

# Edirne İli'nde *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks İzolatlarında Tür Dağılımı ile Rifampisin ve İsoniazid Direncinin Moleküler Yöntemle Araştırılması

## Investigation of Species Distribution and Rifampicin and Isoniazide Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolates by Molecular Methods in Edirne Province

Canan Eryıldız\*<sup>ORCID</sup>, Ender Çetinkaya\*<sup>ORCID</sup>

\* Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Atf/Cite as:** Eryıldız C, Çetinkaya E. Edirne ili'nde *Mycobacterium tuberculosis* kompleks izolatlarında tür dağılımı ile rifampisin ve izoniazid direncinin moleküler yöntemle araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(4):251-257.

### ÖZ

**Amaç:** Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) üyelerinin etken olduğu, hava yoluyla bulaşan ve önemli bir halk sağlığı sorunu olan enfeksiyon hastalığıdır. Çalışmamızın amacı, laboratuvarımızda izole edilen MTBC izolatlarında tür tayininin yapılması ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonların araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Klinik izolatlardan elde edilen 55 MTBC izolatında; tür tayini için GenoType MTBC (Hain-Lifescience, Almanya), izoniazid ve rifampisin direnci ile ilişkili mutasyonların tespiti için GenoType MTBDRplus (Hain-Lifescience, Almanya) kitleri üretici önerileri doğrultusunda kullanıldı.

**Bulgular:** 55 MTBC izolatının 39'u (%70.9) *M. tuberculosis* / *M. canettii*, 11'i (%20) *M. bovis*, 5'i (%9.1) *M. caprae* olarak belirlendi. Üç izolatta *rpoB* MUT3, iki izolatta *katG* MUT1 ve iki izolatta *inhA* MUT1 mutasyonu saptandı.

**Sonuç:** Bölgenizde, insan tüberküloz olgularının çoğunluğu *M. tuberculosis* / *M. canettii* kaynaklı olmakla birlikte, zoonotik türler olan *M. bovis* ve *M. caprae* de önemli oranda görülmektedir. İlaç direnci ile ilişkili olarak, izolatlarımızda *rpoB* MUT3, *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonları bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, ilaç direnci

### ABSTRACT

**Objective:** Tuberculosis is an airborne infectious disease caused by the members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) and is a significant public health problem. Our study aims to determine the species of MTBC isolates obtained from our laboratory and investigate mutations associated with drug resistance.

**Methods:** We analyzed 55 MTBC isolates obtained from clinical samples. We used the GenoType MTBC assay (Hain-Lifescience, Germany) for species determination and the GenoType MTBDRplus assay (Hain-Lifescience, Germany) to detect mutations associated with isoniazid and rifampicin resistance, following the manufacturer's recommendations.

**Results:** Out of the 55 MTBC isolates, 39 (70.9%) were identified as *M. tuberculosis* / *M. canettii*, 11 (20%) as *M. bovis*, and 5 (9.1%) as *M. caprae*. We detected the *katG* MUT1 mutation in two isolates and the *inhA* MUT1 mutation in two isolates. The *rpoB* MUT3 mutation was found in three isolates.

**Conclusion:** In our region, the majority of human tuberculosis cases are caused by *M. tuberculosis* / *M. canettii*. However, zoonotic species like *M. bovis* and *M. caprae* are also significantly present. Our isolates contain *rpoB* MUT3, *katG* MUT1 and *inhA* MUT1 mutations associated with drug resistance.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, drug resistance

**Alındığı tarih / Received:**  
31.01.2024 / 31.January.2024

**Kabul tarihi / Accepted:**  
07.08.2024 / 07.August.2024

**Yayın tarihi / Publication date:**  
10.12.2024 / 10.December.2024

### ORCID Kayıtları

C. Eryıldız 0000-0002-9095-4590  
E. Çetinkaya 0000-0002-1705-4828

✉ cananeryildiz@gmail.com

## GİRİŞ

Tüberküloz (TB), primer olarak akciğerleri enfekte eden ve klasik pulmoner TB'ye yol açan *Mycobacterium tuberculosis* basilinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır<sup>(1)</sup>. Tüberküloz tedavi edilebilir ve önlenilebilir bir bulaşıcı hastalık olmasına karşın dünya genelinde ölümlerin önde gelen nedenleri arasında olmaya devam etmektedir<sup>(2)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, her yıl 10 milyon kişi tüberküloza yakalanmakta ve 1.5 milyon kişi tüberkülozdan ölmektedir<sup>(3)</sup>. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinde (MTBC) bulunan mikobakteriler, nükleotid düzeyinde %99.9 benzerlik göstermelerine ve özdeş 16S rRNA dizilerine sahip olmalarına karşın konak tropizimleri, fenotipleri ve patojeniteleri açısından önemli farklılıklar göstermektedirler<sup>(4)</sup>. MTBC'de bulunan türler *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* ve *Mycobacterium caprae*'dir. Ayrıca yaygın olan bu türlerin yanı sıra iki yeni tür (*Mycobacterium orygis* ve *Mycobacterium mungi*) de MTBC'de yer almaktadır. Hastalığa neden olan MTBC türlerinden bazıları çeşitli hayvanlara adapte olmuşlardır. Bunlar arasında *Mycobacterium bovis* (sığır), *Mycobacterium caprae* (keçi ve koyun), *Mycobacterium pinipedii* (deniz aslanları veya fok), *Mycobacterium microti* (tarla fareleri) ve *Mycobacterium orygis* (oriks) bulunmaktadır<sup>(5)</sup>.

Aktif, ilaca duyarlı TB için önerilen rejim; ilk 2 ay rifampisin (RIF), izoniyazid (INH), pirazinamid ve etambutol (ETM), ardından dört ay INH ve RIF'in yer aldığı en az altı aylık tedavidir<sup>(6)</sup>. İlaça dirençli TB, hastalığın tedavisinde ve kontrolünde güçlükler neden olmaktadır<sup>(7)</sup>. DSÖ global tüberküloz raporunda, 2021 yılında çok ilaca dirençli (ÇİD) veya RIF dirençli tüberküloz insidansının bir önceki yıla göre artış göstererek, tahmini olarak 450000 olduğu ifade edilmiştir. Aynı yıl dünya genelinde bakteriyolojik olarak doğrulanmış akciğer tüberkülozu tanısı alan hastaların %71'inin (2.4/3.4 milyon)

RIF direnci açısından test edildiği ve %6.9 (166991 olgu) oranında RIF direnci saptandığı belirtilmiştir. İlaça dirençli TB'yi etkili bir şekilde kontrol etmek ve tedavi etmek için ilaç direncinin mekanizmasının araştırılması, hızlı ve etkili tespit yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir<sup>(8)</sup>. INH dirençli TB vakalarının oranı küresel olarak artmaktadır ve TB tedavisinin sonucu üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. INH dirençli TB'nin yaygınlığının ortaya konması, INH direncinin yalnızca tedavi başarı olasılığını azaltmayıp, aynı zamanda ÇİD-TB'nin yayılmasına olanak vermesi ve koruyucu tedavinin etkinliğini azaltabilmesi nedeniyle önemlidir<sup>(9)</sup>. Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu'nda; 2020 yılında INH, RIF, ETM ve streptomisin (SM) direnç oranlarının sırasıyla %10.7, %2.9, %2.8 ve %9.1, ÇİD TB'nin ise %2.6 olduğu belirtilmiştir<sup>(10)</sup>.

Çalışmamızın amacı, laboratuvarımızda izole edilen ve birinci seçenek ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılan MTBC izolatlarında tür tayininin yapılması ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonların araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (18.04.2022 tarih ve 09/09 sayı) onaylanmıştır.

Trakya Üniversitesi, Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü Tüberküloz Laboratuvarı'nda Ocak 2020 – Ocak 2023 tarihleri arasında izole edilen 55 MTBC izolatu çalışmaya dahil edildi. BACTEC 960 Mycobacteria-Growth Indicator Tube (MGIT) ve Löwenstein-Jensen (LJ) besiyerlerine kültürü yapılan klinik örneklerde *Mycobacterium* cinsi bakterilerin üreme ve fenotipik yöntem (BACTEC MGIT 960, Becton Dickinson, ABD) ile yapılan birinci seçenek İDT sonuçları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

Kültürde üreyen ve stoklanan, farklı hastalara ait 55 MTBC izolatu sıvı (MGIT) ve/veya katı (LJ) besiyerine pasajlandı. Alınan pasajlarda üreme gözlenmeyen 19 izolatu DNA'sı direkt olarak stoklanan sıvı besiyerinden elde edildi. Tür tayini için GenoType MTBC (Hain-Lifescience GmbH, Almanya) ve ilaç direnci için GenoType MTBDRplus (Hain-Lifescience GmbH, Almanya) kitleri üretici önerileri doğrultusunda kullanıldı. Bu amaçla, besiyerlerinde üreyen izolatların DNA'sı FluoroLyse (Hain Lifescience GmbH, Almanya) kiti kullanılarak ekstrakte edildi. GenoType MTBC ve GenoType MTBDRplus kitleri ile hedef bölgeler amplifiye edildi. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünleri denatüre edildikten sonra, membran şeritlerde bulunan özgül problr ile hibridize edildi. Hibridizasyon sonrasında konjugat ve ardından substrat eklendi. Oluşan bant paternleri her bir kit içeriğindeki değerlendirme kartına göre incelenerek MTBC türü ve ilaç direnci ile ilişkili mutasyonlar belirlendi. GenoType MTBDRplus kiti ile yapılan çalışmalarda, herhangi bir "wild type" (WT) bandında hibridizasyon olmaması veya bir mutant gende hibridizasyonun olması, mutasyon varlığı şeklinde yorumlandı. Tüm çalışmalarda *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra suşu kontrol olarak kullanıldı.

GenoType MTBC kiti ile *M. tuberculosis* / *M. canettii*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis*, *M. caprae* ve BCG suşu ayırımı yapılabilmektedir. GenoType MTBDRplus kiti ile ise INH direnci ile ilişkili olarak *katG* ve *inhA*

gen mutasyonları, RIF direnci ile ilişkili olarak da *rpoB* gen mutasyonları araştırılabilmektedir.

## BULGULAR

Trakya Üniversitesi, Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü Tüberküloz Laboratuvarı'nda Ocak 2020 – Ocak 2023 tarihleri arasında 4047 klinik örneğin kültürü yapıldı ve 95 hastaya ait toplam 220 örnekte MTBC üremesi saptandı. Belirtilen tarih aralığında farklı hastalardan izole edilen ve çalışmaya dahil edilen 55 MTBC izolatu'nun klinik örnek türüne göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir. Buna göre örneklerin 53'ü (%96.4) solunum sistemine ait örneklerden oluşmakta idi. İzolatların tür dağılımına bakıldığında ise; 39'unun (%70.9) *M. tuberculosis* / *M. canettii*, 11'inin (%20) *M. bovis*, 5'inin (%9.1) *M. caprae* olduğu belirlendi.

İzolatların geriye dönük olarak laboratuvar kayıtlarından birinci seçenek fenotipik İDT sonuçları incelendi. Buna göre SM ve RIF'e %5.5 (3/55), INH'a %7.3 (4/55) oranında direnç saptandı. ETM'e dirençli izolata ise rastlanmadı.

GenoType MTBDRplus kiti ile üç izolatta *rpoB* WT8 bant kaybı ve *rpoB* MUT3 (S531L mutasyonu) probunda hibridizasyon, iki izolatta *katG* WT bant kaybı ve *katG* MUT1 (S315T1 mutasyonu) probunda

**Tablo 1. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks türlerinin klinik örnek türüne göre dağılımı**

Klinik örnek	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> / <i>Mycobacterium canettii</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>	<i>Mycobacterium caprae</i>	Toplam (%)
Balgam	31	10	4	45 (81.8)
Selektif lavaj	3	-	-	3 (5.5)
Bronş lavajı	2	-	-	2 (3.6)
Periton sıvısı	2	-	-	2 (3.6)
Mide açlık sıvısı	-	1	1	2 (3.6)
Plevra sıvısı	1	-	-	1 (1.8)
Toplam (%)	39 (70.9)	11 (20)	5 (9.1)	55 (100)

Tablo 2. Mutasyon saptanan izolatların direnç geni paternleri ve fenotipik ilaç duyarlılık test sonuçları

İzolasyon no.	Tür	MTBDRplus		Fenotipik İDT	
		RIF	INH	RIF	INH
9	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>inhA</i> WT1 (-), <i>inhA</i> MUT1	S	R
15	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	<i>rpoB</i> WT8 (-), <i>rpoB</i> MUT3	WT	R	S
16	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	<i>rpoB</i> WT8 (-), <i>rpoB</i> MUT3	WT	R	S
40	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	<i>rpoB</i> WT8 (-), <i>rpoB</i> MUT3	WT	R	S
43	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>inhA</i> WT1 (-), <i>inhA</i> MUT1	S	R
53	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>katG</i> WT (-), <i>katG</i> MUT1	S	R
59	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. canettii</i>	WT	<i>katG</i> WT (-), <i>katG</i> MUT1	S	R

RIF: Rifampisin; INH: İzoniyazid; İDT: İlaç duyarlılık testi

hibridizasyon ve iki izolatta *inhA* WT1 bant kaybı ile *inhA* MUT1 (C-15T) mutasyonu saptandı (Tablo 2). Mutasyon saptanan tüm izolatlarda fenotipik olarak da o ilaca direncin olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

*Mycobacterium tuberculosis* kompleks içerisinde yer alan türler, genetik olarak yakın ilişkili olmalarına karşın epidemiyoloji, patojenite, coğrafi dağılım, konak tercihi ve insanlarda tüberküloz hastalığının ciddiyeti açısından farklılık göstermektedir. İnsanlarda tüberküloza esas olarak çeşitli genetik soylardan oluşan *M. tuberculosis* neden olmakla birlikte MTBC'nin diğer üyeleri de bu hastalığa yol açabilmektedir<sup>(11,12)</sup>. MTBC içerisinde yer alıp zoonotik TB ile ilişkili türler arasında *M. bovis*, *M. caprae*, *M. canetti*, *M. pinnipedii*, *M. orygis*, *M. microti* ve *M. mungi* bulunmaktadır<sup>(13)</sup>. İnsan TB olguları içinde zoonotik tüberkülozun ortalama oranı Avrupa'da %0.4, Amerika'da %0.3, Afrika'da ise %2.8 olarak bildirilmiştir<sup>(14)</sup>.

2009–2014 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde klinik örneklerden soyutlanan 482 MTBC izolatının %2.7'sinin *M. bovis* olduğu belirlenmiştir<sup>(15)</sup>. Düzce'de gerçekleştirilen bir çalışmada MTBC izolatlarının 217 (%98.6)'sinin *M. tuberculosis* / *M. canettii*, üçünün (%1.4) ise *M. bovis* olduğu tespit edilmiştir<sup>(16)</sup>. Elazığ'da PCR-RFLP ile MTBC türlerinin belirlendiği bir çalışmada, 44 MTBC suşunun 34'ü (%77.3) *M. tuberculosis*, sekizi

(%18.2) *M. bovis*, biri (%2.3) *M. microti* ve biri (%2.3) *M. africanum* olarak saptanmıştır<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda MTBC izolatlarının %70.9'u *M. tuberculosis* / *M. canettii*, %20'si *M. bovis* ve beşi (%9.1) *M. caprae* olarak belirlenmiştir. Bir başka ifadeyle izolatların %29.1'inin zoonotik MTBC türü olduğu belirlenmiştir. Pastörize edilmemiş süt veya süt ürünlerinin tüketimi ve enfekte hayvanlara hava yoluyla maruz kalma *M. bovis*'in önemli bulaş yollarıdır. *M. bovis*, ayrıca mukoza ve bütünlüğü bozulmuş deri aracılığıyla doğrudan temas sonucu da insanlara bulaşabilmektedir<sup>(18)</sup>. Çalışmamızda *M. bovis* oranının ülkemizde yapılan benzer çalışmalara göre yüksek olduğu görülmüş olup, bu durumun bölgemizde hayvancılığın yaygın şekilde yapılıyor olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

*Mycobacterium caprae* (eski adıyla *Mycobacterium bovis* ssp. *caprae*/*Mycobacterium tuberculosis* ssp. *caprae*), keçilerde tüberkülozun ana etkenidir, bununla birlikte diğer evcil ve vahşi hayvanları da enfekte edebilmektedir. *M. caprae*, rutin mikrobiyolojik tanıda tanımlanmasını sağlayacak herhangi bir benzersiz özellik sunmamaktadır. Bu nedenle çoğu tanı laboratuvarında yalnızca MTBC'ye kadar test yapıldığından *M. caprae* tür düzeyinde tanımlanamamaktadır. Bu türü kesin olarak tanımlamak için özgül yaklaşımlar uygulandığında özellikle Avrupa ülkelerinde önemli oranda saptandığı görülmüştür<sup>(19,20)</sup>. Bayraktar ve ark.<sup>(11)</sup> 188 MTBC suşunu dahil ettikleri çalışmalarında izolatların 177'sini (%94.1) *M. tuberculosis*, sekizini (%4.3) *M. bovis*, üçünü (%1.6) *M. caprae* olarak belirlemiştir. Bir izolatın *M. bovis* BCG olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada yazarlar *M. bovis* ve *M. caprae*'nin Türkiye'deki coğrafi dağılımlarının farklı olduğunu; *M. caprae* vakalarının Türkiye'nin Avrupa kısmında, *M. bovis* vakalarının ise Asya kısmında görüldüğünü belirtmişlerdir. Bununla birlikte, vaka sayılarının az olduğunu da yorumlarına eklemişlerdir. Trakya bölgesinde yer alan Edirne ilinde %9.1 oranında saptadığımız *M. caprae*, bu türün Türkiye'deki coğrafi dağılımı hakkındaki verilere katkı sunmaktadır. Bununla birlikte, tür dağılımlarının belirlenmesinde *M. tuberculosis* / *M. canettii* ayırımının yapılamamış olması ve izolat sayısının düşüklüğü çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmektedir.

*Mycobacterium tuberculosis*, genetik mutasyonlar yoluyla antitüberküloz ilaçlara direnç geliştirmektedir. Dirençle ilişkili genlerde ilaç direncinin iki ana mekanizması; hedef modifikasyonu ve bir ön ilacı aktif ilaca dönüştüren enzimin kusurlu olmasıdır<sup>(21)</sup>. Rifampisin *M. tuberculosis*'teki etki şekli, RNA polimerazın  $\beta$ -alt ünitesine bağlanarak haberci RNA'nın uzamasını inhibe etmesidir. RNA polimerazın  $\beta$ -alt ünitesinde yapısal değişikliklere yol açan mutasyonlar sonucunda RIF'in, bu bölgeye bağlanması güçleşebilir veya engellenebilir, bu da RIF direncine neden olabilir. *M. tuberculosis*'in RIF'e dirençli klinik izolatlarının çoğunluğu, RNA polimerazın  $\beta$ -alt birimini kodlayan *rpoB* geninde mutasyonlar barındırır<sup>(22,23)</sup>. Çalışmamızda, üç izolatta *rpoB* MUT3 mutasyonu saptanmış ve bu mutasyonların fenotipe de yansıdığı görülmüştür.

Bir ön ilaç olan INH'nin basil üzerinde toksik etki oluşturabilen aktif forma dönüşmesi için *katG* geninin kodladığı katalaz/peroksidaz enzimi KatG tarafından aktive edilmesi gerekmektedir. *M. tuberculosis*'in tüm INH-R izolatlarının yarısından fazlasında *katG*'de mutasyon bulunmakta ve bu mutasyonlar genellikle yüksek düzeyde INH direncine yol açmaktadır. *inhA* geni, aktif INH için bir hedef görevi gören hücre duvarı mikolik asit sentezinde rol oynayan bir enzim olan InhA'yı kodlamaktadır. *inhA* promotörünün aktivitesini artıran mutasyonlar, INH'nin tamamen inhibe edebileceğinden daha fazla InhA proteininin sentezine ve dolayısıyla düşük seviyeli INH direncine yol açmaktadır<sup>(9,22,23)</sup>.

Sağlık ve ark.'nın<sup>(24)</sup> 84 klinik örneği dahil ettikleri çalışmalarında GenoType MTBDR testi ile sekiz izolatta *katG* S315T1 ve yedi izolatta *rpoB* gen mutasyonu saptamışlardır. İstanbul'da yapılan bir çalışmada, INH direnci için en sık görülen mutasyonlar *katG* MUT1 (%61.3) ve *inhA* MUT1 (%56.7) olarak belirlenirken RIF'e dirençli izolatların %78.7'sinde (137/174) *rpoB* gen bölgelerinde MUT3 mutasyonları tespit edilmiştir<sup>(25)</sup>. Çalışmamızda, benzer şekilde *rpoB* MUT3, *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonlarına rastlanılmıştır. Fenotipik olarak RIF direnci saptanan izolatların tamamında *rpoB* MUT3 mutasyonu görülürken INH direnci saptanan izolatlarda da *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonları eşit oranda görülmüştür. Bununla birlikte, düşük izolat sayısının mutasyon dağılımlarının belirlenmesinde çalışmamızın bir kısıtlılığı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bölgemizde, insan tüberküloz olgularının çoğunluğu *M. tuberculosis* / *M. canettii* kaynaklı olmakla birlikte, zoonotik türler olan *M. bovis* ve *M. caprae*'ye de TB olgularında önemli oranda rastlanmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalardan izole edilen MTBC izolatlarında fenotipik direnç oranının SM, INH ve ETM için, Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu verilerine kıyasla bir miktar düşük olduğu görülmektedir. İlaç direnciyle ilişkili genlere bakıldığında, RIF dirençli izolatlarda *rpoB* MUT3 mutasyonu ve INH dirençli izolatlarda ise *katG* MUT1 ve *inhA* MUT1 mutasyonlarının olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, tür dağılımı ve ilaç direnci ilişkili mutasyonların belirlenmesinde farklı merkezlerden elde edilen çok sayıda izolata dahil edildiği ve ileri moleküler tekniklerin kullanıldığı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu araştırma, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (18.04.2022 tarih ve 09/09 sayı) onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Bu araştırma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir (TÜBAP-2022/198).



**Ethics Committee Approval:** This research was conducted with the approval of Trakya University, School of Medicine, Non-Interventional Scientific Research Ethics Committee (04.18.2022; 09/09).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** This study was supported by Scientific Research Coordination Unit of Trakya University under the project number TUBAP-2022/198.

## KAYNAKLAR

- Rahlwes KC, Dias BRS, Campos PC, Alvarez-Arguedas S, Shiloh MU. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Virulence. 2023;14(1):2150449. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449>
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. Lancet. 2016;387(10024):1211-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8)
- World Health Organization (WHO). Tuberculosis. [[https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1)] (Erişim tarihi: 24.Kasım.2023)
- Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(6):3684-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.052548299>
- Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, et al. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. Microbiol Res. 2021;246:126674. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126674>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129, Ankara; 2019.
- Xu G, Liu H, Jia X, Wang X, Xu P. Mechanisms and detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin resistance: The phenomenon of drug resistance is complex. Tuberculosis (Edinb). 2021;128:102083. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102083>
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022.
- Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Genet Evol. 2016;45:474-92. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.09.004>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1274, Ankara; 2023.
- Bayraktar B, Bulut E, Bayri Barış A, et al. Species distribution of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates from 2007 to 2010 in Turkey: A prospective study. J Clin Microbiol. 2011;49(11):3837-41. <https://doi.org/10.1128/JCM.01172-11>
- Bajaj AO, Saraswat S, Knuutila JEA, Freeke J, Stielow JB, Barker AP. Accurate identification of closely related *Mycobacterium tuberculosis* complex species by high resolution tandem mass spectrometry. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:656880. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.656880>
- Kock R, Michel AL, Yeboah-Manu D, et al. Zoonotic tuberculosis – the changing landscape. Int J Infect Dis. 2021;113(Suppl 1):S68-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.091>
- Müller M, Dürr S, Alonso S, et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. Emerg Infect Dis. 2013;19(6):899-908. <https://doi.org/10.3201/eid1906.120543>
- Çavuşoğlu C, Yılmaz FF. Ege Bölgesi'nde insan *Mycobacterium bovis* enfeksiyonlarının moleküler epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul. 2017;51(2):165-70. <https://doi.org/10.5578/mb.53963>
- Öztürk CE, Şahin İ, Öksüz Ş, et al. Düzce ilinde izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında *Mycobacterium bovis* subsp. *bovis* varlığının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2016;50(3):392-400. <https://doi.org/10.5578/mb.27784>
- Ağaçayak A, Bulut Y, Seyrek A. Elazığ yöresinde tüberkülozlu hastaların balgam örneklerinde mikobakteri tür dağılımının PCR-RFLP yöntemi ile belirlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2007;41(2):203-9.
- de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2006;86(2):77-109. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.05.002>
- Aranaz A, Cousins D, Mateos A, Domínguez L. Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2003;53(Pt 6):1785-9. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02532-0>
- Martínez-Lirola M, Herranz M, Buenestado Serrano S, et al. A One Health approach revealed the long-term role of *Mycobacterium caprae* as the hidden cause of human tuberculosis in a region of Spain, 2003 to 2022. Euro Surveill. 2023;28(12):2200852. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2200852>

21. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
22. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. Antibiotics (Basel). 2014;3(3):317-40. <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030317>
23. Alame Emame AK, Guo X, Takiff HE, Liu S. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb). 2021;129:102091. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102091>
24. Saglik I, Oz Y, Kiraz N. Evaluation of the GenoType MTBDR assay for detection of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. Indian J Med Microbiol. 2014;32(3):318-22. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.136587>
25. Yazisiz H, Hircin Cenger D, Uçarman N, Altin S. The molecular patterns of resistance to antituberculosis drugs: An analysis from Istanbul, Turkey. J Chemother. 2020;32(2):66-74. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1716477>