lizozom füzyonunu önlemekte, ayrıca R varyantlarından daha az apoptoz ve otofajiye neden olmakta, serbest radikal oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltmakta ve *M. abscessus*'un makrofajlar arasında yayılımını sınırlamaktadır (33).

Yüksek düzeyde immünojenik GPL, basili kaplayarak, enfekte bireylerde güçlü bir hümmoral tepkiye neden olur ve bu güçlü bağışıklık yanıtı, *M. abscessus*'un anti-GPL tepkisinden kaçabilen, GPL eksikliği olan suşlarının seçilimine yol açması mümkündür. GPL'nin eksikliği artmış apoptozise yol açarak hücre dışı replikasyonu ve kord oluşumunu teşvik eder, akut enfeksiyonları ve hastalığın en şiddetli formlarını ortaya çıkarır. Bu durum, GPL'nin kaybının diğer pro-inflamatuar hücre yüzey bileşenlerini açığa çıkarması nedeniyle, şiddetli inflamasyon ve akciğer hasarıyla sonuçlanır. Dolayısıyla, GPL'nin çift yönlü etkisi, *M. abscessus*'un çevresel bir mikroorganizmadan invaziv bir insan patojenine geçiş yapabilmesine olanak tanır (33). Bernut ve ark. (34) tarafından apoptotik makrofajlardan *M. abscessus* R varyantının salınmasının, diğer fagositer hücreler tarafından fagosite edilemeyecek kadar büyük kordların oluşumunu başlattığı bildirilmiştir. Bu kordların, hızlı bir şekilde konak dokularının yıkımına ve apse oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir.

*M. abscessus*'da bulunan nsGPL hücre içi hayatta kalmayı kolaylaştırırken *M. avium* ssGPL'si hücre içi

hayatta kalma için gereklidir ve sitokin tepkilerini etkiler, bu da serovar oligosakkaritlerin türe özgü patogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (5). *M. avium* ssGPL'nin immünomodülatör aktiviteyi çeşitlidir ve ekstrakte edildikleri serovara bağlıdır. Serovar 1, 2 ve 8 insan periferik kan mononükleer hücre (PBMC)'leri tarafından TNF- $\alpha$  ve/veya prostaglandin E2 üretimi indüklemektedir. ssGPL ayrıca fagositozu teşvik etmekte ve ardından fagozom-lizozom füzyonunu inhibe ederek hücre içi hayatta kalmayı sağlamaktadır (5).

### Lipoglikanlar

Tüm mikobakteriler PIM, LM ve LAM gibi virülansa katkı sağlayan bir dizi lipid sentezlerler. Bununla birlikte, bazı LAM'lar, mikobakterilerin nihai zararına olacak şekilde aşırı konakçı bağışıklık tepkisini tetikleyebilirler. Üç heterojen LAM sınıfı vardır: i) mannosit başlıklı ManLAM (patojenik *M. tuberculosis*, *M. leprae* ve *M. avium* ve fırsatçı patojen *M. marinum*'da bulunur), ii) PIM başlıklı PILAM (*M. fortuitum* ve *M. smegmatis*'te bulunur), iii), hem mannosit hem de PIM'den yoksun AraLAM (*M. chelonae*'de bulunur) (32). TDM'lerin ManLAM, PILAM veya AraLAM'ı ile konakçı bağışıklık tepkisi arasındaki etkileşimler kısmen açıklanmıştır (32). *M. fortuitum* ve *M. smegmatis*'in PILAM'ı farklılaşmış insan makrofajlarından IL-12, TNF- $\alpha$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler. *M. chelonae*'de ve diğer birçok hızlı üreyen TDM'de bulunan AraLAM'ın, akut bir inflamatuvar yanıtı ve TDM klirensi için gerekli olan nötrofil akışını tetiklediği tespit edilmiştir. *M. smegmatis*'in LM ve LAM'daki yapısal kusurları, aside dayanıklı boyanma yeteneğinin kaybolmasına,  $\beta$ -laktam antibiyotiklere duyarlılığın artmasına ve insan farklılaşmış makrofajları tarafından daha hızlı eliminasyonuna neden olmaktadır (32).

Lipomannan, konakçı hücre makrofajlarında IL-12 üretimi ve apoptoz dahil olmak üzere güçlü bir proinflamatuvar sitokin yanıtı ortaya çıkarır. Myeloid farklılaşma faktör-88 (MyD88) ve TLR eksikliği olan farelerin kemik iliği kökenli makrofajları ile yapılan çalışmalar, *M. chelonae*, *M. kansasii* ve *M. bovis*

dahil olmak üzere çeşitli mikobakteriyel türlerdeki LM'nin farklı yollar aracılığıyla proinflatuar sitokin yanıtını hem stimüle edebildiği hem de inhibe edebildiği çift yönlü iŐlevinden bahsetmektedir (32, 35).

Fosfatidilinositol (PI), plazma zarına bulunan ve mikroorganizmanın canlılığını koruyan bu yapının sentezlenmesinde görevli olan enzimlerin konsantrasyonlarındaki deđiŐiklik mikobakteriyel sağkalım ile korelasyon göstermektedir. Bu özelliği PI'ı ilaç geliŐtirme için potansiyel hedefler olarak ortaya çıkarmaktadır (32, 36).

Fosfatidilinositol mannosit (PIM), mikobakteriyel hücre zarının hem iç hem de dış kısmında bulunmakta, hiperglikosile edildiğinde, LM ve LAM'ın biyosentetik öncüsü olarak iŐlev görmektedir. Ayrıca PIM'in fagozom olgunlaşmasını önlediği ve erken endozomlar ile fagozomlar arasındaki füzyonu artırdığı bildirilmiştir (32, 37).

Trehaloz dimikolat, *M. leprae* dıŐında bilinen tüm mikobakterilerde bulunur. Mikobakteriyel hücre duvarının düşük geçirgenliğine katkıda bulunan ve R tipi morfoloji ile ilişkili olan temel yapısal bileŐendir. Trehaloz dimikolat yüksek konsantrasyonlarda kord benzeri yapıların oluŐumunda rol oynamaktadır. Ayrıca, granülom oluşumu, doğal, humoral ve hücrenel bağışıklığın uyarılması ve çeşitli sitokinlerin (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-12) ve kemokinlerin indüklenmesi gibi immünmodülatör etkilere sahiptir (38).

Fenolik glikolipidlerin (PGL), önemli proinflatuar sitokinleri (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1B, MCP-1) ve nitrik oksit (NO) salınmasını TLR2 aracılı olarak inhibe ettiği ve konakçı bađıŐıklıđını zayıflattığı bildirilmektedir (39).

### TDM Enfeksiyonuna Karşı Doğal Bağışıklık Tepkisi

#### TDM-Makrofaj ilişkisi

Mikobakteriyel enfeksiyona karşı konak yanıtını aktive eden doğal bağışıklık mekanizmaları, solunum yolu epitel hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere çoklu hücre tiplerinin koordinasyonunu iÇerir (40,

41). Doğal bağışıklığın primer savunma hücreleri olan alveolar makrofajların, mikobakterileri yok edebildiği veya hücre iÇine alınan TDM için bir rezervuar olabileceği bilinmektedir. TDM ile savaŐta makrofaja ait PRR'nin, PAMP'ları tanınmasıyla, fagositik yolların aktivasyonu, ROS, reaktif nitrojen türleri (RNS), serbest yağ asitleri ve antibakteriyel peptit üretimi, proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınması ile doğal bağışıklık yanıtı aktive olmaktadır (42, 43). İnflatuar yanıtın stimüle edilmesi M1 makrofaj polarizasyonu sayesinde olur iken, akut inflamatuvar yanıtı takiben, eferositoz ile makrofajlar hücre kalıntılarını ve apoptotik inflamatuvar hücreleri uzaklaŐtırabilir ve alternatif olarak aktive edilmiş M2 makrofajlarına polarize olabilir (42). *M. abscessus* ve *M. smegmatis*'in NO üretimi ve indüklenbilir NO sentaz, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  ve IL-6'nın gen ekspresyonu ile M1 makrofaj polarizasyonunu önemli ölçüde indüklediği bildirilmiştir (42). Ancak bazı raporlar, makrofaj tarafından fagosite edilen *M. avium*'un, bir transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B aktivasyonunu ve fagozomluzom füzyonunu inhibe ederek bu mekanizmaları bozduğunu ileri sürmektedir (43).

M1 ve M2 belirteçleri için negatif olan makrofajların (HLA-DR+, CD40-ve CD163-/polarize olmayan makrofajlar) da kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir (40). Pulmoner MAK hastalarında bozulmuŐ fagositik aktiviteden polarize olmayan alveolar makrofaj fenotipinin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. MAK ile enfekte bu makrofajların *in vitro* olarak bakterisidal aktivitesinin azaldığı ve alveolar makrofajlardaki disfonksiyonun, *Staphylococcus aureus* gibi diğer bakterilerin neden olduğu kronik enfeksiyona katkıda bulunabileceği tespit edilmiştir (40).

### Fagozom Olgunlaşması

Fagozomlar farklı endozom tipleri ile etkileŐime girererek erken bir fagozomdan geŐ bir fagozoma ve ardından da fagolizozomlara kademeli olarak olgunlaŐmaktadır (44). Fagolizozom, yüksek enzim iŐeriđine (lipazlar, hidrolazlar, proteazlar) ve bazı

antimikrobiyal moleküllere (örneğin, defensinler) sahip asidik bir ortamdır. Makrofaj olgunlaşması için temel mekanizmalar arasında fagozom asitlenmesi, ROS ve RNS oluşumu, antimikrobiyal peptit/protein oluşumu ve katepsin oluşumu yer alır. Mikobakteriler ise hücre içinde hayatta kalabilmek ve çoğalmak için fagolizozom olgunlaşmasını inhibe edebilir (31). *M. avium*'da LAM ve *M. tuberculosis*'de ManLAM, PGL-1 ve theraloz dimikolat gibi mikobakteriyel hücre duvarı lipidlerinin fagozom olgunlaşmasını modüle ettiği gösterilmiştir (31).

#### Aşırı konak immün yanıtı-TDM-Nötrofil ilişkisi

Pulmoner TDM enfeksiyonuna yanıt olarak bölgeye gelen nötrofillerden elastaz ve metalloproteazların salınımı mukozal bariyeri aşındırarak havayolu epitelinde hasara yol açabilmekte ve böylece TDM barındıran mikroabseler oluşmaktadır. Ayrıca elastaz, TDM'nin biyofilm oluşumunu artıran siliyer disfonksiyonuna, mukus bezi hiperplazisine ve mukus hipersekresyonuna da neden olabilir (25, 45). Elastaz ve diğer proteazların nötrofil yüzeylerinde ki Fcy reseptörlerini ve kompleman reseptörü (CR) 1'i parçalamasının yanı sıra mikobakteri yüzeyine tutunmuş olan immünooglobulinleri ve kompleman bileşenlerini de parçalamaları, mikobakterilerin opsonizasyonunu ve nötrofiller tarafından tanınmasını engellenmekte, fagositoz ve bakteriyel klirensi azaltmaktadır. Elastaz, eferositozu inhibe ederek apoptotik nötrofillerin klirensini bozabilir (50). Fagosite edilmemiş ölü nötrofiller inflamasyonu daha fazla tetiklemekte ve TDM klirensini daha da bozan yoğun mukus oluşumuna katkıda bulunmaktadır (25, 45).

#### Patojen tanıma reseptörleri (PRR)

Ekstraselüler PRR'ler, PAMP'leri tanıyan, fagositer hücre ve antijen sunan hücre reseptörleridir. Opsonik veya nonopsonik fagositoz, mikrobun kompleman ve antikorlar gibi çözünür PRR'lerle kaplı olup olmamasına bağlıdır. Opsonik reseptörler, kompleman ve antikorlar gibi çözünür PRR'leri tanıyan Fc reseptörlerini, integrinleri ve CR'leri içerir (31). Humoral bağışıklığın

mikobakteriyel enfeksiyonda koruyucu olmadığı düşünülmektedir fakat *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*'in opsonizasyonunun, makrofajlar tarafından fagosite edilmesinde ve öldürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (46).

PRR ailesinin nonopsonik ve en iyi bilinen reseptörü TLR'ler, mikobakterilerin hücre içine alınımı kolaylaştırmakta, hücre içi sinyal iletimini başlatmakta ve doğal /adaptif bağışıklık arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır (47). Diğer nonopsonik reseptörler; C tipi lektin reseptörleri (Dectin-1 ve -2, makrofajla indüklenebilir C tipi lektin [Mincle], makrofaj C tipi lektin [MCL], mannoz reseptörü [MR]), çöpçü reseptörler (CD36, kolajen yapılı makrofaj reseptörü [MARCO], SR-A, makrofajların apoptoz inhibitörü [AIM]), sitozolik NOD benzeri reseptörler (NLR'ler) ve RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler) 'dir (31, 48, 49).

#### Toll-like reseptör (TLR)

Toll-like reseptörler, fagositozu ve sinyal iletimini indükleyen, hücre içi ve dışı PAMP'ların tanınmasında temel role sahip PRR'lerdir. İnsanlarda, MyD88, TRIF, TIRAP ve TRAM gibi adaptör moleküllerden oluşan farklı Toll-IL-1 reseptörü (TIR) domainlerini kullanarak çok sayıda sinyal yolunu aktive eden on TLR tanımlanmıştır (31). Mukozal ve doğal bağışıklık hücrelerinde, TLR 1, 2, 4, 5 ve 6, hücre yüzeyinde eksprese edilirken, TLR 3, 7, 8 ve 9, hücre içi endoplazmik retikulumda eksprese edilmektedir (43). TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 ve TLR9, mikobakteriyel hücre duvarı glikolipidlerinin veya hücre duvarı ile ilişkili diğer bileşenlerin tanınmasını sağlar. TLR2, 4,9 ve bunların adaptör molekülü MyD88, TB'ye karşı doğal bağışıklık yanıtında en belirgin rolü oynamaktadır (31). *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı TLR2 aracılı yanıt, dendritik hücre (DH) olgunlaşması, Th1, Th2, Th17 tipi bağışıklık yanıtının indüklenmesini ve makrofaj aktivasyonunun regülasyonunu sağlamaktadır. TLR2 ayrıca, *M. tuberculosis*'in 19- ve 24-kDa lipoproteininin yanı sıra LAM, LM ve PIM dahil olmak üzere mikobakteriyel ligand için ana reseptör olarak tanımlanmıştır (43). TLR2'nin

PBMC'de azalan ifadesi sonucunda IL-12p40 ve TNF- $\alpha$ 'nın üretimini azaldığı ve bu durumun pulmoner TDM hastalığına artan duyarlılıkla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (50). TLR2 bağımlı ssGPL ise Th1 tipi yanıtın baskılanmasından, IL-1, -6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklenmesine kadar çok geniş bir immünmodülasyon sağlamaktadır (43).

*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* MAP1305 proteini, TLR4 ile doğrudan bağlanma yoluyla DH olgunlaşmasını ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-1B) üretimini indüklemektedir. Çocuklarda servikal lenfadenit, pulmoner enfeksiyonlar ve bağıışıklığı baskılanmış bireylerde disemine hastalığa neden olan *M. scrofulaceum*'un tanınmasında TLR4'ün rol oynadığı bildirilmiştir (31).

### C tipi lektin reseptörleri

*M. abscessus* ile enfekte makrofajlarda, Dectin-1 (dendritik hücre ile ilişkili C-tipi lektin) sinyali ve Dectin-1/TLR2, proinflamatuvar sitokin sekresyonunu indüklemektedir. Dectin-2, hücrel ve immünolojik süreçler üzerinde etkili olan hücre içi sinyal kaskadlarını tetikleyen ManLAM'ı tanımaktadır (31). Dectin-2 eksikliği olan farelerde, yetersiz *M. avium* klirensi gösterilmiş olsa da, Man-LAM'ın Dectin-2 aracılığıyla hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuar sitokin üretimini indüklemesi, Dectin-2'nin *M. avium* enfeksiyonunun ilerlemesinde de etkili olabileceğini göstermektedir (43).

### TDM Enfeksiyonuna Hücrel Aracılı Bağıışıklık Tepkileri, IFN- $\gamma$ /IL-12 Eksen

Patojenlerin doğal bağıışıklık mekanizmalarıyla tanınmasının ardından salınan sitokinlerin doğal ve kazanılmış bağıışıklık arasında köprü kurmada önemli rolü bulunmaktadır. Mikobakterileri fagosite eden makrofajlar, bakteriyel virülans faktörlerine yanıt olarak, T hücrelerinden ve doğal öldürücü (naturel killer-NK) hücrelerden IFN- $\gamma$  üretimini uyaran IL-12 ve IL-18 sentezini başlatmaktadır (43, 51). IL-12 tarafından aktive edilen CD4<sup>+</sup> T hücreleri, Th1'e farklılaşmakta ve yine IL-12 tarafından aktive edilen

Th1 hücreleri ve CD8<sup>+</sup> T hücreleri, mikobakterilere karşı konak savunması için gerekli olan IFN- $\gamma$  salgılamaktadır. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  üretimini yanı sıra diğer sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini aktive etmektedir (43). CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin başka bir alt popülasyonu olan Th17 hücreleri, IL-17, IL-21 ve IL-22 üretmekte ve nötrofil infiltrasyonunu düzenleyerek TDM enfeksiyonunun ilerleyişini etkilemektedir (52). IFN- $\gamma$ /IL-12 eksen, mikobakterilerin neden olduğu enfeksiyonların kontrolünde, doğal ve kazanılmış bağıışıklık arasındaki iletişimi sağlaması açısından, çok önemli bir rol oynamaktadır (43). IFN- $\gamma$ /IL-12 ekseninde, TDM enfeksiyonlarına duyarlılığı artıran çeşitli genetik kusurlar tanımlanmıştır (Mikobakteriyel Hastalığa Mendel Duyarlılığı). IFN- $\gamma$  reseptörü 1 (IFN- $\gamma$ R1), IFN- $\gamma$ R2, IL-12p40, IL-12 reseptörü B1 (IL-12RB1) ve STAT1 molekülerinde ki mutasyonlar bu duyarlılığa örnek olarak verilebilir (52, 53).

Anti-IFN- $\gamma$  otoantikörlerinin neden olduğu edinilmiş immün yetmezlik de TDM enfeksiyonuna duyarlılıkla ilişkili bulunurken (53) bir çalışmada, edinilmiş immün yetmezlik sendromu olmayan Asyalı hastalarda bu otoantikörlerin sık görüldüğü bildirilmiştir (54).

TDM enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü de, ciddi kombine immün yetmezlik (55), izole CD4<sup>+</sup> T lenfosit eksikliği (56) ve CD4<sup>+</sup> T lenfositleri yok eden HIV'in neden olduğu edinilmiş immün yetmezlik sendromunda görülen T hücre fonksiyonu kaybıdır (57).

### NK ve doğal öldürücü T hücreleri (NKT)

NK hücrelerinin, TDM enfeksiyonuna karşı doğal konak savunmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Mikobakteriyel mikolik asit (MA), NK hücreleri üzerindeki doğal sitotoksitite reseptörü NKp44 için bir ligandır (58). NK hücreleri, fagolizozomal füzyonu aktive ederek hücre içi mikobakteriyel üremeyi engelleyebilen IFN- $\gamma$  ve IL-22 sentezlemektedir (59). NKT hücreleri ise lipid antijenlerini (örn. MA, LAM, PIM, glukoz monomikolat ve CD1 ailesinin bir üyesi olan GroMN) tanıır ve *M. tuberculosis* enfeksiyonunun

yanı sıra TDM enfeksiyonunda da immün yanıtı modüle etmede rol oynamaktadır (43).

Sonuç olarak, TDM'ler geçmişten günümüze bitmeyen pandemi olarak nitelendirilen TB'nin gölgesinde kalmıştır ve yeterli ilgiyi görememiştir. Son yıllarda küresel TDM enfeksiyon insidansı ve prevalansında tespit edilen artış, günümüzde bir halk sağlığı sorununa dönüşmeye başlayan TDM ilişkili hastalıklar konusunda farkındalığı artırmaktadır. Fakat birçok ülkede halen bulaşıcı hastalık olarak kabul edilmediği için bildirim zorunluluğu bulunmamakta ve yeterli sürveyans sağlanamamaktadır.

TDM enfeksiyonunun patogeneğinde kuşkusuz en önemli virülans faktörü, konak bağışıklık mekanizmalarından kaçışı, antibiyotikler ve çevresel

şartlara direnci sağlayan olağanüstü hücre duvarı yapısıdır. TDM'yi diğer mikobakterilerden ayıran hücre duvarında bulunan GPL yapısı ise virülansa katkısıyla önemli yer tutmaktadır. Basilin virülans faktörlerine karşı konak doğal bağışıklığının önemli hücrelerinin başında makrofaj ve nötrofillerin oluşturduğu savunma önemli yer tutarken adaptif immünette hücresel yanıt ve IFN- $\gamma$ / IL-12 ekseninde gelişen immün cevap hastalığın prognozunu belirlemektedir.

TDM enfeksiyonlarının önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaları son yıllarda TDM'lere ilgi odağı haline getirse de, TDM'lere ait virülans faktörleri, patogenez ve konak cevabı mekanizmalarını aydınlatarak araştırmalara, tedavide kullanılacak yeni ilaç ve aşı çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Honda JR, Hess T, Malcolm KC, Ovrutsky AR, Bai X, Irani VR, et al. Pathogenic nontuberculous mycobacteria resist and inactivate cathelicidin: implication of a novel role for polar mycobacterial lipids. PLoS One, 2015;10(5):e0126994.
2. Kanimazhi A. Isolation and characterization of Non tuberculous Mycobacteria from clinical specimens: M.D. Microbiology. PSG Institute of Medical Sciences and Research, Coimbatore; 2015.
3. Shu CC, Wu MF, Pan SW, Wu TS, Lai HC, Lin MC. Host immune response against environmental nontuberculous mycobacteria and the risk populations of nontuberculous mycobacterial lung disease. J Formos Med Assoc, 2020;119 (Suppl 1):S13-S22.
4. Mortaz E, Moloudizargari M, Varahram M, Movassaghi M, Garssen J, Dizagie MK, et al. What immunological defects predispose to non-tuberculosis mycobacterial infections? Iran J Allergy Asthma Immunol, 2018:100-9.

5. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Clin Chest Med*, 2015;36(1):1-11.
6. Jeon D. Infection source and epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Tuberc Respir Dis*, 2019;82(2):94-101.
7. Koh WJ. Nontuberculous mycobacteria overview. *Microbiol Spectr*, 2017;5(1):11.
8. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*, 2015;36(1):13-34.
9. Lee MR, Yang CY, Shu CC, Lin CK, Wen YF, Lee SW, et al. Factors associated with subsequent nontuberculous mycobacterial lung disease in patients with a single sputum isolate on initial examination. *Clin Microbiol Infect*, 2015;21(3):250 e1-7.
10. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res*, 2020;152(3):185-226.
11. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology*, 2021;10(2):96.
12. Orme IM, Ordway DJ. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance. *Infect Immun*, 2014;82(9):3516-22.
13. Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*, 2013;42(6):1604-13.
14. Ceyhan İ, Vezir S. Epidemiology of Opportunistic Pathogen nontuberculous mycobacteria in a Referral Hospital in Ankara. *Flora*, 2021;26(4):670-8.
15. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
16. Falkinham JO. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*, 2015;36(1):35-41.
17. Sood G, Parrish N. Outbreaks of nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis*, 2017;30(4):404-9.
18. Allen KB, Yuh DD, Schwartz SB, Lange RA, Hopkins R, Bauer K, et al. Nontuberculous mycobacterium infections associated with heater-cooler devices. *Ann Thorac Surg*, 2017;104(4):1237-42.
19. Williamson D, Howden B, Stinear T. Mycobacterium chimaera spread from heating and cooling units in heart surgery. *N Engl J Med*, 2017;376(6):600-2.
20. Cafri U, Aslan G, Direkel S, Tarhan G, Ceyhan İ, Emekdaş G. Identification and isolation of nontuberculous mycobacteria from environmental samples. *Mikrobiyol Bul*, 2010;44(3):395-403.
21. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*, 2016;354(6313):751-7.
22. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis*, 2020;56(1):2000535.
23. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*, 2016;45:123-34.
24. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al. The rise of nontuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol*, 2020;11:303.
25. Honda JR, Alper S, Bai X, Chan ED. Acquired and genetic host susceptibility factors and microbial pathogenic factors that predispose to nontuberculous mycobacterial infections. *Curr Opin Immunol*, 2018;54:66-73.

26. Matsuyama M, Matsumura S, Nonaka M, Nakajima M, Sakai C, Arai N, et al. Pathophysiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) disease. *Respir Investig*, 2023;61(2):135-48.
27. Hoefsloot W, van Ingen J, Magis-Escurra C, Reijers MH, van Soolingen D, Dekhuijzen RP, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in COPD patients with exacerbations. *J Infect*, 2013;66(6):542-5.
28. Szymanski EP, Leung JM, Fowler CJ, Haney C, Hsu AP, Chen F, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. A multisystem, multigenic disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;192(5):618-28.
29. Winthrop K, Baxter R, Liu L, Varley C, Curtis J, Baddley J, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis*, 2013;72(1):37-42.
30. Jhun BW, Moon SM, Jeon K, Kwon OJ, Yoo H, Carriere KC, et al. Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Eur Respir J*, 2020;55(1):1900798.
31. Shamaei M, Mirsaeidi M. Nontuberculous mycobacteria, macrophages, and host innate immune response. *Infect Immun*, 2021;89(8):e00812-20.
32. Tran T, Bonham AJ, Chan ED, Honda JR. A paucity of knowledge regarding nontuberculous mycobacterial lipids compared to the tubercle bacillus. *Tuberculosis*, 2019;115:96-107.
33. Gutierrez AV, Viljoen A, Ghigo E, Herrmann JL, Kremer L. Glycopeptidolipids, a double-edged sword of the mycobacterium abscessus complex. *Front Microbiol*, 2018;9:1145.
34. Bernut A, Herrmann J-L, Kissa K, Dubremetz J-F, Gaillard J-L, Lutfalla G, et al. Mycobacterium abscessus cording prevents phagocytosis and promotes abscess formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014;111(10):E943-E52.
35. Dao D, Kremer L, Guérardel Y, Molano A, Jacobs Jr W, Porcelli S, et al. Mycobacterium tuberculosis lipomannan induces apoptosis and interleukin-12 production in macrophages. *Infect Immun*, 2004;72(4):2067-74.
36. Balla T. Phosphoinositides: tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol Rev*, 2013;93(3):1019-137.
37. Hett EC, Rubin EJ. Bacterial growth and cell division: a mycobacterial perspective. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2008;72(1):126-56.
38. Ryll R, Kumazawa Y, Yano I. Immunological properties of trehalose dimycolate (cord factor) and other mycotic acid-containing glycolipids-a review. *Microbiol Immunol*, 2001;45(12):801-11.
39. Elsaidi HR, Lowary TL. Effect of phenolic glycolipids from *Mycobacterium kansasii* on proinflammatory cytokine release. A structure-activity relationship study. *Chem Sci*, 2015;6(5):3161-72.
40. Ikegami H, Yamasaki K, Ogawa M, Nemoto K, Akata K, Noguchi S, et al. Reduced phagocytic activity of human alveolar macrophages infected with *Mycobacterium avium* complex. *J Infect Chemother*, 2022;28(11):1506-12.
41. Prasla Z, Sutliff RL, Sadikot RT. Macrophage signaling pathways in pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020;63(2):144-51.
42. Wang X, Chen S, Ren H, Chen J, Li J, Wang Y, et al. HMG2 regulates non-tuberculous mycobacteria survival via modulation of M1 macrophage polarization. *J Cell Mol Med*, 2019;23(12):7985-98.
43. Abe Y, Fukushima K, Hosono Y, Matsumoto Y, Motooka D, Ose N, et al. Host Immune Response and Novel Diagnostic Approach to NTM Infections. *Int J Mol Sci*, 2020;21(12):4351.
44. Awuh JA, Flo TH. Molecular basis of mycobacterial survival in macrophages. *Cell Mol Life Sci*, 2017;74(9):1625-48.

45. Malcolm KC, Nichols EM, Caceres SM, Kret JE, Martiniano SL, Sagel SD, et al. Mycobacterium abscessus induces a limited pattern of neutrophil activation that promotes pathogen survival. *PLoS One*, 2013;8(2):e57402.
46. Hostetter J, Kagan R, Steadham E. Opsonization effects on Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis-macrophage interactions. *Clin Vaccine Immunol*, 2005;12(6):793-6.
47. Hossain M, Norazmi M-N. Pattern recognition receptors and cytokines in Mycobacterium tuberculosis infection—the double-edged sword? *Biomed Res Int*, 2013;2013:179174.
48. Marakalala MJ, Ndlovu H. Signaling C-type lectin receptors in antimycobacterial immunity. *PLoS Pathog*, 2017;13(6):e1006333.
49. Killick KE, Ní Cheallaigh C, O'Farrelly C, Hokamp K, MacHugh DE, Harris J. Receptor-mediated recognition of mycobacterial pathogens. *Cell microbiol*, 2013;15(9):1484-95.
50. Ryu Y, Kim E, Lee S, Kim S, Suh G, Chung M, et al. Impaired expression of Toll-like receptor 2 in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J*, 2007;30(4):736-42.
51. Dorman SE, Holland SM. Interferon- $\gamma$  and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2000;11(4):321-33.
52. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*, 2014;5:162.
53. Wu U-I, Holland SM. Host susceptibility to nontuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis*, 2015;15(8):968-80.
54. Valour F, Perpoint T, S n chal A, Kong X-F, Bustamante J, Ferry T, et al. Interferon- $\gamma$  autoantibodies as predisposing factor for nontuberculous mycobacterial infection. *Emerg Infect Dis*, 2016;22(6):1124-6.
55. Marciano BE, Huang C-Y, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133(4):1134-41.
56. Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017;119(4):374-8.
57. Hariadi NI, Blackwood RA. Disseminated Mycobacterium avium complex in an adolescent with perinatally-acquired HIV infection. *Infect Dis Rep*, 2017;9(2):6884.
58. Parodi M, Favoreel H, Candiano G, Gaggero S, Sivori S, Mingari MC, et al. NKp44-NKp44 ligand interactions in the regulation of natural killer cells and other innate lymphoid cells in humans. *Front Immunol*, 2019;10:719.
59. Rocco J, Irani V. Mycobacterium avium and modulation of the host macrophage immune mechanisms. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011;15(4):447-52.