
Günümüzde Mikrobiyolojide Otomasyon Sistemleri

Cüneyt ÖZAKIN*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

Son yarım asırda bilim ve teknoloji katedilen mesafe ile yine bilimsel ve teknolojik bilgi birikimi insan yaşamını kolaylaştırmak için sınırsız kullanılmaktadır. Mikrobiyoloji bilimi de bu bilimsel ve teknolojik gelişmelerden insan sağlığı açısından hakına düşeni cömertçe almaktadır.

Mikrobiyoloji laboratuvarları hastalığın etyolojik tanısı için; mikroorganizmanın kendisinin veya bileşenlerinin hasta örneğinde saptanması (direkt tanı), konağın mikroorganizmaya yanıtının gösterilmesi (indirekt tanı) temeline dayanan metotları kullanmaktadır. Bu metotlar arasında biyokimya laboratuvarları ile ortak tekniklerin kullanıldığı indirekt tanı metotları, biyokimya laboratuvarlarının otomasyon alanındaki gelişme hızına paralel olarak daha erken dönemde gelişim göstermiştir. Direkt tanı metotlarının otomasyonuna bakıldığında, mikroorganizmaların izolasyonunu hızlandırmaya yönelik sistemler ve takiben mikroorganizmaları tanımlayan, antimikrobik kemoterapötiklere duyarlılıklarını saptayan otomatize sistemlerin geliştirilmesi oldukça emekli ve indirekt tanı metotlarının otomasyonuna göre yavaş olmuştur.

Her tanı testinde olduğu gibi mikrobiyolojik tanı testlerinde de, otomasyondan sonra alınan sonuçlardan; sonucun en hızlı şekilde elde edilmesi, en yüksek doğrulukta ve özgülükte olması esas beklenti olmuştur.

Özellikle bakteriyoloji ve mikobakteriyoloji laboratuvarlarında direkt tanı metotlarının otomasyon basamaklarından ve gelişimlerinden bahsederken, izolasyon, identifikasyon ve antimikrobik kemoterapötiklere duyarlılıkların test edilmesinde otomatizasyondan ayrı ayrı bahsetmek gereklidir.

İNFEKSİYONUN OLASI ETKENİNİN İZOLASYONU

Kan Kültür Sistemleri

Bakteremi, fungemi ve sepsis, infeksiyonların en önemli sonuçları arasında yer almaktadır. Nükleik asit problemleri ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi geçtiğimiz yüzyılın sonlarında gelişen tanı yöntemlerine rağmen kan kültürleri, bakteremi ve fungemilerin tespitinde halen daha pratik ve daha güvenilir tek yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle kan kültürü, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en önemli ve sık uygulanan testlerdendir. Yıllar içinde sepsise neden olan etkenlerin profillerinde değişiklikler görülürken, kan kültür yöntemlerinde de gelişmeler olmuştur^[1,2].

Bakteremi veya fungemisi olan hastadan kan kültürü yaparken etkeni üretmek amaçlanır. Amaca mümkün olduğunca kısa sürede ve yüksek ihtimalle ulaşmak istenir. Bu ise olası tüm etkenlerin üremesi-

Current Automated Systems in Microbiology

Key Words: Microbiology, Diagnosis, Automation

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyoloji, Tanı, Otomasyon

ni sağlayacak besiyeri veya besiyerlerinin seçilmesi, uygun metot ya da sistemlerin kullanılması ile sağlanabilir. Günümüzde birçok laboratuvar yıllarca kullandıkları, çoğunlukla kendi hazırladıkları veya ticari olarak aldıkları manüel kan kültür yöntemlerinden otomatize, sürekli monitörize kan kültür sistemlerine geçmektedir. Yaklaşık son 30 yılın teknoloji ve bilgi birikimi ile sağlanan bu gelişmeler, hastaya daha etkin ve hızlı hizmet vermeyi hedeflemektedir.

Kan kültürü sistemlerinin ürünleri, bazı özellikleri ve takiplerinde bilgisayar destekli üremeyi izleyen cihazların kullanılıp kullanılmamasına göre temelde manüel ve otomatize olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir (Tablo 1). Manüel kan kültürü sistemlerinde üreme besiyerinde gözlenen değişiklikler, ki bunlar; sıvı besiyerlerine ilave edilen kanın hemoliz olması ve bulanıklığın oluşması, Castenada ve SeptiChek (BD) gibi bifazik ürünlerde sıvı besiyerinde bulanıklık ve katı fazda koloni oluşumunun görülmesi, Signal (Oxoid) gibi sıvı besiyeri temeline dayalı sistemlerde üreme sonucu oluşan basınç ile sıvı besiyerinin yer değiştirmesinin şişe üzerine yerleştirilen aparat aracılığı ile saptanması, lizis ve santrifüj etme esaslı ile çalışan Isolator (Waypole Laboratories) sisteminde değişik agar bazlı besiyerlerine yapılan ekimlerde oluşan kolonilerin gözlenmesiyle, yani laboratuvar çalışanlarınca değerlendirilmektedir^[3-5].

Otomatize sistemler, çoğunlukla bilgisayar desteği ile farklı üreme endikatörlerinde meydana gelen değişimlerin takip edildiği sistemlerdir. Sürekli ve objektif bir takip sağlayarak etkenin üremesi için veya tespiti için gerekli olan süreyi kısaltmakta ve kan kül-

türünde pozitiflik daha erken dönemde saptanabilmektedir^[4-6].

Otomatize sistemler tarihsel gelişime bakıldığında, radyometrik ve nonradyometrik olarak iki grupta incelenebilir. Bakterinin üremesi sırasında kullandığı besiyeri maddelerinden açığa çıkan radyoaktif $^{14}\text{CO}_2$ 'nin ölçülmesi esasına dayalı radyometrik sistemler [BACTEC 225, 301 ve 460 (BD)] ve oluşan CO_2 'nin infrared spektrofotometrik olarak ölçülmesi esaslı ile çalışan nonradyometrik sistemler [BACTEC 660, 730, 860 (BD) ve BioArgos (Sanofi Diagnostics Pasteur)] günümüzde kullanılmayan yarı otomatize sistemlerdir^[4,5].

Günümüzde kullanılan otomatize sistemler, bilgisayar desteğiyle sürekli üreme kontrolü yapan sistemlerdir. Etkenin çoğalması sırasında oluşturduğu CO_2 'nin endikatörlerde oluşturduğu değişikliğin farklı yöntemler ile saptanması ve bilgisayar tarafından yorumlanmasıyla üreme değerlendirilir. Bu sistemler arasında yer alan ESP (Accumed International) ve OASIS kan kültür sistemleri (Unipath Ltd.)'nin çalışma prensipleri, etkenin oluşturduğu CO_2 'nin besiyerinde meydana getirdiği basıncın bilgisayar desteği ile sürekli izlenmesi ve yorumlanmasıdır. Floresan sistemin kullanıldığı sürekli üreme takibi yapan sistemlere örnek olarak BACTEC 9000 serisi (BD), Vital (BioMerieux) ve MicroScan (Dade Behring) verilebilir. Bu sistemlerde, etkenin üremesi sonucu oluşan CO_2 şişe tabanındaki ultraviyole (UV) ışığını adsorbe eden floresans esaslı tabakada değişiklik meydana getirmekte ve UV ışığının adsorpsiyonunun azalmasının izlenmesiyle üreme değeren-

Tablo 1. Kan kültür sistemleri

A. Manüel kan kültür sistemleri

- Geleneksel sıvı besiyeri kullanımı esaslı kan kültür sistemleri
- Sıvı ve katı esaslı besiyerlerinin birarada kullanıldığı (bifazik) kan kültür sistemleri
- Sıvı besiyerinin yer değiştirmesi esaslı ile üremenin saptandığı kan kültür sistemi
- Lizis ve santrifüj esasına dayanan kan kültür sistemleri

B. Otomatize kan kültür sistemleri

- Radyometrik esaslı sistemler
- Nonradyometrik sistemler
 - a. Infrared spektrofotometrik sistem
 - b. Floresan esaslı sistemler
 - c. Kolorimetrik sistem
 - d. Besiyerinde oluşan gaz basıncının takip edildiği sistem

dirilmektedir. CO₂ oluşumunun kolorimetrik olarak takip edildiği sisteme örnek olarak BacT/Alert 3D (Bio-Merieux) verilebilir.

BACTEC ve BacT/Alert 3D gibi otomatize kan kültür sistemlerinde inkübatör olarak kullanılan cihazlar içerdikleri şişeleri düzenli olarak çalkalamakta ve çalkalama işlemi bakteri ve fungusların bölünme zamanlarını kısaltarak daha hızlı üremelerine yol açmaktadır^[4,5,7].

Günümüzde klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında giderek yaygın kullanım alanı bulan otomatize sistemlerde, aerop, anaerop, fungal etkenleri daha kolay izole etmek, alınan kan hacminin az olduğu çocuk olgularda etkeni izole etme şansını artırmak ve antibiyotik alan olgularda antibiyotikleri resin (Marion Laboratories) gibi maddeler ile inaktive etmek için birçok besiyeri seçenekleri vardır. Bu sistemler, kanın yanı sıra diğer steril vücut sıvılarından da olası etkenleri izole etmek amacıyla kullanılabilir. Bazı sistemlerde mikobakterilerin kan ve diğer steril vücut sıvılarından izole edilmesine yönelik özel besiyerleri de mevcuttur^[4,5,8].

Mikobakteri İzolasyon Sistemleri

Tüberküloz (TB) tanısı için Dünya Sağlık Örgütü, mikobakterilerin izolasyonu amacıyla sıvı ve katı özellikte iki ayrı TB besiyerinin beraber kullanılmasını önermektedir. Bu uygulama ile mikobakteri izolasyon oranlarını artırmak hedeflenmektedir^[9,10].

Günümüzde; TB basilinin daha hızlı üremesini ve üremenin erken dönemde tespit edilmesini sağlamayı amaçlayan, hızlı sonuç veren kültür sistemleri mikobakteri laboratuvarlarının rutinleri arasına girmiştir. Bu sistemlerde kullanılan besiyerlerinin içerikleri oldukça zengindir ve mikobakterilerin üreme şansını artırmak amaçlanmaktadır. Sistemlerin bir diğer amacı, gerçekleşen mikobakteri üremesini erken dönemde saptamaktır. Bu, değişik mekanizmalar ve endikatörler ile sağlanmaktadır.

Hızlı kültür sistemleri, manüel veya otomatize sistemler veya radyometrik, floresan, kolorimetrik olarak gruplanabilir. Bilgisayar destekli ve süregelen değerlendirme yapan gelişmiş otomatize kültür sistemlerinde üremenin saptanması, bireysel değerlendirmeden uzaklaştırılarak, bilgisayar sistemleri ile daha standart ve objektif hale getirilmiştir. Hızlı kültür sistemlerinde ağırlıklı olarak sıvı besiyerleri kullanılmakla beraber, bifazik ve katı besiyerlerinin de kullanıldığı sistemler mevcuttur. Ülkemizde kullanım alanı bulmuş olan bu hızlı kültür sistemleri;

BACTEC 460 TB sistemi (radyometrik esaslı sistem), BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) 960 sistemi (floresan esaslı sistem), BACTEC 9000 MB sistemi (floresan esaslı sistem), BacT/ALERT 3D sistemi (kolorimetrik esaslı sistem), TK Scan kültür sistemi (katı özellikte kolorimetrik esaslı sistem)'dir^[11-13].

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, konvansiyonel yöntem ile 24.1 gün gibi bir sürede *Mycobacterium tuberculosis*'in %79'u izole edilebilirken, BACTEC 460 TB ile bu süre ortalama 15.2 gün, BACTEC MGIT 960 ile ise ortalama 14.4 güne kadar kısalmaktadır. Konvansiyonel solid besiyerleri ile BACTEC 460 TB'nin birlikte kullanılmasıyla izolasyon oranlarının %97 düzeylerine çıktığı ifade edilmektedir^[14].

İDENTİFİKASYON

İzole edilen etkenler, mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanıla gelen basit identifikasyon algoritmeleri ile sıklıkla cins düzeyinde tanımlanabilirken, birçoğunun tür düzeyinde tanımlanabilmesi için oldukça karmaşık, zaman alıcı ve zahmetli birçok testin yapılması gerekmektedir. Bir de, bu testlerin aralıklı olarak kontrollerinin de yapılması gerektiği hatırlanırsa, ne kadar zahmetli oldukları takdir edilebilir.

Ayrıca, günümüzde infeksiyon hastalığı etkenlerinin ve özellikle hastane infeksiyonuna neden olan etkenlerin epidemiyolojik açıdan değerlendirilebilmeleri için mutlaka tür düzeyinde identifikasyonlarının yapılması gerekmektedir^[15].

İş böyle olunca, doğal olarak önce birçok biyokimyasal testin birarada çalışıldığı manüel identifikasyon sistemlerini [Enterotube (Roche), API (BioMerieux), BBL-Crystal (BD)] takiben bilgisayar teknolojisinin de laboratuvarlarımızdaki kullanımı ile paralel olarak yarı ve tam otomatize bakteri tanımlama sistemleri [Sceptor (BD), Vitek ve Vitek-2 (BioMerieux), Phoenix (BD), Walkaway (Dade Behring)] kullanılmaya başlanmıştır^[16].

TB laboratuvarı izole ettiği mikobakterinin, *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* ve *M. cannetti*) mi yoksa "Mycobacteria other than *M. tuberculosis* (MOTT)" mi olduğunu rutin olarak ayırabilmedir. Bu amaçla kord faktör oluşumu, MacConkey agar da, kanlı agar da üreme testi, [p-nitro- α -acetylamino- β -hydro-xypropiofenone (NAP)] testi gibi testlerin yanı sıra katalaz testi, niasin testi, pirazinamidaz testi, thiophene-2 karboksilik asit hidrazid testi birçok

biyokimyasal test kullanılmaktadır. Bu biyokimyasal testlerin birarada kullanılmasıyla sağlanacak identifikasyon oldukça zor ve zaman alıcı olduğundan, rutinde birkaç test *M. tuberculosis complex* ve MOTT'lerin ayrımı için kullanılmaktadır. Hızlı kültür sistemlerinin çoğunda, mikobakterilerin izolasyonunun yanı sıra, tür düzeyinde tanımlanmaları da yapılabilmektedir. BACTEC 460 TB'de NAP testi ile *M. tuberculosis complex* ve MOTT ayrımı yapılabilmektedir. MOTT'ların tür düzeyindeki ayrımları için günümüzde biyokimyasal yöntemler yerine moleküler tiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır. İdentifikasyon işlevini süregelen olarak yapan rutin laboratuvarlarda identifikasyon için kullanılan tüm testlerin, her gün en az bir pozitif suş ile çalışılarak kalite kontrolü yapılmalıdır^[11,17,18].

ANTİMİKROBİK KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASI

Etyolojik tanı ve epidemiyolojik açıdan etkenin izolasyonunu takiben identifikasyonu ne kadar önemliyse, hastanın tedavisi açısından olaya bakıldığında etkenin uygun olarak seçilmiş antimikrobik kemoterapötik maddelere karşı duyarlılığının belirlenmesi de oldukça önemlidir.

Birçok bakteriyoloji laboratuvarında, "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)"ın (yeni ismiyle "Clinical and Laboratory Standards Institute"= CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile duyarlılık testleri halen başarılı olarak çalışılmaktayken, otomatik identifikasyon sistemlerinde identifikasyona ek olarak antimikrobik kemoterapötik maddenin değişik konsantrasyonlarıyla etkenin karşılaşması değerlendirilerek minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ile duyarlılıklar belirlenebilmektedir. Bu ise, antimikrobik kemoterapötik maddenin farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri ve konak dikkate alınarak tedavi dozlarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır^[16,19,20].

Otomatik identifikasyon sistemleri test edilen etken için antimikrobik kemoterapötik maddenin MİK düzeylerini belirlerken, direnç ve direnç mekanizmaları açısından bazı antibiyotiklerin saptanan MİK düzeylerini endikatör olarak alıp bazı direnç mekanizmalarını [penisilinaz, metisilin direnci, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnci vb.] saptayabilmektedir. Otomatik identifikasyon sistemleri bu mekanizmaları saptarken bazıları için basit, bazıları için ise karmaşık algoritmeleri kullanmakta, yazılım programları aracılığı ile yorumlamaktadır^[16,19,20].

"Centers for Disease Control and Prevention (CDC)", her hastadan izole edilen *M. tuberculosis complex*'in primer anti-TB ilaçlara duyarlılık testinin yapılmasının gerektiğini bildirmektedir. Mikobakteriler için uygulanan duyarlılık test yöntemlerini konvansiyonel ve hızlı kültür besiyerleri ile yapılan duyarlılık testleri olarak iki bölümde incelemek mümkündür. Konvansiyonel duyarlılık test yöntemleri, ilaç ilave edilmiş klasik kültür besiyerlerinde, *M. tuberculosis* suşlarının üremesinin inhibe olup olmadığı değerlendirilmesi esasına dayanır. Bu amaçla sıklıkla Löwenstein-Jensen (LJ) ve Middlebrook besiyerleri kullanılır. Besiyerlerine eklenen ilaç miktarını belirlerken, mikobakterilerin üremesinin inhibe olduğu serum konsantrasyonu esas alınır. Konvansiyonel duyarlılık testlerinin dezavantajı, kullanılan ilaçların besiyerinin içeriğindeki bazı maddelere bağlanma eğiliminde olmaları, ilaç ilave edilen besiyerinin hazırlığı aşamasında ısıya maruz bırakılma gibi işlemler nedeniyle ilacın serbest ve aktif miktarının değişmesi ve duyarlılığın test edilmesi için ortalama 21 gün gibi bir süreye ihtiyaç olmasıdır. Laboratuvarlarımızda giderek yaygın kullanım alanı bulan hızlı kültür sistemleri ile izolasyon-identifikasyonun yanı sıra majör TB ilaçlarının duyarlılık testleri de çalışılabilmektedir. Hızlı kültür sistemleri ile duyarlılık testleri 4-12 gün gibi kısa sürelerde değerlendirilebilmektedir. BACTEC 460 TB, MGIT 960 ve BacT/ALERT 3D'nin yanı sıra TK Scan kültür sistemleri majör TB ilaçlarının duyarlılığının çalışıldığı hızlı kültür sistemleridir. BACTEC 460, majör TB ilaçlarının yanı sıra minör TB ilaçlarının standart olarak duyarlılıklarının çalışılmasına da olanak vermektedir^[14,18,21,22].

Mikrobiyolojide otomatize sistemlerin ana özelliklerini, izolasyonda; hız, üretme yeteneğinin artırılması, identifikasyonda; hız, yüksek doğrulukta ve tekrarlanabilir identifikasyon, bunu mümkün olduğunca daha az teknik iş gücü ile, insan bazlı değerlendirmeden uzak (yorumlama dışında) gerçekleştirmeleri, ayrıca MİK düzeyinde antimikrobik kemoterapötiklerin duyarlılıklarını değerlendirmeleri, direnç mekanizmalarını tanımlamaları olarak özetlemek mümkündür.

Otomatize sistemlerin mikrobiyoloji laboratuvarlarına katkıları arasında; zaman, izolasyon sıklığında artış, yüksek oranda doğru identifikasyon, sonuçların tekrarlanabilirliği, standardizasyon, iç ve dış kalite kontrolünün uygulanabilirliği, CLSI'nın önerdiği antibiyotiklerin duyarlılıklarının kademeli raporlanması, doğru antibiyotik kullanımını sağlayacak şekil-

de antibiyotik duyarlılıklarının raporlanmasında düzenleme yapılabilmesi, LIS ve HIS bağlantıları ile hızlı ve etkin raporlama, kısıtlı personelin etkin değerlendirilebilmesi sayılabilir. Ayrıca, otomatize sistemler, bilgisayar sistemleri ve yazılım programları sayesinde hasta, örnek, klinik, izolat ve antimikrobik kemoterapötiklerin duyarlılığı ile ilgili verileri sınırsız ölçüde depolayabilmekte, laboratuvarın belirleyeceği şablonlar kullanılarak istatistiksel, epidemiyolojik birçok analiz kısa sürede yapılabilmektedir.^[16,19,20]

Mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize tanı sistemleri test bazında değerlendirildiğinde, laboratuvar hizmeti maliyetinde artışa yol açmaktadır. Ayrıca, teknik iş gücünü azaltmasına rağmen kesinlikle kalifiye teknik iş gücünün istihdamını gerekli kılmaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarında yorumlama dışında mikrobiyoloğun düşünme yetisini devre dışı bırakmaktadır. Bazı sistemler, hem identifikasyon hem de duyarlılık sonuçlarını aynı gün akşam raporlayabildiklerinden, hem laboratuvarın hem de klinisyenin günlük programlamasında değişiklikler yapmasına neden olmaktadır. Eğitim veren kurumlarda uzmanlık öğrencisine özgü klasik işlemlerin öğretilmesi için ekstra emek, ek maliyet ve zaman gerekmektedir.^[16,19,20]

Yukarıda tanımlanan otomatize mikrobiyolojik tanı sistemlerinin sağladığı kazanç ve kayıpları; her laboratuvar test ve personel kapasitesi, birçok diğer parametre ile birlikte değerlendirmek zorundadır.

Düne ve arkadaşlarının makalelerinde canlandırdıkları 2025 yılındaki mikrobiyoloji laboratuvarı, günümüzde hayal olmaktan çıkmış, internet bağlantılı gaz kitle kromatografisi ile bakterilerin tanımlanması, 16S rRNA temeline dayanan moleküler tanımlamaların otomasyon ile birleştirilmesi, direkt hasta örneğinden “chip” ve “microarray” teknoloji kullanılarak, kısa bir sürede hasta başında etyolojik tanıya gitmek mümkün hale gelmiştir.^[23]

Yakın gelecekte mikrobiyoloji laboratuvarlarının küçülerek muayene odalarının yanında yer alacağı savunulmakla birlikte, duyarlılık ve özgülükteki problemler ve yüksek maliyet, dolayısıyla sağlık sigortalarının bu konuya yaklaşımı, baş döndürücü gelişmeleri yavaşlatacak gibi görünmektedir.^[24]

Bugünkü teknolojinin ve gelecekteki moleküler teknolojilerin referansı, sekanslama yanı sıra halen klasik identifikasyon yöntemleri olarak gösterilmektedir.^[23]

KAYNAKLAR

1. Beltran MA, Rodriguez E, Sorvik D, et al. Clinical and epidemiological study of adult patients with positive blood cultures. *Medicina* 2002;62:13-9.
2. Allerberger F, Schneidinger M, Neher C, Brezinka C, Guggenbicher JP, Dierich MP. The spectrum of pathogens in positive blood cultures-Tyrol 1991. *Wein Med Wochenschr* 1992;142:385-9.
3. Doern GV. Manual blood culture systems and the antimicrobial removal device. *Clinics in Laboratory Medicine* 1994;14:133-47.
4. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Guidelines for the collection, transport, processing, analysis and reporting of cultures from specific specimen sources. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. New York: Lippincott Philadelphia, 1997:121-70.
5. Wilson ML, Weinstein MP, Reler LB. Automated blood culture systems. *Clinics in Laboratory Medicine* 1994; 14:149-69.
6. Haimi-Cohen Y, Vellozzi EM, Rubin LG. Initial concentration of *Staphylococcus epidermidis* in simulated pediatric blood cultures correlates with time to positive results with the automated, continuously monitored BACTEC blood culture systems. *J Clin Microbiol* 2002;40:898-901.
7. Wilson ML, Weinstein MP. General principles in the laboratory detection of bacteremia and fungemia. *Clinics in Laboratory Medicine* 1994;14:69-82.
8. Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA. Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F Resin bottle for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1995;33:2525-9.
9. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Yayını, 2003.
10. WHO. Laboratory services in Tuberculosis Control Part I. Organization and Management 1998 (WHO/TB/98.258).
11. Drobniewski FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. *The Lancet Infect Dis* 2003;3:141-7.
12. Heifets LB, Good RB. Current laboratory methods for the diagnosis of tuberculosis. In: Blood BR (ed). *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washington DC: ASM Press, 1994:85-110.
13. Wayne LG. Cultivation of *Mycobacterium tuberculosis* for research purpose. In: Bloom BR (ed). *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washington DC: ASM Press, 1994:73-109.
14. Somoskovi A, Kodmon C, Lantos A, et al. Comparison of recoveries of *Mycobacterium tuberculosis* using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Löwenstein-Jensen Medium. *J Clin Microbiol* 2000;38:2395-7.
15. Özakın C. Kan Kültür Yöntemleri ve Sonuçların Yorumu. Hastane İnfeksiyonları Eğitim Programı 2003, 17-20 Nisan 2003. Bursa: Eğitim Programı Kitabı, 2003:28-33.

16. Ferraro MJ, Jorgenson JH. Manuel of clinical microbiology, susceptibility testing instrumentation and computerized expert systems for data analysis and interpretation. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover FC (eds). 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999:1539-600.
17. Alpaslan A. Mikobakterilerin tiplendirilmesinde klasik ve yeni yöntemler. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı Kemer-Antalya 30 Eylül-5 Ekim 2002:138-140.
18. Özakın C. Tüberküloz kültüründe kullanılan yeni yöntemler. 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu 31 Ekim-2 Kasım 2002 Abant. Simpozyum Kitabı, 2002:49-56.
19. Felmingham D, Brown DFJ. Instrumentation in antimicrobial susceptibility testing. J Antimicrobial Chemotherapy 2001;48(Suppl S1):81-5.
20. Barenfanger J, Drake C, Kacich G. Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing. J Clin Microbiol 1999;37:1415-8.
21. Kocagöz T. *Mycobacterium tuberculosis* için uygulanan fenotipik ve genotipik direnç testleri. 4. Ulusal Mikobakteri Simpozyumu 31 Ekim-2 Kasım 2002 Abant. Simpozyum Kitabı, 2002:115-24.
22. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. Clin Infect Dis 2000;31:1209-15.
23. Dunne WM, Pinckard JK, Hooper LV. Clinical Microbiology in the Year 2025. J Clin Microbiol 2002;40:3889-93.
24. Schwartz WB. Life without diseases: The Pursuit of Medical Utopia. 1st ed. California: University of California Press, 1998.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Cüneyt ÖZAKIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları

Anabilim Dalı

16059 Görükle-BURSA

Makalenin Geliş Tarihi: 20.02.2006

Kabul Tarihi: 28.02.2006