

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023; 16(3):406-419

doi:10.26559/mersinsbd.1198963

Bölgemizdeki tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonları: Buzdağının sadece görünen yüzü

 Leyla Ersoy¹,  Kevser Elçi²,  Taylan Bozok¹,  Eylem Sercan Özgür³,
 Ahmet Arslantürk⁴,  Gönül Aslan¹

¹Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Ü. Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁴SB Halk Sağlığı Genel Md., Mikrobiyoloji Referans Lab. ve Biyolojik Ürünler Daire Bşk., Ulusal Tüberküloz Referans Lab., Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İmmünsüpresif tedavi rejimleri, ortalama yaşam süresinin uzaması, AIDS gibi hastalıkların artması, tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) kaynaklı enfeksiyonların tedavisindeki zorluklar ve fırsatçı patojen olarak bilinen TDM'lerin sağlıklı kişilerde de etken olabilmesi TDM'yi tüm dünyada önemli bir enfeksiyon kaynağı haline getirmiştir. Bu çalışmada, 2015-2022 yılları arasında mikobakteriyoloji laboratuvarında klinik örneklerinden TDM izole edilen hastaların demografik özelliklerinin, enfeksiyon etkeni TDM türlerinin ve ilaç duyarlılık profillerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Mersin Ü. Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimi'nde tüberküloz (TB) şüphesi üzerine alınan örneklerin işlenmesi, kültürü, mikroskopisi ve kültürde üreyenlere *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK)-TDM ayrımı yapılmıştır. TDM üremesi saptanan hastalarda, ilgili klinisyenden görüş alınıp kontaminant/çevresel TDM olma olasılığı dışlanan izolatlar için TDM identifikasyonu ve ilaç duyarlılık testleri rehberlere uygun olarak yapılmıştır. **Bulgular:** Mikobakteriyoloji laboratuvarına gelen 25148 örneğin 1685 (%6.7)'inde mikobakteri üremesi tespit edilmiş ve izolatların 1487 (%88.2)'inde MTBK, 198 (%11.8)'inde TDM üremesi saptanmıştır. Bunlardan 56 hastaya ait 56 izolat hastalık etkeni olarak değerlendirmeye alınmıştır. İzolatların %92.5'i akciğer (AC) örneklerden izole edilmiştir, hastaların yaş ortalaması 60±15.2 ve %66'sı erkek'tir. Çalışmaya dahil edilen 56 izolatın 40'ına tür tanımlaması yapılmıştır. Klinik bilgilerine erişilebilen hastaların %51.3'ünde kanser, romatoid artrit nedeniyle tümör nekroz faktör-alfa tedavisi alma, böbrek yetmezliği, böbrek nakli gibi immünsüpresif durumlar, %51.2'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kistik fibrozis gibi AC hastalıkları, %58.9'unda sigara ve alkol kullanım öyküsü, %17.9'unda diyabet, %25.6'sında hipertansiyon gibi eşlik eden hastalık öyküsü, %25.6'sında D vitamini eksikliği, %23.1'inde hemoptizi öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Tanımlaması yapılan izolatlarda en sık tespit edilen beş tür, *M. intracellulare*, *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. abscessus* ve *M. simiae* olmuştur. Hızlı ve yavaş üreyen TDM'ler amikasin, klaritromisin, linezolid, moksifloksasine, hızlı üreyen TDM'ler sefoksitine %100 duyarlı bulunmuştur. **Sonuç:** Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarında klinik-laboratuvar iş birliği, hızlı ve doğru tanı yanında uygun tedavi rejiminin belirlenmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Çalışmamızda bölge TB laboratuvarı verileri analiz edilerek TDM enfeksiyonlarının epidemiyolojik, demografik özelliklerini, TDM türlerini ve ilaç duyarlılık profillerini belirleyerek hastaların tedavisinde klinisyene yol gösterecek ve literatüre katkı sağlayacak veriler elde edildiği inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz dışı mikobakteri, identifikasyon, epidemiyoloji, ilaç direnci, duyarlılık

Yazının geliş tarihi: 09.11.2022

Yazının kabul tarihi: 29.03.2023

Sorumlu yazar: Leyla Ersoy, Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Çiftlikköy Kampüsü Mersin, Türkiye. Tel:0533 6904221, E-posta: leylaersoy82@gmail.com

Non-tuberculous mycobacteria infections in our region: Only the tip of the iceberg

Abstract

Aim: Immunosuppressive treatment regimens, prolongation of life expectancy, increase in diseases such as AIDS, difficulties in the treatment of infections caused by non-tuberculous mycobacteria (NTM) and the fact that NTMs, known as opportunistic pathogens, can also be effective in healthy people have made NTM an important source of infection all over the world. This study aimed to evaluate the demographic characteristics of the patients retrospectively whose clinical specimens were isolated from NTM, the infectious agent NTM types and drug susceptibility profiles in the mycobacteriology laboratory between the years 2015-2022. **Method:** In the mycobacteriology unit of the Medical Microbiology laboratory of Mersin University Hospital, samples with suspected tuberculosis (TB) were processed, cultured, microscopy and Mycobacterium tuberculosis complex (MTBK)-NTM distinction was made. In patients with detected NTM growth, NTM identification and drug susceptibility tests were performed in accordance with the guidelines for the isolates, whose possibility of contaminant/environmental NTM was excluded after obtaining the opinion of the relevant clinician. **Results:** Mycobacteria growth was detected in 1685 (6.7%) of 25148 samples that were sent to the mycobacteriology laboratory, and MTBK growth was found in 1487 (88.2%) of the isolates, and TDM growth was found in 198 (11.8%) of the isolates. Of these, 56 isolates from 56 patients were evaluated as disease agents. 92.5% of the isolates were isolated from pulmonary samples, the mean age of the patients was 60±15.2 years, and 66% were male. Species identification was made for 40 of the 56 isolates included in the study. Of the patients whose clinical information could be accessed, 51.3% had cancer, tumour necrosis factor alpha therapy for rheumatoid arthritis, immunosuppressive conditions such as kidney failure, kidney transplantation, 51.2% had lung diseases such as COPD, asthma, hypertension cystic fibrosis, 58.9% had a history of smoking and alcohol use, 17.9% had diabetes, 25.6% had a history of concomitant diseases such as, 25.6% had vitamin D deficiency, and 23.1% had hemoptysis. The five most frequently detected species in the isolates identified were *M. intracellulare*, *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. abscessus* and *M. simiae*. Fast and slow growing NTMs were found 100% sensitive to amikacin, clarithromycin, linezolid, moxifloxacin, and fast growing NTMs were 100% sensitive to cefoxitin. **Conclusion:** Clinic-laboratory cooperation in NTM infections will make important contributions to rapid and accurate diagnosis as well as determining the appropriate treatment regimen. We believe that by analyzing the regional TB laboratory data in our study, we obtained data that will guide the clinician in the treatment of patients and contribute to the literature by determining the epidemiological and demographic characteristics, NTM species and drug susceptibility profiles of NTM infections.

Keywords: Non-tuberculosis mycobacteria, identification, epidemiology, drug resistance, susceptibility

Giriş

Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) türleri, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) ve *Mycobacterium leprae* dışında kalan mikobakterileri içermektedir.¹ Tüm genom dizilimi ve moleküler yöntemler ile günümüzde 250'den fazla TDM türü tanımlanmıştır² ve bunların yaklaşık %95'i insan ve hayvanlar için patojen olmayan, su, toprak, içme suyu kaynaklarında bol miktarda bulunan saprofit türlerdir.³ Yapılan bir meta-analize göre klinik örneklerden 60'a yakın TDM türünün tekrarlayan izolasyonu tespit edilmiş ve bu türlerden en

sık *M. avium* kompleks (MAK), *M. kansasii* ve *M. abscessus* kompleks'in insanda hastalık etkeni olduğu bildirilmiştir.^{2, 3} TDM'ler akciğer (AC) enfeksiyonu başta olmak üzere lenfadenopatiden (genellikle servikal lenf düğümleri) aseptik menenjitte kadar çok çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır.⁴

Son yirmi yılda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde TDM kaynaklı enfeksiyon prevalansında ve insidansında önemli artışlar kaydedilmiştir.³ Demografik değişiklikler, görüntüleme tekniklerine ve tür tanımlamaya yönelik ilerlemeler önceden tanımlanamayan TDM

enfeksiyonlarının tanımlanmasına olanak sağlarken küresel olarak tüberküloz (TB)'un kontrolünde sağlanan ilerleme neticesinde TB vaka sayısı azalmıştır, tüm bunlar TDM enfeksiyonlarının dünya çapında önemli ölçüde artmasına yol açmıştır.² Tüberküloz dışı mikobakteriler ile enfekte konağın immün durumu, çoklu ilaç tedavi rejimleri ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, birinci seçenek anti-TB ilaçlara ve geleneksel antibiyotiklere direnç gelişmesine neden olmakta ve TDM enfeksiyonlarının tedavisinde kısıtlılıklar ortaya çıkmaktadır.⁴

5

Tüberküloz ile savaşta verilen küresel mücadeleye karşın TDM enfeksiyonlarında aynı durum söz konusu değildir. Öyle ki birçok ülkede TDM enfeksiyonlarının bildirim zorunluluğu bulunmamaktadır.⁶ Epidemiyolojik verilerin sağlanması bakımından, hasta duyarlılığı, hakim türler ve ilaç direnç profilleri hakkında kapsamlı verilere dünyada ve ülkemizde ihtiyaç vardır.² Bu sayede coğrafi konuma, ırk, cinsiyet ve birtakım faktörlere göre değişkenlik gösterebilen TDM türleri tespit edilebilir ve bu bölgelerde tür tanımlamasının yapılamadığı durumlarda ampirik tedavi seçenekleri belirlenebilir.⁷

Bu çalışmada, Ocak 2015-Haziran 2022 yılları arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimi'nde klinik örneklerden TDM izole edilen hastaların demografik özelliklerinin, enfekte olunan TDM türlerinin ve ilaç direnç profillerinin retrospektif olarak analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi (Karar no: 2022/392 ve Tarih: 08/06/2022).

Örnek seçimi

Çalışmaya, Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikobakteriyoloji Birimi'ne TB şüphesi ile gönderilen, kültüründeki üreme sonucu

MTBK-TDM ayrımı yapılarak TDM olduğu tespit edilen ve kontaminant/çevresel TDM olma olasılığını dışlamak adına birden fazla kültüründe aynı etkenin üretildiği veya klinik olarak etken olabileceği düşünülen izolatlar dahil edilmiştir. Her hastanın ilk üreyen örneği değerlendirmeye alınmıştır. Örneklerin işlenmesi, kültürü, mikroskopisi ve MTBK-TDM ayrımı Mersin Üniversitesi'nde, TDM identifikasyonu ve ilaç duyarlılık testleri ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarları (UTRL)'nda gerçekleştirilmiştir.

Örneklerin işlenmesi

Tüberküloz şüphesiyle laboratuvara gönderilen klinik örnekler (AC örnekleri [balgam, bronkoalveoler lavaj-BAL, açlık mide sıvısı] AC dışı örneklerin [idrara, BOS, apse, doku, steril vücut sıvıları, dışkı, kemik iliği]) TDC-Tüberküloz Dekontaminasyon ve Konsantrasyon kiti (RTA laboratuvarı, Türkiye) ile homojenizasyon-dekontaminasyon-konsantrasyon işlemi yapılmış, katı ortam olarak Löwenstein Jensen (LJ) besiyerine ve sıvı ortam olarak da tam otomatize sistemde çalışılan VersaTREK™ Myco (Thermo Scientific, ABD) besiyerine ekimi yapılmıştır. LJ besiyeri %5 CO₂ içeren 37°C etüvde inkübasyona bırakılmış, sıvı kültür ise cihaza yerleştirilmiştir. Cihazın pozitif sinyal verdiği veya katı besiyerinde üreme tespit edilen örneklerden preparat hazırlanarak Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemiyle boyanmış ve mikroskopik incelemede aside dirençli bakteri (ARB) varlığı araştırılmıştır.⁸

MTBK-TDM ayrımı

Mikroskopik inceleme ile saf olarak ARB ürettiği tespit edilen izolatların MTBK-TDM ayrımı immünokromatografik test (BD MGIT™ TBC Identification Test, Becton Dickinson and Company, ABD) ile yapılmıştır. Bu yöntem ile MPT64 antijeni açısından pozitif olan örnekler MTBK, negatif olan örnekler TDM olarak değerlendirilmiştir. TDM üremesi saptanan izolatlar tür tanımı ve ilaç duyarlılık çalışılması için UTRL'ye uygun koşullarda transfer edilmiştir.⁸ UTRL'ye ulaşan izolatlara MTBK-TDM ayrımının doğrulanması için immünokromatografik

test tekrarlanmış ve TDM olduğu doğrulanan izolatlardan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

DNA izolasyonu, amplifikasyon ve ters hibridizasyon

Tür tanımlaması için GenoType Mycobacterium CM/AS test kiti (Ver1) (Hain Lifescience, Almanya) kullanılmıştır. Öncelikle DNA izolasyonu (Hain Lifescience, Almanya) yapılmış ve ardından biotinle işaretlenmiş primerler kullanılarak multipleks PCR gerçekleştirilmiştir. Elde edilen amplikonlardan, DNA strip/ters hibridizasyon teknolojisine dayanan GenoType Mycobacterium CM/AS test kiti (Ver1) (Hain Lifescience, Almanya) kullanılarak TDM tanımlaması yapılmıştır.

İlaç duyarlılık testi (İDT)

Tür düzeyinde tanımlaması yapılan TDM'lerin İDT'si, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından altın standart yöntem olarak önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. İzolatların yavaş ve hızlı üreme özelliklerine göre Sensititre RAPMYCO (TREK Diagnostic Systems, UK) veya Sensititre SLOMYCO panel testi kullanılarak İDT'si gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar CLSI rehberindeki sınır değerlere göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak yorumlanmıştır. Testlerin kontrolü için standart suş olarak H37Rv ATCC 27294 kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayı (n), yüzde (%) ve ortalama değerler hesaplanmıştır. Gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS versiyon 20.0 paket programı (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

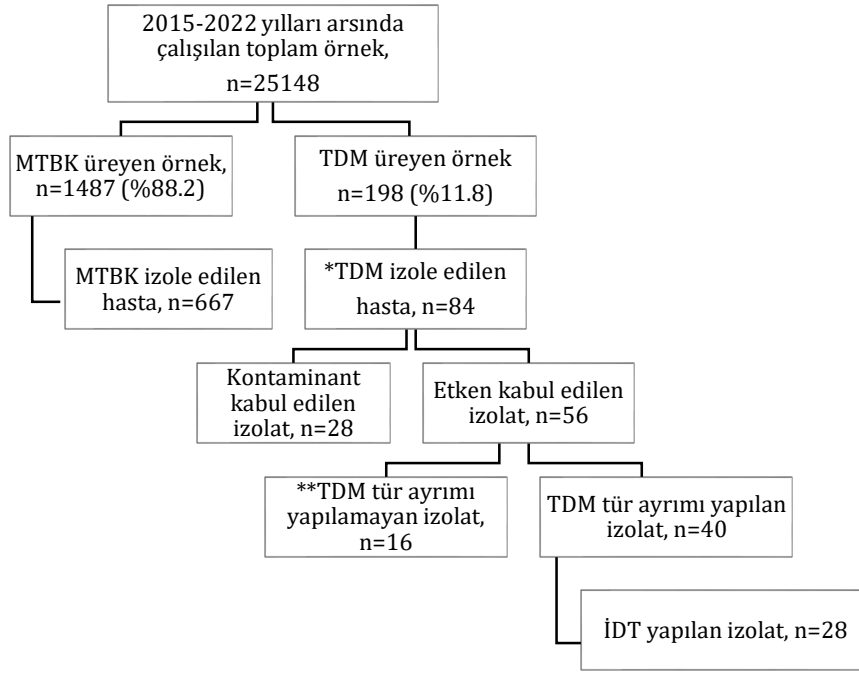
Bulgular

Çalışmanın yapıldığı Ocak 2015-Haziran 2022 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen 25148 örneğin 1.685 (%6.7)'inde mikobakteri üremesi tespit edilmiş; üreme tespit edilen bu izolatların %88.2 (1487/1685)'inde MTBK, %11.8 (198/1685)'inde TDM üremesi görülmüştür. TDM üremesi tespit edilen hastaların ilk izolatları (n=56) çalışmaya dahil edilmiş, bunlardan 40 izolata tür tanımlaması yapılmış ve 28 izolata İDT uygulanmıştır (Şekil 1). Hastaların 19'u kadın (%34), 37'si erkek (%66) olup yaş ortalamaları 60 ± 15.2 'dir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Çalışılan örneklerin yıllara göre dağılımı, tüm örneklerdeki MTBK ve TDM tespit oranları, MTBK-TDM izole edilen örneklerdeki TDM oranlarının yıllar içerisindeki değişimi Tablo 2'de verilmiştir.

Laboratuvarda 2017 yılında çalışılan örneklerde (n=5156) bir önceki yıl çalışılan örnek sayısına göre artış olmasına rağmen; MTBK tespit oranında anlamlı düşüş ($p < 0.0005$), üreyen tüm mikobakteriler içinde TDM tespit oranında anlamlı bir artış ($p < 0.005$) görülmüştür. 2020 yılı (COVID-19 pandemisinin başladığı yıl) öncesine göre MTBK üreme oranlarında ($p = 0.011$), TDM üreme oranlarında ($p = 0.02$) ve üreyen tüm mikobakteriler içindeki TDM oranlarında ($p = 0.049$) anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

İzolatlardan 16'sı *Mycobacterium spp.* olarak raporlanmıştır. Tür tanımlaması yapılan 40 izolatın 37 (%92.5)'si AC örneklerinden (balgam, BAL), üç (%7.5) tanesi AC dışı örneklerden (idrар, abse, doku) elde edilmiştir. *M. intracellulare* %25 (n=10, balgam), *M. szulgai* %12.5 (n=5, balgam), *M. kansasii* %12.5 (n=5, balgam), *M. abscessus* %10 (n=4, balgam), *M. simiae* %10 [n=4 balgam (3), abse (1)], *M. fortuitum* %10 [n=4, balgam (3), idrар (1)], *M. chelonae* %5 (n=2, balgam), *M. gordonae* %5 [n=2, doku (1), BAL (1)], *M. lentiflavum*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum* ve *M. vaccae*'nin her biri %2.5 (n=1, balgam) oranında tespit edilmiştir.



Şekil 1. Mikobakteri üreyen hastalara ait örnek ve izolatların akış diyagramı.

*Her hastanın ilk üreyen izolatı çalışmaya dahil edildi, ***Mycobacterium* spp. olarak değerlendirildi. İDT; İlaç duyarlılık testi

Tablo 1. TDM hastalarına ait demografik veriler ve tıbbi geçmişi

	n=56 (%)
Yaş ortalaması	60±15.2
Yaş aralığı	
<18	1 (1.7)
18-25	1 (1.7)
26-45	7 (12.5)
46-55	10 (17.8)
56-65	18 (32.1)
>65	19 (33.9)
Cinsiyet	
Kadın	19 (%34.0)
Erkek	37 (%66.0)
Komorbiditeler	n=39* (%)
AC hastalıkları	20 (51.2)
**İmmünesüpresif durum	20 (51,3)
Diyabetes mellitus	7 (17.9)
D vitamini eksikliği	10 (25.6)
Hipertansiyon	10 (25.6)
Geçirilmiş TB öyküsü	6 (15.4)
Bir veya birden fazla kronik hastalık varlığı	33 (84.6)
Hemoptizi	9 (23.1)
Sigara/alkol kullanımı	23 (58.9)
Biyokimyasal parametreler	n (ort.)
D vitamini seviyesi (µg/L)	10 (14.4)
LDL kolesterol seviyesi (mg/dL)	12 (108.5)

*Verem savaş dispanser hastalarına ait demografik bilgiler bulunmadığından 39 hasta verisi üzerinden analizler yapılmıştır.

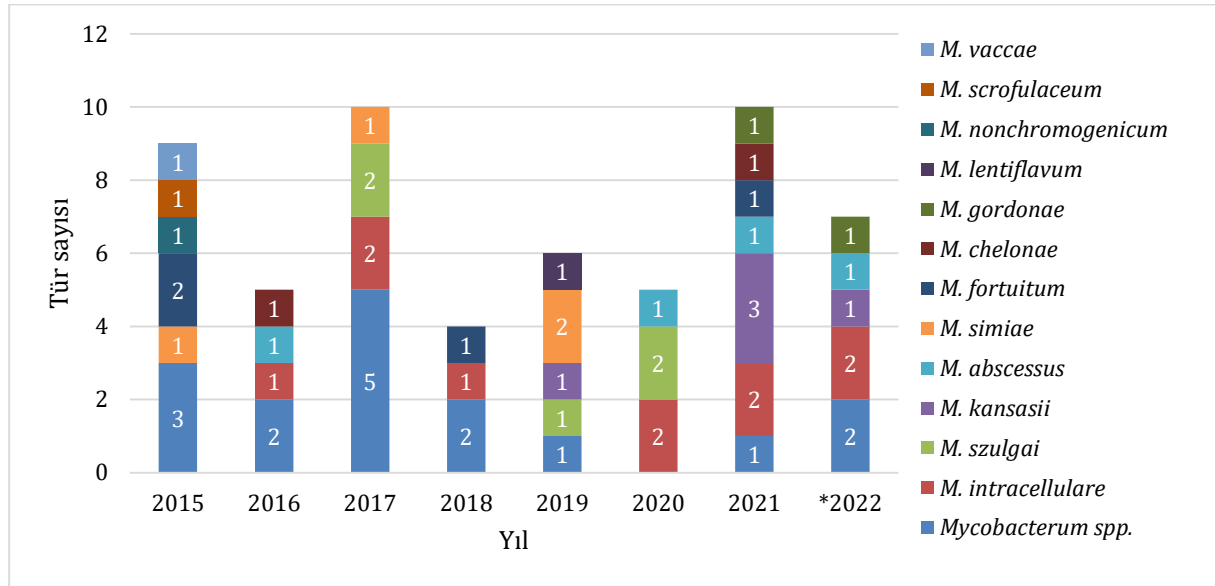
**Alzheimer, romatoid artrit, tümör nekroz faktör-alfa kullanımı, böbrek yetmezliği, böbrek nakli, kanser. Ort. :Ortalama Değer

Tablo 2. Yıllara göre MTBK, TDM oranları

Yıl	Çalışılan örnekler (n)	Mikobakteri üremesi olan örnekler (n/%)	MTBK tespit edilen örnekler (n/%)	TDM tespit edilen örnekler (n/%)	Mikobakteri üreyen örneklerdeki TDM oranı (%)
2015	2193	168 (7.7)	150 (6.8)	18 (0.8)	10.7
2016	3313	257 (7.8)	243 (7.3)	14 (0.4)	5.5
2017	5156	284 (6.1)	227 (4.4)	57 (1.1)	20.1
2018	4835	312 (6.5)	282 (5.8)	30 (0.6)	9.6
2019	4093	233 (5.7)	216 (5.3)	17 (0.4)	7.3
2020	2234	145 (6.5)	129 (5.8)	16 (0.7)	11.0
2021	2094	177 (8.5)	151 (7.2)	26 (1.2)	14.7
2022*	1230	109 (8.7)	89 (7.2)	20 (1.6)	18.3
Toplam	25148	1685 (6.7)	1487 (5.9)	198 (0.8)	11.8

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında tür dağılımında da farklılıklar görülmüştür. 2016-2017 yıllarındaki TDM üreme oranındaki artışa *M. intracellulare*, *M. szulgai* ve *M. simiae* üremesi eşlik ederken, 2017 yılında *M. abscessus* ve *M. chelonae* üremesi görülmemiştir. Pandemi öncesi dönemde *M. simiae* (önce %17.4; sonra üreme

olmamıştır) ve *M. fortuitum* (önce %13; sonra %4.8) baskın iken pandemi sonrası dönemde *M. kansasii* (önce %4.3; sonra %19), *M. abscessus* (önce %4.3; sonra %14.3) ve *M. intracellulare* (önce %17.4; sonra %28.6) hakim tür olarak tespit edilmiştir (Grafik 1).

**Grafik 1.** TDM türlerinin yıllara göre dağılımı. (*: İlk altı ay verisidir).

Klinik bilgilerine erişebildiğimiz 39 hastanın 20'sinde immünsüpresif durum (malignensi) mevcuttu, hastaların yaş ortalaması 60.5±12.6 bulundu. Bu hastalara ait örneklerin 18'i AC örneği idi ve tür dağılımı oldukça çeşitliydi; Tür tanımlaması yapılan izolat (n=14)'ların üçer tanesinde *M. intracellulare* ve *M. fortuitum*, birer örnekte *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. lentiflavum*, *M.*

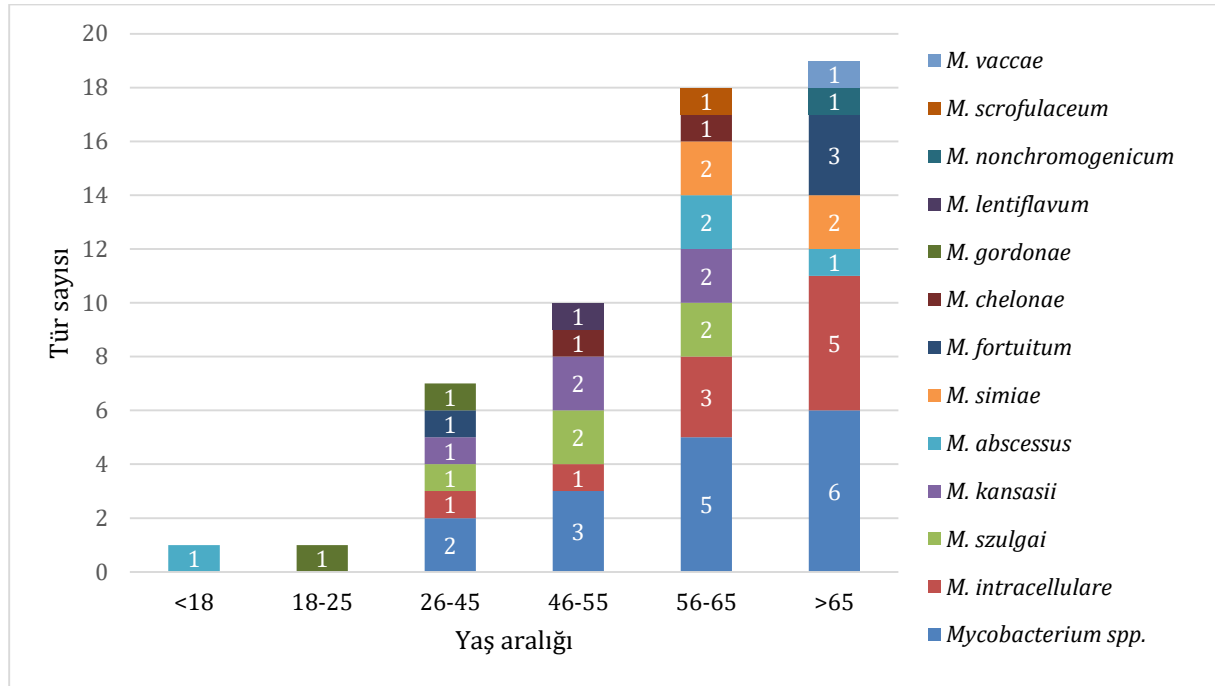
szulgai, *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. nonchromogenicum*, *M. simiae* üremesi saptandı. Hastaların 10'unda yavaş üreyen TDM izole edilmiştir, ikisi AC kanseri (AC CA) biri prostat CA tanılı hastalarda *M. intracellulare* (n=3), AC CA tanılı üç hastada sırasıyla *M. szulgai*, *M. scrofulaceum* ve *M. kansasii*, larenks CA'lı iki hastada sırasıyla *M. lentiflavum* ve *M. simiae*, bir Alzheimer

hastasında *M. nonchromogenicum*, geçirilmiş TB öyküsü olan ve akut myeloid lösemili bir hastada *M. gordanae* tespit edilmiştir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kistik fibrozis (KF) gibi AC kusurlarına sahip hasta (n=15)'lerin yedi tanesinde hızlı üreyen *M. fortuitum* (n=3), *M. chelonae* (n=1) ve *M. abscessus* (n=3, hastalardan bir tanesi 12 yaşında KF ön tanılı) tespit edilmiştir. KOAH ve AC CA tanıları olan hastalarda ise yavaş üreyen mikobakterilerden *M. intracellulare* (n=5), *M.*

szulgai (n=1) *M. kansasii* (n=1) ve *M. simiae* (n=1) izole edilmiştir.

Çalışma grubumuzda TDM'li hastaların %83.9'unun 45 yaş üzerinde olduğu (Tablo 1) ayrıca ilerleyen yaş ile beraber TDM izolasyonu ve tür çeşitliliğinin arttığı tespit edilmiştir. En fazla tür çeşitliliğinin [*M. intracellulare* (n=3), *M. szulgai* (n=2), *M. kansasii* (n=2), *M. abscessus* (n=2), *M. smiae* (n=2), *M. chelonae* (n=1), *M. scrofulaceum* (n=1), *Mycobacterium spp.* (n=5)] 56-65 yaş aralığında olduğu saptanmıştır (Grafik 2).



Grafik 2. TDM türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.

İlaç duyarlılık testi yapılan 28 izolat kendi içlerinde hızlı ve yavaş üreyen mikobakteriler olarak değerlendirilmiştir. Amikasin (AMK), klaritromisin (CLR), linezolid (LNZ), moksifloksasin (MXF)'e hızlı ve yavaş üreyen TDM'ler %100 duyarlı, hızlı üreyenler siprofloksasin (CIP) ve trimetoprim-sülfametoksazol (SXT)'e %66.6 duyarlı, yavaş üreyenler CIP'e %95.5, SXT'ye %63.6 dirençli bulunmuştur. Hızlı üreyen TDM'ler tobramisin (TOB)'e %100, doksisisiklin (DOX) ve imipenem (IMP)'e %66.6 dirençli, sefoksitin (FOX)'e %100 duyarlı bulunmuştur. Yavaş üreyen TDM'ler rifampin (RIF)'e %81.8, etambutol (EMB)'e %86.4 dirençli, rifabutin (RIB)'e %95.2 duyarlı bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. İlaç duyarlılık testi çalışılan TDM'lerin duyarlılık ve direnç profilleri

TDM türleri (n=izolat sayısı)	AMK	CLR	LNZ	MXF	CIP	SXT	DOX	IMP	TOB	FOX	RIF	RIB	INH	EMB
	S/R	S/I/R	S/R	S/R	S/I/R	S/R	S/I/R	S/I/R	S/R	S/I/R	S/R	S/R	S/R	S/I/R
<i>Hızlı üreyen TDM</i>														
<i>M. abscessus (n=4)</i>	4/0	4/0/0	4/0	4/0	2/1/2	1/3	0/1/3	0/2/2	0/4	0/4/0				
<i>M. fortuitum (n=1)</i>	1/0	1/0/0	1/0	1/0	0/1/0	0/1	0/0/1	0/0/1	-	1/0/0				
<i>M. chelonae (n=1)</i>	1/0	0/1/0	1/0	1/0	1/0/0	1/0	0/1/0	0/0/1	0/1	1/0/0				
<i>Yavaş üreyen TDM</i>														
<i>M. intracelulara (n=8)</i>	8/0	8/0/0	8/0	8/0	0/0/8	4/4					0/8	8/0		1/0/7
<i>M. szulgai (n=4)</i>	4/0	4/0/0	4/0	4/0	0/0/4	2/2					3/1	4/0		0/0/4
<i>M. kansasii (n=5)</i>	5/0	5/0/0	5/0	5/0	0/0/5	0/5					0/5	5/0	1**/0	0/0/5
<i>M. simiae (n=2)</i>	2/0	2/0/0	2/0	2/0	0/1/1	1/1					1/1	0/1*		1/0/1
<i>M. goodii (n=2)</i>	2/0	2/0/0	2/0	2/0	0/0/2	0/2					0/2	2/0		0/0/2
<i>Mycobacterium spp. (n=1)</i>	1/0	1/0/0	1/0	1/0	0/0/1	1/0					0/1	1/0		0/1/0
<i>Toplam (n=28)</i>	28	28	28	28	28	28	6	6	5	6	22	21	1	22

AMK; Amikasin, CLR; Klaritromisin, LNZ; Linezolid, MXF; Moksifloksasin, CIP; Sipropfloksasin, SXT; Trimetoprim-Sülfakmetoksazol, RIB; Rifabutin, RIF; Rifampin, EMB; Etambutol, INH; İzonyazid, DOX; Doksisisiklin, FOX; Sefoksitin, IMP; İmipenem, TOB; Tobramisin. S; Duyarlı, R; Dirençli, I; Orta Duyarlı; *Sonuç uyumsuz; **, İDT uygulanmadı.

Tartışma

Son yıllarda TDM kaynaklı enfeksiyonlar, risk faktörlerine sahip bireylerin yanı sıra sağlıklı kişilerde de artış göstermekte ve ilaç dirençli suşlar nedeniyle mortal seyirli olabilen bu enfeksiyonlar bir halk sağlığı problemine dönüşmektedir.^{2, 9} Gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkelere göre TDM enfeksiyon oranının daha yüksek olması, ortalama yaşam süresinin uzamasına bağlı yaşlı nüfusun artması, bağışıklık sistemini baskılayan tedavi rejimleri, HIV/AIDS gibi hastalıkların artması, enfeksiyon etkenlerinin tanısındaki moleküler yöntemlerde gelişmeler ve aslında uzun yıllar fırsatçı patojen olarak bilinen TDM'lerin bulunduğu habitatlarındaki çevresel değişimler ile açıklanabilmektedir.^{6, 10, 11} Fakat kültürde TDM üremesi her zaman enfeksiyonu işaret etmeyebilir, geçici kolonizasyon veya kontaminasyon olma ihtimali mevcuttur. Klinisyen, radyolog ve mikrobiyolog işbirliği ile etken, kolonizasyon, kontaminasyon ayrımı daha kolay yapılabilir.¹²

TDM insidansının farklı ülkelerde yıllar içerisinde yaklaşık 2-3 kat artış gösterdiği raporlanmıştır (%5.3-38 oranlarından %14.8-72.4 oranlarına).^{6, 9, 13} TB için endemik olan Kenya ve Nijerya gibi ülkelerde ise TDM oranları oldukça düşük bulunmuştur (sırayla %4.2 ve %15.4).^{10, 11} Ülkemizde, TDM üreme oranı %1.1-2.53 olarak saptanmıştır.^{14, 15} Çalışmamızda da TDM üreme oranı ortalama %0.8'dir. TDM enfeksiyonunun kadın ve erkek hastalarda görülme sıklığı coğrafik bölge ve etnik köken gibi faktörlere göre değişkenlik göstermektedir¹³, hasta grubumuzun %66'sı erkek olup tüm hastaların yaş ortalaması yaklaşık olarak 60 bulunmuştur. Hasta grubumuzda yaş homojen dağılım göstermemekle beraber yaş ilerledikçe TDM enfeksiyon oranının ve tespit edilen tür çeşitliliğinin arttığı gözlemlenmiştir (Grafik 2). Literatürde benzer sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur, özellikle 60 yaş ve üstü bireylerde, 60 yaş altındaki bireylere göre prevalansta anlamlı artış tespit edilmiştir.^{16, 17} Nüfus yaşlanmasının, MTBK sıklığında azalma ile beraber TDM yükünün artmasına sebebiyet vermesi olasıdır. TB

laboratuvarlarının bu olguya çok dikkat etmesi ve test sonuçlarını sürekli izlemesi, bu değişime uyum sağlayabilmesi için gereklidir.¹³

TDM'nin yüksek oranda AC enfeksiyonuna neden olduğu bilinmektedir¹⁸, Umbato ve arkadaşlarının çalışmasında TDM izole edilen klinik örneklerin %79,4'ünün AC (balgam, BAL, AC dokusu) ve %18,2'sinin AC dışı örnekler (gastrik aspirat, apse, idrar, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, lenf nodu aspiratı, meme dokusu, biyopsi örnekleri) olduğu bildirilirken⁹, Özen¹⁴ ve arkadaşlarının çalışmasındaki örneklerin %98,2'sinin bizim örneklerimizin ise %92.9 (52/56)'unun AC örneklerinden oluştuğu tespit edilmiştir.

Küresel olarak, en yaygın TDM türü MAK (%34-61)'dir.^{2, 19-21} Ancak prevalans, coğrafi bölge, cinsiyet ve yaşa göre değişkenlik gösterebilir.⁴ Amerika'da tüm TDM vakalarının %88'i MAK'dır.²¹ İçinde Türkiye'den verilerinde yer aldığı bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre Ortadoğu bölgesinde *M. fortuitum* (%60.1) ve MAK (%21.9) klinik örneklerden en çok izole edilen türlerdir.²⁰ Avrupa birliği ülkelerinde *M. avium*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. intracellulare* ve *M. fortuitum* hakim türler olup, bu ülkelerde toplamda 99 farklı TDM türü tanımlanmıştır.²² Yunanistan'da *M. avium* (%2.1) ve *M. intracellulare* (%1.8) düşük prevalansa, *M. fortuitum* (%30.8), *M. gordonae* (%22.7) ve *M. peregrinum* (%12.0) yüksek prevalansa sahiptir.²³ Ülkemizde, Günaydın ve arkadaşlarının dört farklı merkezin örneklerini analiz ettikleri çalışmalarında, 90 TDM izolatu tanımlanmış ve en sık saptanan türler *M. gordonae* ve *M. abscessus* olarak bildirilmiştir (sırasıyla %23.3 ve %14.4). Çalışmada merkezler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, İstanbul ve Malatya'da *M. abscessus* (sırasıyla %54.5 ve %30), Ankara'da *M. kumamotoense* (%60) ve Samsun'da *M. gordonae* (%35) en sık izole edilen türler olmuştur.⁷ UTRL'de yapılmış bir çalışmada, 75 TDM izolatu tanımlanmış, %33'ü *M. fortuitum* ve %18,7'si *M. abscessus* olarak belirlenmiştir.²⁴ Bayram ve Emekdaş'ın Mersin ilinde yaptıkları

çalışmada da benzer şekilde *M. fortuitum*'un (%16) yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir.²⁵ Çalışmamızda, 56 TDM izolatının tanımlanabilen %71.4'ünde en yaygın görülen türler sırasıyla *M. intracellulare* (%25), *M. szulgai* (%12.5), *M. kansasii* (%12.5), *M. abscessus* (%10), *M. simiae* (%10), *M. fortuitum* (%10), *M. chelonae* (%5) ve *M. gordonae* (%5) olarak tespit edilmiştir. Ülkeler ve bölgeler arasında tespit edilen TDM oranları farklılık gösterirken, türler kısmen benzerlik göstermektedir.

TDM hastalığı riski çevresel, mikrobiyal ve konakçı faktörlerin etkileşimi ile belirlenir. İmmünolojik ve genetik farklılıklar predispozan faktörler iken KOAH, astım, bronşektazi ve AC CA dahil olmak üzere birçok yapısal AC hastalığı artmış TDM enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TDM enfeksiyonu olan hastaların COVID-19 için risk taşıdığı bildirilmiştir.²⁶ Hasta grubumuzda 15 hastanın KOAH, astım gibi predispozan faktörlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bir hastada KOAH ve geçirilmiş TB ilişkili kaviter lezyon bulgusu, bir hastada AC aktinomikozu ile takip öyküsü ve dört hastada da COVID-19 öyküsü mevcuttur.

COVID-19 pandemisinin fiziksel koşullarda yarattığı kısıtlamalardan dolayı birçok hasta tedavi merkezine ulaşamamıştır. Tanı ve tedavide aksaklıkların ortaya çıkması mikobakteriyel hastalıkların (TB ve TDM) toplum içindeki sirkülasyonunun artmasına ve yeni fırsatçı TDM türlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur.²⁷ Çalışmamızda TDM üremesinde pandemi dönemi olan 2020-2022 yıllarındaki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ayrıca, çalışmamızda 2017 yılında bir önceki yıla göre TDM üreme oranında artış saptanmış ve bunun nedeni araştırıldığında tek bir hastaya ait 14 örneğin çalışıldığı ve raporlandığı belirlenmiştir.

Bağışıklığı baskılanmış kronik AC enfeksiyonuna sahip ileri yaş bireyler TDM enfeksiyonu için riskli gruptadır.²⁸ TDM izolatlarımızın yaklaşık %52'si (Tablo 2) bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan, kanser, böbrek nakli gibi geçmişleri bulunan,

yaş ortalaması 60 olan hasta (n=20)'lara aitti.

Geçmişte çevresel bir patojen olarak kabul edilen ve nadiren insanda etken olduğu düşünülen *M. simiae*'nin asemptomatik bir enfeksiyondan ölümcül bir hastalığa kadar değişen bir dizi klinik tabloya neden olduğu bildirilmiştir.²⁹ Yumuşak doku enfeksiyonuna da sebep olan bu tür, immünsüpresif durumu olmayan hastalarımızdan birinde protez bölgesinden alınan apse örneğinden izole edilmiştir. Benzer olarak *M. gordonae* üremesi bağışıklığı sağlam iki hastada izole edilmiştir (balgam ve meme dokusu örneği). Literatürde, *M. gordonae*'nin patojenik olabileceğini ve sadece bağışıklığı baskılanmış konakta değil, aynı zamanda sağlıklı popülasyonda da enfeksiyona neden olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.³⁰ *M. kansasii* ile enfekte hastaların çoğunda sigara kullanımı, KOAH, bronşektazi ve geçirilmiş veya aktif MTBK enfeksiyonu gibi altta yatan AC komorbiditelerin varlığı bildirilmiştir.³¹ Literatürle uyumlu olarak, *M. kansasii* izole edilen hastalarımızda, AC CA, KOAH ve geçirilmiş TB öyküsü bulunmaktadır. KF hastası çocuklar ile yapılan bir çalışmada solunum yolu örneklerinde en sık izole edilen TDM türleri MAK ve *M. abscessus* olarak raporlanmıştır.³² Bizim çalışmamızda 12 yaşında KF hastası çocukta *M. abscessus* üremesi tespit edilmiştir.

Çalışmalar, TB ve TDM enfeksiyonlarının D vitamini eksikliği ile ilişki olduğunu göstermekte ve TB için D vitamini eksikliğinin güçlü bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.³³ Ayrıca yapılan çalışmalarda TB ve TDM hastalarında total kolesterol/LDL düzeyleri normal popülasyona göre düşük düzeyde tespit edilmiştir.^{34, 35} Çalışmamızda benzer şekilde hastaların %80'inde D vitamin seviyesinin 20 µg/L'nin altında ve ortalama LDL düzeylerinin de 108.5± 42.2 µg/L olduğu saptanmıştır.

TDM'lerin neden olduğu AC enfeksiyonlarında kombine antibiyotiklerin 12-24 ay boyunca kullanıldığı uzun bir tedavi rejimi uygulanmaktadır.³⁶ Tüm TDM türleri için İDT mevcut değildir. Hali hazırda

kullanılan anti-mikobakteriyel ilaçların optimal dozu, sayısı ve tedavi süresi ile ilişkili kılavuzlara yansımış ortak konsensus bulunmamaktadır.³⁷ İlaç duyarlılık test sonuçları ile in vivo yanıt uyumu düşük bir korelasyon gösterdiği için³⁶ daha önce tür tayini yapılmış ve ilaca duyarlılığı kanıtlanmış da olsa ampirik tedavi seçeneklerinin kullanımında dikkatli olunmasında fayda vardır.² Fakat uzmanlar genellikle İDT'nin sadece klinik önemi olan TDM'lere uygulanmasında hemfikirdirler. Ayrıca, üç aylık yeterli antimikrobiyal tedaviyi takiben persistan pozitif kültürü olan hastalarda İDT tekrarlanmalıdır.³⁸

M. abscessus kaynaklı AC enfeksiyonlarının tedavisi, yaygın olarak kullanılan CLR'ye karşı mutasyonel ve kazanılmış direncin yüksek sıklığı nedeniyle zordur. Tedavide AMK, FOX, IMP ve tigesiklinden oluşan kombine tedavi rejimleri önerilmesine rağmen etkinlik konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. AMK, IMP ve azitromisin semptomatik tedavi başarısı ile ilişkili bulunurken, CLR ve FOX'un tedavi ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir.³⁹ In vitro İDT sonuçlarımıza göre de dört *M. abscessus* izolatı AMK, CLR, MXF ve LNZ'e duyarlı iken IMP'e iki izolat dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

RIF'e dirençli *M. kansasii*'ye bağlı AC hastalığının tedavisinde, hastaların aminoglikozid tedavisi ile birlikte günlük yüksek doz EMB, izoniyazid, SXT ve piridoksin ile tedavi edildiği görülmüştür. Özellikle aminoglikozid tedavisi ile potansiyel toksisiteler göz önüne alındığında, CLR ve/veya MXF tedavisi alternatif olarak düşünülebilir.³⁰ Çalışmamızda izole edilen *M. kansasii* izolatları RIF'e dirençli olmasının yanı sıra SXT ve EMB'ye de dirençli olduğu için tedavide bu ilaçlar yerine, MXF, CLR, FOX, AMK ve LNZ kullanılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır (Tablo 3).

Çin'de yapılan bir çalışmada, *M. intracellulare* izolatlarına yapılan İDT'de, CLR (%97.3), MXF (%94.0) ve AMK'nin (%90) tedavide öncelikli ilaçlar olabileceği belirtilirken, RIF (%75.3), LNZ (%64.0), kapreomisin (%52.7) ve EMB'ye (%8.7) değişen oranlarda duyarlı bulunmuştur.⁴⁰

Bizim izolatlarımızda AMK, CLR, LNZ, MXF, RIB'e %100 duyarlı, RIF'e %100, EMB'ye %87.5 dirençli bulunmuştur (Tablo 3).

Sonuçlar

TDM enfeksiyonları halk sağlığı açısından TB kadar gündemde tutulmasa da tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz ve bölgemizde de son yıllarda artan hasta sayıları ile karşımıza çıkmaktadır. Laboratuvarımızın bölge TB laboratuvarı olması ve bölgedeki tüm TB şüpheli örneklerin laboratuvarımıza gelmesinden dolayı verilerimiz Mersin bölgesini yansıtmaktadır. Çalışmamızın bölge TDM enfeksiyonlarının demografik özellikleri, TDM türleri ve ilaç profilleri açısından literatüre önemli bir katkı sağlayacağı inancındayız.

Bölgemizde TDM enfeksiyonlarında yavaş üreyen mikobakterileri türlerinin hakim olduğu görülmüştür. AMK, LNZ, MXF ve CLR yavaş ve hızlı üreyen mikobakterilerde etkili bulunmuştur, bölgemiz için bu ilaçların ampirik tedavi seçeneği olarak göz önünde tutulması uygun olacaktır.

Dünyada ve ülkemizde ortalama yaşam süresinin uzaması ve immünsüpresif durumlardaki artış TDM enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır. TDM kaynaklı enfeksiyonların spesifik bir görünümü yoktur ve bu durum tanıda gecikmelere yol açabilir. Hastalarda KOAH, astım gibi AC hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, diyabet, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalık öyküsü, D vitamini eksikliği veya hemoptizi öyküsü, özellikle kanser veya immünsüpresif tedavi gibi durumların varlığında klinisyen tarafından ayırıcı tanıda mikobakteriyel enfeksiyonların da düşünülmesi uygun olacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Tüm hastaların demografik verilerine ulaşamamış olması, yüksek maliyet ve çalışma metoduna bağlı olarak TDM'lerin tamamına tür tanımlamasının yapılamamış olması çalışmanın kısıtlılığıdır.

Yazar katısı: Fikir ve kavram GA, TB, Tasarım GA, LE, Denetleme ve danışmanlık GA, AA, EÖ, Veri toplama ve işleme LE, KE, AA, Analiz ve yorum GA, LE, TB, EÖ, Kaynak taraması LE, KE, TB, Makalenin yazımı LE, KE, Eleştirel düşünme GA, TB.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince mali ve maddi destek sağlayan kişi ve kurum yoktur.

Kaynaklar

1. Thangavelu K, Krishnakumariamamma K, Pallam G, et al. Prevalence and speciation of non-tuberculous mycobacteria among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis suspects in South India. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(3):320-323.
2. Zhou L, Xu D, Liu H, et al. Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria in Mainland China, 2000–2019: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:295.
3. Matsumoto Y, Kinjo T, Motooka D, et al. Comprehensive subspecies identification of 175 nontuberculous mycobacteria species based on 7547 genomic profiles. *Emerging Microbes & Infections*. 2019;8(1):1043-1053.
4. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Frontiers in immunology*. 2020;11:303.
5. Saxena S, Spaink HP, Forn-Cuní G. Drug resistance in nontuberculous mycobacteria: mechanisms and models. *Biology*. 2021;10(2):96.
6. López-Roa P, Aznar E, Cacho J, et al. Epidemiology of Non-Tuberculous Mycobacteria isolated from clinical specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39:1089-1094.
7. Gunaydin M, Yanik K, Eroglu C, et al. Distribution of nontuberculous mycobacteria strains. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2013;12(1):1-6.
8. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Ulusal Tüberküloz Tanı Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/rehberler/Tu_berkulozRehberi.pdf Ocak 2014'de basıldı. 22 Ağustos 2022'de erişildi.
9. Umrao J, Singh D, Zia A, et al. Prevalence and species spectrum of both pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria isolates at a tertiary care center. *International journal of mycobacteriology*. 2016;5(3):288-293.
10. Aliyu G, El-Kamary SS, Abimiku Al, et al. Prevalence of non-tuberculous mycobacterial infections among tuberculosis suspects in Nigeria. *PloS one*. 2013;8(5):e63170.
11. Nyamogoba H, Mbutia G, Mining S, et al. HIV co-infection with tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in western Kenya: challenges in the diagnosis and management. *African health sciences*. 2012;12(3):305-311.
12. Vande Weygaerde Y, Cardinaels N, Bomans P, et al. Clinical relevance of pulmonary non-tuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: a multicentre retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19:1-10.
13. Baek H-G. Study on the prevalence of lung disease of non-tuberculosis mycobacterium isolated from respiratory specimens in Gwangju Second Hospital over the last 10 years. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*. 2020;52(4):349-355.
14. Özen N, ATİK TK, DURAN AÇ. Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kültür ve İlaç Duyarlılık Test Sonuçlarının Analizi ve Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımının İncelenmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(4):559-574.

15. Özçolpan OO, Sürücüoğlu S, Özkütük N, et al. Distribution of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens and identified with DNA sequence analysis. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2015;49(4):484-493.
16. Park Y, Kim CY, Park MS, et al. Age-and sex-related characteristics of the increasing trend of nontuberculous mycobacteria pulmonary disease in a tertiary hospital in South Korea from 2006 to 2016. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2020;35(6):1424.
17. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(7):970-976.
18. Koh W-J, Kwon OJ, Lee KS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean Journal of Radiology*. 2002;3(3):145-157.
19. Nishiuchi Y, Iwamoto T, Maruyama F. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. *Frontiers in medicine*. 2017;4:27.
20. Velayati AA, Rahideh S, Nezhad ZD, et al. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. *International journal of mycobacteriology*. 2015;4(1):7-17.
21. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(7):977-982.
22. Van der Werf MJ, Ködmön C, Katalinić-Janković V, et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):1-9.
23. Dovriki E, Gerogianni I, Petinaki E, et al. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria from hospitalized patients and drinking water samples—examination of their correlation by chemometrics. *Environmental monitoring and assessment*. 2016;188:1-15.
24. Albayrak N, Simşek H, Sezen F, et al. Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında 2009-2010 yıllarında tesbit edilen tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımlarının irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(4):560-567.
25. Bayram G, Emekdaş G. Mikobakteri Türlerinin İdentifikasyonunda Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Parça Uzunluk Polimorfizmi Tekniği ile Klasik Yöntemler Arasındaki Uyumun Belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2008;1(3):8-13.
26. Kim SH, Jhun BW, Jeong B-H, et al. The Higher Incidence of COVID-19 in Patients With Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Single Center Experience in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2022;37(32).
27. Aghajani J, Farnia P, Farnia P, et al. Effect of COVID-19 pandemic on incidence of mycobacterial diseases among suspected tuberculosis pulmonary patients in Tehran, Iran. *International Journal of Mycobacteriology*. 2022;11(4):415.
28. Koh W-J. Nontuberculous mycobacteria—overview. *Microbiology spectrum*. 2017;5(1):5.1. 11.
29. Jabbour J-F, Hamieh A, Sharara SL, et al. *Mycobacterium simiae*: harmless colonizer or deadly pathogen? *PLoS pathogens*. 2020;16(4):e1008418.
30. Chang H-Y, Tsai W-C, Lee T-F, et al. *Mycobacterium gordonae* infection in immunocompromised and immunocompetent hosts: a series of seven cases and literature review. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021;120(1):524-532.
31. Johnston JC, Chiang L, Elwood K. *Mycobacterium kansasii*. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 2017:725-734.

32. Cook JL. Nontuberculous mycobacteria: opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts. *British medical bulletin*. 2010;96(1):45-59.
33. Jeon K, Kim SY, Jeong BH, et al. Severe vitamin D deficiency is associated with non-tuberculous mycobacterial lung disease: a case-control study. *Respirology*. 2013;18(6):983-988.
34. Rao S. Serum cholesterol, HDL, LDL levels in pulmonary tuberculosis: A clinico-radiological correlation and implications. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2009;17(2):99-101.
35. Hong JY, Yang GE, Ko Y, et al. Changes in cholesterol level correlate with the course of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(10):2885.
36. Abakay Ö, Şen HS. Tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı AC hastalıkları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(2):252-257.
37. Pennington KM, Vu A, Challener D, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021;24:100244.
38. Wayne PA. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria Ns, and other aerobic actinomycetes, 3rd ed, CLSI standard document M24: USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.*
39. Kwak N, Dalcolmo MP, Daley CL, et al. *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: individual patient data meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2019;54(1).
40. Wang SQ JG, Wei GM, et al. Antimicrobial susceptibility and genotyping of *Mycobacterium intracellulare*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2018;41(7):539-54.