

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalıkları

Lung diseases due to non-tuberculosis mycobacteria

Özlem Abakay, Hadice Selimoğlu Şen

ÖZET

Tüberküloz dışı mikobakteriler çevremizde çok yaygın olarak bulunur ve 50 yılı aşkın bir süredir akciğer enfeksiyonu veya hastalığı etkeni olarak bilinmektedir. Klasik olarak hastalarda predispozan faktörler mevcut iken immün yetmezlikli kişilerde de bu hastalığı tanımlamak mümkündür. Bütün kültür pozitif hastaların 2007 tanı kriterlerine göre değerlendirilmesi gerekir. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığı olanların başarılı şekilde tedavisi için 12–24 ay süreyle kombine antibiyotik tedavisi alması uygundur. Ancak antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılık testleri ile in vivo cevap arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bundan dolayı tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığı, klinisyenler için giderek artan bir problemdir. Başarılı bir tedavi için hala karanlık noktalar vardır. Hastalığın tanısı, patogenezi ve tedavisi ile ilgili gelişmeler bizim bu hastalara daha net yaklaşımımızı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Tüberküloz dışı mikobakteriler, akciğer hastalıkları, tanı.

ABSTRACT

Nontuberculous mycobacteria are ubiquitous environmental organisms that have been recognized a cause of pulmonary infection or disease for over 50 years. Traditionally patients have had underlying risk factors for development of disease; however, to describe of apparently immunocompetent patients involved appears to be possible. The diagnosis of culture-positive all patients for mycobacteria have to evaluate according to 2007 criteria. For patients with disease, combination antibiotic therapy for 12-24 months is generally required for successful treatment. However, there is a poor correlation between in vitro antibiotic susceptibility and in vivo response to antimicrobials. Therefore, the lung diseases due to nontuberculous mycobacteria are an increasing problem for clinicians and are associated with significant obstacles that thwart successful treatment of the diseases due to nontuberculous mycobacteria. Continued progress in diagnosis, pathogenesis and treatment of disease will improve the outlook for these patients. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (2): 252-257

Key words: Nontuberculous mycobacteria, lung diseases, diagnosis.

GİRİŞ

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM), insanlarda hastalığa neden olabilen virülan organizmaların da içinde bulunduğu geniş bir yelpazeye sahiptir ve 140'tan fazla bilinen türleri mevcuttur [1]. Tüberküloz dışı mikobakteri türlerinde son 10 yıl içinde görülen bu artış, doğada bu türdeki organizmaların hızla yaygınlaşmasından kaynaklanmamaktadır. Bunun en temel sebebi, TDM türlerinin ayrımını sağlayan moleküler tekniklerdeki gelişmelerdir [2].

Klinisyenler, önümüzde süreçte yeni tespit edilen TDM türleri ile karşılaşacak ve bu türlerin neden olduğu farklı klinik tablolara gideren artan bir farkındalık oluşacaktır.

Fizyopatoloji

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığının en temel kaynağı çevre olup özellikle belediye su kaynaklarında oluşan mikrofilm tabakası, TDM'ye bağlı oluşan akciğer hastalığındaki en önemli bulaşma yollarından birini oluşturmaktadır [3]. Su yüzeyindeki bu tabaka besinlerle birlikte nemli ve sıcak bir çevre oluşturarak TDM dâhil birçok patojen organizmaların gelişmesine neden olmaktadır.

Bronşektazi ve TDM enfeksiyonu çok sık ilişkisi olan iki durumdur. Kistik fibrozisli hastaların %20'sinde ve primer siliyer diskinezi olgularının %15'inde TDM enfeksiyonu olması TDM enfeksiyo-

nunun solunum yolu yüzey savunma defektleriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir [2]. Bu bulgular iki önemli soruyu gündeme getirmektedir. Tüm erişkin bronşektazili hastaları (TDM enfeksiyonu olsun ya da olmasın) predispozan faktörler açısından değerlendirmeli miyiz? (Örneğin; kistik fibrozis genotipleme, alfa-1 antitripsin fenotipleme, serum immünglobulinleri, siliyer diskinezi vb.). Tüm erişkin bronşektazili hastaları TDM enfeksiyonu yönünden değerlendirmeli miyiz?

Kim ve ark. son zamanlarda TDM akciğer hastalığı olan 63 hastada karakteristik bir morfoloji (%95 kadın, %91 beyaz, %68 hiç sigara içmemiş) rapor etmişlerdir. Bu seçilmiş grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında beden kitle indeksi (BKİ) anlamlı derecede düşük bulunurken boy daha yüksek saptanmıştır [4]. Aynı zamanda bu grupta skolyoz (%51), pectus excavatum (%11), mitral valv prolapsusu (%9) ve kistik fibrozis transmembran conductance regülatör gen (CFTR) (%36) yüksek oranlarda bildirilmiştir [4].

Bu morfolojik özelliklerin patogenetik nedenleri henüz bilinmemektedir. Ancak bir kısım hasta bize TDM akciğer hastalığının patogenezi hakkında ipuçları verebilir. Tüberküloz hastalığında olduğu gibi tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) blokerleri TDM akciğer hastalığı gelişiminde çok potent ve yeni predispozan faktörlerdendir.

Winthrop ve ark. son zamanlarda yayınladıkları raporda %65 kadın, yaş ortalaması 62 ve büyük bir kısmı romatoid artrit olan bir hasta grubunda TNF α blokeri alanlarda TDM hastalığını anlamlı derecede yüksek saptamışlardır [5]. En sık saptanan ajan *Mycobacterium avium complex* (MAC) iken %44 oranında akciğer dışı tutulum gözlenmiş, %9 oranında da mortalite bildirilmiştir. Dolayısıyla TDM' ye bağlı akciğer hastalığı olan ya da şüphelenilen olgularda TNF α blokeri verilirken çok dikkatli olmak gerekmektedir [1].

Epidemioloji

Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığının insidans ve prevalansının saptanması konusunda problemler hala devam etmektedir. Çünkü bu hastalığın raporlanması zorunlu değildir ve her bir TDM suşunun klinik öneminin çok iyi değerlendirilmesi gerekir [1].

Iseman ve Marras tarafından öne sürüldüğü üzere TDM akciğer hastalığının insidansı tüberküloz ile karşılaştırılabilir, ancak TDM akciğer hastalığının gerçek insidansı tüberküloz hastalığından daha yüksektir [6]. Çünkü TDM akciğer hastalığının tedavisi çok daha zordur. Eğer bu analiz doğru ise

klinisyenler gittikçe daha fazla TDM ile karşılaşacak ve TDM akciğer hastalığı sürekli artan bir halk sağlığı problemi olacaktır.

Tanı

Tüberküloz dışı mikobakteri suşları doğada ve çevremizde çok yaygın bulunduğundan herhangi bir TDM suşunun saptanması nonsteril su kaynakları başta olmak üzere çevresel kontaminasyonun bir sonucu olabilir. Bu nedenle hangi TDM suşunun klinik açıdan önemli olduğu konusunda tanı kriterlerinin belirlenmesi gerekir [1]. Genel olarak tanı kararı, elde edilen izolatin virülansına, hangi respiratuvar örnekten alındığına bağlı olarak verilmelidir.

Myc. kansasii ve *Myc. szulgai* gibi bazı TDM türleri solunum yolu örneklerinden izole edildiğinde hemen hemen her zaman hastalıkla ilişkili bulunmuştur [7]. Bazı vakalarda bu türlerden birinin (özellikle *Myc.kansasii*) tek bir kültür pozitifliği ile tanıya gidilebilir. Bunun aksine *Myc. simiae* ve *Myc. fortuitum* gibi bazı TDM suşları da vardır ki TDM akciğer hastalığı tanı kriterlerini karşılasalar bile solunum yolu patojenleri olarak kabul edilmezler [8,9]. Bunun yanı sıra *Myc. gordonae* ve *Myc. terrae complex* gibi türlerin izolasyonu genellikle solunum yolu kontaminasyonu olarak öngörülür [2]. Dolayısıyla klinisyenin TDM akciğer hastalığı tanısını koyarken birçok faktörü ele alması gerekmektedir.

Klinisyenlerin sıkça karşılaştıkları bir problem, tüberküloz tedavisi altındaki hastadan bir TDM suşunun izole edilmesidir. Jun ve ark. 958 tüberkülozlu hastanın 68'inde (%7,1) bir TDM suşu izole edildiğini rapor etmişlerdir [10]. Yazarlar tüberküloz hastalarında TDM suşu izole edilmesinin nadir bir olay olmadığını belirtmiştir. Ancak bu hastaların tüberküloz tedavisinin tamamlanmasından sonra, özellikle virülan suşlar için, takip edilmesi gerekliliği konusunda görüş birliğine varmışlardır.

Respiratuvar semptomlar

Solunum sistemi, TDM'lerin en sık hedeflediği sistemdir. Asemptomatik olgulardan kaviter hastalığa kadar çok geniş bir semptom aralığı olduğu için TDM akciğer enfeksiyonu ile tüberküloz kliniğini ayırt etmek oldukça zordur [11]. Sindirim sistemi ve direkt inokülasyon giriş yolları olmasının yanı sıra en temel vücuda alınma şekli inhalasyon yoludur. Mikobakterilerin en önemli kaynaklarından bir tanesinin kontamine aerosol halindeki su olduğu düşünülmektedir.

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığı gençlerde ve predispozan risk faktörü olmayan bireylerde oldukça nadir görülür [11]. Tipik

hasta 50 yaşın üzerinde olup kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), silikozis, bronşektazi, sekel tüberküloz, kronik bronşit, pnömokonyoz ve akciğer kanseri gibi diğer akciğer problemleriyle ortaya çıkar. Sigara içiciliği önemli bir risk faktörüdür. En sık görülen semptomlar; prodüktif öksürük, ateş, kilo kaybı ve gece terlemesidir.

Klinik özellikler

Sıklıkla insanlarda hastalığa neden olan mikobakteri türleri Tablo 1'de sunulmuştur [12]. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığını 4 temel paternde inceleyebiliriz [12].

Tablo 1. Sıklıkla insanlarda hastalığa neden olan mikobakteri türlerinin sınıflandırılması [12].

I. <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	
	<i>M. tuberculosis</i>
	<i>M. bovis</i>
	<i>M. africanum</i>
	<i>M. microti</i>
II. Yavaş Üreyen Mikobakteriler	
A. Fotokromojenler	
	<i>M. kansasii</i>
	<i>M. marinum</i>
B. Skotokromojenler	
	<i>M. gordonae</i>
	<i>M. scrofulaceum</i>
C. Nonkromotojenler	
	<i>M. avium complex-M. avium, M. intracellulare</i>
	<i>M. terrae complex</i>
	<i>M. ulcerans</i>
	<i>M. xenopi</i>
	<i>M. simiae</i>
	<i>M. malmoense</i>
	<i>M. szulgai</i>
	<i>M. asiaticum</i>
III. Hızlı Üreyen Mikobakteriler	
	<i>M. fortuitum</i>
	<i>M. chelonae</i>
	<i>M. abscessus</i>

1- Fibrokaviter hastalık: Bu patern klasik olarak sigara ve alkolizm öyküsü olan orta yaşlı erkek hastalarda görülür. Daha çok üst loblar tutulur ve genellikle KOAH, sekel tüberküloz ve silikozis gibi altta yatan predispozan bir faktör vardır. Hastalığın bu formu MAC, *Myc. kansasii*, *Myc. xenopi*, *Myc. malmoense* ve hızlı büyüyen mikobakteriler ile ilişkilidir.

2- Nodüler bronşektazi: Bu patern genellikle sigara içmeyen, yaşlı ve altta herhangi bir akciğer hastalığı olmayan bayanlarda görülür. Ancak bu hastalarda kifoz, skolyoz ve pectus excavatum gibi toraks deformitelerine rastlanabilir.

3- Soliter pulmoner nodül: Tüberkülozma çok benzer bir şekilde ortaya çıkar. Karsinomdan mutlaka ayırıcı tanısının yapılması gerekir [13].

4- Hipersensitivite pnömonisi: Son yıllarda MAC enfeksiyonuna bağlı sıcak küvet akciğeri veya jakuzi akciğeri (hot tub lung) olarak adlandırılan bir tablodur [14]. Daha önce herhangi bir akciğer hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde görülebilir. Olguların ortamdaki çıkarılmasıyla spontan olarak veya steroid tedavisiyle geriler.

Radyolojik özellikler

Kaviter TDM akciğer hastalığı radyografide kolayca izlenebilir. Bu kaviterler tüberkülozdan farklı olarak ince duvarlı olup parankimal lezyonlardan çok plevral reaksiyonlarla daha sıkı ilişkilidir. Hastalığın diğer formları yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (YÇBT) ile daha iyi değerlendirilir. En sık YÇBT bulguları bilateral sentrilobüler nodül ve silindirik bronşektazidir [15]. Bu değişiklikler esas olarak MA ve *Myc. abscessus* gibi organizmaların bronşiyoller ve peribronşiyoller dokuya invazyonu ve enflamasyonunun bir sonucudur [16].

Kavitasyon ve konsolidasyon gibi daha ağır bulgular ve kadın cinsiyet ek risk faktörlerini oluşturur. Klasik olarak multifokal bronşektazi ve diffüz sentrilobüler nodülleri olan, orta lob ve linguler lob tutulumları gözlenen yaşlı ve sigara içme öyküsü olmayan kadın cinsiyetin olduğu klinik tabloya Lady Windermere sendromu adı verilmiştir [17]. MAC'ye bağlı akciğer hastalığında yapılan seri BT çalışmalarında bronşektazinin tüm nodüler alan boyunca progresif olma eğiliminde olduğu ve sonuçta konsolidasyon olarak ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

MAC ile ilişkili gelişen hipersensitivite pnömonisinde YÇBT bulguları sıklıkla diffüz buzlu cam infiltrasyonları ve sentrilobüler nodüllerdir [18].

Nadir olmakla beraber birkaç TDM bağlı akciğer hastalığında soliter pulmoner nodül veya kitlelerde tanımlanmıştır [19].

Tanı kriterleri

Balgamında veya lavaj sıvısında mikobakteri üreyen her hastanın TDM akciğer hastası olduğu kabul edilmez. Bu organizmaların esas olarak inhale aerosol veya içme suyu şeklinde vücuda alınarak kolonize veya kontamine olduğu söylenebilir [20].

Mikobakteriler ile vücut arasındaki bu etkileşimi 3 evreye ayırmak mümkündür [21]. Kolonizasyon, enfeksiyon ve hastalık evreleri arasındaki progresyon bazı faktörlere bağlıdır; altta yatan bir komorbidite veya bağışıklık defekti, organizmanın türü, büyüme hızı, virülansı, izole edildiği yer vb. Kolonizasyon, bir organizmanın herhangi bir doku cevabı olmaksızın tekrarlayan izolasyonu olarak tanımlanabilir.

Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından 2007 yılında kolonizasyon ve hastalık arasındaki farkı ortaya çıkaracak kriterler açıklanmıştır [2]. Bu tanı kriterleri arasında mikrobiyolojik kriterlerin yanı sıra klinik ve radyolojik kriterler de ele alınmış ve böylece 1997 yılındaki kriterlere daha geniş bir açıklım sunulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Amerikan Toraks Derneği tarafından öngörülen NTM bağlı akciğer hastalığının tanı kriterleri [2].

Klinik (ikisi birlikte)

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

Mikrobiyolojik

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

Tedavi

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığının tedavisi makrolid öncesi ve sonrası dönem diye ikiye ayrılabilir [2]. Makrolidler yaklaşık 20 yıldan beri birçok TDM suşunun (özellikle de MAC) tedavisinde temel unsur olarak yerini almıştır. Tüberküloz tedavisinde olduğu gibi TDM akciğer hastalığı tedavisinde de can sıkıcı bazı durumlar mevcuttur. Örneğin in vitro duyarlılık testleri, bize in vivo antibiyotik yanıtı konusunda iyi bir rehber olmayabilir. Bu konudaki en çarpıcı örnek MAC izolatlarında yaşanmaktadır. Bu nedenle uzmanlar yeni MAC suşları için in vitro olarak sadece makrolidlere karşı duyarlılık testi yapılmasında görüş birliğine varmışlardır.

Bu fenomeni net bir şekilde açıklamak henüz mümkün değildir. Ancak hızlı büyüyen mikobakterilerle ilgili son çalışmalar bize yol gösterici olabilir [2]. Bilindiği gibi makrolidler, 50S Ribozomal subünite bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Eritromisin methylaze genleri (ERM) makrolidlerin bu bağlanmasını engeller ve inhibitör aktivitesini azaltır [22,23]. Hızlı büyüyen mikobakteriler başta olmak üzere bazı mikobakterilere karşı gelişen makrolid direncinin temel mekanizması ERM genlerinin varlığıdır. *Myc. abscessus* ve *Myc. fortuitum* türlerinin bütün izolatları ve diğer hızlı büyüyen mikobakteriler (*Myc. chelonae* hariç) ERM genleri içermektedir. *Myc. tuberculosis*'de aynı zamanda bu gene sahiptir ve bu onun makrolidlere karşı olan direncini açıklamaktadır. Bu genlerin en ilginç ve en üzücü özelliği *Myc. fortuitum* ve *Myc.*

abscessus izolatları makrolid ile karşılaşınca hemen erm genleri aktive olur. İn vitro MIC değerinden bağımsız olarak in vivo direnç kazanır. Yani organizma in vitro ortamda makrolide duyarlı görünürken in vivo olarak dirençli olacaktır.

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığında önerilen tedavi rejimleri Tablo 3'te sunulmuştur [24].

SONUÇ

Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığı giderek artan sıklıkta klinisyenlerin sürekli karşılaşacağı bir problem olacaktır. Dolayısıyla da önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündeme gelecektir. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalıklarının tanısında çok önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen güvenilir ve etkili bir tedavi rejiminden söz etmek oldukça güçtür. En can sıkıcı ve bilimsel anlamda etkin bir tedaviden bizi alıkoyan en önemli sebep tüberküloz dışı mikobakterilerin in vitro duyarlılık testi sonuçlarından bağımsız olarak in vivo ortamda antibiyotiklere yanıt vermemesidir. Hızlı büyüyen mikobakterilere karşı in vivo direncin moleküler mekanizmalarının ortaya çıkarılması, bu konudaki bilgilerimizi daha ileriye götürebilir. Tüm dünyada TDM akciğer hastalığına olan ilginin artması ve bu bağlamda TDM hastalığının tüm özelliklerinin irdeleneceği çalışmalar patogeneze den epidemiyolojiye ve sonuçta da tedavi konusunda önemli gelişmeler sağlayacaktır.

Tablo 3. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı akciğer hastalığında önerilen tedavi rejimleri [24].

Etken	Tedavi
<i>Mycobacterium avium complex</i> Nodüler bronşektazik tip	Klaritromisin 1000 mg/haftada üç gün (HÜG) veya Azitromisin 500 mg/HÜG + Rifampisin 600 mg/HÜG + Etambutol 1500 mg/HÜG
<i>Mycobacterium avium complex</i> Fibrokaviter veya dissemine	Klaritromisin 1000 mg/gün + Rifampisin 600 mg/gün + Etambutol 1000 mg/gün + ilk 8 haftada Streptomisin 1000 mg/HÜG veya Amikasin 1000 mg/HÜG
<i>Myc. kansasii</i>	İzoniazid 300 mg/gün veya Klaritromisin 1000 mg/gün + Rifampisin 600 mg/gün + Etambutol 1000 mg/gün
<i>Myc. xenopi</i>	Klaritromisin 1000 mg/gün + Rifampisin 600 mg/gün + Etambutol 1000 mg /gün + Moksifloksasin 400 mg/gün + İzoniazid 300 mg/gün
<i>Myc. simiae</i>	Klaritromisin 1000 mg/gün + Moksifloksasin 400 mg/gün + Kotrimoksazol 2*480/gün + ilk 8 haftada Streptomisin 1000 mg/HÜG veya Amikasin 1000 mg/HÜG
<i>Myc. malmoense</i>	İzoniazid 300 mg/gün + Rifampisin 600 mg/gün + Etambutol 1000 mg/gün + Moksifloksasin 400 mg/gün + Klaritromisin 1000 mg/gün
<i>Myc. fortuitum, Myc. chelonae, Myc. Abscessus</i> (deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında)	4 ay süreyle belirtilen antibiyotiklerle ikili kombinasyon uygundur: Klaritromisin 1000 mg/gün, Kotrimoksazol 2*480 mg/gün, Doksisiklin 100 mg/gün, Levofloksasin 750 mg/gün
<i>Myc. Fortuitum</i> (Akciğer hastalığı)	İlk 2-8 hafta Amikasin IV 1000 mg/gün + Levofloksasin 750 mg/gün + Sefoksitin IV 3*4 g/gün veya İmipenem 4*1 g/gün. Daha sonra ikili kombinasyon; Kotrimoksazol 2*480 mg/gün, Doksisiklin 100 mg/gün, Levofloksasin 750 mg/gün
<i>Myc. abscessus</i>	İlk 2 ay Klaritromisin 1000 mg/gün + Şu antibiyotiklerden en az ikisi; Amikasin intravenöz 1000 mg/gün, Sefoksitin intravenöz 3*4 g/gün, İmipenem 4*1 g/gün. Daha sonra Klaritromisin 1000 mg/gün + yukarıdaki ilaçlardan en az biri

KAYNAKLAR

- Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:185-190.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
- Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, et al. Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:16393-16399.
- Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1066-1074.
- Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and antitumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1556-1561.
- Iseman MD, Marras TK. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:999-1000.
- Van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC, et al. Clinical relevance of *Mycobacterium szulgai* in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008;46:1200-1205.

8. Van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, et al. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *Eur Respir J* 2008;31:106-109.
9. Park S, Suh GY, Chung MP, et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir Med* 2008;102:437-442.
10. Jun HJ, Jeon K, Um SW, et al. Nontuberculous mycobacteria isolated during the treatment of pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2009;103:1936-1940.
11. Tortoli E. Clinical Features of Infections Caused by New Nontuberculous Mycobacteria, Part I. *Clinical Microbiology Newsletter* 2004;26:89-96.
12. Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* 2009;14:12-26.
13. Kobashi Y, Fukuda M, Yoshida K, et al. Four cases of pulmonary *Mycobacterium avium intracellulare complex* presenting as a solitary pulmonary nodule and a review of other cases in Japan. *Respirology* 2006;11:317-321.
14. Khoor A, Leslie K, Tazelaar H, Helmers R, Colby T. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). *Am J Clin Pathol* 2001;115:755-762.
15. Jeong Y, Lee K, Koh W, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2004;231:880-886.
16. Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, et al. Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium-intracellulare complex* disease. *Eur Respir J* 1999;13:535-540.
17. Reich J, Johnson R. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: The LadyWindermere syndrome. *Chest* 1992;101:1605-1609.
18. Obayashi Y, Fujii N, Suemitsu I, et al. Successive follow-up of chest computed tomography in patients with *Mycobacterium avium-intracellulare complex*. *Respir Med* 1999;93:11-15.
19. Kwon Y, Koh W. *Mycobacterium abscessus* pulmonary infection presenting as a solitary pulmonary nodule. *Intern Med* 2006;45:169-171.
20. Collins C, Yates M. Infection and colonisation by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium xenopi*: aerosols as a possible source? *J Infect* 1984;8:178-179.
21. Wolinsky E. When is an infection disease? *Rev Infect Dis* 1981;3:1025-1027.
22. Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Molecular basis of intrinsic macrolide resistance in clinical isolates of *Mycobacterium fortuitum*. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:170-177.
23. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, erm (41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1367-1376.
24. Tozkoparan E, Uçar E. Tüberküloz dışı mikobakteri hastalıkları. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*, 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2010:1041-1050.