

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI



**HATAY İLİNDEKİ KAFE VE ÇAY BAHÇELERİNDE
TÜKETİLEN NARGİLELERDEKİ MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Funda ÇİMEN

Danışman

Doç. Dr. Burçin ÖZER

HATAY-2016

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**HATAY İLİNDEKİ KAFE VE ÇAY BAHÇELERİNDE
TÜKETİLEN NARGİLELERDEKİ MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Funda ÇİMEN

Danışman

Doç. Dr. Burçin ÖZER

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
11229 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2016

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**HATAY İLİNDEKİ KAFE VE ÇAY BAHÇELERİNDE
TÜKETİLEN NARGİLELERDEKİ MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSİS VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Funda ÇİMEN

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 15/01/2016 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof. Dr. Nizami DURAN
Üye: Prof. Dr. Tekin KARSLIĞİL
Üye: Doç. Dr. Burçin ÖZER (Danışman)

Bu tez, Enstitümüz (Tıp) Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Yaşar ERGÜN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında ilgisini, anlayışını, her konuda desteğini ve bilgilerini benden esirgemeyen, tez çalışmalarımın baştan sona büyük bir titizlikle yürütülmesini sağlayan değerli danışman hocam Doç. Dr. Burçin ÖZER'e,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteklerini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Nizami DURAN, Doç. Dr. Melek İNCİ, Doç. Dr. Erkan YULA'ya,

Bakteriyoloji ve Tüberküloz Laboratuvarı çalışanlarından Süreyya EZER ve Dilek BİLGİN'e yardımlarından ve samimi desteklerinden dolayı,

Yardımları, dostlukları ve bilgi paylaşımlarından dolayı değerli nişanlım Riyat AÇIKGÜL; değerli arkadaşlarım Sevgi BOZOĞLAN, Fatma GÜLER, Sezin ÇOLAK, Emrah AY, Dilşad BULANIK, Kemal JENEDİ,

Her zaman yanımda olan, bir an olsun beni yalnız bırakmayan değerlilerim annem, babam ve kardeşlerime

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	3
2.1. Nargile.....	3
2.1.1. Nargilenin Tarihi	3
2.1.2. Nargilenin Ana Özellikleri	4
2.1.3. Nargile ve Gençler	5
2.1.4. Nargile İçmenin Sağlık Üzerine Etkileri.....	5
2.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
2.2.1. Taksonomi ve Tarihçe.....	6
2.2.2. Beslenme Gereksinimleri ve Üreme	11
2.2.3. Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Karşı Duyarlılık	11
2.2.4. Doğal Ortamlar	12
2.2.5. Dirençlilik.....	12
2.2.6. Virulans ve Patojenite	13
2.2.7. Epidemiyoloji	13
2.2.8. Antijenik Yapı	14
2.2.8.1. Old Tüberkülin.....	14
2.2.8.2. Saflaştırılmış Protein Türüvi.....	14
2.2.8.3. Saflaştırılmış Antijenler	14
2.2.9. İmmunopatogenez.....	15
2.2.10. Laboratuvar Tanısı.....	16
2.2.10.1. Aside Dirençli Boyama	16

2.2.10.2. Serolojik Tanı	18
2.2.10.3. Kültür	19
2.2.10.4. Tanımlama	20
2.2.11. Antimikobakteriyel Duyarlılık Testleri.....	20
2.2.12. Klinik	21
2.2.12.1. Primer Tüberküloz	21
2.2.12.2. Sekonder Tüberküloz	21
2.2.13. Koruma ve Kontrol	22
2.2.13.1. Canlı Atenüe Aşılar.....	22
2.2.13.2. Subunit Aşılar	23
2.2.13.3. Çıplak DNA Aşıları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışmada Kullanılan Gereçler	24
3.1.1. Löwenstein Jensen Agar	24
3.1.2. BacT-Alert MP	24
3.1.3. BacT-Alert 3D Select Cihazı.....	24
3.1.4. MB/BacT Antibiotik Suplement Kiti.....	24
3.1.5. pH Ölçer Test Kağıdı.....	24
3.1.6. Sodyum Hidroksit (NaOH)	24
3.1.7. Fosfat A (Disodyum Hidrojen Fosfat).....	25
3.1.8. Fosfat B (Potasyum Dihidrojen Fosfat)	25
3.1.9. Nitrat Çözeltisi.....	25
3.1.10. %0,2'lik Sülfanilamid Çözeltisi	25
3.1.11. %0,12'lik N-naftil Etilen Diamin Dihidroklorid Çözeltisi	25
3.1.12. %30'luk Hidrojen Peroksit Çözeltisi	25
3.1.13. %10'luk Tween-80 Çözeltisi.....	26
3.1.14. %4'lük Anilin Çözeltisi%10'luk Siyanojen Bromid Çözeltisi.....	26
3.1.15. %10'luk Siyanojen Bromid Çözeltisi	26
3.1.16. Ziehl Neelsen ARB Seti.....	26
3.2. Yöntem.....	27
3.2.1. Homojenizasyon ve Dekontaminasyon.....	28
3.2.2. Kültür	29

3.2.3. Erlich Ziehl Neelsen Boyama.....	30
3.2.4. <i>Mycobacterium</i> Tür Tanımlaması.....	30
3.2.4.1. Katalaz Testi.....	31
3.2.4.2. Nitrat İndirgeme Testi.....	31
3.2.4.3. Niasin Birikim Testi.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	63
7. KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	68

Şekiller Dizini

	Sayfa No
Şekil 2.1. Nargilenin kısımları	4
Şekil 3.1. Hatay'ın ilçeleri	27
Şekil 3.2. Nargilelerin örnek alınan kısımları.....	28
Şekil 3.3. Löwenstein-Jensen agarda üreme	29
Şekil 3.4. Üreme olan BacT-Alert MP şişeleri	29
Şekil 3.5. Katalaz testi A; pozitif B; negatif.....	31
Şekil 3.6. Nitrat redüksiyon testi A; pozitif B; negatif.....	32
Şekil 3.7. Niasin birikim testi A; negatif B; pozitif	33

Çizelgeler Dizini

Sayfa No

Çizelge 2.1. Klinik önemi olan <i>Mycobacterium</i> türlerinin sınıflandırılması.....	8
Çizelge 2.2. Karbol fuksin ve florokrom boyamanın karşılaştırılması	17
Çizelge 2.3. Hastalık Kontrol Merkezi'nin önerdiği rapor skalası	18
Çizelge 2.4. Koloni sayısına göre yapılan değerlendirme ve yorum	19
Çizelge 3.1. Örneklerin alındığı ilçeler, örnek alınan kafe ya da çay bahçesi sayısı ve örnek sayısı	27
Çizelge 4.1. Aside dirençli bakteri sonuçları.....	34
Çizelge 4.2. İlçelere göre aside dirençli bakteri sonuçları.....	35
Çizelge 4.3. Kültür sonuçları	35
Çizelge 4.4. İlçelere göre kültür sonuçları.....	36
Çizelge 4.5. Aside dirençli bakteri varlığı ile Löwenstein-Jensen'de üremenin karşılaştırılması.....	37
Çizelge 4.6. Aside dirençli bakterivarlığı ile otomatize sistemde üremenin karşılaştırılması.....	37
Çizelge 4.7. Aside dirençli bakterivarlığı ile kültür sonuçlarının karşılaştırılması	38
Çizelge 4.8. Kültür yöntemlerinin karşılaştırılması	39
Çizelge 4.9. Toplanan örneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi.....	40-51

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

°C	: Derece santigrad
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ARB	: Aside Dirençli Bakteri
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCG	: Bacille Calmette Guerin
C	: Sitozin
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezi
CO ₂	: Karbon dioksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EZN	: Erlich Ziehl Neelsen
G	: Guanin
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HCl	: Hidroklorik Asit
HIV	: İnsan İmmun Yetmezlik Virusü
Ig	: İmmunoglobulin
L-J	: Löwenstein Jensen Agar
MAC	: <i>M. avium</i> kompleks
NaOH	: Sodyum Hidroksit
OT	: Old Tüberkülin
PPD	: Saflaştırılmış Protein Türevi
Pre-IPT	: İzoniazid Koruyucu Tedavisi
RIA	: Radio Immuno Assay
RNA	: Ribonükleik Asit
rRNA	: Ribozomal RNA
TDM	: Tüberküloz Dışı Mikobakteri
TU	: Tüberkülin Ünitesi
MTC	: <i>M. tuberculosis</i> kompleks

ÖZET

Hatay İlindeki Kafeve Çay Bahçelerinde Tüketilen Nargilelerdeki *Mycobacterium tuberculosis* Varlığının Araştırılması

Dünyada yirmi milyondan fazla tüberküloz hastası bulunmaktadır. Buna her yıl sekiz milyon yeni hasta eklenmektedir. Tüberküloz ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavi edilmeyen akciğer tüberkülozu olan bir kişinin nargile tüketmesi ile nargile içindeki sıvıya geçen *M. tuberculosis*, nargilenin ağızlığı değişse bile aynı nargileyi tüketen başka birine bulaşarak hastalığa yol açabilmektedir.

Bu çalışmada Hatay ilindeki kafe ve çay bahçelerinde tüketilen nargilelerdeki *M. tuberculosis* varlığının araştırılması amaçlandı. Hatay'daki nargile tüketilen kafe ve çay bahçeleri belirlenerek 250 nargileden örnek alındı. Örnekler dekontamine ve homojenize edildikten sonra Erlich Ziehl Neelsen (EZN) yöntemiyle boyanarak aside dirençli bakteri (ARB) varlığı açısından incelendi. Kültürleri için Löwenstein Jensen (L-J) (BioMerieux, Fransa) ve BacT-ALERT MP (BioMerieux, Fransa) şişeleri kullanıldı. İzole edilen kökenlerin tanımlanmasında nitrat indirgenme, niasin birikim ve katalaz testleri yapıldı.

Çalışmamızda 250 örneğin 9 (%3,6)'unda ARB saptandı. L-J'de 27 (%10,8), otomatize sistemde 75 (%30) örnekte tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) izole edildi. Örneklerin 24'ünde (%9,6) hem L-J hem de otomatize sistemde üreme oldu. Otomatize sistemle üreme olmayan 3 (%1,2) örnekte sadece L-J besiyerinde, L-J'de üreme olmayan 51 (%20,4) örnekte otomatize sistemle TDM izole edildi. Böylece 250 örneğin 78 (%31,2)'inde TDM izole edilirken hiçbirinde *M. tuberculosis* kompleks izole edilmedi.

İzole edilen TDM kökenlerinin nargile içine konulan musluk sularında olabileceği ya da nargile kullanımı sırasında hasta olan kişilerden suya geçebileceği düşünüldü. Nargile ile bulaşabilecek *M. tuberculosis* başta olmak üzere birçok infeksiyon hastalığı etkeni yanında son yıllarda giderek artan oranda hastalıklara sebep olan TDM'lerin çalışmamızda izole edilmesi sebebi ile nargile tüketimi sakıncalı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hatay, nargile, *Mycobacterium tuberculosis*, tüberküloz dışı mikobakteri.

ABSTRACT

Investigating The Presence of *Mycobacterium tuberculosis* in The Waterpipes Consumed in Cafes and Tea Gardens in Hatay Province

There are more than twenty million patients with tuberculosis worldwide. Each year eight million new patients are added to this figure. It is a public health issue in our country, too. *M. tuberculosis* transferred into the liquid in the bottle of waterpipe may cause infection in the next smoker using the same waterpipe with a smoker who carries an untreated lung tuberculosis even if the mouth piece is replaced with a new one.

In this study it's aimed to investigate the presence of *M. tuberculosis* in the waterpipes consumed in cafes and tea gardens in Hatay province. After determining the cafes and tea gardens which waterpipes are consumed in, 250 samples were taken from waterpipes. After samples were decontaminated and homogenised, they were stained with the method of Erlich Ziehl Neelsen (EZN) and were examined for acid-fast bacilli (ARB). For cultures of the samples, Lowenstein Jensen (L-J) media (BioMerieux, France) and BacT-ALERT MP (BioMerieux, France) were used. The nitrate reduction, niacin accumulation and catalase tests were made for identification of the strains isolated.

In our study, in 9 (3,6%) of 250 samples ARB were detected. Nontuberculosis Mycobacteria (NTM) were isolated from 27 (10,8%) samples by L-J medias and from 75 (30%) samples by automated system. There was growth in both L-J as well as automated system in 24 (9,6%) samples. From 3 (1,2%) samples which no growth was detected in automated system, NTM were isolated in only L-J. From 51 (20,4%) samples which no growth was detected in L-J, NTM were isolated by only automated system. Thereby while isolating NTM in 78 (31,2%) of 250 samples, in none of them *M. tuberculosis* complex was isolated.

It was thought that NTM strains might be in the tap water added into the waterpipes or might be contaminated by infected users. Waterpipe consumption found objectionable because of isolation of NTM in our study as NTM strains increasingly cause illness in recent years besides the many agents of infectious diseases especially *M. tuberculosis*.

Key words: Hatay, waterpipe, *Mycobacterium tuberculosis*, nontuberculous mycobacteria

1.GİRİŞ

Tüberküloz, tüm tarih dönemlerinde her toplumda büyük sağlık sorunları yaratmıştır. İngiltere’de sanayi devrimiyle birlikte çevresel faktörlerinde etkisiyle epidemik bir hal almış, önce Avrupa ülkelerine sonra tüm dünyaya yayılmıştır (Kıyan 1999).

Tüberküloz bulaşıcı bir hastalıktır ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (Tiruviluamala ve Reichman 2002). İnfeksiyon, damlacıkların inhalasyonu ile gerçekleşir (Albay,2009).

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri latent tüberküloz ile enfektedir (Jones-Lopez ve Ellner 2011). Tüberküloz gibi infeksiyöz hastalıkların nargile ile de bulaşabileceği belirtilmiştir (Munckhof ve ark. 2003).

Günümüzde, sigaranın insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri çok iyi bilinmektedir. Nargile ise, temelde tütün kullanımına dayansa da, sigaradan farklı termal ve fiziksel özelliklere sahiptir (Shihadeh 2003).

Günümüzde Mısır’dan getirilen ve adına “Bahri” veya “Arap Tömbekisi” denilen nargile tütünleri mevcuttur. Bu tür tömbekiler elma, nane, kayısı, çilek, muz, limon, ananas gibi keskin kokulu meyve veya bitkilerden yapılmaktadır Bunlar fermente edilmiş meyvelerden elde edilmekte ve özellikle gençler arasında tercih edilmektedir (Subaşı ve ark. 2005).

Özellikle son yıllarda ergenlik çağındaki gençler ile genç yetişkinler tarafından nargile kullanımında görülen artış, tütün kontrolü açısından dünyada yeni bir mücadele alanının ortaya çıktığını göstermektedir (American Lung Association, 2007, Maziak ve ark. 2004, WHO TobReg Study Group, 2005).

Ergenlik çağındaki gençler ile genç yetişkinler, yeni olan şeyleri deneme eğiliminde olduklarından dolayı nargile kullanımına yatkındırlar. Amerika Birleşik Devleti’nde (ABD), tüm yaş grupları içerisinde en fazla sigara tüketen grup gençlerdir (CDC 2015).

Nargilenin, özellikle solunum hava yolları üzerine olan olumsuz etkileri ve düzenli kullanımda oksidatif stresi artırıcı etkileri bilinmektedir (Kiter ve ark. 2000, Wolfram ve ark. 2003).

Çalışmamızda nargilelerde *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi tespit edilmesi durumunda, nargile kullanımının infeksiyöz hastalıkların bulaşı açısından önemi ortaya

konacaktır. Böylece nargile kullanımının önlenmesiyle toplum sağlığına ve ülke ekonomisine katkı sağlanacaktır.

Bu çalışmada Hatay ilindeki kafe ve çay bahçelerinde tüketilen nargilelerdeki *M. tuberculosis* varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Nargile

Nargile ve sigara özellikle kentlerde yaşayan gençler ve üniversite öğrencileri arasında popülerlik kazanmıştır (Quenqua 2011, Ward ve ark. 2007). Artan taleplerden dolayı tütün satışı yasalarla düzenlenmiştir. Ancak nargile kafeler bu düzenlemeler dışında kalmıştır. ABD’de nargile kullanımının 18-24 yaş arasındaki yetişkinlerde yaygın olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ortaokul ve lise öğrencileri arasında azımsanmayacak kadar çok kullanıcının olduğu da görülmüştür (Barnett ve ark. 2009).

Nargile tütünündeki sertliği ortadan kaldırmak için tütün şeker ve meyve (portakal, elma, üzüm, çikolata veya nane) gibi tatlarla harmanlanarak yumuşatılmaktadır (Harvard Mental Health Letter 2008). Nargile kullanımının artmasıyla birlikte aromalı tütün karışımları ve nargile satan kuruluşlar artmıştır. Nargile kullanımı diğer tütün mamüllerinin kullanımına yatkınlık ve istek uyandırabilir. Nargile kullanıcılarının birçoğu nargilenin sigaradan daha az zararlı olduğunu düşünmektedir (American Lung Association, 2007). Sigara kullananların yaşayabileceği sağlık sorunlarının nargile kullanıcılarında da görülebileceği bildirilmiştir. Amerikan Akciğer Derneği nargile ve sigara kullanmayanları pasif içiciliğin zararlı etkilerinden korumak için çalışmaya devam etmektedir. Halka açık alanlardaki nargile kullanımı ile ilgili kanunlar ve yönetmelikler ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Birçok yerde, nargile kafeler dumansız hava sahaları yasalarından muaf tutulmuştur. Halk sağlığını tehdit eden ve özellikle gençler arasındaki bu yeni akımı durdurmak için nargile kullanımını sınırlandıran sıkı politikalar izlenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bir nargilede ağızlık paylaşımı ile bulaşıcı hastalıklar da dahil olmak üzere tüberküloz ve hepatit gibi hastalıkların bulaşının ciddi bir risk olduğu konusunda uyarılmaktadır (WHO TobReg Study Group, 2005).

2.1.1. Nargilenin Tarihi

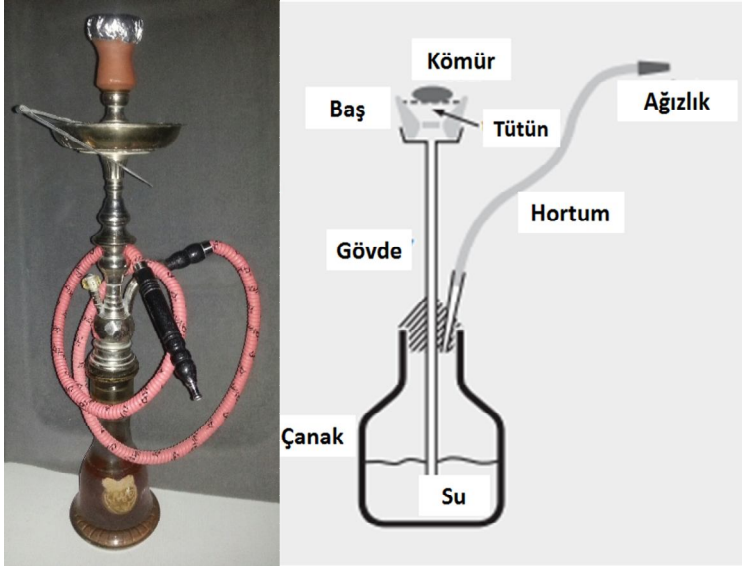
Nargile kullanımı Eski İran ve Hindistan kökenlidir. Orijinal ‘nargile’ de filtreleme aracı olarak süt kullanılmış ve bir hindistan cevizi kabuğunun oyulmasıyla nargile elde edilmiştir. Ortadoğu ve Asya’da ilk nargileler, afyon ve esrar tütünü içmek için kullanılmıştır (American Lung Association, 2007).

2.1.2. Nargilenin Ana Özellikleri

Nargile genellikle yanan köz veya kömür ile ısıtılan tütünü içmek için kullanılır. Su dolu bir çanaktan (bazen şarap gibi diğer sıvılarla karışık) uç tarafında ağızlığın bulunduğu kauçuk hortum yardımıyla duman çekilir.

Nargile genellikle 4 ana parçadan oluşur (Şekil 2.1);

- Tütünün ısıtıldığı kısım
- Su ya da diğer sıvılarla dolu çanak
- Tütün kabı ile su kabını bağlayan boru (gövde)
- Dumanın çekilmesini sağlayan üzerinde ağızlığın bulunduğu hortum



Şekil 2.1.Nargilenin kısımları

Nargile kafeler, orta halli ya da daha üst maddi gelire sahip ailelerden gelen üniversite öğrencileri için sosyalleşmenin bir yolu olmuştur. Nargilenin su kabı yarısına kadar doludur. Nargile hortumu suyun üst tarafına ve dışardan havayı içine alan deliğin tam karşısına konumlanır. Duman solunmadan önce sudan geçer. Suyun köpürmesi dumanı biraz soğutur. Bu hafifçe soğuyan duman içiciyi sigara içicisinden 2 kat daha fazla duman çekmeye iter. Böylece duman akciğerlerde iki kat daha derine gider. Ayrıca farklı kişilerce paylaşılan ağızlık sebebiyle viral enfeksiyonlara ve tüberküloza neden olur (WHO TobReg Study Group, 2005).

2.1.3. Nargile ve Gençler

Araştırmacılar, nargile içen gençlerin aynı zamanda sigara içme ihtimallerinin iki kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bir genç daha önce nargile içmişse eğer sigara içme ihtimali 8 kat daha fazladır (American Lung Association, 2007).

Nargile kafeler genellikle 18-24 yaş hedef almıştır. Özellikle kolej ve üniversite çevrelerindeki nargile kullanıcılarının popülasyonu hızla artmaktadır (American Lung Association, 2007).

Gençlerde ve yetişkinlerde endişe verici sayıda nargile kullanımı görülmüştür. ABD’de hazırlanan raporda lise öğrencilerinin %17’sinin, üniversite öğrencilerinin ise %22-44’ünün nargile içtiği bildirilmiştir (Surgeon General’s Report, 2012).

2.1.4. Nargile İçmenin Sağlık Üzerine Etkileri

Birçok kişi nargilenin sigaradan daha az zararlı olduğunu düşünüyor olsa da taşıdıkları sağlık riskleri aynıdır. Tek bir sigara ile karşılaştırıldığında nargile dumanının 36 kat daha fazla katran, 15 kat daha fazla karbon monoksit, yüksek düzeyde arsenik, kurşun ve nikel içerdiği bilinmektedir. Bir saatlik nargile dumanı bir sigaradan 100-200 kat büyük bir hacimde teneffüs edilir (Surgeon General’s Report, 2012). Nargiledeki karbon monoksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nikotin, sigara ile aynı toksinleri içerir. Nargile tütünü ve nargile dumanı damar tıkanmasına ve kalp hastalıklarına neden olduğu bilinen çok sayıda toksin madde içerir.

Nargile tütününü ısıtmak için kullanılan kömür yüksek düzeyde karbon monoksit, metaller ve kansere neden olan kimyasalları üreterek sağlık risklerini artırır. Nargilede su kullanılarak üretilen duman yüksek düzeyde karbon monoksit bileşikler, ağır metaller ve akciğer kanserine neden olan kimyasallar içerir. Nargile tütününün ve nargile dumanının akciğer, mesane ve ağız kanserlerine neden olduğu bilinmektedir. Ağız kanserlerinde, tütün suyu dokuların tahriş riskini artırır. Nargile içenlerde sigara veya puro içenlere göre daha sık görülür. Tüberküloz ve hepatit gibi infeksiyon hastalıkları, aynı nargile paylaşılarak aktarılabilir (WHO TobReg Study Group, 2005).

2.2. *Mycobacterium tuberculosis*

2.2.1. Taksonomi ve Tarihçe

Evrimleşme sürecinde *Mycobacterium tuberculosis* çok düşük seviyede genetik değişime uğramıştır. 35 bin yıl önce birkaç nesil boyunca sayıları azaldıktan sonra *M. tuberculosis* kompleksi organizmalarının tüm popülasyonunun klonal bir yayılma ile meydana geldikleri öne sürülmektedir (Gutierrez ve ark. 2005).

İnsanlık tarihinde bilinen en eski hastalıklarından biri tüberkülozdur. Her toplumda, tüm tarih dönemlerinde, büyük sağlık sorunları yaratan tüberküloz, İngiltere’de sanayi devrimiyle birlikte çevresel faktörlerinde etkisiyle epidemik bir hal almıştır. Önce Avrupa ülkelerine sonra tüm dünyaya yayılmıştır (Kıyan 1999). 1865 yılında Willemin, tüberkülozdan ölen kişilerin akciğer kavite örneklerini tavşanlara inoküle ederek hayvanlarda hastalık oluşturmayı başarmıştır. Robert Koch 1882 yılında tüberküloz bakterisini mikroskopta göstermiştir. Daha sonra 1884’de klinik örneklerde izole ettikten sonra saf kültürünü yapmıştır. Koch ayrıca 1890’da “old tüberkulin” ile hastalığın özel immünite ve alerjisini ortaya koymuştur (Kıyan 1999).

Tüberkülozun etkeni *Mycobacterium* cinsi içinde yer alan *M. tuberculosis* başlangıçta *Bacterium tuberculosis* adıyla anılmıştır. 1886 yılında Lehmann ve Neumann tarafından koloni morfolojisi ve yavaş üreme özelliği nedeniyle mantara benzetildiğinden *Mycobacterium tuberculosis* olarak isimlendirilmiştir (Kıyan 1999).

Etken olarak daha nadiren *Mycobacterium bovis*’te görülebilir. 1900’lü yılların önemli hastalıklarından olan lepranın etkeni de *Mycobacterium leprae*’dir. *Mycobacterium* cinsindeki bu türler dışındaki türler de insan ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Bunlar doğada serbest olarak yaşayan saprofitik türlerdir.

İlk olarak 1896’da bilimsel literatüre geçen *Mycobacterium* cinsinin bugüne kadar 80’den fazla türü tanımlanmıştır. Bilimsel çevrelerin ilgisi 1950’lere kadar *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ve *M. leprae* üzerine odaklanmıştır. Bu üç tür üzerine odaklanmalarının nedeni klinik önemleridir. Günümüzde de *M. tuberculosis* üzerindeki ilginin aynı yoğunlukta sürmesinin nedeni çoklu ilaca dirençli suşlarının yol açtığı infeksiyonlardır. Bu suşların oluşturduğu tehdit son yılların en önemli toplum sağlığı sorunlarından biridir. *M. tuberculosis* suşlarından başka *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium microti*, *M. bovis* suşları da önemli çoklu ilaç dirençleri oluşturmaktadır.

M. tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum* ve *M. microti* “*Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTC)” adı altında toplanmıştır. Bu sınıflama yapılırken türlerin birbirleriyle gösterdikleri genetik yakınlık dikkate alınmıştır. MTC’de yer alan türler insanlar ve diğer sıcakkanlı hayvanlarda hastalık oluşturmaktadır. *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Mycobacterium avium* kompleks’leri de son yıllarda bilim dünyasının dikkatini çekmiştir. Bunun nedeni günümüzde, özellikle Kazanılmış Bağışıklık Yetmezlik Sendromu (Acquired Immun Deficiency Syndrome-AIDS) gibi immün yetmezlik durumu oluşturan hastalıkların yaygınlaşmasıyla birlikte bu mikobakteri türlerinin de klinik açıdan öneminin anlaşılmasıdır. Büyük bir kısmı, toprak ve suda serbest olarak yaşayan *Mycobacterium* cinsinde *M. tuberculosis* kompleks ve *M. leprae* esas olarak insan ve diğer sıcakkanlı hayvanlardan izole edilmektedir. Klinik açıdan önemli olan diğer tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) doğal su kaynaklarından ve topraktan da izole edilmektedir. Mikobakteri infeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelerde musluk sularından da sıklıkla tanımlanmıştır. *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium simiae*, *M. avium* kompleks, *Mycobacterium gordonae*, *M. fortuitum*, *Mycobacterium pergrinum*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium mucogenicum* türlerinin de içinde yer aldığı hastane infeksiyonları belirlenmiştir (Albay 2009).

Günümüze kadar farklı araştırmacılar tarafından değişik yöntemler kullanılarak *Mycobacterium* cinsi içindeki çeşitli türler tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Ernest Runyon’un 1950’lerin sonuna doğru yaptığı sınıflandırma uzun yıllar klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmıştır. TDM’lerin tanımlanmasında kullanılan üreme hızları, pigment üretimi ve koloni morfolojilerine göre yapılan bu sınıflandırma *M. tuberculosis* ve *M. bovis* dışındaki mikobakteriler fotokromojenler, skotokromojenler, non-fotokromojenler ve hızlı üreyen mikobakteriler olarak 4 gruba ayırmıştır.

Ancak zaman içinde bazı türlerin tıbbi önem kazanmasıyla birlikte ihtiyaçlara cevap veremeyen Runyon sınıflamasına göre tanımlamalarda bazı güçlüklerle karşılaşmıştır. Yeni klinik önem kazanan mikobakterilerin içinde bulunduğu sınıflandırma Woods ve Washington tarafından 1987’de önerilmiştir (Allen ve ark. 2006). Günümüzde klinik önemi olan türlerin gruplanması Woods ve Washington’un sınıflandırması temel alınarak yapılmıştır (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1.Klinik önemi olan *Mycobacterium* türlerinin sınıflandırılması (Babacan ve Över, 2008)

1. İnsan ve diğer sıcakkanlı hayvanlarda patojen türler		2. İnsanda potansiyel patojen türler	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. tuberculosis</i> kompleks • <i>M.tuberculosis</i> (insanda) • <i>M.bovis</i> (sığır ve nadiren insanda) • <i>M.africanum</i> (insanda, Afrika'da yaygın) • <i>M.microti</i> (kemiricilerde) • <i>M.lepra</i> 		<ul style="list-style-type: none"> • <i>M.avium</i>–intracellulare • <i>M.kansasii</i> • <i>M.fortuitum-chelanae</i> kompleks • <i>M.soraflaceum</i> • <i>M.xenopi</i> • <i>M.szulgai</i> • <i>M.malmoeuse</i> • <i>M.simiae</i> • <i>M.genavanse</i> • <i>M.marinum</i> • <i>M.simiae</i> • <i>M.genavense</i> • <i>M.marinum</i> • <i>M.ulcerans</i> • <i>M.haemophilum</i> • <i>M.celanom</i> 	
3. İnsanda nadiren hastalık yapan saprofitik türler			
Yavaş üreyenler		Hızlı üreyen türler	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>M.gardonnae</i> • <i>M.asiaticum</i> • <i>M.terrae- triviale</i> kompleks • <i>M.shimoidei</i> • <i>M.gastri</i> • <i>M.nonch</i> • <i>M.hromogenicum</i> • <i>M.paratuberculosis</i> 		<ul style="list-style-type: none"> • <i>M.thermaresistible</i> • <i>M.smegmatis</i> • <i>M.vaccae</i> • <i>M.parafartuitum</i> kompleks • <i>M.phlei</i> 	
		Orta hızda üreyenler	
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>M.flavescens</i> 	

Mycobacterium cinsinin üyeleri 0,2-0,6x1-10 µm boyutlarında, hareketsiz, sporsuz, aside dirençli bakteri (ARB) ve yavaş üreme özelliği gösteren, katalaz üreten diğer bakterilerden belirgin olarak daha küçük olan aerobik basillerdir. *Mycobacterium* cinsi hafif kıvrık veya düzgün çomak şeklindedir. Filamentöz formda olabileceği gibi kokobasil şeklinde de görülebilirler. Ancak mikobakteri türleri arasında pleomorfik morfolojiye sık olarak rastlanır (Albay 2009).

Tüberküloz bakterilerinde sitoplazma içinde bol miktarda ribozom, polifosfat granülleri, vakuoller, lipid damlacıkları ve kitle şeklinde fibriler deoksiribonükleik asit (DNA) bulunduğu yapılan elektron mikroskopisi incelemeleriyle ortaya koyulmuştur. Üç katlı olan plazma membranları üç katlı bir hücre duvarı ile çevrilidir. Mikobakteriler, Gram pozitif hücre duvarı yapısına sahip mikroorganizma olarak kabul edilirler. Ancak hücre duvarının farklı yapısı nedeniyle Gram boya ile boyanmazlar. Hücre duvarında yüksek oranda lipid ve mikolik asit içerirler. Hücre duvarı yapıları diğer bakterilerden farklıdır (Albay 2009).

Mikobakteriler hücre membranında lipoarabinomannan, lipomannan ve fosfatidilinozitol mannozid taşır. Uzun zincirli alfa-alkil, beta hidroksi yağ asitleri içeren mikolik asit esterleri arabinogalaktan tabakasının üzerinde bulunur. Bu tabaka sayesinde hücre geçirgenliğinin sınırlandırıldığına inanılmaktadır. Hücre duvarının en dış kısmında mikozidler yani glikolipidler yer almaktadır. Glikolipidler Gram negatif bakterilerdeki O antijenlerinin analogudur ve virülansta rol alabilecekleri ileri sürülmektedir.

Hücre duvarının plazma membranlarına bağlanması fosfatidil inositol mannozid tarafından sağlanır. Hücre duvarının iskeleti, peptidoglikan ve arabinogalaktan oluşur. Peptidoglikan tabakada N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit arabinogalaktan tabakada ise D-arabinoz, D-galaktoz ve mikolik asit bulunur. Bu iki tabaka D-arabinoz ve N-asetil muramik asit arasındaki fosfodiester köprüleri ile birbirine bağlanır. Mikobakterilerde lipopolisakkarit yan zincirler spesifiktir. Bu zincirler terminal uçlarından uzun zincirli yağ asitlerine bağlanmışlardır.

Yağ asitleri hücre duvar kalınlığından ve büyük oranda aside dirençli boyama özelliğinden sorumludur. Hücre duvarının özel yapısıyla ilişkili olan “aside dirençlilik” özelliği karbol fuksinle boyanan bakterinin, asit alkol dekalorizasyonuna gösterdiği direnci ifade eder (Allen ve ark. 2006).

M. tuberculosis, zorunlu aerop bir bakteridir. %5-10 karbon dioksit (CO₂) üremeyi artırır. Optimal ısı 37°C ve pH 7'dir. Ancak pH 6,0-7,6 arasında da çoğalabilir. *Mycobacterium* cinsi bakteriler yavaş üreme hızı ve aside dirençlilik ile karakterizedir. Mikobakterilerin bazı türleri çok yavaş bazıları ise göreceli olarak yavaş ürer. 2 gün ile 8 hafta arasında değişen sürede kompleks bir besiyerinde optimal koşullarda gözle görünür koloni oluştururlar (Babacan ve Över, 2008).

Mikobakteriler ilk izolasyonda içinde yumurta, patates veya serum, agar bulunan kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyar. Daha sonraki pasajlarla basit sentetik besiyerlerinde de üreyebilir. Mikobakterilerin üretilmeleri ve çeşitli özelliklerinin incelenmesinde kullanılan besiyerleri üç grupta toplanabilir (Kıyan 1999).

1. Organik maddeler içeren yumurtalı besiyerleri: İlk izolasyonda kullanılır. Löwenstein-Jensen (L-J), Petragnani, Trudeau, American Thoracic, Society, Dorset ve Besredka besiyerleri örnektir.
2. Yarı sentetik besiyerleri: Bol miktarda bakteri üretmek için kullanılır. Middlebrook, Youmans, Dubos ve Kischner besiyerleri örnektir.
3. Sentetik besiyerleri: Genellikle Safılaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative -PPD) ve Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısı hazırlanmasında kullanılır. Long, Sauton Beek, Proskauer ve Lookeman besiyerleri örnektir.

İlk izolasyonda en sık kullanılan besiyeri L-J'dir. İçinde tam yumurta, patates unu, gliserol, çeşitli tuz-mineraller ve malaşit yeşili vardır. Malaşit yeşili, mikobakterileri etkilemeyen ancak birçok bakterinin üremesini engelleyen inhibitör bir madde olarak tüm besiyerlerinde bulunur.

M. tuberculosis'de ikiye bölünme süresi 15-20 saat (ortalama 18 saat)'tir. Kesin olmamakla beraber bunun, DNA bağımlı ribonükleik asit (RNA) polimeraz enzim defektine bağlı olduğu sanılmaktadır (Kıyan 1999).

M. tuberculosis, yumurtalı besiyerlerinde 37 °C'de, 2-3 haftada, üstü ve kenarları girintili çıkıntılı, kuru, sert, kirli beyaz veya devetüyü renginde 1-2 mm çaplı pigmentsiz koloniler oluşturabileceği gibi kromojenik yani pigmentli koloni de oluşturabilir. İçinde gliserin bulunan sıvı besiyerlerinde zorunlu aerop olmalarından dolayı zar oluşturarak ürer. Yarı-katı besiyerlerinde, yüzeyde ince bir tabaka halinde ürer. Özetle farklı koloni morfolojileri gösteren *Mycobacterium* türleri S (smooth) tipi koloniden, R (rough) tipi

koloniye ve pigmentli koloniden (kromojenik koloni), pigmentsiz koloniye (non-kromojenik koloni) kadar değişen morfolojide koloniler oluşturabilirler (Albay 2009).

Mikobakterilerin ürettiği başlıca karetenoidler; karotenler ve ksantofillerdir. Mikobakteriler tarafından üretilen bu karetenoidler besiyerinden, üreme koşullarından ve ışık gibi faktörlerden etkilenmektedirler. Örneğin fotokromojenler pigment üretimi için ışığa ihtiyaç duyarken skotokromojenler sınıfında yer alan *Mycobacterium scrofulaceum* hem ışıkta hemde karanlıkta pigment oluşturur. *M. tuberculosis* ve *M. avium* kompleks (MAC) türlerinin pigment üretmediği saptanmıştır (Albay 2009).

2.2.2. Beslenme Gereksinimleri ve Üreme

Mikobakterilerin biręok türü basit substratlar üzerinde çoğalmaya adapte olmuşlardır. Nitrojen kaynağı olarak amonyak veya aminoasitleri kullanırlar. Mineral tuzlarının varlığında ise karbon kaynağı olarak gliserolü kullanırlar. Ancak *Mycobacterium haemophilum* ve *Mycobacterium genavense* gibi türler üremek için mikobaktin, hemin ve diğer demir bileşikleri gibi ilave besinlere gereksinim duyarlar. *M. leprae* bugüne kadar canlı hücrelerin dışında üretilmemiştir. Mikobakterilerin üremesi CO₂ve yumurta sarısı veya oleik asit formunda bulunan yağ asitleri ile stimüle edilebilmektedir (Albay 2009).

Çoğalmaları için gerekli olan en uygun ısı derecesi türler arasında geniş çapta değişmektedir. 30°C'den küçük olabileceği gibi 45 °C'ye kadar da çıkabilmektedir. Diğer bakteriler ile karşılaştırıldığında, mikobakteri türlerinin çoğunun üremesi yavaştır. Yaygın olarak kullanılan besiyerlerinde jenerasyon süreleri yaklaşık olarak 20 saattir. En uygun koşullarda türlere bağlı olarak gözle görülebilir kolonilerin oluşması için birkaç günden 6 haftaya kadar süre gerekebilir (Albay 2009).

2.2.3. Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Karşı Duyarlılık

Mikobakteriler güneş ışığından korundukları takdirde, cansız nesnelere üzerinde haftalarca, aylarca canlı kalabilirler. Örneğin *M. tuberculosis* kompleks üyeleri yüzeylerde, toprakta veya inek gübresinde birkaç ay canlı kalabilirler ve diğer hayvanlar bundan enfekte olabilirler (Albay 2009).

Mikobakteriler 65 °C'nin üzerindeki sıcaklıkta en az 30 dakika ısıtma ve ultraviyole ile güneş ışını tarafından kolaylıkla öldürülür. Dondurma ve kurutma işlemleri

mikobakterilere etkili değildir. Mikobakteriler, spor oluşturmeyan diğer bakterilerin çoğuna göre asitlere, alkalilere ve diğer bazı kimyasal dezenfektanlara karşı daha dirençlidirler.

2.2.4. Doğal Ortamlar

Mycobacterium cinsi zorunlu patojenler, fırsatçı patojenler ve saprofitlerden oluşur. *M. tuberculosis* kompleks ve *M. leprae* cansız ortamda replike olamazlar. Bu türler için başlıca ekolojik ortamların insanların ve sıcakkanlı hayvanların dokularıdır. Bunun tersi olarak TDM serbest yaşayan mikobakterilerdir. Genellikle göller, nehirler ve nemli toprak gibi sulu ortamlar içinde bulunurlar. *Mycobacterium ulcerans*, *M. haemophilum*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium shimoidei* ve *Mycobacterium szulgai* gibi insan patojeni TDM türleri toprak ya da sudan elde edilirler (American Thoracic Society, 1997). Diğer bazı TDM türlerinin sulardan veya topraktan nadiren elde edildikleri bildirilmiştir. Fakat TDM'ye bağlı hastalığın sık görüldüğü veya klinik örneklerden yapılan kültürlerin sıklıkla pozitif olduğu yerleşim yerlerinde musluk sularında kolaylıkla saptandıkları bilgisi literatürlere girmiştir.

Bronkoskoplar ve bununla ilgili aletler pozitif kültürlerin izole edildiği kaynaklardır. İzole edilen organizmalar *M. tuberculosis* (Schoch ve ark. 2003), *M. xenopi* ve *M. chelonae* (Gillespie ve ark. 2000) türleri ve diğer TDM'lerdir.

2.2.5. Dirençlilik

Tüberküloz basilleri, kuruluğa ve kimyasal dezenfektanlara, sporsuz çoğu bakteriden daha dirençlidirler. Kültür ortamında, besiyeri içinde canlılık ve infektivitelerini 12 yıl korurlar. Direkt güneş ışığına maruz kalınca 2 saatiçinde ölürken, balgam içinde 20-30 saat dayanabilirler. Kapalı ortamda standart ısı ve nem koşullarında aerosol halindeki tüberküloz basillerinin %65'i 3 saat, %30'u 9 saat canlı kalabilir. Tozların içinde 10 gün, toprak ve suda 5 ay, kurutulmuş halde 6-8 ay veyadaha uzun süre yaşayabilirler. Ancak ısı ve neme karşı çok hassastırlar. Bu nedenle pastörizasyon yapılan sütlerde mikobakteriler bulunmaz (Kıyan 1999).

M. tuberculosis özellikle balgam içinde bulunduğunda kimyasal dezenfektanlara oldukça dirençlidir. Balgam ve dışkı gibi diğer bakterilerle kontamine örneklerden tüberküloz basillerinin saf kültürünü yapmada bu özellikten faydalanılır. *M. tuberculosis*

%3-8 formaldehit ve %5 NaOH ile 10-25 dakikada, 70-95'lik alkol ile 5-10 dakikada, aseton ve tentürdiyot ile derhal ölürler.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda anti-tüberküloz ajanlara karşı yüksek oranlarda direnç geliştiği bildirilmiştir. Yetersiz tedavi programlarının uygulandığı ülkelerde ve son 10 yıl içinde İnsan İmmün Yetmezlik Virus (Human İmmunodeficiency Virus-HIV) ile infekte tüberkülozlu olgularda, birden fazla ilaca karşı direnç sorunu önemli boyutlara ulaşmıştır.

2.2.6. Virulans ve Patojenite

M. tuberculosis virulansında rol oynayan kesin bir faktör gösterilememiştir. Ancak yapılan çalışmalar kord faktör ve sulfatidler gibi bazı immunoreaktif komponentlerin virulanstan sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Bakterinin bilinen histolitik enzimleri, endotoksinleri veya ekzotoksinleri yoktur. Ancak bakteri duvarında bulunan bazı yapıların toksik olduğu gösterilmiştir. Bunlar polisakkaritler (arabinogalaktan ve arabinomannan), fosfatidil inositol mannozid, Wax D, muramildipeptid, trehaloz-6, ve 6'-dimikolat (Kord faktör), sülfatidler (sulfolipidler), fosfotidlerdir. *M. tuberculosis*'de hiçbir yapı, antijen veya mekanizmanın organizmanın virulansını açıklamak için yeterli olmadığı bildirilmiştir (Kıyan 1999).

2.2.7. Epidemiyoloji

Yeterince tıbbi yardım almayan etnik azınlıklar, şehirli yoksullar, evsiz insanlar, hapisanedeki kişiler, alkolikler, intravenöz ilaç kullananlar, genel olarak yaşlılar, yüksek prevalanslı yerlerde doğan yabancılar ve aktif tüberkülozlular ile temas edenler arasında tüberkülozun prevalansı daha yüksektir. Bunlar latent infeksiyonun aktif tüberküloza dönüşmesinde bilinen en önemli risk faktörleridir. HIV ile birlikte tüberküloz infeksiyonun mortalitesi yüksektir. Özellikle ilaç direnci de varsa, oldukça yüksek mortaliteli salgınlara sebep olurlar (Albay 2009).

2.2.8. Antijenik Yapı

M. tuberculosis'in yapısında yer alan protein, lipid ve polisakkaridlerin tümü immunojeniktir. Bu komponentlerin, immunsupresyon, makrofaj aktivasyonu, granülom oluşturma, toksisite, alternatif yoldan kompleman aktivasyonu gibi çok değişik etkileri vardır. Mikobakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda esas olarak hücrel immun sistem rol oynamaktadır. Bu nedenle proteinler, anahtar immunojenler olarak kabul edilirler.

2.2.8.1. Old tüberkülin (OT)

İlk kez Koch tarafından elde edilmiştir. İnfekte bireylerle, basille karşılaşmamış olanlar karşılaştırıldığında Old tüberkülinin (OT) infekte bireylerde daha çabuk ve daha belirgin reaksiyon oluşturduğu görülmüştür. OT tüberküloz infeksiyonunun tanısında, intradermal cilt testi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.8.2. Saflaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative-PPD)

İlk kez 1941 yılında Seibert ve Glenn tarafından tanımlanmıştır. Günümüzde PPD'nin hazırlanmasında iki değişik yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler;

- a) Long besiyerinde üretilen tüberküloz basillerinin trikloroasetik asitle çöktürülmesi
- b) Sıvı besiyerinde üretilen basillerin ultrafiltrasyonla yoğunlaştırılması ve amonyum sülfat ile çöktürülmesi

Bazen her iki yönteminde kombinasyonu söz konusu olabilir. Ancak hangi teknikle hazırlanmış olursa olsun DSÖ 0,1 ml solüsyonda 5 TU dozunda PPD veya 0,0001 mg PPD-S proteini bulunmasını önermektedir (Kıyan 1999).

2.2.8.3. Saflaştırılmış antijenler

Saflaştırılmış mikobakteriyel antijenler içinde en dikkat çeken 65 kD antijendir. Bu protein, deney hayvanlarında çok güçlü gecikmiş tip aşırı duyarlılığa yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan değişik çalışmalarda; konak hücre içinde çoğalan ve stres altında kalan basillerin dış ortama 65 kD proteini saldıdığı, bu proteine karşı gelişen immun cevabın antijenik benzerlik nedeniyle konak dokulara yönelerek otoimmun reaksiyonlara yol açtığı ve sonuçta lezyonda erime meydana geldiği bildirilmiştir. Tüberkülozlu ve lepralı

hastalarda bu antijene karşı oluşmuş antikorlar ile duyarlı T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (Kıyan 1999).

2.2.9. İmmunopatogenez

Tüberküloz basilleri insan vücuduna solunum, sindirim, deri ve konjunktiva gibi değişik bölgelerden girebilir. Ancak en önemli bulaş yolu inhalasyondur. Bulaş sonrası infeksiyon oluşup oluşmaması veya hastalık meydana gelip gelmemesi konağın direnci ile bakteriyel virulans arasındaki dengeye bağlıdır. Aktif tüberkülozlu kişiler çevreye içinde basil bulunan damlacıklar saçarlar. Normal solunum sırasında çok az olan damlacık sayısı, öksürükle 3500'e, hapşırıkla bir milyona kadar ulaşır. Sağlıklı kişiler tarafından solunan bu damlacıkların büyük olanları burun ve bronş yüzeyindeki silialar tarafından tutulur. İçinde 1-3 basil bulunan küçük partiküller kolaylıkla alveollere ulaşır. Partiküllerdeki bakteriler, alveoler makrofajlarca fagosite edilir. Makrofajın mikrobiyosidal aktivitesi bakteriyi öldürmeye yeterse, basiller ortadan kaldırılır ve infeksiyon oluşmadan olay sonlanır. Bu durumda kişide radyolojik bulgu saptanmaz (Kıyan 1999).

Ancak bakterinin virulans faktörleri daha ağır basar ve makrofaj aktivitesi yetersiz kalırsa basil, hücre içinde çoğalmaya başlar. İkiye bölünme süresi uzun olduğundan mikobakteri makrofaj içinde yavaş bir şekilde çoğalır.

Bireyde erken hematojen yayılım ile basiller akciğerlere yerleşir. Ayrıca karaciğer, dalak, böbrek, böbreküstü bezler, kemik ve seröz zarlara da yerleşebilirler. Buralarda tepkisiz bir halde bulunan bakteriler yaşamın herhangi bir döneminde reinfeksiyona neden olabilirler.

Konakta, basillerin belli bir sayıya ulaşması ve hücrel immun cevabın ortaya çıkması 3-8 haftakadar bir süre alır.

Yeterli hücrel immun cevap, basille ilk infeksiyonu sınırlar ve durdurur. Bu durumda primer infeksiyonun tek belirtisi PPD'nin pozitifleşmesidir. Eğer hücrel immunite yetersiz kalır ise primer infeksiyon, aktif hastalığa dönüşür.

2.2.10. Laboratuvar Tanısı

Mikobakterilerin klasik yöntemlerle yapılan laboratuvar tanısının sonuçlanması 4-8 hafta arasında değişen uzun bir süreçtir. Ancak günümüzde hala yaygın olarak kullanılan yöntemler halk sağlığını tehdit etmektedir. Tüberküloz olgularında görülen çoklu dirençlere etkin antimikobakteriyel tedavinin en kısa zamanda uygulanarak ortadan kaldırılması ve aktif tüberküloz hastalarının çevreye basili bulaştırma riskinin en aza indirilmesi için hızlı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda tanı yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalıdır. Bu amaca yönelik çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Mikobakterilerin laboratuvar tanısında genellikle aşağıdaki yöntemler uygulanmaktadır. (Babacan ve Över, 2008).

1. Mikobakterilerin direkt olarak saptanması; klinik örnekler mikroskopik olarak incelenir ve moleküler yöntemler kullanılabilir.
2. Kültür yöntemi; çeşitli sıvı ve katı besiyerleri kullanılarak klinik örneklerdeki bakterilerin tanısı konur.
3. Mikobakterilerin tanımlanması; kültürden izole edilen mikobakterilerin morfolojik, biyokimyasal ve moleküler teknikler kullanılarak tanımlanır.
4. Antimikobakteriyel ajanlara duyarlılık; tanımlanan mikobakterilerin laboratuvar ortamında antimikobakteriyel ajanlara duyarlılık durumları belirlenir.
5. Mikobakteri izolatlarının tiplendirilmesi; halk sağlığı ve epidemiyolojik amaçlarla moleküler veya diğer yöntemlerle tiplendirilirler.

2.2.10.1. Aside Dirençli Boyama

Mikobakterilerin tanısında çok yeni ve çeşitli yöntemler olmasına rağmen, aside dirençli boyama yöntemi kullanım sıralamasında ilk sırayı almaktadır. Ancak aside dirençli boyama yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Buna rağmen klinik örneklerde aside dirençli bakteri görülmesinin antimikobakteriyel tedaviye başlanması için yeterli olduğu bildirilmiştir.

Aside dirençli bakterilerin boyanmasında genellikle iki tip boya kullanılabilir (Çizelge 2.2).

1. Karbol fuksin boyaları: Fuksinin fenolle (karnolik asit) karışımıdır.
 - a. Ziehl-Nielsen (sıcak boya)

- b. Kinyoun (soğuk boya)
2. Florokrom boya: Auramin O'nun rodamin ile hazırlanan florokrom boyası

Çizelge 2.2. Karbol fuksin boyama ile florokrom boyamanın karşılaştırılması (Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014)

		Karbol Fuksin Boyama		Florokrom Boyama
		EZN	Kinyoun	Auramin O/ Auromin- rhodamin
Boyama	Bazık fuksin konsantrasyonu	%0,3	%3,3	Yok
	Fenol Konsantrasyonu	%4,5	%6,7	%3
	Isıtma	Var	Yok	Yok
Mikroskobi	Büyütme	x1000*	x1000*	x250-x400
	Görünüm	Mavi zeminde kırmızı basil		Karanlık zeminde sarı/turuncu floresans veren basil
	Göreceli duyarlılık	Orta	Düşük	Yüksek
	Göreceli özgülük	Yüksek	Orta	Düşük**

Hazırlanıp tespit edilen preparatlara ilk olarak karbol fuksin boya uygulanır ve bakteri bu boyayı içine alır. Daha sonra asit-alkol dekolarizasyonu uygulanır. Özel hücre duvarı sayesinde mikobakteriler içindeki boyayı bırakmaz. Son aşamada zıt boya olan metilen mavisi ile boyanırlar. Mikroskop ile bakıldığında hücrenin metilen mavisi ile boyanmadığı, mavi zemin üzerinde pembe-kırmızı basiller şeklinde görüldüğü gözlemlenir.

Ziehl-Neelsen veya Kinyoun yöntemiyle uygun şekilde hazırlanmış bir preparatta en az 100-300 alan taranarak sonuç verilmelidir.

Mikobakteri hücre duvarı yüksek oranda lipid içerir. Fuksin boya ve florokrom boyalar hücre duvarı mikolik asitlerine bağlanır. Florokrom boyalı preparatlarda bakteriler floresan izotiyosiyanat filtreli mavi ışıkta, koyu zemin üzerinde parlak sarı veya turuncu-kırmızı görülürler. Küçük büyütme ile preparatlar incelendiklerinde bile florokrom boyaların duyarlılığı azalmaz. Bu yöntem ile karbol fuksinle boyalı preparatlar karşılaştırıldığında aynı sürede daha çok mikroskop alanının tarandığı görülür. ARB preparatlarının sonuçları mikobakteriyoloji laboratuvarı tarafından 24 saat içinde rapor edilmelidir. “Hastalık Kontrol Merkezi” (CDC)’nin önerdiği rapor skalası Çizelge 2.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Hastalık Kontrol Merkezi’nin önerdiği rapor skalası (Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014)

Yorumu	Görülen Aside Dirençli Basil Sayısı		
	Karbol fuksin boyama	Florokrom boyama	
	x1000	x250	x400
Negatif	0	0	0
Şüpheli, tekrar	1-2/300 alan	1-2/30 alan	1-2/70 alan
1+	1-9/100 alan	1-9/10 alan	2-18/50 alan
2+	1-9/10 alan	1-9/1 alan	36/10 alan
3+	1-9/1 alan	10-90/1 alan	4-36/1 alan
4+	>9/1 alan	>90/1 alan	>36/1 alan

2.2.10.2. Serolojik tanı

Mikobakteriyel antijenlere uzun süre maruz kalan kişilerde İmmunoglobulin (Ig) M, IgG ve IgA türü antikorlar oluşur. Bu antikorların infeksiyon dirençlerine etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bu antikorların miktarı; hücreli immunitesi normal kişilerde düşük, anerjik olgularda ise yüksek titrelerde dir. Antikor miktarı, kişiden kişiye, değişiklik gösterebilir. Örneğin tüberküloz seyrinde IgM’den IgG yapımına geçiş bazı olgularda birkaç yıl sürebilir.

Konakta oluşan antikorlar hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon, aglutinasyon, flokulasyon, Radio Immuno Assay (RIA), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi çok değişik yöntemlerle saptanabilir. Ancak antikorlar hem basille infekte şahıslarda, hem de hastalarda oluştuğundan tüberkülozun laboratuvar tanısında serolojik testler kullanışlı değildir.

2.2.10.3. Kültür

Mikobakterilerin üretilmesinde klasik olarak yumurta bazlı veya yarısentetik çeşitli sıvı ve katı besiyerleri kullanılmaktadır. Middlebrook 7H9 sıvı besiyerine; L-J, Petraghani ve Middlebrook7H11 ise katı besiyerine örnek olarak verilebilir. Bu besiyerlerine ek olarak günümüzde, mikobakterilerin üretilmesinde Bactec 460/12B, Bactec 9000MB MYCO/F, Bactec MGIT, MB/BacT, ESP kültür sistemi gibi yarı otomatik kültür yöntemleri de sıkça kullanılmaktadır. Bu yarı otomatik kültür yöntemleri hassas sensörlere sahip olduklarından dolayı bakteri metabolizması sonucu oluşan O₂, CO₂ gibi gazların konsantrasyonlarındaki değişiklikleri tespit ederler. Klasik kültür yöntemlerine göre çok daha kısa sürede mikobakteri üremesini saptayarak zamandan tasarruf edilmesini sağlarlar.

Besiyerinde gözlenen koloni sayısına göre yapılan değerlendirme ve yorumu çizelge 2.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Kolonisayısına göre yapılan değerlendirme ve yorum(Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014)

Koloni Sayısı	Yorumu
ARB pozitif koloni yok	Üreme olmadı
1-19 koloni	1-19 koloni ARB pozitif basil üredi
20-100 koloni	ARB pozitif basil üredi (1+)
100-200 koloni	ARB pozitif basil üredi (2+)
200-500 koloni	ARB pozitif basil üredi (3+)
500 üstü	ARB pozitif basil üredi (4+)

2.2.10.4. Tanımlama

Mikobakterilerin tanımlaması, halk sağlığı ve doğru antimikobakteriyel tedavi için oldukça önemlidir. Klasik olarak, koloni morfolojilerine ve çeşitli biyokimyasal karakteristiklerine göre yapılmaktadır. Son yıllarda türe özgü geliştirilmiş problemlerle moleküler yöntemler kullanılarak da tanımlama yapılabilmektedir. Pigment oluşumu, niasin birikim testi, nitrat indirgenme testi, katalaz üretimi, pirazinamidaz üretimi, tween 80 hidrolizi gibi çeşitli özellikler tür ayırımında yardımcı faktörlerdir.

Günümüzde insanlarda infeksiyon oluşturan mikobakterilerin çeşitlerinin artmasıyla birlikte tanımlamada nükleik asit problemleri giderek yaygınlaşmıştır. Ancak bunlar sadece kültürden elde edilen mikobakterilerde kullanılabilirler. Özgül ribozomal RNA (rRNA)'nın komplementleri DNA problemleri olduğundan, *M. tuberculosis* kompleks içinde yer alan türlerin ayırımında kullanılamazlar.

2.2.11. Antimikobakteriyel Duyarlılık Testi

M. tuberculosis kompleks suşlarında ilaç direnci rastgele ve düşük seviyede gerçekleşebilir. Antimikobakteriyel duyarlılık testlerinin temel prensibi mikobakteri topluluğu içinde çok düşük seviyede olan mutanlara özgü direncin saptanmasıdır (Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014).

İlaç duyarlılık testleri her hastadan ilk izole edilen *M. tuberculosis* kompleks suşları için yapılmalıdır. Ayrıca tedavi gören hastalarda 3. ay ve sonrasında kültürde üreyen örnekler için test tekrar edilmelidir. 3 aydan önce tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda ve nüks eden ve kronik olgularda ilaç duyarlılık testleri tekrar edilmelidir.

İlaç duyarlılık testleri direkt veya indirekt yapılabilir. Direkt ilaç duyarlılık testleri ARB'si pozitif örneklerden doğrudan yapılır. Ancak kontaminasyon olasılığı yüksektir ve bu da başarısızlık oranını arttırır. İndirekt ilaç duyarlılık testleri ise üremiş kültürlerden yapılır. Fazla zaman alan bu yöntemin başarı oranı yüksektir. Moleküler yöntemlerle ise hem ARB'si pozitif hem de kültürde üremiş pozitif örneklerden ilaç duyarlılık testleri yapılabilir (Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014).

M. tuberculosis kompleks suşlarında kültüre dayalı ve moleküler ilaç duyarlılık test yöntemleri kullanılabilir. Kültüre dayalı yöntemler proporsiyon yöntemler ve otomatize sıvı sistemler olarak ikiye ayrılır. Proporsiyon yöntemlerde MB 7H10 veya MB 7H11

agarları ve L-J; otomatize sıvı sistemlerde ise MGIT 960 ve VersaTREK kullanılır. Moleküler ilaç duyarlılık testlerinde Real-Time PCR, LPA (ters hibridizasyon) ve dizi analizi yöntemleri kullanılır. Real-Time PCR'da GenXpert; LPA (ters hibridizasyon)'da MtbDRplus ve InnoLipa RIFTB kullanılır. (Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014).

2.2.12. Klinik

Tüberküloz sıklıkla akciğerlerde görülür. Daha sonra sırasıyla seröz zarlar, böbrekler, eklem-kemikler, lenf bezleri, larinks, genital sistem, barsak ve diğer organlarda görülür. Primer tüberküloz ve sekonder tüberküloz olmak üzere kendini esas olarak iki formda ortaya koyan kronik bir infeksiyon hastalığıdır (Babacan ve Över, 2008).

2.2.12.1. Primer Tüberküloz

Primer tüberküloz, tüberküloz basili ile ilk olarak infekte olan kişilerde görülür. Genellikle asemptomatik veya hafif ateş, kuru öksürük, kilo kaybı, gece terlemesi gibi belirtilerle hafif olarak seyrederek. Primer hastalık bazen direkt olarak, tüberküloz menenjit, miliyer tüberküloz gibi sistemik hastalığa dönüşebilir.

Primer tüberkülozda basiller, ilk olarak pulmoner alveol makrofajlar içinde daha sonra da inflamasyon bölgesine gelen makrofajlar içinde çoğalırlar. Tüberküloz basillerini taşıyan fagositer hücrelerin bir kısmı lenfatik damarlarla kan dolaşımına taşınır ve oradan tüm vücuda yayılır (Babacan ve Över, 2008).

Primer tüberkülozda genellikle lezyonlar kendiliğinden iyileşir. Daha sonra fibrotik veya kalsifiye hale gelir. Ancak immünkompromize kişilerde, basiller kan dolaşımına girerek bütün vücuda yayılırlar. Herhangi bir organda lokalize olarak bulunurlar ve orada hastalığın gelişmesine neden olurlar.

2.2.12.2. Sekonder Tüberküloz

Primer tüberkülozu takiben genellikle vücutta uyur halde bulunan basillerin reaktivasyonu ile endojen olarak veya primer infeksiyonu olan bir kişinin ekzojen olarak tüberküloz basili ile yeniden infekte olması ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Sekonder tüberküloz yoğun doku hasarına neden olur ve tedavi edilmeyen olgularda ölüme kadar giden ciddi sonuçlara yol açar. Sekonder tüberküloz başlangıçta genellikle asemptomatiktir. Bazı hastalarda, iştahsızlık, yorgunluk halsizlik, kilo kaybı, subfebril ateş,

gece terlemesi, kuru öksürük gibi belirtiler görülebilir. Daha sonra hasta öksürükle birlikte balgam çıkarmaya başlar ve balgam müköpürülan veya kanlı olabilir. Sekonder tüberküloz en çok akciğerin apeksinde görülür. Lezyonlar önce nekrotik hale gelir ardından, daha büyük lezyonlar oluşup bronşlara açılır. Bu durum birkaç ciddi soruna neden olur. Birincisi, oksijenlenmesi iyi olan bu bölgede basiller aktif olarak çoğalırlar. İkincisi, kazeöz materyalin akıntısı, basillerin, akciğerin diğer bölgelerine yayılmasına neden olabilirler. Bunlara ek olarak, öksürükle dışarı atılan kazeöz lezyonlar içindeki basiller, çevresel kontaminasyonun kaynağını oluştururlar (Inderlied 1999, Kıyan 1999, Haas 2000).

2.2.13. Korunma ve Kontrol

Tüberküloz özellikle gelişmekte olan ülkelerde, morbidite ve mortalite nedeni olarak ilk sıralarda yer almaktadır. DSÖ verilerine göre dünya popülasyonunun 1/3'ü *M. tuberculosis* ile infekte durumdadır (Kallenius ve ark. 1999).

Her yıl yaklaşık 54 milyon kişi *M. tuberculosis* ile infekte olmakta, bunların 6.8 milyonunda klinik hastalık gelişmekte ve 2.4 milyonun tüberküloz nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (Ginsberg 2000).

Özellikle gelişmiş ülkelerde, 1980'lere kadar aktif tüberküloz programlarının kontrol uygulamalarıyla, tüberküloz insidansında belirgin düşüş kaydedilmiştir. Ancak bu tarihten sonra AIDS epidemisi, antimikobakteriyel ilaçlara karşı gelişen direnç, seyahatlerin yaygınlaşması, popülasyon yoğunluklarındaki artışlar gibi nedenlerle tüberküloz yeniden tırmanışa geçmiştir (Ginsberg 2000).

BCG aşısı, günümüzde tüberküloza karşı kullanılabilen tek aşıdır. Çocukları, disemine tüberküloz infeksiyonundan koruyabilmektedir. Ancak yetişkinleri, pulmoner tüberküloz infeksiyonlarından tam olarak koruyamadığı bildirilmektedir. (Haas 2000, Kıyan 1999). Tüberküloza karşı etkin bir aşının geliştirilebilmesi için günümüzde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar canlı atenüe aşılar, subunit aşılar, çıplak DNA aşıları olmak üzere üç tip aşıda yoğunlaşmıştır.

2.2.13.1. Canlı Atenüe Aşılar: Bu aşılar genetik olarak modifiye edilmiş BCG aşılarıdır. *M. tuberculosis*'in koruyucu antijenlerinden ve hastalık yapma yeteneğini kaybetmiş olan *M. tuberculosis* mutantlarından hazırlanmaktadır (Ginsberg 2000).

2.2.13.2. Subunit Aşılar: Bunlar *M.tuberculosis*'in, protein, peptid veya olası lipid antijenlerden oluşan aşıları kapsamaktadır (Ginsberg 2000).

2.2.13.3. Çıplak DNA Aşıları: Bu aşılar DNA tarafından kodlanan *M. tuberculosis*'in koruyucu antijenlerini içerir. Kolaylıkla *Escherichia coli*'de çoğaltılabilmekte ve diğer aşılarla göre daha saf ve ucuz olarak elde edildiği gösterilmiştir (Ginsberg 2000).

Tüberküloz çıplak DNA aşıları, umut vaat edici olsa da henüz uzun süreli koruyuculuğu ve güvenliği hakkında yeterli veri oluşturulmamıştır (Ginsberg 2000).

Tüberküloza karşı korunmada etkili ideal bir aşı, güvenli olmalı, hayvan modellerinde koruyuculuğu gösterilmiş olmalı, hastalığa ve enfeksiyona karşı korumalı, korunmada tek doz yeterli olmalı, tercihen enjeksiyon yolu ile uygulanmamalı, uzun süreli koruyuculuğu olmalı, ucuz, ısıya dayanıklı ve uzun ömürlü olmalıdır (Ginsberg 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 11229 numaralı proje ile desteklendi. Türkiye Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu'ndan ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınarak çalışmaya başlandı.

3.1. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.1.1. Löwenstein Jensen Agar

Hazır olarak L-J Agarlar (BioMerieux, Fransa) temin edildi.

3.1.2. BacT-Alert MP

Hazır olarak BacT-Alert MP (BioMerieux, Fransa) sıvı besiyerleri temin edildi.

3.1.3. BacT-Alert 3D Select Cihazı

BacT-Alert MP (BioMerieux, Fransa) sıvı besiyerlerine ekilen nargile örnekleri BacT-Alert 3D Select (BioMerieux, Fransa) cihazına yüklendi.

3.1.4. MB/BacT Antibiotik Suplement Kiti

Hazır olarak MB/BacT Antibiotik Suplement Kitler (BioMerieux, Fransa) temin edildi.

3.1.5. pH Ölçer Test Kağıdı

pH ölçer test kağıdı (Macherey Nagel, Düren-Almanya) temin edildi.

3.1.6. Sodyum Hidroksit (NaOH)

Toz halindeki NaOH'tan (Merck, Almanya) 40 g tartılıp 1000 ml distile suda eritildikten sonra, 121°C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.7. Fosfat A (Disodyum Hidrojen Fosfat)

Toz halindeki Na_2HPO_4 'tan (Merck, Almanya) 9,47 g tartılıp 1000 ml distile suda eritildikten sonra, 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.8. Fosfat B (Potasyum Dihidrojen Fosfat)

Toz halindeki KH_2PO_4 'tan (Merck, Almanya) 9,07 g tartılıp 1000 ml distile suda eritildikten sonra, 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.9. Nitrat Çözeltisi

Toz halindeki 0,8 g NaNO_3 (sodyum nitrat) (Merck, Almanya), 1,17 g KH_2PO_4 (potasyum dihidrojen fosfat) (Merck, Almanya) ve 1,93 g Na_2HPO_4 (disodyum hidrojen fosfat) (Merck, Almanya) tartılıp 1000 ml distile suda eritildi. 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.10. %0,2'lik Sülfanilamid Çözeltisi

Toz halindeki sülfanilamidden (Merck, Almanya) 0,1 g tartılıp 50 ml distile suda eritildikten sonra, 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.11. %0,12'lik N-naftil Etilen Diamin Dihidroklorid Çözeltisi

Toz halindeki N-naftil etilen diamin dihidroklorid (Merck, Almanya) 0,1 g tartılıp 100 ml distile suda eritildikten sonra, 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.12. %30'luk Hidrojen Peroksit Çözeltisi

Hazır olarak temin edilen hidrojen peroksit (H_2O_2) çözeltisinden (Merck, Almanya) 30 ml alınıp son hacim 100 ml olacak şekilde distile su ile tamamlandı. 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.13. %10'luk Tween-80 Çözeltisi

Hazır olarak temin edilen Tween-80 çözeltisinden (Merck, Almanya) 10 ml alınıp son hacim 100 ml olacak şekilde distile su ile tamamlandı. 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.14. %4'lük Anilin Çözeltisi

Hazır olarak temin edilen anilin çözeltisinden (Merck, Almanya) 4 ml alınıp son hacim 100 ml olacak şekilde %95'lik etil alkol ile tamamlandı.

3.1.15. %10'luk Siyanojen Bromid Çözeltisi

Toz halindeki siyanojen bromidden (Merck, Almanya) 10 g tartılıp 100 ml distile suda eritildikten sonra, 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Kullanılmak üzere +4 °C'de saklandı.

3.1.16. Ziehl Neelsen Boya Seti

Erlich Ziehl Neelsen boya setinde (GBL, İstanbul) karbol fuksin çözeltisi (1x500 ml), asit alkol çözeltisi (3x500 ml) ve metilen mavisi çözeltisi (1x500 ml) bulunmaktadır. Örneklerden yapılan direkt yaymada ve üremeden sonra yapılan kontrol amaçlı lamaların boyanmasında kullanıldı.

3.2. Yöntem

Nisan-Ekim 2014 tarihleri arasında Hatay ilindeki iki merkez iki de merkez dışı olmak üzere dört ilçe küme olarak seçildi. Bu kümelerdeki nargile sunumu ya da satışı yapabilmek için ruhsatı bulunan tüm mekanlara ulaşılması amaçlandı. 30 çay bahçesi ve kafeden toplam 250 nargileden örnek alındı. Hatay'ın ilçeleri şekil 3.1'de gösterildi.



Şekil 3.1. Hatay'ın ilçeleri

Örneklerin hangi ilçelerden alındığı, örnek alınan kafe ya da çay bahçesi sayısı ve örnek sayısı ise çizelge 3.1'de gösterildi.

Çizelge3.1. Örneklerin alındığı ilçeler, örnek alınan kafe ya da çay bahçesi sayısı ve örnek sayısı

İlçe Adı	Kafe ya da çay bahçesi sayısı	Örnek sayısı
Antakya (Merkez)	15	125
Defne	5	56
Samandağ	5	36
Arsuz	5	33
Toplam	30	250

Nargilenin su haznesinden alınan 50 ml su falkon tüplerine konuldu. Steril eküvyonla marpuçun ağız kısmından sürüntü örneği alınarak falkon tüpündeki suyun içine

batırılarak eküvyondaki materyallerin suya geçmesi sağlandı. Nargilenin örnek alınan kısımları şekil 3.2’de gösterildi.



Şekil3.2. Nargilelerin örnek alınan kısımları

Toplanan örnekler soğuk taşıma zincirine uyularak (buz aküleri içeren ısı izolasyonlu çanta ile) Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarında bulunan Mikrobiyoloji Bölümü Tüberküloz Laboratuvarına getirildi ve çalışıldı.

Örnekler önce %4 NaOH kullanılarak NaOH Modifiye Petroff yöntemiyle dekontamine ve homojenize edildi (Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi, 2014).

3.2.1. Homojenizasyon ve Dekontaminasyon

Falkon tüplerindeki örnekler 3000 ppm de 10 dk santrifüj edildi. Tüpte 5 ml kalacak şekilde üstteki sıvı döküldü. Üzerine eşit hacimde %2-4 NaOH çözeltisi eklendi. Tüplerin ağızları sıkıca kapatıldı ve 5-20 sn vortekslendi. Dekontaminasyon için tüpler oda sıcaklığında 15 dk dik konumda bekletildi. Bu bekleme süresi içinde tüpler ara sıra el ile çalkalandı. Steril bir kapta fosfat A ve fosfat B eşit miktarda karıştırıldı. pH ölçer test kağıdı ile karışımın pH'ı kontrol edilerek pH 7 olması sağlandı. Asidik olduğu durumlarda karışıma fosfat A, bazik olduğu durumlarda fosfat B eklendi. Oda sıcaklığında bekletilen falkon tüpündeki örneklere 50 ml'ye tamamlanacak şekilde fosfat A ve fosfat B çözeltilerinin eşit miktarda karıştırılması ile elde edilen fosfat tampon çözeltisinden eklendi. Karışım vorteks cihazı ile karıştırıldı. Santrifüj işlemi 3000 ppm de 15 dk olacak şekilde tekrar edildi. Örnekteki materyallerin tüpün dibine çökmesi sağlandı. Falkon tüpündeki üstteki sıvı içinde dezenfektan bulunan atık kabına dikkatli bir şekilde döküldü. Kalan çökeltinin üzerine 1 ml fosfat A, 1 ml fosfat B eklendi ve vortekslendi.

3.2.2. Kültür

BacT-Alert MP ŐiŐelerine taze olarak sulandırılmıŐ olan Antibiyotik Supplement Kitten 0,5 ml eklendi.

Falkon tüpündeki iŐlem görmüş örnekler enjektör yardımıyla 0,5 ml L-J besiyerine ve 0,5 ml BacT-Alert MP sıvı besiyerine ekildi. L-J besiyerleri yarı yatık pozisyonda ve besiyeri yüzeyi yukarı bakacak Şekilde etüve yerleştirildi ve 37 °C de 8. haftanın sonuna kadar inkübe edildi. Besiyerindeki fazla sıvının buharlaŐmasını sağlamak için ilk bir hafta kapaklarının gevŐek olmasına ve yatık olmalarına dikkat edildi. Haftada bir defa üreme varlığı kontrol edildi. L-J’de üremesi pozitif olan örneklerin bazıları Şekil 3.3’de gösterildi.



Şekil 3.3 Löwenstein-Jensen agarda reme

BacT-Alert MP Şişeleri ise BacT-Alert 3D otomatize cihaza yüklendi. BacT-Alert 3D otomatize cihazın pozitif alarm verdiği BacT-Alert MP ŐiŐelerinden bazıları Şekil 3.4’de gösterildi.



Şekil 3.4. Üreme olan BacT-Alert MP Şişeleri

Cihaz alarm verdiğinde şişeler cihazdan çıkarılarak EZN yöntemiyle boyanmak üzere preparat hazırlandı ve iki tane L-J besiyerine pasaj yapılarak 37 °C’de inkübe edildi. Üreme olduğunda kolonilerden tekrar preparat hazırlanarak EZN yöntemiyle boyandı ve ARB varlığı yönünden değerlendirildi. Bu kolonilerden kanlı agar besiyerine de ekim yapıldı.

3.2.3. Erlich Ziehl Neelsen Boyama

Örneklerden direkt yayma preparatlar hazırlandı. Yaymalar, oda ısısında bekletilerek kurutuldu ve alevden 2-3 kez geçirerek tespit edildi. Boyama düzeneğinin üzerine birbiri ile temas etmeyecek şekilde yerleştirildi. Yaymaların üzerine tüm preparatın üzerini örtecek şekilde karbol fuksin çözeltisinden döküldü. Yaymalar, buhar çıkacak fakat kaynamayacak şekilde 5 dakika boyunca alttan ısıtıldı. Yayma üzerinde buharlaşma ile boya eksildiğinde, yine lam yüzeyini tamamen örtecek kadar karbol fuksin eklendi ve ısıtmaya devam edildi. 5 dk nın sonunda lamlar musluk suyu ile yıkandı. Yaymaların üzerine %3’lük asit-alkol çözeltisinden döküldü ve yaymarengini kaybedinceye kadar beklenildi. Bu sürenin 3 dk yı geçmemesine özen gösterildi. Yaymaların su ile yıkanması ve suyun süzdürülmesi işlemleri tekrar edildi. Tüm preparatın üzerine örtecek şekilde metilen mavisi çözeltisinden döküldü ve 20-30 saniye bekletildi. Yaymalar su ile yıkandı ve dik şekilde oda ısısında kurumaya bırakıldı.

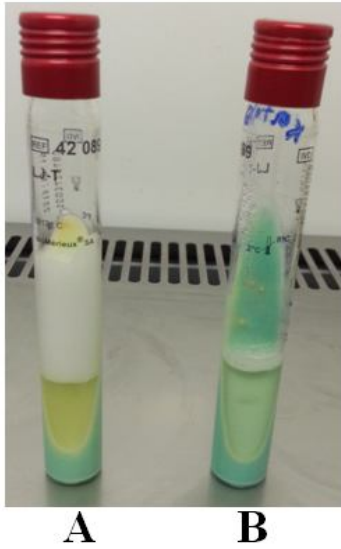
Boyanan preparatlara bir damla immersiyon yağı damlatılarak mikroskopta incelendi. Mavi zemin üzerinde kırmızı-pembe basil görülen örnekler ARB pozitif olarak değerlendirildi.

3.2.4. *Mycobacterium* Tür Tanımlaması

M. tuberculosis kompleks veya TDM olduklarını belirlemek için katalaz, niasin birikimi ve nitrat indirgenme testleri yapıldı. Kontrol kökenleri olarak *M. tuberculosis* ATCC 25177 ve *M. intracellulare* ATCC 13950 kullanıldı.

3.2.4.1. Katalaz Testi

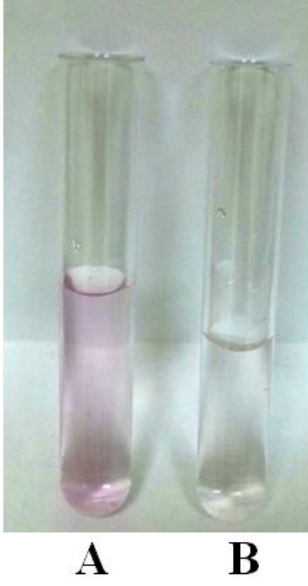
Şişeden pasaj yapılan ve üremenin gözlemlendiği L-J besiyeri içine 0,5 ml %30'luk H_2O_2 ve 0,5 ml %10'luk Tween-80 karıştırılarak hazırlanan 1 ml karışım eklendi ve 5-10 dk içerisinde hava baloncuklarının oluşması gözlemlendi. Köpürme 45 mm'den az ise negatif; 45 mm'den fazla ise pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 3.5). Katalaz testi pozitif olanlar TDM olarak tanımlandı.



Şekil 3.5. Katalaz testi; A; pozitif, B; negatif

3.2.4.2. Nitrat İndirgenme Testi

Boş bir cam tüpe 1 ml distile su ve ikinci L-J besiyerinden iki öze koloni aktarıldı. Cam tüpteki bakteri süspansiyonu üzerine 2 ml nitrat eklendi. Cam tüp 37 °C'de ikisaat inkübe edildi. İki saatin sonunda 2 damla sülfanilamid, 2 damla N-(1-naftil) etilenediamin dihidroklorid ve 1 damla hidroklorik asit (HCl) eklendi. Tüpler nazikçe çalkalanarak 5 dk oda ısısında bekletildi. *M. tuberculosis* ATCC 25177 kontrol suşlarında görülen pembe renk oluşumu nitrat indirgenme testi pozitif olarak değerlendirildi. Renk değişimi olmayanlar ise negatif kabul edilerek TDM olarak tanımlandı (Şekil 3.6)



Şekil 3.6. Nitrat redüksiyon testi; A; pozitif, B; negatif

4.2.4.3. Niasin Birikim Testi

İkinci L-J besiyerindeki koloniler öze yardımı ile besiyerine zarar verilmeyecek şekilde kazındı ve 2 ml distile su eklendi. Sıvının bütün yüzeyi kaplaması için besiyeriyatay olarak 37 °C’de 10 dk bekletildi. L-J besiyeri içindeki sıvı boş bir cam tüpe aktarıldı. İçerisine 0,5 ml anilin, 0,5 ml siyanojen bromid eklendi ve 10 dk bekletildi. Renk değişimine göre testin değerlendirilmesi yapıldı. *M. tuberculosis* ATCC 25177 kontrol suşlarında oluşan sarı renk pozitif olarak değerlendirildi. Renk değişimi olmayanlar ise negatif kabul edilerek TDM olarak tanımlandı (Şekil 3.7).



Şekil3.7. Niasin birikim testi A; negatif B; pozitif

4. BULGULAR

Hatay ilindeki kafe ve çay bahçelerinde tüketlenen nargilelerden toplanan 250 örnekten hazırlanan EZN boyalı preparatların 9 (%3,6) tanesinde ARB saptanırken 241 (%96,4)'inde ARB saptanmadı. ARB sonuçları izelge 4.1'de gösterildi.

Çizelge 4.1.Aside dirençli bakteri sonuçları

Aside Dirençli Bakteri	n	%
Negatif	241	96,4
Pozitif	9	3,6
Toplam	250	100

ARB varlığı ilçelere göre incelendiğinde Antakya'dan alınan örneklerin 2'sinde (%0,8), Samandağ'dan alınan örneklerin 7'sinde (%2,8) ARB saptandı. Defne ve Arsuz ilçelerinde ARB tespit edilmedi. İlçelere göre ARB sonuçlarında bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlçelere göre ARB sonuçları izelge 4.2'de gösterildi.

Çizelge4.2. İlçelere göre aside dirençli bakteri sonuçları

Aside Dirençli Bakteri Varlığı	İlçeler				Toplam n (%)	P
	Antakya (Merkez) n (%)	Defne n (%)	Samandağ n (%)	Arsuz n (%)		
Negatif	123 (49,2)	56 (22,4)	29 (11,6)	33 (13,2)	241(96,4)	0,067
Pozitif	2 (0,8)	0 (0)	7 (2,8)	0 (0)	9 (3,6)	
Toplam	125 (50)	56 (22,4)	36 (14,4)	33 (13,2)	250 (100)	

L-J ve BacT-Alert MP besiyerlerinde üreme varlığına göre kültür sonuçları değerlendirildi. 78 (%31,2) örnekte TDM izole edildi. 172 (%68,8) örnekte üreme gözlenmedi. Örneklerin hiçbirinde MTC izole edilmedi. Kültür sonuçları çizelge 4.3'te gösterildi.

Çizelge 4.3.Kültür sonuçları

Kültür	n	%
Üreme Yok	172	68,8
Tüberküloz Dışı Mikobakteri	78	31,2
Toplam	250	100

Kültür sonuçları ilçelere göre incelendiğinde Antakya'da 51 (%40,8), Defne'de 13 (%23,2), Samandağ'da 14 (%38,9) örnekte TDM izole edildi. Arsuz'da alman 33 (%100) örnekte herhangi bir üreme tespit edilmedi. Antakya ve Samandağ ilçelerinde diğer ilçelere göre izole edilen TDM sayısı daha fazla bulundu ($p=0,001$). İlçelere göre kültür sonuçları çizelge 4.4'de gösterildi.

Çizelge 4.4. İlçelere göre kültür sonuçları

Kültür sonucu	İlçeler				Toplam n (%)	P
	Antakya (Merkez) n (%)	Defne n (%)	Samandağ n (%)	Arsuz n (%)		
Negatif	74 (59,2)	43 (76,8)	22 (61,1)	33 (100)	172 (68,8)	0,001
Tüberküloz Dışı Mikobakteri	51 (40,8)	13 (23,2)	14 (38,9)	0 (0)	78 (31,2)	
Toplam	125 (100)	56 (100)	36 (100)	33 (100)	250(100)	

ARB negatif olan 241 örneğin 22'sinde (%9,1) L-J'de TDM izole edilirken ARB pozitif olan 9 örneğin 5'inde (%55,6) L-J'de TDM izole edildi (p=0,001). ARB negatif olan 219 (%90,9) örnekte ve ARB pozitif olan 4 (%44,4) örnekte ise L-J'de üreme saptanmadı (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Aside dirençli bakteri varlığı ile Löwenstein-Jensen’de üremenin karşılaştırılması

ARB* Varlığı	L-J’de** Üreme		Toplam n (%)	P
	Üreme Yok n (%)	Tüberküloz Dışı Mikobakteri n (%)		
ARB Negatif	219 (90,9)	22 (9,1)	241 (100)	0,001
ARB Pozitif	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100)	
Toplam	223 (89,2)	27 (10,8)	250 (100)	

*ARB: Aside dirençli bakteri

**L-J: Löwenstein-Jensen agar

ARB negatif olan 241 örneğin 67’sinde (%27,8) otomatize sistem ile TDM izole edilirken 174’ünde (%72,2) üreme saptanmadı. ARB pozitif olan 9 örneğin 8’inde (%88,9) otomatize sistem ile TDM izole edilirken 1 (%11,1) tanesinde üreme saptanmadı. ARB pozitif olanlarda üreme oranı daha fazla saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Aside dirençli bakteri varlığı ile otomatize sistemde üremenin karşılaştırılması

ARB* Varlığı	Otomatize Sistemde Üreme		Toplam n (%)	P
	Üreme Yok n (%)	Tüberküloz Dışı Mikobakteri n (%)		
ARB Negatif	174 (72,2)	67 (27,8)	241 (100)	< 0,001
ARB Pozitif	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100)	
Toplam	175 (70)	75 (30)	250 (100)	

*ARB: Aside dirençli bakteri

ARB varlığı ve kültür sonuçları karşılaştırıldığında ARB'si pozitif olan 9 örneğin 8 (%88,9)'inde, ARB'si negatif olan 241 örneğin 70 (%29,1)'inde TDM izole edildi. ARB'si pozitif olan örneklerde TDM izole edilme oranı daha fazla, ARB'si negatif olan örneklerde ise üreme olmama oranı daha fazla bulundu ($p<0,001$) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Aside dirençli bakteri varlığı ile kültür sonuçlarının karşılaştırılması

ARB Varlığı	Kültür Sonuçları		Toplam (%)	P
	Üreme Yok n(%)	Tüberküloz Dışı Mikobakteri n(%)		
ARB Negatif	171 (70,9)	70 (29,1)	241 (100)	<0,001
ARB Pozitif	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100)	
Toplam	172 (68,8)	78 (31,2)	250 (100)	

Otomatize sistemde üreme olmayan 3 (%1,7) örnekte L-J'de TDM izole edilirken 172'sinde (%98,3) L-J'de üreme olmadı. Otomatize sistemde TDM izole edilen 75 örneğin 24'ünde (%32) L-J'de de TDM izole edildi. 51'inde (%68) ise L-J'de üreme olmadığı saptandı. Otomatize sistemde TDM izole edilen örneklerin L-J'de TDM izole edilme oranı (%32) otomatize sistemde üreme olmayıp L-J'de TDM izole edilme oranından (%1,7) daha fazla bulundu ($p<0,001$). Kültür yöntemlerinin karşılaştırılması çizelge 4.8'de gösterildi.

Çizelge 4.8. Kültür yöntemlerinin karşılaştırılması

		Löwenstein-Jenden'de Üreme		Toplam n (%)	P
		Üreme Yok n (%)	Tüberküloz Dışı Mikobakteri n (%)		
Otomatize Sistemde Üreme	Üreme Yok	172 (98,3)	3 (1,7)	175 (100)	<0,001
	Tüberküloz Dışı Mikobakteri	51 (68)	24 (32)	75 (100)	
Toplam		223 (89,2)	27 (10,8)	250 (100)	

Örneklerin ARB varlığı, L-J ve BacT-Alert MP'de üremesi, kültür sonucu çizelge 4.9 'da gösterildi.

Çizelge 4.9. Toplanan örneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ANTAKYA	A1	A1.1	-	-	-	-
		A1.2	-	-	-	-
		A1.3	-	-	-	-
		A1.4	-	-	-	-
		A1.5	-	-	-	-
	A2	A2.1	-	-	+	TDM
		A2.2	-	+	+	TDM
		A2.3	-	-	+	TDM
		A2.4	-	-	-	-
		A2.5	-	-	+	TDM
		A2.6	-	-	+	TDM
		A2.7	-	+	+	TDM
		A2.8	+	-	+	TDM
		A2.9	-	-	+	TDM
		A2.10	-	+	+	TDM
		A2.11	-	-	+	TDM
		A2.12	-	-	+	TDM
		A2.13	-	-	+	TDM
		A2.14	-	-	+	TDM
		A2.15	-	-	+	TDM

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ANTAKYA	A2	A2.16	-	-	+	TDM
		A2.17	-	+	+	TDM
		A2.18	-	+	+	TDM
		A2.19	-	-	+	TDM
		A2.20	-	-	+	TDM
		A2.21	-	-	+	TDM
		A2.22	-	-	+	TDM
		A2.23	-	-	+	TDM
		A2.24	-	+	+	TDM
		A2.25	-	-	+	TDM
		A2.26	-	-	-	-
		A2.27	-	-	+	TDM
		A2.28	-	-	+	TDM
		A2.29	-	-	+	TDM
		A2.30	-	+	+	TDM
		A2.31	-	+	+	TDM
		A2.32	-	-	+	TDM
		A2.33	-	-	+	TDM
		A2.34	-	-	+	TDM
		A2.35	-	+	+	TDM

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ANTAKYA	A3	A3.1	-	-	-	-
		A3.2	-	-	-	-
		A3.3	-	-	-	-
		A3.4	-	-	-	-
		A3.5	-	-	-	-
	A4	A4.1	-	-	+	TDM
		A4.2	-	-	-	-
		A4.3	-	-	-	-
		A4.4	-	-	-	-
		A4.5	-	-	+	TDM
	A5	A5.1	-	-	-	-
		A5.2	-	-	-	-
		A5.3	-	-	-	-
		A5.4	-	-	-	-
		A5.5	-	-	-	-
	A6	A6.1	-	-	-	-
		A6.2	-	-	-	-
		A6.3	-	-	-	-
		A6.4	-	-	-	-
		A6.5	-	-	-	-

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*	
ANTAKYA	A6	A6.6	-	-	-	-	
		A6.7	-	-	-	-	
		A6.8	-	-	-	-	
	A7	A7.1	-	-	-	-	-
		A7.2	-	+	+	TDM	
		A7.3	-	-	+	TDM	
		A7.4	-	-	-	-	
		A7.5	-	-	-	-	
		A7.6	-	-	-	-	
		A7.6	-	-	-	-	
	A8	A8.1	-	-	-	-	-
		A8.2	-	-	-	-	-
		A8.3	-	-	-	-	-
		A8.4	-	-	-	-	-
		A8.5	-	-	-	-	-
		A8.6	-	-	-	-	-
		A8.7	-	+	+	TDM	
		A8.8	-	-	-	-	-
	A9	A9.1	-	-	-	-	-
		A9.2	-	-	-	-	-
		A9.3	-	-	-	-	-

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ANTAKYA	A9	A9.4	-	-	-	-
		A9.5	-	-	-	-
		A9.6	-	-	-	-
		A9.7	-	-	-	-
	A10	A10.1	-	-	-	-
		A10.2	-	-	-	-
		A10.3	-	-	+	TDM
		A10.4	-	-	+	TDM
		A10.5	-	+	+	TDM
	A11	A11.1	-	-	-	-
		A11.2	-	-	-	-
		A11.3	-	-	-	-
		A11.4	-	-	+	TDM
		A11.5	-	-	-	-
	A12	A12.1	-	-	-	-
		A12.2	-	-	+	TDM
	A13	A13.1	-	-	-	-
		A13.2	-	-	-	-
		A13.3	-	-	-	-
		A13.4	-	-	-	-

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Ağarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ANTAKYA	A13	A13.5	-	-	-	-
		A13.6	-	-	-	-
		A13.7	+	-	-	-
		A13.8	-	-	+	TDM
		A13.9	-	-	-	-
		A13.10	-	+	-	TDM
	A14	A14.1	-	-	-	-
		A14.2	-	-	-	-
		A14.3	-	+	+	TDM
		A14.4	-	-	-	-
		A14.5	-	-	-	-
		A14.6	-	-	+	TDM
		A14.7	-	-	-	-
		A14.8	-	-	-	-
		A14.9	-	-	-	-
		A14.10	-	+	+	TDM
		A14.11	-	-	-	-
		A14.12	-	-	-	-
		A14.13	-	-	-	-
		A14.14	-	-	+	TDM

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ANTAKYA	A15	A15.1	-	+	+	TDM
		A15.2	-	-	-	-
		A15.3	-	-	+	TDM
		A15.4	-	-	-	-
		A15.5	-	-	-	-
DEFNE	B1	B1.1	-	-	-	-
		B1.2	-	-	+	TDM
		B1.3	-	-	+	TDM
		B1.4	-	-	-	-
		B1.5	-	-	-	-
		B1.6	-	-	-	-
	B2	B2.1	-	-	-	-
		B2.2	-	-	-	-
		B2.3	-	-	-	-
		B2.4	-	-	+	TDM
		B2.5	-	-	-	-
		B2.6	-	-	-	-
		B2.7	-	-	-	-
		B2.8	-	-	-	-
		B2.9	-	-	-	-
B2.10	-	-	-	-		

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Ağarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*	
DEFNE	B3	B3.1	-	-	-	-	
		B3.2	-	-	-	-	
		B3.3	-	-	+	TDM	
		B3.4	-	-	-	-	
		B3.5	-	-	-	-	
		B3.6	-	-	-	-	
	B4	B4.1	-	-	-	-	
		B4.2	-	-	-	-	
		B4.3	-	-	-	-	
		B4.4	-	-	-	-	
		B4.5	-	-	-	-	
		B4.6	-	-	-	-	
		B4.7	-	-	-	-	
		B4.8	-	-	-	-	
		B4.9	-	-	-	-	
		B4.10	-	-	-	-	
		B4.11	-	-	-	+	TDM
		B4.12	-	-	-	+	TDM
		B4.13	-	-	-	+	TDM
		B4.14	-	-	-	-	-

*: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
DEFNE	B4	B4.15	-	-	-	-
		B4.16	-	+	+	TDM
		B4.17	-	-	-	-
		B4.18	-	-	+	TDM
		B4.19	-	-	-	-
		B4.20	-	-	-	-
	B5	B5.1	-	-	-	-
		B5.2	-	-	-	-
		B5.3	-	-	+	TDM
		B5.4	-	-	-	-
		B5.5	-	-	-	-
		B5.6	-	-	-	-
		B5.7	-	-	+	TDM
		B5.8	-	-	-	-
		B5.9	-	-	+	TDM
		B5.10	-	-	-	-
		B5.11	-	-	-	-
		B5.12	-	-	-	-
		B5.13	-	-	+	TDM
		B5.14	-	-	-	-

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
SAMANDAĞ	C1	C1.1	-	-	-	-
		C1.2	-	-	-	-
		C1.3	-	-	-	-
		C1.4	-	-	-	-
		C1.5	-	-	-	-
		C1.6	-	+	-	TDM
	C2	C2.1	-	-	-	-
		C2.2	-	-	-	-
		C2.3	-	-	-	-
		C2.4	-	-	-	-
		C2.5	-	-	-	-
	C3	C3.1	-	-	-	-
		C3.2	-	+	+	TDM
		C3.3	-	-	-	-
		C3.4	+	+	+	TDM
		C3.5	-	+	+	TDM
		C3.6	-	+	-	TDM
		C3.7	-	-	-	-
		C3.8	+	+	+	TDM
		C3.9	+	-	+	TDM
C3.10		-	-	-	-	
C3.11	-	-	-	-		

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*	
SAMANDAĞ	C3	C3.12	+	+	+	TDM	
		C3.13	-	-	-	-	
	C4	C4.1	-	-	-	-	
		C4.2	-	-	-	-	
		C4.3	-	-	-	-	
		C4.4	-	-	-	-	
		C4.5	-	-	+	TDM	
		C4.6	-	+	+	TDM	
	C5	C5.1	-	-	+	TDM	
		C5.2	+	+	+	TDM	
		C5.3	-	-	-	-	
		C5.4	+	-	+	TDM	
		C5.5	-	-	-	-	
		C5.6	+	+	+	TDM	
	ARSUZ	D1	D1.1	-	-	-	-
			D1.2	-	-	-	-
		D2	D2.1	-	-	-	-
			D2.2	-	-	-	-
D2.3			-	-	-	-	
D2.4			-	-	-	-	
D3		D3.1	-	-	-	-	
		D3.2	-	-	-	-	
		D3.3	-	-	-	-	
		D3.4	-	-	-	-	
		D3.5	-	-	-	-	
		D3.6	-	-	-	-	
		D3.7	-	-	-	-	
		D3.8	-	-	-	-	

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

Çizelge 4.9.Toplananörneklerin aside dirençli bakteri varlığı, Löwenstein-Jensen ve otomatize sistemde üreme, kültür sonucu yönünden incelenmesi (Devamı)

İlçe	Kafe/Çay Bahçesi	Örnek	Aside Dirençli Bakteri Varlığı	Löwenstein Jensen Agarda Üreme	Otomatize sistemde Üreme	Kültür Sonucu*
ARSUZ	D3	D3.9	-	-	-	-
		D3.10	-	-	-	-
		D3.11	-	-	-	-
		D3.12	-	-	-	-
	D4	D4. 1	-	-	-	-
		D4.2	-	-	-	-
		D4. 3	-	-	-	-
		D4.4	-	-	-	-
		D4. 5	-	-	-	-
		D4.6	-	-	-	-
		D4. 7	-	-	-	-
		D4. 8	-	-	-	-
		D4.9	-	-	-	-
		D4. 10	-	-	-	-
	D5	D5.1	-	-	-	-
		D5.2	-	-	-	-
		D5.3	-	-	-	-
		D5.4	-	-	-	-
		D5.5	-	-	-	-

*TDM: Tüberküloz Dışı Mikobakteri

5. TARTIŞMA

Nargile, gün geçtikçe kullanımı artan bir tütün ürünüdür. Aromalandırılmış meyveli tütün ürünleri nargile kullanımını arttırmaktadır. Nargile kullanımının yaş ortalaması düşüktür. Bunun nedeni özellikle gençler arasında yaygın olmasıdır. Nargile inhalasyonla bulaşan hastalıkların yayılmasına neden olabilir. Bu hastalıklardan biri olan tüberküloz da ortak nargile kullanımı ile yayılabilir.

Nargile özellikle Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde oldukça yaygındır. Üniversite öğrencileri üzerinde yapılan birçok çalışmada %30'un üzerindeki kişilerin hayatında en az bir kez nargile kullandığı bildirilmiştir. (Maziak ve ark. 2004, Jawaid ve ark. 2008, Primack ve ark. 2008). Primack ve arkadaşları (2008) ABD'de üniversite öğrencileri üzerinde yaptıkları bir çalışmada en az bir kez nargile içen öğrencilerin oranını %40,5 olarak bildirmiştir. Maziak ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada Suriye'de, üniversite öğrencilerinin yarısının en az bir kez nargile içtiğini belirlemiştir. Vietnam'da 2010 yılında yetişkinler arasında nargile kullanımının prevalansı %6,4 iken Pakistan'da %6 ve Tunus'ta %5,2 bulunmuştur. Avustralya'da nargile kullanım yaygınlığı daha düşük bulunmuştur. Bu oran Suriye'de %9-12, ve Lübnan'da %15'dir (Harrabi ve ark. 2010, Akl ve ark. 2011). İngiltere'de üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmada nargile kullanımı %2,8 iken ABD'de bu oran %19'dur (Jackson ve ark. 2008, Smith-Smione ve ark. 2008).

Nargile kullanımı hiç sigara içmeyenlere göre son yıllarda önemli derecede artmıştır. CDC'nin 2012 yılında ABD'de lise öğrencileri arasında sigara kullanımının %33 azaldığını, sigara dışında kalan nargilenin de içinde bulunduğu tütün tüketiminin %124 arttığını bildirmiştir. Önceki yıllarda lise son sınıf öğrencilerinden beş erkekten birinin ve altı kızdan birinin nargile kullandığı bildirilmiştir (Haddad ve ark. 2015). Amrock ve arkadaşları bütün uluslara ait 27 milyon ergeni temsilen 18.000 Amerikalı ergen üzerinde araştırma yapmıştır. 2 milyon ergenin şimdiye kadar nargile kullandığını 720.000'nin ise kullanmaya meyilli olduğunu bildirmiştir (Amrock ve ark. 2014). ABD'de başka bir çalışmada ise nargile kullanım prevalansının 18-24 yaş aralığında yüksek olduğu bildirilmiştir (Salloum ve ark. 2015). Salloum ve arkadaşları (2015) çalışmalarında üniversite mezunlarının %12,4'ünün ve yıllık geliri yüksek olan aile bireylerinin %12'sinin nargile kullandığı belirtmiştir.

Kanada'da yapılan araştırmada yirmi öğrenciden birinin nargile kullandığı bildirilmiştir (Minaker ve ark. 2015). Bu oran 2010 yılından 2013 yılına kadar önemli ölçüde artmıştır. 2012-2013 yıllarında Kanadalı lise öğrencilerinin %5'den fazlasının son 30 gün içerisinde nargile kullandığı bildirilmiştir. Kanada'da nargileye olan bu eğilim 2006'dan bu yana devam etmektedir (Minaker ve ark. 2015). Örneğin 2006-2010 yılları arasında nargile kullanan gençlerin oranında önemli bir artış olmuştur. Aromalı nargilelerde gençler arasındaki kullanımı arttıran başlıca faktörlerden biri olarak bildirilmiştir (Minaker ve ark. 2015).

Rahman ve arkadaşları (2012) Florida'daki üniversitelerde nargile kullanımının uygulamaları, bilgileri ve yaygınlığı ile alakalı bir araştırma yapmıştır. 261 kadın ve 217 erkek olmak üzere toplamda 478 katılımcı ile görüşmüştür. Katılımcılar beyaz, Asyalı, İspanyol ve siyahi olmak üzere farklı etniklerden oluşmaktadır. Erkeklerin kadınlardan daha fazla nargile kullandığı bildirilmiştir. En çok Orta Doğu kökenli öğrencilerin, daha sonra sırasıyla beyaz, Asyalı, İspanyol ve Afro-Amerikan öğrencilerin nargile tükettiği bildirilmiştir. Lisans ve lisansüstü öğrenciler arasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmaya göre nargile kullananların %60'ı kendi özel nargilesini kullanmaktadır yani nargilesini kimseyle paylaşmamaktadır. Sigara içenler içmeyenlerden 4 kat daha fazla nargile kullanmaktadır. Özellikle sigara içenlerin içmeyenlere göre 4.52 kat daha fazla nargile kullandığı, ayrıca kendi özel nargilesine sahip olanların nargile kullanma riskini 10.67 kat arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Güney Florida üniversitelerinde nargile kullanım prevalansının %16,3 olduğu bulunmuştur. Nargilede karbon monoksit ve katran miktarı daha fazla olduğundan dolayı sigaradan daha zararlıdır (Akl ve ark. 2011, Wolfram ve ark. 2003). Ancak filtrasyon mekanizması, nargile dumanının daha yumuşak ve hoş kokulu olması nedeniyle sigarayı daha zararlı olarak düşünmektedirler (Jensen ve ark. 2010).

Palamar ve arkadaşlarının (2014) Amerika'daki liselerde yaptığı çalışmada nargile kullanım yaygınlığı %18 olarak bulunmuştur. Nargile kullanımının demografik, sosyoekonomik, cinsiyet, ırk, mensup olduğu din ve haftalık cep harçlığına göre değişkenler gösterdiği bildirilmiştir. Ancak yaş, aile yapısı ve eğitim düzeyi ile çok ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi kadınların erkeklere oranla daha az nargile tükettiği, beyaz ırkın siyahilerden daha çok nargile tükettiği bildirilmiştir. Yüksek haftalık geliri olanların, sigara, esrar, alkol ya da diğer yasadışı madde alınımının

daha sık nargile kullanımı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma yüksek eğitimli ebeveynlere sahip öğrencilerin sigaranın aksine nargile kullanım olasılığının olduğunu belirlemiştir (Palamar ve ark. 2014).

Nargilenin farklı kişilerce defalarca kullanılması ve aynı ağızlığın tekrar kullanılması nedeniyle HIV/AIDS, tüberküloz, herpes ve hepatit gibi infeksiyonların bulaşmasına neden olabilir (Subaşı ve ark. 2005). Başka bir çalışmada ise %15 oranında nargilenin insandan insana tüberküloz, hepatit ve AIDS gibi hastalıklara ek olarak diğer hava yoluyla bulaşan infeksiyonlarında bulaşı sağladığı düşünülmektedir (Subaşı ve ark. 2005). Alvir ve arkadaşlarının (2014) çalışmalarında üniversite öğrencilerinin %7,89'unun aynı nargile ağızlığını kullanmayla infeksiyon hastalıklarının yayılacağına inanmadıklarını belirtmişlerdir.

Nargile içicileri nargilenin sigaradan daha az zararlı olduğunu düşünmektedir. Yapılan bir çalışmada öğrencilerin %30,6'sı nargilenin insan sağlığı üzerindeki zararlarının sigaradan daha fazla olduğunu, %13,6'sı ise tütünün meyveler ve tatlandırıcılarla kombine edilmesinden dolayı nargileyi sağlıklı bulduklarını belirtmiştir (Hassoy ve ark. 2011). Aynı çalışmada grubun yarısı nargilenin sigara gibi bağımlılık yapmadığına inanmaktadır. Alvir ve arkadaşları (2014) üniversite öğrencilerinin %16,25'inin meyveli ve aromalı nargilenin bağımlılık yaptığını, %21,99'unun nargilenin bağımlılık yapmadığı görüşüne sahip olduklarını belirtmişlerdir. Ancak nargilede sigaradan yaklaşık 100 kat daha fazla duman teneffüs edildiği bilinmektedir (Shihadeh ve Saleh, 2005). Nargilenin hastalıkları bulaştırdığını düşünen genç insanlar, bulaştırmadığını düşünenlerden ve bu konuda fikri olmayanlardan daha fazladır (Şahin ve Çınar, 2015).

Türk üniversitelerindeki öğrenciler arasında yapılan çalışmada genç insanlar arasında nargile kullanma oranı %29,3, sigara içme oranı %18,6 olarak saptanmıştır (Şahin ve Çınar, 2015). Özcebe ve arkadaşları (2014) son sınıf öğrencilerinin %24,5'inin, birinci sınıf öğrencilerinin ise %18,9'unun nargile kullandığını belirtmiştir. Hatay ilinde nargile kullanım prevalansını veren bir çalışmaya ulaşamamıştır.

Ülkemizde özellikle 21 yaş altındaki gençlerde nargile kullanımının yaygın olduğu düşünülmektedir. Şahin ve Çınar'n (2015) yaptığı araştırmaya katılan gençlerin; %62,6'sı ise nargilenin hastalıkları bulaştırdığı veya bulaştırmadığı hakkında bilgisi olmadığını ifade etmiştir. Subaşı ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında katılımcıların %54,6'sının

nargilenin zararlı olduğuna inandıkları, %18,3'ünün nargilenin sağlığa zararları hakkında hiçbir bilgiye sahip olmadığı belirtilmiştir.

Sigara ve nargile kullanımının önlenmesi için tanıtımlarda sigara içmeyen insanların kullanılması, devletin, hükümetin caydırıcı politikalar izlemesi ve gerekli yasaları çıkarması gerekir. Örneğin 2010 yılında ABD'de 100 büyük şehrin 73'ünde temiz hava sahasının sağlanabilmesi için barlarda sigara içmek yasaklanmıştır. Ancak bu şehirlerin sadece dört tanesinde nargile kullanımına izin verilmemiştir. Kanada'da küçük ama gelişen birçok belediyeden oluşmaktadır. Bu belediyeler lokantalar, barlar, kafeler, teraslar ve belediye mülkiyetine ait dış mekanlarda bile nargile kullanımı yasaklanmıştır. Ülkemizde 18 yaşından küçüklere nargilenin satılması veya sunumunun yapılması yasaktır. Ayrıca kapalı alanlarda, eğitim kurumlarına yakın yerlerde, nargile sunum belgesine sahip olmayan işyerlerinde nargilenin tüketilmesi yasaktır. Nargile tüketilen alanlarda tütün ürünleri kullanımının tehlikelerini anlatan sağlık ve yasal uyarı yazılarının bulunması gerekmektedir. Nargile sunumu belgesi olan kafeler dışında belgesi olmayan kafelerde de nargile kullanımı olabilmektedir. Çalışmamızda belgesi olan kafelerin denetimi sırasında örnek toplandığı için diğer kafelerden örnek alınmamıştır. Örnek alınan kafelerde *M. tuberculosis* izole edilmemiştir.

Nargile kullanımı ve tüberküloz ile ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Avustralya'da Munckhof ve arkadaşlarının (2003) yaptığı çalışmada aktif tüberkülozu olan hastalarla esrar içmek için kullandığı nargilesini paylaşan 49 kişinin 29'unda (%64) tüberkülin deri testinin anlamlı çıktığı belirtilmiştir. Nargilesini paylaşan kişilerde tüberküloz bulaşma riski 2,2 kat daha fazla bulunmuştur.

TDM'ler gelişmekte olan ülkelerde giderek artan önemli mortalite nedenlerindedir. TDM'lerin identifikasyonu önemlidir. *M. tuberculosis* ve TDM ile infekte hastalar birbirinden tamamen farklıdır. Bu farklılıkları ortaya koymak için çeşitli izolasyon, saptama ve farklılıkları belirleme yöntemleri vardır (Singh ve ark. 2013, Hasegawa ve ark. 2002). Dünya çapında TDM izolatlarının, duyarlılığının ve hastalığın prevalansının arttığı bildirilmektedir (Maurya ve ark. 2015). İnsanlardan izole edilen TDM türleri toprak ve doğal su kaynaklarından da izole edilmektedir. Bunlar insanlardaki infeksiyonların kaynağının belirlenmesinde anahtar rol oynamaktadır (Ingen ve ark. 2009).

Simons ve arkadaşları (2011) 1969-2008 yılları arasında Doğu Asya'da yapılan akciğer izolatlarından elde edilen TDM ile ilgili 25 makaleyi incelemişlerdir. Güney Kore

ve Japonya gibi Kuzeydoğu Asya ülkelerinde %67 oranında MAC saptanmıştır. Ancak tür tayini tam olarak yapılmamıştır. Hızlı üreyen mikobakterilerden *M. fortuitum* bileşiği, *M. abscessus*, *M. chelonae* sıklıkla Tayvan, Çin ve Singapur'da (Weimin ve ark. 2007, Teo ve Lo 1992, Shu ve ark. 2008) akciğer numunelerinden %16 oranında izole edilmiştir. Bu türlerden sonra sık karşılaşılan diğer türler %4 ile *M. kansasiive* %3,5 ile *M. gordonae* olmuştur. Ayrıca Kanada'da ve İngiltere'de sık karşılaşılan *M. xenopi* türü de yalnızca 10 defa izole edilmiştir (Marras ve Daley 2002).

Doğu Asya'da 1744 hastayı kapsayan çalışmanın devamında Tayvan'da yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen TDM izolatlarının %9'u klinik ile uyumlu bulunmuştur (Shih ve ark. 1997). Bununla beraber Tayland'da HIV virüsü ile infekte hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada klinik tablo uygunluğu %76'ya çıkmıştır (Ratanasuwan ve ark. 2002). TDM hastalığının %68 ile MAC ilk sırada etkili olmuştur. %14 ile hızlı üreyen mikobakteriler ikinci sırada gelmektedir. Hızlı üreyen mikobakterilerin akciğer infeksiyon yaygınlığı %2,6 (Japonya) ile %44 (Güney Kore) arasında değişiklik göstermiştir. İzole sıklığı ile klinik uygunluğu en yüksek MAC (%56) olarak bulunmuştur. Bunu *M. abscessus* (%35) ve *M. chelonae* (%31) takip etmiştir. *M. fortuitum*, *M. gordonae* ve *M. terrae* nadir olarak kliniği uygun bulunmuştur (Simons ve ark. 2011). 689 erkek hastanın 543 tanesinde akciğer TDM infeksiyonu olduğu belirtilmiştir. Bu 689 hastanın 252'sinde tüberküloz hikayesi saptanmış, TDM hastalığının tüberküloz gibi klinik belirtiler gösterdiği belirtilmiştir.

Asya'da yapılan çalışmada hastaların %31'nin klinik olarak TDM hastalığı ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Ayrıca MAC'ın TDM infeksiyonunun ana nedeni olduğu belirtilmiştir (Hosker ve ark. 1995). Dünya'daki yaygınlığı da bu yöndedir. Ayrıca hızlı üreyen mikobakterilerinde TDM hastalığının ana nedenlerinden biri olduğu saptanmıştır. Ancak bu bilgi dünyanın diğer yerlerinde yapılan çalışmalarla çelişmektedir. Hollanda'daki çalışmada, hızlı üreyen mikobakterilerin, TDM infeksiyonlarının sadece %3'üne neden olduğu, ABD'de bu yüzdenin %5 olduğu görülmüştür. Ancak genel olarak hızlı üreyen mikobakterilerin TDM infeksiyonlarının %14'üne neden olduğu ancak Hindistan, Tayvan ve Güney Kore'de bu infeksiyon yüzdesinin %30'a çıktığı görülmüştür (Simons ve ark. 2011). Bunun nedeni Asya'daki çevresel faktörlerin yansımaları olabilir, dolayısıyla bu da daha yüksek bir izolasyon sıklığına neden olabilmektedir. Etnik nedenler de farklı türlerin hassasiyetine katkı sağlıyor olabilir. *M. malmoense* ve *M. xenopi* türleri

Asya'daki hiçbir çalışmada sebep olan tür olarak görülmemiştir. *M. xenopi* varlığı sıcak su sistemleriyle ilişkilendirilmiştir (Griffith ve ark. 2007). Asya'daki akciğer TDM hastalığının diğer bir özelliği de Avrupa ve Kuzey Amerika ile kıyaslandığında tüberküloz hikayesi olan hastaların diğerlerine nazaran yüksek yüzdede olmasıdır. Bu bulgu tüberkülozun Asya'daki yüksek görülme sıklığını yansıtır olabilir.

Kuzey Tayvan'da toplanan TDM izolatları, akciğer infeksiyonu ve kolonizasyonu prevalansının önemli ölçüde arttığını ancak *M. tuberculosis* infeksiyonunun önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (Chien ve ark. 2014). TDM infeksiyon prevalansı Güney Kore, Kanada, Danimarka, Avustralya, ABD ve Hollanda'da artmıştır (Chien ve ark. 2014). Bu bulgular, her ne kadar Tayvan'da TDM akciğer infeksiyon oranlarının giderek arttığını gösterse de TDM'nin yarısından fazlası sadece kolonizasyona neden olmaktadır. 85 yaş üstü hastalarda *M.tuberculosis* %40,7, TDM %59,3 oranında izole edilmiştir. Ayrıca 65 yaş üstü hastalarda TDM infeksiyonları %54,1 ve kolonizasyonu ise % 55,5 olarak saptanmıştır. İleri yaşlarda ve klinik ile uyum gösteren yaşlı hastalarda TDM infeksiyonu tüberküloz kadar önemli olabilir. Ayrıca tüberküloz, TDM infeksiyonu ve TDM kolonizasyonu cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Tüberküloz erkeklerde %70,1 kadınlarda %29,3; TDM infeksiyonu erkeklerde %57,6 kadınlarda %42,4; TDM kolonizasyonu erkeklerde %59,6 kadınlarda %40,4 bulunmuştur (Chien ve ark. 2014). Erkeklerde daha çok saptanmasıyla birlikte bu oranlar 45 yaş üstü hastalarda anlamlı bulunulmuştur. Burdan, kadınların TDM infeksiyonu ve TDM kolonizasyonundan daha çok tüberküloza dirençli olduğu anlaşılabilir.

Kuzey Çin'de yapılan araştırmada 3714 hastadan alınan balgam örneğinde mikobakteri türlerine rastlanmıştır (Wang ve ark. 2014). Araştırmaya Kuzey Çin nüfusunun %92'si dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısının %61'i kentlerde yaşayan hastalardan oluşmuştur. Hastaların %59'u erkek, %40'ı hastanede pulmoner tüberküloz tedavisi görmüş bireylerden oluşmaktadır. Hastalardan izole edilen mikobakterilerden 95 (%2,6) tane TDM tespit edilmiştir. Bu türlerin ilk etapta *p*-nitrobenzoic aside dirençli olduğu gösterilmiştir. Tür düzeyinde yapılan incelemelerde 16S-23S rRNA ve 16S rRNA gen bölgelerine bakılmıştır. İzole edilen 95 tane TDM'nin, 38'i *M. intracellulare* (%40) ve 28'i *M. abscessus* (%29) olarak tanımlanmıştır. Bunların dışında *M. fortuitum* (%8), *M. gordonae* (%8), *M. kansasii* (%7), *M. avium* (%5), ve *M. parascrofulaceum* (%1) olmak üzere 5 tür daha tanımlanmıştır (Wang ve ark. 2014). Güney Çin'de hastanelerden en çok

M. chelonae izole edilmiştir. *Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik'in* 2010 yılındaki raporuna göre *M. fortuitum* en sık karşılaşılan tür olup Türkiye (%33,9), Çek Cumhuriyeti (%17,5), Portekiz (%16,5) ve diğer Avrupa ülkelerinde görülmüştür (Gopinath ve Singh 2010).

Maurya ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmalarda hızlı üreyen mikobakterilerin ekstra pulmoner örneklerden izole edildiği bildirilmiştir. Örneğin, *M. fortuitum* (%27,4) ve *M. abscessus* (%14,4) en sık izole edilen türler olmuştur. Farklı çalışmalar TDM türlerinin izolasyon sıklığının coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebileceğini belirtmektedir. Coğrafi bölgelerden klinik materyaller, klinik belirtiler ve hastalığın altında yatan nedenler elde edilebilir (Maurya ve ark. 2015). Extra pulmoner örneklerden en sık izole edilen ikinci tür *M. abscessus* (%14,4) olarak bildirilmiştir. *M. abscessus* türünün neden olduğu solunum yolu infeksiyonları ile ilgili TDM infeksiyonlarının tedavisi diğer türlerle karşılaştırıldığında *M. abscessus*'un tedavisi daha zordur (Maurya ve ark. 2015). Maurya ve arkadaşlarının çalışmalarındaki 227 örnekten *M. fortuitum* (%27,5) en çok izole edilen tür olmakla birlikte sırasıyla *M. intracellulare* (%20,9), *M. abscessus* (%14,6), *M. chelonae* (%12,9), *MAC* (%8,1) ve *M. kansasii* (%4,8) türleri izole edilmiştir. Extra pulmoner türlerden elde edilen mikobakterilerin bütün izolatlarının %27,4'ünün TDM olduğu bildirilmiştir (Maurya ve ark. 2015).

Halsema ve arkadaşlarının (2015) Güney Afrika'daki altın madeninde çalışan işçilerin balgamlarından izole edilen TDM'lerin klinik ile ilişkisini araştırdığı çalışmada 2496 kişilik çalışma grubunda 720 örnekte mikobakteriyel üreme olduğunu belirtmişlerdir (Halsema ve ark. 2015). Bu 720 örnekten 421 tanesi *M. tuberculosis* 299 tanesi de TDM olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar kendi standartlarına göre 299 TDM örneğinden 67 örneği eledikten sonra kalan 232 kişiye ait örneğin 136 tanesinin pre-IPT (izoniazid preventive therapy) ve 96 tanesinin klinik belirtisi olan hastalardan olduğu saptanmıştır. Pre-IPT tarama grubundaki 63 kişinin tüberküloz öyküsü olduğu vurgulanmıştır. Klinik belirtisi olan hasta grubundaki balgam kültüründe 25 kişide *MAC* olduğu, 25 *MAC* pozitif örneğin 12 tanesi *M. colombiense*; 6 tanesi *M. vulneris*; 5 tanesi *M. intracellulare* ve diğerleri *M. avium* ve *M. chimaera* olarak saptanmıştır. 21 kişide *M. kansasii*, 9 kişide *M. fortuitum* ve 7 kişide yeni mikobakteri türleri saptanmıştır (Halsema ve ark. 2015). Pre-IPT tarama grubunda en çok *M. gordonae* (53 kişi) ve *M. kansasii* (29 kişi) türleri izole edilmiştir. 232 TDM ile infekte hastanın 74 tanesinde HIV olduğu saptanmıştır. HIV

prevalansının yüksek olduğu maden popülasyonunda tüberküloz şüphesi olanların balgam kültüründe TDM oldukça sık izole edilmiştir. MAC da HIV enfeksiyonun yüksek olduğu klinik belirtileri olan kişilerde bulunmuştur. MAC türlerinde HIV prevalansı %77 olarak gözlenmiştir. HIV prevalansı en çok MAC türlerinde daha sonra sırayla *M. kansasii* ve *M. gordonae* türlerinde görülmüştür (Halsema ve ark. 2015). MAC ile enfekte hastaların öksürdüğü ve gece terlemeleri yaşadığı gözlenmiştir. Öksürüğün bütün TDM enfeksiyonlarında görüldüğü ve *M. parascrofulaceum* ile *M. gordonae* enfeksiyonlarında ateşin çok sık olduğu bildirilmiştir. Akciğer grafilerinde kesin veya olası aktif tüberkülozu düşündüren grafilerin yaklaşık olarak yarısından *M. kansasii* izole edilmiştir (Halsema ve ark. 2015). Halsema ve arkadaşlarının verileri daha önce yapılan çalışmalara göre oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin; 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda *M. kansasii* ve *M. scrofulaceum* en yaygın türler olarak literatürlere girmişken (Corbett ve ark. 1999), Halsema ve arkadaşlarının çalışmasında ise en yaygın türlerin MAC ve *M. gordonae* olduğu *M. scrofulaceum* türünün önemsenmeyecek kadar az olduğu gösterilmiştir. Hayashi ve arkadaşları pulmoner MAC ile enfekte 634 hastayı uzun süre takip etmişlerdir. 3'te 2'sinin hiç bir tedavi almadığını, 10 yılda %9'unun öldüğünü ve bu ölümlerin nedeni olarak MAC'in düşünebileceğini bildirmişlerdir (Menzies ve Nahid 2013).

Shao ve arkadaşları (2015) Çin'nin doğusunda balgam örneklerinden elde edilen TDM türlerinin coğrafik dağılımını ve epidemiyolojisini araştırmışlardır. İlk etapta 1779 pozitif kültürün 60 tanesini TDM olarak tanımlamışlardır. Jiangsu eyaletinde geniş bir dağılım gösterdiğini ama en çok Yancheng şehriden izole edildiğini bildirmişlerdir. *M. abscessus*-*M. immunogenum* türlerinin güneydoğuda komşu 5 şehirde; *M. kansasii* türünün sadece Yangzi Nehri boyundaki 3 şehirde lokalize olduğu gözlenmiştir. Yangzhou şehrinde sadece *M. peregrinum*, *M. alvei* ve *M. septicum* türleri gösterilmiştir. *Mycobacterium* türleri genel olarak Yancheng, Suzhou ve Zhenjiang şehirlerinde bildirilmiştir. Çin'in doğu bölgesinde yapılan bu çalışmada elde edilen TDM sayısı, Şangay'a göre çok az Avrupa'ya göre ise daha da düşük bulunmuştur (Shao ve ark. 2015). *M. intracellulare*, Çin'in doğusunda dominant tür olarak tanımlanmıştır. Bunun nedeni özellikle içme suyu ile çevreye yayılması olabilir. Zhenjiang, Taizhou ve Changzhou şehirlerinde yaygın olarak bulunmasının nedeni açıklanmamıştır. Fakat güney kesimine göre bu şehirlerde *M.tuberculosis* prevalansı düşük bulunmuştur. *M. intracellulare* HIV enfeksiyonu (Ito ve ark. 2012) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. *M. abscessus*-

M. immunogenum ve *M.kansasii* birkaç il ile sınırlı kalmıştır. MAC TDM infesiyonlarında oldukça yaygın görülmüştür. MAC'ın ortalama tedavi başarısızlığının (%20-40) yüksek olduğu ifade edilmiştir (Zheng ve Fanta 2013). Japonya'daki başka bir çalışmada MAC hastalarının mortalitesinin %28 olduğu ve tedavi edilmeyen hastalarda bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Ito ve ark. 2012). Doğu Çin'de ikinci en sık izole edilen tür *M. abscessus*-*M. immunogenum* kompleks olmuştur. *M. peregrinum*, *M. alvei*, *M. septicum* türleri nadiren izole edilmiştir (Shao ve ark. 2015).

Wu ve arkadaşları (2014) Şangay-Çin'de izole edilen TDM türlerinin artışını araştırmışlardır. Bu tarihler arasında Şangay'da 24763 tüberküloz vakası bildirilmiştir. 650 tanesinin TDM olduğu ayrıca 2008'den 2012'ye kadar TDM türlerinin %5,9 oranında artış olduğu belirtilmiştir. En çok izole edilen *M. kansasii* türünü takiben *M. intracellulare*, *M. chelonae/abscessus*, *M. fortuitum* ve *M. avium* türleri saptanmıştır. Geçtiğimiz yıllardan bu yana kültürlerden izole edilen TDM türlerinin artışının artan HIV infesiyonu ve konağın immün yetmezliği ile ilişkisinin olduğu ifade edilmiştir. Ancak Şangay'da HIV infesiyon prevalansı nispeten düşüktür (Shen ve ark. 2006). Mikobakteri türlerinin yaygınlığı coğrafi bölgelere göre belirgin olarak değişiklik gösterir. Asya'da TDM türlerinin yaygınlığı fazla olmasına rağmen en çok izole edilen türün MAC, Çinde en çok izole edilen türün *M. intracellulare* olduğu belirtilmiştir (Jing ve ark. 2012). 1994–2003 yıllarında Guangzhou-Çin'de MAC ve *M. chelonae/abscessus* (Liu ve ark. 2005); Şangay'da 2005-2008 yıllarında sırasıyla *M. chelonae/abscessus*, *M. fortuitum*, *M. kansasii* ve *M. intracellulare* türlerinin en yüksek prevalansa sahip olduğu literatürlere girmiştir (Wang ve ark. 2010).

Whiley ve arkadaşları (2014) Güney Avustralya'daki iki su dağıtım şebekelerinde MAC türlerinin varlığını araştırmıştır. Her organizmanın ortalama konsantrasyonları, örneğin toplandığı mevsim, işleme tesisi, ortalama su sıcaklığı ve klor veya monokloramin varlığı sonuçları etkilemiştir. Kış ve bahar aylarında toplanan örneklerde sudaki klor varlığında MAC konsantrasyonlarında artış olmamıştır. Bu da yazın düşük klor miktarı ve sıcak sularda MAC'ın artacağını düşündürmektedir. Başka bir dağıtım sisteminde ise bahar ve kış mevsiminde MAC konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (Whiley ve ark. 2014). Wang ve arkadaşları tarafından ABD'deki yerli içme suları şebekelerinde de aynı araştırma yapılmıştır. *Mycobacterium* spp. yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (Wang ve ark. 2012). Whiley ve arkadaşlarının çalışmasında klor ve kloramin ile dezenfekte edilmiş içme

suyu dağıtım sisteminde MAC fırsatçı patojenlerin varlığı doğrulanmıştır (Whiley ve ark. 2014).

TDM infeksiyonlarının tanısı, klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Albayrak ve arkadaşları (2012) Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarı'na tür tayini için gönderilen ve aynı birimde izole edilen TDM türlerini değerlendirmişlerdir. Türkiye'de yapılan çalışmada en çok izole edilen TDM türünün *M. fortuitum* olduğunu ve daha sonra sırasıyla *M. abscessus*, *M. gordonae*, *M. avium*, *M. chelonae*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. peregrinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. celatum*, *M. haemophilum*, *M. smegmatis* ve *M. xenopi* türlerinin tanımlandığını belirtmişlerdir (Albayrak ve ark. 2012). Hızlı üreyen TDM türlerinden olan *M. fortuitum* ve *M. abscessus*'un en sık karşılaşılan etkenler olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca en sık izole edilen *M. fortuitum* suşlarının çoğunun perifer tüberküloz laboratuvarlarından gönderilen örneklerde tespit edildiği vurgulanmıştır (Albayrak ve ark. 2012).

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi TDM'ler artık klinik örneklerde daha fazla sayıda izole edilmekte olup klinik olarak da doğrulanmaktadır. TDM'ler birçok ülkede pulmoner ve extrapulmoner örneklerden izole edilmiş ve hastaların klinikleri ile uyumlu bulunmuştur. TDM'ler su dağıtım sistemlerinde klor gibi dezenfektanlara rağmen bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda alınan örneklerin %31,2'sinde TDM izole edilmiştir. Nargilelerde içme suyu kullanıldığı için TDM'ler izole edilmiş olabileceği gibi nargileyi kullanan ve hasta olan kişilerden de nargile içindeki suya bulaşmış olabilir. Suyu değiştirilmeden ve temizlenmeden kullanılan nargileler ile ağızlık değiştirilse bile infeksiyonlar diğer insanlara bulaşabilir.

TDM infeksiyon tedavisinde kullanılacak ilaçları seçerken türlerin identifikasyonu ve ilaç duyarlılık testleri dikkate alınmalıdır. Örneğin; levofloxacin *M. kansasii*, *M. gordonae* veya *M. fortuitum* infeksiyonları (genel direnç oranları %22) için iyi bir seçim olurken MAC infeksiyonları (genel direnç oranları %95) için doğru bir tercih değildir (Wang ve ark. 2014). Bu sebeple klinik belirtilerle birlikte TDM etken olduğu düşünülüyorsa duyarlılık testi yapılabilir.

Ethambutol TDM'e karşı tedavide en yararlı ilaç olarak saptanmıştır (Jing ve ark. 2012, Wang ve ark. 2010). Wang ve arkadaşları (2014) test izolatları arasındaki genel direnç oranını %42 bulmuştur. En çok izole edilen ikinci tür olan *M. abscessus* test edilen

ilaçların %90'ından fazlasına direnç göstermiştir (Wang ve ark. 2014). Jiangsu ilindeki çoklu ilaç direncinin bütün Çin'e kıyasla daha yüksek olduğu, kliniklerdeki TDM'nin yanlış tanı olasılığının yüksek oluşu neden olarak gösterilmiştir (Shao ve ark. 2015). Wu ve arkadaşları saptadıkları TDM izolatlarına ilaç duyarlılık testleri yapmış ve izoniazid %64,6, streptomisin %77,6, rifampisin %63,3 ve etambutol %75,1 oranında direnç saptanmıştır (Wu ve ark. 2014). TDM türlerinin çoğu tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci kuşak ilaçlara direnç geliştirmiştir. *M. chelonae/abscessus* ve *M. fortuitum* türlerinin birinci kuşak tüberküloz ilaçlarına %85 oranında direnç geliştirdiği belirtilmiştir (Wu ve ark. 2014).

Ingen ve Kuijper TDM'lerin ilaç duyarlılık testlerinin klinik açıdan yararları kanıtlandığını ancak çoğunun rolünün bilinmediğini söylemiştir (Ingen ve Kuijper 2014). Birçok ilacın, özellikle yavaş üreyen mikobakterilerin neden olduğu hastalıkların, in vitro aktivitesi ile in vivo olarak yapılan tedavinin sonuçları arasındaki ilişki incelenmemiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Hatay ilindeki kafe ve çay bahçelerinde tüketilen nargilelerdeki *M. tuberculosis* varlığının araştırılması amaçlandı.

Hatay ilini temsilen seçilen Antakya, Defne, Samandağ ve Arsuz ilçelerinde nargile sunum izni olan kafe ve çay bahçelerinden alınan örneklerin 78'inde (%31,2) TDM saptanırken hiç *M. tuberculosis* izole edilmedi. Nargilelerde musluk suyu kullanıldığı için TDM'ler izole edilmiş olabileceği gibi infekte kişilerden de nargile kullanımı sırasında nargilenin haznesindeki suya bu TDM'ler geçmiş olabilir. Bunlar aynı ağızlık kullanılmazsa bile haznedeki su değiştirilmeden özellikle immunsupresif kişilerin nargileyi kullanması ile bu kişilerde infeksiyona yol açabilir.

Mycobacterium suşlarının yayılımını önlemek için her kullanımdan önce nargilenin içi deterjan ile yıkanmalı, suyu yenilenmeli ve ağızlığı değiştirilmelidir. İnfeksiyon hastalıkları dışında ağız ve akciğer kanserine de yol açabileceği için nargile kullanımı yasaklanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Akl EA, Gunukula SK, Aleem S, Obeid R, Jaoude PA. et al.** The prevalence of waterpipe tobacco smoking among the general and specific populations: a systematic review. *BMC Public Health*.**2011**, s. 11:244.
2. **Albay A.** *Klinik Mikrobiyoloji*. In: *Mycobacterium: Genel Özellikleri, Laboratuvar Tanısı ve Boyama İşlemleri*. **Murray, Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tantüksel M. (eds)**. 9. Baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara, **2009**, s. 544-545.
3. **Albayrak N, Şimşek H, Sezen F, Arslantürk A, Tarhan G ve ark.** Türkiye’de 2009-2010 yıllarında ulusal tüberküloz referans laboratuvarında izole edilen TDM suşlarının dağılımını değerlendirme. *Mikrobiyol Bul*.**2012**, s. 46(4):560-7.
4. **Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G.** *Mycobacteria. Koneman’s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Lippincott. **2006**, s. 1064-1124.
5. **Alvur MT, Çınar N, Akduran F, Dede C.** Fallacies about water pipe use in Turkish university students-what might be the consequences? *Asian Pac J Cancer Prev*. **2014**, s. 15, 1977-80.
6. American Lung Association. Tobacco Policy Trend Alert: An Emerging Deadly Trend: Waterpipe Tobacco Use. February, **2007**.
7. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. Suppl*. **1997**, s.156:S1-S25.
8. **Amrock, SM, Gordon T, Zelikoff JT, Weitzman M.** Hookah use among adolescents in the United States: Results of a national survey. *Nicotine Tob. Res*. **2014**, s. 16, 231–237.
9. An Emerging Deadly Trend: Waterpipe Tobacco Use. *American Lung Association*. Washington, **2011**.
10. Annual Health Report. National Tuberculosis Control Programme. *Ministry of Health*. Yemen, **2004**.
11. **Babacan F, Över U.** *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. In: Mikobakterilerin genel özellikleri ve *Mycobacterium tuberculosis* kompleks. **Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds)**. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2008**, s.1675-1677; 1683-1689.
12. **Barnett et al.** Waterpipe Tobacco Smoking Among Middle and High School Students. *Am J Public Health*, **2009**.
13. **Centers for Disease Control and Prevention.** Estimates of Current Tobacco Use Among Youth. Information and Prevention Source. **2015**.
14. **Chien JY, Lai CC, Sheng WH, Yu CJ, Hsueh PR.** Pulmonary Infection and Colonization with Nontuberculous Mycobacteria, Taiwan, 2000–2012. *Emerging Infectious Diseases*. **2014**, s. 1382-1385.
15. **Corbett E. L, Hay M, Churchyard G. J. et al.** *Mycobacterium kansasii* and *M. scrofulaceum* isolates from HIV-negative South African gold miners: incidence, clinical significance and radiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. **1999**, s. 501–507.
16. **Corbett EL, Churchyard GJ, Claytonet T. et al.** Riskfactors for pulmonary mycobacterial disease in south african gold miners: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. **1999**, s. 94–99.
17. **Gillespie TG, Hogg L, Budge E, Duncan A, Coia JE.** *Mycobacterium chelonae* isolated from rinse water within an endoscope washer-disinfectant. *Hosp. Infect*. **2000**, s. 45: 332-334.
18. **Ginsberg AM.** A proposed national strategy for tuberculosis vaccine development. *Clin Infect Dis*. **2000**, s. 233.
19. **Gopinath K, Singh S.** Non-tuberculous mycobacteria in TB-endemic countries: are we neglecting the danger? *PLoS Negl Trop Dis*. **2010**, s. 1-4.
20. **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, et al.** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. **2007**, s. 175:367–416.
21. **Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omais B et al.** Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*, **2005**, s. 55-61.
22. **Haas DW.** *Principles and Practice of Infectious Diseases*. In: *Mycobacterial Diseases*. **Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds)**. Churchill Livingstone, Philadelphia, **2000**, s. 2576.
23. **Haddad L, El-Shahawy O, Ghadban R, Barnett TE, Johnson E.** Waterpipe Smoking and Regulation in the United States: A Comprehensive Review of the Literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. **2015**, s. 12, 6115-6135.
24. **Halsema van CL, Violet N, Chihota, Nicolaas C. et al.** Clinical Relevance of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Sputum in a Gold Mining Workforce in South Africa: An Observational, Clinical Study. *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, **2015**.

25. **Harrabi I, Maaloul JM, Gaha R, et al.** Comparison of cigarette and waterpipe smoking among pupils in the urban area of Sousse, *Tunisia*. *Tunis Med.* **2010**, s. 88, 470-3.
26. Harvard Mental Health Letter. The hazards of hookah: Why water pipe smoking raises concerns about addiction and other health problems. Harvard Health Publications, **2008**, s. 24(9).
27. **Hasegawa N, Miura T, Ishii K. et al.** New simple and rapid test for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex: a multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology.* **2002**, s. 908–912.
28. **Hassoy H, Ergin I, Davas A, Durusoy R, Karababa AO.** Determining the factors effecting the cigarette, narghile and hand-rolled tobacco smoking among medical technology vocational training school students and evaluation of their opinions about starting and continuing with their habits of smoking. *Respiration J*, **2011**, s. 91-9.
29. **Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T et al.** Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* **2012**, s. 185:575–583.
30. **Hosker HSR, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chan SL.** The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. *Respir Med.* **1995**, s. 89:3–8.
31. **Ingen Van J, Boeree M. J, Dekhuijzen P. N. R, and Van Soolingen D.** Environmental sources of rapid growing nontuberculous mycobacteria causing disease in humans. *Clinical Microbiology and Infection.* **2009**, s. 888–893.
32. **Ingen Van J, Kuijper J.** Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol.* **2014**, s. 1095-1110.
33. **Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S. et al.** Predictors of 5-year mortality in pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2012**, s. 16: 408–414.
34. **Jackson D, Aveyard P.** Waterpipe smoking in students: prevalence, risk factors, symptoms of addiction, and smoke intake. Evidence from one British university. *BMC Public Health.* **2008**, s. 8, 174.
35. **Jawaid A, Zafar AM, Rehman TU, et al.** Knowledge, attitudes and practice of university students regarding waterpipe smoking in Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2008**, s.1077-84.
36. **Jensen PD, Cortes R, Engholm G, Kremers S, Gislum M.** Waterpipe use predicts progression to regular cigarette smoking among danish youth. *Subst Use Misuse.* **2010**, s. 45(7–8):1245–1261.
37. **Jing H, Wang H, Wang Y, Deng Y, Li X, et al.** Prevalence of nontuberculous mycobacteria infection, China, 2004–2009. *Emerg Infect Dis.* **2012**, s. 18: 527–528.
38. **Jones-Lopez EC, Ellner JJ.** *Tropical infectious diseases: principles pathogens and practice.* In: Tuberculosis and atypical mycobacterial infections. **Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. (eds).** Elsevier, New York, **2011**.
39. **Kallenius H G, Koivula T, Ghebremichael S, et al.** Evolution and clonal traits of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Guinea-Bissau. *J Clin Microbiol.* **1999**, s.37: 3872.
40. **Kıyan M.** *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.* In: *Mycobacteriaceae.* **Ustaçelebi Ş. (ed).** Güneş Kitabevi; Ankara, **1999**, s. 419-436.
41. **Kiter G, Ucan ES, Ceylan E, Kilinc O.** Water-pipe smoking and pulmonary functions. *Respir Med.* **2000**, s. 94:891-4.
42. **Liu ZH, Luo CM, Cai XS.** Analysis on the current situation of Mycobacteria other than tuberculosis during 1994–2003 in the old city area of Guangzhou. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* **2005**, s. 26(6): 424–427.
43. **Marras TK, Daley C.** Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* **2002**, s. 23: 553–567.
44. **Maurya AK, Nag VL, Kushwaha RAS, Kumar M, Singh AK. et al.** Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria among Extrapulmonary Tuberculosis Cases in Tertiary Care Centers in Northern India. *BioMed Research International.* **2015**, s. 1-5.
45. **Maziak W, Eissenberg T, Rastam S. et al.** Beliefs and attitudes related to narghile (waterpipe) smoking among university students in Syria. *Ann Epidemiol.* **2004**, s. 646-54.
46. **Maziak W, Ward, KD, Afifi Soweid RA, Eissenberg T.** Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tobacco Control.* **2004**, s.13:327-333.
47. **Menzies D. and Nahid P.** Pulmonary, Sleep, and Critical Care Updates Update in Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Disease 2012. *Am J Respir Crit Care Med.* **2013**, s. 923-927.
48. **Minaker LM, Shuh A, Burkhalter RJ, Manske SR.** Hookah use prevalence, predictors, and perceptions among Canadian youth: findings from the 2012/2013 Youth Smoking Survey. *Cancer Causes Control.* **2015**, s. 26:831–838.

49. **Munckhof WJ, Konstantinos A, Wamsley M, Mortlock M, Gilpin C.** A cluster of tuberculosis associated with use of a marijuana water pipe. *Int J Tuberc Lung Dis.* **2003**, s. 7(9):860–865.
50. **Özcebe H, Guciz B, İnal E, Haznedaroğlu D, Bertan M.** Smoking water pipe habits of university students and related sociodemographic characteristics. *TAF Prev Med Bull.* **2014**, s. 13, 19-28.
51. **Palamar JJ, Zhou S, Scott Sherman, and Weitzman M.** Hookah Use Among US High School Seniors Departments of aPopulation Health, and Pediatrics and Environmental Medicine, *New York University Langone Medical Center*, New York, **2014**, volume 134, number 2.
52. **Primack BA, Sidani J, Agarwal AA, et al.** Prevalence of and associations with waterpipe tobacco smoking among US university students. *Ann Behavioral Med*, **2008**, s. 81-6.
53. **Quenqua, D.** Putting a crimp in the hookah. *New York Times*, May **2011**.
54. **Rahman S, Chang L, Hadgu S, Salinas-Miranda A.A, Corvin J.** Prevalence, Knowledge, and Practices of Hookah Smoking Among University Students, Florida, 2012. *Preventing Chronic Disease Public Health Research, Practice and Polic.* **2014**, volume 11 E214.
55. **Ratanasuwana W, Techasathit W, Chuenarom V, Suwanagool S, Anekthananont T. et al.** Infection due to nontuberculous *Mycobacterium* other than MAC in AIDS patients at Siriraj Hospital during 1998–2000: saprophyte vs pathogen. *J Med Assoc Thai.* **2002**, s. 85:886–93.
56. **Salloum RG, Goma F, Chelwa G, Cheng, X, Zulu R. et al.** Cigarette price and other factors associated with brand choice and brand loyalty in Zambia: Findings from the ITC Zambia Survey. *Tob. Control.* **2015**, s. 24:iii33-iii40.
57. **Schoch OD, Pfyifer GE, Buhl D. ve Paky A.** False-positive *Mycobacterium tuberculosis* culture revealed by restriction fragment length polymorphism analysis infection. **2003**, s. 31:189-191
58. **Shao Y, Chen C, Song H, Li G, Liu Q et al.** The Epidemiology and Geographic Distribution of Nontuberculous Mycobacteria Clinical Isolates from Sputum Samples in the Eastern Region of China. *PLoS Negl Trop Dis.* **2015**, s. e0003623.
59. **Shen G, Xue Z, Shen X, Sun B, Gui X, et al.** The study recurrent tuberculosis and exogenous reinfection, Shanghai, China. *Emerg Infect Dis.* **2006**, s. 12:1776–1778.
60. **Shih JY, Hsueh PR, Lee LN, Wang HC, Yang PC. et al.** Nontuberculous mycobacteria isolates: clinical significance and disease spectrum. *J Formos Med Assoc.* **1997**, s. 96:621–7.
61. **Shihadeh A, Saleh R.** Polycyclic aromatic hydrocarbons, carbon monoxide, “tar”, and nicotine in the mainstream smoke aerosol of the narghile water pipe. *Food Chem Toxicol.* **2005**, s. 43, 655-61.
62. **Shihadeh A.** Investigation of mainstream smoke aerosol of the narghile water-pipe. *Food Chem Toxicol.* **2003**, s. 41:143-52.
63. **Shu CC, Lee CH, Wang JY, Jerng JS, Yu CJ. et al.** Nontuberculous mycobacteria pulmonary infection in medical intensive care unit: the incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Intensive Care Med.* **2008**, s. 34:2194–201.
64. **Simons S, Ingen van J, Hsueh PR, Van Hung N, Dekhuijzen RPN. et al.** Nontuberculous Mycobacteriain Respiratory Tract Infections, Eastern Asia. *Emerg Infect Dis.* **2011**, s. 343-349.
65. **Singh AK, Maurya AK, Umrao J. et al.** “Role of genotype mycobacterium common mycobacteria/additional species assay for rapid differentiation between *Mycobacteriumtuberculosis* complex and different species of non-tuberculous mycobacteria,” *J Lab Physicians.* **2013**, s. 83–89.
66. **Smith-Smione S, Maziak W, Ward KD, Eissenberg T.** Waterpipe tobacco smoking: knowledge, attitudes, beliefs, and behavior in two US samples. *Nicotine Tob Res.* **2008**, 10, 393-8.
67. **Subaşı N, Bilir N, İlhan E, Avluk A, Bavlı G. ve ark.** Nargile İçenlerin Nargile İçme Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Türk Toraks Dergisi*, **2005**, s. 6 (2): 137-143.
68. Surgeon General’s Report. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. **2012**.
69. **Şahin S. ve Çınar N.** Perceptions of Turkish University Students about the Effects of Water Pipe Smoking on Health. *Asian Pac J Cancer Prev.* **2015**, s. 6 (1): 4615-21.
70. **Teo SK, Lo KL.** Nontuberculous mycobacterial disease of the lungs in Singapore. *Singapore Med J.* **1992**, s. 33:464–6.
71. **Tiruvilumala P, Reichman LB.** Tuberculosis. *Annual Review of Public Health*, **2002**, s. 23:403–426.
72. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, **2014**.
73. **Wang H, Edwards MA, Falkinham JO.** Pruden A. Molecular survey of occurrence of *Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and amoeba hosts in two chloraminated drinking water distribution systems. *Appl. Environ. Microbiol.* **2012**, s. 78, 6285–6294.

74. **Wang HX, Yue J, Han M, Yang JH, Gao RL. et al.** Nontuberculous mycobacteria: susceptibility pattern and prevalence rate in Shanghai from 2005 to 2008. *Chin Med J.* **2010**, s. 123:184–7.
75. **Wang X, Li H, Jiang G, Zhao L, Ma Y. et al.** Prevalence and Drug Resistance of Nontuberculous Mycobacteria, Northern China, 2008–2011. *Emerg Infect Dis.* **2014**, s. 1252-1253.
76. **Ward et al.** Characteristics of US water pipe users: A preliminary report. *Nicotine and Tobacco Research.* December, **2007**, s. 9(12):1339-1346.
77. **Weimin L, Guanglu J, Zhihui L, Huakan H, Liquan C. et al.** Non-tuberculous mycobacteria in China. *Scand J Infect Dis.* **2007**, s. 138-141.
78. **Whiley H, Keegan A, Fallowfield H, and Bentham R.** Detection of *Legionella*, *L. pneumophila* and Mycobacterium Avium Complex (MAC) along Potable Water Distribution Pipelines. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2014**, s. 11(7): 7393-7405.
79. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. *Advisory Note.* **2005**.
80. **Wolfram RM, Chehne F, Oguogho A, Sinzinger H.** Narghile (water-pipe) smoking influences platelet function and (1S)-eicosanoids. *Life Sci,* **2003**, s. 74: 47-53.
81. **Wu J, Zhang Y, Li J, Lin S, Wang L. et al.** Increase in Nontuberculous Mycobacteria Isolated in Shanghai, China: Results from a Population-Based Study. **2014.** PLOS ONE 9(10): e109736.
82. **Zheng C, Fanta CH.** Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infection in the immunocompetent host. **2013**, s. 307-315.

8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Antakya'da doğdu. 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2012 yılında mezun oldu. Aynı yıl Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.