

# Hızlı Üreyen Mikobakterilerin Antimikrobiyal İlaçlara Duyarlılıklarının Belirlenmesi

## Evaluation of Antimicrobial Susceptibilities of Rapidly Growing Mycobacteria

Müge Hacer ÖZKARATAŞ<sup>1</sup>(ID), Nazlı ARSLAN<sup>2</sup>(ID), Nuran ESEN<sup>3</sup>(ID),  
Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK<sup>3</sup>(ID)

<sup>1</sup> Bursa İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Bursa.

<sup>1</sup> Bursa Provincial Health Directorate, Public Health Laboratory, Bursa, Türkiye.

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>2</sup> Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences, Department of Medical Microbiology, İzmir, Türkiye.

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

<sup>3</sup> Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İzmir, Türkiye.

\*Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2019.KB.SAG.030).

\*\*Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Müge Hacer Özkarataş'ın tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır.

**Makale Atfı:** Özkarataş MH, Arslan N, Esen N, Özkütük AA. Hızlı üreyen mikobakterilerin antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi. Mikrobiyol Bul 2023;57(2):220-237.

### ÖZ

Çevrede yaygın olarak bulunan hızlı üreyen mikobakterilere (HÜM) bağlı enfeksiyonlar hem immün sistemi baskılamış hem de immün sistemi sağlam olan hastaları etkileyebildiğinden klinik öneme sahiptir. HÜM'e bağlı enfeksiyonların tedavisi; birinci basamak antitüberküloz ilaçların birçoğuna dirençli olmaları, uzun süreli çok ilaç rejimi gerektirmesi, maliyet ve ilaca bağlı toksisiteler nedeniyle zordur. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde izole edilen HÜM izolatlarının in vitro antimikrobiyal duyarlılık profillerinin araştırılması ve epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2013-2018 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde izole edilen 35 *Mycobacterium fortuitum*, 19 *Mycobacterium abscessus* ve dört *Mycobacterium chelonae* izolatının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile amikasin, sefoksitin, siprofloksasin, klaritromisin, doksisisiklin, imipenem, linezolid, moksifloksasin ve tobramisin için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)] önerilerine uygun olarak in vitro antimikrobiyal duyarlılık profilleri belirlenmiştir. *M.abscessus* izolatlarının %73.68'i amikaseine duyarlı bulunmuş; klaritromisine duyarlılıkları ise erken değerlendirmede %73.68, geç değerlendirmede %21.05 olarak saptanmış, imipenem direnci gözlenmemiştir. *M.abscessus* izolatlarının tobramisin, doksisisiklin ve florokinolonlara direnci yüksek saptanmıştır. *M.chelonae* izolatlarının tümü amikasin, tobramisin ve klaritromisine duyarlı bulunmuştur. Linezolid, imipenem ve moksifloksasine direnç gözlenmemiş, sefoksitine duyarlı *M.chelonae* izolatı görülmemiştir. Siprofloksasin ve doksisisiklin de *M.chelonae* izolatlarında zayıf in vitro aktivite göstermiştir. *M.fortuitum* izolatlarının klaritromisine duyarlılık oranları; erken değerlendirmede %32.35, geç değerlendirmede %2.94 olarak belirlenmiş, izolatların tümü amikasin, siprofloksasin ve moksifloksasine duyarlı bulunmuştur. *M.fortuitum* izolatlarının hiçbirinde sefoksitin

ve imipeneme direnç gözlenmemiş, büyük çoğunluğunda tobramisin ve doksisisikline direnç saptanmıştır. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde çalışmadaki HÜM izolatlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyal ilaç amikasin, en dirençli olduğu ilaç doksisisiklin olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, çalışma antimikrobiyal duyarlılık durumunun türler arasında farklılık gösterdiğini desteklemiş ve aynı zamanda hastanelerin kendi bölgelerindeki izolatların duyarlılık paternlerini bilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Şüphesiz hızlı üreyen mikobakterilerin kullanılan antimikrobiyallere duyarlılık durumlarını bilmek kadar doğru tür tayininin de tedavide kritik olduğunu unutmamak gerekir.

**Anahtar kelimeler:** Hızlı üreyen mikobakteri; sıvı mikrodilüsyon yöntemi; antimikrobiyal duyarlılık.

## ABSTRACT

Infections related to the rapidly growing mycobacteria (RGM), which are common in the environment, have clinical significance as they can affect both immunocompromised and immunocompetent patients. Treatment of RGM related infections is difficult, because they are resistant to many of the first-line tuberculosis agents, require a long-term multiple drug regimen, which is costly, and is associated with drug-related toxicities. The aim of this study was to investigate the in vitro antimicrobial susceptibility profiles of RGM isolated in Dokuz Eylül University Hospital and also to reveal epidemiological data. A total of 58 isolates [(*Mycobacterium fortuitum* (n= 35), *Mycobacterium abscessus* (n= 19) and *Mycobacterium chelonae* (n= 4)], which were isolated in Dokuz Eylül University Hospital between 2013 and 2018, were subjected to in vitro testing for nine antimicrobial agents (amikacin, cefoxitin, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, imipenem, linezolid, moxifloxacin and tobramycin) with the broth microdilution method recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). For *M.abscessus*; 73.68% of the isolates were found susceptible to amikacin; 73.68% of isolates were susceptible to clarithromycin at early reading and only 21.05% of them remained susceptible at late reading time. No resistance to imipenem was observed. *M.abscessus* isolates were highly resistant to tobramycin, doxycycline and fluoroquinolones. Antibiotic susceptibility testing of *M.chelonae* isolates demonstrated 100% susceptibility for amikacin, clarithromycin and tobramycin. No resistance to linezolid, imipenem and moxifloxacin were observed. None of the isolates were susceptible to cefoxitin. Ciprofloxacin and doxycycline also showed poor in vitro activity against *M.chelonae* isolates. For *M.fortuitum* clarithromycin susceptibility decreased from 32.35% to 2.94% after an additional incubation until 14 days. All tested isolates of the *M.fortuitum* were susceptible to amikacin, ciprofloxacin and moxifloxacin. None of the *M.fortuitum* isolates exhibited resistance to cefoxitin and imipenem. Most of the *M.fortuitum* isolates were resistant to tobramycin and doxycycline. When the results were evaluated together, RGM isolates in this study were highly susceptible to amikacin; and were highly resistant to doxycycline. In conclusion, this study supported that the status of antimicrobial susceptibilities were different between species and also showed the importance for hospitals to know susceptibility patterns of isolates in their region. It should be noted that accurate species determination is critical for treatment as well as susceptibility status of rapidly growing mycobacteria to the antimicrobials in use.

**Keywords:** Rapidly growing mycobacteria; broth microdilution method; antimicrobial susceptibility.

## GİRİŞ

Tüberküloz dışı mikobakteriler için ilk sınıflama sistemi Ernest Runyon tarafından 1959'da önerilmiş; üreme hızları, koloni morfolojileri ve pigment üretimlerine göre fotokromojenler, skotokromojenler, kromojen olmayanlar ve hızlı üreyenler olarak dört gruba ayrılmıştır. Hızlı üreyen mikobakteri (HÜM) türleri; çevrede yaygın olarak bulunan, kültürde birçok katı besiyerinde genellikle yedi gün içinde üreyen ve herhangi bir pigmentasyonun yokluğu veya yavaş ortaya çıkması ile karakterize koloniler oluşturan mikobakterilerdir. HÜM'ler; başlıca *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* ve çeşitli nadir türler de dahil olmak üzere çok sayıda farklı türü içermektedir<sup>1-4</sup>.

HÜM'ler, sağlık hizmetleri ile ilişkili bir dizi salgın ve yalancı salgınlardan sorumlu olmuştur<sup>1,5</sup>. Kronik akciğer enfeksiyonları, cilt/yumuşak doku ve iskelet sistemi enfeksiyonları, kateter enfeksiyonları ve yaygın enfeksiyonları içeren HÜM'lere bağlı enfeksiyonlar, son yıllarda hem immün sistemi baskılanmış hem de immün sistemi sağlam olan hastaları etkileyebildiğinden klinik öneme sahiptir. HÜM'lere bağlı enfeksiyonların tedavisi, tipik olarak uzun süreli çok ilaç rejimini içerir, maliyetlidir ve ilaca bağlı toksisiteler ile ilişkilidir<sup>6,7</sup>.

Antimikrobiyal duyarlılık paternleri HÜM türleri arasında açık bir şekilde farklılık gösterdiği için HÜM türlerinin (ve hatta alt türlerin) doğru tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin (ADT) uygulanması, HÜM enfeksiyonlarının tedavisi için önem teşkil etmektedir<sup>8</sup>. HÜM'lere ADT yapılması, optimal etkili tedavi seçimi ve uzun süreli tedavi ile ortaya çıkabilen mutasyona bağlı ilaç direnci gelişiminin izlenmesi için gereklidir<sup>1</sup>.

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2013-2018 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *M.fortuitum*, *M.abscessus* ve *M.chelonae* izolatlarının "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından önerilen antibiyotiklerden amikasin, sefoksitin, siprofloksasin, klaritromisin, doksisisiklin, imipenem, linezolid, moksifloksasin ve tobramisin için in vitro antimikrobiyal duyarlılık profillerinin araştırılması ve epidemiyolojik verilerin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleşti (Karar No: 2019/01-62 ve Tarih: 18.01.2019).

### Çalışmaya Alınan Hızlı Üreyen Mikobakteri İzolatları

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına 2013-2018 yılları arasında gönderilen çeşitli numunelerden izole edilen; klinik tarafından etken olduğu düşünülen ve/veya aynı hastaya ait ardışık birden fazla örnekte üreme olması durumunda anlamlı kabul edilerek GenoType *Mycobacterium* CM (Hain Lifescience, Almanya) ticari kiti ile tür tayini yapıp stoklanan 62 HÜM izolatı çalışmaya alındı. Hastaların ardışık örneklerinden izole edilen aynı etkenler çalışma dışı bırakıldı.

### Hızlı Üreyen Mikobakterilerin Üretilmesi

İzolatlara ait stoklanmış "Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)" (Becton Dickinson, ABD) besiyerlerinden Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine (Becton Dickinson, ABD) pasaj yapıldı. LJ besiyerinde canlandırılmayan bazı izolatlar ise önce MGIT besiyerine pasajlanarak BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sistemi ile üretildikten sonra LJ besiyerlerine pasaj yapıldı. MGIT besiyerine pasaj sonrasında da üreme gözlenmeyen izolatlar çalışma dışı bırakıldı. Bütün işlemler sınıf II biyogüvenlik kabini içerisinde gerçekleştirildi. Pasaj yapılan LJ besiyerleri 37°C'de inkübe edildi.

### Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Çalışmaya alınan izolatların amikasin, tobramisin, sefoksitin, imipenem, siprofloksasin, moksifloksasin doksisiklin, linezolid ve klaritromisine duyarlılıklarının araştırılması için sıvı mikrodilüsyon yöntemi CLSI M07-A8 ve CLSI M24-A2 standartlarına uygun olarak çalışıldı<sup>9,10</sup>.

**a) Katyon Ayarlı Mueller Hinton Sıvı Besiyerlerinin (KAMHB) Hazırlanması:** KAMHB (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, ABD) üreticinin önerileri doğrultusunda hazırlandı.

**b) Antibiyotik Çözeltilerinin Hazırlanması:** Toz formda temin edilen tüm antibiyotikler Sigma-Aldrich Co (St Louis, MO, ABD)'dan satın alındı. Amikasin disülfid, sefoksitin sodyum, siprofloksasin HCl, doksisiklin hidroklorit, moksifloksasin hidroklorit ve tobramisin çözücü ve sulandırıcı olarak distile su içerisinde; linezolid çözücü olarak dimetil sülfoksit (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, ABD), sulandırıcı olarak distile su içerisinde; klaritromisin çözücü olarak aseton (Merck, Darmstadt, Almanya), sulandırıcı olarak fosfat tamponu (pH= 6.5, 0.1 mol/L) içerisinde ve imipenem çözücü ve sulandırıcı olarak fosfat tamponu (pH= 7.2, 0.01 mol/L) içerisinde süspanse edilerek üreticinin önerileri doğrultusunda stok çözeltileri hazırlandı. Tüm stok çözelti konsantrasyonları 10 mg/mL olarak ayarlandı ve -20°C'de saklandı.

**c) Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi:** Her izolat için 96 kuyucuklu U tabanlı mikrodilüsyon plağında sıvı mikrodilüsyon yöntemi uygulandı. Üretici talimatlarına göre hazırlanıp 4°C'de saklanan KAMHB oda sıcaklığına getirilerek mikrodilüsyon plaklarının tüm kuyucuklarına 100 µl eklendi. Her antibiyotik için oda sıcaklığına getirilen 10 mg/mL konsantrasyonundaki stok çözeltiden 256 µl alınıp, KAMHB ile 5 ml'ye tamamlanarak 512 µg/mL konsantrasyonunda antibiyotik süspanسیونu hazırlandı. Mikrodilüsyon plağındaki her sıranın üçüncü kuyucuğuna, hazırlanan 512 µg/mL yoğunluğundaki antibiyotik süspanسیونundan 100 µl eklendi ve kuyucuktaki son antibiyotik konsantrasyonu 256 µg/mL olarak elde edildi. Her antibiyotik için her sırada 256 - 0.5 µg/mL konsantrasyonda iki kat seri dilüsyon yapıldı. Steril serum fizyolojik içerisinde her HÜM izolatı için dansitometre ile 0.5 McFarland standart bulanıklığında süspanسیون hazırlandı. Hazırlanan süspanسیون steril serum fizyolojik ile 1:10 oranında seyreltildikten seri sulandırım yapılmış olan antimikrobiyal ilaç ilave edilen mikrodilüsyon plakların kuyucuklarına 15 dakika içinde 5 µl bakteri inoküle edildi. Mikrodilüsyon plağının her sırasının ilk kuyucuğuna besiyeri konularak sterilite kontrol kuyucuğu; ikinci kuyucuğuna ise besiyeri ve bakteri süspanسیونu konularak üreme kontrol kuyucuğu hazırlandı.

**d) Kalite Kontrol Suşları:** Antimikrobiyal ilaçların konsantrasyonunu doğrulamak ve test performansını değerlendirmek için *S.aureus* ATCC® 29213, *P.aeruginosa* ATCC® 27853 ve *E.faecalis* ATCC® 29212 suşları her çalışmada CLSI tarafında önerilen antibiyotikler için uygun dilüsyon aralıklarında çalışıldı. Sonuçlar, CLSI standartlarında belirlenen minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) kalite kontrol aralıklarına göre yorumlandı<sup>9</sup>.

**e) İnkübasyon:** Her mikrodilüsyon plağı 28-30°C'de 72 saat inkübe edildi. Yetmiş iki saatten sonra üreme kontrol kuyucuğunda üreme yeteriyse (2+ veya kesin bulanıklık ve küme şeklinde üreme) MİK değeri kaydedildi. Üreme yeterli olmadığında inkübasyon beşinci güne uzatılıp klaritromisin hariç tüm ilaçlar için son değerlendirme yapıldı. Klaritromisin değerlendirilirken CLSI önerileri doğrultusunda inkübasyon 14. güne kadar uzatıldı<sup>9</sup>. İnkübasyon devam ederken besiyerinde kuruma saptanması durumunda ilgili izolat için kuruma gözlenen antibiyotik, değerlendirmeden çıkarıldı.

### Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerlerinin Belirlenmesi

Yapılan testlerin geçerliliği için test edilen kalite kontrol suşlarının MİK değerlerinin beklenen aralıkta olması, her antibiyotik için sterilite kontrol kuyucuğunda üreme olmaması ve üreme kontrol kuyucuğunda kabul edilebilir üreme olması gerektiğinden; bu koşullardan birinin sağlanamadığı durumlarda testler tekrar edildi<sup>10</sup>. Beşinci günde üreme kontrol kuyucuğunda yeterli üreme gözlenemediği durumlarda isolatlar çalışma dışı bırakıldı. Klaritromisin 14. gün değerlendirmesi indüklenebilir makrolid direnci açısından önerilmekte, ancak önceki değerlendirmelerde direnç saptanması (MİK ≥ 8 µg/mL) durumunda test erken sonlandırılabilir<sup>9</sup>. Bu çalışmada klaritromisin duyarlılık sonuçları üçüncü-beşinci günde kaydedildi [erken değerlendirme zamanı (EDZ)]; yedinci ve 10. günlerde tekrar değerlendirilerek eğer izolat duyarlı ise 14. günde son kez incelendi [geç değerlendirme zamanı (GDZ)]. Her bir antibiyotik için kuyucuklar arasında üreme olmayan tek bir kuyucuk görüldüğünde en yüksek MİK değeri okundu<sup>10</sup>. MİK okumaları iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak yapıldı. Tüm isolatların MİK değerleri ve yorumlanması CLSI standartlarında yer alan klinik sınır değerlere (Tablo I) uygun olarak duyarlı, orta duyarlı veya dirençli olarak belirlendi<sup>9</sup>. CLSI önerileri doğrultusunda amikasin MİK değeri ≥ 64 µg/mL saptanan *M. abscessus* isolatları ve imipenem MİK değeri > 8 µg/mL saptanan *M. fortuitum* isolatları tekrar test edildi<sup>9</sup>.

**Tablo I. Hızlı Üreyen Mikobakteriler için Sıvı Mikrodilüsyon Klinik Sınır Değerleri<sup>9</sup>**

| Antimikrobiyal İlaç | Kategori için MİK Değeri (µg/mL) |              |          |
|---------------------|----------------------------------|--------------|----------|
|                     | Duyarlı                          | Orta Duyarlı | Dirençli |
| Amikasin IV         | ≤ 16                             | 32           | ≥ 64     |
| Sefoksitin          | ≤ 16                             | 32-64        | ≥ 128    |
| Siprofloksasin      | ≤ 1                              | 2            | ≥ 4      |
| Klaritromisin       | ≤ 2                              | 4            | ≥ 8      |
| Doksisisiklin       | ≤ 1                              | 2-4          | ≥ 8      |
| İmipenem            | ≤ 4                              | 8-16         | ≥ 32     |
| Linezolid           | ≤ 8                              | 16           | ≥ 32     |
| Moksifloksasin      | ≤ 1                              | 2            | ≥ 4      |
| Tobramisin          | ≤ 2                              | 4            | ≥ 8      |

## BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına 2013-2018 yılları arasında gönderilen örneklerden soyutlanan 62 HÜM izolatu çalışmaya alınmıştır. Biri *M.abscessus*, biri *M.fortuitum* olmak üzere iki izolat MGIT besiyerinden yeni LJ ve MGIT besiyerlerine yapılan pasajlarında üreme saptanmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. İki *M.abscessus* izolata sıvı mikrodilüsyon testi çalışılmış ancak inkübasyonun beşinci gününde üreme kontrol kuyucukları dahil olmak üzere hiçbir kuyucukta üreme gözlenmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sonunda 58 HÜM izolata ait sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.

Değerlendirilen 58 izolatin 35 (%60.3)'i *M.fortuitum*, 19 (%32.8)'u *M.abscessus*, dördü (%6.9) *M.chelonae* olup, izolatların örnek grubu ve türlere göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

İzolatlardan elde edilen antimikrobiyal duyarlılık sonuçları ve MİK değerleri Tablo III'te gösterilmiştir.

Amikasin MİK değeri 64 µg/mL saptanan ve dirençli kategoride bulunan dört *M.abscessus* izolatu CLSI önerileri doğrultusunda tekrar test edilmiştir<sup>9</sup>. Tekrarlanan testlerde amikasin MİK değeri iki izolat için 64 µg/mL (dirençli), iki izolat için 32 µg/mL (orta duyarlı) saptanmıştır. Tekrarlanan amikasin test sonuçlarına göre *M.abscessus* izolatlarının; %73.68'i duyarlı, %15.73'ü orta duyarlı, %10.53'ü dirençli bulunmuştur.

Klaritromisin çalışılan bir *M.fortuitum* izolatinin laboratuvar hatası sonucu test sonucunun belirlenememesi nedeniyle klaritromisin değerlendirmesi 34 *M.fortuitum* izolatu için yapılmıştır. İmipenem MİK değeri 16 µg/mL saptanan ve orta duyarlı kategoride bulunan bir *M.fortuitum* izolatu CLSI önerileri doğrultusunda tekrar test edilmiştir<sup>9</sup>. Tekrarlanan imipenem MİK değeri 8 µg/mL (orta duyarlı) saptanmıştır.

**Tablo II. İzolatların Örnek Grubu ve Türleri Göre Dağılımı**

|                       | HÜM Türleri        |                    |                   |           |
|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------|
|                       | <i>M.abscessus</i> | <i>M.fortuitum</i> | <i>M.chelonae</i> | Toplam    |
| Örnek Grubu           | n                  | n                  | n                 | n         |
| Bronşiyal Lavaj       | 2                  | 27                 | 2                 | 31        |
| Balgam                | 13                 | 2                  | 1                 | 16        |
| Bronko Alveolar Lavaj | 1                  | 5                  | 1                 | 7         |
| Lenf Nodu             | 1                  | 1                  | 0                 | 2         |
| Trakeal Sekresyon     | 1                  | 0                  | 0                 | 1         |
| Doku                  | 1                  | 0                  | 0                 | 1         |
| <b>Toplam</b>         | <b>19</b>          | <b>35</b>          | <b>4</b>          | <b>58</b> |

Tablo III. Hızlı Üreyen Mikobakteri İzolatlarının Antimikrobiyal Duyarlılık Sonuçları

| HÜM Türleri (n) ve Antimikrobiyaller | S             | I             | R             | Belirtilen MİK Değerleri (µg/mL) için Saptanan İzolat Sayısı (Kategori Durumu) | 1     | 2     | 4     | 8     | 16    | 32    | 64    | 128   | 256 | > 256  |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|
| <i>M. abscessus</i> (n= 19)          | n (%)         | n (%)         | n (%)         | ≤ 0.5                                                                          | 1     | 2     | 4     | 8     | 16    | 32    | 64    | 128   | 256 | > 256  |
| AMK <sup>a</sup>                     | 14<br>(73.68) | 3<br>(15.79)  | 2<br>(10.53)  |                                                                                |       |       | 2 (S) | 6 (S) | 6 (S) | 3 (I) | 2 (R) |       |     |        |
| TOB                                  | 2<br>(10.53)  | 0<br>(0)      | 17<br>(89.47) |                                                                                | 1 (S) | 1 (S) |       | 2 (R) | 9 (R) | 4 (R) | 2 (R) |       |     |        |
| FOX                                  | 5<br>(26.31)  | 11<br>(57.9)  | 3<br>(15.79)  |                                                                                |       |       |       |       | 5 (S) | 5 (I) | 6 (I) | 3 (R) |     |        |
| IMP                                  | 4<br>(21.05)  | 15<br>(78.95) | 0 (0)         |                                                                                |       | 1 (S) | 3 (S) | 9 (I) | 6 (I) |       |       |       |     |        |
| CIP                                  | 3<br>(15.79)  | 3<br>(15.79)  | 13<br>(68.42) |                                                                                | 3 (S) | 3 (I) | 3 (R) | 8 (R) | 2 (R) |       |       |       |     |        |
| MXF                                  | 3<br>(15.79)  | 0<br>(0)      | 16<br>(84.21) | 3 (S)                                                                          |       |       | 9 (R) | 5 (R) | 2 (R) |       |       |       |     |        |
| LZD                                  | 4<br>(21.05)  | 8<br>(42.11)  | 7<br>(36.84)  |                                                                                | 1 (S) | 2 (S) | 1 (S) | 8 (I) | 3 (R) | 4 (R) |       |       |     |        |
| DOX                                  | 1<br>(5.26)   | 0<br>(0)      | 18<br>(94.74) | 1 (S)                                                                          |       |       |       |       |       |       |       | 1 (R) |     | 17 (R) |
| CLA (EDZ)                            | 14<br>(73.68) | 3<br>(15.79)  | 2<br>(10.53)  | 8 (S)                                                                          | 3 (S) | 3 (S) | 3 (I) | 1 (R) | 1 (R) |       |       |       |     |        |
| CLA (GDZ) <sup>b</sup>               | 4<br>(21.05)  | 0<br>(0)      | 15<br>(78.95) | 1 (S)                                                                          | 2 (S) | 1 (S) | 4 (R) | 4 (R) | 3 (R) | 1 (R) | 2 (R) |       |     | 1 (R)  |
| <i>M. chelonae</i> (n= 4)            |               |               |               |                                                                                |       |       |       |       |       |       |       |       |     |        |
| AMK                                  | 4 (100)       | 0 (0)         | 0 (0)         | 1 (S)                                                                          | 1 (S) |       |       | 1 (S) | 1 (S) |       |       |       |     |        |
| TOB                                  | 4 (100)       | 0 (0)         | 0 (0)         | 2 (S)                                                                          | 2 (S) |       |       |       |       |       |       |       |     |        |
| FOX                                  | 0 (0)         | 1 (25)        | 3 (75)        |                                                                                |       |       |       |       |       | 1 (I) |       |       |     | 3 (R)  |
| IMP                                  | 1 (25)        | 3 (75)        | 0 (0)         | 1 (S)                                                                          |       |       |       |       | 3 (I) |       |       |       |     |        |
| CIP                                  | 1 (25)        | 0 (0)         | 3 (75)        | 1 (S)                                                                          |       |       | 3 (R) |       |       |       |       |       |     |        |

Tablo III. Hızlı Üreyen Mikobakteri İzolatlarının Antimikrobiyal Duyarlılık Sonuçları (devamı)

| HÜM Türleri (n) ve Antimikrobiyaller |            |            |                                                                                |        |       |        |        |        |        |        |       |       |       |
|--------------------------------------|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| S                                    | I          | R          | Belirlenen MİK Değerleri (µg/mL) için Saptanan İzolat Sayısı (Kategori Durumu) |        |       |        |        |        |        |        |       |       |       |
| n (%)                                | n (%)      | n (%)      | ≤ 0.5                                                                          | 1      | 2     | 4      | 8      | 16     | 32     | 64     | 128   | 256   | > 256 |
| M.chelonae (n= 4)                    | 2 (50)     | 2 (50)     | 0 (0)                                                                          | 2 (S)  | 2 (I) |        |        |        |        |        |       |       |       |
| MXF                                  | 3 (75)     | 1 (25)     | 0 (0)                                                                          | 1 (S)  | 1 (S) | 1 (S)  | 1 (S)  | 1 (I)  |        |        |       |       |       |
| LZD                                  | 1 (25)     | 0 (0)      | 3 (75)                                                                         | 1 (S)  |       |        |        |        |        |        | 1 (R) | 2 (R) |       |
| DOX                                  | 4 (100)    | 0 (0)      | 0 (0)                                                                          | 4 (S)  |       |        |        |        |        |        |       |       |       |
| CLA (EDZ)                            | 4 (100)    | 0 (0)      | 0 (0)                                                                          | 4 (S)  |       |        |        |        |        |        |       |       |       |
| CLA (GDZ) <sup>b</sup>               |            |            |                                                                                |        |       |        |        |        |        |        |       |       |       |
| M.fortuitum (n= 35)                  |            |            |                                                                                |        |       |        |        |        |        |        |       |       |       |
| AMK                                  | 35 (100)   | 0 (0)      | 0 (0)                                                                          | 10 (S) | 6 (S) | 11 (S) | 4 (S)  | 3 (S)  | 1 (S)  |        |       |       |       |
| TOB                                  | 1 (2.86)   | 4 (11.43)  | 30 (85.71)                                                                     |        |       | 1 (S)  | 4 (I)  | 20 (R) | 4 (R)  | 4 (R)  | 2 (R) |       |       |
| FOX                                  | 7 (20)     | 28 (80)    | 0 (0)                                                                          |        |       |        | 1 (S)  |        | 6 (S)  | 26 (I) | 2 (I) |       |       |
| IMP <sup>a</sup>                     | 20 (57.14) | 15 (42.86) | 0 (0)                                                                          | 1 (S)  | 1 (S) | 4 (S)  | 14 (S) | 15 (I) |        |        |       |       |       |
| CIP                                  | 35 (100)   | 0 (0)      | 0 (0)                                                                          | 34 (S) | 1 (S) |        |        |        |        |        |       |       |       |
| MXF                                  | 35 (100)   | 0 (0)      | 0 (0)                                                                          | 34 (S) | 1 (S) |        |        |        |        |        |       |       |       |
| LZD                                  | 13 (37.14) | 12 (34.29) | 10 (28.57)                                                                     | 1 (S)  | 2 (S) | 5 (S)  | 5 (S)  | 12 (I) | 9 (R)  | 1 (R)  |       |       |       |
| DOX                                  | 2 (5.71)   | 5 (14.29)  | 28 (80)                                                                        | 2 (S)  | 1 (I) | 4 (I)  | 10 (R) | 12 (R) | 5 (R)  | 1 (R)  |       |       |       |
| CLA (EDZ) <sup>c</sup>               | 11 (32.35) | 17 (50)    | 6 (17.65)                                                                      | 5 (S)  | 2 (S) | 4(S)   | 17 (I) | 4 (R)  | 2 (R)  |        |       |       |       |
| CLA (GDZ) <sup>b,c</sup>             | 1 (2.94)   | 0 (0)      | 33 (97.06)                                                                     | 1 (S)  |       |        |        | 6 (R)  | 16 (R) | 10 (R) | 1 (R) |       |       |

<sup>a</sup>Tekrarlanan test sonuçlarına göre düzenlenmiştir.

<sup>b</sup>Dirençli izolatlarda, değerlendirme boyunca saptanan dirençli kategorideki ilk MİK değeri; duyarlı izolatlarda 14. gün MİK değeri verilmiştir.

<sup>c</sup>Ötüz dört izolat sonucu değerlendirilmiştir.

AMK: Amikasin, TOB: Tobramisin, FOX: Şefoksitin, IMP: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, MXF: Moksifloksasin, LZD: Linezolid, DOX: Doksisiklin, CLA: Klartromisin, EDZ: Erken değerlendirme zamanı, GDZ: Geç değerlendirme zamanı, S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli, MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

<sup>a</sup>Tekrarlanan test sonuçlarına göre düzenlenmiştir.<sup>b</sup>Dirençli izolatlarda, değerlendirme boyunca saptanan dirençli kategorideki ilk MİK değeri; duyarlı izolatlarda 14. gün MİK değeri verilmiştir.<sup>c</sup>Otur dört izolat sonucu değerlendirilmiştir.

AMK: Amikasin, TOB: Tobramisin, FOX: Sefoksitin, IMP: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, MXF: Moksifloksasin, LZD: Linezolid, DOX: Doksiklin, CLA: Klartromisin, EDZ: Erken değerlendirme zamanı, GDZ: Geç değerlendirme zamanı, S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli, MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon.

## TARTIŞMA

Antimikrobiyal duyarlılık paternleri HÜM türleri arasında farklılık gösterdiğinden, optimal ve etkili tedavi seçiminde ADT önem teşkil etmektedir. Bu çalışmada üç HÜM türünün dokuz antimikrobiyal ilaca duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle incelenmiştir.

*M.abscessus* standart anti-tüberküloz ilaçlara dirençlidir ve diğer ilaçlara değişken duyarlılık göstermektedir. Akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde, ADT rehberliğinde kombine ilaç tedavisiyle birlikte cerrahi rezeksiyon gerekebilmektedir<sup>2,3</sup>. Küratif tedavinin amacı 12 aylık kültür negatifliğidir. Akciğer dışı enfeksiyonlar için aktif ilaçlarla kombine tedaviyle birlikte gerekli görülürse cerrahi girişim önerilmektedir<sup>11</sup>. Bildirilen çalışmalarda, bu çalışmayla benzer şekilde *M.abscessus* izolatlarında amikasin direncinin düşük ve in vitro aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiş<sup>6-8,12-26</sup>, tobramisin aktivitesi düşük bulunmuştur<sup>6-8,12-17,19,21-25</sup> (Tablo IV). Sonuçlar, *M.abscessus* enfeksiyonlarının tedavisinde tobramisinden kaçınılmasını öneren kılavuzlarla uyumludur<sup>2,9</sup>. Dünya çapında çeşitli çalışmalarda sefoksitin direnci %0-37.7 arasında belirlenmiş (Tablo IV) ve orta-yüksek aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>6,7,12-15,17-26</sup>. Tayland'da yapılmış bir çalışmada<sup>16</sup> ise sefoksitin direnci yüksek (%83.8) bulunmuştur. Çalışmamızda sefoksitin direnci (%15.8) birçok çalışmayla benzer olarak tespit edilmiştir. Çalışmalarda, imipenem direncinin değişkenlik gösterdiği gözlenmektedir<sup>6-8,12-20,22,23,25,26</sup> (Tablo IV). *M.abscessus* izolatlarında, beta-laktamaz antibiyotiklerinin MİK değerleri, inkübasyon süresinden stabilite kaybına bağlı etkilenebilmektedir<sup>27</sup>; bu durum, çalışmalarda gözlenen değişkenliğin nedeni olabilir. Park ve arkadaşları tarafından tedavide sefoksitin kullanılmadığında imipenemin iyi bir alternatif oluşturabileceği belirtilmiştir<sup>13</sup>. Çalışmamızda sefoksitine dirençli izolatların hiçbirinde imipenem direncine rastlanmaması, imipenemin tedavide daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir<sup>2,3</sup>. Birçok çalışmada; çalışmamızla uyumlu olarak florokinolon direnci yüksek bulunmuş<sup>6-8,12,14-25</sup>; ancak Kore'de yapılmış bir çalışmada, farklı olarak orta aktivite gözlenmiştir<sup>13</sup> (Tablo IV). Yüksek direnç göz önüne alınarak, tedavide siprofloksasin ve moksifloksasinin yerinin kısıtlı olduğu söylenebilir. Geçmiş çalışmalarda, doksisisikline yüksek direnç saptanmış (Tablo IV) ve çalışmamızla benzer şekilde en az etkili antimikrobiyallerden biri olduğu gösterilmiştir<sup>6,7,12-21,23-26</sup>. Farklı çalışmalarda, izolatların linezolid direncinin geniş bir yelpazede dağıldığı gözlenmiştir<sup>6-8,12,14-26</sup> (Tablo IV). Çalışmamızda ise linezolid orta düzeyde in vitro aktivite göstermiştir. Literatürdeki değişkenlik, ADT sonucuna göre linezolidin tedavide alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Makrolid duyarlılık motifi *M.abscessus* enfeksiyonlarında tedavi rejimini doğrudan etkilemektedir. Mutasyona bağlı (kazanılmış) direnç durumu, 3-5 günlük inkübasyon süresi sonunda; indüklenebilir direnç, inkübasyonun 14. güne uzatılması ile değerlendirilmektedir<sup>3</sup>.

Tablo IV. Çeşitli Çalışmalarda *M. abscessus* Kompleks İzolatlarının Antimikrobiyollere Direnç Oranları

| Çalışma (Kaynak no)             | Ülke/Yıl               | İzolat Sayısı      | AMK<br>n (%) | TOB<br>n (%) | FOX<br>n (%) | IMP<br>n (%)  | CIP<br>n (%)  | MXF<br>n (%)  | LZD<br>n (%) | DOX<br>n (%)  | BDZ<br>n (%) | CLA<br>EDZ<br>n (%) | GDZ<br>n (%)  |
|---------------------------------|------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------------|---------------|
| Wang ve arkadaşları (24)        | Çin/2022               | 31                 | 5<br>(16.1)  | 23<br>(74.2) | 10<br>(32.3) | -             | -             | 15<br>(48.4)  | 6<br>(19.4)  | 31<br>(100)   | 7<br>(22.6)  | -                   | -             |
| Liu ve arkadaşları (23)         | Çin/2021               | 114                | 4 (3.5)      | 87<br>(76.3) | 19<br>(16.7) | 112<br>(98.2) | 107<br>(93.9) | 109<br>(95.6) | 38<br>(33.3) | 112<br>(98.2) | -            | 17<br>(14.9)        | 62<br>(54.4)  |
| Chew ve arkadaşları (25)        | Singapur/<br>2021      | 218 <sup>b</sup>   | 2 (0.9)      | 218<br>(100) | 18<br>(8.3)  | 54<br>(24.9)  | 208<br>(95.4) | 215<br>(98.6) | 97<br>(44.5) | 216<br>(99.1) | -            | -                   | 59<br>(27.1)  |
| Guo ve arkadaşları (26)         | Çin/2021               | 43 <sup>a</sup>    | 1 (2.3)      | 6 (14)       | 0 (0)        | 6 (14)        | -             | -             | 1 (2.3)      | 39<br>(90.7)  | -            | 6 (14)              | 24<br>(55.8)  |
| Kamada ve arkadaşları (22)      | Japonya/<br>2021       | 313                | 4 (1)        | 279<br>(89)  | 26 (8)       | 49<br>(16)    | 295<br>(94)   | 277<br>(89)   | 150<br>(48)  | -             | -            | 37 (12)             | 169<br>(54)   |
| Aono ve arkadaşları (17)        | Japonya/<br>2019       | 85                 | 4 (4.7)      | 85<br>(100)  | 17 (20)      | 76<br>(89.4)  | -             | 85<br>(100)   | 72<br>(84.7) | 84<br>(98.8)  | 48<br>(56.5) | -                   | -             |
| Mata-lardín ve arkadaşları (18) | Venezuela/<br>2019     | 63                 | 0 (0)        | 9<br>(14.3)  | 0 (0)        | 0 (0)         | 44<br>(69.8)  | 34 (54)       | 0 (0)        | 61<br>(96.8)  | -            | 0 (0)               | 18<br>(28.6)  |
| Cho ve arkadaşları (20)         | Güney<br>Kore/<br>2019 | 546 <sup>a,b</sup> | 29<br>(5.3)  | -            | 56<br>(10.3) | 124<br>(22.7) | 503<br>(92.1) | 474<br>(86.8) | 37<br>(8.7)  | 535<br>(98)   | -            | 51<br>(9.3)         | 250<br>(45.8) |
| Ananta ve arkadaşları (16)      | Tayland/<br>2018       | 68                 | 5 (7.3)      | 67<br>(98.5) | 57<br>(83.8) | 68<br>(100)   | 68<br>(100)   | 66 (97)       | 42<br>(61.8) | 62<br>(91.2)  | 29<br>(42.6) | -                   | -             |
| Shen ve arkadaşları (15)        | Çin/2018               | 20                 | 2 (10)       | 12 (60)      | 2 (10)       | 13<br>(65)    | 19 (95)       | 19 (95)       | 3 (15)       | 14 (70)       | -            | 4 (20)              | 7(35)         |
| Li ve arkadaşları (21)          | Çin/2017               | 62 <sup>a,b</sup>  | 0 (0)        | 28<br>(45.2) | 20<br>(37.7) | -             | 9 (100)       | 8<br>(88.9)   | 9<br>(14.5)  | 43<br>(69.4)  | -            | 18 (29)             | -             |
| Hatakeyama ve arkadaşları (8)   | Japonya/<br>2017       | 13                 | 0 (0)        | 13<br>(100)  | -            | 0 (0)         | 13<br>(100)   | 12<br>(92.3)  | 1 (7.7)      | -             | -            | -                   | 4<br>(30.8)   |
| Heidarieh ve arkadaşları (19)   | İran/2016              | 30                 | 2 (7)        | 21<br>(70)   | 1 (4)        | 25<br>(83)    | 25 (83)       | 26 (86)       | 12 (40)      | 26 (86)       | 21<br>(70)   | -                   | -             |

Tablo IV. Çeşitli Çalışmalarda *M. abscessus* Kompleks İzolatlarının Antimikrobiyallere Direnç Oranları (devamı)

| Çalışma (Kaynak no)          | Ülke/Yıl              | İzolat Sayısı    | AMK n (%)        | TOB n (%)         | FOX n (%)        | IMP n (%)    | CIP n (%)         | MXF n (%)         | LZD n (%)        | DOX n (%)         | BDZ n (%) | CLA EDZ n (%)    | GDZ n (%)         |
|------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------|------------------|-------------------|
| Tang ve arkadaşları (7)      | Singapur/2015         | 313 <sup>b</sup> | 3 (1)            | 282 (98)          | 8 (3)            | 50 (20)      | 293 (94)          | 115 (93)          | 50 (16)          | 275 (94)          | 11 (3)    | -                | -                 |
| Broda ve arkadaşları (14)    | Birleşik Krallık/2013 | 58               | 10 (17)          | 53 (91)           | 16 (28)          | 56 (97)      | 55 (95)           | 55 (95)           | 30 (52)          | 57 (98)           | -         | 22 (38)          | -                 |
| Çavuşoğlu ve arkadaşları (6) | Türkiye/2012          | 7                | 0 (0)            | 7 (100)           | 0 (0)            | 7 (100)      | -                 | -                 | 4 (57.1)         | 7 (100)           | -         | 0 (0)            | -                 |
| Park ve arkadaşları (13)     | Kore/2008             | 74 <sup>b</sup>  | 0 (0)            | 22 (30)           | 0 (0)            | 8 (12)       | 13 (18)           | 5 (7)             | -                | 60 (81)           | -         | 2 (3)            | -                 |
| Yang ve arkadaşları (12)     | Tayvan/2003           | 92               | 4 (4)            | 28 (30)           | 4 (4)            | 17 (18)      | 87 (95)           | 75 (82)           | 39 (42)          | 85 (92)           | -         | 10 (11)          | -                 |
| <b>Mevcut Çalışma</b>        |                       | <b>19</b>        | <b>2 (10.53)</b> | <b>17 (89.47)</b> | <b>3 (15.79)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>13 (68.42)</b> | <b>16 (84.21)</b> | <b>7 (36.84)</b> | <b>18 (94.74)</b> | <b>-</b>  | <b>2 (10.53)</b> | <b>15 (78.95)</b> |

<sup>a</sup> *M. abscessus* kompleks türleri birlikte hesaplanmıştır.<sup>b</sup> Çalışılan toplam izolat sayısı olup, bazı antibiyotiklerle bütün izolatlar çalışılmamıştır.

AMK: Amikasin, TOB: Tobramisin, FOX: Sefoksitin, IMP: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, MXF: Moksifloksasin, LZD: Linezolid, DOX: Doksisiklin, CLA: Klaritromisin, BDZ: Belirsiz değerlendirme zamanı, EDZ: Erken değerlendirme zamanı, GDZ: Geç değerlendirme zamanı.

*M. abscessus* türlerinin üç günlük inkübasyonla değerlendirildiği veya inkübasyon süresinin belirsiz olduğu çeşitli çalışmalarda %0-70 arasında klaritromisin direnci saptanmıştır<sup>6,7,12-14,16,17,19,21,24</sup> (Tablo IV). Ancak bu veriler kazanılmış ve indüklenebilir direnci birlikte yorumlamak açısından yeterli olmamakla birlikte, inkübasyonun uzatılmasının önemini göstermektedir. Venezuela'da yapılmış çalışmada; indüklenebilir direnç fenotipi gösteren izolatların çoğunun *M. abscessus* subsp. *abscessus* türü olduğu belirlenmiştir<sup>18</sup>. Farklı çalışmalarda; klaritromisin için *M. abscessus* subsp. *massiliense* ve *M. abscessus* subsp. *abscessus* izolatlarının sırasıyla kazanılmış direnç oranları %6-18.2 ve %12.3-17.91 arasında; indüklenebilir direnç oranları ise %0-3 ve %56.3-68.6 arasında bulunmuştur<sup>20,22,23,26</sup>. *M. abscessus* subsp. *abscessus* suşları indüklenebilir erm geni nedeniyle 3-5 günlük inkübasyonda klaritromisin duyarlı saptanırken, uzatılmış inkübasyonda dirençli olabilmektedir. *M. abscessus* subsp. *massiliense* işlevsiz bir erm genine sahip olduğundan uzatılmış inkübasyonla MİK değerlerinin değişmesi nadirdir<sup>11,28</sup>. *M. abscessus*'un alt türlerinin doğru tanımlanması indüklenebilir direnç olasılığının öngörülmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada; EDZ'de izolatların %73.68'i duyarlı, %10.53'ü dirençli bulunmuşken, GDZ'de %21.05'i duyarlı, %78.95'i dirençli saptanmıştır. Çalışmamızda izolatların klaritromisin direnci EDZ'de birçok çalışmayla uyumlu bulunmuştur<sup>6,12,13,15,18,20,22,23,26</sup> (Tablo IV). İnkübasyon sürecinde duyarlıdan dirençliye kategorik değişim gözlenmesi (%52.63), indüklenebilir direnç lehine yorumlanmıştır<sup>9</sup>.

*M. chelonae* akciğer hastalığının tedavisi *M. abscessus* ile benzerdir. In vitro duyarlılığa göre en az iki aktif ilaçla kombine tedavi yapılmalıdır. Tedavide amaç, 12 aylık kültür negatifliğidir. Akciğer dışı enfeksiyonlarda aktif ilaçlarla kombine tedaviyle birlikte gerektiğinde cerrahi girişim önerilmektedir<sup>2,11</sup>. Bu çalışmada tüm izolatlar amikasin ve tobramisin duyarlı saptanmış, tobramisin MİK değerleri amikasinine göre daha düşük bulunmuştur. Farklı çalışmalarda çalışmamızla uyumlu olarak tobramisin ve amikasinin yüksek in vitro aktivite sergilediği gözlenmiştir<sup>6,8,18,22</sup> (Tablo V). Birleşik Krallık ve Japonya'da yapılmış bir çalışmada, tobramisin daha iyi etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır<sup>14,17</sup> (Tablo V). In vitro aktivitesinin daha yüksek olması sebebiyle, tedavide aminoglikozid olarak tobramisin tercih edildiği tek HÜM türü *M. chelonae*'dir<sup>2,11,28</sup>. Çalışmamızdaki sonuçlar bu bilgilerle uyumludur. Geçmiş çalışmalarda; sefoksitin ve imipenem direnci değişkenlik göstermiştir<sup>6,8,12,14,17-19,22</sup> (Tablo V). Çalışmamızda, sefoksitine yüksek direnç saptanmış, imipenem direncine rastlanmamıştır. Amerikan Toraks Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği [The American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)] rehberlerinde, *M. chelonae* enfeksiyonlarının tedavisinde sefoksitin yerine imipenem tercih edilmesi önerilmektedir. Sonuçlarımız, önerileri desteklemektedir<sup>2,11</sup>. Çalışmamızda izolatların %75'i siprofloksasine dirençli saptanmış, moksifloksasin direnci gözlenmemiştir. Çalışmaların birçoğunda yüksek florokinolon direnci karşımıza çıkmaktadır<sup>6,12,14,17,19,22</sup> (Tablo V). İran, Tayvan ve Japonya'da yapılmış çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu olarak moksifloksasine göre siprofloksasin direnci daha yüksek bulunmuştur<sup>8,12,19</sup>. Venezuela'da yapılmış çalışmada çoğu çalışmanın aksine, çalışmamızla benzer şekilde moksifloksasinin yüksek aktivite gösterdiği gözlenmiştir<sup>18</sup> (Tablo V).

Tablo V. Çeşitli Çalışmalarda *M.chelonae* İzolatlarının Antimikrobiyallere Direnç Oranları

| Çalışma (Kaynak no)             | Ülke/ Yıl             | İzolat Sayısı | AMK n (%)    | TOB n (%)    | FOX n (%)     | IMP n (%)    | CIP n (%)     | MXF n (%)    | LZD n (%)    | DOX n (%)     | BDZ n (%) | CLA EDZ n (%) | GDZ n (%)    |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|-----------|---------------|--------------|
| Kamada ve arkadaşları (22)      | Japonya/2021          | 55            | 2 (4)        | 4 (7)        | 50 (90)       | 16 (29)      | 41 (75)       | 40 (73)      | 10 (18)      | -             | -         | 0 (0)         | 4 (7)        |
| Aono ve arkadaşları (17)        | Japonya/2019          | 12            | 5 (41.7)     | 2 (16.7)     | 12 (100)      | 11 (91.7)    | -             | 12 (100)     | 4 (33.3)     | 9 (75)        | 1 (8.3)   | -             | -            |
| Mata-Jardín ve arkadaşları (18) | Venezuela/2019        | 13            | 0 (0)        | 0 (0)        | 6 (46.2)      | 0 (0)        | 5 (38.5)      | 2 (15.4)     | 0 (0)        | 8 (61.5)      | -         | 0 (0)         | 0 (0)        |
| Hatakeyama ve arkadaşları (8)   | Japonya/2017          | 12            | 1 (8.3)      | 0 (0)        | -             | 0 (0)        | 9 (75)        | 5 (41.7)     | 0 (0)        | -             | -         | -             | 0 (0)        |
| Heidarieh ve arkadaşları (19)   | İran/2016             | 39            | 11 (28)      | 12 (31)      | 12 (31)       | 21 (54)      | 39 (100)      | 23 (59)      | 17 (44)      | 39 (100)      | 13 (33)   | -             | -            |
| Broda ve arkadaşları (14)       | Birleşik Krallık/2013 | 24            | 11 (46)      | 7 (29)       | 23 (96)       | 24 (100)     | 23 (96)       | 23 (96)      | 13 (54)      | 23 (96)       | -         | 4 (17)        | -            |
| Çavuşoğlu ve arkadaşları (6)    | Türkiye/2012          | 7             | 0 (0)        | 0 (0)        | 7 (100)       | 7 (100)      | 5 (71.4)      | -            | 0 (0)        | 4 (57.1)      | -         | 0 (0)         | -            |
| Yang ve arkadaşları (12)        | Tayvan/2003           | 39            | 0 (0)        | 10 (26)      | 12 (31)       | 20 (51)      | 38 (97)       | 22 (56)      | 2 (5)        | 39 (100)      | -         | 19 (49)       | -            |
| <b>Mevcut Çalışma</b>           |                       | <b>4</b>      | <b>0 (0)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>3 (75)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>3 (75)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>3 (75)</b> | <b>-</b>  | <b>0 (0)</b>  | <b>0 (0)</b> |

AMK: Amikasin, TOB: Tobramisin, FOX: Sefoksitin, IMP: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, LZD: Linezolid, DOX: Doksisiklin, CLA: Klaritromisin, BDZ: Belirsiz değerlendirme zamanı, EDZ: Erken değerlendirme zamanı, GDZ: Geç değerlendirme zamanı.

Önceki çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu olarak, doksisisiklin direnci yüksek bulunmuş, zayıf in vitro aktiviteye dikkat çekilmiştir<sup>6,12,14,17-19</sup> (Tablo V). Farklı çalışmalarda, linezolid direnci değişkenlik göstermektedir<sup>6-8,12,14,17-19,22</sup> (Tablo V). ATS/IDSA kılavuzlarına göre *M.chelonae* izolatlarının linezolidde duyarlı/orta duyarlı saptanma oranı %90 olarak belirtilmektedir<sup>2</sup>. Çalışmamızda da benzer olarak linezolid direncine rastlanmamıştır.

*M.chelonae*'da indüklenebilir klaritromisin direnci ender olduğundan MİK değerlerinde uzamış inkübasyonla nadiren değişiklik görülmektedir<sup>18,28</sup>. Çalışmamızda da GDZ'de MİK değerleri değişmemiş, tüm izolatlar duyarlı bulunmuştur. Birçok çalışmada izolatların %80'den fazlası duyarlı bulunarak, çalışmamıza benzer şekilde klaritromisinin en iyi aktivite gösteren ilaçlardan biri olduğu gösterilmiştir<sup>6-8,14,17,18,22</sup> (Tablo V). Çalışmamızın aksine, İran ve Tayvan'da yapılmış çalışmalarda klaritromisin etkinliği düşük bulunmuş, ancak olası nedenlerinden bahsedilmemiştir<sup>12,19</sup>.

*M.fortuitum* akciğer enfeksiyonları, in vitro aktiviteye sahip en az iki ilaçla ve en az 12 aylık kültür negatifliği hedeflenerek tedavi edilmelidir. Akciğer dışı enfeksiyonlarda aktif ilaçlarla kombine tedaviyle birlikte bazı durumlarda cerrahi girişim önerilmektedir<sup>2,11</sup>. Birçok çalışmada; çalışmamızla uyumlu olarak amikasin en iyi aktivite gösteren ilaçlardan biriyken, tobramisin etkinliği zayıf bulunmuştur<sup>6-8,12,17,18,21,22</sup> (Tablo VI). Çin ve İran'da yapılmış çalışmalarda farklı olarak tobramisin aktivitesi de yüksek saptanmıştır<sup>15,19</sup>. Kılavuzların önerileri doğrultusunda; *M.fortuitum* enfeksiyonlarının tedavisinde amikasin önerilirken, tobramisininden kaçınılmalıdır<sup>2,9</sup>. Sonuçlarımız önerilerle örtüşmektedir. Geçmiş çalışmaların çoğunda, sefoksitine<sup>6,7,12,17-19,21,22</sup> ve imipeneme<sup>6-8,12,15,17-19,22</sup> direnç düşük bulunmuş, yüksek/orta aktivite saptanmıştır (Tablo VI). Çalışmamızda da sefoksitin ve imipeneme direnç gözlenmemesi, tedavide bu ilaçların alternatif oluşturabileceklerini düşündürmektedir. Çalışmamızda ve birçok çalışmada siprofloksasin ve moksifloksasinin yüksek aktivitesi gözlenmektedir<sup>6-8,17,18,22</sup> (Tablo VI). Fakat bazı çalışmalarda siprofloksasine %22.2-47, moksifloksasine %0-29 arasında direnç saptanmış, moksifloksasin daha etkili bulunmuştur<sup>19,21</sup>. Çin'de yapılmış bir çalışmada ise yüksek florokinolon direnci izlenmiştir<sup>15</sup>. Ancak, ATS/IDSA rehberinde *M.fortuitum*'un florokinolonlara çoğunlukla duyarlı olduğu belirtilmektedir<sup>2</sup>. Bu çalışmada florokinolonlar amikasinle beraber yüksek aktivite gösteren antibiyotiklerdendir. Bu çalışmada izolatların %80'i doksisisikline dirençli saptanmıştır. Çin'de yapılmış çalışmalarda doksisisiklin direnci çalışmamız sonuçlarına benzer bulunmuşken<sup>15,21</sup>; birçok ülkede çalışmamıza göre nispeten daha iyi aktivite gözlenmiştir<sup>7,12,17-19</sup> (Tablo VI). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada farklı olarak, izolatların %16.7'si doksisisikline dirençli bulunmuş ve en duyarlı türün *M.fortuitum* olduğu saptanmıştır<sup>6</sup>. Sonuçlarımız neticesinde; *M.fortuitum* izole edilen hastalarda, tedavide doksisisiklinin kaçınılması veya ADT'ye göre tedavinin yönlendirilmesi faydalı olabilir. Birçok çalışmada, linezolidin iyi düzeyde etkinliği olduğundan bahsedilmiştir<sup>6-8,12,18,19,21,22</sup> (Tablo VI). Çin'de yapılmış bir çalışmada; düşük direnç dolayısıyla linezolidin tedavide iyi bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır<sup>15</sup>. Çalışmamızda linezolid duyarlılığının bir kategoride baskın bulunmadığı, ancak direnç oranının diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği gözlenmektedir. Dolayısıyla, linezolid tedavi için alternatif seçenek olarak düşünülebilir.

Tablo VI. Çeşitli Çalışmalarda *M. fortuitum* İzolatlarının Antimikrobiyallere Direnç Oranları

| Çalışma (Kaynak no)             | Ülke/Yıl       | İzolat sayısı | AMK n (%)    | TOB n (%)         | FOX n (%)    | IMP n (%)    | CIP n (%)    | MXF n (%)    | LZD n (%)         | DOX n (%)      | BDZ n (%) | CLA EDZ n (%)    | GDZ n (%)         |
|---------------------------------|----------------|---------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|----------------|-----------|------------------|-------------------|
| Kamada ve arkadaşları (22)      | Japonya/2021   | 85            | 0 (0)        | 82 (96)           | 4 (5)        | 1 (1)        | 3 (4)        | 1 (1)        | 13 (15)           | -              | -         | 59 (70)          | 84 (99)           |
| Aono ve arkadaşları (17)        | Japonya/2019   | 43            | 0 (0)        | 43 (100)          | 0 (0)        | 6 (14)       | -            | 1 (2.3)      | 17 (39.5)         | 26 (60.5)      | 43 (100)  | -                | -                 |
| Mata-lardín ve arkadaşları (18) | Venezuela/2019 | 66            | 0 (0)        | 54 (81.8)         | 4 (6.1)      | 0 (0)        | 1 (1.5)      | 0 (0)        | 1 (1.5)           | 32 (48.5)      | -         | 22 (33.3)        | 48 (72.7)         |
| Shen ve arkadaşları (15)        | Çin/2018       | 17            | 0 (0)        | 0 (0)             | 15 (88)      | 2 (12)       | 8 (47)       | 10 (59)      | 3 (18)            | 15 (88)        | -         | 16 (94)          | 17 (100)          |
| Hatakeyama ve arkadaşları (8)   | Japonya/2017   | 9             | 0 (0)        | 9 (100)           | -            | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)             | -              | -         | -                | 8 (88.9)          |
| Li ve arkadaşları (21)          | Çin/2017       | 9             | 0 (0)        | 8 (88.9)          | 0 (0)        | -            | 2 (22.2)     | 0 (0)        | 2 (22.2)          | 7 (77.8)       | -         | 7 (77.8)         | -                 |
| Heidarieh ve arkadaşları (19)   | İran/2016      | 85            | 1 (1)        | 1 (1)             | 8 (10)       | 8 (10)       | 40 (47)      | 25 (29)      | 6 (7)             | 36 (42)        | 12 (14)   | -                | -                 |
| Tang ve arkadaşları (7)         | Singapur/2015  | 94*           | 3 (3)        | 73 (92)           | 7 (8)        | 3 (4)        | 3 (3)        | 0 (0)        | 6 (7)             | 44 (55)        | 44 (47)   | -                | -                 |
| Çavuşoğlu ve arkadaşları (6)    | Türkiye/2012   | 6             | 0 (0)        | 6 (100)           | 0 (0)        | 0 (0)        | 0 (0)        | -            | 1 (16.7)          | 1 (16.7)       | -         | 1 (16.7)         | -                 |
| Yang ve arkadaşları (12)        | Tayvan/2003    | 69            | 0 (0)        | 32 (46)           | 1 (1)        | 5 (7)        | 23 (33)      | 17 (25)      | 17 (25)           | 47 (68)        | -         | 14 (20)          | -                 |
| <b>Mevcut Çalışma</b>           |                | <b>35</b>     | <b>0 (0)</b> | <b>30 (85.71)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>0 (0)</b> | <b>10 (28.57)</b> | <b>28 (80)</b> | <b>-</b>  | <b>6 (17.65)</b> | <b>33 (97.06)</b> |

\*Çalışılan toplam izolat sayısı olup, bazı antibiyotiklerle bütün izolatlar çalışılmamıştır.

AMK: Amikasin, TOB: Tobramisin, FOX: Sefoksitin, IMP: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, MXF: Moksifloksasin, LZD: Linezolid, DOX: Doksisiklin, CLA: Klaritromisin, BDZ: Belirsiz değerlendirme zamanı, EDZ: Erken değerlendirme zamanı, GDZ: Geç değerlendirme zamanı.

Klaritromisin direncinin çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiği ve bölgesel farklılıklar olabileceği gözlenmektedir<sup>6-8,12,15,17-19,21,22</sup> (Tablo VI). Bu çalışmada izolatların klaritromisine EDZ'de %17.65'i dirençli ve %32.35'i duyarlı; GDZ'de %97.06'sı dirençli ve %2.94'ü duyarlı saptanmıştır. İnkübasyon sürecinde duyarlıdan dirençliye kategorik değişim gözlenmesi (%29.41), indüklenebilir direnç lehine yorumlanmıştır<sup>9</sup>. *M.fortuitum*'un, indüklenebilir dirence yol açan bir *erm* genine sahip olduğu bilinmektedir; bu nedenle tedavide makrolidlerin dikkatli kullanılması gerekmektedir<sup>2,11,28</sup>.

Optimum koşullarda bile, dilüsyon testleri tekrarlandığında aynı sonucu vermeyebilir. Genel olarak, kabul edilebilir tekrarlanabilirlik, gerçek MİK değeri ile  $\pm 1$  dilüsyon (iki kat seri dilüsyon) fark görülmesi olarak belirtilmektedir<sup>10</sup>. Bu çalışmada amikasin için tekrar edilen iki *M.abscessus* izolatında önceki teste göre bir dilüsyon fark bulunmuş ve dirençliden orta duyarlıya kategorik değişim gözlenmiştir. İmipenem için tekrar edilen bir *M.fortuitum* izolatında, önceki sonuca göre bir dilüsyon fark saptanmıştır. Tekrarlar neticesinde, MİK değerlerinde en fazla bir dilüsyon fark görülmüştür. Bu durum, kabul edilebilir olmakla birlikte sonuçlarda kategori değişimine neden olabilmektedir. Tekrar sonucunun belirlenen MİK değerinin üzerinde olması ve ilacın tedavide düşünülmesi halinde, direncin doğrulanması için referans merkeze gönderilmesi, CLSI tarafından önerilmektedir<sup>9</sup>. Ne yazık ki çalışmamızda bu yapılamamıştır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Birincisi; başta *M.chelonae* olmak üzere çalışma grubunun küçük olmasıdır. İkincisi; duyarlılık durumlarında farklılık gösterebilen alt türlere yönelik tanımlamaların yapılamamış olmasıdır. Üçüncüsü; özellikle makrolid direncine yönelik olmak üzere, direnç geni bölgelerinin ileri incelemesi ile beklenmeyen direnç fenotiplerinin doğrulanmasının yapılamamış olmasıdır. Ayrıca, HÜM izole edilen hastaların tedavi öykülerinin bilinmemesi, olası antibiyotik kullanımına sekonder gelişen direnci gözden kaçırmamıza neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; izolatların en duyarlı olduğu antimikrobiyal amikasin, en dirençli olduğu ilaç doksisisiklin olarak saptanmıştır. Tobramisin *M.chelonae* izolatlarında en yüksek aktiviteye sahipken, *M.abscessus* ve *M.fortuitum* izolatlarında yüksek direnç gözlenmiştir.

Sonuç olarak, HÜM enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerin, hastanemizde saptanmış türlere karşı in vitro aktivitesi konusunda yararlı bilgiler elde edilmiştir. Bölgesel verilerin literatürle her zaman örtüşmediği göz önüne alındığında, HÜM enfeksiyonu saptanan ancak ADT çalışamayan durumlarda sonuçlarımız ampirik tedaviye yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada antimikrobiyal duyarlılıklarının türler arasında farklı olduğu gösterilmiştir; bu durum klinik izolatın tür seviyesinde doğru olarak belirlenmesinin önemini ve tedaviye rehberlik edebileceğini göstermektedir. Özellikle tedaviye dirençli olgularda, zahmetli ve zaman alıcı olsa da altın standart yöntem olan sıvı mikrodilüsyon testi sonuçlarına göre tedavinin düzenlenmesi önerilmektedir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Karar No: 2019/01-62, Tarih: 18.01.2019).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## TEŞEKKÜR

Katkılarından dolayı Uzm. Dr. Emre Özkarataş, Feryal Uysal ve Macide Oylum'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4): 716-46. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.716-746.2002>.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(4): 367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>.
3. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J 2020; 56(1): 2000535. <https://www.doi.org/10.1183/13993003.00535-2020>.
4. Albayrak N, Şimşek H, Sezen F, Arslantürk A, Tarhan G, Ceyhan I. Ulusal tüberküloz referans laboratuvarında 2009-2010 yıllarında tespit edilen tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımlarının irdelenmesi. Mikrobiyol Bul 2012; 46(4): 560-7.
5. Özçolpan OO, Sürücüoğlu S, Özkütük N, Çavuşoğlu C. Klinik örneklerden soyutlanan ve DNA dizi analizi ile tanımlanan tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımı. Mikrobiyol Bul 2015; 49(4): 484-93. <https://doi.org/10.5578/mb.9698>.
6. Çavuşoğlu C, Gürpınar T, Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel. New Microbiol 2012; 35(1): 73-6.
7. Tang SS, Lye DC, Jureen R, Sng LH, Hsu LY. Rapidly growing mycobacteria in Singapore, 2006-2011. Clin Microbiol Infect 2015; 21(3): 236-41. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.018>.
8. Hatakeyama S, Ohama Y, Okazaki M, Nukui Y, Moriya K. Antimicrobial susceptibility testing of rapidly growing mycobacteria isolated in Japan. BMC Infect Dis 2017; 17(1): 197. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2298-8>.
9. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, Desmond EP, Hall GS, Lin G, et al. Susceptibility testing of *Mycobacteria*, *Nocardiae*, and other *Aerobic Actinomycetes*; approved standard-second edition. CLSI document M24-A2 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
10. CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-eighth edition. CLSI document M07-A8 Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
11. Kasperbauer SH, De Groote MA. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections. Clin Chest Med 2015; 36(1): 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.004>.
12. Yang SC, Hsueh PR, Lai HC, Teng LJ, Huang LM, Chen JM, et al. High prevalence of antimicrobial resistance in rapidly growing mycobacteria in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(6): 1958-62. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.6.1958-1962.2003>.

13. Park S, Kim S, Park EM, Kim H, Kwon OJ, Chang CL, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium abscessus* in Korea. J Korean Med Sci 2008; 23(1): 49-52. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.1.49>.
14. Broda A, Jebbari H, Beaton K, Mitchell S, Drobniewski F. Comparative drug resistance of *Mycobacterium abscessus* and *M. chelonae* isolates from patients with and without cystic fibrosis in the United Kingdom. J Clin Microbiol 2013; 51(1): 217-23. <https://doi.org/10.1128/JCM.02260-12>.
15. Shen Y, Wang X, Jin J, Wu J, Zhang X, Chen J, et al. In Vitro Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium fortuitum* Isolates to 30 Antibiotics. Biomed Res Int 2018; 2018: 4902941. <https://doi.org/10.1155/2018/4902941>.
16. Ananta P, Kham-Ngam I, Chetchotisakd P, Chaimanee P, Reechaipichitkul W, Namwat W, et al. Analysis of drug-susceptibility patterns and gene sequences associated with clarithromycin and amikacin resistance in serial *Mycobacterium abscessus* isolates from clinical specimens from Northeast Thailand. PLoS One 2018; 13(11): e0208053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208053>.
17. Aono A, Morimoto K, Chikamatsu K, Yamada H, Igarashi Y, Murase Y, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacteroides* (*Mycobacterium*) *abscessus* complex, *Mycolicibacterium* (*Mycobacterium*) *fortuitum*, and *Mycobacteroides* (*Mycobacterium*) *chelonae*. J Infect Chemother 2019; 25(2): 117-23. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.10.010>.
18. Da Mata-Jardín O, Angulo A, Rodríguez M, Fernández-Figueiras S, de Waard JH. Drug susceptibility patterns of rapidly growing mycobacteria isolated from skin and soft tissue infections in Venezuela. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39(3): 433-41. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03740-7>.
19. Heidarieh P, Mirsaedi M, Hashemzadeh M, Feizabadi MM, Bostanabad SZ, Nobar MG, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of nontuberculous mycobacteria in Iran. Microb Drug Resist 2016; 22(2): 172-8. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0134>.
20. Cho EH, Huh HJ, Song DJ, Lee SH, Kim CK, Shin SY, et al. Drug susceptibility patterns of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* isolated from respiratory specimens. Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 93(2): 107-11. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.008>.
21. Li G, Pang H, Guo Q, Huang M, Tan Y, Li C, et al. Antimicrobial susceptibility and MIC distribution of 41 drugs against clinical isolates from China and reference strains of nontuberculous mycobacteria. Int J Antimicrob Agents 2017; 49(3): 364-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.024>.
22. Kamada K, Yoshida A, Iguchi S, Arai Y, Uzawa Y, Konno S, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility of 509 rapidly growing mycobacteria strains isolated from clinical specimens in Japan. Sci Rep 2021; 11(1): 12208. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91757-4>.
23. Liu CF, Song YM, He WC, Liu DX, He P, Bao JJ, et al. Nontuberculous mycobacteria in China: Incidence and antimicrobial resistance spectrum from a nationwide survey. Infect Dis Poverty 2021; 10(1): 59. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00844-1>.
24. Wang D, Lin W, Cheng H, Bao X, Xu D, Liang S, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium abscessus* pulmonary diseases: A retrospective study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2022; 2022: 2642200. <https://doi.org/10.1155/2022/2642200>.
25. Chew KL, Octavia S, Go J, Ng S, Tang YE, Soh P, et al. In vitro susceptibility of *Mycobacterium abscessus* complex and feasibility of standardizing treatment regimens. J Antimicrob Chemother 2021; 76(4): 973-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa520>.
26. Guo Q, Wei J, Zou W, Li Q, Qian X, Zhu Z. Antimicrobial susceptibility profiles of *Mycobacterium abscessus* complex isolates from respiratory specimens in Shanghai, China. J Glob Antimicrob Resist 2021; 25: 72-6. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.024>.
27. Rominski A, Schulthess B, Müller DM, Keller PM, Sander P. Effect of  $\beta$ -lactamase production and  $\beta$ -lactam instability on MIC testing results for *Mycobacterium abscessus*. J Antimicrob Chemother 2017; 72(11): 3070-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx284>.
28. Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly growing mycobacteria. Microbiol Spectr 2017; 5(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016>.