

KONVANSİYONEL VE MOLEKÜLER YÖNTEMLER İLE İDRAR ÖRNEKLERİNDEN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* İZOLASYONU VE TANIMLANMASI

ISOLATION AND IDENTIFICATION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*
FROM THE URINE SAMPLES BY CONVENTIONAL AND
MOLECULAR METHODS

**Gönül ASLAN¹, Erdal DORUK², Gürol EMEKDAŞ¹, M.Sami SERİN³
Şahin DİREKEL¹, Gül BAYRAM¹, Rıza DURMAZ⁴**

ÖZET: Genitoüriner sistem tüberkülozunda, klinik ve radyolojik bulgulardaki çeşitlilik, eksik ya da yetersiz öykü ve basilin izolasyonundaki zorluklar nedeniyle tanı ve tedavi gecikebilmektedir. Bu çalışmada, üriner tüberküloz şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen örneklerden *Mycobacterium tuberculosis*'in Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN), kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon analiz (PCR-RFLP) yöntemleri ile izolasyonu ve tanımlanması amaçlanmıştır. Ocak 2004-Temmuz 2006 tarihleri arasında 437 hastaya ait 1004 idrar örneği dekontaminasyon sonrası Löwenstein-Jensen (LJ) ve/veya BACTEC 12B (Becton Dickinson, USA) besiyerlerine inoküle edilmiş ve hazırlanan preparatlar EZN yöntemi ile boyanarak değerlendirilmiştir. *M.tuberculosis* kompleks (MTC) ve tüberküloz dışı mikobakterilerin (MOTT) ayırımı nitro-alfa-asetilamino-beta-hidroksipropiofen (NAP) testi ile yapılmış, MTC izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlılıkları BACTEC 460 TB (Becton Dickinson, USA) kültür sistemi ile araştırılmıştır. Kültürde *Mycobacterium spp.* izolasyonu yapıldığında, tanımlama için PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Hastaların 22'sinde (%5) konvansiyonel yöntemlerden (EZN, LJ ve/veya BACTEC) herhangi birisi ile pozitif sonuç alınmıştır. EZN boyama yöntemi ile 15 olguda aside dirençli basil (ARB) pozitifliği belirlenmiş, 17 örnekte ise kültürde üreme saptanmıştır. Bu hastaların 10'u her iki yöntemle de pozitif bulunurken, yedi hastada kültür pozitif EZN negatif, beş hastada da kültür negatif EZN pozitif olarak saptanmıştır. Bu beş hastanın mesane tümörü nedeniyle BCG tedavisi almakta olduğu belirlenmiştir. Kültürden izole edilen 17 suşun 12'si (%70.5) MTC, beşi (%29.4) ise *M.fortuitum* olarak tanımlanmıştır. MTC izolatlarından sekizi (%66.7) tüm primer antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlı, biri izoniazid (INH) ve etambutole (ETB), biri INH ve rifampisine (RIF), ikisi ise sadece INH'e karşı dirençli olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, izole edilen mikobakterilerin tiplendirilebilmesi ve antitüberküloz duyarlılığın belirlenebilmesi için, kültürün mutlaka yapılmasının bir kez daha vurgulanması gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Mycobacterium tuberculosis, üriner tüberküloz, Ehrlich Ziehl Neelsen, kültür, moleküler tanı.

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.
(drgaslan@mersin.edu.tr)

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin.

³ Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Mersin.

⁴ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

ABSTRACT: Genitourinary tuberculosis presents a challenge in diagnosis and treatment due to variations in clinical and radiological signs, insufficient patient history and difficulty in the isolation of the bacilli. The aim of this study was to isolate and identify *Mycobacterium tuberculosis* from the urine samples obtained from patients with suspected urinary tuberculosis admitted to our hospital by using Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN), culture and polymerase chain reaction-restriction analysis (PCR-RFLP) methods. A total of 1004 urine samples collected from 437 patients who were admitted to our hospital between January 2004- July 2006, were inoculated on Löwenstein-Jensen (LJ) and/or BACTEC 12B (Becton Dickinson, USA) after decontamination and, direct preparations stained with EZN method were evaluated microscopically. *M.tuberculosis* complex (MTC) and mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) were differentiated by nitro-alpha-acetylamino-beta-hydroxypropiophenone (NAP) test and the susceptibility testing for the MTC strains to primary antituberculosis drugs were performed by BACTEC 460 TB (Becton Dickinson, USA) system. PCR-RFLP method was performed for the identification of *Mycobacterium spp.* Twenty-two (5%) patients have yielded positive results by at least one of the conventional methods (EZN, LJ and/or BACTEC). Fifteen samples were positive for acido-resistant bacilli (ARB) by EZN method, and 17 samples were positive for mycobacterial growth in the cultures. Ten of 22 patients were found positive by both of the methods, while seven were culture positive but ARB negative and five were culture negative but ARB positive. These five patients received BCG treatment because of the presence of bladder tumor. Twelve (70.5%) of 17 strains isolated from culture were identified as MTC, while five (29.4%) were identified as *M.fortuitum*. Of 12 MTC isolates, eight (66.7%) were found susceptible to all of the antituberculosis agents, while one was found resistant to isoniazide (INH) and ethambutole (ETB), one was resistant to INH and rifampicin (RIF), and two were resistant to only INH. It is concluded that, in order to identify mycobacteria and to perform antituberculous susceptibility tests, cultivation of mycobacteria is a prerequisite.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, urinary tuberculosis, Ehrlich Ziehl Neelsen, culture, molecular diagnosis.

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerde yaygın olarak görülmeyen ancak gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozlu hastaların %15-20'sini oluşturan genitoüriner sistem (GÜS) tüberkülozu, akciğer dışı formların da yaklaşık %13-73'ünden sorumludur^{1,2}. Günümüzde renal tüberkülozun genellikle hematogen yayılımla oluştuğu, yalnızca yaklaşık %1'inin primer olarak GÜS'den kaynaklandığı bildirilmektedir². Primer hastalıktan 3-10 yıl sonra, üriner sistemde granülomatöz enfeksiyonlar ve renal tüberküloz semptomları ortaya çıkabilmektedir³. Üriner tüberküloz (ÜTB) sıklığı, aktif pulmoner veya ekstrapulmoner tüberküloz odağı bulunan olgular ile aile öyküsü olan kişilerde daha yüksek oranlardadır^{4,5}.

Enfeksiyonun nadir görülmesi ve bazı hastalarda özgül semptomlar vermemesi nedeniyle ÜTB tanısı güçtür. Tanı; idrarın bakteriyolojik (aside dirençli boyama, kültür) ya da moleküler yöntemlerle incelenmesi, tüberkülin testi, radyografi ve sistoskopi/üretroskopi ile alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile konulabilmektedir^{6,7}. Son yıllarda yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı nedeniyle birçok mikroorganizmanın tespitinde kullanılan moleküler testler, TB tanısında halen kültür yönteminin yerini alamamıştır. Zira idrar örneklerinin

%1-20 oranında inhibitör madde içermesi, nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin duyarlılığını olumsuz yönde etkilemektedir⁶. 1948 yılından bu yana kullanılan kültür yöntemi, tüberkülozun bakteriyolojik tanısı için altın standart olarak yerini korumakta olup, amplifikasyon testleriyle birlikte mutlaka kültürün de yapılması gerektiği bildirilmektedir⁷. Kültür yönteminin en önemli avantajlarından biri de, izolatların antitüberküloz ilaçlara karşı *in vitro* duyarlılıklarının tespitinde kullanılabilmesidir^{6,8}.

Bu çalışmada, üriner tüberküloz şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinden, konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle *M.tuberculosis* izolasyonu ve tanımlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2004–Temmuz 2006 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına üriner tüberküloz şüphesi ile gönderilen 437 hastaya ait 1004 idrar örneği dahil edildi. Örnekler laboratuvara geldikten hemen sonra 15 dakika 3000x g’de santrifüj edildi ve sedimente N-asetil-L-sistein-NaOH yöntemiyle homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandı. Daha sonra örnekler Löwenstein-Jensen (LJ) ve/veya BACTEC 12B (Becton Dickinson, USA) besiyerlerine inoküle edildi ve ayrıca hazırlanan direk preparatlar Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemi ile boyanarak değerlendirildi.

BACTEC şişeleri 35-37°C’de 6 hafta süresince inkübe edildi ve ilk üç haftada üç kez, daha sonraki haftada ise bir kez BACTEC 460 TB (Becton Dickinson, USA) cihazında okutularak üreme indeksleri değerlendirildi. Üreme indeksi ≥ 10 olan örnekler pozitif, 6 hafta sonunda üreme indeksi < 10 olan örnekler ise negatif olarak kabul edildi.

Ekim yapılan LJ besiyerleri de 35-37°C’de inkübe edildi; tüm kültürlerde inokülasyonun 3. veya 5. gününde, daha sonra ise haftada 2-3 kez üreme kontrolleri yapıldı. Altı hafta sonunda üreme görülmeyen besiyerleri, kültür sonucu negatif olarak değerlendirildi. Ekim için hazırlanan örneklerden ve pozitif bulunan BACTEC şişelerinden mikroskopik inceleme için preparat hazırlanarak EZN yöntemi ile boyandı ve aside dirençli basil (ARB) pozitifliği araştırıldı.

Mikobakterilerin klasik tanımlanması, niasin birikimi, nitrat indirgeme ve katalaz testleriyle, *M.tuberculosis* kompleks (MTC) ve tüberküloz dışı mikobakterilerin (MOTT) ayırımı p-nitro- α -asetilamino- β -hidroksipropiofen (NAP) testi ile yapıldı^{9,10}.

Kültür sonrası MTC olarak tanımlanan izolatların primer antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlılık testi BACTEC 460 TB kültür sistemi ile gerçekleştirildi. NAP ve antibakteriyel duyarlılık testlerinin kalite kontrol işlemleri için standart *M.tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) suşu kullanıldı.

Kültürlerde üretilen izolatların tanımlanmasında aynı zamanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)- restriksiyon enzim analizi yöntemi kullanıldı. Bu amaçla, BACTEC sisteminde üreme indeksi > 100 olan besiyerlerinden 1’er ml

alınan sıvılar ile LJ besiyerlerinden bir öze dolusu alınan kolonilerden 1 ml steril distile suda hazırlanan süspansiyonlar 80°C'de 20 dakika inkübe edildi. Santrifüj sonrası sediment üzerine 200'er µL kloroform ve steril distile su ilave edildi. Tekrar 12.000 devirde 10 dakika santrifüjden sonra, süpernatant PCR reaksiyonunda kalıp olarak kullanılmak üzere -20°C'de saklandı¹¹.

PCR ile mikobakterilerin ısı şok proteini (hsp65), "forward" ve "reverse" primerler kullanılarak çoğaltıldı. PCR koşullarının standardizasyonu amacıyla ön denemeler yapıldı. PCR karışımı, kontaminasyonun önlenmesi amacıyla steril, temiz kabinlerde 50 µl olacak şekilde; steril distile su, 1X tampon (Promega, USA), 2.5 mM MgCl₂ (Promega, USA), 200 µl dNTP (Promega, USA), 50 pM/µl primer Tb 11 (5'-ACCAACGATGGTGTGCCAT) (MOLBIOL, Germany), 50 pM/µl primer Tb 12 (5'-CTTGTCGAACCGCATACCCT) (MOLBIOL, Germany), 2.5 U/µl Taq polimeraz (Promega, USA) ve ekstrakte edilen DNA konularak hazırlandı. Amplifikasyonda kullanılan PCR programı 42 siklus [(1 dk 95°C, 1 dk 60°C, 1 dk 72°C) ve (5 dk 72°C)] şeklinde idi¹². Primerlerin çoğalttığı bölge 439 baz çift (bc)'lik beklenen bant uzunluğu, moleküler ağırlık standardı (DNA 100 base pair ladder, Roche, Germany) yardımıyla yorumlandı.

PCR ile çoğaltılan ürünler %3'lük agaroz jele yüklenerek elektroforez yapıldı. Bant oluşumu gözlenen örnekler *HaeIII* (Sigma, Germany) ve *BstEII* (Sigma, Germany) enzimleri ile kesildi (bu enzimlerin tanıma bölgeleri ve kesim sonucu oluşacak bant uzunlukları her mikobakteri türü için farklıdır)¹³. *HaeIII* ve *BstEII* enzimlerinden kesim reaksiyonu hazırlamak için 10 µl PCR ürünü, 0.5 µl (5 U) enzim, 2.5 µl kesim tamponu (5X buffer) ve 12 µl su kullanılarak toplam hacim 25 µl'de hazırlandı. *BstEII* içeren tüpler 60°C' de, *HaeIII* içeren tüpler ise 37°C' de 2 saat bekletildi. Kesim ürünleri %4'lük agarozaya yüklenip, 100mA, 70 voltta 35 dakika elektroforeze tabi tutuldu ve elektroforez sonucu Uvitec jel görüntüleme cihazı ile fotoğrafı çekilerek yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1004 idrar örneğinin 431'i 2004, 364'ü 2005 ve 209'u Ocak-Temmuz 2006 tarihlerinde laboratuvarımıza gönderilmiştir. Bu örneklerin ait olduğu 437 (275 kadın, 162 erkek) olgunun 22'sinde (%5) konvansiyonel (EZN, LJ ve/veya BACTEC) yöntemlerden herhangi birisi ile pozitiflik saptanmıştır (Tablo I). Hastaların yıllara göre dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

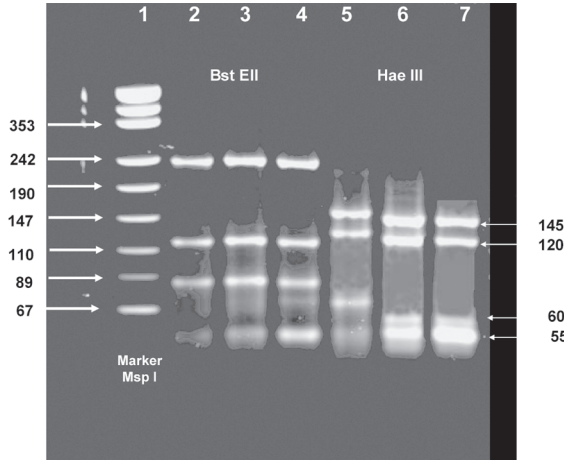
Tablo I. Pozitif Hastaların Kültür ve EZN Boyama Yöntemi Sonuçları

Kültür (LJ/BACTEC)	EZN Boyama		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Pozitif	10	7	17
Negatif	5	–	5
Toplam	15	7	22

Tablo II. Konvansiyonel Yöntemlerle Pozitif Bulunan Hastaların Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	EZN Pozitif hasta sayısı	LJ/BACTEC Pozitif hasta sayısı
2004	5	7
2005	7	6
2006	3	4
Toplam	15	17

Kültür pozitif 17 örneğin 12'si (%70.5), konvansiyonel ve moleküler tanımlama yöntemleriyle MTC, 5'i ise (%29.4) *M.fortuitum* olarak tanımlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. *BstEII* ve *HaeIII* enzimi ile kesim sonrası PCR ürünlerinin görünümü (Hat 1: DNA standardı *Msp I*; hat: 2 ve 5 MTC; hat: 3 ve 6, 4 ve 7: *M.fortuitum*).

M.tuberculosis kompleks izolatlarının duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde; 8 izolatin tüm primer antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlı olduğu bulunmuş, buna karşın birisinin izoniazid (INH) ve etambutole (ETB), birisinin INH ve rifampisine (RIF), ikisinin ise yalnızca INH'a dirençli olduğu tesbit edilmiştir.

Kültür ve ARB pozitif hastaların klinik irdelemelerinde; ARB pozitif ancak kültür negatif 5 hastanın Üroloji Anabilim Dalı'nda mesane tümörü nedeniyle BCG tedavisi alan hastalar olduğu, *M.fortuitum* izolasyonu yapılan 3 hastanın Üroloji Anabilim Dalı'nda üriner enfeksiyon tanısı alarak tedavi edildiği, birinin ise ereksiyon bozukluğu nedeniyle klinik izlemde bulunduğu belirlenmiştir. Buna karşın MTC izolasyonu yapılan 5 olgunun Üroloji Anabilim Dalı'nda klinik olarak da tüberküloz tanısı aldığı ve tedavi edildiği, bir hastanın çocukken tüberküloz geçirdiği, iki olgunun akciğer tüberkülozu nedeniyle Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından izlenerek tedavi edildiği ve 3 hastanın da Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) hastanesinden sevk edildiği anlaşılmış, ancak MTC izole edilen hastalardan birinin klinik bilgilerine ulaşılamamıştır.

TARTIŞMA

Genitoüriner sistem tüberkülozunda klinik ve radyolojik bulgulardaki farklılıklar, ayırıcı tanıda tüberküloza yönelik yöntemlere başvurulmasını geciktirmekte ve etkenin izolasyon ve tanımlanmasındaki zorluklar da tanı ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır¹⁴. Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz hastalarının %15-20'sinin idrarlarında *M.tuberculosis* bulunmaktadır. Kişinin hasta olma olasılığı, mikobakteriyel suşun infektivitesi kadar basil inokulum inhalasyonunun büyüklüğü ve maruz kalma gibi birçok faktöre bağlı olabilmektedir. Matos ve arkadaşları³, 1460 tüberküloz olgusundan sadece %1.2'sinde hastalığın primer bölgesinin genitoüriner sistem olduğunu bildirmişlerdir.

Gerek akciğer gerekse akciğer dışı tüberküloz enfeksiyonlarının tanısında klasik bakteriyolojik yöntemler halen değerini korumaktadır. Tonbul ve arkadaşları¹⁵, 24 üriner tüberkülozlu hastanın tanısında kullanılan yöntemleri değerlendirmişler ve hastaların %58'ine mikrobiyolojik yöntemlerle, %42'sine ise histopatolojik yöntemlerle tanı koyabildiklerini belirtmişlerdir¹⁵. Gökçe ve arkadaşlarının¹⁶ genitoüriner sistem (GÜS) tüberkülozlu olguları değerlendirdikleri çalışmalarında; hastaların yaklaşık %73'ünün (127/174) idrar örneğinde EZN boyama ile pozitiflik saptanmış, EZN ile negatif bulunan 42 hastanın 34'ünün patolojik incelemeyle, sekizinin ise radyolojik bulgular ile tüberküloz tanısı aldığı ifade edilmiştir. Bu araştırmacılar, olguların 143'ünde (%82) primer tüberküloz odağının akciğerler olduğunu tespit etmişlerdir¹⁶.

Aside dirençli boyama yönteminin, tüberküloz tanısındaki duyarlılığı %22-81 arasında değişen oranlarda bildirilmekte, bu yöntemin GÜS tüberkülozu tanısında güvenilir olmadığı, zira idrar örneklerinde bulunabilen tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) suşlarından özellikle *M.smegmatis*'in yalancı pozitifliklere neden olabileceği vurgulanmaktadır². Bizim çalışmamızda, kültür pozitif 17 hastanın 7'si (%41) EZN boyama yöntemi ile negatif olarak saptanmış, EZN ile pozitif ancak kültürü negatif olan beş hastanın ise mesane tümörü nedeniyle BCG tedavisi almakta olduğu belirlenmiştir.

Genitoüriner sistem tüberkülozunda, tüberküloz dışı mikobakterilerin nadiren etken olduğu belirtilmektedir⁵. Buna karşın çalışmamızda saptanan %29.4'lük (5/17) *M.fortuitum* izolasyon oranı göz ardı edilemeyecek düzeydedir.

Genitoüriner sistem tüberkülozunun tanısında en önemli basamak hastadan alınan hikaye olup, kişinin daha önce tüberküloz geçirip geçirmediği ve/veya ailede tüberkülozlu olup olmadığı önemli ipuçlarıdır. Primer tüberküloz enfeksiyonundan 30 yıl sonra bildirilen GÜS tüberküloz olguları bulunmaktadır⁵. Özellikle kronik bakteriyel GÜS enfeksiyonu tedavisine cevap vermeyen olgularda ve skrotal fistül ile birlikte seyreden kronik epididimitli erkeklerde mutlaka tüberkülozun düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir². Laboratuvar tetkikleri olarak ise, idrar örneklerinde hematüri varlığı, lökosit sayısı ve pH'nın araştırılması ve örneklerin bakteriyolojik kültürlerinin yapılması önerilmektedir¹⁷. Genitoüriner sistem tüberkülozu şüphesinde, idrar örnekleri genellikle üç, tercihen beş kez

sabah ilk idrar şeklinde alınmalı ve besiyerlerine hemen inoküle edilmelidir. *M.tuberculosis* ve NTM için LJ besiyeri, *M.bovis* için ise penisilin içeren “pyruvic egg medium” kullanılması önerilmektedir. Özellikle son yıllarda, BCG'nin yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde ve nükslerin engellenmesinde kullanılıyor olması, bu hastaların idrarında BCG'ye bağlı ARB pozitifliğine yol açmaktadır¹⁸. Dolayısıyla bu tip hastaların idrarındaki ARB pozitifliğinin, *M.bovis* kaynaklı olup olmadığının belirlenmesi önem taşımaktadır.

Son yıllarda PCR temelli moleküler yöntemler, klinik örneklerde (özellikle solunum yolu örnekleri için) MTC ve NTM tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmalar geç ve güç üreyen *M.tuberculosis*'in neden olduğu enfeksiyonlar için umut vaat edici görünmekle birlikte, moleküler yöntemlerin henüz balgam dışı örnekler için standardize edilememiş olması, izolasyon yöntemlerinin altın standart olmayı sürdürmesine imkan tanımaktadır. GÜS tüberkülozu tanısı için moleküler yöntemlerin kullanıldığı kısıtlı sayıda araştırma mevcuttur. Bazı araştırmacılar¹⁷, idrar örneklerinin inhibitör madde içermesine rağmen, moleküler yöntemlerin duyarlı ve özgül olduğu belirtmekte, ancak bazıları⁶ da inhibitör maddelerin varlığının moleküler yöntemlerin duyarlılığını düşürdüğünü vurgulamaktadırlar. Sajduda ve arkadaşlarının¹¹ çalışmasında da, 29 olgunun idrar örneklerinde *M.tuberculosis* tanısı için kültür ve PCR yöntemleri uygulanmış, yalancı pozitiflik oranı %4 olarak bildirilmiş ve inhibitör madde içeriğinden dolayı dört örnek PCR negatif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda moleküler yöntemler, kültürden üretilen izolatların tanımlanmasında kullanılmış ve suşların %70.5'inin *M.tuberculosis* kompleks, %29.4'ünün ise *M.fortuitum* olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 12 *M.tuberculosis* kompleks izolatının sekizinin (%66.7) tüm primer antitüberküloz ilaçlara karşı duyarlı olduğu gözlenmiş, tek ilaca (2/12) ve çok ilaca (2/12) direnç oranlarının ise %16.7 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak üriner tüberkülozlu olguların ayırıcı tanısında, bakteriyolojik bulguların, öykü, klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi ve gerek etkenin tanımlanması gerekse antitüberküloz ilaç duyarlılığının saptanabilmesi için mikrobiyolojik tanıda kültürün mutlaka gerçekleştirilmesi, doğru tanı ve uygun tedaviyi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz A, Bayramgürler B, Akkaya E, Sarıbaş E, Karakurt Z, Baran R. Tüberkülozlu hasta popülasyonunda üriner sistem tüberkülozu sıklığı. Solunum 2001; 3: 23-6.
2. Cek M, Lenk S, Naber KG, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. Eur Urol 2005; 48: 353-62.
3. Matos MJ, Bacelar MT, Pinto P, Ramos I. Genitourinary tuberculosis. Eur J Radiol 2005; 55: 181-7.
4. Hernandez EH, Alberu J, Michaca LG, Valle MB, Rotter RC, Osornio JS. Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country. Transplantation 2006; 81: 290-2.
5. Rebollo MJ, Garrido RSJ, Folgueira D, et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction. Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56: 141-6.

6. Takahashi S, Hashimoto K, Miyamoto S, Takeyama K, Takagi Y, Tsukamoto T. Clinical relevance of nucleic acid amplification test for patients with urinary tuberculosis during antituberculosis treatment. *J Infect Chemother* 2005; 11: 300-2.
7. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration: new tuberculosis test approved. *JAMA* 1996; 275: 585.
8. Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5355-65.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Mycobacterium tuberculosis*: Assesing your laboratory,1995. [<http://www.phppo.cdc.gov/mpep/pdf/mtb/tb-ayl.pdf>]
10. Lutz B. Identification tests for mycobacteria, 3.12.1-3.12.28. In: Isenberg HD (ed), *Clinical Microbiology Procedure Handbook*. 1992. ASM Pres, Washington DC.
11. Sajduda A, Brzostek A, Poplawska M, et al. Molecular characterization of rifampin and isoniazide resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Poland. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2425-31.
12. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 171-8.
13. Ergin A, Kocagöz T, Us AD, Günalp A. Polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon enzim analizi ile mikobakterilerin tür düzeyinde tanımlanması. *Mikrobiyol Bült* 1999; 33: 251-61.
14. Muttarak M, ChiangMai WN, Lojanapiwat B. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation. *Singapore Med J* 2005; 46: 568-75.
15. Tonbul HZ, Altıntepe L, Selçuk Y ve ark. Üriner tüberkülozlu 24 olguya ait klinik özellikler. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2002; 11: 218-22.
16. Gökçe G, Kılıçarslan H, Ayan S, et al. Genitourinary tuberculosis: A review of 174 cases. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 338-40.
17. Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol* 2001; 11: 93-8.
18. Tatlışen A. Ürogenital mikobakteri infeksiyonları. *Türk Mikrobiol Cem Derg* 2002; 32: 290-4.