

T.C.
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS'İN HIZLI TANISINDA
VE RİFAMPİSİN DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASINDA
BAKTERİYOFAJLARIN KULLANIMI**

118473

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Ragıp ÖKTEMGİL

118473

DANIŞMAN

Prof. Dr. Candan JOHANSSON
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İstanbul - 2002

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1) Tarihçe	3
2) Bakteri ve Hastalık	5
3) Bakteriofajlar.....	11
4) Rifampisin Hakkında Genel Bilgiler	12
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	14
1) GEREÇLER	14
A) M. tuberculosis Kökenleri ve Örnekler	14
B) Besiyerleri.....	14
C) Tampon, Çözelti ve Antiseptikler	14
D) Boyalar	15
E) Kitler	15
F) Bactec 460 TB Sisteminde Kullanılan Gereçler	16
G) Rifampisin Diskleri	16
H) Cihaz ve Diğer Araçlar	16
2) YÖNTEMLER.....	18
A) M. tuberculosis Tanı Testleri.....	18
B) Antibiyotik Duyarlılık Çalışmaları	23
IV. BULGULAR	29
V. TARTIŞMA	35
VI. ÖZET	41
VII. SUMMARY	42
VIII. KAYNAKLAR.....	43

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Candan JOHANNSON'a, Prof. Dr. Güner SÖYLETİR'e, Prof. Dr. Funda BABACAN'a, Doç. Dr. Ayşegül YAĞCI'ya Yrd. Doç. Dr. Ufuk ÖVER ve Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÇERİKÇİOĞLU'na ayrıca Uzm.Dr. Nurver ÜLGER'e içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarından dolayı Dr. Ali Bora BAŞ'ın şahsında Organon firmasına, nezaketi ve yardımları için Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu Dr. Cengiz GÜNEY'e,

Asistanlığım sırasında yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarıma,

Son olarak her koşulda beni destekleyen ve bana inanan aileme teşekkür ederim.

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Tarihte mahşerin 4. atlısı olarak adlandırılan infeksiyon hastalıkları arasında herhalde en uzun soluklu olan tüberkülozdur. Özellikle Asya ülkelerinde 14 yaş altındaki çocukların % 60-80'ini infekte etmiş (1) bu mikroorganizmanın yapmış olduğu hastalık için John Bunyon , "ölümün bütün adamlarının kaptanı" adını vermiştir ve bir asır sonra Oliver Wendell Holmes (2) bu hastalığı beyaz veba olarak adlandırmıştır.

İnsanlık tarihi boyunca her zaman sorun olagelen bu hastalık bilhassa yaşam koşullarının iyi olmadığı savaş, kıtlık gibi durumlarda insanlığa musallat olmuş ve çok sayıda insanın hayatına mal olmuştur.

İlk kez Koch 1882'de bakteriyi mikroskopta görmüş, ancak tüberküloz basillerini, özgün yapılarından dolayı üretmek ve yaptığı hastalığı tedavi etmek her zaman zor olmuştur.

Dünya üzerinde tedavi ve tanıdaki gelişmelere rağmen tüberküloz gelişmiş bölgelerde de önemli bir toplumsal problem olmayı sürdürmüştür, AIDS'in yaygın olduğu yerlerde 1990'dan sonra önemli ölçüde artmıştır.

Yurdumuzda	1980'de	38.718
	1990'da	24.488
	1995'te	22.981
	1999'da	22.088 yeni olgu bildirilmiştir (3).

1995-1999 yılları arasında 171 ülkeden 3.689.822 yeni olgu bildirilmiş, bunlar arasında balgam yayması pozitif olanların 1.485.785 kişi (%40) olduğu saptanmıştır (3).

Bu rapora göre 1997'de 8 milyon yeni olgu, yine tüm dünyada 1999'da 8.4 milyon yeni olgu bildirilmiştir. Böyle devam ettiği takdirde 2005 yılında 10.2 milyon yeni olgunun bu rakamlara ekleneceği hesaplanmaktadır (3).

Her zaman olduğu gibi günümüzde de tbeklozla ilgili problemlerin içinde en başta gelenleri tanı ve tedavi olmuştur.

Kronik seyirli bu hastalıkta erken tanı çok önemli olmuştur, özellikle son yıllarda bazı yöntemlerin geliştirilmesi tanıda gözle görülür bir hız sağlamıştır.

Bakteri çok yavaş rediğinden kültür sonuçları ortalama 4-6 haftada alınmaktadır, bu nedenle bakteriyi hızlı üretmek birçok araştırmanın konusu olmuştur ve olmaya devam etmektedir.

Biz de bu çalışmamızda böyle bir amaçtan yola çıkarak ve M. tuberculosis'e özgül bir bakteriyofaj kullanmak suretiyle pahalı ekipmanlar gerektirmeyen ve 48 saat gibi kısa bir sürede sonuç veren yeni, hızlı bir tanı yöntemi kullandık.İki bölümden oluşan çalışmamızın birinci kısmını klinik örneklerden M.tuberculosis'in bakteriyofajların kullanımıyla hızlı tanısı oluşturmaktadır. İkinci kısımda tüberküloz tedavisinde başlıca antibiyotiklerden birisi olan ve bu antibiyotiğe karşı gelişmiş bir direncin tüberküloz tedavisinde kullanılan diğer konvansiyonel antibiyotiklere karşı gelişebilecek bir direncin habercisi olması açısından özel bir önem arzeden rifampisin için duyarlılık çalışması yapılmıştır.Sonuçlar kültür ve Bactec yöntemleri ile alınan sonuçlarla karşılaştırılmış, ayrıca aynı yöntemle rifampisin duyarlılığı da araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1) Tarihçe

İnsanlık tarihindeki gelişmelerle beraber tüberküloz hakkındaki bilgiler de neredeyse buna koşut bir gelişme göstermiştir.

Çinli Hsong Ti Nei-Ching İ.Ö. 3. yüzyılda üzerinde çalıştığı insan kemiklerinde tüberkülozu göstermiştir (4).

1908'de G.E. Smith ve M.A. Ruffer Yukarı Mısır'da 3000 yıllık bir mumya omurgasında tüberküloz bulgularına rastlamışlardır (4). Aynı kanıtlar İ.Ö. 3500'lere ait başka bir mumyadan da elde edilmiştir (5). Daha sonra iki anatomist bu kemiklerde Pott hastalığını göstermişlerdir. İnsanlık tarihi kadar eski bu hastalık özellikle kıtlık ve savaş dönemlerinde etkisini iyice artırmıştır. Hekimlerin bu dönem boyunca iyi beslenme ve hava değişikliği tavsiye etme dışında yaptıkları fazlaca birşey olmamıştır.

17. yüzyıla kadar hastalık hakkında ayırıcı bir tanımlama yapılamamıştır, kimi tarihçiler hastalığın sığırlardan evcilleştirilmeyle birlikte insana bulaştığını öne sürmüşlerdir (6) Yine aynı yüzyılda Fransız hekim S. Deleboe bir otopsi sırasında keşfettiği nodüler yapılara tüberküloz adını vermiş, bunları barsaklarda da saptamıştır (4).

1882'de Robert Koch anilin boyaları ve immersiyon mikroskobu kullanarak insan ve hayvanlardaki her lezyonda tüberküloz basillerini görmüş , böylece hastalığın kalıtsal değil infeksiyöz olduğunu göstermiştir ve 1905'te bu buluşuyla Nobel kazanmıştır.

Bu yıllarda tedavi metodlarına İngiliz hemşire F.. Nightingale tarafından önerilen yüksek rakımlı ve havası temiz yerlerde bakım eklenmiş, böylece ilk sanatoryum 1859'da Brehmer tarafından Almanya'da açılmıştır (7).

1896'da Röntgen X ışınını keşfetmiş; bu keşif zamanla tüberküloz tanısında da yerini almıştır.

19. yüzyılda sanayii devrimiyle birlikte artan işçi ihtiyacını karşılamak için taşradan büyük kentlere göç eden insanlar orada yaşadıkları kötü koşullarla birlikte tüberküloz insidansını da artırmışlardır.

1924'te Pastör Enstitüsü'nde Calmette tüberküloz basilini atenuue etmeyi başarmış ve bunu takiben Fransa'da birçok çocuğa BCG aşısı uygulanmaya başlanmıştır (8).

Bu gelişmeler sağlanırken, pnömotoraksla akciğerin kollabe edilmesi, lobektomi, frenik sinirin kesilmesi gibi yöntemler de cerrahi tedavide kullanılmıştır (8).

Kemoterapide kreosot gibi antiseptikler, tripan kırmızısı ve mavisi, altın ve bakır bileşikleri inhalasyon yoluyla kullanılmıştır.

1935'te Domagk sulfanilamidin bir öncüsü olan, prontosil ve 10 yıl sonra da bir izoniazid öncüsü olan contebeni keşfederek (9) tüberküloz tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır.

1944'te Waksman Amerika'da streptomisini keşfetmiş, bu dönemde Lehmann İsveç'te Paraamino salisilik asitin bakteriyostatik aktivitesini tespit etmiştir. 1952'de Robitsek ve Salikoff New York'ta izoniyazidi keşfetmişler, 1954'te pirazinamid, 1962'de etambutol, 1969'da rifampisin keşfedilmiştir (10).

1980'lere kadar düşük insidansta seyreden tüberküloz, bu yıllarda ortaya çıkan AIDS vakaları ile birlikte fırsatçı enfeksiyonlardan biri olarak tekrar gündeme gelmiş ve bunun yanısıra AIDS hastalarında görülen tüberkülozun yaşamı daha da kısalttığı, ve bu hastalarda milier tüberkülozun daha sık gözleendiği bildirilmiştir (11)

Voltarie, Bronte kardeşler, D.H. Lawrence, Çehov, Dostoyevski gibi ünlü kurbanlar listesine bizim ülkemizden de II. Mahmut, I. Abdülmecit gibi padişahların da arasında olduğu birçok isim eklenmiştir (12).

1890'da Koch'un tedavide, tüberkölünü başarıyla kullandığını açıklaması ülkemizde de ilgiyle karşılanmış, Alman Hastanesi'nde denenen tüberkölün başarılı sonuç vermemiştir (12).

Ülkemizde ilk sanatoryum 1924'te Heybeliada'da açılmıştır. Yurdumuzda tüberkölün yapımı Dr. Osman Bey tarafından 1910-13 yılları arasında gerçekleştirilmiştir (13).

Yurdumuzda 1900'lerden itibaren tüberkölöz tanısına radyolojik muayenenin de girdiği yolunda bilgiler mevcuttur (13).

Bizde, hastalığın daha çok halk arasında kullanıldığı şekli olan verem bitme, tükenme anlamına gelmektedir (14).

2) Bakteri ve Hastalık :

Mikobakteriler ince, uzun, hareketsiz bakterilerdir. Spor oluşturmazlar. Hücre duvarları oldukça farklıdır, yaklaşık %60'ı lipidden oluşmuştur. Uzun zincirli (75-90 karbonlu), β -hidroksilize mikolik asit olarak adlandırılan yağ asitleri içerirler, kapsülleri yoktur (15).

Gram boyaları ile güç boyanırlar fakat gram olumlu özellik gösterirler. Bazı türleri pigment yapabilir, genellikle patojen olan türler asit ve alkole daha dirençlidir. DNA'da bulunan G+C (guanin-sitozin) oranı %62-70 tir (16).

Tüberkölöz hastalığını oluşturan bakteriler, M. tuberculosis complex başlığı altında; M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, BCG, M. microti ve M. ulcerans'ı içermektedir (17).

Tüberkölöz vakalarının çoğunu M. tuberculosis meydana getirir. Epidemiyolojik çalışmalar dışında M. bovis ile M. tuberculosis ayrımı

yapılmamaktadır. *M. africanum*, *M. tuberculosis*'in varyantı olarak düşünölmektedir (17). *M. microti* insanlarda hastalık yapmaz, kemirici patojenidir (18).

M. bovis sığırlar için önemlidir. İnfekte sütlerle insanlara geçebilir. Ülkemizde hayli azdır (17). Doğal olarak pirazinamide dirençlidir.

M. africanum Batı Afrika'da nadiren hastalık yapar, tiasetazona dirençlidir.

M. tuberculosis insanda enfeksiyon yapar.

Ayırddedici özellikleri aerob olmaları, yavaş üremeleri ve aside dirençli olmalarıdır. Aside dirençli olmaları Ehrlich Ziehl-Neelsen ismiyle anılan boyama yönteminin gelişmesine yol açmıştır. Ayrıca Auramin-Rodamin gibi florasan boyalar da kullanılmaktadır.

Bakterinin boyanma özelliği ve virölansı ile ilgisi olan bir hücre duvarı komponenti de cord faktör denilen bir trehaloz dimikolatıdır.

Lipidler hücre kuru ağırlığının %40'ını oluştururlar. Ayrıca hücre duvarında bulunan polianyonik glikolipidler (fosfo ve sulfolipidler) ve peptidoglikolipidler (Vax-D) bulunur (16).

Cord faktörünün granölom oluşumunda, fosfatidlerin, epiteloid ve langerhans dev hücre oluşumunda, polisakkaritlerin anafilakside rol oynadıkları sanılmaktadır. Proteinler hücre kuru ağırlığının %50'sini oluştururlar. Bu maddeler tüberkülün tarzında duyarlılık tepkimelerinden sorumludur (16).

Mikobakteriler her 18 ila 24 saatte bir bölünmek suretiyle çok yavaş ürerler. En iyi laboratuvar koşullarında tüberküloz basilinin çoğalmaya başlaması yaklaşık 13 saat sürmektedir (16).

Tüberküloz basili ekzotoksin ya da endotoksin üretmez. Harabiyet kontrol edilemeyen, ilerleyici, kronik inflamasyona bağlıdır. Makrofajlar içinde yaşayan bakteri bir şahsı ilk defa enfekte ettiğinde primer form adını alır. Eğer immun cevap yetersiz kalırsa genellikle hafif ve asemptomatik seyreden bu form, menenjit ve miliyer tüberkülozun da görüldüğü sistemik forma dönüşebilmektedir.

İnhalasyonla vücuda giren bakteri alveolar makrofajlar tarafından alınmakta ve orada çoğalmaktadır. Enfekte olan makrofajlar, daha sonra lenfatiklerle hiler lenf düğümlerine göç etmekte, orada , T hücre ağırlıklı bir immün yanıt gelişmektedir (17). İnflamasyon gelişimi 30 günü bulmaktadır. Bu evrede tüberkülin deri testi genellikle pozitifdir ve göğüs grafisinde akciğerde opasiteler görülmektedir. İmmün sistem basillerin dağılımını engellemekte ise de, bir kısım basil vücuda yayılmaktadır. Dokularda, özellikle hiler lenf düğümleri üzerinde, tüberküller gelişmektedir. Küçük granülomları epiteloid hücreler, RES hücreleri ve lenfositler oluşturmaktadır.

Primer tüberkülozda lezyonlar kendiliğinden fibroz ve kalsifikasyonla iyileşebilmekte, bu lezyonlar genellikle yaşam boyu kalmakta ve göğüs grafilerinde görülebilmektedir.

HIV ile infekte hastalarda olduğu gibi, immünkompromize bireylerde mikroorganizma dolaşıma geçebilmekte ve miliyer tüberküloz olarak bilinen tabloyu oluşturmaktadır.

Hümorale bağışıklık tüberküloza karşı savunmada önemli bir rol oynamamakta, makrofajlar, CD4 pozitif T hücreleri tarafından salınan sitokinlerle aktive olarak bakterinin hücre içi çoğalmasını durdurmaktadırlar.

Intrasellüler basiller uzun dönem kontrol altında tutulabilmekte, bazı makrofajlar basilleri öldürürken bazıları denatüre olarak içerdikleri bakterileri ortama salmaktadırlar.

Sonuç olarak bakteri alveollere ulaşır, çoğalıp, trakeobronşial lenf düğümlerine gelmekte, Ghon kompleksi oluşturmaktadır. Olguların %91'inde hastalık oluşmamakta, %6'sı klinik tüberküloz göstermekte, %7'si ekstratorasik ve/veya akciğer formu göstermekte, %3'ü ilerleyici seyirle ölüme gitmektedir (18).

Sekonder tüberküloz primer hastalıktan yaklaşık 1-2 yıl sonra olmaktadır. Bu tablo, ya dışarıdan yeni basillerin alınımıyla ya da primer lezyonlarda canlı kalmış basillerin yayılması ile oluşmaktadır (16).

Primer enfeksiyonda yerleşim alt loblarda olmasına karşın, reenfeksiyonda yerleşim üst loblarda akciğer apeksinde olmaktadır. Reenfeksiyonda lenf bezleri olaya katılmazlar. Burada süregen granülomatöz bir yangı söz konusudur. Buradaki lezyonlar tüberkel adını almaktadır. Tüberkelin çevresinde fibroz doku gelişerek ortası kalsifiye olmakta ve bu şekilde birleşen tüberkeller bir bronşa fistülize olarak, yerlerinde bir kavern bırakmaktadırlar.

Endojen kaynaklı reenfeksiyonlarda bakterilerin yayılması çoğunlukla lenf bezlerinden ya da diğer lezyonlardan olmaktadır.

Reenfeksiyonlarda yayılma komşuluk yoluyla bronşlara, öksürükle de diğer bronş ve akciğer dokularına, yutulduklarında gastrointestinal kanala ya da kan veya lenf yoluyla tüm organizmaya olabilmektedir.

Bu hastalıkta tanı, hastalığın seyri, sonuçları ve halk sağlığı açısından çok özel bir önem taşımaktadır. Tanıda ilk yapılan işlem örneklerin direkt incelenmesidir. İncelenecek örnekler aside dirençliliğe dayanan yöntemle

boyanmakta ya da floresan esaslı boyama yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar Ziehl-Neelsen, Auromine-Rhodamine Fluorochrome ve Kinyoun boyama yöntemleridir. Atılan basil sayısı ile orantılı olarak örnekten hazırlanan preparatlarda görülen basil sayısı da değişmekte, burada alınan örneğin doğruluğu ve kalitesi, hastalığın şiddeti, alınan örneğin zamanı önem taşımaktadır.

Hastalık durumu ve şiddeti her zaman bu örnek değerlendirme yönteminde preparatlara yansımamaktadır. 1995-1999 yılları arasında 171 ülkeden bildirilen 3.689.822 vakanın 1.485.783 'ünün (%40) balgam yayması pozitifdir (3).

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem görüntüleme teknikleridir. Özellikle BT ve MRI yöntemleri tanı açısından büyük kolaylık sağlamaktadır. Tabii ki diğer laboratuvar yöntemleriyle desteklenmeye ihtiyaç göstermektedir.

Halen önemini koruyan bir diğer yöntem PPD'dir. Bu test intradermal yolla verilen tüberküloproteine karşı hücre aracılı geciken tipte aşırı duyarlılığa dayanmaktadır. Bu yöntemde Heaf, Tine ve Mantoux adını alan testlerle intradermal verilen saflaştırılmış proteine karşı 48-72 saat sonra endürasyon ve eritemle ortaya çıkan bir duyarlılık araştırılmaktadır.

Yaklaşık olarak aktif tüberkülozlu bireylerin %80'inde PPD testi pozitif reaksiyona yolaçmaktadır. Teknik hata, ölçüm yanlışlıkları, hücresel immünite defekti, hipoalbuminemi (<2 g/dL), ileri yaş (>70), anemi, ateş, azotemi, tedavi görüyor olma, immünoşüpresif ilaç kullanımı, radyasyon alma, canlı viral aşı ile aşılınmış olma, sarkoidoz, neoplazmalar, lökositosis (>15.000/mm³) durumlarında yalancı negatiflik oluşabilmektedir (19).

Ayrıca tekrarlanan PPD testlerinde reaksiyon büyüklüğü 5-9 mm'den 10 mm'nin üzerine çıkabilmekte, çocukluğunda BCG yapılan erişkinlerdeyse >10 mm'lik bir ölçüm enfeksiyon lehine düşünölmektedir (19).

Tanıda kullanılan vazgeçilmez yöntemlerden biri kültür yöntemleridir. Bunların başında Löwenstein besiyeri gelmektedir. Löwenstein'in hazırladığı bu besiyeri, Jensen'in modifikasyonu ile içerdiği patates unu, yumurta, gliserol, malaşit yeşili, magnezyum sitrat gibi maddelerle basil için uygun bir ortam sağlamaktadır.

Ayrıca albumin ve kazein içeren Middlebrook 7H10 broth - agar da başarıyla kullanılmaktadır. 1950'lerde John ve Middlebrook'un geliştirdikleri bu besiyerinde görünür bir üreme 3-4 haftayı bulmaktadır. Daha sonra bu besiyeri de rutin kullanıma girmiştir (20).

Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte yeni yöntemler tüberküloz tanısında yer almıştır. Bunlardan biri radyometrik ölçüme dayanır. Bu yöntemde, Middlebrook bazlı besiyeri içeren şişelerde, karbon kaynağı olarak, ^{14}C ile işaretli palmitik asit bulunmaktadır. Örnekte M. tuberculosis varlığında, üreyen bakteri ortama $^{14}\text{CO}_2$ vermektedir. Her bir besiyeri şişesindeki $^{14}\text{CO}_2$ miktarı ölçülmekte ve bu ölçülen değer çoğalma indeksi olarak kaydedilmektedir. Bu da üreme zamanını 10 güne kadar indirebilmektedir. 1969'da Deland ve Wagner'in geliştirdikleri bu yöntem 1975'te rutin kullanıma girmiştir (21). Daha sonra aynı firma nonradyometrik bir yöntem geliştirmiştir; burada oksijen bağlı floresan indikatör kullanarak üremeyi takip edebilmektedir. Bu yöntemde kontaminasyonun diğerine nazaran daha az olduğu (%1,4'e %2); pozitiflik oranının, eskisinde %91.9 iken yenisinde %95.1 bulunmuştur (22).

Ayrıca gaz-likid veya yüksek performanslı likid kromatografisi yöntemi de kullanıma girmiştir. Bu yöntem karakteristik yağ asitlerini ölçmek suretiyle tanı koymakta ve mikobakterilerin %90'ını tanımlayabilmektedir (23).

Yine son dönemlerde geliştirilen moleküler teknikler de mikobakteri tanısında kullanım alanı bulmuştur. Bunlardan biri nükleik asit amplifikasyon yöntemidir. Bu metotda 16S ribozomal RNA'nın kopyaları çıkartılıp çoğaltılmak

suretiyle tanıya gidilmektedir. Bu yöntemde duyarlılık %75-100 arasında, özgülük ise %95-100 arasında değişmektedir (24).

Diğer bir teknik PCR (Polymerase Chain Reaction) adıyla anılan yöntemdir. Bu yöntemde önceden belirlemiş bir DNA parçası kullanılarak 8 saat içinde sonuca gidilmektedir. Ayrıca bu yöntemle spesifik suşların DNA tiplendirmesini kolaylaştırmaktadır (24).

3) Bakteriyofajlar

Mikrobiyolojide kullanılan yöntemlerde bakteriyofajlardan da yararlanılmaktadır. 1915 yılında İngiltere’de Twort çiçek aşılı danaların lenfinden elde ettiği mikrokok kolonilerinin bazılarının kenarlarının yenik olduğunu ya da harap olduğunu görmüştür. 1917 yılında Fransa’da d’Herelle, Twort’tan habersiz olarak bu fenomeni keşfetmiştir. Bakteriyofaj isminin babası da odur. Bakteriyofajlar zaman içerisinde epidemiyoloji, tedavi, tanı ve profilakside başarıyla kullanılmıştır (25).

1947 yılında mikobakterileri infekte eden fajların farkına varılmıştır. Halen 250’nin üzerinde mikobakteriyofaj bilinmektedir. Bugüne kadar M. tuberculosis’te spesifik bir faj reseptörü gösterilememiştir.

M. tuberculosis suşlarından izole edilen fajlar dört grup içinde (A,B, C ve I) toplanmıştır. Hong Kong, Japonya, Uganda, Orta ve Batı Afrika’da tip A, Kuzey Amerika’da ve Avrupa’da tip A ve B, ABD’de tip C predominanttır. Lipid içeriği, virülans özelliği ve antibakteriyel duyarlılığı yönünden farklılık gösteren tip I ise tip A ile birlikte Hindistan’da daha yaygındır (26).

Tüberküloz kronik seyretmekte ve bakterinin değişik yerlere (kaviter lezyonlar, makrofajlar) yöneliminden dolayı tedaviye hayli güç karşılık vermektedir. Hastalığın tedavisi hayli uzun sürmekte ve birden fazla ilacın birlikte kullanımını gerektirmektedir.

Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar izoniyazid, rifampisin, streptomisin, pirazinamid ve etambutol'dur. Ayrıca para-aminosalisilik asit, etionamid, morfozinamid, sikloserin, viomisin, kapreomisin, tiasetazon, kinolonlar, amikasin, protionamid, klaritromisin de sekonder ilaçlar olarak antitüberküloz etki göstermektedirler (27).

Tüberküloz basilleri mutasyona çok yatkındır. Dolayısı ile ilaçlara hızla direnç kazanırlar. Mutasyonlar ilaç kullanımı esnasında olabileceği gibi spontan olarak da ortaya çıkabilmektedir. Tedaviye dirençteki en önemli neden bu mutasyonlardır (28).

Tedavide 2 aşama vardır. Birincisi, başlangıç aşaması olup 2 ay sürmekte, birinci grupta yer alan ilaçlar verilmektedir. İkinci aşama idame dönemi olarak devam etmekte, rifampisin ve izoniyazid verilmektedir. 1. dönemde eklenen pirazinamid, etambutol gibi ilaçlar kesilmektedir (28).

Yaklaşık %5 hasta yan etkilerinden dolayı rifampisin + izoniyazidi kesmektedir.

4) Rifampisin Hakkında Genel Bilgiler

Rifampisin toprakta yaşayan bir bakteri olan *Streptomyces mediterraneae*'den 1969 yılında elde edilmiştir. Bakteride, DNA'ya bağlı RNA polimerazın beta altbirimleriyle etkileşime girerek transkripsiyonunu bloke eder. Çoğu gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalar üzerine etkilidir. Ayrıca *H. influenzae* ve meningokok menenjitinde profilaktik amaçla kullanılabilir. Mikobakteriyel enfeksiyonlarda da kullanılan çok önemli bir ilaçtır. Izoniyazidden daha geniş bir antimikrobiyal etkisi vardır. Bakterisidal etki göstermektedir. Hızlı direnç gelişiminden dolayı tek başına genellikle kullanılmamaktadır. Oral alınımdan sonra yeterli olarak emilime uğramakta ve santral sinir sistemine bile rahatlıkla geçmektedir. Karaciğer tarafından alınmakta ve enterohepatik sıklusa

girmektedir. Karaciğer enzimlerini indükleyebilmektedir. Ayrıca idrar, dışkı, konjonktiva turuncu bir renkle boyanabilmektedir (29). Bu ilaca karşı direnç bakteriyel RNA polimerazın beta alt birimindeki kromozomal mutasyonla olmaktadır. Bu durum ilacın etkisiz bağlanmasına yol açmaktadır (30). Kan beyin bariyerini kolayca geçtiğinden tüberküloz menenjitinde de başarı ile kullanılmaktadır.

Bu ilaçlara günümüzde değişen oranlarda direnç söz konusudur. Direnç 3 tipte görülmektedir. Daha önce tedavi görmemiş hastalardaki direnç primer direnç, tedavi sırasında gelişen direnç sekonder direnç, tedavi altındaki hastalarda kültürde az sayıda dirençli organizmaların saptanmasıyla oluşan direnç, geçici direnç adını almaktadır.



III. GEREÇ ve YÖNTEM

1) GEREÇLER

A) M. tuberculosis Kökenleri ve Örnekler

Çalışmada 2001 yılı (Şubat 2001-Aralık 2001) içerisinde Marmara Üniversitesi Hastanesi'nin çeşitli servislerinden ve polikliniklerinden Klinik mikrobiyoloji laboratuvarına tüberküloz tanısı için gönderilen çeşitli solunum yolu örneklerinden 100 adedi kullanılmıştır. Bunlar balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), derin trakeal aspirat (DTA) ve endotrakeal aspirat (ETA)'tır.

Rifampisin duyarlılığının araştırılması için Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında M. tuberculosis olarak tanımlanmış Löwenstein-Jensen besiyerindeki 30 kültür ve SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarında LJ besiyerinde üremiş 20 köken kullanılmıştır.

B) Besiyerleri

- Löwenstein-Jensen besiyeri
- Bactec 12B şişeleri

C) Tampon, Çözelti ve Antiseptikler

NaOH-Trisodyum Sitrat (NaOH-TSS) Karışımı (1000 ml)

%4'lük NaOH (IN)

%2.94'lük Trisodyum Sitrat (TSS) (O.I.M)

N-Asetil-L-sistein

NaOH-Trisodyum sitrat karışımının 100 ml'sine 300 mg

Fosfat Tamponu 0.676 (1/15) M

A Çözeltisi: Sodyum monohidrojen fosfat (Na_2HPO_4) 9.47 g

Distile su 1000 ml

B Çözeltisi: Potasyum dihidrojenfosfat (KH_2PO_4) 9.07 g

Distile su 1000 ml

D) Boyalar

Ehrlich-Ziehl-Neelsen Boyası

Asit fenikli fuksin

Bazik fuksin 1 g

Fenol kristalize 5 g

%95'lik etil alkol 10 ml

Distile su 100 ml

Dekolorizasyon çözeltisi

Hidroklorik asit 5 ml

%95'lik etil alkol 95 ml

Metilen Mavisi

Metilen mavisi 1.5 g

Kristalize asit fenik 5 g

%95'lik etil alkol 10 ml

Distile su 100 ml

E) Kitler

FAST PLAQUE TB (BIOTEC LABORATORIES)

FAST PLAQUE TB-RIF (BIOTEC LABORATORIES)

F) Bactec 460 TB Sisteminde Kullanılan Gereçler

Bactec 12B (Middlebrook 7H12) Besiyeri

PANTA supplement

Bactec NAP test

S.I.R.E ilaçları (liyofilize)

Streptomisin

İzoniyazid

Rifampin

Etambutol

Dilüsyon sıvısı

G) Rifampisin Diskleri

H) Cihaz ve Diğer Araçlar

Etüv (B5042 Hereaus)

Terazi (Sartorius)

Otoklav (Hirayama)

Santrifüj (Hettich Universal)

Vorteks (IKA-MSI minister)

Su banyosu (Stedfisch)

Buzdolabı (Arçelik)

Işık mikroskobu (Olympus)

Otomatik pipetler

Cam pipetler

Pastör pipetleri

Petri kutuları (90 mm)

30 ve 60 ml taşıyabilen otoklavlanabilen taşıyıcılar

Atık kabı

Derecelendirilmiş steril plastik kablak

Bio-güvenlik kabini (Sınıf II)

Steril, 50 ml'lik vidalı kapaklı polipropilen tüpler

Maske ve eldivenler

Steril tek kullanımlık ölçülü özeler

Steril plastik tüberkülin şırıngası ve 10 ml şırıngalar

Bactec 460 TB seti

37°C inkübatör

3 mm'den büyük çaplı cam boncuklar

McCartney/universal/Dijos şişeleri



2) YÖNTEMLER

2001 yılı içerisinde Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na tüberküloz tanısı için gönderilen 100 solunum yolu örneği, rifampisin hassasiyet testi için aynı laboratuvardan katı besiyerinde (Löwenstein Jensen) üremiş 30 köken ve SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nin Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan katı besiyerinde üremiş 20 M. tuberculosis kökeni bu çalışmaya alınmıştır.

A) M. tuberculosis Tanı Testleri

Örneklerin işlenmesi: NaOH-NALC Yöntemi

– %4'lük NaOH ve %2.9'luk sodyum sitrat çözeltisinin 1:1 karışımı hazırlanmıştır. Dekontaminasyon reaktifi için çözeltinin her 50 ml'sine 0.25 g NALC eklenmiştir.

– Toplanan balgam, ETA, DTA, BAL 50 ml'lik plastik santrifüj tüplerine konmuş, üzerine eşit miktarda sodyum hidroksit, sodyum sitrat N-asetil-L-sistein çözeltisi eklenmiştir.

– Vorteksle 30 saniyeden fazla olmamak kaydıyla karıştırılmıştır ve her tüp oda ısısında 15 dakika bekletilmiştir.

– Santrifüj tüpü üzerindeki 45 ml işaretine kadar fosfat tamponu eklenmiştir.

– 3000 g'de 20 dakika santrifüj edilmiştir.

– Üst sıvı atılarak çökelti 1-2 ml hacime ulaşınca kadar fosfat tamponu ile süspanse edilmiştir.

– Hazırlanan numuneden bir damla preparat hazırlamada, geri kalan kısım besiyerine (Löwenstein-Jensen) ekimde kullanılmıştır.

– Aynı numuneden 0.1 ml 12B şişesine inoküle edilmiştir.

– Aynı 12B şişesine 0.1 ml PANTA ilave edilmiştir.

Kit İçeriği ve Hazırlanışı (Fast Plaque TB)

– Reaktif A (FPTB Medium): Medyumunu içeren saşet cam taşıyıcıya aktarılmış, 270 ml distile su ilave edilmiş, 10 dakika beklenmiş, hafifçe karıştırılmıştır. 121°C'de 10 dk otoklavlanmıştır. Oda ısısında soğutulmuştur.

– Reaktif B (FPTB Growth Medium): Bu reaktif A'ya eklenmiştir.

– Reaktif C (FPTB Medium Plus): Reaktif A ile B'nin karışımıdır.

– Reaktif D (Bakteriyofaj): Reaktif C'den 1.1 ml, reaktif D'ye eklenerek, reaktif D (bakteriyofaj) çözündürülmüştür.

– Reaktif E (Sensör Hücreler): Reaktif C'den 11 ml reaktif E içeren şişeye eklenerek reaktif E (sensör hücreler) çözündürülmüştür.

– Reaktif F (Virüsol Tablet): 5 ml distile su ile çözündürülmüştür.

– Reaktif G (FPTB Agar): 60 ml distile suda çözündürülmüş, 10 dk bekletilmiş, 121°C'de 10 dakika otoklavlanmıştır. Kullanılmadan önce 55°C'de su banyosunda soğutulmuştur.

– Örnekler NaOH-NALC yöntemiyle hazırlanmıştır.

– Elde edilen çökelti 1 ml reaktif C içinde süspansiyon edilmiştir. Bu süspansiyondan 1 ml reaksiyon kabına aktarılmış ve 37°C’de 1 gece inkübe edilmiştir.

– Pozitif ve negatif kontroller hazırlanmıştır.

– Her numune ve kontrole 0.1 ml reaktif D eklenmiş, 37°C’de 1 saat inkübe edilmiştir.

– İnkübasyondan sonra kontrol ve numunelere 0.1 ml reaktif F eklenmiştir. Oda ısısında 5 dk bekletilmiştir.

– Her tübe 5 ml reaktif C eklenmiş, bir defa çevrilerek karıştırılmıştır.

– Her tübe 1 ml reaktif E eklenmiştir.

– Eritilerek 55°C’ye getirilmiş agardan 5 ml alınarak boş bir petri kutusuna konmuş ve üzerine tüp içeriği aktarılmış, yavaşça hareket ettirilerek iyice karışması ve yüzeyin kaplanması sağlanmıştır.

– Donması için oda ısısında bırakılmış, donduktan sonra 37°C’de 1 gece inkübe edilmiştir.

Kontrollerin Hazırlanması: Kontroller test sırasında hazırlanmıştır. Ön inkübasyon yapılmamıştır.

Negatif Kontrol: 1 ml reaktif C içeren tüp.

Pozitif Kontrol: 3 tübe 10’ar ml reaktif C konmuş, birinci tüpe 0.1 ml reaktif E eklenmiş, karıştırılmış, bundan 0.1 ml alınarak, ikinci tüpe konmuş, bu dilüsyondan da 0.1 ml alınarak üçüncü tüpe konmuş, bu üçüncü tüpten de 1 ml alınarak pozitif kontrol olarak işaretlenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.

ÖZGEÇMİŞ

02/10/1979'da Adana'da doğmuşum. İlk okulu İstanbulda, III. Selim İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Üsküdar Burhan Felek Lisesi'nde okudum. Mezun olduğum yıl, 1996'da yapılan, ÖSYS girerek İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nü kazandım.

Bu bölümden 4.'lülle 2000 yılında mezun oldum ve yine aynı yıl İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açtığı yüksek lisans sınavına girdim. Bu sınav sonucunda Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. Halen bu bölümde öğrenimime devam ediyorum.

İstanbul'da ailemle birlikte ikamet etmekteyim.