

Tüberkülozda Tanı Yöntemleri

Yard.Doç.Dr.özlem

ÖZDEMİR*

Tüberküloz'dünya nüfusunun 1/3'ünü infekte eder; insanoğlunun en yaygın infeksiyon hastalığı olarak kabul edilmektedir. Tüberküloz insidansının azalması ile tüberkülozla ilgili çalışmalar azalmıştır. Ancak son yıllarda tüberkülozun yeniden artması, özellikle ilaçlara dirençli basillerle salgınların olması bu eski hastalığın kontrolü sorununu yeniden gündeme getirmiştir (1). Etkin tüberküloz kontrol programının en önemli aşaması aktif olgulara tanı konmasıdır (2).

Tüberkülozun erken tanısı için en önemli nokta klinik kuşku, öksürük, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik ve hemoptizi tüberkülozu düşündüren belirtiler olmakla birlikte hiçbiri tüberküloza özgü değildir (2). Tanı yaklaşımı, iyi bir öykü ve fizik inceleme ile başlamalı, ardından ilk değerlendirmenin yönlendirdiği çeşitli testler uygulanmalıdır (3).

GELENEKSEL TANı YÖNTEMLERİ

indirekt Testler

Tüberkülin Deri Testi: Mycobacterium tuberculosis'e ilişkin tanının iki genel bileşeni vardır: birlikte hastalık olsun ya da olmasın tüberküloz infeksiyonunun tanısı ve tüberküloza bağlı hastalığın tanısı. Tüberkülin deri testi, infeksiyonun tanınmasını sağlar. Tüberkülozlu hasta M.tuberculosis ile infekte olduğundan, hastanın değerlendirilmesinde infeksiyonun olup olmadığının belirlenmesi anlamlı olabilir. Ancak infeksiyonun varlığı hastalığın olduğunu göstermez. Ayrıca bazı durumlarda (tüberkülozun bazı türleri, HIV ile koinfekte olgular...) tüberküloz hastalığının olmasına karşın deri testi anerjik bulunur (3).

Görüntüleme Yöntemleri?*

Akciğer grafileri

Konvansiyonel tomografi

Bilgisayarlı tomografi

Diğer görüntüleme yöntemleri

Sıvı ve Sekresyonların Analizi: Tüberkülozun özellikle ekstrapuimoner formları normal vücut sıvılarında değişikliklere ve effüzyon oluşumuna yol açabilir. Bu sıvıların analizi tanıda yol gösterici olabilir (3).

Ampirik Tedavi: Klinik ve radyolojik bulguların tüberkülozu düşündüğü ancak kanıtlanmadığı durumlarda uygun tedavi başlanıp kültür sonuçları beklenebilir; ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesi tanıya yardımcı olabilir (2,3).

Direkt Testler

Aside Rezistans Basil (ARB) İçin Boyama: Tüberküloz düşünülen hastada tanı için ilk basamak akciğer grafisi ile birlikte balgamın mikobakteri yönünden incelenmesidir. Uygulama kolaylığı, ucuzluğu, yüksek sayılabilecek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle tanisal değerlendirmede temeldir (2).

Fluorochrome (örneğin auramine/rhodamine) ve geleneksel (örneğin Ziehl-Neelsen) boyama teknikleri vardır. Bu yöntemle basilin gösterilebilmesi için örneğin mililitresinde en az 10⁴ basil bulunması gerekir. Bu yöntemle nontüberküloz mikobakteriler ve Nocardia gibi mikroorganizmalar da pozitif sonuç verebilir; ayrıca canlı ve ölü basiller ayırt edilemez (3,4).

Biopsiler: Tüberkülozun anatomik tutulumuna göre çeşitli biopsi örnekleri alınabilir. Ancak histolojik olarak saptanan değişikliklerin başka nedenlerle de oluşabileceği unutulmamalıdır (3).

Tüberküloz tanısında bronkoskopinin yeri tartışmalıdır. Retrospektif bir çalışmada bronkoskopiden önce balgam ARB incelemeleri negatif olan olguların %38'ine bronkoskopi ile tanı konabilmiş. Bronkoskopik tanıların çoğu transbronşial biopsi örneklerinde granülom görülmesiyle konmuş. Öte yandan bronkoskopi öncesi alınan balgamların %91'i kültürde ürerken, lavajların sadece %63'ü kültür pozitif bulunmuş (5).

Miliyer tüberkülozda karaciğer, kemik iliği ve transbronşial akciğer biopsiler! ile tanıya gidilebilmektedir (3).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tbc ABD, ANKARA

Konvansiyone! Kültür Teknikleri: Tüberküloz tanısı için altın standart hala kültürdür. Örneğin mililitresinde 10⁷ basil bulunduğunda pozitif sonuç verir. Ancak M.Tuberculosis çok yavaş ürer. Sonuç alabilmek için haftalarca beklemek gerekir (3,8,7).

YENİ TANI YÖNTEMLERİ

Tüberküloz basili yavaş ürettiğinden kültürler geç sonuç vermektedir. En hızlı sonuç veren ve en yaygın kullanılan test olan direkt yayma, klinik örnekte basil miktarı az ise negatif çıkmaktadır. Son yıllarda tüberküloz insidansının artması ve ilaçlara dirençli basillerle salgınların ortaya çıkması, tanı için duyarlı ve hızlı sonuç veren yöntemlerin aranmasına yol açmıştır, ilaçlara dirençli basillerle oluşan salgınlarda ölen olguların çoğu, ilaç duyarlılık testleri tamamlanmadan kaybedilmiştir. Artık kesin tanı veya ilaç duyarlılık testleri için haftalar ya da aylarca beklemek toiere edilememektedir (1)-

Tüberküloz için yeni tanısai testlerin gerekliliğinin bir diğer nedeni çocukluk çağı tüberkülozudur. Çocuklarda balgam ve mide suyu örneklerinin akciğer tüberkülozu için tanı değeri, örnekler optimal koşullarda alınsa bile, %50'den daha azdır (8),

Yeni İndirekt Teknikler

Serolojik Testler: Çeşitli mikobakteriyel antijenlere karşı humoral immün yanıtın ölçümü çok çalışılmış bir tekniktir. Tüberkülozda antikor yanıtı bireyler arasında değişiklik gösterir; antikor yanıtlarının çoğu zayıftır ve başlıca nonspesifik mikobakteriyel antijenlere karşıdır (6).

İmmünolojik tanı için hem klinik örneklerde mikobakteriyel antijenlerin gösterilmesi hem de mikobakteriyel antijenlere karşı oluşan antikorların saptanmasına çalışılmaktadır. Mikobakteriyel antijenlerin saptanmasına yönelik testler kültür sistemlerine uygulanıp organizmanın belirlenmesini hızlandırabilmektedir (3).

Serolojik testlerin en değerli olduğu konular bakteriyolojik incelemenin güçlüğüyle yapıldığı tüberküloz formları veya ARB negatif pulmoner tüberküloz olgularıdır. Oysa serolojik çalışmaların çoğu, genellikle ARB pozitif yaygın pulmoner tüberkülozlu hastalarda yapılmıştır (9). Monoklonal antikorlarla yapılan bir çalışmada ARB negatif pulmoner tüberkülozlu erişkin ya da çocuk olgularda sensitivitenin ARB pozitif hastalıktan daha düşük olduğu gösterilmiştir (10).

Üç glikolipt antijeni ile hemaglutinasyon testi ve antijen 5 ile ELISA yapılan bir çalışmada dört antijenle de testin benzer etkinlik gösterdiği izlenmiş. Bu testlerin sensitivitesi ARB pozitif olgular için %58; ARB pozitif ve ARB negatif-kültür pozitif olgular için %50.4; ARB negatif-kültür pozitif ve ARB negatif-kültür negatif olgular için %18.6 bulunmuş (9).

Tüberküloz menenjitli hastaların beyin-omurilik sıvılarında ELISA veya RIA ile mikobakteriyel antijenler

saptanabilmektedir. Bu çalışmalarda sensitivite %39-79, spesifite %98-100 olarak bildirilmektedir (11,12). BOS'da ARB boyamasının sensitivitesi %30'dan daha az olduğu için bu sonuçlar tüberküloz menenjit tanısını hızlandırmak konusunda umut vermektedir (7).

Balgamda mikobakteriyel antijenleri saptamak için, anti-BCG immünooglobulin kullanılarak yapılan bir enzim immünoassay çalışmasında spesifite %94.9 bulunmuş. Sensitivite ARB ve kültür pozitif grupta %86.2, ARB negatif ama kültür pozitif grupta %60 olarak saptanmış. Balgamın hazırlanması sırasında antijenlerin denatüre olabileceği, bu nedenle balgamın hazırlanışına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (13).

Çocuklarda antijen 60'a karşı IgM ve IgG ile yapılan araştırmada igM yarasız bulunurken, anti-antijen IgG anlamlı olarak değerlendirilmiş. Kontrol grubunda yaşla anti-antijen 60 IgG titrelerinin arttığı gözlenmiş. Çevresel mikobakteri maruziyeti. BCG aşılması. PPD deri testi anti-antijen 60 IgG düzeylerini artırabilir (8).

Çalışmaların çoğunda serolojik testlerin tanı değerinin, hastalığın yaygın olduğu, ARB boyama gibi konvansiyone! yöntemlerin de pozitif bulunabileceği olgularda daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca HIV ile infekte bireylerde tanı değerinin belirlenmesi de gereklidir (3). Tüberkülozun immünolojik tanısı ile ilgili yoğun çalışmalara karşın henüz rutin kullanıma girebilecek bir test geliştirilememiştir (2,6).

Adenozin deaminaz: ADA adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir; monositler, makrofajlar ve özellikle T lenfositler gibi çeşitli hücrelerin matürasyonu ve differansiyasyonu için gereklidir. Çeşitli hastalıklarda bu enzim düzeyinde yükselme olabilir, ilgili bölgelerin tüberkülozla tutulumunda plevral, perikardial ve beyin-omunlik sıvılarında ADA düzeyinde yükselme bildirilmiştir (3).

Bir seride plevral sıvı ADA değeri 70 U/ml'nin üzerinde olan tüm olguların tüberküloz plöritli olduğu; tüberküloz plöritli hiçbir olgunun ADA değerinin 40 U/ml'nin altına düşmediği gösterilmiştir (14). Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada plevral sıvı ADA değerinin tüberküloz effüzyonları malign effüzyonlarda ayırmada çok yararlı olmadığı bildirilmiştir (15).

İlzozim: Bu bakteriyolitik protein normalde serumda, aktive makrofaj ve monositlerde ve granülositlerde bulunur. Plevra tüberkülozunda, İlzozim konsantrasyonunda ve plevra sıvısı/serum İlzozim oranında yükselme bildirilmiştir. Şimdilik rutin kullanımda yer almamaktadır (3).

Yeni Direkt Testler

Radyometrik Kültür Yöntemleri: BACTEC sisteminde C¹⁴ ile işaretli palmitik asitin mikobakteriler tarafından metabolize edilmesi sonucunda oluşan radyoaktif CO₂ saptanarak basilin üremesi belirlenir (2-4,7).

M.Tuberculosis İçin Biyokimyasal Testler: Mikobakterilerin hücre duvarında çok miktarda lipid mater-

yal bulunur. Bazı lipit formlarının değişik kromatografik yöntemlerle belirlenmesi hızlı tanıda yararlı olabilir (3,4).

Tüberkülostearik asit (TBSA) mikobakteriler ve Actinomycetales üyelerinde bulunan, uzun zincirli, dallı doymuş yağ asididir. Mikobakterinin yapısal bileşenlerinden olup diğer bakteriler veya insan dokusunda bulunmaz. TBSA'ın gösterilmesi için gaz kromatografi ve/veya kitle spektroskopisi kullanılabilir (16,17).

Beyin-omurilik sıvısında TBSA saptanması tüberküloz menenjit tanısı için hızlı, sensitif ve spesifik bir test olarak değerlendirilmiştir (18).

Balgam, bronş lavajı ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında TBSA'ın çalışıldığı bir araştırmada bronkoalveolar lavaj en yüksek sensitiviteyi sağlamış. Balgam dışındaki örnekler için spesifite %100 olarak bulunmuş. Balgamın spesifitesinin düşük olması TBSA'ın, orofaringeal florada yer alabilen aktinomiçesler, difteroidler ve nokardialarda da bulunmasına bağlanmış (17).

TBSA saptanması tüberkülozun yanısıra diğer mikobakterilerin tanısında da kullanılabilir, fakat mikobakteri türleri arasında ayırım yapılamaz (16,17). Bu yöntemle ilgili en büyük sorun sistemin çok pahalı olmasıdır (7,16,17).

Fluorokobakteriyeye spesifik olan mikolik asitin saptanması da tanı yöntemi olarak tartışılmaktadır. High-performance liquid chromatography (HPLC) ile mikobakteriyel kültürlerde belirlenebilir. Henüz klinik örneklerle uygulanmamıştır; sadece birkaç özelleşmiş laboratuvarında kullanılmaktadır. Bu yöntem için 10^7 - 10^8 mikobakteri gereklidir (4,7).

Mikobakteriyel Antijenlerin Belirlenmesi: Bu konu ile ilgili yöntemler indirekt tanı yöntemlerinden olan serolojik testler ile birlikte özetlenmişti.

Nükleik Asit Problemleri: Mikobakteriyeye spesifik DNA ve PNA problemleri ile çalışmalar yapılmaktadır.

DNA Problemleri: DNA çift sarmalı, sıcaklık veya tuz konsantrasyonunun değiştirilmesiyle iki tek sarmal haline disosiyasyon olur. DNA disosiyasyon olduktan sonra yeniden birleşebilir. Bu özellik DNA problarının oluşumuna olanak sağlamıştır. Problemler, ilgilenilen genetik diziyi yansıtan tek sarmal nükleik asit parçalarıdır. Probun belirlenmesine olanak sağlamak için radyoaktif veya nonradyoaktif işaret eklenir. Prob klinik örnekteki DNA ile hibridize olursa, bağlı işaret ölçülerek organizmanın bulunduğu sonucuna varılır (1,19).

Mikobakterium türlerinin saptanması için ilk kullanılan problemlerde işaret ^{32}P idi; daha sonra radyoaktif olmayan işaretler geliştirildi (1).

Bu problemlerle tanı konabilmesi için 10^5 - 10^8 basil gereklidir. Bu nedenle klinik örneklerde yeterli sonuç alınamaz; çoğalmakta olan kültürlerde uygulanması anlamlıdır (1,3).

RNA Problemleri: DNA problemleri için alternatif bir yaklaşım, organizma içinde multiple kopyaları bulunan bir

nükleik asit dizisi aramaktır. Prob için birçok hedef bulunacağından yöntemin sensitivitesi artar. Büyük veya küçük ribozomal RNA problemleri geliştirilmiştir. rRNA problarının avantajı bir mikroorganizma içinde binlerce hedef bulunmasıdır. Hibridizasyonu belirlemek için bunlara da işaret takılır (19).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR), spesifik DNA dizilerinin bir primer aracılığıyla yönlendirilen invitro enzimatik amplifikasyonu yöntemidir. Bu teknikte, birkaç saat içinde spesifik hedef DNA dizisinin bir milyondan fazla kopyası elde edilir (20,21).

Bu yöntemin en önemli elementi ısıya dayanıklı DNA polimerazdır (1). PCR amplifikasyonunun spesifitesi, ampifiye edilecek DNA segmentlerine yan ve karşı sarmallarla hibridize olan iki oligonükleotid primere dayanır. Primerler, hedef DNA için çok spesifik nükleik asit problemleridir (3,20). Yöntem, DNA'nın ısı ile denatürasyonu, primerlerin komplementer DNA dizileri ile birleşmesi ve hibridize olan primerlerin DNA polimeraz ile uzatılması aşamalarının tekrarlayan sikluslarından oluşur (20). Ortama hedef DNA, primerler ve DNA polimerazın yanısıra konan nükleotidler, DNA polimeraz tarafından primere eklenerek uzun çift sarmal oluşturulur. Uzama tamamlandığında sıcaklık tekrar artırılır, eski ve yeni sentezlenen çift sarmallar ayrılır. Otuz-kırk siklustan sonra hedef DNA sekansı milyon kez ampifiye olur. Sıcaklıklar, denatürasyon, birleşme ve uzama basamakları için gerekli zaman otomatik cihazlarla programlanabilir (1).

PCR ile çok az miktardaki DNA rutin agaroz gel elektroforezinde görülebilecek düzeylere artırılır. Bu yöntemde, kontamine olabilecek çok az miktardaki DNA da ampifiye olacağından kontaminasyona çok dikkat edilmelidir. PCR canlı ve ölü mikroorganizmayı ayıramaz, çünkü DNA'yı ampifiye eder (1).

Değişik klinik örneklerin kullanıldığı birçok çalışmada PCR tüberküloz tanısı için duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmektedir (22-25). Tüberküloz tanısında PCR'in etkinliği üzerine ülkemizde yürütülen çalışmalarda da olumlu sonuçlar alınmıştır (26-28).

PCR'in ilaç direncini belirlemede kullanılabileceğini düşündüren çalışmalar da vardır (29,30).

Ligaz Zincir Reaksiyonu: Bu moleküler biyolojik yöntemde enzim olarak DNA ligaz kullanılır. DNA ligaz iki DNA parçasını çift sarmal oluşturacak şekilde birleştirir. Bir nükleotidde bile mutasyon olsa bu yöntemle saptanabilecektir. Bu yöntem özellikle ilaç rezistansı çalışmaları için umut vermektedir (1,29).

Restriction Fragment Length Polymorphism: Restriction endonükleazlar DNA'yı belirli noktalardan kesen enzimlerdir. Enzimin tanıma bölgesi klasik olarak 4-8 nükleotid arasında değişir. Enzim ile kesim sonucunda oluşan fragmanlar elektroforez ile ayrılabilir. Bu yöntem özellikle epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir. Bir salgının belirli bir suşla oluştuğunu göstermek

için, tanıma bölgeleri değişik birçok enzimle keserek eş RFLP paternlerini göstermek gerekir (1,2), Literatürde bu yolla kanıtlanmış salgınlar vardır (31).

Luciferase Reporter Assay: Bu yöntem Haç direncinin hızlı belirlenebilmesi için geliştirilmiştir. Ateş böceklerinin ışık üretme sistemi olarak tanınan luciferase, ATP varlığında luciferinle etkileşir ve ışık yayar. Bir mikobakteriyofaj içine luciferase geni yerleştirilir. Mikobakteriyofaj mikobakteriye bağlanınca faj DNA'sı bakteriyeye injekte olur. Basil içinde luciferase üretilir. Or-

tama antimikobakteriyel ajan konunca, basil ilaca duyarlı ise, ATP üretmez ve ışık oluşmaz (1,32).

Bütün bu gelişmiş ve pahalı teknolojilere karşın tüberküloz tanısında klinik kuşku, radyolojik bulgular ve balgam incelemesi hala çok önemlidir. Basil sap-tanamayan bazı olgular bir süre ampirik tedavi ile izlenebilirse de, bazı hastalara ileri tetkikler uygulamak gerekir. Moleküler biyolojik teknikler gerek tanı, gerekse ilaç direncinin belirlenmesi konusunda umut vermektedir.

KAYNAKLAR

- Marks GL. Genetics of Tuberculosis. *Med Clin North Am* 1993; 77(6):1219-33.
- Schluger NW, Rom WN. Current Approaches to the Diagnosis of Active Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:264-7.
- Glassroth J. Diagnosis of Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Disease* 1993; 43:149-65.
- Grosset JH. Bacteriology of Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Diseases* 1993; 43:49-74.
- Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PJ. Yield of Bronchoscopy for the Diagnosis of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Chest* 1992; 102:1040-4.
- Woodhead M. New Approaches to the Rapid Diagnosis of Tuberculosis. *Thorax* 1992; 47:264.
- Barnes PF, Borrow SA. Tuberculosis in 1990s. *Ann Intern Med* 1993; 119:400-10.
- Starke JR. Childhood Tuberculosis. A Diagnostic Dilemma. *Chest* 1993; 104(2):329-30.
- Chan SL, Roggiardo Z, Daniel TM, Girling DJ, Mitchison DA. Serodiagnosis of Tuberculosis Using an ELISA with Antigen 5 and a Hemagglutination Assay with Glycolipid Antigens. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:385-90.
- Bothamley G, Udani P, Rudd R, Festenstein F, Ivanyi J. Humoral Response to Defined Epitopes of Tubercule Bacilli in Adult Pulmonary and Child Tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:639-45.
- Watt G, Zaraspe G, İautista S, Laughlin LW. Rapid Diagnosis of Tuberculous Meningitis by Using an Enzyme-linked Immunosorbent Assay to Detect Mycobacterial Antigen and Antibody in Cerebrospinal Fluid. *J Infect Dis* 1988; 158:681-6.
- Radhakrishnan W, Mathai A. Detection of Mycobacterium Tuberculosis Antigen 5 in Cerebrospinal Fluid by Inhibition ELISA and its Diagnostic Potential in Tuberculous Meningitis. *J Infect Dis* 1991; 163:650-2.
- Al-Orainey IO, El Rob MOG, Al-Hajjaj MS, Saeed ES. Detection of Mycobacterial Antigens in Sputum by an Enzyme Immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:58-61.
- Ocana i, Martinez-Vasquez JM, Segura R, Fernandez DeS-evilla T, Capdevilla JA. Adenosine deaminase in Pleuial Fluids. *Chest* 1983; 84:51-4.
- Niwa J, Kishimoto H, Snunohata K. Carcinomatous and Tuberculous Pleural Effusions. Comparison of Tumor Markers. *Chest* 1985; 87:352-9.
- Rossmann MD. The Resurgence of Tuberculous and Nontuberculous Mycobacteria. *Pulmonary Diseases and Disorders* In: Alfred P Fishman, ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1992:287-97.
- Pang JA et al. A Tuberculostearic Acid Assay in the Diagnosis of Sputum Smear Negative Pulmonary Tuberculosis. *Ann Intern Med* 1989; 111:650-4.
- French GL et al. Diagnosis of Tuberculous Meningitis by Detection of Tuberculostearic Acid in Cerebrospinal Fluid. *Lancet* 1987; 2:117-9.
- Scoggin C. Application of Molecular Biology to Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 1989; 10(1): 119-25.
- Erllich HA, Geltand DH, Saiki RK. Specific DNA Application. *Nature* 1988; 331:461-2.
- Bloom BR. Tuberculosis Control in the Coming Decades. *Bull Intern Union Against Tuberc Lung Dis* 1989; 64(3):50-8.
- Clarridge JE et al. Large-Scale Use of Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium Tuberculosis in a Routine Mycobacteriology Laboratory. *J Clin Microbiol* 1993; 31(8):2049-56.
- Nolte FS et al. Direct Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum by Polymerase chain Reaction and DNA Hybridization. *J Clin Microbiol* 1993; 31 (7):1777-82.
- Forbes BA, Hicks KE. Direct Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Respiratory Specimens in a Clinical Laboratory by Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol* 1993; 31(7):1688-94.
- Yuen KY et al. Use of PCR in Routine Diagnosis of Treated and Untreated Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Pathol* 1993; 46(4):318-94.
- Kocagöz T, Yılmaz E, Ozkara PT et al. Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum samples by Polymerase Chain Reaction Using a Simplified Procedure. *J Clin Microbiol* 1993; 31(6):1435-8.

27. Gülbaran Z et al. Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum Samples by DNA Analysis. Doğa-Tr J Medical Sciences 1993; 18:187-92.
28. Ülküer M ve ark. Mycobacterium Tuberculosis'in PGR ile Erken Tanısı. Kongre Bildirisi. 3.Klinik Moleküler Patoloji Kongresi, Ankara, 1993,
29. Zhang Y et al. The Catalase-Peroxidase Gene and Isoniasid Resistance of Mycobacterium Tuberculosis. Nature 1992; 358:591-3,
30. Teleriti A et al. Detection of Rifampicin-resistant Mutations in Mycobacterium Tuberculosis. Lancet 1993; 341:61 7-20.
31. Small P et al. Exogenous Reinfection with Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis in Patients with advanced HIV INtection. N Engl J Med 1 993; 328:1137-44.
32. Jacobs WR et ai. Rapid Assessment of Drug Susceptibilities of Mycobacterium Tuberculosis by Means of Luciferase Reporter Phages. Science 1993; 260:819-22.