

TÜBERKÜLOZ LABORATUVAR TANISI

İsmail CEYHAN*

Tüberküloz (TB) laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler esas itibariyle bakteriyolojik tekniklere dayanır. Laboratuvar, dolayısıyla bakteriyoloji Ulusal Kontrol Programının en önemli anahtar elemanı olup, en önemli işlevi akciğer tüberkülozu hastalarının;

- mikroskopi
- kültür yöntemleri ile tanı ve
- ilaç duyarlılık testleri (ve tür tayini) ile tedavinin gerektiğinde yönlendirilmesi/yönetilmesidir.

Tüberküloz hastalığının kesin tanısında altın standart *Mycobacterium tuberculosis*'in kültürde üretilmesidir. Doğru tanı, klinik örneğin uygun şekilde alınması, nakledilmesi ve işlenmesi ile mümkündür. Tüberküloz gibi etkeni besiyerinde geç ve güç üretilen, tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen ve tüm toplumu enfekte edebilen bir hastalıkta bunun önemi daha büyüktür. TB (Tüberküloz) bakteriyolojisi Ulusal kontrol programının temel taşlarından biri ve DGTS'un (Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi) en önemli ana unsurudur. Kontrol programı kapsamındaki tüberküloz laboratuvarların birincil amacı

1. Enfeksiyöz akciğer tüberküloz olgularının saptanması;
2. Tedavinin izlenmesi, kür'ün dökümantе edilmesi
3. Epidemiyolojik trendin izlenmesi

TB Laboratuvarlarının akciğer dışı TB olgularının teşhisine katkıda bulunmak ikincil amaçtır. Tüberküloz tanısında ideal test hızlı, ekonomik, yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahip olmalıdır. Ancak bugün elimizde bu kriterlerin tamamını tek başına karşılayan bir test yoktur. Testlerin birbirlerine üstünlükleri ve eksiklikleri bulunmaktadır.

İnsanlarda hastalık etkeni olarak en sık *M. tuberculosis* izole edilmektedir. *M. tuberculosis* çoğu zaman akciğerlerde hastalık oluşturur ve hava yolu ile bulaşır. Halk sağlığı açısından önemli olan türü akciğer tüberkülozu olup hastalar öksürme aksırma ve hatta konuşma sırasında çevreye yaymış oldukları damlacıklar yoluyla tehlike oluştururlar. Oldukça az miktarda (yaklaşık 10 adet) canlı basilin solunum solu ile alınmış olması infeksiyon için yeterlidir. Aktif akciğer tüberkülozlu bir hasta eğer tedavi altında değilse yılda 10-15 kişiyi enfekte eder.

Akciğer Tüberkülozu

a. Balgam:

Balgam, bronşların ve trakeanın ürünüdür. Organik partiküller ve hücresel artıklarından oluşur. Boğaz florasındaki nonspesifik bakterileri içerdiğinden kontamine materyaldir. Basil saptama olasılığı en fazla olan örnek, sabah aç karına çıkartılan balgamdır. Basil görme şansını artırmak için, hastadan üç ayrı günde, sabah yataktan kalkarken balgam alınması en uygundur. Üç gün gelemeyen hastalar için, hastanın kliniğe başvurduğu gün mutlaka bir örnek alınması, ertesi sabah kalkınca bir örnek almasının istenmesi, sonra bu örneği laboratuvara getirdiğinde üçüncü bir örnek alınması uygun olabilir. En uygun balgam miktarı 2-5 ml'dir. Tüberküloz basili, balgamın cerahatlı kısmında bulunur. Tükürükte basil görmek pek olası değildir; tükürük ise örnek reddedilmeli, tekrar örnek istenmelidir. Yayıma yapılacağı zaman, balgamın özellikle sarı-gri ya da yeşil renkli koyu kısımları kullanılmalıdır. Miktar ve kalite açısından tekrar balgam sağlamak olanaksız olduğu durumlarda örnek işleme alınmalı ancak sonuç negatif bulunduğu bu durumda (yetersiz balgam/uygun olmayan örnek' şeklinde) raporda belirtilmelidir.

Balgam alınacak yer

Akciğer tüberkülozlu hasta öksürdüğü zaman infeksiyon tehlikesi çok yüksektir. Çünkü *M. tuberculosis*'in bulaşması esas itibariyle 1-5?m boyutlarındaki enfeksiyöz partiküllerin ve bakterilerin solunum yolu ile alınarak alveollere kadar ulaşması sonucu olur.

İdeal olan; kurumda, hastaların balgam örneklerini toplamaları için biyogüvenlik açısından özel olarak tasarlanmış, özel havalandırma (negatif basınçlı) sistemi bulunan, ultraviyole ışıklı kabin ya da odaların bulunmasıdır. Böyle özel alanların olmadığı yerlerde hastalar balgam örneklerini, özellikle klinik ve laboratuvar dışında, açık havada, tenha bir yerde ve mümkünse bol güneşli bir ortamda çıkarmalıdır. Klinik içindeki oda veya tuvalet gibi yerlerde hastadan balgam çıkarmasını istemek sakıncalıdır. Eğer hasta kendi evinde balgam çıkaracak ise bu işlemi; güneş almayan veya yeterince havalandırılmayan odalar, tuvalet ve banyo gibi yerlerde değil, yine bol güneş alan bir balkonda ya da varsa bahçede yapmalıdır.

* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Sıhhiye / Ankara

Balgam alınması :

Prensip olarak her yetişkin mutlaka balgam çıkarabilir olmasına rağmen, balgam örneğinin alınmasında çoğu zaman zorluklarla karşılaşılabilir. Çocuklar ve uyumsuz hastalar için geçerli olan bu durum bazen yetişkinler için de söz konusu olabilir. Böyle olgularda ekspektorasyonu artırıcı yöntemlere başvurulur;

- 1) Hastaya bol sıvı alması önerilir. Çünkü en iyi ekspektoran sudur.
- 2) Kültür fizik yöntemi önerilir. Hastanın 15-20 kez ellerini başının üstünde birleştirip derin nefes alması, ellerini yanlara indirip derin nefes vermesi ve sonunda kuvvetlice öksürerek balgam çıkartması istenir.

b. Uyarılmış balgam (İndüklenmiş akciğer salgısı): Tüm yapılanlara rağmen balgam çıkartamayan hastalardan indüksiyon ile materyal alınır. Hastaya 10 ml %3-10'luk tuzlu su nebulizör ile verilir. Hastanın 10-30 dakika nebulizörü inhale etmesi akciğerlerini hem öksürme hem de sulu veya incelmış salgı üretmeye teşvik edecek kadar irrite eder. Materyalin bu yapısal özelliği tükürüğe benzediği, dolayısıyla yanılmaya sebep olabileceği için materyalin *indüklenmiş balgam örneği* olduğunun belirtilmesi önem taşır.

c. Açlık Mide Suyu(AMS): Balgam alınmadığı durumlarda özellikle çocuklardan steril su veya distile su kullanılarak AMS alınabilir. Hasta sabah yataktan kalkmadan aç karına mide sondası yutturulur. Uyandıktan sonra fazla zaman geçerse, mide peristaltizmi artar ve gece boyunca yutulup midede toplanan balgam bağırsaklara geçer. 15-20 ml steril fizyolojik serum verildikten sonra geriye alınır ve sıvı içinde yüzen balgam parçaları toplanarak, steril, tek kullanımlık, burgulu kapaklı tüplere aktarılır. Alınan örnek en az 1 ml olmalı ve hemen işleme alınmalıdır. 2-3 saat içerisinde incelemeye alınamayacak örnekler mutlaka nötralize etmek amacıyla içerisinde yaklaşık 100mg sodyum karbonat bulunan tüplere konmalıdır.

d. Bronkoskopik Lavaj :

Balgam çıkaramayan hastalardan gerekli durumlarda invazif materyel toplama teknikleri kullanılabilir. Bronkoskopik lavaj örneği bronkoskopi sırasında alınabilir. Örnekler hemen laboratuvara gönderilmeli ve en kısa zamanda işleme alınmalıdır. Alınan materyal 1ml bile olsa kabul edilmelidir. 10 ml'nin üzerinde ve visköz ise birkaç tüpe paylaştırılmalı, sulu ise santrifüj edilmelidir.

Balgam kaplarının taşınması: Kural olarak potansiyel risk taşıyan patolojik materyalin taşıma kabı; kırılmaz, sızdırmaz, darbelere ve suya dayanıklı malzemeden yapılmış olmalıdır. Balgam kabının burgulu kapaklı olması taşıma sırasında dökülmemesi için çok önemlidir. Balgam başka bir kurumda işlenecek ise nakledecek kişi özel kaplar ile taşıyabilir veya kargo ile gönderilebilir. Bu durumda balgam

kabı kapağı sıkıca kapatıldıktan sonra kırılmasını önlemek amacıyla uygun taşıyıcı yuvaları olan köpük içersine yerleştirilir. Bu kutu ayrıca bir dış sert karton oluklu mukavva veya plastik kutu içerirse yerleştirilir ve koli bandı ile yapıştırılır. Daha sonra üzerinde gerekli uyarı işaretleri (alt üst yön gösteren etiket, biyo-medikal amblemi vb) yapıştirılarak kargo şirketine veya özel taşıma personeline teslim edilmelidir. Materyaller ile ilgili hasta listesi ve diğer her türlü bilgi dış kap içersine konmalıdır. Bu tür özel balgam taşıma kapları ile kültür taşıma siteleri artık ülkemizde temin edilebilmektedir.

Akciğer Dışı Tüberküloz:**a. İdrar:**

İdrarın içeriği mikobakterilerin canlılığını, miktarı ise saptanmalarını etkiler. Bu nedenle 40 ml'den az miktardaki örnekler ile bekletilmiş veya 24 saatlik biriktirilmiş idrar kabul edilmez. İdrar laboratuvarın bulunduğu merkezlerde aynı gün bekletilmeden alınmalıdır. Özellikle sabah idrarı tercih edilmeli, aşırı kontaminasyon olmasını engellemek için dış genital bölge iyice yıkanmalı ve temizlenmelidir. İdrar 3000 x g de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üst kısım atılmalı ve çökelti hemen işleme alınmalıdır. Üç gün üst üste idrar alınması duyarlılığı artırır.

b. Diğer materyaller:

M tuberculosis hemen hemen tüm doku veya organlarda hastalık oluşturabilir. Bu nedenle gerekli durumlarda akciğer dışı olguların tanısında tutulan organa göre değişik materyaller alınabilir. Tüm örnekler steril tek kullanımlık kaplara alınmalıdır. İçersine hiçbir zaman alkol, formol ve benzeri fiksatif veya koruyucu kimyasal madde konmamalıdır. Ancak bazı gerekli durumlarda (doku ve deri gibi kuru veya sıvı miktarı az biyopsi örneklerinde) 1/1 oranında steril serum fizyolojik ya da varsa sıvı mikobakteri besiyeri konabilir.

1. Aseptik olarak alınan sıvılar:

Vücut sıvıları (BOS, plevra, perikart, sinoviyal, asit sıvısı, pü, ve kemik iliği) cerrahi prosedürler veya aseptik aspirasyon teknikleri kullanılarak steril kaplara alınmalıdır. Kemik iliği ve kan gibi pıhtılaşan sıvılar 0.2mg/ml heparin içeren tüplere alınmalıdır. Örnekler en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalı ve işleme alınmalıdır.

2. Aseptik olarak alınan dokular:

Aseptik olarak alınmış dokular, içersinde fiksatif ve koruyucu kimyasal içermeyen steril kaplara alınmalı ve en kısa sürede laboratuvara ulaşması sağlanmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ise kurumalarını önlemek için steril serum fizyolojik içinde +4 ile +10°C de saklanmalıdır. Bu tür örneklerin özellikle soğuk zincir koşullarında laboratuvara ulaştırılması önerilmektedir.

3. Dışkı:

Özellikle AIDS'li hastalarda *M. avium-intracellulare* kompleksinin izolasyonu için gerekli olabilir. Dışkı 50 ml'lik steril polipropilen kapaklı santrifüj tüpüne 3-5gr kadar alınarak 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. 1/1 steril serum fizyolojik ile karıştırılıp vortekslenmeli, tül-bent bezi veya gazlı bezden süzdükten sonra hemen işleme alınmalıdır.

Bakteriyolojik tanıda kullanılan yöntemler

M. tuberculosis'in en temel özelliğinden biri yavaş üremesi, özel boyama yöntemleri uygulandığında (EZN boyama yöntemi gibi) aside dirençli (ARB) olması (yani arilmetan boyalarla bir kez boyandıktan sonra alkol, hatta asit ve alkol ile dekolorize edilemezler), hücre duvarında bol miktarda lipid içeren makro molekülerin yer almasıdır. ARB özellikte olması hücre duvarındaki mikolik asit peptidoglikan ve arabinomannan'ın oluşturduğu bileşik bağlı tabaka ile ilişkilidir. Anilin boyası bu tabaka ile bağ oluşturarak asit ve alkolün etkisine karşın yerinde kalır. Asit fenikli (karbol) fuksin boyası ile boyandıktan sonra alkol ve hatta asit-alkol ile yapılan renk giderme işleminde aldıkları boyayı bırakmazlar. Zaten bu nedenle aside dirençli bakteri (Asido-Rezistan Bakteri ARB) olarak adlandırılmaktadırlar. Üreme zamanları genel olarak diğer bir çok bakterilere oranla oldukça yavaştır. Örnekler temiz steril kaplara alınmalı içersine mikobakteriler için öldürücü kimyasal ajan, dezenfektan ve koruyucu fiksatif konmamalıdır. Tüm örnekler en kısa zamanda ve eğer mümkünse soğuk zincir ile laboratuvara ulaştırılmalı ve hemen işleme alınmalıdır. Balgamın oda sıcaklığında gölge ve serin bir yerde 2-3 gün bekletilmesi, kültür ve mikroskopik açıdan tanıya herhangi bir zararı olmaz. Soğukta (No-frost olmayan buzdolabında +4 °C/+10 °C derecede) ve kapağı sıkıca kapatılmış durumda ise 2 hafta kadar saklanabilir.

Çoğu zaman klinik örneklerden direkt mikroskopi yanında, teksif-kültür de yapıldığı ve tüm işlemlerin aynı kap içersinde yapılması önemli avantajlar sağladığı için toplama kapları bu amaçlara yönelik olarak 50 ml'lik burgu kapaklı, konik tabanlı yaklaşık 12cm uzunluğunda, 3cm genişliğinde, tercihen polipropilen (ticari falcon, grainer veya muadili gibi) olmalıdır. Şeffaf olması kap içindeki örneğin kalitesini göstermesi açısından avantaj sağlar. Ancak güneş ışığı ve UV lamba ışımından korumak gereklidir. Hasta adı, protokol numarası ve tarih örnek kaplarının üzerine yazılmalıdır (hasta bilgilerinin sadece kapağa yazılması sakıncalıdır). Mikroskopik yayma incelemesi tanısal değeri oldukça yüksek uygulaması kolay, ucuz ve sık kullanılan bir yöntemdir. En önemli dezavantajı duyarlılığının teknik faktörlere bağlı olarak değişiklik (%22-%80) göstermesidir (Tablo.1). Doğrudan mikroskopik bakıda basilin görülebilmesi için 1 ml örnekte 5.000 den fazla basil bulunması

pozitif bulma olasılığını %50 nin üzerine taşır. Ancak enfeksiyöz akciğer TB vakalarını yakalamada duyarlılığı %90-%95 civarına olması yüksek TB yükü olan ülkeler için tanıda ilk seçenek olarak önerilmektedir. Boyanmış yayma preparatların mikroskopla incelenmesi, aside dirençli bakteri (ARB) aranmasında ilk aşamadır. Yaymada ARB saptanması, klinik örnekte mikobakteri varlığını gösteren ilk bakteriyolojik kanıttır. Bunun kültür ile doğrulanması tüberküloz teşhisinde altın standarttır. Kültür mikroskopiden daha duyarlı olup tür ve tip tayinine olanak sağlar. Ancak en önemli dezavantajı inkübasyon süresinin uzun olmasıdır. Klinik örneğin doğrudan yayması veya işlenip santrifüje edilmesinden elde edilen çökeltinin lama yayılması ile elde edilen preparatlar EZN ve Kinyoun gibi özel boyama yöntemlerinden biri ile boyanırlar. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda 8x-10x okülerler ve 100x immersiyon objektifinde incelenir. Karşı boya olarak metilen mavisi kullanıldığında aside dirençli basiller mavi zeminde pembe-kırmızı ince çubuklar halinde görülmektedir. Eğer preparat florokrom boyalarla (Auramin-rhodamine) boyanırlarsa floresan mikroskopta 250x veya 450x büyütmede daha kolay ve hızlı olarak taranabilmektedir.

Tablo. 1. ARB Mikroskopisinin duyarlılığı teknik faktörlere bağlı olarak değişebilir.

- Balgamın kalitesi: sabah balgamı duyarlılığı %10-100 arttırmaktadır.
- Örnek sayısı (iki sabah balgamı veya biri sabah balgamı olmak üzere 3 balgam örneği yeterlidir)
- Yaymanın, boyanın ve mikroskopun kalitesi
- Taranan alan (en az 100 mikroskopik alan 4-6 dakika taranmalıdır)

M. tuberculosis ve *M. bovis* kültürü için selektif ve selektif olmayan sıvı ve katı besiyerleri vardır. Katı besiyerlerinden yaygın kullanılan ve en iyi bilinenlerinden yumurta içerikli olan Löwenstein-Jensen (LJ) ve Ogawa, agar bazlı olanı ise Middlebrook besiyeridir. *M. bovis* için en iyi besiyerleri Stonebrink ve Gliserinsiz LJ olarak bildirilmektedir. *M. tuberculosis* için, sikloheksimid, linkomisin, nalidiksik asit, penisilin, amfoterisin-B gibi antibiyotiklerin katılması ile seçici bazı besiyerleri de tanımlanmıştır. Özellikle LJ besiyeri *M. tuberculosis*'in tipik koloni oluşturması nedeniyle ilk izolasyon çalışmalarında daha fazla tercih edilmektedir. Duyarlılığı artmak için her zaman bir katı (Lowenstein-Jensen LJ, Ogawa, Middlebrooke 7H10, Middlebrooke 7H1, vb) bir sıvı besiyeri (Bactec460, MGIT-Mycobacteria Growth Indicator Tube, Bact/Alert, vb) birlikte kullanılmalı hızı arttırmak amacıyla sıvı kültürler hiçbir zaman tek başına kullanılmamalıdır. Klasik kültür yöntemlerinin en önemli dezavantajı tanımlamalar için geçen sürenin uzun olmasıdır. Mikobakterinin üretilmesi, biyokimyasal testlerle tür düzeyinde tanınması ve antibiyogram ile birlikte

sonuçlanması için gereken süre 8 haftayı geçebilmektedir. İndikatörlü sıvı kültür sistemleri klinik örneklerden mikobakteri saptanması ve tür ayrımı için gereken süreyi önemli oranda kısaltmıştır. Son yıllarda kullanıma giren, Mikobakteri Üreme İndikatörlü Tüp (Mycobacteria Growth Indicator Tube/MGIT) sıvı kültür besiyerleri ve sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak geleneksel kültür yöntemlerine göre maliyetlerinin yüksek olması gelişmekte olan ülkelerde yaygın kullanımını engellemektedir. MGIT yönteminde Middlebrook 7H9 besiyeri ve tüpün alt kısmına silikona emdirilmiş oksijene duyarlı kompleksden oluşan ve floresan verebilme özelliğinde bir madde indikatör olarak eklenmiştir. Besiyerine ekilen örnekte mikobakteri varsa oksijenli bileşiği kullanır ve ortaya çıkan kimyasal madde ultraviyole ışıkta (UV) parlak renk verir. Besiyerine zenginleştirici suplement (OADC; oleik asit, bovin albümin, dextroz ve katalaz) ve BACTEC'de de olduğu gibi PANTA (polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim ve azlosilin) antibiyotik karışımı ilave edilir.

Bunların dışında TK Kültür Sistemi (Salubris, İstanbul) Septi-Chek AFB (BD Biosciences), MB Redox (Biotest Diagnostics Corp., NJ., ABD), Myco-ESP (Extra Sensing Power) II (Trec Diagnostics, Inc., Ohio ABD) ve MB/Bac T ALERT (Biomérieux) gibi sistemler rutin kültür amacıyla kullanılmaktadır. Tablo 2'de genel olarak tüberküloz

laboratuvarlarında tanı amacıyla kullanılan temel bakteriyolojik yöntemlerin birbirlerine üstünlük ve zayıf yönleri özetlenmiş bulunmaktadır. Son yıllarda tanıda bir çok farklı moleküler tanı özellikle ticari otomatize Real-time yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bunların hiç biri rutin tanıda yeterince standardize edilememiştir. Yapılan çalışmalarda genel olarak özgüllüğü yeterince yüksek ancak özellikle mikroskopisi negatif vakalarda duyarlılığı düşüktür. Moleküler testlerin tanı amacıyla referans merkezler dışında ve nasıl değerlendirilmesi gerektiği bilinmediği durumlarda kullanılması uygun değildir. Ancak bu yöntemler kültürde üreyen mikobakterilerin moleküler tanımlanmasında moleküler epidemiyoloji, direnç ve moleküler doğrulama amacıyla başarıyla kullanılmaktadır.

Yanlış tedavi rejimi veya uygunsuz ilaç kullanımı gibi değişik faktörlere bağlı hatalar, *Mycobacterium tuberculosis*'in antitüberküloz ilaçlara karşı direnç oluşumlarına neden olmaktadır. İsoniazid ve Rifampisine birlikte direnç saptanması, Çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) olarak adlandırılmaktadır. Son zamanlarda Genişlemiş ÇİD-TB'Extensively drug-resistant-TB' (XDR TB) adı verilen ve ÇİD yanında en az bir enjekttable ilaç ve bir florokinolona birlikte direnç olarak tanımlanmış bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü , ÇİD-TB ve özellikle XDR-TB'nin epidemiyolojik boyutlarına ciddi endişe ile yaklaşmakta, tüm ülkeleri bu konuda önlem almalarını

Tablo. 2. Tüberküloz tanısında kullanılan laboratuvar teknikleri avantaj ve dezavantajları

| Tablo. 2. Tüberküloz tanısında kullanılan laboratuvar teknikleri avantaj ve dezavantajları | |
|--|---|
| Mikroskopi | Avantajları <i>Hızlı</i> <i>Yüksek özgüllük</i> <i>Tanıda yüksek doğruluk</i> <i>Uygulaması</i> <ul style="list-style-type: none"> • kolay, • donanım ihtiyacı çok az <i>Enfektif akciğer TB vakalarında yeterli duyarlılığa sahip</i> |
| | Dezavantajı <i>kültüre göre düşük duyarlılık</i> |
| Kültür | Avantajı <i>Daha duyarlı</i> <i>Tip/tür tayini ve ilaç duyarlılık testlerine olanak tanır</i> |
| | Dezavantajı: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Daha fazla ekipman, sarf ve özel laboratuvar koşulları gerekir</i> • <i>Geç Sonuç alınır</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lowenstein-Jensen(LJ) 3-6 hafta</i> • <i>Yeni teknikler: indikatörlü sıvı kültür sistemleri: nisbeten hızlı (yaklaşık 10 gün)</i> <i>Fakat LJ e göre çok daha pahalı, teknik zorlukları vardır.</i> |
| Moleküler tanı yöntemleri | Özgüllükleri: <i>yüksek</i> |
| | Duyarlılıkları; <ul style="list-style-type: none"> • ARB ve/veya kültür pozitif <ul style="list-style-type: none"> – Solunum yolu örneklerinde yüksek – Diğer örneklerde düşük • ARB ve/veya kültür negatif <ul style="list-style-type: none"> – Tüm örneklerde <i>duyarlılık düşük</i> |

sağlamak amacıyla progamatik yaklaşımlar ve stratejiler geliştirmektedir. İlaçlara direnç bakterinin çoğalması esnasında kendiliğinden gelişen doğal genetik mutasyonlar sonucu olmaktadır. Bu mutasyonlar her bir ilaç için farklı frekanslarda olabilmektedir. İlacın ortamdaki duyarlı suşları öldürüp dirençli suşları seçmesi ve bunların ortama hakim olması direnç sorununu ortaya çıkarmaktadır. Laboratuarda in vitro olarak direncin saptanmasına yönelik 'ilaç duyarlılık testleri' çalışılmaktadır. Bugün dünyada, Proporsiyon (ve modifiye proporsiyon) yöntemleri, Mutlak konsantrasyon yöntemi ve Oran yöntemi olmak üzere üç temel ilaç duyarlılık testi standardize edilmiş olup ülkemizde çoğunlukla modifiye proporsiyon yöntemleri tercih edilmektedir. Bu testler hastaya etkili ilaç seçmede yararlı olduğu kadar, ulusal tüberküloz programında, etkili tedavi rejimlerine karar vermek amacı ile yapılan epidemiyolojik çalışmalar için de önemlidir.

KAYNAKLAR

1. International Union against TB and Lung Disease (IUATLD)-WHO, International Course on the Management of TB Laboratory Networks in Low-Income Countries. Ottawa, Canada, 2000.
2. Isenberg HD, Clinical Microbiology procedures Handbook. American Society for Microbiology (ASM) Ed: Isenberg H.D., Washington, D.C. USA. 1992.
3. Baylan O, Tüberküloz tanısında kullanılan kültüre dayalı yöntemler 5. ulusal mikobakteri sempozyumu Çeşme, İzmir 2004
4. Cernoch PL, Enns RK, Saubolle MA and et al. Laboratory diagnosis of mycobacterioses. Cumitech 16A, American Society for Microbiology, Washington DC. 1994.
5. Ceyhan İ, Tüberküloz Aylık Epidemiyoloji Dergisi AER RSHMB. Ankara. 2005
6. De Kantor IN, Kim SJ, Frieden T, et al. Laboratory Services in Tuberculosis Control., Part:II: Microscopy. (WHO/TB798.258). WHO., Geneva. 1998.
7. De Kantor IN, Kim SJ, Frieden T, et al. Laboratory Services in Tuberculosis Control., Part:III: Culture. (WHO/TB798.258). WHO. Geneva. 1998
8. Gümüşlü F, Ceyhan İ, Kocagöz T, ve arkadaşları. Tüberküloz Laboratuvar Rehberi, Sağlık Bakanlığı, R.S.H.M. Başkanlığı, Ankara. 1998
9. Heifets L, Mycobacteriology laboratory. Clin. Chest Med., 1997;18: 35-53.
10. Hewinson RG, Vordermeier HM, and Buddle BM, Use of the bovin model of tuberculosis for the development of improved vaccines and diagnosis. Tuberculosis. 2003; 83: 119-130.
11. Howard BJ, and Damato JJ, Mycobacteria. In: Clinical and Patogenic Microbiology. Eds.: B.J. Howard, J. Klass, S. Rubin, A.S. Weissfeld, R.C. Tilton. The C.V. Mosby Company. 1987; p.: 479-502.
12. Huang S, Molecular and novel diagnostics for Mycobacterium tuberculosis. 2000; <http://mgh.harvard.edu/id/imagenes/mtuber.pdf>, Erişim tarihi: 01/07/2003.
13. Kent PT, and Kubica GP, Public Health Mycobacteriology, A Guide For The Level III Laboratory. Centers for Disease Control. Atlanta. Georgia. 1985.
14. Kubica GP, and David HL, The mycobacteria. In: Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. Ed.: A. C. Sonnenwirth, L. Jaret. The C.V. Mosby Company. 8th Ed. Missouri. 1980; p.: 1693-1730.
15. Nolte FS, Metchock B, Mycobacterium. In: Manual of Clinical Microbiology, Eds.: Murray PR, Baron EC, Pfaller MA, Tenover F C., Yolken RH, Sixth edition, American Society for Microbiology Press. 1995; p.400-437.
16. Özkara, Ş., Aktaş, Z., Özkan, S. ve arkadaşları Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Ankara. 2003.
17. Rieder HL, Chonde TM, Myking H, and et al. The Public Health Service National Tuberculosis Reference Laboratory and The National Laboratory Network. IUATLD., Paris, France. 1998.
18. Smithwick RW, Laboratory manual for acid-fast microscopy. 2nd Edition. Public Health Services, Center for Disease Control. Atlanta. 1979.
19. Uzun M, Örneklerin işlenmesi ve kültür yöntemleri. 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu. Samsun. Sempozyum Kitabı. 11 Haziran 2003. s.: 285-290.
20. Pfyffer GE, Brown-Elliott BA and Wallece RJ. Mycobacterium: General characteristics, isolation and staining procedures. In manual of clinical microbiology, Eds: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA and Yoken RH, ASM Press Washington USA 8th edition 2003; p.532-559,
21. Ridderhof J, AFB Smears for Diagnosis and Monitoring Treatment. Division of Laboratory Systems Public Health Practice Program Office Centers for Disease Control and Prevention Atlanta USA 2005
22. Durmaz R, ve Cavuşoğlu C, Mikobakterilerin Moleküler tansında karşılaşılan zorluklar. 6. Mikobakteri sempozyumu Ankara. 25 Kasım 2006