
Aktif Akciğer Tüberkülozu Tanısı Alan, Löwenstein Kültürü Pozitif Olgularda Mikobakterilerin Nükleik Asit Çoğaltma ve Biyokimyasal Yöntemler ile İdentifikasyonu[#]

A. Emin ERBAYCI*, M. Şevket DERELİ*, Aydan ÇAKAN*,
Ayşe ÖZSÖZ*, Oya ERBAYCI**, Zühre BADAĞ**

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi,
** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Aktif akciğer tüberkülozu tanısı alan hastalarda biyokimyasal testler ve Gen Probe nükleik asit çoğaltma yöntemi kullanarak mikobakteri identifikasyonu yapmak ve atipik mikobakteri infeksiyonu insidansını araştırmayı amaçladık. Yetmişsekiz olguda Gen Probe identifikasyonu, 31 olguda ise ek olarak niyasin ve katalaz testlerini uyguladık. Otuzbir suşun 25 (%80.6)'i niyasin (+), 6 (%19.4)'sı niyasin (-) ve 26 (%83.9)'sı katalaz (-), 5 (%16.1)'i katalaz (+) idi. Gen Probe identifikasyon testinin mikobakterilerin kesin identifikasyonu için biyokimyasal testlere göre daha güvenilir olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, atipik mikobakteri, Gen Probe, biyokimyasal metodlar.

SUMMARY

Identification of Mycobacterium with Nucleic Acid Multiplication and Biochemical Methods on Lowenstein Culture Positive Patients Diagnosed Active Pulmonary Tuberculosis

We intended to identify mycobacterium and search the incidence of atypical mycobacterium infection in patients diagnosed active pulmonary tuberculosis using biochemical tests and Gen Probe nucleic acid multiplication method. We carried out Gen Probe identification for 78 cases, additional niacin and catalase tests on 31 cases. About 31 strain; 25 (80.6%) of them were niacin (+), 6 (19.4%) were niacin (-), 26 (83.9%) of them were catalase (-), 5 (16.1%) were catalase (+). We concluded Gen Probe identification test to be more dependable than the biochemical tests for the exact identification of mycobacterium.

Key Words: Tuberculosis, Gen Probe, Atypical mycobacterium, Biochemical methods.

[#] Toraks Derneği'nin 2. Ulusal Kongresi (6-10 Mayıs 1998, Antalya)'nde sunulmuştur.

Tüberküloz dışı ya da atipik mikobakteriler (AMB) toprak ve sulara yaygın olarak bulunan, normal kişilerde hastalığa neden olmayan mikroorganizmalardır (Tablo 1). İnsandan insana ve hayvandan insana bulaşma olasılığı çok azdır. AMB infeksiyonunda fizik muayene ve laboratuvar bulguları spesifik değildir. Akciğer grafisinde tüberküloz ile karışabilen ince duvarlı kavite veya sadece difüz nodüller infiltrasyonlar görülmektedir. Kesin tanı için infiltratif akciğer hastalığı olması ve tekrarlanan balgamlardan mikobakteri izolasyonunun yapılması gereklidir (1-3). AMB'lerin insanlarda oluşturduğu hastalık tablolarından en sık görülenler: Erişkinde tüberküloz ile karışabilen pulmoner hastalık, çocuklarda servikal lenf nodülü hastalığı, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, immünsüpresif hastalarda (örneğin AIDS) yaygın hastalıktır.

Runyon klasifikasyonuna göre; grup 1 (fotokromojenler) yavaş ürerler, ışıpta pigment oluştururlar; grup 2 (skotokromojenler) yavaş ürerler, ışıpta ve karanlıkta pigment oluştururlar; grup 3 (nonfotokromojenler) yavaş ürerler, zayıf pigment oluştururlar veya hiç pigment oluşturmazlar; grup 4 (hızlı üreyenler) 24 ve 37°C'de 7 günde koloni oluştururlar (Tablo 2) (1,4,5).

Bu çalışmada klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemeler ile akciğer tüberkülozu tanısı alan hastalarda biyokimyasal testler ve nükleik asit

çoğaltma yöntemini kullanarak mikobakteri identifikasyonu yapmayı ve AMB insidansını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi'nde Ekim 1996-Haziran 1997 tarihleri arasında aktif akciğer tüberkülozu tanısı alan 78 HIV negatif hastayı kapsamaktadır.

Hastaların cinsi, yaşı, akciğer lezyonlarının yaygınlığı ve radyolojik görünümü ve alta yatan herhangi bir akciğer hastalığının olup olmadığı kaydedildi. Bakteriyoloji laboratuvarında hastaların ARB pozitif balgam örneklerinden Löwenstein besiyerine kültür ve ilaç direnç testleri için ekim yapıldı ve etüvde hafif yatık durumda 37°C'de 4-6 hafta bekletildi ve üreme sonrası absolu konsantrasyon ile ilaç duyarlılıkları incelendi. Üreme saptanan besiyerlerine Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, 31 olguda niasin (N) ve katalaz (K) testleri ile birlikte Gen Probe'un *Mycobacterium tuberculosis* complex kültür identifikasyon testi uygulandı. Diğer kültür pozitif 47 olguda ise sadece Gen Probe ile identifikasyon yapıldı. Kültürlerde hızlı üremelerine veya kolonilere göre ayırım yapılmadan, 4-6 haftada 37°C'de üreme gösteren mikobakteri suşlarının identifikasyonu amaçlandı. Sonuçlar binomial test ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 1. İnsanda hastalık yapan bazı mikobakteriler (1,4).

Türler	Üreme hızı (gün)	Runyon grubu	Hastalık tipi
<i>M. tuberculosis</i> *	Yavaş (12-28)	Tbc kompleksi	Klasik Tbc
<i>M. bovis</i>	Yavaş (21-40)	Tbc kompleksi	Klasik Tbc
<i>M. africanum</i>	Yavaş	Tbc kompleksi	Klasik Tbc
<i>M. avium</i> *	Yavaş (10-21)	3	Akciğer, lenf nodları
<i>M. chelonae</i> *	Hızlı (3-7)	4	Yumuşak doku, kemik
<i>M. fortuitum</i> *	Hızlı (3-7)	4	Yumuşak doku, deri
<i>M. gordonae</i>	Yavaş (10-28)	2	Akciğer
<i>M. intracellulare</i> *	Yavaş (10-21)	3	Akciğer, lenf nodları
<i>M. kansasii</i> *	Yavaş (10-21)	1	Akciğer
<i>M. leprae</i> *	Kültürü yapılamaz	-	Lepra
<i>M. malmoense</i> *	Yavaş	3	Akciğer
<i>M. scrofulaceum</i> *	Yavaş (10-28)	1/2	Akciğer, lenf nodları
<i>M. xenopi</i> *	Yavaş (14-28)	3	Akciğer

* Önemli insan patojeni

Tablo 2. Mikobakterilerin biyokimyasal özellikleri (4-6).

Bakteri	Niasin	Nitrat redüksiyon	Katalaz	Tween hidrolizi	Ureaz	Aryl sulfataz
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	-	-	+	-
<i>M. kansasii</i>	-	+	+	+	+	-
<i>M. marinum</i>	-	-	+/-	+	+	-
<i>M. simiae</i>	+	-	+	-	+	-
<i>M. scrofulaceum</i>	-	-	+	-	+	-
<i>M. szulgai</i>	-	+	+	+/-	+	+/-
<i>M. gordonae</i>	-	-	+	+	-	-
<i>M. avium-intracellulare</i>	-	-	+	-	-	-
<i>M. xenopi</i>	-	-	+	-	-	+/-
<i>M. ulcerans</i>	-	-	+	-	-	-
<i>M. fortuitum</i>	-	+	+	+/-	+	+
<i>M. chelonae</i>	-	-	+	-	+	+

Tablo 3. Suşların değişik biyokimyasal karakterleri ve oranları.

Biyokimyasal test	N (+) K (-)	N (-) K (-)	N (+) K (+)	N (-) K (+)	Toplam
Suş sayısı ve yüzdesi	22 (%71)	4 (%13)	3 (%9.6)	2 (%6.4)	31 (%100)

BULGULAR

Kırkbiri (%52.5) erkek, 37 (%47.5)'si kadın olan 78 olgunun yaş aralığı 16-73 arasında olup ortalaması 39.79 (\pm 16.03) idi. Akciğer tüberkülozu ile eş zamanlı olarak; 10 olguda diabetes mellitus, birer olguda da kronik bronşit, meme kanseri, mesane kanseri, karaciğer sirozu, akut eklem romatizması ve sistemik lupus eritematozus mevcut idi. Mikobakterilerin 65 (%83.3)'i 4 ilaca duyarlı, 10 (%12.8)'u tek ilaca ve 3 (%3.9)'ü 3 ilaca dirençli idi. İzoniazid direnci 7/13 (%53.8) idi. Akciğer lezyonları 34 (%43.6) olguda tek, 44 (%56.4) olguda iki taraflı iken; 61 (%78.2) olguda kaviteli, 17 (%21.8) olguda iki taraflı idi.

Otuzbir suşun 22 (%71)'si *M. tuberculosis*'e özgü N (+) ve K (-) karakter gösterdi (Tablo 3). Otuzbir suşun 25 (%80.6)'i N (+), 6 (%19.4)'sı N (-) ve 26 (%83.9)'sı K (-), 5 (%16.1)'i K (+) idi. Bu suşlar ile birlikte toplam 78 suşun identifikasyonu için uygulanan Gen Probe nükleik asit çoğaltma yöntemi ile incelenen tüm suşların *M. tuberculosis* olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

AIDS epidemisi AMB infeksiyonlarının epidemiyolojisini de değiştirmiş, infeksiyon insidansı yaklaşık 10 kat artmıştır. Altta yatan akciğer hastalıkları, alkol ve sigara kullanımı, kardiyovasküler ve kronik karaciğer hastalıkları AMB infeksiyonları için risk faktörleridir (7,8). Olgularımızın birinde kronik bronşit, birinde de karaciğer sirozu tespit edilmiştir.

Probst ve arkadaşları, Almanya'da 1986-1992 yılları arasında 12 HIV pozitif ve altta yatan bir hastalığa sahip 31 HIV negatif atipik mikobakteriozis olgusuna tanı koymuşlardır (9). Biz, olgularımız içinde HIV pozitif olgu tespit etmedik. Ancak ülkemizde HIV infeksiyonlu hasta sayısının artışı ile birlikte, diğer fırsatçı infeksiyonlar gibi AMB infeksiyonları ile de daha sık karşılaşılacağını düşünmekteyiz. AMB'ler insanda nadiren infeksiyona neden olurlar (Tablo 4).

Ülkemizde bu konuda az araştırma vardır. Balcı'ya göre; ülkemizde bu infeksiyonlar, mikobakteri infeksiyonları içinde %1'den az yer tutmakta-

Tablo 4. AMB'lerin dünya ülkelerindeki oranları (10,11).

	İncelenen suş sayısı	İzole edilen atipik suş	İnsan için patojen suş
Fransa	(22.000)	%1.95	%0.19
Almanya	(8.275)	%0.47	%0.1-%0.7
İtalya	(3.000)	%0.4	-
Romanya	(2.050)	%0.8	-
Yugoslavya	(13.757)	%2.18	-
Kanada	(1667)	%4.8	-
Kuzey Amerika		%2.5-%10	%0.25-%1

dır (12). 1970'de Ankara Bölgesi'nde yapılan çalışmada, çevrede insan için patojen olmayan AMB'lerin yaygın olduğu kanıtlanmış, 4370 numunede 1089 asidorezistan bakteri tespit edilmiş, en az (%0.5) fotokromojen gruba, en çok da (%42.9) nonfotokromojenlere rastlanmıştır. En fazla basil kümes, ahır gibi yerlerden izole edilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin 1968-1970 yılları arasında 3 yıllık ortalaması %2.1'dir (10). Oldukça fazla materyalin çalışıldığı bu araştırmalarda dahi AMB'ler genel olarak düşük oranlarda saptanmıştır. Biz de çalışmamızda 78 olguyu araştırdık ve AMB tespit etmedik. Salvo ve arkadaşları, çevresel ve klinik örneklerden izole ettikleri 78 mikobakteri izolatını biyokimyasal olarak tanımlayarak tümünün *M. tuberculosis* (MTB) olduğunu saptamışlardır (13).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1973-1980 yılları arasında N, nitrat redüksiyonu, K ve peroksidaz testleri ile 2727 kültürden 36 (%1.32)'sının skotokromojen, 14 (%0.51)'ünün nonfotokromojen olduğu belirlenmiştir (14). Çalışmamızda N ve K testlerini kullanarak 31 olgudan ikisinin AMB ile infekte olduğunu belirledik. Ancak bu mikobakteri suşlarını Gen Probe ile tanımladığımızda bunların MTB suşları olduğunu saptadık. Bu nedenle, sadece biyokimyasal testleri kullanarak yapılan mikobakteri tanımlamasının güvenilirliğinin az olacağı düşünülmüştür.

1973'te Kasımoğlu ve arkadaşları, çeşitli materyallerden izole ettikleri 10 AMB suşundan 3 tanesinin fotokromojen, 7 tanesinin de skotokromojen olduğunu, 1984'te Akdeniz ve arkadaşları, izole ettikleri 104 mikobakteri suşundan 18

(%17) tanesinin AMB'lere, bunların da 3'ünün skotokromojen, 4 tanesinin nonfotokromojen ve 11 tanesinin hızlı üreyenlere ait olduğunu bildirmişlerdir (8,15).

p-Nitro-acetylaminohydroxypropiophenone (NAP) içerikli kan kültür şişeleri (bir radyometrik selektif inhibisyon testi) kullanılarak BACTEC yöntemi ile MTB ve *M. bovis* AMB'lerden ayrılabilir. NAP ihtiva eden bir kültür ortamında MTB ve *M. bovis* üreme olanağı bulamazlar (6,16). Stager, 1184 materyal için BACTEC 12B kültüründe NAP kullanarak ortalama 17 günde mikobakteri izolasyonu yapmıştır. Konvansiyonel kültür yöntemi ve N test sonuçlarının ise ortalama 39.3 günde alındığını belirtmiştir (17). Telenti, MTB ve AMB ayrımında BACTEC ile NAP testi ve Gen Probe birlikteliğinin 15.5 gün gibi kısa bir sürede sonuç verdiğine dikkat çekmiştir (18).

Anargyros ve arkadaşları, AMB tanımlama oranlarını BACTEC için %88 ve Löwenstein için %64 olarak rapor etmişlerdir (19). MTB ve AMB'lerin BACTEC NAP inhibisyon testi ile tanımlanmasını biyokimyasal tanımlamalarla %100 uyumlu bulmuşlardır. Çalışmamızda Gen Probe ve niasin-katalaz testi uyumluluğu MTB için %71 idi.

MTB, %99 oranında N meydana getirirken AMB suşları N meydana getirmezler, nitratı redükte etmezler. N akümülyasyonuna neden olmayacak kadar genç kültürlerden yapılan testler ve çok bol üreme mevcut olan konflüan kültürlerde yanlış (-) sonuçlar alınabilir. N (-) reaksiyon veren MTB suşlarının küçük oranda da (yaklaşık %1) olsa mevcut olduğu bilinmektedir (6,10,20,21).

Çalışmamızda MTB kolonilerinin 25 (%80.6)'i N (+); 6 (%19.4)'sı N (-) reaksiyon verdi. %19.4 olarak bulduğumuz N (-) oranı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Çalıştığımız MTB kolonilerinin genç koloniler olması (4 haftalık) ve çoğunlukla bol miktarda üremenin olduğu kültürler ile çalışılması yüksek N (-) oranının nedeni olabilir.

Çoğu mikobakteriler K üretirler. Ama 68°C'ye dek ısıtılan kültürde 20 dak'da bu özellikleri kaybolur. MTB K (-) reaksiyon verir (6,20). Çalışmamızda, MTB'nin çoğu suşunda (INH'ye dirençli MTB hariç) negatif reaksiyon veren K testini uyguladığımızda; 26 (%83.9)'sında (-); 5 (%16.1)'inde (+) sonuç alındı. N ve K testleri ile 31 suşun 22 (%71)'sinde MTB için tipik olan N (+) ve K (-) sonuç elde edilirken diğer 9 (%29) suşta farklı sonuçlar alındı.

Gen amplifikasyonu yanlış (+) sonuç riskine rağmen genel performansı iyi olan bir metodtur (22). Çalışmaya aldığımız ve sadece Gen Probe ile identifikasyon yaptığımız 47 olguda tüm suşlar *M. tuberculosis* idi. Çalışmalarda MTB complex problemleri, mikobakteri kültürlerinde %100 duyarlılık ve %99.1 özgüllük göstermişler, hiçbir yanlış (+) sonuç raporlanmamış ve diğer yöntemlere göre zaman açısından avantajlı bulunmuştur (20,23). Ehlers'e göre, yöntemin duyarlılığı %83.9 ve özgüllüğü %99.6'dır (24).

1992'de Solak ve arkadaşları, çoklu ilaç direnci saptadıkları hastalarda AMB sıklığını araştırmışlardır (8). Balgam kültüründe üretilen mikobakteri suşlarını; üreme hızı, üreme ısısı, pigment oluşturması veya oluşturmaması, N testi, nitrat redüksiyon testi, semi kantitatif K testi, Tween-80 hidroliz testi, üreaz testi ve sodyum klorid tolerans testi yardımı ile tanımlanmışlardır. Bir suşun grup 1 fotokromojen (*M. kansasii*), iki suşun grup 3 nonfotokromojen (*MAC* ve *Mycobacterium malmoense*) ve iki suşun da grup 4 hızlı üreyen (*M. fortuitum*) gruba ait olduğunu bildirmişlerdir. Tüm materyallerin dirençli suşlar içinden seçildiği ve identifikasyonun; mikobakterinin kültür karakteri, pigment oluşturup oluşturmaması ve biyokimyasal testler ile yapıldığı bu çalışmada AMB oranı %6.8 (5 suş)'dir. Çalışmamızda; 4 ilaca duyarlı olan 65, tek ilaca dirençli

10 ve 3 ilaca dirençli 3 suş için mikobakteri identifikasyonu yapıldı. Bu 78 suşun tümünün MTB olduğu belirlendi. Frebault, biyokimyasal identifikasyonun özellikle birbirine yakın karakterler taşıyan mikobakterileri ayırmada yararlı olabileceğini bildirmiştir (25). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve biyokimyasal yöntemleri karşılaştıran bir çalışmada 34 mikobakteri izolasyonunun 5'inde iki metod aynı sonucu verirken, 25'inde farklı sonuçlar alınmış ve 4 izolat biyokimyasal olarak tanımlanamamıştır (26).

Rutin ve kolay uygulanamayan biyokimyasal testlerin yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle, mikobakterileri tanımlama duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan Gen Probe nükleik asit çoğaltma yönteminin tercih edilmesi gerekmektedir (27). Çalışmamıza dahil edilen 78 olgu içinde AMB'lere ait suşa rastlayamamamızın bir nedeni dirençli veya hassas tüm suşları çalışmada değerlendirmiş olmamızdır. Ülkemizde, Amerika ve Avrupa ülkelerine göre daha düşük oranda HIV enfeksiyonlu hastaların ve eş zamanlı fırsatçı enfeksiyonların bulunması, bu ülkelerdeki mikobakteri enfeksiyonlarının aksine ülkemizde yüksek oranda MTB'ye ait enfeksiyonların görülmesi de toplumumuzdaki düşük insidansın diğer nedenleri olabilir. Tüberküloz olgularının tümünde değil de sadece bazı şüphe uyandıran olgularda mikobakteri identifikasyonunun yapılması, AMB enfeksiyonlarının tüberküloz gibi algılanıp tedavi edilmesine neden olacaktır. AMB'lerin asıl kaynağı olan geniş hacimli su ortamlarından (örneğin nehirler ve dere yatakları) zengin ülkemiz için henüz önem arz etmeyen ve mikobakteri enfeksiyonları içinde küçük bir yere sahip olan bu bakteriler ile, diğer ülkelerde olduğu gibi AIDS'li hasta sayısının artmasına paralel olarak ülkemizde de yakın gelecekte daha sık karşılaşılabilmektedir.

Bu çalışmada; biyokimyasal testlerin kültür ortamına ve üreyen mikobakterinin özelliklerine göre değişiklik gösterdiği zaman yanlış pozitif sonuç verdiği, Gen Probe identifikasyon testinin ise yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olması nedeniyle kültürde üretilmiş olan mikobakterilerin kesin identifikasyonu için daha güvenilir olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Pulmonary disease caused by opportunistic mycobacteria. In: Crofton & Douglas's Respiratory Diseases. 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publication 1989: 439-47.
2. Kayser FH. İnfeksiyon hastalığı etkeni bakteriler: Atipik mikobakteriler. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J (editörler). Tıbbi Mikrobiyoloji. 8. Baskı. İstanbul: Tayf Matbaası 1997: 189.
3. Davidson PT. Mycobacterial diseases of the lungs: Diseases caused by mycobacteria other than tuberculosis. In: Fishman AP (ed). Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill 1988: 1863-8.
4. Bilgehan H. Mycobacteriaceae: Diğer Mycobacteriumlar. In: Klinik Mikrobiyoloji. 8. Baskı. İzmir: Şafak Matbaacılık 1993: 372-9.
5. Vidinel İ. Akciğer Hastalıkları. 3. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası 1989: 296-9.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Mycobacteria. In: Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott 1994: 331-6.
7. Kocagöz T. Tüberküloz tanısında yeni laboratuvar yöntemleri. İnfeksiyon Bülteni 1996; 1: 30-3.
8. Solak H, Çağlayan B, Tümer Ö ve ark. Çoklu ilaç dirençli gösteren olgulardan izole edilen "nontuberculous" mikobakteriler. Heybeliada Tıp Bülteni 1996; 2: 16-22.
9. Probst G, Apfel T, Schulz V, et al. Diagnosis, therapy and prognosis of atypical mycobacterial infections. Pneumologie 1994; 48: 711-7.
10. Ülgenalp İ. Tüberküloz Bakteriyolojisi. Ankara: Ana Basım 63-7.
11. Gale GL. Atypical mycobacteria in a tuberculosis hospital. Can Med Assoc J 1976; 114: 612-4.
12. Balcı K. Göğüs Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Tayf Ofset 1991: 183-4.
13. Salvo S, Falcidia A, Marranzano M, et al. Biochemical profile of mycobacteria isolated from clinical and environmental material. Quad Sclavo Diag 1985; 21: 182-9.
14. Saygun N. AÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsü'nün 1973-1980 yıllarına ait tüberküloz yönünden bakteriyolojik inceleme sonuçları. Tüberküloz ve Toraks 1981; 29: 33-9.
15. Kasımoğlu Ö, Töreci K, Anç Ö. Muayene maddelerinden izole ettiğimiz fotokromojen ve skotokromojen atipik asite dirençli bakteriler. İÜ Tıp Fakültesi Mecmuası 1973; 36: 199-210.
16. Collins T, Levett PN. Radiometric studies on the use of selective inhibitors in the identification of Mycobacterium spp. J Med Microbiol 1989; 30: 175-81.
17. Stager CE. Role of solid media when used in conjunction with the BACTEC system for mycobacterial isolation and identification. J Clin Microbiol 1991; 29: 154-7.
18. Telenti M. The diagnostic usefulness of a DNA probe for Mycobacterium tuberculosis complex (Gen Probe) in BACTEC cultures versus other diagnostic methods. Infection 1994; 22: 18-23.
19. Anargyros P, Astill DS, Lim IS. Comparison of improved BACTEC and L-J media for culture of mycobacteria from clinical specimens. J Clin Microbiol 1990; 28: 1288-91.
20. Kocabaş A. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi 1991; 42: 131-6.
21. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Diagnostic Microbiology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 1992: 743-5.
22. Soini H, Viñjanen MK. Gene amplification in the diagnosis of mycobacterial infections. APMIS 1997; 105: 345-53.
23. Shinnick TM, Good RC. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. Clin Infect Dis 1995; 21: 291-9.
24. Ehlers S, Ignatus R, Regnath T, et al. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by Gen Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. Journal of Clinical Microbiology 1996; 34: 2275-9.
25. Frebault V, Grandry J, David HL. Evaluation of rapid tests for the identification of mycobacteria. J Med Microbiol 1982; 15: 575-7.
26. Springer B, Stockman L, Teschner K, et al. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: Molecular versus phenotypic methods. J Clin Microbiol 1996; 34: 296-303.
27. Witebsky FG, Kruczak FP. Identification of mycobacteria by conventional methods. Clin Lab Med 1996; 16: 569-601.

Yazışma Adresi:

Dr. A. Emin ERBAYCI
İzmir Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim Hastanesi
İZMİR