

TÜBERKÜLOZ LABORATUVARINDA STANDARDİZASYON

Doç. Dr. Ali ALBAY

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Ankara

İnsanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olan tüberküloz hastalığı, günümüzde halen büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre her yıl 8 milyon insan tüberküloz hastalığına yakalanmakta ve her yıl 2 milyon insan bu nedenle ölmektedir. Günümüzde dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basili ile infekte olmuş durumdadır. Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre Türkiye'de tüberküloz insidansı 100.000'de 25-49 arasındadır.

Çalışma Ortamı

Çalışma ortamı hazırlanırken birinci amaç hem çalışanı ve hem de çevreyi korumak olmalıdır. Biyolojik tehlikelere karşı (biyozarar) laboratuvar çalışanlarını, diğer insanları ve canlıları, çevreyi korumaya yönelik alınması gereken önlemlerin tümüne biyogüvenlik ya da biyoemniyet adı verilir. Dünya Sağlık Örgütü ve ilgili kuruluşlar mikroorganizmaların risk gruplarını da göz önünde bulundurarak, laboratuvar tipine, laboratuvar uygulamalarına, güvenlik ekipmanlarına ve tecrit (containment) ünitelerine göre dört güvenlik seviyesi belirlemişlerdir. Biyogüvenlik seviye 1,2,3 ve 4 (BSL-1,2,3 ve 4),

İnfeksiyon etkenleri ile çalışan laboratuvarlar, mikroorganizmaların risk gruplarını göz önünde bulundurmamak suretiyle kendi çalışma sınırlarını belirlemeli ve buna göre güvenli laboratuvar ve biyogüvenlik işlemlerini uygulamalıdır. Mevcut tüberküloz laboratuvarlarının hemen hemen hepsinin, özellikle BSL-3 koşullarında yapılması gereken işlemler için yeterli ve uygun ünite ve ekipmana sahip olmadıkları bilinmektedir. Bu laboratuvarların dikkatli bir şekilde ünitelerini, cihazlarını, politika ve uygulamalarını gözden geçirmeleri, mevcut aktivitelerinin çalışanlarına ve diğerlerine en az risk taşıdığından emin olmaları ve süratli bir şekilde günümüz öneri ve koşullarına göre uyarlamaları gerekir. Bu tür ünitelerin gerekli yenilikler ve gelişmeler yapılan kadar yüksek risk taşıyan uygulamalardan kaçınmaları önerilmektedir.

Mycobacterium tuberculosis complex türleri genellikle aerosol yol ile bulaşır. İnsanlar için *M.tuberculosis*'in infektif dozu düşük olup, 1-3 solunum damlacığı üzerinde taşınabilen 1-10 basil kadar azdır. Laboratuvarı potansiyel bulaş riski olan örnekler; balgam, idrar, gastrik ve bronşiyal lavaj örnekleri, beyin omurilik sıvısı ve dokulardaki kazeöz lezyonlardır. Tüberküloz görülme sıklığı, *M .tuberculosis* ile çalışanlarda diğer laboratuvar personeline göre 3-5 kat daha fazladır. Daha önce yapılan bir çalışmanın verilerine göre tüberküloz sıklığı, genel popülasyona oranla *M. tuberculosis* ile çalışanlarda 100 kat daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle mikobakteriyoloji laboratuvarında alınması gereken önlemler ayrı bir önem taşımaktadır.

Laboratuvar çalışanlarının bulaş riski, gelen örneklerin *M. tuberculosis* yönünden pozitiflik oranına, örneklerdeki organizmanın konsantrasyonuna, bir tek kişinin çalıştığı örnek sayısına ve laboratuvarı biyogüvenlik önlemlerine bağlıdır. Rutin çalışmalar esnasında aerosol oluşturan işlemler laboratuvar çalışanlarının karşılaştığı en ciddi tehlikelerdir.

Dünya Sağlık Örgütü ve ilgili kuruluşlar, iş yükü yani laboratuvara gelen örnek sayısı, personelin eğitimi yada eğitilmiş ve deneyimli personel sayısı, değişik laboratuvar işlemlerinin yarattığı riskler, uygun mekan ve gerekli donanım gibi özellikleri göz önünde bulundurarak mikobakteriyoloji laboratuvarının 3 farklı seviyede olmasını önermektedir;

Seviye 1 : Örneklerin toplanması ve bir referans laboratuvarına iletilmesinden sorumludur. Koşullar uygunsa AFB yayma yapabilir. Personel bu işlemler için deneyimli olmalıdır. Biyogüvenlik seviyesi 2 düzeyinde olmalıdır. Seviye 2 : AFB yayma, izolasyon, identifikasyon ve gerekirse antibiyogram işlemleri yapan laboratuvarlar.

Seviye 3 : Seviye 2 laboratuvar işlemlerine ilaveten antibiyogram, tüm mikobakterilerin identifikasyonu ve ileri araştırmalar yapan laboratuvarlar bu seviyededir.

Mikobakteriyoloji laboratuvarı diğer laboratuvarlardan ayrı bir yerde olmalıdır. Laboratuvara girişin kendi kendine açılıp kapanabilen iki kapılı olması önerilmektedir. İnfeksiyöz partikülleri kazara laboratuvar dışına çıkışını engellemek

için bütün mikobakteriyoloji laboratuvarı negatif basınçlı olmalıdır. Hava akımı tek yönlü ve temiz alandan BSL-3 yönünde olmalı ve ortamda resirküle olmadan binanın dışına çıkışı sağlanmalıdır. BSL-3 laboratuvarları için HEPA filtrasyon sistemi rutin olarak önerilmemektedir. Ancak laboratuvar ünitesini kuranlar ve sorumlular HEPA filtrasyon ihtiyacı için risk değerlendirmesini yaptıktan sonra olup olmaması yönünde karar verebilirler.

Aerosol oluşturmayan veya oluşturma riski çok düşük olan işlemler BSL-2 laboratuvarında gerçekleştirilirken, infeksiyöz aerosol oluşturan işlemler ise BSL-3 laboratuvarında yapılmalıdır. Ayrıca, *M.tuberculosis complex* türlerinin kültürü, identifikasyonu, ilaç duyarlık testleri ve konsantre mikobakteri süspansiyonları ile çalışılan diğer testler BSL-3'te uygulanmalıdır. Bütün aerosol üreten aktiviteler klas II biyolojik güvenlik kabinleri içersinde olmalıdır.

Biyogüvenlik Kabinleri : Biyogüvenlik kabinleri (BGK) bütün diyagnostik mikobakteriyoloji laboratuvarlarının en vazgeçilmez ekipmanlarından. Biyogüvenlik kabinleri BSL-2 ve BSL-3 laboratuvarlarında bulunması gereken, hem çalışan kişinin ve hem de çalışılacak işin zarar görmemesi için temiz bir çalışma ortamı sağlayan, özel olarak hazırlanmış, hava akışı kontrollü laboratuvar çalışma bankolarıdır. Hava çıkışı ve/veya girişi HEPA filtrelerden olur. Giren ve çıkan havanın akış yönüne göre BGK'leri sınıf I, sınıf II ve sınıf III olmak üzere üç tiptir. Tüberküloz laboratuvarında sınıf I ve II tipleri kullanılmaktadır. Sınıf I kabinler personel ve çevreyi korurlarken, sınıf II kabinler bunlara ek olarak ürünü de korurlar. Biyogüvenlik kabinleri seçilirken mutlaka ulusal veya uluslararası standartlarda ve sertifikalı olmasına dikkat edilmelidir.

Ultraviyole Lambaları: Mikobakteriyoloji laboratuvarlarının bir diğer önemli biyogüvenlik ekipmanı ultraviyole (UV) lambalarıdır. Direkt ve üst ışımalı olarak kullanılabilirler. En etkili UV'ler dalga boyu 254 nm. olan TUV-C tipleridir. Bir odaya yerleştirilecek UV lamba adedi odanın büyüklüğüne göre değişir. İdeal olanı biyomedikal mühendislik desteği alınarak, çalışma alanlarının ve odaların uygun miktarda ve büyüklükte UV lambaları ile donatılmasıdır.

Personelin Korunması : Personel korunmasının temel prensibi canlı tüberküloz basili içeren örnekler ile çalışırken uygun koruyucu ekipmanın kullanılmasıdır. Eğitim, izleme ve medikal tarama personelin korunmasının ayrılmaz parçalarıdır. Laboratuvar sorumluları personelin biyogüvenlik konusunda eğitiminden ve güvenlik uygulamalarını takip etmekten sorumludurlar. Laboratuvar çalışanları bütün cihazları izleme konusunda eğitilmeli, örneğin; güvenlik kabininin hava akımının doğru yönde olduğunu ve negatif hava basıncı oluşturduğunu takip edebilme kapasitesine sahip olmalıdırlar.

Laboratuvar personeline en az yılda bir kez tüberkülin testi yapılmalıdır. Eğer test pozitif ise hemen akciğer grafisi çektirilmeli ve takip edilmelidir. Eğer çalışılan ortamda aerosol riski fazla ise derecesine göre 3-6 ayda bir bu test tekrarlanmalıdır. BCG aşısı pek çok ülkede tüberküloza karşı uygulanmaktadır. ABD’de laboratuvar ve diğer sağlık çalışanlarına rutin olarak BCG yapılmıyor. Ancak eğer laboratuvar personeli çok ilaca dirençli M.tuberculosis suşları ile risk altında ise, endurasyon çapı <5 mm. olanlara BCG immünizasyonu önerilmektedir.

Personel Koruyucu Ekipmanlar (PKE) : BSL-2 ve BSL-3 laboratuvarında çalışanlar belirli koruyucu elbise ve ekipmanlar giymelidirler. Laboratuvar sorumlularının personeli PKE’nin önemi ve kullanılmasının gerekliliği konusunda eğitmeleri ve takip etmeleri gereklidir. Koruyucu maskeler, 0.5-1.0 m büyüklüğünde partiküller için %90’dan fazla koruyucu özellikte, N95, P2 (%95) veya P3 (%98) standartlarında olmalıdır. Ayrıca koruyucu elbise, tek kullanımlık eldiven, kep, izolasyon odasında otoklavlanabilir ve değiştirilebilir ayakkabılar kullanılmalıdır. Bu bölümde kullanılan malzemeler risk taşımayan diğer alanlara çıkarılmamalıdır.

Atıklar : Bütün kültürler, kullanılan cam plastik malzemeler, koruyucu giysiler ve diğer bütün kontamine materyaller atılmadan önce mutlaka dekontamine edilmelidir. Dekontaminasyon işleminin yapılacağı yere kapalı kaplar içinde taşınmalıdırlar.

Mikobakteriyoloji laboratuvarında biyogüvenliğin en önemli ilkesi kişinin kendisine ve çalışma arkadaşlarına zarar vermemesidir. Bu aslında, kişi öncelikle kendisinin, sonra çevresindekilerin sağlığından sorumludur anlamına gelmektedir.

Tüberküloz laboratuvarında çalışan kişi daha dikkatli, titiz, temiz ve biyogüvenlik konusunda eğitilmiş olmalı, laboratuvarında sigara içmemeli, yemek yememeli, bir şey içmemelidir. Ağız ile pipet kullanmamalı ve kalem ve benzeri şeyleri ağızına almamalıdır. Çalışırken mutlaka koruyucu maske, eldiven, kepe ve koruyucu elbise giymelidir.

Laboratuvar İşlemleri

Tüberkülozun kesin tanısı mikobakteriyoloji laboratuvarında etkenin izolasyonu ve identifikasyonu ile olmaktadır. Bu yüzden, mikobakteriyoloji laboratuvarları hem işlevi ve hem de çalışma ortamı bakımından diğer laboratuvarlardan farklı olup, tüberkülozun yayılımını kontrol etmede önemli bir rol oynamaktadırlar. Ancak, sonuçların güvenilir olabilmesi için çalışan personelin eğitilmiş ve deneyimli, çalışma ortamının ve testlerin belli standartlarda olması ve bunların kalite kontrollerinin düzenli olarak yapılması gerekir. Mikobakteriyoloji laboratuvarında rutin olarak yapılan işlemler direkt mikroskopik inceleme, kültür ve identifikasyon ve antitüberküloz ilaç duyarlılık testleridir. Son yıllarda, hasta örneklerinden tüberkülozun hızlı tanısı amacıyla nükleik asit temelli yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, her şeyden önce tüberkülozun mikrobiyolojik tanısının tam ve doğru olarak yapılabilmesi uygun örneklerin, uygun yöntemlerle alınmasına, uygun şekilde laboratuvara gönderilmesine ve uygun şekilde işlenmesine bağlıdır. Bu nedenle laboratuvar tarafından örnek alınması ve gönderilmesi ile ilgili kurallar belirlenmeli, ilgili personel örnek miktarı, alınma zamanı, örnek sayısı gibi sonucu etkileyebilecek konularda eğitilmeli ve örneklerin kalitesi izlenmelidir. Örnekler temiz, steril, sızdırmaz, burgulu kapaklı, etiketli, dayanıklı ve tek kullanımlık kaplar içinde gönderilmelidir.

Örneklerin İşleme Alınması

Laboratuvarında uygulanan işlemler biyogüvenlik kabinlerinde ve belirli standartlara uyularak yapılmalıdır. Mikobakteriyoloji laboratuvarlarında homojenizasyon ve dekontaminasyon amacıyla en çok N-Asetil-L-Sistein (NALC) + Sodyum Hidroksit (NaOH) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde NALC mukolitik, %4'lük NaOH dekontaminan ve %2.9'luk sodyum sitrat klinik örnekte bulunabilecek ağır metal iyonlarını bağlayarak NALC'ın inaktive olmasını önlemek

amacıyla kullanılmaktadır. NALC+NaOH solüsyonu ilave edildikten sonra 15 dakika kadar beklendikten sonra fosfat tamponu ile nötralizasyon sağlanır. Santrifüjleme işlemi için soğutmalı santrifüjler kullanılır. Besiyerindeki kontaminasyon oranları incelenerek işlemin kalite kontrolü yapılabilir. Besiyerindeki %3-5 kontaminasyon oranı kabul edilebilir. Bu değerin altındaki kontaminasyon oranlarında, işlem esnasında tüberküloz basillerinin inaktive olması söz konusu olacağından kullanılan kimyasalların konsantrasyonları gözden geçirilmelidir. Yüksek kontaminasyon oranları ise NALC+NaOH işleminin yetersiz olduğunu gösterir.

Direkt Mikroskopik İnceleme

Mikobakteriler için başlıca iki boyama yöntemi vardır. Karbol fuksin yöntemi (Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN), Kinyoun) ve florokrom boyama yöntemi (Auromin O, auromin rhodamin). Seçilecek boyama yöntemi laboratuvarın tercihi doğrultusunda olup, direkt bakı 24 saat içersinde sonuçlandırılmalı ve klinisyen bilgilendirilmelidir. Rapor edilirken her iki yöntemde de sonuçların kantite edilmesi (negatif, şüpheli,+,++,+++,++++) tedavinin takibi açısından önemlidir. Mikroskopinin özgüllüğünün yüksek olmasına rağmen, duyarlılığı %22-%80 arasında değişmektedir. Duyarlılığı örnek tipi, kullanılan boyama yöntemi, örnekte bulunan mikobakteri sayısı, personelin deneyimi gibi faktörler etkilemektedir. Florokrom boyama ile duyarlılık artmakta ve tarama için harcanan zaman kısalmaktadır. Ancak florokrom boyama ile pozitif bulunan sonuçların EZN yöntemi ile doğrulanması önerilmektedir. EZN ile basillerin morfolojisi daha güzel seçilmektedir. Boyama yöntemi esnasında çeşme suyu ve boyama kapları kullanılmamalıdır. Boyama işleminin kalite kontrolünün yapılması çok önemlidir. Boyama işlemi esnasında negatif ve pozitif kontrol lamaları kullanılmak suretiyle (internal) kalite kontrol işlemi yapılmalıdır. Bu amaçla kalite kontrol suşlarının kullanılması daha doğru olacaktır. Ayrıca belli aralıklarla dış kalite kontrol işlemlerinin de yerine getirilmesi gerekir.

Kültür ve İdentifikasyon İşlemleri

Tüm mikobakteri türleri aside dirençli olduğu için, balgamda ve diğer klinik örneklerde aside dirençli basillerin saptanması, basilin tipi ve canlılığı konusunda bilgi vermemektedir. O nedenle yayma incelemede AARB pozitifliğinin saptanması kesin tüberküloz tanısını sağlayamamaktadır. Tüberkülozda kesin tanı saf kültürde

M. tuberculosis'in izolasyonu ile sağlanmaktadır. M. tuberculosis'in izolasyonu amacıyla klasik ve otomatize kültür yöntemlerinde katı ve sıvı besiyerleri kullanılmaktadır. Ekim yapmak üzere seçilecek besiyerleri laboratuvarın tercihine kalmakla beraber, en az bir yumurta bazlı katı besiyeri ve bir sıvı besiyeri şeklinde olmalıdır. Otomatize veya yarı otomatize bir kültür sistemi kullanılıyorsa yanında standart bir katı besiyerinin de kullanılması yararlıdır. Laboratuvarda hazırlanan ve ticari olarak satın alınan katı besiyerlerinin kalite kontrolü standart suşlar kullanılarak yapılmalıdır. Otomatize veya yarı otomatize bir sistem kullanılıyor ise üretici firmanın önerileri dikkate alınmalı, standart suşlar kullanmak suretiyle besiyerlerinin ve sistemin kalite kontrolü yapılmalıdır.

Mikobakteri laboratuvarları, izole ettikleri mikobakterilerin M. tuberculosis complex'mi yoksa tüberküloz dışı mikobakteriler mi (NTM) olduğunu rutin olarak ayırt edebilmelidir. Zira izole edilen mikobakterilerin tür düzeyinde tanımlanması her laboratuvar için mümkün değildir. Bu amaçla, örneğin; kord faktör oluşumunun izlenmesi, katalaz testi, niasin testi, nitrat redüksiyon testi, pirazinamidaz testi, tiyofen 2-karboksilik asit hidrazid (TCH), p-nitro-•'5f-acetylamino-•'5f-hydroxypropiofenon (NAP) testi gibi testler kullanılmaktadır. Mikobakterilerin tür ayırımında günümüzde ayrıca moleküler tiplendirme yöntemleri de tercih edilmektedir. İdentifikasyon amacıyla hangi test tercih edilirse edilsin, testlerin her gün kalite kontrolü hem pozitif ve hem de negatif kontrol suşları kullanılarak yapılmalıdır.

Duyarlılık Testleri

Mycobacterium tuberculosis yavaş çoğalan bir mikroorganizma olduğu için diğer bakteriler için kullanılan duyarlılık testleri bu bakteri için kullanılmamaktadır. Bu amaçla fenotipik ve genotipik duyarlılık testleri geliştirilmiştir. İdeal bir duyarlılık testi hızlı, güvenilir, uygulaması kolay ve ekonomik olmalıdır. Fakat bu özelliklerin hepsini bir testte bulmak zordur. Duyarlılık testleri mikobakteriyoloji laboratuvarlarının standardizasyonu en zor testleridir. Bu yüzden laboratuvarlar arası sonuçlar da farklı olmaktadır. NCCLS, MD7H10'da proporsiyon yöntemini ve BACTEC 460TB duyarlılık yöntemini standart olarak kabul etmiştir. Ancak BACTEC yönteminde dirençli veya şüpheli çıkan testlerin proporsiyon yöntemi ile doğrulanmasını önermektedir. Tüberküloz duyarlılık testlerinde özellikle

dikkat edilmesi gereken nokta ilaç konsantrasyonlarının önerilen standartlarda olmasıdır.

Her hastadan izole edilen tüberküloz basillerine mutlaka primer antitüberküloz ilaç duyarlılık testi yapılmalıdır. Üç aylık tedaviye rağmen kültür pozitifliği devam eden veya tedaviye yanıt vermeyen hastalara da duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir. Duyarlılık testlerinin kalite kontrolü standart suşlar (M. tuberculosis H37Rv, ATCC 27294) kullanılarak her antibiyotik test gününde yapılmalıdır.

Kalite Kontrol

Kalite güvence sistemi laboratuvar hizmetlerinin verimliliğinin, güvenilirliğinin ve etkinliğinin devamlı bir şekilde yükseltilmesini sağlamak amacıyla oluşturulmuş düzenli izleme, denetim ve değerlendirme sistemidir. Üç komponenti vardır; Kalite kontrol (internal kontrol), yeterlilik testleri (eksternal kontrol) ve kalitenin geliştirilmesi. Ülkemizde Ulusal Kontrol Programı kapsamında hizmet veren tüberküloz laboratuvarlarında sistematik olarak uygulanan bir kalite güvence sistemi bulunmamaktadır. Oysa bu sistem acilen kurulması gereken önemli bir eksikliktir.

Tüberküloz kontrolünde laboratuvarlarda uygulanacak kalite kontrolü, laboratuvar çalışmalarının çok önemli bir ayağını oluşturmaktadır. Her üitede elde edilen sonuçların güvenilirliği, programın etkin bir şekilde yürütülmesinin temel koşuludur

Mikobakteriyoloji laboratuvarlarının rutin bir kalite kontrol programı içinde yer almaları ve periyodik olarak değerlendirilmesi gereklidir. Bu amaçla ulus ötesi (supra national reference laboratories) referans laboratuvarları vardır. Bu laboratuvarlar, kendi aralarında uygun buldukları ya da kendi hazırladıkları örnekleri yılda iki kez kalite kontrol isteyen laboratuvara göndermekte ve sonuçları değerlendirerek kalite onayı vermektedirler. Örneğin; mikroskopi için boyalı ve boyasız iki set gönderilmekte, her bir sette beş preparat (iki yayma negatif, bir <10asit-fast basil pozitif, bir 1+, bir adet de 2+ veya 3+) bulunmaktadır. Kültür için üç set balgam örneği hazırlanır. İlkinde iki adet M. tuberculosis, ikincisinde koloni morfolojisi M. tuberculosis'e benzeyen nitrat pozitif, niasin negatif iki

adet M. fortuitum ve son sette de iki adet negatif balgam örneği kalite kontrol programına katılan laboratuvara gönderilir.

Kalite kontrol işlemleri sadece kullanılan yöntemlere ve tekniklere değil, ayrıca laboratuvardaki cihazlara, ekipmanlara, reagentlere, boya ve kimyasallara da uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, mikobakteriyoloji laboratuvarlarının standardizasyonu, laboratuvar hizmetlerinin başarıya ulaşmasındaki engelleri ortadan kaldıracak, laboratuvar verimini sürekli ve etkili biçimde yükseltecek, testlerin kalitesini ve sonuçların güvenilirliğini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Albay A.: Biyogüvenlik ve Sorunları. 5. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu, Çeşme-İzmir. 203-210.2004.
2. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL). 4th Edition. Washington. 1999.
3. Ceyhan İ.: Kalite Güvence Sistemi. 5. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu, Çeşme-İzmir. 211-216.2004.
4. Gedikoğlu S.: Mikobakteriyoloji Laboratuvarında Kalite Kontrol ve Standardizasyon. 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu, Abant. 163-169.2002.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Goals for Working Safely with Mycobacterium tuberculosis in Clinical Public Health, and Research Laboratories. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services. Atlanta, 1997.
6. Hale MY., Pfyffer GE., Salfinger M.: Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Infections: New Tools and Lessons Learned. Clin Infect Dis. 2001; 33: 834-846.
7. Somoskövi A., Hotaling JE., Fitzgerald M., O'Donnell D., Parsons LM., Salfinger M.: Lessons from a Proficiency Testing Event for Acid-Fast Microscopy. Chest. 2001; 120: 250-257.
8. Sürücüoğlu S.: Ülkemizde Tüberküloz Laboratuvarlarının Standardizasyonu. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Belek-Antalya.

16-20 Kasım 2005.

9. The Canadian Tuberculosis Laboratories Technical Network and National Reference Centre for Mycobacteriology. Evaluation of an External Quality Assessment Program in Canadian Mycobacteriology Laboratories. Three Years of Proficiency Testing Data. Am J Clin Pathol. 2004;121:566-573.
10. World Health Organisation (WHO). Laboratory Biosafety Manual, 2nd Edition.(WHO/CDS/CSRL/LYO/2003.4), Geneva,2003.
11. World Health Organization (WHO). Laboratory Services in Tuberculosis Control. Part I: Organization and Management, (WHO/TB/98.258), Geneva, Switzerland.1998.
12. World Health Organization (WHO), Laboratory Services in Tuberculosis Control. Part II: Microscopy, (WHO/TB/98.258), Geneva, Switzerland.1998.
13. World Health Organization (WHO). Laboratory Services in Tuberculosis Control. Part III: Culture, (WHO/TB/98.258), Geneva, Switzerland.1998.