



Üçüncü Basamak Bir Hastanede Nokardiyoz Olguları ve Enfeksiyon Risk Faktörleri

Nocardiosis Cases and Risk Factors for Infection in a Tertiary Care Hospital

Seniha BAŞARAN^(ID), Ezgi YILMAZ^(ID), Serap ŞİMŞEK YAVUZ^(ID), Atahan ÇAĞATAY^(ID), Oral ÖNCÜL^(ID), Halit ÖZSÜT^(ID), Haluk ERAKSOY^(ID)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Başaran S, Yılmaz E, Şimşek Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özşüt H ve ark. Üçüncü basamak bir hastanede nokardiyoz olguları ve enfeksiyon risk faktörleri. FLORA 2021;26(2):285-94.

ÖZ

Giriş: Nokardiyoz özellikle hücrel bağışıklığı baskılayıcı tedaviler, diabetes mellitus, AIDS gibi bazı hastalıklar, bronşektazi ve kistik fibroz gibi anatomik bozukluklar, lenforetiküler maligniteler, solid organ kanserleri ve kemoterapi ile ilişkilendirilen ve en sık akciğer, beyin, göz ve deri tutulumu ile seyreden fırsatçı bir enfeksiyondur. Bu çalışmada bir üçüncü basamak hastanesinde nokardiyoz hastaların klinik tabloları ve risk faktörleri sunuldu.

Materyal ve Metod: 2013-2019 yılları arasında hastanemizde izlenen ve herhangi bir klinik örneğinde *Nocardia* spp. üreyen ve bu etkiye yönelik tedavi alan yetişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Suşların tanımlanmasında klasik yöntemler, yapılabilenlerde tiplendirme için 16S rRNA veya MALDI TOF yöntemi, antimikrobiyal duyarlılıkların belirlenmesinde gradient yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Dokuz olgunun 4'ü disemine (tutulum görülen alanlar- akciğer, beyin, kas içi, göz), 4'ü akciğer, 1'i ise deri tutulumuyla seyretti. Hastaların 6'sı kortikosteroid, ikisi temozolomid, biri mikofenolat mofetil, biri ise siklofosfamid olmak üzere immunosupresif ilaç kullanmaktaydı. Bir hasta hariç tümü lenfopenikti. Tür düzeyinde tanımlanan 5 suş sırasıyla *N. cyriacigeorgica* (2 suş), *N. farcinicia*, *N. asteroides* ve *N. abscessus* ilk kez geçtikleri için açık yazılmaları gerekiyor. *Nocardia cyriacigeorgica* gibi) olarak adlandırıldı. Antibiyogram verisi olan 7 suşun tümü kotrimoksazole duyarlıydı.

Sonuç: Hücrel bağışıklığı baskılanmış veya lenfopenik hastalarda gelişen, özellikle akciğer, merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında etkenin *Nocardia* spp. olabileceği akla gelmeli. Akciğer nokardiyozu belirlenmiş kanser hastalarında MSS'de gelişen lezyonların ayıncı tanısında MSS nokardiyozu da düşünülmelidir. Bugüne kadar nokardiyoz için tanımlanan birçok risk faktörünün arasında genel olarak kanser kemoterapileri yer alırken, derin lenfopeni yaratması nedeniyle temozolomid daha güçlü bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Temozolomid alan hastalarda gelişen enfeksiyon tablolarında nokardiyoz daha sık akla getirilip incelemeler yapılırsa gerçek nokardiyoz insidansının belirlenmesi ile gelecekte profilaksi stratejileri etkilenebilir.

Anahtar Kelimeler: *Nocardia*; Temozolomid; Risk faktörü

ABSTRACT

Nocardiosis Cases and Risk Factors for Infection in a Tertiary Care Hospital

Seniha BAŞARAN, Ezgi YILMAZ, Serap ŞİMŞEK YAVUZ, Atahan ÇAĞATAY, Oral ÖNCÜL, Halit ÖZSÜT, Haluk ERAKSOY

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Introduction: Nocardiosis is an opportunistic infectious disease that involves the lungs, brain, eyes and skin and tends to occur in patients using immunosuppressive drugs (especially affecting cellular immunity) or chemotherapeutics, also in patients with diabetes mellitus, AIDS, lymphoreticular malignancies, solid cancers and architectural lung diseases such as bronchiectasis and cystic fibrosis. Here, it was aimed to present the clinical features and the risk factors of nocardiosis cases followed in a tertiary care hospital.

Materials and Methods: All adult patients with a culture-proven *Nocardia* spp. infection at our hospital from 2013 to 2019 were analyzed in the study retrospectively. Strains were identified by conventional methods and in the case of availability, by 16SrRNA gen analysis or MADI-TOF; antimicrobil susceptibilities were defined by gradient method.

Results: There were a total of 9 nocardiosis cases during the study period: 4 with disseminated (including pulmonary, brain, muscle, eye) nocardiosis, 4 with pulmonary nocardiosis and 1 case with skin nocardiosis. Corticosteroids, temozolomide, mycophenolate mofetil and cyclosporin were used by patients as immunosuppressive drugs in 6, 2, 1 and 1 them, respectively. All of the patients were lymphopenic except one. Five strains identified at species level were *N.cyriacigeorgica* (2 strains), *N.farcinicia*, *N.asteroides* and *N.abscessus*, respectively. All of the 7 strains with available susceptibility test results were susceptible to co-trimoxazole.

Conclusion: *Nocardia* spp. should always be taken into consideration in the case of pulmonary or central nervous system infections of patients with suppressed cellular immunity or lymphopenia. In the case of newly defined CNS lesion in a patient with both malignancy and pulmonary nocardiosis, CNS nocardiosis should always be kept in mind in the differential diagnosis. Although chemotherapeutic agents have always been defined as risk factors for nocardiosis, temozolomide could be a stronger risk factor because of its ability to cause a deeper lymphopenia. If nocardiosis is always to be considered in the case of a compatible clinical situation in patients on temozolomide regime, the real incidence of nocardiosis and prophylactic strategies among those patients could be defined properly.

Key Words: *Nocardia*; Temozolomide; Risk factors

GİRİŞ

Nokardiyalar; aerop aktinomiset grubundan, gram-pozitif, dallanan filamentöz yapıda, modifiye aside dirençli boyamalarla zayıf boyanan, çevre ortamda yaygın bulunan saprofit bakterilerdir. En sık deri, akciğer ve merkezi sinir sistemi tutulumuyla seyreden infeksiyonlara neden olur. Deri dışındaki tutulumlarına sıklıkla bağışıklığı baskılanmış konaklarda rastlanır^[1]. Özellikle hücrel bağışıklığı baskılayıcı tedaviler (uzun süreli steroid tedavisi, solid organ nakillerinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri, monoklonal antikorlar, inflamatuvar barsak hastalığı ya da romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan TNF α blokerler), bazı hastalıklar (alkolizm, diabetes mellitus, AIDS, kronik granülomatöz hastalık) ve anatomik bozukluklar (kistik fibrozis, bronşektazi ve KOAH) önemli risk faktörlerindendir^[2-5]. Ayrıca lenforetiküler maligniteler, solid organ kanserleri ve kemoterapi ile ilişkilendirilen nokardiyoz olguları da tanımlanmıştır^[6-8]. Bu çalışmada, hastanemizde izlenen no-

kardiyoz olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek, ülkemizdeki nokardiyozlu hastalar hakkında veri sağlanması ve gözden kaçabilen bazı risk faktörlerinin vurgulanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

2013-2019 yılları arasında hastanemizde izlenen ve herhangi bir klinik örneğinde *Nocardia* spp. üreyen ve bu etkene yönelik tedavi alan yetişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane otomasyon sisteminden yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, immünoşüpresif tedaviler ve süreleri, başvuru şikayeti ve tanıya kadar geçen süre, total lökosit ve lenfosit sayısı, infeksiyonun bölgesi, toraks BT bulguları, kültürde değerlendirilen klinik örnek, etkenin türü, verilen antibiyotik tedavisi ve süresi, tedavi süresince mortalite bilgileri kaydedildi. Radyolojik olarak tutulumun görüldüğü bölgeden akciğer, beyin veya gözden ve deri/deri altı/kas içi lezyonlardan *Nocardia* spp. izole edilmesi ile aynı bölgenin nokardiyozu olarak

tanımlandı. İki veya daha fazla bölge tutulumun görüldüğü durumlarda dissemine tutulum olarak değerlendirildi. Kesin pulmoner nokardiyoz tanısı alan ve eş zamanlı intrakraniyal apseleri olan hastalarda tedaviyle intrakraniyal apselerin regresyonu olması halinde hasta eş zamanlı olarak serebral nokardiyoz tanısı da aldı.

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji birimince konsülte edilen ve fırsatçı infeksiyonlardan kuşulanılarak bağışıklığı baskılanmış konaklardan alınmış klinik örnekler Klinik Bakteriyoloji Laboratuvarında yedi gün inkübe edildi. %5 koyun kanlı, çikolatamsı, MacConkey ve Sabouraud dekstroza agar ekilen örneklerden beyaz tebeşir atığı görünümüne koloni yapısında üremesi olanlar değerlendirildi. Gram yöntemiyle yapılan boyamada gram-pozitif, dallanan, uzun zincir yapan koloni yapısı oluşturanlar ile modifiye Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) yöntemiyle zayıf aside dirençli boyananlar *Nocardia* spp. olarak tanımlandı. Yapılabilenlerde ileri tiplendirme için 16S rRNA veya MALDI TOF (MALDI Biotyper Systems, Bruker Daltonics, ABD) kullanıldı. Antimikrobiyal duyarlılıkların belirlenmesinde gradient yöntemi^[9] kullanıldı (E test, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa); duyarlılık sınırları CLSI'ya göre belirlendi^[10]. Retrospektif çalışma olması nedeniyle ulaşılabilen antibiyogram sonuçları değerlendirildi. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 08/05/2020, Karar No: 2020/569).

BULGULAR

Çalışma süresince toplam dokuz nokardiyoz tanısı alan olguların üçü kadın, altısı erkekti. Yaş ortalaması 55 idi. Altı hasta bağışıklığı baskılayıcı tedavi alırken, iki hastanın bağışıklığı baskılayan hastalıkları (lenfoma, siroz), bir hastanın ise bronşektazisi vardı. Tüm immünoşüpresyon rejimlerinde steroid bulunurken iki hastada temozolomid, birinde siklofosfamid bir diğerinde ise ek olarak mikofenolat mofetil vardı. Bir hasta hariç tüm hastalar lenfopenikti ($<1500/\text{mm}^3$).

Olguların dördü dissemine (tutulum görülen alanlar-akciğer, beyin, kas içi, göz), dördü akciğer, biri ise deri tutulumuyla seyretti.

Tüm örneklerde 48-96 saat içinde üreme saptandı. Tür düzeyinde tanımlanan beş suş sırasıyla *N. cyriacigeorgica* (iki suş), *N. farcinicia*, *N. asteroides* ve *N. abscessus* olarak adlandırıldı.

Duyarlılık test sonucuna ulaşılan yedi suşun hepsinde çalışılmış olan kotrimoksazole, altı suşa ise karbapenemlere ve amikasinine duyarlıydı. Suşlarda test edilen antibiyotiklerin hiçbirine karşı direnç saptanmadı.

Böbrek yetmezliği olan bir hasta hariç tüm hastaların başlangıç tedavisinde kotrimoksazol yer aldı. Bir hasta hariç tüm hastalar başlangıçta kombine tedavi aldılar. Beş hastanın kombinasyon tedavisinde meropenem, üç hastanın ise imipenem yer aldı. Kombinasyonda üçüncü en sık kullanılan antibiyotik amikasin (üç hasta) oldu. Yatışının 15. gününde kaybedilen bir hasta ve kutanöz tutulumu olup sadece oral tedavi alan hastalar dışında, diğer hastalar 4-6 haftalık parenteral antimikrobiyal tedaviyi takiben oral tedavileri planlanarak taburcu edildi. Akciğer adenokarsinomu nedeniyle taburculuğundan bir ay sonra ölen hasta dışında beş hastanın toplam tedavisi altı ay, iki hastanın bir yıla tamamlanması sağlandı. Tedavisi bir yıla uzatılan hastalardan biri göz ve akciğer tutulumu olan, diğeri ise temozolomid ve steroid tedavisine devam edilmek zorunda kalan akciğer nokardiyozu olgusuydu. Serebral tutulumu olan bir hasta, farklı merkeze transferi nedeniyle takipten çıktı. Hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de, izole edilen suşların identifikasyon yöntemi ve duyarlılık sonuçları Tablo 2'de verildi.

TARTIŞMA

Günümüzde immünoşüpresif tedavi alan hasta sayısındaki artış, tanısal yöntemlerin gelişmesi ve kanserli hastaların sağ kalımının uzaması nokardiyoz insidansını artırmıştır^[7,11]. Üçüncü basamak hastanesi olan hastanemizde bağışıklığı baskılayan tedavilerin yoğun kullanıldığı onkoloji, hematoloji, romatoloji gibi birimlerin bulunması nedeniyle son yıllarda nokardiyoz olgularıyla daha sık karşılaşıldı. Hastalarımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında literatürdekine benzer bir şekilde %67 oranla erkekler çoğunlukta idi. Bakterinin çoğalması için hormonal bir yatkınlık olup olmadığı halen aydınlatılmamış olmakla birlikte günümüzde de birçok seride erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir^[5,7,12,13].

Hastalarımızın risk faktörlerine bakıldığında nokardiyozda en iyi tanımlanmış olan uzun süreli (en az bir ay) steroid kullanımı hastalarımızın 6/9'unda vardı^[4]. Steroidin tetiklediği immünoşüpresif mekanizması tam anlaşılamamışsa da sitokin

Tablo 1. Nokardiyoz hastaların klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri

Özellik	Olgu 1 2013	Olgu 2 2013	Olgu 3 2014	Olgu 4 2016	Olgu 5 2016	Olgu 6 2017	Olgu 7 2018	Olgu 8 2018	Olgu 9 2019
Yaş/Cinsiyet	48/Erkek	27/Erkek	64/Erkek	68/Kadın	90/Kadın	61/Erkek	33/Kadın	61/Erkek	48/Erkek
Eşlik eden hastalıklar	Glioblastoma multiforme	Mikroskobik polianjit	IgA ilişkili glomerulonefrit Diabetes mellitus	Deksametazon 8 mg Temozolomid	Lenfoma	Myastenia gravis, Sitomegalovirus hastalığı	Bronşektazi	Kriptojenik siroz	Akciğer adeno CA
İmmüno-supresyon tedavisi	Deksametazon 8 mg + Temozolomid	Metilprednizolon 40 + 20 mg Siklofosfamid (3 kür)	Pulse metil prednizolon + mikofenolat mofetil	Deksametazon 8 mg Temozolomid	Yok	Pulse metil prednizolon + Metil prednizolon 192 mg + mestinon	Yok	Yok	Radyoterapi-kemoterapi-deksametazon
İmmüno-supresyon süresi (ay)	1	2	3	5	Yok	6	Yok	Yok	12
Taniya kadar geçen süre (gün)	40	30	30	30	-	30	365	15	7
Başlangıç semptomu	Ateş, öksürük, balgam	Ateş, kolda şişlik	Ateş, öksürük, balgam	Kolda şişlik bacakta akıntılı yara	Nefes darlığı	Öksürük, görme kaybı, sağ bacakta güçsüzlük	Öksürük, balgam, nefes darlığı	Kafa derisinde travma sonrası gelişen yara	Ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı
Lökosit/lenfosit sayısı (mm ³ 'te)	7700/700	21000/2000	8700/1200	4200/500	4800/200	17000/900	13900/1100	12600/1000	8000/400
Nokardiyoz türü	Pulmoner nokardiyoz	Dissemine nokardiyoz (Kollarda ve göğüs duvarında intramusküler apseler)	Dissemine (Pulmoner, serebral) nokardiyoz	Dissemine nokardiyoz (pulmoner, üst ve alt ekstremitelerde intramusküler apseler)	Pulmoner nokardiyoz	Dissemine nokardiyoz (pulmoner, serebral ve oküler)	Pulmoner nokardiyoz	Kütanöz nokardiyoz	Pulmoner nokardiyoz

Tablo 1. Nokardiyoz hastaların klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri (devamı)

Özellik	Olgu 1 2013	Olgu 2 2013	Olgu 3 2014	Olgu 4 2016	Olgu 5 2016	Olgu 6 2017	Olgu 7 2018	Olgu 8 2018	Olgu 9 2019
Akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları	Bilateral akciğerlerde santralde kaviteleşen multipl nodüler infiltrasyonlar	Bilateral nodüler infiltrasyonlar	Sağ alt lob lobar infiltrasyon ve kavite, sağ orta lob milimetrik konsolide alan, sağ akciğer plevral efüzyon	Bilateral nodüller infiltrasyon, bilateral plevral efüzyon	Sağ akciğer üst lob apikal segment nodüller infiltrasyon, bilateral plevral efüzyon	Sağ akciğerde üst ve orta lob nodül ve kavite	Sağ orta ve alt lobta infiltrasyon		Sağ alt lobta kaviteleşme gösteren infiltrasyon
<i>Nocardia</i> spp. saptanan kültür örneği	Bronkoalveolar lavaj ve balgam	Cerahat	Balgam	Cerahat	Endotrakeal aspirat	Vitröz sıvı ve bronko-alveolar lavaj	Balgam	Doku	Balgam
Etken	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	<i>Nocardia spp.</i>	<i>Nocardia</i> spp.	<i>Nocardia</i> spp.	<i>Nocardia farcinicia</i>	<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Nocardia spp.</i>	<i>Nocardia abscessus</i>	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>
Antibiyotik tedavisi	SXT + MER + AK 6 hafta iv SXT 11 ay oral	MER + MOX 3 hafta iv AMC + MOX 6 ay oral	SXT + MER 4 hafta iv Takibe gelmemiş	SXT + MER 5 hafta iv SXT 4 ay oral	SXT + MER 2 hafta iv eksitus	SXT + IMP 6 hafta iv/ takibe gelmemiş 2 ay sonra SXT + MER 8 hafta iv AMC + SXT 10 ay oral	SXT + IMP + AK 4 hafta iv SXT 5 ay oral	SXT 1 ay oral (yan etki nedeniyle kesildi) AMC 5 ay oral	SXT + IMP + AK 3 hafta iv MOX+ SXT oral Oral tedavinin 2. ayında eksitus
Hastane içi mortalite	Yok	Yok	Yok	Yok	Eksitus	Yok	Yok	Yok	Yok

SXT: Kotrikoksazol, İMP: İmipenem, MER: Meropenem, AK: Amikasin, MOX: Moksifloksasin, AMC: Amoksisilin-klavunat.

Tablo 2. Nokardia suşlarının identifikasyon yöntemleri ve antibiyotik duyarlılık sonuçları

Olgu No	Etken	Identifikasyon yöntemi	SXT Mik değerleri (µg/mL)	IMP Mik değerleri (µg/mL)	AK Mik değerleri (µg/mL)	CRO Mik değerleri (µg/mL)	AMC Mik değerleri (µg/mL)	MER Mik değerleri (µg/mL)	MOX Mik değerleri (µg/mL)
1.	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	16 S rRNA	0.032	0.25	0.19	1		0.50	
2.	<i>Nocardia</i> spp.	Klasik yöntem	0.032	0.5	1		1.5		0.125
3.	<i>Nocardia</i> spp.	Klasik yöntem							
4.	<i>Nocardia</i> spp.	Klasik yöntem	0.38			0.75		1	
5.	<i>Nocardia farcinicia</i>	16 S rRNA	0.025	0.094	0.5				0.75
6.	<i>Nocardia asteroides</i>	16 S rRNA	0.032	0.5	1		2		
7.	<i>Nocardia</i> spp.	Klasik yöntem							
8.	<i>Nocardia abscessus</i>	MALDI-TOF	0.064		0.016				0.19
9.	<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	MALDI-TOF	0.032	4	1.5				

SXT: Kotrikoksazol, IMP: İmipenem, AK: Amikasin, CRO: Seftirakson, MOX: Moksifloksasin, AMC: Amoksisilin-klavunat.

üretiminin inhibisyonu, olgun T lenfositlerin apoptozisinin indüklenmesi ve antijen sunan hücrelerin adezyonuna müdahale ettiği bilinmektedir^[14].

Steroidin yanı sıra hastalarımızda kullanılan diğer immünosüpresif ajanlar iki glioblastoma multiforme tanılı hastada temozolomid, bir hastada siklofosfamid, bir hastada ise mikofenolat mofetildi. Literatürde glioblastoma multiforme nedeniyle temozolomid kullanımı ile ilgili bir hastada MSS nokardiyozu ve bir hastada dissemine nokardiyoz olmak üzere iki olgu bildirimi vardır^[15,16]. Bizim takip ettiğimiz dokuz hastanın ikisinde glioblastoma nedeniyle temozolomid kullanımının olması dikkat çekiciydi. Hastanemizde yılda yaklaşık 50 hastada GBM nedeniyle temozolomid kullanıldığı dikkate alındığında, yedi yılda temozolomid alan yaklaşık 350 hastanın ikisinde nokardiyoz gelişmesi, bu hasta grubunda nokardiyozun sıklığının yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Temozolomidin lenfopeni ile ilişkisi birçok çalışmada (üçüncü ayda hastaların %60'ında <800/mm³, steroid ve radyoterapi ile birlikte ise %73'ünde tedavinin ikinci ayında CD4 sayısı <300/mm³ ve tedavi sonrası 2 ay-1 yıl süreyle devam ettiği) gösterilmiştir^[17,18]. Bir yıl içinde hastaların %41'inde bir infeksiyon geliştiği görülmüş, ancak etiyolojik ajanlarla ilgili bilgi verilmemiştir^[18]. Bir başka çalışmada temozolomidin PCP, CMV ve *Aspergillus* gibi ajanlarla ilişkisi gösterilmiştir^[19]. Nokardiyoz eğilim yaratan durumların benzer olması nedeniyle temozolomid alan hastalarda nokardiyozun görülmesi şaşırtıcı olmayacaktır ancak gerçek insidansın saptanabilmesi için daha sık akla getirilmesi gerekmektedir.

Bir olgumuzda steroidle birlikte kullanılan siklofosfamidin, deneysel hayvan modellerinde daha çok B lenfositlerini etkileyerek lenfopeniye neden olup, *Nocardia* infeksiyonlarının gelişimini tetiklediği gösterilmiştir^[20]. Otoimmün hastalığı olan nokardiyoz olgularının irdelendiği bir çalışmada steroidin yanısıra en sık siklofosfamid kullanılan hastalarda lenfopeni saptandığı, bu olguların %50'sinde belirgin lenfopeninin görüldüğü, lenfopenik olanların %69'unda CD4+ T lenfositlerin ve neredeyse tamamında B lenfositlerin belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hipogamaglobulineminin olmaması nedeniyle B lenfositlerin infeksiyon üzerine etkisi irdelenmemiş,

daha çok T lenfositlerle ilişki kurulmuştur^[21]. Bir diğer olgumuzda kullanılmış olan mikofenolat mofetil de özellikle lenfositlerde guanozin nükleotit sentezinde rol alan enzimin inhibisyonunu yaparak başlıca T lenfositler üzerinde sitotoksik etki göstermekte, bunun sonucunda ortaya çıkan immüno-supresyon nedeniyle fırsatçı etkenlerle enfeksiyona eğilim yaratmaktadır^[22].

Akciğer kanseri ve beyin metastazları nedeniyle steroid ve radyoterapi (RT) almış ve pulmoner nokardiyoz tanısı konulmuş bir hastamız, antimikrobik tedavisinin ikinci ayında oral tedaviye geçilmesinden sonra kraniyal lezyonlarında progresyon olması nedeniyle kaybedildi. Temozolamid dahil immünosüpresif tedavi alan bir GBM hastasında ve metastatik akciğer kanseri olan bir hastada MSS'de ortaya çıkan ve radyolojik incelemelerde yinelemeden veya metastazdan ayırt edilemeyen yeni lezyonların, yapılan biyopsilerde nokardiyoz çıktığı bildirilmiştir^[15,23,24]. Olgumuzda beyindeki lezyonlardan biyopsi alınmadığı için bu tür bir durumun söz konusu olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak bu tür hastalarda, beyin dokusundaki lokal hasarın yarattığı savunma kusurları, intrakranyal ödemin veya esas hastalığın tedavisi için verilen deksametazon veya temozolamid gibi immünosüpresifler ve nokardiyaların beyin dokusuna olan tropizimleri nedeniyle nokardiyal beyin apsesi gelişme riskinin yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Belirtilen özellikleri taşıyan hastalarda, özellikle pulmoner nokardiyoz da eşlik ediyorsa, MSS'de yeni gelişen lezyonlardan biyopsi alınarak nokardiyoz araştırılması tedavinin yönlendirilmesinde oldukça önemli bilgiler sağlayabilir.

İmmünosüpresif tedavi uygulanması dışında bağışıklık sistemini etkileyen bazı hastalıklar ve durumlarda da nokardiyoz sıklığı daha fazla olabilir. Birinde deri, birinde ise pulmoner nokardiyoz tanısı konulmuş iki olgumuzda altta yatan, eğilim yaratan durum kriptojenik karaciğer sirozu ve yeni tanısı konulan lenfomaydı. Siroz nedeniyle karaciğer transplantı alıcısı aday listesinde olan hastamızda, künt travma sonrasında kafa derisinde nokardiya apsesi gelişmiştir. Bağışıklık sistemini etkileyen bu tür hastalığı olan kişilerde gelişen deri lezyonlarında nokardiyozun akılda tutulması önemlidir. Toplum kökenli pnömoni nedeniyle yatışı yapıp, kan lenfosit sayısının çok düşük

belirlenen (200/µl), önce pulmoner nokardiyoz, ardından lenfoma tanısı konulan hasta ise, toplumdan gelen ve derin lenfopenisi olan pnömoni hastalarda nokardiyanın ve bu enfeksiyona eğilim yaratan durumların araştırılmasının, alınmış kültür örneklerinin uzun süreli inkübasyonunun gerekliliğini hatırlatmaktadır.

Nokardiyoz sadece sistemik değil, yerel savunma sistemlerinde sorun olması da eğilim yaratabilir. Pulmoner nokardiyoz tanısı konulan bir hastamız bronşektazi nedeniyle takip edilmekteydi ve son bir yılda hastane yatışı ve parenteral antibiyoterapi gerektiren akut infektif atak sıklığında ciddi artış gözlemlenmişti. Özellikle altta yatan kistik fibrozis veya bronşektazi gibi akciğer hastalığı olan bireylerde solunum yolunda nokardiya kolonizasyonu görülebilir^[1]. 12 yılda 183 nokardiyoz hastasının incelendiği bir çalışmada yıllar içerisinde broşektazili hastalarda *Nocardia* spp. insidansının arttığı saptanmış, ancak retrospektif olan bu çalışmada kolonizasyon enfeksiyon ayırımı yapılmamıştır^[25]. Bu hastalarda kolonizasyon enfeksiyon ayırımı yapılırken akciğer görüntülemesinde pulmoner nokardiyozla uyumlu bulguların saptanması, gram boyamasında ya da modifiye aside dirençli boyamayla bakterinin görülmesi, *Nocardia* spp.'nin kültürde saf olarak üretilmesi ya da tekrar eden kültür pozitifliğinin belirlenmesi önemlidir. Ancak bağışıklığı baskılanmış konaklarda solunum yolu örneklerinden nokardiya üretilmesi, hemen her zaman enfeksiyon lehine değerlendirilmeli, klinik ya da radyolojik bir bulgu olmasa da asla göz ardı edilmemelidir^[26].

Nokardiyoz tanısı konulmuş hastalarımızın biri hariç hepsinde tanı anında lenfopeni mevcuttu. Pulmoner veya deri enfeksiyonlarıyla gelen lenfopenik hastalarda nokardiyozun ayırıcı tanıda yer alması önemlidir. Hastalarımızda lenfopeninin süresi bilinmemekle birlikte, immünosüpresif tedavi süresi en az bir aydı. Kortikosteroidlerin bir aydan uzun süre kullanımı, bir çok çalışmada nokardiyoz için belirlenmiş önemli risk faktörlerinden biridir^[5].

Olgularımızın 7/9'unda semptomların başlamasından tanı konulana kadar geçen süre bir aydan daha uzundu, hastaların hepsininde daha önce başka merkezlere başvurduğu, bu merkezlerde mikrobiyolojik inceleme için klinik örnek alınmadığı ve ampirik tedavilerle izlendiği görüldü. Literatürde de

nokardiyozlu olguların tanısının ortalama bir ayda konulabildiği, hastaların öncesinde farklı tanımlarla ampirik olarak tedavi edilmeye çalışıldığı bildirilmektedir^[12]. Tanı konulana kadar geçen sürenin bir ay olduğu yedi olgumuzun dördü dissemine olmuştu. İlk gören hekimin özel konak olan bu hastalarda kültüre dayalı bir yaklaşım göstermiş olsaydı pulmoner tutulum aşamasında bu hastaların tedavisi daha kolay ve prognozlarının daha iyi olması sağlanabilirdi. *Nocardia* spp. aerop bakterilerdir ve günlük kullanılan besiyerlerinde üreyebilirler, ancak üremeleri için 48-96 saat gerekmesi nedeniyle, kültür plaklarının bu sürelerde inkübe edilmediği durumlarda gözden kaçabilir. İnkübasyonun süresinin uzun tutulabilmesi, ancak klinisyenin ilgili laboratuvar ile işbirliği yapması sonucu sağlanabilir. Bağışıklığı baskılanmış konaklarda, başta pulmoner ve deri infeksiyonlarında olmak üzere ampirik tedaviler başlanmadan önce uygun klinik örneklerin alınarak kültürünün yapılması ve kültür plaklarının en az 96 saat inkübe edilmesi nokardiyoz olgularının gözden kaçmasını engelleyecektir.

Vücuda giriş kapısının solunum yolu olması nedeniyle literatürle uyumlu şekilde hastalarımızın 7/9'unda pulmoner nokardiyoz vardı^[26]. Hızlı ve arkadaşlarının 1974-2001 yılları arasında Türkiye'den bildirilen nokardiyoz olgularını derledikleri çalışmada da pulmoner nokardiyozun (21/27) ilk sırada yer aldığı görüldü^[27]. Hastalarımızda en sık belirlenen semptomlar öksürük ve balgam çıkarma iken, bunları ateş ve nefes darlığı izlemekteydi. Ülkemizden tek merkezden 16 nokardiyoz hastasının irdelendiği çalışmada pulmoner nokardiyoz tanısı alan 13 hastada da benzer semptom ve bulgular bildirilmiştir^[28]. Olguların akciğer görüntülemelerinde en sık nodüler lezyon (5/7), kavitasyon (5/7) ve plevral effüzyon (3/5) görülürken, 5/7'sinde tek taraflı tutulum belirlendi; en sık tutulan sağ akciğerdi. Bu konuda yapılan çalışmalarda da benzer şekilde en sık infiltrasyon, nodüler lezyon, kavitasyon ve plevral efüzyon tanımlanmış^[13], sağ akciğerin daha sık tutulduğu bildirilmiştir^[5].

Nokardiyozun yayılmasıyla gelişen metastatik odaklar arasında en sık MSS bildirilirken göz, yumuşak doku, kemik-eklem tutulumları daha nadirdir^[29]. Olgularımızın ikisinde MSS yayılımı varken, iki hastada intramusküler ve bir olguda oküler yayılım tanımlandı. Yumuşak doku tutulumu, bağış-

sıklığı baskılanmış konaklarda genellikle pulmoner tutulumun yayılımından kaynaklanmakla birlikte, bazen deriden giren mikroorganizmanın ilerlemesiyle de ortaya çıkabilmektedir^[30]. Bizim multiloküler kas içi apselerle seyreden iki olgumuzun da bağışıklığı baskılanmış, birinde pulmoner odak tanımlanırken, birinde tanımlanamadı. Pulmoner odak tanımlanamayan bu tür hastalarda pulmoner odak tutulumunun spontan remisyonu sonrası ortaya çıkan metastatik odakların aslında yanlışlıkla primer odak şeklinde tanımlanabileceği de bildirilmektedir^[29].

İzole edilen *Nocardia* spp.'nin ikisi *N. cyriaci-georgica*, biri *N. farcinica*, biri *N. asteroides* ve biri de *N. abscessus* olarak tanımlandı. Ülkemizden klinik örneklerden izole edilen suşlarda tür düzeyinde tanımlanmanın yapıldığı 45 suş içeren bir seride (%38'ini solunum yolu örneklerin oluşturduğu) %57 ile en sık *N. cyriaci-georgica*^[31], ikinci sırada *N. farcinica* saptanmıştır, ancak 9 suşun tanımlandığı bir diğer çalışmada ise 5 suş ile *N. farcinica*'nın ilk sırada yer aldığı görülmüştür^[32]. Deri tutulumu ile seyreden bir olguda *N. abscessus* tanımlanmış olup, bu tür ülkemizden yapılmış bir diğer çalışmada da nokardiyoz etkenleri arasında tanımlanmıştır^[31]. Literatürde olduğu gibi ülkemizde de türlere göre değişen antibiyotik direnç oranları bildirilse de çalışmamızda duyarlılık testi yapılan yedi suşun hiçbirinde test edilen antibiyotiklere karşı direnç saptanmamıştır^[31].

Nokardiyozda tedavinin ana bileşenlerinden biri sülfonamidlerdir. Serebral tutulumun olmadığı infeksiyonlarda ampirik tedavide amikasinin imipenem veya meropenemle ya da amikasinin TMP-SMX ile kombinasyonu uygun seçeneklerden bazılarıdır. Serebral nokardiyozun ampirik tedavisinde ise TMP-SMX ve meropenem ya da imipenem kombinasyonu uygun olabilir. Birçok nokardiyoz formunda başlangıçta kombinasyon tedavisi tercih edilmeli ve antibiyotik duyarlılıkları sonuçlana ve klinik yanıt alınana kadar bu tedavi sürdürülmelidir^[1]. Olgularımızın da biri dışında hepsinde karbapenem, TMP/SXT ve amikasin içeren kombinasyon tedavileri uzun süreli kullanılmıştır. Nokardiyozla eş zamanlı lenfoma tanısı alan bir hasta ve metastatik akciğer kanseri tanısı olan iki hasta tedavi sürecinde kaybedildi.

Sonuç olarak, özellikle hücresel bağışıklığı baskılanmış veya lenfopenik hastalarda gelişen, özellikle

akciğer ve deri infeksiyonlarında etkenin *Nocardia* spp. olabileceği akla gelmeli, antimikrobik tedaviden önce kültür örnekleri alınarak, örnekler en az 96 saat inkübe edilmelidir. Akciğer nokardiyozu belirlenmiş kanser hastalarında MSS'de gelişen lezyonların ayırıcı tanısında MSS nokardiyozu da düşünülmalıdır. Bugüne kadar nokardiyoz için tanımlanan birçok risk faktörünün arasında genel olarak kanser kemoterapileri de sayılmaktadır, ancak derin lenfopeni yaratan temozolomidin bu ajanlar arasında bir risk faktörü olarak öne çıktığı görülmektedir. Temozolomid alan hastalarda gelişen infeksiyon tablolarında nokardiyozun da akla getirilmesi ve laboratuvarların bu konuda uyarılması ile bu ilaçla ilişkili gerçek nokardiyoz insidansının belirlenmesi gelecekte profilaksi stratejilerini etkileyebilir.

TEŞEKKÜR

Doç. Dr. Mert Ahmet Kuşucu'ya 16S rRNA analizinin yapılmasında verdiği destek için sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 08/05/2020, Karar No: 2020/569).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SŞY, SB

Analiz/Yorum: SB, EY

Veri sağlama: EY

Yazım: SB, SŞY

Gözden Geçirme ve Düzeltme: AÇ, OÖ, HÖ, HE

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Chen SC-A, Watts MR, Maddocks S, Sorrel TC. *Nocardia* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. PA: Elsevier, 2020:3059-70.
2. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1307-14.
3. Ali T, Chakraborty A, Mahmood S, Bronze MS. Risk of nocardial infections with anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med Sci* 2013;346(2):166-8.
4. Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007;12(3):394-400.
5. Ott SR, Meier N, Kolditz M, Bauer TT, Rohde G, Presterl E, et al; OPINION Study Group. Pulmonary nocardiosis in Western Europe-Clinical evaluation of 43 patients and population-based estimates of hospitalization rates. *Int J Infect Dis* 2019;81:140-8.
6. Torres HA, Reddy BT, Raad II, Tarrand J, Bodey GP, Hanna HA, et al. Nocardiosis in cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):388-97.
7. Wang HL, Seo YH, LaSala PR, Tarrand JJ, Han XY. Nocardiosis in 132 patients with cancer: microbiological and clinical analyses. *Am J Clin Pathol* 2014;142(4):513-23.
8. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection* 2010;38(2):89-97.
9. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Navarro AM, et al. Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main *Nocardia* species in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(3):754-61.
10. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. 2nd ed, 31st vol. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Wayne, PA. 2011.
11. Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pépin J. Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(5):690-6.
12. Matulionyte R, Rohner P, Uçkay I, Lew D, Garbino J. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol* 2004;57(8):807-12.
13. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):250-61.
14. Singh N, Rieder M, Tucker MJ. Mechanisms of glucocorticoid-mediated anti-inflammatory and immunosuppressive action. *Paed Perinatal Drug Ther* 2004;6(2):107-15.
15. Bertero L, Cassoni P, Rudà R. Nocardia abscesses mimicking tumor progression in gliomatosis cerebri responding to temozolomide. *J Neurooncol* 2015;121(1):225-7.
16. Poinsin E, Roseau JB, Landais C, Rodriguez-Nava V, Bussy E, Gaillard T. Nocardia veterana: disseminated infection with urinary tract infection. *Braz J Infect Dis* 2015;19(2):216-9.
17. Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, et al. Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2004;22(4):610-6.

18. Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clin Cancer Res* 2011;17(16):5473-80.
19. Stepanovic A, Nikitovic M. Severe hematologic temozolomide related toxicity and life threatening infections. *J BUON*. 2018;23(1):7-13.
20. Beaman BL, Maslan S. Effect of cyclophosphamide on experimental *Nocardia asteroides* infection in mice. *Infect Immun* 1977;16(3):995-1004.
21. Li S, Song Xy, Zhao Yy, Xu K, Bi YL, Huang H, et al. Clinical analysis of pulmonary nocardiosis in patients with autoimmune disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(39):e1561
22. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):85-118.
23. Abel S, Hasan S, Kujawski B, Talwar A, Betler J, Wegner R, et al. Cryptic *Nocardia nova* brain abscess postradiation treatment and neurosurgery in a patient with small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Adv Radiat Oncol* 2016;1(4):290-3.
24. Voide C, Zimmermann S, Adjei AA, Betticher DC, Meuli R, Prod'homme G, et al. Cerebral nocardiosis mimicking multiple brain metastases in a patient with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(3):e24-6.
25. Woodworth MH, Saullo JL, Lantos PM, Cox GM, Stout JE. Increasing *Nocardia* incidence associated with bronchiectasis at a Tertiary Care Center. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(3):347-54.
26. Wilson JW. Nocardiosis: Uptodates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012;87(4):403-7.
27. Hızal K, Çağlar K, Yılmaz F. Türkiye'de iç organ ve beyin tutulumuyla seyreden nokardiyoz olguları. *Flora* 2002;7(1):28-32.
28. Guliyeva G, Pullukcu H, Taşbakan MS, Metin DY, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Nokardiyoz: 16 hastanın değerlendirilmesi. *Flora* 2016;21(2):57-63.
29. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996;22(6):891-903.
30. Lyos AT, Tuchler RE, Malpica A, Spira M. Primary soft-tissue nocardiosis. *Ann Plast Surg* 1995;34:212-4.
31. Uner MC, Haşcelik G, Müştak HK. Antimicrobial susceptibilities of clinical *Nocardia* isolates identified by 16S rRNA gene sequence analysis. *Mikrobiyol Bul* 2016;50(1):11-20.
32. Yıldız O, Alp E, Tokgoz B, Tucer B, Aygen B, Sumerkan B, et al. Nocardiosis in a teaching hospital in the Central Anatolia region of Turkey: treatment and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(6):495-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Seniha BAŞARAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji,
İstanbul-Türkiye

E-posta: senihabasaran@yahoo.com