

# Klinik Örneklerden İzole Edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kültür ve İlaç Duyarlılık Test Sonuçlarının Analizi ve Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımının İncelenmesi

## Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* Culture and Drug Susceptibility Test Results and the Distribution of Nontuberculosis Mycobacteria from the Clinical Specimens

Nermin ÖZEN<sup>1</sup>(ID), Tuğba KULA ATİK<sup>2</sup>(ID), Alev ÇETİN DURAN<sup>1</sup>(ID)

<sup>1</sup> Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir.

<sup>1</sup> Balıkesir Atatürk City Hospital, Medical Microbiology Laboratory, Balıkesir, Turkey.

<sup>2</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir.

<sup>2</sup> Balıkesir University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Balıkesir, Turkey.

**Makale Atfı:** Özen N, Kula Atik T, Çetin Duran A. Klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kültür ve ilaç duyarlılık test sonuçlarının analizi ve tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımının incelenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(4):559-574.

### ÖZ

Tüberküloz (TB) tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Mikobakteriyoloji laboratuvarları için aktif olgulara tanı konulabilmesi ve tüberküloz dışı mikobakteri (TDM)'lerin ayırıcı tanısının yapılabilmesi önemlidir. Bu çalışmada, TB şüpheli hastaların klinik örneklerinden, boyalı mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleriyle elde edilen mikobakterilere ait [*Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTK) ve TDM] epidemiyolojik durumun ve MTK izolatlarının birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2011-2019 yılları arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen TB şüpheli hastalara ait çeşitli klinik örnekler dahil edilmiştir. Mikroskopi, kültür işlemleri ve birinci seçenek anti-TB ilaç duyarlılık testleri talimatlara göre uygulanmıştır. TDM'lerin tür düzeyinde tanımlanması 2012, 2013, 2016, 2017 yıllarını içeren dört yıllık sürede dış merkez desteği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda aside dirençli basil (ARB) pozitiflik oranı %4 (1.867/47.235), MTK için kültür pozitiflik oranı %5.1 (1.576/31.017), TDM'ler için kültür pozitiflik oranı ise %1.1 (333/31.017) olarak saptanmıştır. MTK izole edilen klinik örneklerin 837 (%53.1)'inde ARB pozitifliği görülmüştür. ARB pozitifliği varlığında hem sıvı kültür sistemleri (SKS) hem de Löwenstein-Jensen (LJ)'de üremenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. MTK izolatlarının SKS'den izolasyon oranı %95.3 (1.503/1.576), LJ'den izolasyon oranı ise %67.4 (1.063/1.576) olarak saptanmıştır. SKS'de üremenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. ARB negatif örneklerin ortalama üreme zamanı (OÜZ) 21.79 ± 9.96 gün, ARB pozitif örneklerin OÜZ ise 13.74 ± 8.13 gün olarak saptanmış ve ARB pozitifliğinde OÜZ'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu belirlenmiştir. ARB pozitifliğinin şiddeti arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde OÜZ'nin kısaldığı gözlenmiştir. İzolatların 783 (%78)'ü test edilen tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 221 (%22) izolat en az bir ilaca dirençli bulunmuştur. Bunlardan 11 (%1)'i, çok ilaca dirençli-TB (ÇİD-TB) izolatı olarak belirlen-

**İletişim (Correspondence):** Dr. Öğretim Üyesi Tuğba Kula Atik, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 266 612 1461, **E-posta (E-mail):** tkulaatik@gmail.com

miştir. Çalışmamızda tiplendirilen 112 TDM izolatu için 16 farklı tür tanımlanmıştır. En sık izole edilen TDM türleri *Mycobacterium gordonae* (%25), *Mycobacterium avium* kompleks (%17.0) [*Mycobacterium intracellulare* (%11.6), *Mycobacterium avium* (%5.4)] ve *Mycobacterium abscessus* (%13.3) olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma ile bölgemizdeki mikobakteriyoloji laboratuvarının dokuz yıllık sonuçları analiz edilerek ilk defa MTK ve TDM epidemiyolojik verileri belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Antitüberküloz ilaç duyarlılık testi; tüberküloz dışı mikobakteri; *hsp65* geni; 16SrRNA; MALDI-TOF-MS.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) continues to pose a significant public health problem worldwide. For mycobacteriology laboratories, it is important to be able to diagnose active cases and to make a differential diagnosis of non-tuberculous mycobacteria (NTM). In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the epidemiological status of the Mycobacterium [*Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) and NTM] obtained from the clinical specimens of patients with TB suspicion, and the resistance rates of MTC isolates against anti-TB drugs. Various clinical samples of TB suspected patients sent to the Balıkesir Atatürk City Hospital Mycobacteriology Laboratory between 2011 and 2019, were included in the study. Microscopy, culture procedures, and the first-line anti-TB drug susceptibility tests were performed according to the instructions. Identification of NTM at the species level could be made during four years including 2012, 2013, 2016, and 2017. In our study, acid fast bacillus (AFB) positivity rate was 4% (1.867/47.235); the culture positivity rate for MTC was 5.1% (1.576/31.017) and 1.1% (333/31.017) for NTM. AFB positivity was detected in 837 (53.1%) of the clinical specimens isolated from MTC. In the presence of AFB positivity, it was determined that bacterial growth was significantly higher in both liquid culture systems (LCS) and Lowenstein-Jensen (LJ) media. The isolation rate of MTC isolates from LCS was determined as 95.3% (1.503/1.576) and the isolation rate from LJ was 67.4% (1.063/1.576). The bacterial growth rate was found to be significantly higher in LCS. The average bacterial growth time (ABGT) of AFB negative samples were  $21.79 \pm 9.96$  days;  $13.74 \pm 8.13$  days for AFB positive samples, and ABGT was significantly shorter in the case of AFB positivity. As the severity of AFB positivity increased, ABGT was shortened which was statistically significant. While 783 (78%) of the isolates were found to be sensitive to all the tested drugs, 221 (22%) were found to be resistant to at least one drug. Eleven of them (1%) were identified as multi-drug resistant-TB (MDR-TB) isolates. In our study, 16 different species were identified among 112 typed NTM isolates. *Mycobacterium gordonae* (25.0%), *Mycobacterium avium* complex (17.0%) (*Mycobacterium intracellulare*-11.6%, *Mycobacterium avium*-5.4%) and *Mycobacterium abscessus* (13.3%) were the most frequently isolated NTM species. As a result, nine-year results of the mycobacteriology laboratory in our region were analyzed and the MTC and NTM epidemiological data were determined for the first time.

**Keywords:** Antituberculosis drug susceptibility testing; non-tuberculous mycobacteria; *hsp65* gene, 16SrRNA; MALDI-TOF-MS.

## GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca salgınlar yapmış ve hala önemini koruyan en eski hastalıklardan olan tüberküloz (TB), dünya çapında ilk 10 ölüm nedeninden biri olup, tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölümler arasında ise ilk sırada yer almaktadır. Dünya çapında 2018 yılında 10 milyon kişinin TB ile enfekte olduğu ve 1.3 milyon kişinin TB nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir. Bu sayılara latent TB olguları da eklenirse, TB'nin dünyada halen önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam ettiği görülmektedir<sup>1</sup>. Türkiye'de 2017 yılı itibarıyla kayıt altına alınmış olan 12.046 TB olgusu göz önünde bulundurulduğunda, modern tanı-tedavi ve kontrol yöntemlerine rağmen dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de TB'nin hala önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmaktadır<sup>2</sup>.

Etkin TB kontrol programları için aktif olgulara erken tanı konulabilmesi ve en kısa sürede uygun şekilde tedaviye başlanabilmesi son derece önemlidir. Bu nedenle *Mycobacterium tuberculosis*'in tanımlanması, ilaç direncinin saptanması ve ilaç direnç sürveyansının yapılması kritik öneme sahip basamaklardır. Mikobakterilerin laboratuvar tanı algoritmasında kullanılan vazgeçilmez tanı yöntemleri; direkt mikroskopik olarak aside dirençli basil (ARB) aranması ve altın standart yöntem olarak yerini koruyan bakterinin kültür sistemlerinde üretilmesidir<sup>1-3</sup>. Günümüzde, moleküler yöntemlerdeki gelişmeler TB tanısında önemli bir sıçramaya yol açmış olsa da bu yöntemlerin, henüz TB tedavisinin takibinde bakteriyolojik tetkiklerin yerine kullanılamayacağı bildirilmektedir<sup>2</sup>.

İlaça dirençli TB, birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir<sup>1,2</sup>. Çok ilaca dirençli-TB (ÇİD-TB), *M.tuberculosis*'in diğer anti-TB ilaçlara dirençli olsun veya olmasın, en azından günümüzde mevcut en güçlü birinci seçenek anti-TB ilaçlardan olan izoniazid (INH) ve rifampisin (RIF) ilaçlarına karşı aynı anda direnç oluşturması durumudur. ÇİD-TB kontrolünde en etkili strateji, erken tanı ve uygun anti-TB tedavinin hızla başlanması ve toplumdaki sağlıklı bireylere ÇİD-TB bulaşının önlenmesidir<sup>1-3</sup>. ÇİD-TB suşları, ilaca duyarlı suşlara göre daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir ve yaygın ilaç dirençli TB'nin gelişmesi açısından da risk oluşturmaktadır<sup>1-3</sup>.

Mikobakteriyoloji laboratuvarı açısından önemli bir diğer konu ise TB dışı mikobakteri (TDM)'lerin ayırıcı tanısının yapılabilmesidir. *M.tuberculosis* kompleks (MTK) ve *Mycobacterium leprae* dışında kalan tüm mikobakteriler, TDM olarak adlandırılmaktadır. TDM'lerin çoğu, doğada özellikle toprak, su kaynakları ve içme suyu sistemlerinde yaygın olarak bulunan, 170'ten fazla türü içeren fırsatçı patojenlerdir (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>). Bunlar, özellikle bağışıklık sistemi yetersiz bireylerde etkili olmakta, başta solunum sistemi olmak üzere pek çok sistemi enfekte ederek çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir<sup>4</sup>.

Günümüzde TDM'lerin laboratuvar tanısında, "polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis (PRA)", dizi analizi, "matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS)" ve "line probe assay (LPA)" gibi çeşitli moleküler yöntemler kullanılmaktadır<sup>5</sup>. TDM'ye duyarlı hasta popülasyonunda ve bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavilerde artış, tanıda moleküler testlerin kullanımı, klinisyenler arasında TDM'lere karşı farkındalığın artması gibi pek çok nedenin de etkisiyle, son yıllarda TDM enfeksiyonlarının bildiriminde artış görülmektedir. Klasik anti-TB ilaçlara dirençli olmaları ve farklı türlerin antibiyotiklere karşı farklı duyarlılıklarının bulunması nedeni ile TDM'lerin tür düzeyinde tanımlanması, hastalığın tedavisi, takibi ve epidemiyolojik açıdan son derece önemlidir<sup>6</sup>.

Bu çalışmada, bölgemizde dokuz yıllık süre zarfında, TB şüpheli hastaların klinik örneklerinden, boyalı mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleriyle elde edilen mikobakterilere ait (MTK ve TDM) epidemiyolojik durumun ve MTK izolatlarının birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı direnç durumunun retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 04.12.2019 ve Karar no. 2019/189).

Çalışmaya, 2011-2019 yılları arasında Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen, TB şüpheli hastalara ait çeşitli klinik örnekler dahil edildi. Dokuz yıllık süre zarfında, mikobakteri kültürü, tiplendirilmesi ve ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılabilen tek mikobakteriyoloji laboratuvarı olduğu için çalışmadaki veriler tüm ili temsil etmektedir.

### Mikroskopi ve Kültür Yöntemleri

Balgam, açlık mide sıvısı (AMS), bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı gibi steril olmayan klinik örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyonu, N-asetil-L-sistein ve %4'lük sodyum hidroksit yöntemine dayanan Mycoprosafe (Salubris, Türkiye) ve RTA (RTA Laboratuvarları, Türkiye) ticari kitleri kullanılarak yapıldı. Steril kabul edilen klinik örnekler dekontaminasyon işlemi uygulanmadı. Hasta örneklerinden hazırlanan yaymalar, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile boyanarak, ARB varlığı açısından, ışık mikroskopunda incelendi. Hazırlanan örneklerden, katı besiyeri olarak Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerine (Salubris Türkiye; RTA, Türkiye; Becton Dickinson, ABD) ve sıvı besiyeri olarak 2011-2013 yıllarında Versatrek (TREK Diagnostik Systems, ABD), 2014-2019 yıllarında BACTEC "Mycobacteria Growth Indicator Tube" (MGIT) 960 (Becton Dickinson, ABD) kültür sistemlerine üretici talimatlarına göre ekim yapıldı ve inkübasyona bırakıldı. LJ besiyerlerinin üremeleri, sekiz hafta boyunca haftada bir kez kontrol edildi. Sıvı kültür sistemleri (SKS) ise 37°C'de altı hafta inkübe edildi. Bu süre sonunda üreme olmayan örnekler, negatif olarak değerlendirildi. Kültürdeki üreme zamanının belirlenmesinde SKS sonuçları esas alınırken, SKS'de üreme olmayıp sadece LJ besiyerinde üreme olması durumunda ise LJ besiyerindeki üreme zamanı dikkate alındı. Üreme olan besiyerlerinden yayma preparatlar hazırlanarak ARB varlığı açısından incelendi. ARB görülmesi halinde, MTK ile TDM ayrımı amacıyla MTK antijenlerinin tespitine yönelik hızlı immünokromatografik test "SD TB Ag MPT64 rapid test" (Standart Diagnostics, Kore) ve "BD MGIT Tbc Identification Test" (Becton Dickinson, ABD) üretici talimatlarına göre uygulandı ve yorumlandı. EZN yöntemi, kültür ve İDT'de iç kalite kontrol amacıyla *M.tuberculosis* ATCC 27294 suşu kullanıldı.

### İlaç Duyarlılık Testleri

Çalışmada MTK olarak tanımlanan izolatların 2011-2013 yıllarında Versatrek (TREK Diagnostik Systems, ABD), 2014-2019 yıllarında BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) kültür sistemleri ile İNH, RİF, etambutol (ETM), streptomisin (SM) gibi birinci seçenek anti-TB ilaçlara karşı duyarlılıkları, üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılarak belirlendi. Bir hastanın tekrarlayan üremeleri olması durumunda ilk üreyen izolat İDT'ye alındı. Ancak, üç ay sonra hala devam eden üremeler olması durumunda tekrar İDT uygulandı.

## Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Tür Tayini

TDM'lerin tür düzeyinde tanımlanması, 2012, 2013, 2016, 2017 yıllarını içeren dört yıllık sürede yapılabildi. 2012 ve 2013 yıllarında, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünden, 2016 ve 2017 yıllarında ise Düzen Laboratuvarlar Grubundan dış merkez hizmet alımı şeklinde destek alındı. İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde *hsp65* gen bölgesi kullanılarak PRA yöntemi, *hsp65* ve 16S rRNA gen bölgeleri kullanılarak dizi analizi yöntemi uygulandı. Düzen Laboratuvarlar Grubu'nda ise mikroorganizmalara ait biyomoleküllerin iyonizasyonu sonrası belirlenen protein profil spektralarına ait grafiksel görüntülerin, veri tabanındaki referans mikroorganizmalarla uyumuna göre tür düzeyinde tanımlama yapabilen bir sistem olan MALDI-TOF-MS yöntemi kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen boyalı mikroskopik inceleme ve kültür test sonuçları SPSS 22.0 (SPSS INC, Chicago, IL, ABD) programına kaydedildi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Kategorik değişkenler, yüzde ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Mikroskopik inceleme ve kültür test sonuçlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, mikroskopik inceleme sonuçlarının ortalama üreme zamanı (OÜZ) ile karşılaştırılmasında ise Student t-testi ve tek yönlü varyans analizi kullanıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar, istatistiksel anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışmamızın kapsadığı dokuz yıllık süre boyunca mikobakteriyoloji laboratuvarımızda TB şüpheli hastalara ait 47.235 klinik örneğe EZN yöntemi ile boyama yapılmış, 1.867 (%4) klinik örnekte ARB pozitifliği saptanmıştır. Aynı sürede 31.017 klinik örneğe kültür işlemi (LJ ve SKS) yapılmış, LJ ve/veya SKS'de toplam 1.576 (%5.1) klinik örnekte MTK, 333 (%1.1) klinik örnekte ise TDM üremesi gözlenmiştir. ARB boyama, kültür sonuçları ve izole edilen MTK-TDM oranlarının yıllara göre dağılımı Tablo I'de özetlenmiştir.

Kültür sistemlerindeki kontaminasyon oranlarının sırasıyla LJ için %4.3 (1.325/31.017), SKS için ise %5 (1.550/31.017) olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada MTK izole edilen klinik örneklerin 1.179 (%74.8)'u erkek, 397 (%25.2)'si kadın hastalardan gönderilmiş olup, ortalama yaş  $57 \pm 18.49$  olarak (yaş aralığı: 0-98) tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki erkek/kadın oranı 2.9 olarak belirlenmiştir. Hastaların 1.552 (%98.5)'sinin erişkin ( $> 18$  yaş), 24 (%1.5)'ünün ise çocuk ( $\leq 18$  yaş) yaş grubunda yer aldığı görülmüştür. MTK izolatlarının 1.418 (%90)'i balgam, 127 (%8.1)'si BAL, 13 (%0.8)'ü lenf nodu biyopsi örneği, 13 (%0.8)'ü steril vücut sıvısı (SVS) [plevra (n=12), beyin-omurilik sıvısı (n=1)] ve 5 (%0.3)'i AMS örneklerinden izole edilmiştir.

Çalışmada MTK izole edilen klinik örneklerin 837 (%53.1)'sinde ARB pozitifliği saptanmış ve ARB pozitifliği varlığında hem SKS'de hem de LJ'de üremenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo II).

**Tablo I. 2011-2019 Yılları Arasında İncelenen Örneklerin ARB Boyama ve Kültür Sonuçları**

Yıl	ARB boyama sayısı	ARB (+)'lik oranı n (%)	Kültür sayısı	SKS: MTK oranı n (%)	LJ: MTK oranı n (%)	MTK oranı (LJ ve/veya SKS) n (%)	TDM oranı (LJ ve/veya SKS) n (%)
2011	3.930	188 (4.8)	890	88 (9.9)	66 (7.4)	103 (11.6)	15 (1.7)
2012	3.829	229 (6.0)	2.223	144 (6.5)	103 (4.6)	154 (6.9)	44 (2.0)
2013	5.524	195 (3.5)	3.086	115 (3.7)	91 (2.9)	126 (4.1)	50 (1.6)
2014	5.871	173 (2.9)	2.830	137 (4.8)	97 (3.4)	149 (5.3)	41 (1.4)
2015	5.163	196 (3.8)	3.763	144 (3.8)	93 (2.5)	152 (4.0)	33 (0.9)
2016	5.881	230 (3.9)	4.784	272 (5.7)	187 (3.9)	275 (5.7)	36 (0.8)
2017	5.037	213 (4.2)	3.850	187 (4.9)	143 (3.7)	190 (4.9)	41 (1.1)
2018	6.643	212 (3.2)	5.073	165 (3.2)	112 (2.2)	176 (3.5)	44 (0.9)
2019	5.357	231 (4.3)	4.518	251 (5.6)	171 (3.8)	251 (5.6)	29 (0.6)
<b>Toplam</b>	<b>47.235</b>	<b>1867 (4.0)</b>	<b>31.017</b>	<b>1.503 (4.8)</b>	<b>1.063 (3.4)</b>	<b>1.576 (5.1)</b>	<b>333 (1.1)</b>

ARB: Aside dirençli basil, SKS: Sıvı kültür sistemi, LJ: Löwenstein-Jensen, MTK: *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi, TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri.

Tablo II. ARB Boyama Sonuçlarının Kültür Sonuçları ile Karşılaştırılması

	SKS			LJ			
	Pozitif üreme	Negatif üreme	Kontaminasyon	Toplam	Pozitif üreme	Negatif üreme	Kontaminasyon
	814	14	9	837	625	195	17
	(97.2)	(1.7)	(1.1)	(100.0)	(74.7)	(23.3)	(2.0)
Pozitif	689	28	22	739	438	287	14
	(93.2)	(3.8)	(3.0)	(100.0)	(59.3)	(38.8)	(1.9)
ARB boyama n (%)*	1.503	42	31	1.576	1.063	482	31
	(95.3)	(2.7)	(2.0)	(100.0)	(67.4)	(30.6)	(2.0)
Toplam							

ARB: Aside dirençli basil, SKS: Sıvı kültür sistemi, LJ: Löwenstein-Jensen.

\*Satur yüzdesi verilmiştir

Çalışmada MTK izolatlarının SKS'den izolasyon oranı %95.3 (1.503/1.576), LJ'den izolasyon oranı ise %67.4 (1.063/1.576) olarak saptanmış, SKS'den izolasyon oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo III).

Çalışmada MTK izolatlarının OÜZ'si  $17.51 \pm 9.88$  gün (2-55 gün aralığında) olarak tespit edilmiştir. ARB negatif 739 örneğin OÜZ'si  $21.79 \pm 9.96$  gün; ARB pozitif 837 örneğin OÜZ'si ise  $13.74 \pm 8.13$  gün olarak saptanmış ve ARB pozitifliğinde OÜZ'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu belirlenmiştir. ARB pozitifliğinin şiddeti arttıkça da istatistiksel olarak anlamlı şekilde OÜZ'nin kıaldığı gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo IV).

Çalışmada 1.576 MTK izolatınının 1.004 (%63.7)'üne İDT yapılmış, bu izolatların 979 (%97.5)'u solunum sistemi, 25 (%2.5)'i ise solunum sistemi dışı örneklerden izole edilmiştir. İzole edilen MTK izolatlarının İDT sonucunda birinci basamak anti-TB ilaçlara karşı belirlenen yıllık direnç oranları, Tablo V'te gösterilmiştir. İzolatların 783 (%78)'ü test edilen tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 221 (%22) izolat, en az bir ilaca dirençli bulunmuştur. Bunlardan 11 (%1)'i ÇİD-TB izolatı olarak belirlenmiştir. Tekli ya da çoklu ilaç direnci gözetmeksizin İNH, RİF, ETM ve SM için hesaplanan toplam direnç oranları ise sırasıyla; %12.8 (n= 129), %2.4 (n= 25), %7.8 (n= 79) ve %5.4 (n= 55) olarak bulunmuştur.

Çalışmada TDM'lerin tür düzeyinde tanımlanması 2012, 2013, 2016, 2017 yıllarını içeren dört yıllık sürede dış merkez destekli yapıldı. Bu yıllarda toplam izole edilen TDM

**Tablo III.** Kültür Sistemlerinin Karşılaştırılması

		LJ			
		Üreme (+)	Üreme (-)	Kontaminasyon	Toplam
SKS n (%)	Üreme (+)	990	482	31	1503
	Üreme (-)	42	0	0	42
	Kontaminasyon	31	0	0	31
Toplam		1063	482	31	1576

SKS: Sıvı kültür sistemi, LJ: Löwenstein-Jensen.

**Tablo IV.** ARB Boyama Sonuçlarının Ortalama Üreme Zamanı ile Karşılaştırılması

		Ortalama üreme zamanı (gün)		p
ARB boyama				
ARB boyama	Negatif (n= 739)	$21.79 \pm 9.96$		
	1+ (n= 244)	$16.44 \pm 8.94$		
	2+ (n= 264)	$14.08 \pm 7.76$		
	3+ (n= 141)	$11.91 \pm 6.69$		
	4+ (n= 188)	$11.14 \pm 7.35$		< 0.001

ARB: Aside dirençli basil.



**Tablo V. MTK İzolatlarının Birinci Basamak Anti-TB İlaçlara Karşı Yıllık Direnç Oranları [n (%)]**

Anti-TB ilaçlar	2011 (n= 64)	2012 (n= 122)	2013 (n= 119)	2014 (n= 103)	2015 (n= 110)	2016 (n= 145)	2017 (n= 120)	2018 (n= 103)	2019 (n= 118)	Toplam (n= 1.004)
INH	6 (9.3)	8 (6.5)	9 (7.5)	12 (11.6)	11 (10.0)	6 (4.1)	14 (11.6)	6 (5.8)	8 (6.7)	80 (7.9)
RIF	-	3 (2.4)	-	-	6 (5.4)	-	-	1 (0.9)	1 (0.8)	11 (1.0)
ETM	1 (1.5)	5 (4.0)	-	7 (6.7)	8 (7.2)	5 (3.4)	1 (0.8)	2 (1.9)	-	29 (2.8)
SM	5 (7.8)	4 (3.2)	3 (2.5)	3 (2.9)	6 (5.4)	8 (5.5)	9 (7.5)	4 (3.8)	5 (4.2)	47 (4.6)
Toplam tek ilaca direnç	12 (18.7)	20 (16.3)	12 (10.0)	22 (21.3)	31 (28.1)	19 (13.1)	24 (20.0)	13 (12.6)	14 (11.8)	167 (16.6)
INH+ETM	1 (1.5)	2 (1.6)	-	3 (2.9)	-	4 (2.7)	-	2 (1.9)	1 (0.8)	13 (1.2)
INH+SM	4 (6.2)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.9)	3 (2.7)	3 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.6)	20 (1.9)
INH+RIF	-	1 (0.8)	-	2 (1.9)	-	-	1 (0.8)	-	-	4 (0.3)
(ÇİD-TB)	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
RIF+SM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIF+ETM	-	-	-	-	1 (0.9)	-	-	-	-	1 (0.09)
ETM+SM	-	-	-	-	-	1 (0.6)	-	-	1 (0.8)	2 (0.1)
Toplam iki ilaca direnç	5 (7.8)	6 (4.9)	3 (2.5)	7 (6.7)	4 (3.6)	8 (5.5)	2 (1.6)	3 (2.9)	4 (3.3)	42 (4.1)
INH+ETM+SM	-	-	-	3 (2.9)	1 (0.9)	-	1 (0.8)	-	-	5 (0.4)
INH+RIF+ETM (ÇİD-TB)	-	-	-	1 (0.9)	2 (1.8)	-	-	-	-	3 (0.2)
INH+RIF+SM (ÇİD-TB)	-	-	-	1 (0.9)	-	-	-	1 (0.9)	-	2 (0.1)
Toplam üç ilaca direnç	-	-	-	5 (4.8)	3 (2.7)	-	1 (0.8)	1 (0.9)	-	10 (0.9)
INH+RIF+ETM+SM (ÇİD-TB)	-	-	-	2 (1.9)	-	-	-	-	-	2 (0.1)
En az bir ilaca direnç	17 (26.5)	26 (21.3)	15 (12.6)	36 (34.9)	38 (34.5)	27 (18.6)	27 (22.5)	17 (16.5)	18 (15.2)	221 (22.0)
Toplam ÇİD-TB	-	1 (0.8)	-	6 (5.8)	2 (1.8)	-	1 (0.8)	1 (0.9)	-	11 (1.0)

MTK: *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli-tüberküloz, İNH: İsoniazid, RIF: Rifampisin, ETM: Etambutol, SM: Streptomisin.

sayısı 171 (%51.4) (171/333) olarak belirlendi. 2011, 2014, 2015, 2018, 2019 yıllarında tür düzeyinde tanımlama yapılamadı. Bu yıllarda izole edilen TDM sayısı ise 162 (%48.6) (162/333) olarak saptandı (Tablo I).

Çalışmada TDM saptanan hastaların ardışık örneklerinden izole edilen aynı etkenler ve tanımlanamayan örnekler dahil edilmeyerek, TDM'lerin örnek türlerine göre dağılımı Tablo VI'da analiz edilmiştir. Birden fazla kültüründe aynı TDM türü izole edilen hastalara ait izolatlar, mikrobiyolojik açıdan etken olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada 16 farklı tür saptanmıştır. En sık izole edilen TDM türleri sırasıyla *Mycobacterium gordonae* (%25.0), *Mycobacterium avium* kompleks (MAK) (%17.0) [*Mycobacterium intracellulare* (%11.6), *Mycobacterium avium* (%5.4)], *Mycobacterium abscessus* (%13.3), *Mycobacterium fortuitum* (%8.9), *Mycobacterium chelonae* (%7.2) ve *Mycobacterium kansasii* (%7.2) olarak belirlenmiştir (Tablo VI).

Çalışmada TDM saptanan hastalar örnek alım bölgelerine göre incelendiğinde, solunum sistemi örneklerinin (%98.2) çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir. Örneklerin yalnızca 2 (%1.7)'si solunum sistemi dışı örneklerden (eklem sıvısı) oluşmaktadır. Bu hastaların eklem sıvısı örneklerinde ardışık olarak iki kez *M.abscessus* izole edilmiş ve etken olarak kabul edilmiştir (Tablo VI).

**Tablo VI. Tanımlanan Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Klinik Örnek Türlerine Göre Dağılımı**

Tür	Toplam n (%)	Örnek türleri		
		Balgam n (%)	BAL sıvısı n (%)	Eklem sıvısı n (%)
	28	25	3	
<i>M.gordonae</i>	(25.0)	(22.3)	(2.7)	-
<i>M.avium</i> kompleksi	19 (17.0)	18 (16.1)	1 (0.9)	-
<i>M.intracellulare</i>	13 (11.6)	12 (10.7)	1 (0.9)	-
<i>M.avium</i>	6 (5.4)	6 (5.3)	-	-
<i>M.abscessus</i>	15 (13.3)	13 (11.6)	-	2 (1.7)
<i>M.fortuitum</i>	10 (8.9)	10 (8.9)	-	-
<i>M.chelonae</i>	8 (7.2)	8 (7.2)	-	-
<i>M.kansasii</i>	8 (7.2)	7 (6.3)	1 (0.9)	-
<i>M.simiae</i>	6 (5.4)	6 (5.4)	-	-
<i>M.peregrinum</i>	4 (3.6)	4 (3.6)	-	-
<i>M.lentiflavum</i>	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	-
<i>M.porcinum</i>	3 (2.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	-
<i>M.setense</i>	3 (2.7)	3 (2.7)	-	-
<i>M.nonchromogenicum</i>	2 (1.7)	2 (1.7)	-	-
<i>M.arupense</i>	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
<i>M.mucogenicum</i>	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
<i>M.engbaekii</i>	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-
Toplam	112 (100.0)	102 (91.1)	8 (7.1)	2 (1.7)

BAL: Bronkoalveoler lavaj.

Tablo VII. Ülkemizde Yapılan Bazı Çalışmalarındaki Anti-TB İlaçlara Direnç Oranları [n (%)]

Çalışma (Kaynak)	Şehir	MTK izolat sayısı	En az bir ilaca dirençli izolat sayısı n (%)	ÇİD-TB izolat sayısı n (%)	İNH n (%)	RiF n (%)	ETM n (%)	SM n (%)
Aydın ve arkadaşları 2005-2010 (19)	Trabzon	212	55 (25.9)	10 (4.8)	37 (17.5)	12 (5.7)	29 (13.7)	12 (5.7)
Şenoğlu ve arkadaşları 2008-2013 (20)	İstanbul	61	20 (32.8)	2 (3.2)	17 (27.8)	2 (3.2)	9 (14.7)	7 (11.5)
Alışkan ve arkadaşları 2005-2010 (7)	Adana	390	53 (14.0)	8 (2.1)	29 (7.8)	11 (2.9)	26 (7.0)	13 (3.5)
Öncel ve arkadaşları 2011-2017 (22)	İstanbul	251	70 (27.9)	10 (4.0)	50 (20.0)	13 (5.2)	21 (8.2)	24 (9.6)
Esenkaya Taşbent ve arkadaşları 2014-2015 (15)	Konya	266	45 (16.9)	7 (2.6)	17 (6.4)	24 (9.0)	12 (4.5)	12 (4.5)
Taşkın Kafa ve arkadaşları 2011-2018 (24)	Sivas	198	19 (9.6)	2 (1.0)	11 (5.6)	2 (1.0)	7 (3.5)	5 (2.5)
2016 yılına ait ülkemiz TB verileri (3)	-	6.037	1.161 (19.2)	200 (3.3)	720 (11.9)	254 (4.2)	226 (3.7)	639 (10.6)
Sunulan çalışma	Balkesir	1.004	221(22)	11 (1.0)	129 (12.8)	25 (2.4)	79 (7.8)	55 (5.4)

MTK: *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi, ÇİD-TB: Çok ilaca dirençli-tüberküloz, İNH: İsoniazid, RiF: Rifampisin, ETM: Etambutol, SM: Streptomisin.

## TARTIŞMA

Global olarak TB insidansı ve mortalitesi yıllar içinde azalsa da TB halen önemini koruyan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. TB olgularının dağılımında %44 oranla Güneydoğu Asya ilk sırada yer alırken, onu sırasıyla Afrika (%24), Batı Pasifik (%18), Doğu Akdeniz (%8), Amerika (%3) ve Avrupa (%3) izlemektedir<sup>1</sup>.

Çalışmamızda, ARB pozitiflik oranı %4 olarak saptanmış, SKS'deki MTK üreme oranının %4.8, LJ'de ise %3.4 olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, Alışkan ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>7</sup> bu oranlar sırasıyla %3, %5.4, %4.6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda LJ ve/veya SKS'de MTK üreme oranının %5.1 olduğu gözlenmiştir. Ülkemizden bildirilen farklı çalışmalarda, ARB pozitiflik oranının %1.6-6.5 arasında<sup>8-16</sup>, kültürde MTK pozitifliğinin ise %1.7-7.4 arasında değiştiği gözlenmiştir<sup>8,9,11-20</sup>.

Kültürdeki kontaminasyon oranları, çalışmamızda LJ'de %4.3, SKS'de %5 olarak saptanmıştır. Kurtoğlu ve arkadaşları<sup>9</sup> bu oranları %4 ve %3 olarak bildirmişlerdir. Kontaminasyon oranlarının %3-5 arasında olması önerilmektedir<sup>11</sup>.

Çalışmamızda, mikroskopik inceleme ile MTK saptanma oranı %53.1 olarak belirlenmiştir. Farklı çalışmalarda ise EZN boyama yönteminin duyarlılığının %16.4-85.7 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>3,7,9-15,17,21,22</sup>. Çalışmamızda MTK izolatlarının SKS'den izolasyon oranı %95.3, LJ'den izolasyon oranı ise %67.4 olarak saptanmış, SKS'den izolasyon oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo III). Kültürde üremelerin ARB pozitifliği durumunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo II ve III). Benzer şekilde ülkemizden bildirilen iki farklı çalışmada, sırasıyla SKS'den izolasyon oranı %95, %100, LJ'den izolasyon oranı ise %82, %89.5 olarak bulunmuştur<sup>8,10</sup>. SKS'de üremenin anlamlı olarak yüksek olması, literatürde de vurgulandığı üzere, bu sistemlerin az sayıda basil içeren örneklerden bile izolasyon şansını artırabilmesi ve kontamine kültürlerin tekrar dekontamine edilebilmesi olarak yorumlanmıştır<sup>10,14</sup>.

MTK izolatlarının OÜZ'si, çalışmamızda  $17.51 \pm 9.88$  gün; ARB negatif örneklerin  $21.79 \pm 9.96$  gün; ARB pozitiflerin  $13.74 \pm 8.13$  gün olarak saptanmıştır. ARB pozitifliğinde, OÜZ'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu ve ARB pozitifliğinin şiddeti arttıkça bu sürenin daha da kıaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.001$ ) (Tablo IV). Yapılan bir çalışmada, SKS'de OÜZ'nin  $14.53 \pm 2.97$  gün olduğu belirlenmiş, ARB pozitiflerde  $12.69 \pm 3.4$  gün, ARB negatiflerde  $14.5 \pm .88$  gün olarak tespit edilmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur<sup>8</sup>. Çalışmalarda OÜZ'nin 11.7-20.0 gün arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>10,13,14</sup>.

Çalışmamızda MTK izole edilen hastalarda erkek/kadın oranı 2.9 olarak belirlenmiş, hastaların %98.5'inin erişkin olduğu gözlenmiştir. Ülkemizden bildirilen farklı çalışmalarda erkek/kadın oranının 1.5-2.5<sup>9,11,14,20,23,24</sup>, erişkin hasta oranının ise %67-82.5 arasında değiştiği gösterilmiştir<sup>9,20,23</sup>. Laboratuvarımızda MTK izolatlarının %98'i solunum sistemi örneklerinden izole edilmiştir. Benzer şekilde, ülkemizden bildirilen farklı çalışmalarda bu oran %56.2-91 arasındadır<sup>7,9,11,14,16,18,19,22,23</sup>.

Anti-TB ilaçlarına karşı gelişen direnç, tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli sorun oluşturmaktadır<sup>2,3,22,24</sup>. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, en yüksek oranda direncin İNH'ye karşı (%12.8) geliştiği saptanmış, en az bir ilaca dirençli izolat oranı %22, ÇİD-TB oranı ise %1 olarak belirlenmiştir<sup>3,7,15,19,20,22,24</sup> (Tablo V ve VII). Ancak, veri eksikliği nedeni ile çalışmamızda primer ve sekonder direnç ayrımı yapılamamıştır.

Son yıllarda TDM'ye duyarlı hasta popülasyonunda artış, tanıdaki ilerleme, farkındalığın artması gibi pek çok nedenle birlikte, TDM enfeksiyonlarının bildiriminde artış görülmektedir. TDM prevalansının yılda %2.5-8.0 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>25</sup>. Kuzey Amerika ve Avustralya'da TDM'ye bağlı yıllık ortalama enfeksiyon prevalansının 100.000'de 3.2-9.8 arasında ve Avrupa'dan daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Afrika ve Orta Doğu'da, TDM prevalansı şüpheli TB olgularında %4-15 arasında değişmektedir<sup>26</sup>.

Çalışmamızda TDM üreme oranı %1.1 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, farklı çalışmalarda TDM oranlarının %1.1-2.5 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>27-29</sup>. Ülkemizdeki TDM üreme oranları benzer olmakla birlikte, kullanılan laboratuvar yöntemlerine ve bölgesel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. TDM enfeksiyonlarının yaygınlığının bölgelere göre değişebileceği vurgulanmaktadır<sup>25</sup>.

Çalışmamızda tiplendirilen 112 TDM izolatının %98.2'si solunum sistemi, %1.7'si solunum sistemi dışı örneklerden izole edilmiş, 16 farklı tür tanımlanmıştır. En sık izole edilen TDM türleri sırasıyla *M.gordonae* (%25), MAK (%17) [*M.intracellulare* (%11.6), *M.avium* (%5.4)], *M.abscessus* (%13.3), *M.fortuitum* (%8.9), *M.chelonae* (%7.2) ve *M.kansasii* (%7.2) olarak belirlenmiştir (Tablo VI). Orta Doğu ülkelerinden bildirilen ve 1.751 TDM izolatını içeren 96 makaleyi analiz eden derlemede, *M.fortuitum*'un hem klinik (%60.1) hem de çevresel (%46.7) örneklerden izole edilen en yaygın hızlı üreyen mikobakteri olduğu, MAK'nin klinik örneklerden izole edilen en yaygın yavaş üreyen mikobakteri olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, Türkiye'de 1993-2013 yılları arasında yayımlanan 21 makale analiz edilmiş ve klinik örneklerden izole edilen 280 TDM izolatında sırasıyla MAK (%19.2), *M.gordonae* (%18.9), *M.fortuitum* (%17.1), *M.abscessus* (%16.1) ve *M.kansasii* (%6.4) saptandığı bildirilmiştir<sup>6</sup>. Özçolpan ve arkadaşları<sup>27</sup> çalışmalarında 101 TDM izolatının dizi analizi ile tanımlanmasında 10 farklı tip tanımlayarak, sırasıyla *M.porcinum* (%39.6), *M.lentiflavum* (%35.6), *M.abscessus* (%5.6), *M.peregrinum* (%4.9) ve *M.gordonae* (%3.9) bildirmişlerdir. Appak ve arkadaşları<sup>29</sup> PRA ve dizi analizi yöntemleriyle en sık *M.abscessus*, *M.xenopi*, *M.fortuitum* ve *M.peregrinum* saptamışlardır. Türkiye'deki dört merkezin katılımıyla gerçekleştirilen, 90 TDM'nin dizi analizi ile tanımlanmasında 17 farklı tip tanımlanmış, en sık izole edilen türler *M.gordonae* (%23), *M.abscessus* (%14) ve *M.lentiflavum* (%10) olarak belirlenmiştir. İstanbul ve Malatya'da *M.abscessus*, Ankara'da *M.kumamotoense* ve Samsun'da *M.gordonae* türlerinin daha sık izole edildiği bildirilmiştir<sup>30</sup>. Bu çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi en sık *M.gordonae* izole edilmiştir. Türkiye'nin farklı bölgelerinde, TDM türlerinin dağılımında farklılıklar olsa da ülkemizde en sık saptanan türlerin MAK, *M.abscessus*, *M.gordonae*, *M.fortuitum* ve *M.kansasii* olduğu görülmektedir. TDM izolatlarının dünyadaki dağılımında, MAK Kuzey Amerika ve

Doğu Asya'da, *M.kansasii*, *M.xenopi* ve *M.malmoense* izolatları Avrupa'da daha yaygın olarak bildirilmektedir<sup>26</sup>.

Çalışmalarda TDM enfeksiyonlarının çoğunluğunun, solunum sistemi kaynaklı olduğu gösterilmiş ve en sık MAK ile ilişkilendirilmiştir. Solunum sistemi dışı TDM enfeksiyonlarının prevalansı daha düşüktür<sup>4-6,25,26</sup>. Çalışmamızda iki hastanın eklem sıvısı örneklerinden ardışık olarak iki kez *M.abscessus* izole edildiğinden etken oldukları kabul edilmiştir. Literatürde kemik/eklem enfeksiyonlarında en sık *M.haemophilum*, *M.chelonae*, *M.marinum*, MAK, *M.abscessus*, *M.terrae* kompleks, *M.xenopi*, *M.kansasii* saptanmıştır<sup>5,6</sup>.

Pek çok faktörün, TDM enfeksiyonlarının gelişiminde, izolatların yaygınlığında ve bölgesel dağılımında etkili olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında konakçı faktörleri (maligniteler, akciğer hastalıkları, immünsupresyon) ve çevresel faktörler (sıcak, nemli ortamlar) yer almaktadır<sup>25,26</sup>. Farklı çevresel koşullar, su ve toprakta bulunan baskın TDM türleri, bölgesel farklılıkların temelini oluşturmaktadır. Ayrıca laboratuvarlar arasında farklı tanı yöntemlerinin kullanılması da etkilemektedir. Enfeksiyon, kontaminasyon, geçici kolonizasyon ayrımı için klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir<sup>5</sup>. Kontaminasyona neden olabilecek basamaklar arasında; hastane su sistemlerinin kontaminasyonu, endoskopik malzemelerin yetersiz dezenfeksiyonu, laboratuvarlarda kullanılan tamponların kontaminasyonu sayılabilmektedir. TDM'ler içinde en sık izole edilen ve hastalıkla ilişkilendirilen türler; MAK, *M.abscessus*, *M.kansasii*, *M.chelonae*, *M.fortuitum*'dur. *M.gordoniae*, *M.gastri* ve *M.asiaticum* gibi türler sıklıkla kontaminasyonla ilişkilidir<sup>4-6,27</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *M.gordoniae*, *M.lentiflavum*, *M.chelonea* ve *M.fortuitum*-peregrinum kompleksin sıklıkla kontaminant bakteri olarak saptandığı belirtilmiştir<sup>6,28</sup>. Kontaminant türler arasında yer alan *M.gordoniae*, çalışmamızda en sık izole edilen TDM türü olmuştur.

İnsanların TDM'lerle genellikle çevreden enfekte olmaları ve bunların kişiden kişiye bulaşı ile ilgili kanıtların olmaması, TDM'lerin epidemiyolojik çalışmalarında önemli sorun oluşturmaktadır<sup>4-6</sup>. Hastalardaki klinik bilgilerin kısıtlı olması nedeni ile saptanan TDM'lerin etken veya kontaminant olduklarının ayırt edilememesi çalışmamızın kısıtlılığı olmakla birlikte, çalışmamızın bölgemizdeki çevresel mikobakterilerin tanımlanmasına ve TDM enfeksiyonlarının epidemiyolojisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; Balıkesir ilinde mikobakteriyoloji laboratuvarı olan tek sağlık kuruluşu olmamız ve dokuz yıl gibi uzun bir çalışma sonucundaki verilerin analiz edilmesi çalışmamızın gücünü oluşturmakta ve mevcut veriler tüm ili temsil etmektedir. Bölgemizdeki mikobakteriyoloji laboratuvar sonuçları analiz edilmiş, MTK ve TDM epidemiyolojik verileri ilk defa belirlenmiştir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 04.12.2019 ve Karar no. 2019/189).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## TEŞEKKÜR

Doç. Dr. Orhan Kaya KÖKSALAN'a ve İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsüne; Prof. Dr. Görkem YAMAN'a ve Düzen Laboratuvarlar Grubu'na çalışmamızın tüberküloz dışı mikobakterilerin tür tayinine katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019. World Health Organization, 2019.
2. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. 2019, 2nd ed. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara.
3. Türkiye'de Verem Savaşı 2018 Raporu. 2018. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara
4. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. Clin Microbiol Infect 2009; 15(10): 906-10.
5. 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.
6. Velayati AA, Rahideh S, Nezhad ZD, Farnia P, Mirsaedi M. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. Int J Mycobacteriol 2015; 4(1): 7-17.
7. Alışkan HE, Bostanoğlu E, Turunç T, Çolakoğlu Ş, Demiroğlu YZ, Kurşun E, et al. Retrospektif olarak tüberküloz laboratuvarının altı yıllık sonuçları ve antimikobakteriyel ilaçlara direnç oranları. Turk Toraks Derg 2013; 14(2): 53-8.
8. Yanılmaz Ö, Söyletir G. Mycobacterium türlerinin alt solunum yolu örneklerinden basit besiyerleri ile izolasyonu ve maliyet/etkinlik analizi. İKSSTD 2020; 12(1): 77-81.
9. Kurtoğlu MG, Ozdemir M, Keşli R, Ozkalp B, Baysal B. Isolation rate of *Mycobacterium tuberculosis* complex from patients with suspected tuberculosis and identification of the strains with BACTEC™ NAP and immunochromatographic TB Ag MPT64 Rapid™ Test. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 266-73.
10. Altındiş M, Çetinkaya Z, Kalaycı R, Ciftçi IH, Arslan A, Aktepe OC. Detection of Mycobacterium isolates with different methods and their resistance ratios against anti-tuberculosis drugs. J Microbiol Infect Dis 2011; 1(1): 5-9.
11. Kurtoğlu MG, Yüksekaya Ş, Özdemir M, Baysal B. Bir eğitim ve araştırma hastanesinin mikobakteriyoloji laboratuvarında direkt preparat ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması. Selçuk Üniv Tıp Derg 2011; 27(2): 69-72.
12. Bilgin K, Yanık K, Karadağ A, Odabaşı H, Taş H, Günaydın M. Comparison of a real-time polymerase chain reaction-based system and Ehrlich-Ziehl-Neelsen method with culture in the identification of *Mycobacterium tuberculosis*. Turk J Med Sci 2016; 46(1): 203-6.
13. Gürsoy NC, Yakupoğulları Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B. Evaluation of the diagnostic performance of Xpert MTB/RIF test for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance in clinical samples. Mikrobiyol Bul 2016; 50(2): 196-204.
14. Özbey N, Akçalı A, Tatman-Otkun M. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 2009-2011 yılı tüberküloz laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg 2012; 69(3): 149-54.
15. Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Konya ilinde klinik örneklerden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 2016; 46(4): 165-71.

16. Özkütük N, Sürücüoğlu S. Orta prevalanslı bölgede akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tanısında Xpert MTB/RIF testinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2014; 48: 223-32.
17. Özkarataş E, Özkarataş MH, Özkütük AA, Esen N. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks ve rifampisin direncinin saptanmasında hızlı moleküler yöntemle konvansiyonel yöntemlerin karşılaştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2020; 50(1): 10-20.
18. Alp A, Sarıbaş Z. Evaluation of Anyplex MTB/NTM test for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens. Mikrobiyol Bul 2019; 53(4): 355-63.
19. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, Ozkul G, Buruk K, Dinç U, et al. Resistance rates of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains isolated from clinical specimens. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 36-42.
20. Şenoğlu S, Şahin M, Pelivanoğlu F, Şengöz G. Altmış bir ekstrapulmoner örnekte anti-tüberküloz ilaç duyarlılık sonuçlarının MGIT yöntemi ile araştırılması. Med Bull Haseki 2019; 57(3): 279-84.
21. Aslan G, Doruk E, Emekdaş G, Serin MS, Direkel Ş, Bayram G, et al. Isolation and identification of *Mycobacterium tuberculosis* from the urine samples by conventional and molecular methods. Mikrobiyol Bul 2007; 41(2): 185-92.
22. Öncel B, Karahasan A, İlki A, Söyletir G. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi suşlarında duyarlılık oranları. ANKEM Derg 2019; 33(1): 1-5.
23. Pazarlı AC, Ekiz T, Abakay MA. Clinical presentation of tuberculosis: a nine-year single-center experience. Eur Res J 2018; 4(3): 211-4.
24. Taşkın Kafa AH, Hasbek M, Çelik C, Bakıcı MZ. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu. ANKEM Derg 2019; 33(3): 83-8.
25. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis. Semin Respir Crit Care Med 2018; 39(3): 325-35.
26. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med 2015; 36(1): 13-34.
27. Özçolpan OO, Sürücüoğlu S, Özkütük N, Çavuşoğlu C. Distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens and identified with DNA sequence analysis. Mikrobiyol Bul 2015; 49(4): 484-93.
28. Bicmen C, Coskun M, Gunduz AT, Senol G, Cirak AK, Tibet G. Nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens between 2004 and 2009: causative agent or not? New Microbiol 2010; 33(4): 399-403.
29. Appak Ö, Türkel S, Esen N, Özkütük AA. Comparison of polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis method and DNA sequence analysis results in the identification of non-tuberculous mycobacteria. Acta Microbiol Immunol Hung 2018; 65(4): 515-27.
30. Gunaydin M, Yanik K, Eroglu C, Sanic A, Ceyhan I, Erturan Z, et al. Distribution of nontuberculous mycobacteria strains. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2013; 12: 33.