

Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Balgamda Asidorezistan Basil (ARB) Pozitifliği ve Balgam Kültürü Sonuçları

Mehmet BİTİRGEN
O.Şadi YENEN
Emin TEKELİ
Erhan EKİNCİ
İsmail FAKI

ACID FAST BACILLI (AFP) POSITIVITY ON
SPUTUM SMEAR AND AND SPUTUM CULTURE
RESULTS IN PULMONARY TUBERCULOSIS
PATIENTS

S.Ü.Tıp Fak. İç Hast., GATA Haydarpaşa Eğ. Hst.
Mikrobiyoloji ve A.Ü. Tıp Fak. Bakterioloji
ve Inf. Hast. Anabilim Dalları

Geliş Tarihi: 5 Şubat 1988

ÖZET

Klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozu ön tanısı almış 253 hastadan laboratuvarımıza gönderilen örneklerden elde ettiğimiz balgam mikroskopisi ve kültür sonuçlarını değerlendirdik. 104 hastada balgam mikroskopisi ve kültürler negatif (B-K-), buna karşılık 75 hastada balgam mikroskopisi ve kültür pozitif (B+K+), 44 hastada balgam mikroskopisi pozitif, kültür negatif (B+K-) idi. 105 kültür izolatının 92 si M.tuberculosis, 4 ü M.bovis, 5 i nonkromojen, 3 U skotokromojen ve 1 i fotohromojen olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tüberkülozu. Balgam kültürü, A tipik mikobakteriler.

T Kİ Tıp Bil Aras Dergisi C.6, S.5, 1988. 359-363

GİRİŞ

Akciğer tüberkülozu günümüzde toplumsal bir sorun olmayı sürdürmektedir (1,2). Bu hastalıkla başa çıkmada eğitim, aşılama, toplum taramaları, doğru bir tanı ve etkin tedavi yöntemleri önemli aşamalardır. Aktif akciğer tüberkülozlarında tanı bakımından en belirleyici olan ise doğrudan bakteriye ilişkin bulgulardır. Bu nedenle balgamda asido rezistan basillerin (ARB) görülmesi ve kültürlerde alınan olumlu sonuçlar tanıyı kesinleştirir. Ancak balgamda basilin görüldüğü her olguda kültürle sonuç alınmadığı gibi, balgamda basilin görülemediği olgularda da kültürde izolasyon mümkün olabilmektedir (3,4). Balgamdan yapılan direkt mikroskopik incelemelerde (ARB) (+) olabilmesi için balgamın ml.sinde 50.000 basil bulunması gereklidir; eğer basil sayısı ml.de 10.000'e inerse tesbit şansı %50'ye düşer (5).

İnsanda akciğer tüberkülozunun en önemli etkeni M.tuberculosis'dur. Fakat bu mikroorganizma dışında M.bovis ve diğer tür mikobakterilerde hastalık oluşturmaktadırlar. 1950 li yıllardan itibaren tüberkü-

SUMMARY

We evaluated the results of sputum smears and cultures in sputum samples sent to our laboratory from 253 patients prediagnosed clinically and radiologically as pulmonary tuberculosis. Of these, 104 patients had negative smears and negative cultures (S-C-), whereas 75 patients had positive smears and cultures (S+C+), 44 patients had positive smears, negative cultures (S+C+). 105 patients had negative smears, positive cultures (S-C+). 105 culture isolates were determined bacteriologically as 92 M. tuberculosis. 4 M. bovis, 5 nonchromogens, 3 scotochromogens and 1 photochromogen.

Key Words: Pulmonary tuberculosis. Sputum culture, Atypical mycobacteria

T J Research Med Sci V.6. N.5, 1988. 359-363

loz prevalansindeki azalma ile birlikte diğer mikobakterilerin insanda önemli hastalıklar yaptıkları anlaşılmıştır. İnsan materyalinden elde edilen ve bir takım özellikleri itibariyle gerçek tüberküloz bakterilerine benzemeyen mikobakterilere atipik, tüberküloid, psödötüberküloz, nontüberküloz bakteriler gibi isimler verilmektedir (5,6,7).

Mikobakteriler insan ve hayvanlarda patojen olup olmadıklarına, üreme ısılarına, üreme hızlarına, pigment oluşturmalarına, koloni morfolojilerine ve biyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (8,9,10,11,20). Mikobakterilerin klasifikasyonunda kullanılan ilk faydalı sistem Runyon sınıflamasıdır. Bu tasnif şekli büyük rağbet görmüş ve uzun bir süre bakterilerin ayırımında esas kabul edilmiştir. Buna göre mikroorganizmalar büyüme hızları ve pigment oluşturmaları esasına göre 4 alt gruba ayrılırlar. Grup I,II,III ün kolonileri gözle görülür hale gelebilmesi için 7 gün veya daha fazla süreye ihtiyaç gösterirler. Grup IV ise çabuk üreyenleri kapsar. Gözle görülebilen üre-

mesi için 7 günden daha az süreye ihtiyaç duyarlar. Grup I fotokromojenlerdir. Işığa maruz kaldıklarında sarı-kırmızı pigment oluştururlar. Grup II skotokromojenlerdir; ışığa maruz kalmadan da pigment oluştururlar. Grup III nonkromojenlerdir. Ya pigmentsizdirler veya çok hafif sarı renkleri vardır. Işığa maruz kalmakla rengi değişmez. Şimdi her grubun içindeki mikroorganizmaların biyoşimik, epidemiyolojik ve klinik karakteristikleri oldukça iyi bilinmektedir. Kesin tür tayinleri geniş incelemeler gerektirmekle beraber laboratuvarında yapılabilecek belirli testlerle türlerin çoğunu tanımak mümkündür. Ayrımda en çok niasin, katalaz, nitrat redüksiyonu, Ureaz, tween 80

hidrolozi, pirazinamidaz, aryl sülfataz, tellürit redüksiyonu... vb. testler kullanılmaktadır (12,13,14,21).

Klinik örneklerde en sık izole edilen M.tuberculosis ve M.bovisi birbirinden ayırmada niasin testi kullanılır. Bu test M.tuberculosisde pozitif, M.bovisde negatiftir. M.simia dışında diğer türler genellikle niasin yapmamaktadır. M.tuberculosis suşları gliserinli besiyerlerinde iyi ürediği halde M.bovis iyi üreme göstermez. Niasin ve katalaz testi ile bakterinin atipik olup olmadığı anlaşılabilir (6,7,13,15,16,17,18,24) Önemli mikobakteri türlerinin ayırımında yararlı bazı özellikler Tablo I'de görülmektedir.

Tablo - I

Mikobakterilerin Pigmentasyon, Üreme Hızı, Niacin Oluşturma, Nitrat Redüksiyon, Katalaz Testlerine Göre Ayırıcı Özellikleri
(Kubica'dan Sadeleştirilmiştir.)

Türler	Üreme Hızı	Niacin Redüksiyon	Nitrat	Katalaz	Pigmentasyon
M.tuberculosis	Y	+	+	-	NK
M.bovis	Y				NK
Grup I (Fotokromojenler)	Y x M.simia(+)	x M.kansasii(+)	-	+	FK
Grup II (Skotokromojenler)	Y	-	x M.szulgai (+) x M.flavescens (+)	+	SK
Grup III (Nonkromojenler)	Y	-	x M.terrae comp. (+) x M.triviale (+)	x M.gastri(-)	NK
Grup IV (Çabuk üreyenler)	Ç	-	+	+	M.fortuitum NK M.chelonei NK M.semegmatis NK M.phlei SK M.vaccae FK

y:yavaş; üremesi için 7 günden daha fazla süreye ihtiyaç duyarlar.

Ç: çabuk üremesi için 7 günden daha kısa süreye ihtiyaç duyarlar.

(X): Bu gruptaki bakterilerden tür ismi belirtilenler gruptaki diğer mikobakterilerden farklı özellik gösterenlerdir. Özellikleri parantez

Çalışmamızda tüberküloz ön tanılı hastalarda, bakteriyolojik tüberküloz kanıtları (mikroskopi veya kültür) oranını ve üretilen mikobakterilerin üreme hızı, pigmentasyon yapma, niasin, nitrat redüksiyon ve katalaz testlerine göre hangi grup mikobakteriler olduğunu belirlemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Askeri Göğüs Hastalıkları Hastanesi poliklinik ve kliniklerinden klinik ve radyolojik akciğer tüberkülozu tanısı almış hastalardan gönderilen bağlam örnekleriyle çalışıldı. Genellikle tanı konduktan sonra gönderilen ilk balgam örnekleriydi.

Balgam örnekleri direkt mikroskopik inceleme amacı ile Erlich-Ziehl-Neelsen yöntemi ile boyandı. Her balgamdan iki preparat yapılarak tüm sahalari incelendi.

Her bir balgam örneği Petroff yöntemi ile homojenize edilerek biri gliserinsiz olmak üzere üç ayrı Lowenstein-Jensen besiyerine ekildi. Tüplerden birisi ışık görmeyecek şekilde karbon kağıdı ve dışından ambalaj kağıdına sarıldı. M.bovis suşlarının gliserinli besiyerinde iyi üremediği göz önüne alınarak gliserinsiz olan ayrıca karışmaması için etiketlendi. Tüplerden biri kapalı diğer ikisi ışığa açık olarak 37 derece sıcaklıkta inkübe edildi. Haftada iki kez üreme kontrolleri yapıldı.

üreyen vasatlarda koloni sayısı az ise tekrar pasajları yapıldı. Işığa kapalı tüplerde pigmentsiz üreyenler ışığa bırakılarak tekrar inkübe edilip fotoreaktivite özellikleri araştırıldı.

Her kültüre niasin, katalaz, nitrat redüksiyon testleri uygulandı. Niasin menfi bulunanlar iki hafta etüvde bırakılarak test tekrar edildi. Yalnızca gliserinsiz vasatta üreyenler M.bovis yönünden özellikle incelendi. Eldeki imkanlar göz önüne alınarak M.tuberculosis ve M.bovis dışındakiler tür tayinine gidilmeyip Runyon grup I,II,III,IV (fotokromojen, skotokromojen, nonkromojen ve çabuk üreyenler) olarak tayin edilmeye çalışıldı. Nitrat redüksiyon testi için nitrat strip test (Difco Laboratories) kullanıldı. Niasin ve katalaz testleri kaynak 4 ve 33 de tarif edildiği şekilde yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada toplam 253 hastanın balgam örnekleri incelenmiş, kültürü yapılmış, mikroskopi ve üreme durumu Tablo H'de gösterilmiştir.

Tablo - II

İncelenen Balgam Örneklerinin Mikroskopi ve Kültürde Üreme Durumu

253 Hastaya ait balgam örnekleri			
Mikroskopik ARB(+): 119 119/253 (%47.04)		Mikroskopik ARB(-): 134 134/253 (%52.96)	
Kültür (-): 44 44/253 (%17.39)	Kültür (+): 75 75/253 (%29.65)	Kültür (-): 104 104/253 (%41.11)	Kültür (+): 30 30/253 (%11.85)
Toplam kültür (+) olgu: 75+35: 105 (%41.50)			
Toplam kültür (-) olgu: 44+104:148 (%58.50)			

Mikroskopik incelemede 253 hastanın 119(%47.04) unda ARB müsbet bulunmuştur. 134(%52.96) hastada ARB menfi bilinmiştir. Balgamda basil (+) bulunan 119 hastanın 75(%29.65) inin kültüründe üreme olmuş, 44(%17.39) ünde üreme olmamıştır. Toplam kültürde üreme sayısı: 105(%41.50) dir. Üreme olmayan olgu 148 olup %58.50 lik bir paya sahiptir.

Mikroskopik ve kültür olarak bakteriyel kanıt bulunan olgu sayısı 119+ 30:149(%58.89) dur. Hem kültür hem de mikroskopi pozitif olgu sayısı 75 olup bu sayı bakteriyolojik olarak (kültür veya mikroskopi) olumlu grup içinde %50.33(75/149) oranında bir paya sahiptir. Yine bu grup içinde basil (+), kültür (-) olgu 44 olup % 29.53(44/149) lük bir orana sahiptir. Basil(-), kültür (+) 30 olgu ise %20.13(30/149) lük bir paya sahip bulunmaktadır.

Sadece basil pozitif hastalar göz önüne alındığında bu olgularda kültürde üreme oranı 75/119:%63.03, ürememe oranı ise 104/134:^77.61 olarak bulunmuştur.

Balgam kültürlerinden mikobakterilerin üreme özellikleri ve uygulanan testlere göre biyoşimik özellikleri Tablo III de gösterilmiştir.

Kültürde üretilen mikobakterilerin dağılımı incelendiğinde en fazla üretilen mikroorganizma M.tuberculosis olmuştur, üretilen mikobakteriler içinde M. tuberculosis dışında kalanların oranı %12.38(13/105) dir. Atipik mikobakterilerin oranı %8.57(9/105) olarak bulundu.

Kültürlerin süre olarak takibinde çabuk üreyenler grubundan mikobakteri üretilmemiş ve en erken üreme 14 günde görüldü.

TARTIŞMA

Akciğer tüberkülozundan kuşku edilen olgularda bakteriyolojik kanıtlar tanıyı kesinleştiren vazgeçilmez unsurlardır. Ancak tüberküloz bakteriyolojisi ile ilgili laboratuvarların sonuçları arasındaki farklılıklar sık olarak karşılaşılan sorunlar arasındadır. Bunda diğer bakterilere nazaran çok geç üreyen mikobakte-

Tablo - III

Üretilen Mikobakterilerin Üreme Hızı, Pigmentasyon Yapma, Niasin, Nitrat Redüksiyon ve Katalaz Testlerine Göre özellikleri

Oreyen M.bakteri tür veya grubu	Dreme hızı	Pigm.	Niacin testi	Nitrat redük.	Katalaz	Suç adedi	%
M.tuberculosis	Y	NK	+	+		92	87.62
M.bovis	Y	NK			-	4	3.81
Fotokromojenler (Grup I)	Y	FK	-	-	+	1	0.95
Skotokromojenler (Grup II)	Y	SK	-	-	+	3	2.86
Nonkromojenler (Grup III)	Y	NK	-	-	+	5	4.76
Çabuk üreyenler						0	0.00
TOPLAM						105	100

rilerle yapılan testlerin tekrarlama zorlukları, test hataları, bakterilerin metabolik aktivite ve üreme farklılıklarını yansıtmadıkları eksiklikler gibi nedenlerle neticelerin değerlendirilmesinde güçlüklerle karşılaşmaktadır (6,22,23,24). Ayrıca laboratuvarların uyguladıkları yöntemlerin farklı olması kadar, laboratuvarların uyguladıkları yöntemlerin farklı olması kadar, laboratuvar çalışanları arasındaki tecrübe farklılıklarında önemli rol oynamaktadır.

Çalışmamızda klinik ve radyolojik olarak tüberküloz kuşkulu 253 hastadan 149'unda (%58.89) bakteriyolojik kanıt tesbit edilmiş, 104 hastada (%41.11) kanıt bulunamamıştır. Gönderilen örnek sayısına göre oranlar belirleyen Saygun'un çalışmasında ise incelenen toplam 68057 örnekte bakteriyolojik pozitiflik oranı %15.52, negatiflik oranı ise %84.48 olmuştur (19). Bizim çalışmamızda daha yüksek oranda bakteriyolojik delil bulunması sonuç itibarı ile önemli farklılık oluşturmaktadır.

Çalışmamızda basil negatif, kültür pozitif (B-K+) fenomeni 30 olgu ile %11.86 lık bir oran gösterdi. Bir çok araştırmacının sonuçlarına göre bu oran %22 ile %66 arasında değişmektedir (3). Bizim çalışmamızda mikroskopik basil negatif olanlarda kültür pozitifliğinin düşük olması ve basil pozitif olup, kültür negatif olanların yüksek olmasının bir nedeninde laboratuvarımıza hastalardan gelen basil pozitif örneklerden mükerrer kültür yanma imkanını bulamamış olmamız olabilir. Genellikle hastanenin özel çalışma şartları nedeniyle ilk mikroskopik incelemede ARB pozitif olan hastalardan kültür için yeni örnek gönderilmiştir.

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda atipik mikobakterilerin sebep olduğu infeksiyon sayısında belirgin bir artış göze çarpmaktadır. Bu durumun

ortaya çıkmasında tüberküloz insidansının azalması yanında immüno-supressif ilaçların daha yaygın kullanılmasının rolü vardır (6,7,25). Coğrafi dağılım konusunda yeterli araştırmalar bulunmamakla beraber dünyanın çeşitli yerlerinde atipik mikobakterilerin, mikobakteri infeksiyonları içerisindeki yüzdeleri %0.1'den %50 nin üzerine kadar değişiklik göstermektedir. 1972 den sonraki 10 yıllık sürede Amerika'da atipik mikobakteri infeksiyonlarının %2.6 dan 12.6 ya çıktığı bildirilmektedir (26,27). Diğer ülkelerde verilen oranlar bölgelere göre değişmek üzere %0.5 ile %30 arasında bulunmaktadır (2,28).

Bizim çalışmamızda M.tuberculosisi %87.62, M.bovisi %3.81 oranında bulduk, ülkemizde yapılan çalışmalarda M.bovis oranı %5.13(29) ve %15.8 (30) olarak bulunduğu bildirilmektedir. Atipiklerin toplam oranlarını ise %8.57 olarak bulduk.

Yurdumuzda değişik zamanlarda yapılan çalışmalarda araştırmacılar atipik mikobakteri oranlarını 1955 de %0.28(29), 1962 de %2.8(30), 1968'de %1.54(31), 1979 da %7(32) olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmalarla bizim sonuçlarımız arasındaki fark son yıllarda ülkemizde atipik mikobakterilerin oranının artmış olabileceğini düşündürmektedir. Gerçek oranın belirlenmesi için daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır. Diğer mikobakteri sensitivleriyle yapılan cilt deneylerinde genel kitlede standart tüberküline göre daha kuvvetli reaksiyon verenlerin oranının %10'u aştığı tesbit edilmiştir (5,15,30).

Bu durum atipik mikobakterilerin ülkemizde sanıldandan daha da fazla olabileceğini göstermektedir. Yapılacak geniş kapsamlı araştırmalarla ülkemizde M. tuberculosis ve diğer mikobakterilerin kesin durumu beirlenecek ve bu yolla verem savaşında ileri bir adım atılmış olacak; alınacak tedbirlere ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akkaynak S.: Türkiyede verem hastalığı ve verem savaşının durumu, sonunlar, önelmeler. *Tüberküloz Toraks*, 31:223-227, 1983.
2. Raymond CA.: Medical news and prespectives, *JAMA*, 256:3323-3324, 1986.
3. Kim, TC et al.: Acid fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. *Am.Rev. Resp. Dis.*, 129:264-268, 1984.
4. Kubica GP, David HL.: The mycobacteria, in AC, Sonenwirth, LJarret (Eds): *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods an Diagnosis*, 8.Ed. The CV. Mosby Company ST. Louis, 1698-1730, 1980.
5. Samasti M.: Atipik mikobakterilerin sınıflandırılması, yaptığı hastalıklar, yurdumuzdaki durumu, *Tüberküloz, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını*, Sivas, 57-74, 1986.
6. Tellis CJ.: Pulmonary disease caused by nontuberculosis myco-Bacteria. *Med. Clin. North Am.* 64:433, 1980.
7. Wolinsky, E.: Nontuberculous mycobacteraia and associated diseases *Am. Rev. Res. Dis.* 119:107-113, 1979.
8. Barksdale, L, Kim K.: *Mycobacteraium. Bacteiol. Reviews.* 41:217, 1977.
9. Runyon EH.: *Mycobacteraia, Reviews of Infect. Dis.:* 819, 1981.
10. Tsukamura D.: Some considerations regarding the classification and identification of mycobacteraia, *Reviews of infect. Dis.* 3:829-835, 1981.
11. Tsukamura M.: A review of the methods of identification and differentiation of mycobacteraia, *Reviews of Infect. Dis.* 3:841, 1981.
12. Joklik, JWK, Willet HP, Amos DB.: *Zinsser Microbiology, U.S.A.* 18. Ed. Norwalk, 547-578, 1984.
13. Unat EK.: *Tıp Bakteriolojisi ve Virolojisi, Dergah Yayınları*, İstanbul, 312-319, 1982.
14. Sommers HM.: *Mycobacteraial Disease*, Ed. Henry, J. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* 7. Ed. W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1200-1212, 1983.
15. Kasımoğlu Ö, Töreci K, Ang Ö.: Muayene maddelerinden izole ettiğimiz fotokromojen ve skotokromojen atipik asido dirençli bakteriler *İst.Tıp.Fak.Mec.*36: 199-208, 1973.
16. Sağlam M ve Ark.: Atipik mikobakterilerin izolasyon, identifikasyon ve miyosimik testler ile tanısı. *Mikrobiyol. Bilt.* 15:19,1981.
17. Altan NH.: -Atipik asido-rezistan basiller ve bunların tüberküloz basilinden farkları ile teşhis ve tefrik metodları. *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec.* 5:596-600, 1966.
18. özgen ZS ve ark.: Akciğer hastalıklarında atipik atipik aside mukavim basiller. *Tüberküloz*, 20:191-197, 1966.
19. Saygun N.: AUTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsünün 1973-1980 yıllarına ait tüberküloz yönünden bakteriyolojik inceleme sonuçları, *Tüberküloz Toraks* 29:33-39, 1981.
20. Gürsel A, Gürdağ G.: Hatalı bakteriyolojik teşhislere yol açan ve tüberküloz savaşını etkileyen saprofit ve atipik mikobakterilerin identifikasyonu. *Türk Hij. ve Tec.Biol. Der.*31-2: 118-133, 1971.
21. Gürsel A, Gürdağ G.: Mikobakterilerin identifikasyon ve klasifikasyonu üzerindeki araştırmalarımız, nitrat ve nitrit redüksiyonunun identifikasyon ve klasifikasyondaki değeri, *Tüberküloz Toraks*, 16-6:411-424, 1968.
22. Tsukamura M.: Numerical analysis of rapidly growing nonphotochromogenic mycobacteraia, *Intern. J.Syst. Bacteriol.* 31:247-252, 1981.
23. Tsukamura M. et al.: Numerical analysis of rapidly growing scotochromogenic mycobacteraia, including *M.obuense*, *M.rodensia*, *M.aichiense*, *M.chubuense* and *M.tokaiense*. *intern. J. Syst. Bacteriol.* 31:263-269, 1981.
24. Kasımoğlu, Ö.: Mikobakterilerin sınıflandırılması morfolojik ve kültür özellikleri tanı yöntemleri. *Tüberküloz, Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Yayını* Sivas, 7-18, 1986.
25. Rolston KVF. et al.: Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteraia in patients with cancer, *Chest*, 84:503-507, 1985.
26. Moulin GC et al.: *Mycobacteraium-avium* complex, an emerging pathogen in Massachusettes, *J. Clin. Microbiol* 22:9-15, 1985.
27. Lincoln EM, Gilbert LA.: Disease in children due to mycobacteraia other than *M.tuberculosis*, *Am Rev. Res. Dis.* 105:683,1972.
28. Chapman JS.: *The Atypical Mycobacteria and Human Mycobacteraiosis*, Plenum Medical Book Co. New York, 200, 1977.
29. Gürsel A.: Enstitümüzde tecrid olunan tüberküloz şüphesinde tip tayinleri, *Türk Hij. ve Tec.Biol. Der.* 15-1: 32-38, 1955.
30. Gürsel A.: Türkiyede tarafımızdan izole edilen mikobakterilerin bio ve sitosimik olarak klasifikasyonu üzerine bir etid, *Tüberküloz Toraks*, 10:117-140, 1962.
31. Gürsel A, Gürdağ G.: Atipik mikobakterilerin tüberküloz hastalıklarına karşı rezistans durumları ile antibiogramların tip tayininde değeri, *Tüberküloz Toraks*, 5:323-330, 1968.
32. Saygı. TG.: Atipik mikobakterilerin izolasyon, identifikasyon ve sitosimik testler ile tanısı, *Uzmanlık tezi*, GATA, Ankara 1979.
33. Oberkofer TR.: *Manual of Practical Microbiology and Parasitology*, John Wiley and Sons, New York, 339-409, 1985.