

Mycobacterium tuberculosis Tanısında İki Farklı

ORIGINAL
ARTICLE

Gerçek Zamanlı Pcr Yönteminin Değerlendirilmesi

Demet TİMUR¹ , Ömür Mustafa PARKAN² , Hüseyin KILIÇ² , Mustafa Altay ATALAY² , Fatma Filiz TEKİNŞEN² , Ayşe Nedret KOÇ² 

¹T.C. SBÜ. Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bursa/Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri/Türkiye

ÖZET

Amaç: *Mycobacterium tuberculosis* tanısında Ehrlich-Ziehl Neelsen (EZN) gibi aside dirençli boyama yöntemleri hızlı ve uygulaması kolay yöntemler olmasına rağmen kesin sonuç vermemektedir. Kültür yöntemleri altın standart olarak kabul edilmesine rağmen zaman alıcı yöntemlerdir. Nükleik asit amplifikasyon testleri ise sonuç verme süreleri kısa olduğu için tüberkülozun hızlı tanısında çok sık olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, tüberküloz şüpheli klinik örneklerde GeneXpert MTB/RIF yöntemi ve *artus*® MTB-PCR yönteminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarına Ocak-Aralık 2013 tarihleri arasında gönderilen 432 klinik örnek EZN yöntemiyle boyanmıştır. Örnekler homojenize ve dekontamine edildikten sonra, BACTEC MGIT 960 kültür şişeleri ile eş zamanlı olarak Löwenstein-Jensen besiyerlerine ekim yapılmıştır. Nükleik asit amplifikasyon testi olarak örneklerin 196'sında GeneXpert MTB/RIF yöntemi, 236'sında da *artus*® MTB-PCR yöntemi kullanılmıştır. **Bulgular:** Toplam 432 klinik örneğin 8'i (%1.9) EZN yöntemi ile, 20'si (%4.6) kültür yöntemleri ile pozitif olarak bulunmuştur. Kültür yönteminin altın standart kabul edildiği bu çalışmada, EZN boyama, *artus*® MTB-PCR ve GeneXpert MTB/RIF yöntemlerinin duyarlılığı sırasıyla %35, %42.9 ve %83.3; özgüllüğü sırasıyla %99.7 %99.1 ve %97.9 olarak saptanmıştır. **Sonuç:** Bu çalışmada GeneXpert MTB/RIF ile *artus*® MTB-PCR yöntemleri tüberküloz tanısında benzer özgüllüğe sahiptir. Fakat GeneXpert MTB/RIF yönteminin yüksek duyarlılığı ve hızlı sonuç vermesi dikkat çekmektedir. Bu iki yöntemin eş zamanlı olarak karşılaştırılmasının, herhangi bir analitik tutarsızlığı kontrol etmeyi mümkün kılacağını değerlendirmekteyiz. **Anahtar kelimeler:** *artus*® MTB-PCR, GeneXpert MTB/RIF, Moleküler yöntemler, *Mycobacterium tuberculosis*

ABSTRACT

Aim: In laboratory diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*, acid-fast staining methods such as Ehrlich-Ziehl Neelsen (EZN) are rapid and easy-to-apply but they do not give accurate results. Despite being accepted as gold standard methods, cultivation techniques are time consuming. However, nucleic acid amplification tests are being widely used in rapid diagnosis of tuberculosis since they yield results in a short time. In this study, it was aimed to evaluate performances of GeneXpert MTB/RIF and *artus*® MTB-PCR assays in diagnosis of tuberculosis from clinical specimens. **Methods:** In Mycobacteriology Laboratory of Department of Medical Microbiology, Erciyes University Medical Faculty, 432 clinical specimens that were collected between January and December 2013 were stained by the method of EZN. After being homogenized and decontaminated, specimens were inoculated to both BACTEC MGIT 960 vials and Löwenstein-Jensen medium. GeneXpert MTB/RIF assay was used in 196 specimens, while *artus*® MTB-PCR was used in 236 specimens. **Results:** Of the 432 clinical specimens, 8(1.9%) were positive by means of EZN staining, whereas 20(4.6%) were positive by means of culture. When cultivation methods were accepted as gold standards, respectively. Sensitivities of EZN staining, *artus*® MTB-PCR and GeneXpert MTB/RIF assays were found to be 35%, 42.9% and 83.3% respectively while their specificities were found as 99.7%, 99.1% and 97.9%. **Conclusion:** GeneXpert MTB/RIF and *artus*® MTB-PCR assays have similar specificity for rapid diagnosis of tuberculosis. The notable features of GeneXpert MTB/RIF system are high sensitivity and fast resulting. However, we assume that simultaneous comparison of these two assays can give more objective results.

Keywords: *artus*® MTB-PCR, GeneXpert MTB/RIF, molecular methods, *Mycobacterium tuberculosis*

Cite this article as: Timur D, Parkan ÖM, Kılıç H, Atalay MA, Tekinşen FF, Koç AN. *Mycobacterium tuberculosis* Tanısında İki Farklı Gerçek Zamanlı PCR Yönteminin Değerlendirilmesi. *Medical Research Reports* 2023; 6(1):12-18.

GİRİŞ

Tüberküloz çok eski bir hastalık olduğu halde halen bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. HIV ile birlikte dünya çapında her yıl milyonlarca insanın ölümüne sebep olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2021 raporuna göre yaklaşık 10 milyon yeni tüberküloz vakası saptanmış ve bu vakaların yaklaşık 1.5 milyonu hayatını kaybetmiştir (1).

Tanı için kullanılan Ehrlich-Ziehl Neelsen (EZN) gibi aside dirençli boyama yöntemleri hızlı ve uygulaması kolay yöntemler olmasına rağmen duyarlılığı düşük ve negatif prediktif değeri sınırlıdır. Kültür yöntemleri altın standart olarak kabul edilmesine rağmen sonuçlanması uzun zaman isteyen yöntemlerdir (2). Nükleik asit amplifikasyon testleri ise sonuç verme süreleri kısa olduğu için tüberkülozun hızlı tanısında çok sık olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda klinik örneklerden tüberkülozun tanısında ve ilaç direncinin hızlı tespitinde line prob testleri (INNO LIPA Rif.TB [Innogenetics, Belçika], GenoType MTBDRplus [Hain Lifescience GmbH, Nehren, Almanya]) ve gerçek zamanlı PCR testleri (GeneXpert MTB/RIF; [Cepheid, Sunnyvale, CA, ABD], BD MAX MDR-TB [Becton Dickinson, ABD]) gibi moleküler yöntemler geliştirilmiştir (3, 4). Bu çalışmada, tüberküloz şüpheli klinik örneklerde Xpert MTB/RIF yöntemi ile *artus*® MTB-PCR

(QIAGEN, Hilden, Almanya) yönteminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Aralık 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örnekler ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Normal flora elemanları içeren örnekler dekontaminasyon-homojenizasyon ve nötralizasyon (DHN) prosedürü uygulandı. Doku örneklerinde ise DHN işlemi steril şartlarda serum fizyolojik ile havanda parçalandıktan sonra yapıldı. Steril sıvı örnekleri 10 mL'den fazla ise santrifüj işlemi uygulandıktan sonra dekontaminasyon işlemi yapıldı. Daha sonra EZN boyama yöntemi ile mikroskopik inceleme yapıldı, ekim işlemi uygulandı. Hazırlanan örneklerden, Mycobacteria Growth İndicator Tube (MGIT) sıvı besiyerine (Becton Dickinson, ABD) ve Löwenstein Jensen (LJ) katı besiyerine (RTA, Türkiye) ekimler yapıldı. LJ besiyerine yapılan ekimlerin inkübasyonu 8 hafta olacak şekilde, MGIT tüplerine yapılan ekimlerin inkübasyonu 6 hafta olacak şekilde tamamlandı. İnkübasyon süreleri tamamlandığında üreme olmaması durumunda örnek kültür negatif olarak

değerlendirildi. Üreme olan örneklerin *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) kompleks türlerinin tanımlanması için immünokromatografik olarak MPT 64 antijenini saptayan TBc identifikasyon test (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı. MTB türlerinin rifampisine karşı duyarlılığı BACTEC MGIT 960 (Becton, Dickinson, ABD) sistemi kullanılarak saptandı.

Nükleik asit amplifikasyon testi olarak 432 klinik örneğin 196'sında GeneXpert MTB/RIF yöntemi, 236'sında da *artus*® MTB-PCR yöntemi kullanılmıştır.

artus® MTB-PCR testi ile ön işlemler sonrası klinik örneklerden DNA izole edildi. MTB kompleks bakterilerinin moleküler tespiti için RotorGene Q gerçek zamanlı PCR (QIAGEN, Almanya) cihazı kullanıldı. Sonuçlar Rotor-Gene Q MDx/ Rotor-Gene Q yazılımı kullanılarak değerlendirildi (5, 6).

Ön işlem uygulaması sonrası GeneXpert MTB/RIF testi üretici prosedürüne uygun olarak çalışıldı (7). Hastalara ait test sonuçları, GeneXpert cihazından otomatik olarak elde edildi (8). GeneXpert MTB/RIF yöntemiyle MTB varlığı ve rifampisin direnci eş zamanlı olarak tespit edildi.

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 06.04.2022, Karar No: 2022/293) onay alınmıştır.

İstatistiksel analiz: Kültür "altın standart" olarak kabul edilerek, GeneXpert MTB/RIF ve *artus*® MTB-PCR testlerinin pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları yapıldı.

BULGULAR

Araştırmamızda, 407 hastaya ait toplam 432 klinik örnek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen klinik örneklerin 119'u (%27.5) idrar, 60'ı (%13.9) bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL), 47'si (%10.9) doku, 44'ü (%10.2) apse, 40'ı (%9.3) plevral mayi, 39'u (%9) mide açlık sıvısı (MAS), 30'u (%6.9) balgam, 18'i (%4.2) beyin omurilik sıvısı (BOS) ve 17'si (%3.9) periton mayi, 8'i (%1.9) endotrakeal aspirat (ETA), 3'ü (%0.7) perikard mayi, 3'ü (%0.7) eklem sıvısı, 3'ü (%0.7) kemik iliği, 1'i (%0.2) de gaita olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. İki farklı moleküler yöntemde kültürü altın standart kabul ederek elde edilen istatistiksel değerler

| Testler | PPD (%) | NPD (%) | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|------------------------|---------|---------|----------------|--------------|
| <i>artus</i> ® MTB-PCR | 75 | 96.4 | 42.9 | 99.1 |
| GeneXpert/MTB/RIF | 55.6 | 99.5 | 83.3 | 96.8 |

PPD; Pozitif prediktif değer, NPD; Negatif prediktif değer

Bu 432 kişilik örneğin 8'i (%1.9) EZN yöntemi ile, 20'si (%4.6) kültür yöntemleri ile pozitif olarak bulunmuştur. Altın standart olarak kültür yönteminin kabul edildiği bu çalışmada, EZN boyama yönteminin duyarlılığı %35, özgüllüğü %99.7 bulunmuş; *artus*® MTB-PCR ve GeneXpert MTB/RIF yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

GeneXpert MTB/RIF yöntemiyle 196 örneğin 9'u (%4.6) pozitif bulunmuştur. GeneXpert MTB/RIF testinin pozitif olduğu ancak kültür negatif 4 (%2) örnek bulunmuştur (yalancı pozitif). *artus*® MTB-PCR yöntemi ile 236 örneğin 8'i (%3.4) pozitif olduğu görülmüştür. Kültür negatif ancak *artus*® MTB-PCR testinin pozitif bulunduğu 2 (%0.8) örnek tespit edilmiştir (yalancı pozitif).

236 örneğin kültür pozitifliği 14 (%6) iken; kültür ve *artus*® MTB-PCR testinin birlikte pozitifliği 6 (%2.5) dir. Bu 14 kültür pozitifliğinin 8'i (%57) MTB iken 6'sı (%43) atipik mikobakteri bulunmuştur. 196 örneğin kültür pozitifliği 6 (%3.1) iken; kültür ve GeneXpert MTB/RIF testinin birlikte pozitifliği 5 (%2.6) tir. Bu 6 kültür pozitifliğinin 5'i (%83) MTB iken 1'i (%17) atipik mikobakteri bulunmuştur. MTB/RIF testi 9 örnekte çalışılmış ve hepsi RIF duyarlı olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Tüberkülozun etkin tedavisinde en önemli aşama tanının doğru ve hızla konulmasıdır. Kültür yöntemleri altın standart olarak kabul edilmesine rağmen sonuçlanması uzun zaman isteyen yöntemlerdir (2). Nükleik asit amplifikasyon testleri ise sonuç verme süreleri kısa olduğu için tüberkülozun hızlı tanısında çok sık olarak kullanılmaktadır (4).

Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada, klinik örneklerde altın standart olarak kültür kabul edilmiş ve *artus*® MTB-PCR ve GeneXpert MTB/RIF sonuçlarına bakıldığında; duyarlılık %72, %96; özgüllük %56, %80; pozitif prediktif değer %62, %82; negatif prediktif değer %66, %95 olarak belirlenmiş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, GeneXpert MTB/RIF testinin solunum yolu ve solunum dışı klinik örneklerde *artus*® MTB-PCR ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu görülmüştür (5).

Mulengwa ve ark. tarafından GeneXpert MTB/RIF testinin pozitif prediktif değeri %83, negatif prediktif değeri %97.8 duyarlılık %91.6 ve özgüllüğü %95.3 olarak bulunmuştur (9).

Albay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kültür sonuçlarına göre solunum yolu örnekleri için GeneXpert MTB/RIF testine ait duyarlılık %100 bulunmuştur. Solunum dışı örnekleri değerlendirildiğinde testin duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %99.5 olarak belirlenip; bütün örneklerde oldukça başarılı olduğu

değerlendirilmiştir (2). Ayrıca artık bu tür nükleik asit amplifikasyon testleri sonuç verme süreleri kısa olduğu için tüberkülozun hızlı tanısında çok sık olarak kullanılmaktadır (2, 5, 10).

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada solunum yolu örneklerinin hepsi incelendiğinde GeneXpert MTB/RIF testi için duyarlılık %93.8, özgüllük %98.8 olarak bulunmuştur. Solunum dışı 608 örneğin 32 tanesinde üreme saptanmıştır. Solunum dışı örneklerin tamamı incelendiğinde ise testin duyarlılığı %71.9 ve özgüllüğü %99.3 olarak bulunmuştur. Solunum dışı olan örneklerin 76'sı RİF duyarlı bulunurken 4'ü RİF dirençli olarak saptanmıştır (11). Ünlü ve ark. solunum dışı örnekleri inceleyen çalışmasında GeneXpert MTB/RIF testinin kültür ile kıyaslandığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %98,96 olarak bulunmuştur (12). GeneXpert MTB/RIF testini değerlendiren başka bir çalışmada ise solunum ve solunum dışı örnekler ayrı ayrı incelendiğinde duyarlılık sırasıyla %78.2, %79,3 iken özgüllük sırasıyla % 90.4, %90.3 bulunmuştur (13).

Çiftçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen 85 örneğin 25'inde (%29) Bactec 460TB, 15'inde (%18) LJ ve 25'inde (%29) GeneXpert MTB/RIF testi ile pozitif olarak sonuç elde edilmiştir. Bactec 460TB sonuçları ile karşılaştırıldığında GeneXpert MTB/RIF arasında anlamlı bir oranda benzer sonuçlar bulunmuştur. Kültür sonuçları arasında da anlamlı bir benzerlik belirlenmiştir. Bactec 460TB sonuçları altın standart olarak kabul edildiğinde, GeneXpert MTB/RIF testinin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %98

olarak hesaplanmıştır. Örneklerde direnç saptanmamıştır (10).

artus® MTB-PCR testinin performansını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Kore'de Hur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 221 klinik örneğin 144'ünde PCR sonucu pozitif bulunmuştur. Kültürle kıyaslandığında duyarlılığı %97.8, özgüllüğü %85.1 olarak bildirilmiştir (14). Ülkemizde Tarhan ve arkadaşları 1914 örneğin 76'sında PCR pozitifliği saptamış olup akciğer kaynaklı örneklerde duyarlılık %55, özgüllük %97, pozitif prediktif değeri %45, negatif prediktif değeri %98 olarak bildirilmiştir. Akciğer dışı örnekler için söz konusu değerler sırasıyla %50, %97, %55, %97 olarak rapor edilmiş ve tüberkülozun laboratuvar tanısında PCR ile kültürün birlikte kullanılması önerilmiştir (15).

Rutin uygulamada tüberküloz şüpheli klinik numunelerden hızlı tanıda moleküler testlere tek başına güvenilmeyeceği ve bu testlerin tarama amacıyla kullanılmayacağı ifade edilmektedir. Bununla birlikte kültür gibi konvansiyonel yöntemlerle birlikte kullanıldığında tanıdaki değeri artmaktadır (16).

Ülkemizdeki güncel çalışmalardan birinde kültür pozitifliği baz alınarak, örneklerin hepsindeki GeneXpert MTB/RIF testi için duyarlılık %74.5, özgüllük %99.1 olarak saptanmıştır (17).

Bizim çalışmamızda 432 klinik örneğin 8'i (%1.9) EZN yöntemi ile, 20'si (%6.3) kültür yöntemleri ile pozitif olarak bulunmuştur. Altın

standart yöntem olarak kültürün kabul edildiği bu çalışmada, EZN boyama yöntemi için duyarlılık %35, özgüllük %99.7 iken; *artus*® MTB-PCR ve GeneXpert MTB/RIF yöntemlerinin duyarlılığı sırasıyla %42.9, %83.3; özgüllüğü sırasıyla %99.1, %96.8; pozitif prediktif değer sırasıyla %75, %55.6; negatif prediktif değer %96.4, %99.5 olarak saptanmıştır.

Bu iki PCR testlerinin karşılaştırılmasında; aynı örnek ile her iki testin çalışılması ile daha doğru duyarlılık ve özgüllük verilebilecektir.

SONUÇ

GeneXpert MTB/RIF yöntemi ile *artus*® MTB-PCR yönteminin tüberküloz tanısında yaklaşık olarak benzer özgüllüğe sahip olmasına rağmen, GeneXpert MTB/RIF yönteminin yüksek duyarlılığı dikkati çekmektedir. İmkanlar dahilinde yöntemlerin eş zamanlı olarak karşılaştırılmasının daha objektif sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Finansman ilinti beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışmanın yapılması için finansal bir destek almamıştır.

Kaynaklar

1. (WHO). WHO. Global Tuberculosis Report 2021 Geneva, Switzerland2021 [Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/].
2. Albay A, Güney M, Tekin K, Kısa Ö, Sığ AK. Pulmoner ve ekstrapulmoner örneklerde tüberkülozun erken tanısı ve rifampisin direncinin tespiti için geneXpert MTB/RIF testinin değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal. 2016;41(3):548-53.
3. Beutler M, Plesnik S, Mihalic M, Olbrich L, Heinrich N, Schumacher S, et al. A pre-clinical validation plan to evaluate analytical sensitivities of molecular diagnostics such as BD MAX MDR-TB, Xpert MTB/Rif Ultra and FluoroType MTB. PLoS One. 2020;15(1):e0227215.
4. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. Journal of clinical microbiology. 2011;49(12):4138-41.
5. Abdulmajed O, Koç AN, Gültekin A, Atalay MA. Klinik Örneklerde *Mycobacterium tuberculosis* Saptanmasında İki Gerçek Zamanlı PCR Sisteminin Tanısal Performansının Karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43(4):130-137.
6. Mackay IM. Real-time PCR in the microbiology laboratory. Clinical microbiology and infection. 2004;10(3):190-212.
7. Hillemann D, Rüsç-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. Journal of clinical microbiology. 2011;49(4):1202-5.

Timur D, Parkan ÖM, Kılıç H, Atalay MA, Tekinşen FF, Koç AN. *Mycobacterium tuberculosis* Tanısında İki Farklı Gerçek Zamanlı PCR Yönteminin Değerlendirilmesi

8. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(1):229-37.
9. Mulengwa DL, Monyama MC, Lebelo SL. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay performance in sputum samples with various characteristics from presumed pulmonary tuberculosis patients in Shiselweni region, Eswatini. *Infectious Diseases*. 2022;54(3):170-7.
10. Çiftci İH, Aslan MH, Aşık G. Klinik örneklerde *Mycobacterium tuberculosis* varlığının gösterilmesinde Xpert MTB/RIF sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(1):43-7.
11. Çavuşoğlu C, Soylu M. Klinik örneklerden tüberküloz tanısı ve hızlı rifampisin direnci saptanmasında GeneXpert MTB/RIF testinin performansının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2014;44(2):61-4.
12. Ünlü NY, Sarınoğlu RC, Duman N, Küçükü U, Yagcı Ak. Akciğer dışı klinik örneklerden *Mycobacterium tuberculosis* kompleks tanımlanmasında moleküler yöntemlerin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks*. 2021;69(3):314-20.
13. Mechal Y, Benaissa E, Benlahlou Y, Bssaibis F, Zegmout A, Chadli M, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *BMC infectious Diseases*. 2019;19(1):1-8.
14. Hur M, Moon H, Yun Y, Kang T, Kim H, Kim H, et al. Detection of tuberculosis using *artus*® M. tuberculosis PCR Kit and COBAS® AMPLICOR™ *Mycobacterium tuberculosis* Test. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2011;15(6):795-8.
15. Tarhan G, Şimşek H, Tursunoğlu F, Tombak A, Coşkun E, Güner U, et al. Akciğer kaynaklı ve akciğer dışı klinik örneklerde *Mycobacterium tuberculosis*'in hızlı tanısı için *artus*® M. tuberculosis Rotor Gene (RG) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sisteminin retrospektif değerlendirmesi. *Turkish Journal of clinical laboratory* 2011;2(3):94-100.
16. Ozyurt M. Akciğer ve akciğer dışı tüberküloz tanısında moleküler yöntemlerin kullanımı. *Mikrobiyol Bul*. 2012;46(3):319-31.
17. Özkarataş E, Özkarataş M, Özkütük A, Esen N. Comparison of a Rapid Molecular Method with Conventional Methods for Identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex and Detection of Rifampicin Resistance. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2020;50(1):10-20.