

# Nocardia asteroides'in Etken Olduğu Bir Akciğer İnfeksiyonu Olgusu(\*)

Meral BÜLÜÇ (\*\*), Betigül ÖNGEN (\*\*), Nezahat GÜRLER (\*\*)

(\*)XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya) sunulmuştur.  
(\*\*) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı akciğer nokardiyozu gelişen 55 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Nocardia asteroides, akciğer nokardiyozu

## SUMMARY

A Pulmonary Infection Case due to Nocardia asteroides

A 55 year old male with pulmonary nocardiosis according to using of long time corticosteroid was represented.

Key words: Nocardia asteroides, pulmonary nocardiosis

## GİRİŞ

Nokardiyoz, Nocardia cinsi bakterilerin neden olduğu ve nadiren hayatı tehdit edebilen fırsatçı bir enfeksiyondur. Nocardia cinsinde doğada yaygın, çoğu toprakta-bitkilerde-suda saprofit, bazıları organizmada lokalize veya yayılabilen enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar bulunur. Genel özellikleri bakımından Nocardia'lar, dallanan, filamanlı mikroorganizmalar olup, bazı türleri çomak veya kok görünümünü veren parçalara ayrılırlar. Gram pozitiflerdir. Bazı türleri belirli üreme evrelerinde aside dirençli (Nocardia asteroides) boyanırken, diğer bir kısmı bu özelliği taşımaz. Genellikle aerop fakat yavaş üreyen mikroorganizmalardır (1,2,3). Adi besiyerlerinde ve özellikle 30°C de iyi ürerler. Üredikleri besiyerlerinde rutubetli toprağa benzer koku oluşturmaları tipiktir.

Mikroorganizmanın inhalasyonu ve primer olarak akciğerlerde üremesi ya da deriye inokülasyonu sonucu insanda enfeksiyon gelişir. Enfeksiyon genelde kronik iken, fulminan da olabilir (1,4). Toprakta yaygın olarak bulunan N. asteroides insanlarda daha çok

sistemik ve kısmen lokalize miçetoma şeklinde enfeksiyonlar meydana getirir (4). Sistemik nokardiyoz, immunsuprese hastalarda sıklıkla görülebilen bir hastalık olup, özellikle inhalasyon yolu ile gelişen akciğer nokardiyozu en çok görülen şeklidir (5,6). N. asteroides'in oluşturduğu sistemik enfeksiyonlarda özellikle akciğer ve plevrada yalancı tuberküloz görünümünde lezyonlar oluşur.

Mikroorganizmanın hematojen yayılması ile beyin ve meninklerde enfeksiyon gelişebilir (1,7). Bu nedenle hem solunum sistemi hem de merkezi sinir sistemi tutulumu olan kronik hastalarda özellikle de abse formasyonu varsa nokardiyoz düşünülmelidir (5,8).

Nokardiyoz'da etken; %90 olasılıkla N. asteroidestir. Nadiren N. brasiliensis, N. caviae, N. trasualensis, N. farsinica, N. nova gibi diğer türler de etken olabilir. Bununla birlikte, N. asteroides'in oluşturduğu enfeksiyonlar sıklıkla renal ya da kardiyak transplantasyon geçiren immunsuprese hastalarda görülür (8-13).

Nocardia enfeksiyonları primer olarak süpüratif olup, nekroz ve abse formasyonu ile birlikte geliş-

bilir. Erkeklerde insidans daha yüksektir. Pnömonik süreç daha sık görülmesine rağmen, sporotrikoza benzer lenfogradümatöz enfeksiyon da gelişebilir (8).

Nocardia cinsinden bakterilerle enfeksiyonlara sık rastlanmadığı ve özellikle de plevral sıvıdan izolasyonu seyrek olduğu için söz konusu olgunun burada bildirilmesi uygun görülmüştür.

#### OLGU:

55 yaşında, şiddetli başağrısı şikayeti ile özel bir hastaneye başvuran erkek hastada; sağ oksipitalde hemorajik alanlar içeren infarkt saptanmıştır. Sol homonim hemianopsi ve sol hemiparezi gelişen hastaya "serebrovasküler hastalık" öntanısı ile yüksek doz steroid başlanmıştır. Daha sonra ateş ve yan ağrısı şikayetleri ile fakültemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran hastanın çekilen PA akciğer grafisinde sağ 2/3 alt zonda infiltrasyon, toraks BT'sinde ise lokalize sıvı görülmüş ve hastadan alınan plevral sıvı laboratuvarımıza gönderilmiştir.

Hastanın böbrek biopsisinde seyrek global glomeruloskleroz, ECHO'sunda mitral kapakta hafif dejeneratif değişiklik, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon, karaciğer US'de ise Grade 1 hepatosteatoz saptanmıştır. MR anjiyografide damar patolojisine rastlanmamıştır. Hastadan, bir hafta sonra ikinci kez plevra sıvısı gönderilmiş, her iki örnekte de Nocardia cinsi bakteriler izole edilmiştir.

Hastanın genel durumu iyi ve ateşi yoktu. Yaklaşık bir aydır kortikosteroid ve 10 gündür TMP-SMX tedavisi almaktaydı. Tedaviye yanıt alınması üzerine iki hafta sonra taburcu edilen hastanın son çekilen PA akciğer grafisinde de infiltrasyonun tamamen gerilediği gözlenmiştir.

Mikrobiyolojik İnceleme: Hastadan alınan plevra sıvısından mikroskopik inceleme için Gram ve Modifiye Ehrlich Ziehl Neelsen EZN yöntemleri ile boyanmak üzere preparasyon hazırlanmıştır. Kültür için koyun kanlı agar, Schaedler agar, Schaedler buyyon besiyerleri kullanılmıştır. Ayrıca suşun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir (1,2,3,7,13).

Hastadan alınan plevra sıvısından hazırlanan direkt

Gram preparasyonda az sayıda Gram pozitif, dallanmış, ince-uzun çomaklar görülmüştür. Yapılan modifiye EZN preparasyonda da zayıf aside dirençli bakteriler görülmüştür.

Ekim yapılan katı besiyerleri 24 saat sonra incelendiğinde üreme görülmez iken daha sonraki günlerde tebeşir görünümünde, kuru, beyaz, toprağa benzer kokusu olan koloniler izlenmiştir. Koloniden yapılan Gram preparasyonda hifli yapıda Gram pozitif çomaklar, modifiye EZN preparasyonda ise zayıf aside dirençli bakteriler görülmüştür.

Biyokimyasal özelliklerinin incelenmesi için; karbonhidrat kullanımları (glikoz, laktöz, maltoz, manitol, sakkaroz), üreli jeloza etki, hippurat hidrolizi, eskülin hidrolizi, kazein ve tirozini parçalamaları araştırılmış (1,7,13) ve suş N. asteroides olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

Antibiyotik duyarlılık deneyinde suşun ampisilin, sefepim, imipenem, meropenem, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, ofloksasin ve kotrimoksazole duyarlı; penisilin, sefazolin, eritromisin, klindamisin ve rifampisine dirençli olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. İzole Edilen Suşun Biyokimyasal Özellikleri:

Glikoz	(+)
Laktöz	(-)
Maltoz	(-)
Mannitol	(-)
Sakkaroz	(-)
Üreaz	(+)
Eskülin	(+)
Hippurat hidrolizi	(-)
Kazein (20 ve 37 °C'de)	(-)
Tirozin (20 ve 37 °C'de)	(-)

#### TARTIŞMA

Nokardiyoz, ender görülen, primer akciğer enfeksiyonu sonrası bakteriyemi ile birçok organ ve dokuda apse oluşturan, fırsatçı, toprak kaynaklı Actinomyces ailesinden Nocardia türlerinin neden olduğu ekzojen bir enfeksiyondur. Nocardia cinsi bakteriler doğada, toprakta, suda, bitkilerde ve hayvanların GIS'inde, orofarinks ve derilerinde de bulunabilir (8,14). Bunlar, insanda solunum yollarından, daha az sıklıkla deriden girerek yerel ya da yaygın infeksi-

yonlar oluşturabilen aerop (*Actinomyces*)'lerdir (15).

Kahn ve ark.(16) 77 yaşında Diabetes mellituslu bir hastada kutanöz *N. asteroides* infeksiyonu saptamışlardır. Schiff ve ark.(17) ise yüzünün sağ tarafına dikey atılan ve topikal antimikrobik kullanan immün yetmezliği olmayan 54 yaşındaki bir erkek hastada kutanöz *N. farcinica* infeksiyonu bildirmişlerdir. Kasımoğlu ve ark.(4) da *N.asteroides*'in etken olduğu bir maduromikoz olgusunu bildirmişlerdir.

Fırsatçı patojen olan bu mikroorganizmaların nozokomiyal infeksiyon etkeni de olabildikleri bildirilmiştir. Özellikle immunsuprese, renal ya da kardiyak transplantasyon geçirmiş veya HIV'li hastalarda *Nocardia* etkenli bir infeksiyon da düşünülmelidir (18-21). Bal ve ark.(22) renal transplantasyon sonrası immün baskı sürecinde akciğer nokardiyozu gelişen 33 yaşında bir erkek hasta bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark.(23) yine böbrek nakilli bir hastada akciğer, beyin, testis tutulumu ile karakterize yaygın *N. asteroides* olgusu saptamışlardır. Şen ve ark.(21) da böbrek naklinden sonra gelişen bir sistemik nokardiyoz olgusu belirlemişlerdir. Marquez ve ark.(20) ise yazılarında akut disemine nokardiyoz gelişen 32 yaşında HIV'li bir hastaya olgusu bildirmişlerdir.

*Nocardia* cinsi bakteriler zaman zaman deri kontaminantı ya da solunum yolu saprofiti olarak da karşımıza çıkabilirler. Bazen hafif seyreden farenjit, otitis media, bronşit gibi infeksiyonlara da neden olabilirler (13). Mikroorganizmaların üst solunum yollarına kolonizasyonunda bazı hazırlayıcı faktörlerin rol oynadığına inanılmaktadır (Bronş darlığı, bronkositler aktivitenin azalması gibi). Ancak bu kişilerde immünite zayıflamadığı sürece hastalık meydana gelmez. Kişinin hücreli immunitasını azaltan tedaviler, lenforetiküler neoplazmalar, kronik akciğer hastalığı, glomerulonefrit, Whipple hastalığı, Good-Pasture sendromu, Cushing hastalığı, siroz, hemokromatoz, ülseratif kolit, disgamaglobulinemi ve alkolizm nokardiyoz için hazırlayıcı faktörlerdir (15-21-25).

Söyletir ve ark.(15) gastrointestinal kanser zemininde gelişmiş bir akciğer nokardiyozu olgusu saptamışlardır. Dohchin ve ark.(24) ise 54 yaşında Cus-

hing Sendrom'lu bir hastada akciğer nokardiyozu bildirmişlerdir. Apisarnthanarak ve ark.(25) Waldenstrom makroglobulinemili bir hastada yaygın *N.asteroides* infeksiyonuna rastlamışlardır. Shimokubo ve ark.(26) ise yazılarında *N.asteroides* ile *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonunun birlikte olduğu bir olguya yer vermişlerdir.

*N. asteroides* genellikle primer akciğer infeksiyonu ve oradan yayılan disemine nokardiyozu neden olur. Pulmoner olay subklinik olabileceği gibi tüberküloz, mikotik infeksiyon ya da maligniteyi taklit eder tarzda akut ya da kronik bronkopulmoner bir olay olarak da gözlenebilir. Disemine infeksiyonda merkezi sinir sistemi tutulumu sık olup, bu olguda infeksiyon akciğerde sınırlı kalmıştır (14,15). Oysa Tokbaş ve ark.(27) beyin operasyonu geçiren ve Glioblastoma multiforme tanısı konulan bir hastada *N.asteroides* ile oluşan beyin apsesi olgusu bildirmişlerdir. Hızel ve ark.(28) ise Türkiye'deki iç organ tutulumu ile seyreden nokardiyoz olgularını araştırmışlar ve son 27 yılda toplam 27 olgu saptandığını belirlemişlerdir. Olgularda alta yatan hastalık olarak en sık böbrek nakli bildirilirken, en sık izole edilen suş *N.asteroides*, en sık infeksiyonun görüldüğü organ ise akciğerler olarak bulunmuştur. *N.asteroides* dışında *N. brasiliensis*'e bağlı nokardiyoz olguları da gözlenmiştir. Özyurt ve ark.(29) ile Çetin ve ark.(5) nın saptadığı *N.brasiliensis* infeksiyonları buna örnektir.

*Nocardia* türleri; aerop, hareketsiz, katalaz-pozitif olup lizozime dirençlidirler. Mikroskopik olarak, dallanan flamanlar veya parçalanma eğilimleri nedeniyle basil veya kok şeklinde görülebilirler. Gram pozitif olup, çoğu aside dirençlidir. Ancak aside dirençlilik zayıftır, bu nedenle modifiye Kinyoun (asit-alkol yerine %1'lik sülfirik asit) ile daha iyi boyanırlar. Ayrıca taze kültürlerde aside dirençlilik daha barizken, kültür eskidikçe ve pasajlarda bu özelliklerini kaybederler (15). Üreme ısısı aralıkları geniş olup %5-10 CO<sub>2</sub> üremeyi hızlandırır. Kanlı agarda yavaş ürerler. Tüberküloz bakterisi için uygulanan dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerine dayanıklı oldukları için *Mycobacterium tuberculosis* için kullanılan besiyerinde de üreyebilirler. Saf kültür pasajlarında bile 48 saatte ürerken, hastadan ilk izolasyonunda 4-10 günde, hatta çoğu kez 2-4 haftada tipik

koloniler oluştururlar. Bu nedenle nokardiyoz şüphesi varsa laboratuvar uyarılmalı ve kültürler en az dört hafta inkübe edilmelidir (14).

Tür ayrımı için suşların çeşitli şekerlere etkilerine, kazein, jelatin, hipoksantin, ksantin, tirozin ve üreyi hidroliz edip etmediklerine, lizozime dirençlerine, parafini karbon kaynağı olarak kullanıp kullanmadıklarına ve hücre duvarı yapılarına bakılır. Ayrıca Patrick Boiron ve ark (15) in vitro antibiyotik duyarlılık testlerinin taksonomide yararlı alacağını ileri sürmüşlerdir. Ancak bizim olgumuzda, antibiyotik duyarlılık testi kesin olarak ayrımı sağlayamamıştır.

Üreaz aktivitesi *Nocardia*'ların cins ayrımında temel bir kriter iken, artık *N. asteroides*'in %4-30 oranında üreaz negatif olabileceği bildirilmiştir. Burada bildirilen olguda plevra sıvısından izole edilen suşun ise üreaz aktivitesi pozitif olarak saptanmıştır (8,13,20).

Nokardiyoz tedavisinde ilk seçenek olarak TMP-SMX düşünülmeyle birlikte, dirençli suşlar da olabileceği hesabedilerek mutlaka duyarlılık deneyi yapılmalıdır (13,17,18).

Sonuç olarak nokardiyoz gittikçe artan sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kortikosteroid ya da antineoplastik ilaç kullanan immun sistemi zayıflamış kişilerde hastalık meydana geldiğinden, erken teşhis ve tedavi mortalite açısından önemli olmaktadır. Arka arkaya incelenen klinik materyalde tipik görünümün yinelenmesi eğer hastanın klinik durumu da uyumlu ise akla bir nokardiyoz enfeksiyonunu getirmeli ve ona göre tedavi yönlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR:

1. Curry WA: Human nocardiosis a clinical review with selected case reports. Arch Intern Med 140:819 (1980).
2. Frazier AR, Rosenow EC, Roberts GD: Nocardiosis a review of 25 cases occurring during 24 Months. Mayo Clin Proc 50:657 (1975).
3. Schiff TA, McNeil MM, Brown JM: Cutaneous Nocardia farcinica Infection in a Nonimmunocompromised Patient: Case Report and Rev. Clin Infect Dis 16:756 (1993).
4. Kasımoğlu Ö, Aktan G, Kocabalkan Selçuki D: Nocardia asteroides'in etken olduğu bir maduromikoz olgusu. İnfeks Derg 4: 301(1990).
5. Çetin ET, Gürler N, Öz V: Nocardia brasiliensis'in et-

ken olduğu bir akciğer Nokardiyozu vakası. Türk Mikrobiyol Cem. Derg, 19:50 (1989).

6. Mc Neil, MM And J M Brown: The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 7:357 (1994).

7. Kahn FW, Gornick CC, Tofte RW: Primary cutaneous Nocardia asteroides infection with dissemination. American J Med 70:859 (1981).

8. Armstrong D, Choen J: Infect Dis, 1th ed. Bölüm 15.15 Mosby, London (1999).

9. Bağrıaçık N, Anđ Ö, Büget E: Bir diabetes mellitus vakasında akciğer nokardiyozu ve tedavisi. Diabet 2:146(1969).

10. Casas Vara A, Camino Ortiz de Barron X, Fernandez Calvo MC, Resano Igal A, Zubillaga Garmendia G: Nocardiosis in 2 immunocompetent patients. An Med Interna 17:422 (2000).

11. Gaude GS, Hemashettar BM, Bagga AS, Chatterji R: Clinical profile of pulmonary nocardiosis. Indian J Chest Dis Allied Sci 41:153 (1999).

12. Maeno Y, Sando Y, Ubukata M, Maeno T, Tajima S, Hosono T, Sa M, Tsukagashi M, Suga T, Kurabayashi M, Nagai R: Pulmonary nocardiosis during immunosuppressive therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 5 :393 (2000).

13. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. p:2637 Churchill Livingstone, New York (2000).

14. Akgün Y, Willke – Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: Aktinomikoz ve Nokardiyoz. İnfeksiyon Hastalıkları. s.454 Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1996).

15. Söyletir G, Çelikel T, Can A, Ener B, Johansson C: Bir akciğer nokardiyozu olgusu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 19: 42(1989).

16. Kahn F, Gornick C, Tofte R : Primary Cutaneous Nocardia asteroides Infection with dissemination. Am J Med 70:859 (1981).

17. Schiff AT, McNeil M, Brown MJ: Cutaneous Nocardia farcinica Infection in a immunocompromised patient. Clin Infect Dis: 756 (1993)

18. Baracco GJ, Dickinson GM: Pulmonary Nocardiosis. Curr Infect Dis Rep 3:286 (2001).

19. Laurent F, Mick V, Boiron P: Nocardia infections; clinical and biological aspects. Ann Biol Clin(Paris)

57:545 (1999).

20. Marquez Diaz F, Soto Ramirez LE, Sifuentes Osornio J: Nocardiosis in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 12:825 (1998).
21. Şen S, Hilmioğlu S, Veral A, Duman A, Sayiner A, Hoşçoşkun A: Böbrek nakli sonrası gelişen bir sistemik Nokardiyoz olgusu. *İnfeks Derg* 14: 139 (2000).
22. Bal Ç, Altun B, Keskin D, Aydın AE, Anđ Ö: İmmun baskılı hastada akciğer nocardiyozu. *İnfeks Derg* 9 :225 (1995).
23. Yılmaz F, Hızel K, Çağlar K, Aktaş F, Kuştımur S: Böbrek nakilli bir hastada yaygın *N. asteroides* enfeksiyonu. *Dokuzuncu Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program ve Özet Kitabı* (1999).
24. Dohchin A, Sato M, Yamanaka H, Takahashi T, Suzuki J, Yamagu E, Kawakami Y: Pulmonary nocardiosis associated with Cushing's Syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 37:125 (1999).

25. Apisarnthanarak A, Razavi B, Bailey T: Disseminated *Nocardia asteroides* presenting as pulmonary necrotizing granulomas in a patient with Waldenstrom Macroglobulinemia.
26. Shimokubo T, Ashitani J, Ihi T, Higa T, Kumamoto K: A case of mixed infection by *Nocardia asteroides* and *Mycobacterium tuberculosis*; *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 40:703 (2002).
27. Tokbaş G, Tokbaş A, Bilgehan H, Hilmioğlu S, Tanner İ, Oktar N: *Nocardia asteroides* ile oluşan beyin absesi olgusu. *İnfeks Derg* 6 : 145 (1992).
28. Hızel K, Çağlar K, Yılmaz F: Türkiye'de iç organ ve beyin tutulumuyla seyreden nokardiyoz olguları. *Flora* 7 : 28 (2002).
29. Özyurt M, Yıldırım ŞT, Mas R, Güney Ç, Aydoğan H, Başustaoğlu A: Hepatoselüler karsinomalı bir hastada nokardiyoz. *Flora* 5 : 204 (2000).