Türkiye'de İç Organ ve Beyin Tutulumuyla Seyreden Nokardiyoz Olguları

Kenan HIZEL*, Kayhan ÇAĞLAR, Fatma YILMAZ***

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Doğada yaygın olarak bulunan *Nocardia* türleri solunum yoluyla bulaşarak en sık akciğer, beyin ve ciltte infeksiyona neden olmaktadır. Nokardiyoz, özellikle hücresel bağışıklığı baskılanmış kişilerde fırsatçı infeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'deki iç organ tutulumu ile seyreden nokardiyoz olguları derlenmeye çalışılmıştır. Olgular uluslararası ve ulusal dergilerde araştırılmış, saptananların altta yatan hastalık, infeksiyon bölgesi, uygulanan tedavi, hastalık sonucu ve izole edilen suşlar ile ilgili verileri değerlendirmeye alınmıştır. Bildirimi yapılan olgu sayısının giderek arttığı gözlenmiş ve son 27 yılda toplam 27 olgu saptanmıştır. Olgularda altta yatan hastalık olarak, en sık böbrek nakli bildirilmiştir. En sık izole edilen suş *Nocardia asteroides*, en sık infeksiyonun görüldüğü organ ise akciğerler olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ülkemizde, immünyetmezlikli bir hastada gelişen infeksiyonda nokardiyozun da mutlaka akla gelmesi gerektiği ve tedavisinde en az 2 antibiyotiğin birlikte kullanılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Nokardiyoz, Türkiye

SUMMARY

Nocardiosis Cases with Internal Organ and Brain Involvement in Turkey

Nocardia have a worldwide distribution in the environment. *Nocardia* enter the human body via inhalation and cause infection most commonly in the lungs, brain and skin tissue. Nocardiosis is seen especially in immunocompromised patients as an opportunistic infection. The aim of this study was to review nocardial cases with internal organ involvement reported from Turkey. The data of the cases, obtained from both the national and international journals, have been analyzed including underlying disease, infected organ, choice of treatment, prognosis and isolated strains. It was observed that nocardial cases have been increasingly reported and a total of 27 cases of nocardiosis have been reported for the last 27 years. The most frequently isolated strain has been found as *Nocardia asteroides* and the most frequently affected organ has been found as the lungs. Kidney transplantation was the primary predisposing factor for nocardiosis. As a conclusion, in Turkey, nocardiosis should always be kept in mind especially in immunocompromised patients and at least 2 antibiotics should be given for the treatment.

Key Words: Nocardiosis, Turkey

Actinomycetes ailesinde yer alan *Nocardia* türleri gram-pozitif aerop bakteriler olup, doğada yaygın olarak bulunmaktadır. *Nocardia* sıklıkla solunum yoluyla bulaşmakta ve lokalize ya da sistemik hastalığa neden olabilmektedir. İnfeksiyon, özellikle başta akciğerler olmak üzere beyin ve ciltte gelişmektedir. *Nocardia asteroides* en sık olmak üzere *Nocardia brasiliensis, Nocardia farcinica* ve *Nocardia otitidiscaviarum* gibi çeşitli türler insanlarda hastalığa neden olabilmektedir[1].

Geçmiş yıllarda nokardiyoz olgularının yarısına yakını, bağışıklık sistemi normal konaklarda görülürken, günümüzde özellikle immünsüpresif hastalarda fırsatçı infeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. İnfeksiyonun başlangıç aşamalarında nötrofiller önemli bir yere sahiptir, ancak konağın infeksiyonu tamamen kontrol altına alabilmesi için hücresel bağışıklık ve özellikle T-lenfositleri çok daha önemlidir[1]. Antikorların rolü ise sınırlıdır. Uzun süreli yüksek doz steroid kullanılması, organ nakli, malignansi, alkolizm, tüberküloz, AIDS gibi altta yatan durumlar infeksiyonun gelişmesine temel oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, ulusal ve uluslararası literatürde Türkiye'den bildirilmiş iç organ ve beyin tutulumuyla seyreden nokardiyoz olguları derlenmeye çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Olgulara, uluslararası ve ulusal literatürün taranması ile ulaşılmıştır. Yurtdışı dergilerdeki Türk olgular, elektronik olarak tıbbi dergileri tarayan arama motorlarına (www.infotrieve.com, www.medscape.com, www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) "*Nocardia*" ve "Turkey" anahtar kelimeleri verilerek araştırılmış, ulusal literatürü incelemedeki zorluklar; elektronik ortamda (www.turkishmedline.com, www.ulakbim.gov.tr) yerli tıbbi literatür taranması, konuyla ilgili belli başlı dergilerin araştırılması ve saptanan olgu bildirimlerinin kaynaklarından geriye gidilmesiyle aşılmaya çalışılmıştır. Saptanan olgular demografik verileri, altta yatan hastalıkları, infeksiyon bölgeleri, uygulanan tedavi, hastalığın sonucu ve izole edilen suşlar ile ilgili veriler toplanarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu araştırmada, ulaşılabilen kayıtlarda Türkiye'de ilk kez 1967 yılında bir beyin nokardiyozu ve 1969 yılında diyabetli bir hastada akciğer nokardiyozu bildirildiği saptanmış, ancak bu olgular hakkındaki verilere ulaşılamamıştır[2,3]. 1974 yılından beri bildirilen toplam 27 yerli olgu saptanmıştır[4-20]. Bunların 12'si son 4 yıl içinde uluslararası dergilerde yayınlanmış 5 makalede yer almaktadır[4,6,9,12,14]. Diğer olguların 12'si ulusal dergilerde, 1'i bir tez çalışmasında yer almış, tarafımızdan takip edilen 2 olgu da farklı kongrelerde sunulmuştur[5,10]. Yeterli demografik veriye sahip 25 olgunun 5'i kadın 20'si erkek olup yaşları 27-70 arasında saptanmıştır. Yirmiyedi hastanın 2'sinde bağışıklık sistemini bozan bir hastalık belirtilmemiştir. Bir hastada altta yatan risk faktörü olarak hepatoselüler karsinoma bildirilmiştir. İnfeksiyon, diğer hastalarda çeşitli nedenlerle immün baskılayıcı ilaçlar kullanırken ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında böbrek nakli en büyük hazırlayıcı neden olarak bulunmuştur. Hastaların 14'ünde akciğer, 4'ünde beyin, 4'ünde akciğer ve cilt, 3'ünde akciğer ve beyin tutulumu bildirilmiştir. Akciğer ve beyin tutulumu olan bu 3 olgunun 1'inde ek olarak testis tutulumu saptanmış, diğerinde ise batın içinde apse geliştiği belirtilmiştir. Yirmiyedi hastadan geriye kalan 2 olgunun 1'inde etken asit sıvısından izole edilmiş olup diğerinde beyinle birlikte karaciğer tutulumu saptanmıştır. Derlenen olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olguların 11'inde etken izole edilmiş ve bunların 8'inde *N. asteroides*, 3'ünde *N. brasiliensis* identifiye edilmiştir. *N. brasiliensis* izole edilen olgulardan birinde hastanın prognozu belirtilmemiştir. Etken ve prognoz arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Dünya'da pekçok ülkeden nokardiyoz olguları bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 500-1000 yeni olgu rapor edilmektedir[21]. Bu sayının Fransa'da 150-250 olduğu hesaplanmaktadır[22]. Türkiye'deki veriler, referans laboratuvarı olmaması, sağlık otoritelerine bildirim yapılmaması, kayıt tutulmaması ve düzenli bir ulusal literatür tarama sisteminin olmaması nedeniyle yetersiz olmakla birlikte, son yıllarda ülkemizden de giderek artan sayıda olgu bildirilmektedir. İnsanlarda infeksiyona neden olan çeşitli *Nocardia* türleri tanımlanmış olsa da olguların çoğundan *N. asteroides* sorumlu bulunmuştur. Beaman ve arkadaşları olguların %77.9'unda, Boiron ve arkadaşları %66.7'sinde, Menendez ve arkadaşları %80'inde *N. asteroides* izole etmişlerdir[21-23]. Bu derlemede, *N. asteroides* %72.7 (8/11) olguda etken olarak bildirilmiştir. Son yıllarda taksonominin yeniden gözden geçirilmesiyle 2 yeni tür *N. asteroides*'ten ayrılmıştır. *N. farcinica* ve *N. nova* olarak adlandırılan bu iki tür, *N. asteroides*'ten gaz kromatografi, DNA analizi ve antibiyotik direnç özellikleriyle ayrılabilmektedir[1]. Derlediğimiz olguların hiçbirinde bu türlerin araştırması yapılamamıştır.

Tablo 1. Derlenen olguların altta yatan hastalıkları, infeksiyon bölgeleri, uygulanan tedavi ve hastalık sonucu

Altta yatan hastalık	İnfeksiyon bölgesi	Tedavi	Sonuç	Kaynak
• Behçet	Akciğer, beyin, batın	TMP/SMZ, seftriakson	Ölüm	4
• NonHodgkin lenfoma	Akciğer	TMP/SMZ, amikasin	İyileşme	5
• Böbrek nakli (3 olgu)	Akciğer	?	İyileşme	6
• Böbrek nakli	Akciğer, cilt altı	TMP/SMZ	İyileşme	7
• Hepatoselüler karsinoma	Batın*	TMP/SMZ	İyileşme	8
• Böbrek nakli	Beyin	Sefotaksim, amikasin	İyileşme	9
• Böbrek nakli	Akciğer, beyin, testis	TMP/SMZ, meropenem	Ölüm	10
• Böbrek nakli	Akciğer	TMP/SMZ	Ölüm	11
• Akut lösemi	Beyin, karaciğer	TMP/SMZ, amoksisilin-klavulanat	İyileşme	12
• Multipl miyeloma	Akciğer	Meropenem	Ölüm	13
• Böbrek nakli	Akciğer, cilt	TMP/SMZ	İyileşme	14
• Böbrek nakli	Akciğer	TMP/SMZ	İyileşme	14
• Böbrek nakli	Akciğer, cilt	TMP/SMZ	İyileşme	14
• Böbrek nakli	Akciğer, cilt	TMP/SMZ	İyileşme	14
• Böbrek nakli	Beyin	TMP/SMZ, sefotaksim	İyileşme	14
• Böbrek nakli	Akciğer, beyin	?	Ölüm	14
• Böbrek nakli	Akciğer	TMP/SMZ	İyileşme	15
• Bronş kanseri	Akciğer	TMP/SMZ	Ölüm	16
• Gastrointestinal malignansi	Akciğer	TMP/SMZ	Ölüm	16
• Pemfigus vulgaris	Akciğer	İmipenem, sefotaksim, amikasin	Ölüm	16
-	Akciğer	Sülfizoksazol	İyileşme	16
• Glioblastoma multiforme	Beyin	?	Ölüm	17
• Karaciğerde metastatik tümör	Akciğer	TMP/SMZ	Ölüm	18
• Kronik akciğer hastalığı	Akciğer	?	?	19
-	Beyin	Sülfadiazin	Ölüm	20

? Kaynaklarda bu konuya ait bilgi verilmemiştir.
* Etken asit sıvısından izole edilmiştir.
TMP/SMZ: Trimetoprim/sülfametoksazol.

Tablo 2. Etken ve prognoz arasındaki ilişki

	Ölüm	İyileşme	Toplam*
• *N. asteroides*	4	4	8
• *N. brasiliensis*	-	2	2

* Kaynak 19'daki hastanın prognozu belirtilmediğinden tablodaki toplam olgu sayısı 10'dur.

Nokardiyoz genellikle kontamine tozlardan *Nocardia* türlerinin inhale edilmesi ile bulaşmakta olup insandan insana geçiş oldukça nadirdir. *Nocardia* fırsatçı bir patojen olarak üst solunum yollarına kolonize olmakta ve özellikle immünyetmezlikli hastalarda doku invazyonuna ve sistemik yayılıma yol açabilmektedir. Nokardiyozun en sık görüldüğü organ akciğerlerdir[24]. Derlenen 27 olgunun 21'inde akciğer tutulumu belirlenmiş ve bunların 1'i dışında hepsinde immünyetmezlik saptanmıştır. Akciğer nokardiyozunun klinik ve radyolojik bulguları oldukça fazla değişkenlik gösterebilmekte, tüberküloz ve kanser başta olmak üzere diğer bazı hastalıklarla karışabilmektedir. Akciğer grafisinde soliter kitle, nodüler infiltratlar, kaviter lezyonlar, apse gelişimi ve plevral efüzyon görülebilmektedir[23]. Yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan görünümün, tarafımızdan izlenen 2 olgudakine benzer şekilde üst loblardaki konsoli-

dasyon olduğu belirtilmektedir[14,23]. İmmünyetmezlikli bir hastada gelişen akciğer infeksiyonunda klinik ve radyolojik görünüme bakılmaksızın ayırıcı tanıda nokardiyozun da düşünülmesi gerekmektedir.

Nokardiyoz hematojen yayılımla akciğer dışındaki organları da tutabilmektedir. Beyin nokardiyozu, bunların başında gelmekte ve %15-44 oranında apse gelişmektedir[1,25]. Mortalite oranının diğer bakteriyel beyin apselerine göre daha yüksek olduğu ve birden fazla apsesi olanlarda tek apse olan olgulara göre daha ölümcül seyrettiği bildirilmektedir[25]. Derlediğimiz olguların 8'inde tek başına ya da diğer organlarla birlikte beyin tutulumu saptanmıştır. Tarafımızdan izlenen bir hastamızda beyin ve akciğer tutulumuna ek olarak testis tutulumu da saptanmış olup literatürde oldukça az sayıda testis tutulumlu olgu bildirilmiştir[26]. Beyin nokardiyozlu olguların yalnız 3'ü hayatta kalmayı başarabilmiş olup mortalite açısından uluslararası literatürle uyum göstermektedir[25]. Nokardiyoz açısından riskli ya da akciğer nokardiyozlu bir hastada baş ağrısı gibi özgül olmayan bir yakınmanın varlığında bile beyin tutulumunun araştırılması önerilmektedir[1,25].

Nokardiyoz tedavisinde önerilen ilk ilaç trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMZ)'dür[24]. Derlediğimiz olguların 11'inde tek başına TMP/SMZ kullanıldığı saptanmıştır. Bu hastaların %63.6'sı iyileşmiş, diğerleri ise kaybedilmiştir. Son yıllarda 2'li kombinasyonların tek başına TMP/SMZ tedavisine oranla daha başarılı olduğu bildirilmektedir[27,28]. TMP/SMZ'nin yanısıra amikasin, amoksisilin-klavulanat, imipenem ve sefotaksim kombinasyonda en çok kullanılan antibiyotiklerdir[29]. Derlediğimiz olguların bir bölümünde benzer antibiyotikler TMP/SMZ ile birlikte kullanılmıştır. Tarafımızdan takip edilen akciğer nokardiyozlu olguda klinik iyileşme özellikle TMP/SMZ'ye amikasin eklendikten sonra gözlenmiştir[5]. Tedavinin optimal süresi üzerinde kesin bir görüşbirliği bulunmamaktadır. İmmünyetmezlikli hastalarda relaps olasılığına karşı en az 6 ay gibi uzun süre antibiyotik verilmesi önerilmektedir[27,30]. Akciğer nokardiyozu saptanan lenfomalı olgumuzda literatüre uygun şekilde kombine tedavi başlanmış, amikasin 3 ay verilmiş ve TMP/SMZ 12 aya tamamlanmıştır. Oniki aydan sonraki 6. ayda da hastamız iyi durumda olup relaps gözlenmemiştir. Beyin tutulumunda antibiyotik tedavisine ek olarak, gerekli durumda cerrahi girişimin de yapılması önerilmektedir[25]. Beyin tutulumu nedeniyle izlediğimiz olguda beyin apsesine yönelik stereotaktik aspirasyon ile apse boşaltılmasına karşın hasta kaybedilmiştir.

Nokardiyoz immünyetmezlikli hastalarda daha ölümcül olmaktadır[1]. Boiron ve arkadaşları mortalite oranını tüm nokardiyoz olgularında %29.2, immünyetmezlikli hastalarda ise %50 olarak bildirmişlerdir[22]. Bu çalışmadaki genel mortalite oranı %42.3, immünyetmezliklilerde %41.6 olarak saptanmıştır. Birbirine yakın olan bu oranların nedeni olarak, derlediğimiz olgular içinde bağışıklık sistemi normal olan hasta sayısının az olması gösterilebilir.

Sonuç olarak, ülkemizdeki nokardiyoz olgularının immünyetmezlikli hasta sayısına paralel olarak artacağı ve düzenli kayıt ve bildirimin yapılmasıyla gizli kalmış olguların da açığa çıkacağı düşünülmüştür. İmmünyetmezliklilerde gelişen akciğer ve/veya beyin infeksiyonlarında nokardiyozun akılda tutulması, akciğer nokardiyozlu bir hastada beyin tutulumunun da araştırılması, tedavide en az ikili antibiyotik kombinasyonlarının seçilmesi, tedaviye uzun süre devam edilmesi ve gerekli durumlarda cerrahiden kaçınılmaması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: Host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994;7:213-64.
2. Unat K, Şenocak F, Özçelik S, Akan D. Bir beyin nokardiyozu vakası. Mikrobiyol Derg 1967;21:73.
3. Bağrıaçık N, Ang Ö, Büget E. Bir diabetes mellitus vakasında akciğer nokardiyozu ve tedavisi. Diabet 1969; 2:146.
4. Pamuk GE, Pamuk ON, Tabak F, Mert A, Öztürk R, Aktuğlu Y. Systemic *Nocardia* infection in a patient with Behçet's disease. Rheumatology 2001;40:597-9.
5. Hızel K, Çağlar K, Cabadak H, Külah C. Pulmonary nocardiosis in a nonHodgkin lymphoma patient [abstract]. Clin Microbiol Infection 2001;7(Suppl 1):225.
6. Kalender B, Apaydın S, Altıparmak MR, et al. Opportunistic pulmonary infections after renal transplantation. Transplantation Proceedings 2000;32:563-5.
7. Şen S, Hilmioğlu S, Veral A, Duman S, Sayıner A, Hoşcoşkun C. Böbrek nakli sonrası gelişen bir sistemik nokardiyoz olgusu-histopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme. İnfeks Derg 2000;14:139-43.
8. Özyurt M, Yıldıran ŞT, Mas R, Güney Ç, Aydoğan H, Başustaoğlu A. Hepatoselüler karsinomalı bir hastada nokardiyoz. Flora 2000;5:204-9.
9. Öktem IS, Akdemir H, Sümerkan B, Koç RK, Menkü A, Tümtürk F. Cerebellar abscess due to *Nocardia asteroides*. Acta Neurochir 1999;141:217-8.
10. Yılmaz F, Hızel K, Çağlar K, Aktaş F, Kuştimur S. Böbrek nakilli bir hastada yaygın *Nocardia asteroides* infeksiyonu [özet]. 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı 1999:245.
11. Sevinç C, Kargı A, Çımrın AH ve ark. Pulmoner nokardiyoz (bir olgu nedeniyle). Tüberküloz ve Toraks 1999; 47:468-71.
12. Akan H, Akova M, Ataoğlu H, Aksu G, Arslan Ö, Koç H. *Rhodococcus equi* and *Nocardia brasiliensis* infecti-

on of the brain and liver in a patient with acute nonlymphoblastic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:737-9.

13. Sertöz R. Hematolojik maligniteli hastalarda akciğer nokardiyozu araştırılması. Uzmanlık tezi. Bornova, İzmir, 1998.
14. Kürşat S, Ok E, Zeytinoğlu A, et al. Nocardiosis in renal transplant patients. Nephron 1997;75:370-1.
15. Bal Ç, Altun B, Keskin D, Aydın AE, Anğ Ö. İmmünbaskılı hastada akciğer nokardiyozu. İnfeks Derg 1995;9: 225-7.
16. Giral A, Ceyhan B, Çelikel T. Nokardiosis olguları sunumu. Solunum 1993;18:429-36.
17. Tokbaş G, Tokbaş A, Bilgehan H, Hilmioğlu S, Taner İ, Oktar N. *Nocardia asteroides* ile oluşan beyin apsesi olgusu. İnfeks Derg 1992;6:145-6.
18. Söyletir G, Çelikel T, Can A, Ener B, Johansson CB. Bir akciğer nokardiyozu olgusu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1989;19:42-6.
19. Çetin ET, Gürler N, Öz V. *Nocardia brasiliensis*'in etken olduğu bir akciğer nokardiyozu vakası. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1986;16:50-4.
20. Onul M, Özsan K. Akut bir *Nocardia asteroides* meningoensefaliti ve özellikleri. Tıp Fak Mecmuası 1974;27: 823-30.
21. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. J Infect Dis 1976;134:286-9.
22. Boiron P, Provost F, Chevrier G, Dupont B. Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:709-14.
23. Menendez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary infection with *Nocardia* species: A report of 10 cases and review. Eur Respir J 1997;10: 1542-6.
24. Bach MC. *Nocardia*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1969-73.
25. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, Rosenblum ML. Nocardial brain abscess: Treatment strategies and factors influencing outcome. Neurosurgery 1994;35:622-31.
26. Lopez E, Ferrero M, Lumbreras C, Gimeno C, Gonzalez-Pinto I, Palengue E. A case of testicular nocardiosis and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:310-3.
27. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis 1997;25:763-81.
28. Overkamp D, Waldmann B, Lins T, Lingenfelser T, Petersen D, Eggstein M. Successful treatment of brain abscess caused by *Nocardia* in an immunocompromised patient after failure of co-trimoxazole. Infection 1992;20: 365-6.
29. Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG. Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. Clin Infect Dis 1993;16:505-12.
30. King CT, Chapman SW, Butkus DE. Recurrent nocardiosis in a renal transplant recipient. Southern Med J 1993;86:225-8.

Yazışma Adresi:

Dr. Kenan HIZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

06500, Beşevler-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 14.06.2001 Kabul Tarihi: 11.02.2002