

TÜBERKÜLOZ LABORATUVARLARINDA KALİTE GÜVENCESİ

QUALITY ASSURANCE IN TUBERCULOSIS LABORATORIES

Aydan ÖZKÜTÜK¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.
(aydan.ozkutuk@deu.edu.tr)

ÖZET

Tüberkülozun tanısı ve tedavisinin takibinde laboratuvarın büyük bir önemi vardır. Tüberküloz laboratuvarında temel amaç, klinisyene güvenilir ve doğru bir test sonucu verebilmektir. Bu sonuç kalite güvence programları ile mümkündür. Kalite güvencesinin üç ana bileşeni; iç kalite kontrol [laboratuvarın kendisini sürekli olarak kontrol etmesi (test rehberleri, personel eğitimi ve denetim)], dış kalite kontrol [laboratuvarın dış kalite kontrol organizasyonlarınca kontrol edilmesi ve diğer laboratuvarlar arasındaki performansının değerlendirilmesi (doğruluk ve yeterlilik)] ve kalitenin geliştirilmesini (sürekli iyileştirme, hataların tanımlanması ve düzeltilmesi) içeren süreçten oluşmaktadır. Bu derleme yazıda, tüberküloz laboratuvarlarında kalite güvencesinin sağlanabilmesi amacıyla uygulanması gereken kalite kontrol çalışmaları tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Tüberküloz laboratuvarı, kalite güvencesi, kalite kontrol programları.

ABSTRACT

The laboratory has always played a critical role in diagnosis of tuberculosis and monitoring treatment. The basic aim in tuberculosis laboratory is to generate accurate and reliable test results for clinicians. This aim can be achieved by using quality assurance programs. Three main components of quality assurance are, internal quality control, a process by which each laboratory continuously monitors its own performance (guidelines, education and check of staff); external quality control, a process whereby laboratory performance between the other laboratories is assessed by external quality control organization (accuracy and efficiency) and quality improvement (continuous development of quality which involves identification of errors and remedial action). In this article, quality control procedures which are followed in tuberculosis laboratory to ensure the quality assurance, have been reviewed.

Key words: Tuberculosis laboratory, quality assurance, quality control programs.

GİRİŞ

Dünyada bilinen en eski bulaşıcı hastalıklardan olan tüberküloz, korunulabilir bir hastalık olmasına rağmen her yıl 8.8 milyon yeni olgu ve 2 milyon kişinin ölümü ile önemini korumaktadır¹. Bulaşın engellenebilmesi ve uygun tedaviye bir an önce başlanabilmesi için tüberküloz tanısında doğru, güvenilir ve hızlı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Gelişmiş ülkeler yeni teknolojilerin kullanımıyla hızlı izolasyon, tanımlama ve duyarlılık testlerini gerçekleştirmekte ve iyi düzenlenmiş tedavi programları ile hastalığın prevalansını düşürebilmektedir. Gelişmekte olan ya da kaynakları kısıtlı olan ülkelerde ise özellikle direkt mikroskopik inceleme ağırlıklı olarak uygulanmaktadır²⁻⁴. Günümüzde tüberküloz tanısında halen altın standart olan kültür yöntemleri, özellikle direkt mikroskopisi negatif olan tüberküloz olgularının doğrulanması, tedavinin takibi ve direnç surveyans programlarının oluşturulabilmesi için gerekli yöntemlerdir⁵. Tüberkülozun tanısında temel rol oynayan mikrobiyoloji laboratuvarlarının, uygulanan testlerin doğruluk, yeterlilik ve güvenilirliğini kalite kontrol testleriyle kanıtlaması gerekmektedir.

Kalite güvencesi; laboratuvar hizmetlerinin verimliliğinin, güvenilirliğinin ve etkinliğinin sürekli olarak yükseltilmesi amacıyla oluşturulan düzenli izlem, denetim ve değerlendirme sistemidir. Kalite güvencesini oluşturan temel unsurlar: Kalite kontrol (iç-“internal” kalite kontrol çalışmaları), yeterlilik testleri (dış-“eksternal” kalite kontrol çalışmaları) ve kalitenin geliştirilmesi (sürekli iyileştirme, hataların tanımlanması ve düzeltilmesini içeren süreç) olarak tanımlanabilir^{6,7}. Tüberküloz laboratuvarlarında kalite kontrol programları; klinik örneklerde mikobakterileri saptamak amacıyla uygulanan direkt mikroskopi, kültür, moleküler ve duyarlılık test yöntemlerinin doğru ve güvenilir olarak uygulanıp uygulanmadığının kontrol edilmesine olanak sağlar. Kalite güvencesi, iç ve dış kalite kontrol programlarının birlikte uygulanması ve kalitede sürekli iyileştirme ile sağlanabilir⁷.

Tüberküloz laboratuvarı için kalite yönetimi, laboratuvarda uygulanan her işlemi kapsayan, güncel, anlaşılır bir dille yazılmış test rehberlerinin hazırlanması ile başlamaktadır. Kayıtların düzenli olarak tutulması ve personele düzenli aralıklarla eğitim verilmesi ile “sürekli kalite gelişimi” desteklenir. Bundan sonraki basamak da kaliteyi belgelendirmek, bir başka deyişle “akredite olmak”tır.

Her laboratuvarın öncelikle sürecin tamamını kontrol edebilecek şekilde iç kalite kontrolünü uygulaması gerekmektedir. Dış kalite kontrolü ise sonuçların güvenilirliğini destekleyen uygulamalardır. Bu nedenle tüberküloz laboratuvarında öncelikle tüm işler tanımlanmalı ve uluslararası standartlara uygun olarak hazırlanmış test rehberleri oluşturulmalıdır. Bu rehberlerde süreç, örnek kabulünden başlayarak laboratuvarda uygulanacak tüm işlemleri kapsmalı, uygulama yönergeleriyle birlikte rehber anlaşılır bir dille yazılmış olmalıdır. Laboratuvara yeni başlayacak teknisyenler için temel uyum programı hazırlanmalı, sonraki dönemlerde de aralıklı eğitimler devam etmelidir. Personel eğitimi kalite kontrol çalışmalarının önemli bir bileşeni olup iş kalitesinin artırılması çalışmalarında olumlu katkısı gösterilmiştir^{1,8-10}.

Örnek kalitesinin test sonuçlarını etkilediği bilinen bir gerçektir. Uygun ve yeterli sayıda örnek verme, test duyarlılığını artırdığından, balgam örneği ile yapılan çalışmalarda en az iki balgam örneğinin gönderilmesi ve bunlardan en az birinin sabah açlık balgamı olması önerilmektedir¹¹. Yapılan çalışmalarda red kriterlerinin uygulanması ve özellikle nasıl örnek verilmesi gerektiği ile ilgili eğitim verilmesinin test sonuçlarında kaliteyi artırdığı gösterilmiştir^{4,8,10}.

DİREKT MİKROSKOPİK İNCELEMEDE KALİTE KONTROLÜ

Direkt mikroskopi sonuçlarını etkileyen birçok faktör söz konusudur. Uygun materyal, uygun dekontaminasyon işlemi, doğru boyama ve titiz inceleme test sonucunu etkileyen başlıca faktörlerdir. Yapılan araştırmalarda homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandıktan sonra preparat hazırlanmasının duyarlılığı artırdığı vurgulanmaktadır². Bu amaçla NALC-NaOH ve klor bileşikler gibi kimyasallar kullanılabilir¹². Direkt mikroskopide kuşkusuz etkili bir faktör de yaymanın hazırlanış biçimidir. Kalın hazırlanmış ya da iyi yayılmamış örnek, mikroskopik değerlendirmeyi güçleştirerek elde edilen test sonuçlarını etkileyecektir^{4,9-12}.

Aside dirençli boyamada kullanılan boyaların kalitesi, son kullanma tarihi, boyanın hazırlanma ve saklanma koşulları mikroskopik değerlendirmeyi etkileyebilmektedir. Boyaların stok solüsyonlarının koyu renk şişelerde, oda ısısında 6 ay ile 1 yıl arasında saklanabileceği belirtilmektedir¹³. Ancak bu süreçte de solüsyonlarda bulanıklık veya çökelti olup olmadığı kontrol edilmelidir. Malzemeler dışında boyama yöntem ve sürelerine uyum da önemlidir.

İç kalite kontrol uygulamalarında doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar beklenmektedir. Bu amaçla her boya hazırlandığında negatif ve pozitif kontrollerin kullanılması, pozitif kontrol seçerken düşük pozitif (1+) örneklerle yer verilmesi gerekmektedir. Boyaların etkinliği ile ilişkili geriye dönük olarak da boyalı preparatların en az bir yıl süreyle renkleri solmadan saklanabilmesi bir gösterge olmaktadır. Preparatların deneyimli kişilerce, gereken süre ayrılarak değerlendirilmesi önemlidir. Kalitede denetim ön koşullardandır. Laboratuvar sorumluları düzenli aralıklarla, geriye dönük olarak ve belirli bir istatistiksel yöntemi kullanmak kaydıyla preparat kontrollerini yapabilir.

Dış kalite kontrol amacıyla uluslararası bir referans merkezinden hazır gelen preparat setlerinin boyama ve değerlendirmeleri yapılarak laboratuvarlar kendilerini test edebilir. Bu şekilde hem doğruluklarını değerlendirebilir, hem de diğer laboratuvarlar arasındaki yerlerini görme fırsatını elde etmiş olur. Böyle bir program için yeterli kaynak ayıramayan laboratuvarlar ise ulusal bir referans merkezine tüm pozitif örneklerini ve negatif örneklerin %10'unu içerecek şekilde preparatlarını gönderebilir^{14,9}. Ayrıca, yine kaynakları kısıtlı olan ülkelerde dış kalite kontrol amacıyla ulusal referans merkezince hazırlanan, özellikle düşük pozitif preparatlardan oluşturulan hazır preparat setlerini değerlendirmeleri öneriler arasındadır^{14,15}.

Başarılı bir mikroskopide son olarak kaliteli bir mikroskop kullanılması önemlidir. Mikroskop bakımına gereken önemin verilmesi ve servis bakım hizmetlerinin yetkili kişilerce yapılması gereklidir¹⁶.

KÜLTÜR YÖNTEMLERİNDE KALİTE KONTROLÜ

Kültür yöntemlerinde değişik faktörlere bağlı olarak uygunsuz sonuçlar alınabilmektedir. Uygun olmayan dekontaminasyon işlemi ve elverişsiz üreme ortamlarının (besiyeri, ısı, havalandırma) yalancı negatifliğe, çapraz kontaminasyonların ise yalancı pozitifliğe sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle test sonuçlarındaki hatanın fark edilmesi için bazı kalite göstergelerinin dikkate alınması önemlidir. Örneğin; direkt mikroskopi pozitif/kültür negatif örnek sayısı ve kültür besiyerlerindeki kontaminasyon oranı bu hatalara karşı uyarıcı olabilir. Besiyerindeki %3-5 kontaminasyon oranları kabul edilebilir. Direkt mikroskopi pozitif/kültür negatif örnek sayısı fazla ve kontaminasyon oranı düşük olduğunda, kullanılan dekontaminasyon yönteminin aşırı olduğu, kontaminantlarla birlikte tüberküloz basiline de zarar verilmiş olabileceği akla gelmelidir. Yüksek kontaminasyon oranları ise, yetersiz bir dekontaminasyon yönteminin kullanıldığını ya da bir dış kaynaktan bulaş olduğunu (solüsyonlar, cam/plastik malzeme vb.) düşündürmelidir.

Bir laboratuvarın kültür pozitiflik oranlarını bilmesi önemlidir. Kültür pozitiflik oranı beklenenden yüksek bulunuyorsa sonuç şüphe ile karşılanmalıdır. Özellikle yoğun üremenin olduğu pozitif kültür örneklerinin ardından işlemlenmiş olan örneklerdeki seri pozitifliklerde dikkatli olunmalıdır. Seri pozitifliklerde kaynağın belirlenmesinde moleküler yöntemler son derece yararlı sonuçlar verebilmektedir. Tercihan pozitif olduğu bilinen örneklerle ait kültür ekimlerinin gün sonuna alınması bir önlem olabilir. Ayrıca, örnek tipi de seri kontaminasyonlarda dikkate alınmalıdır. Örneğin; bronş lavaj ya da bronkoalveoler lavaj örneklerinde bu tip kontaminasyonlar yetersiz ya da uygunsuz endoskop dekontaminasyonlarını ortaya çıkarabilir. Hastanemizde benzer bir seri kontaminasyon sorunu yaşanmış, moleküler olarak bulaş doğrulandıktan sonra geriye dönük yapılan incelemelerde endoskop temizlik ve kurutma aşamalarında uygunsuzluklar/sorunlar saptanmıştır. Sonuç olarak uygun dezenfeksiyon yöntemleri uygulamaya konmuş ve süreç tekrar standardize edilmiştir.

Yeni hazırlanmış veya ticari olarak satın alınan hazır besiyerlerine iç kalite kontrol programı uygulanmalıdır. Bu amaçla rastgele 10 adet besiyeri seçilir ve renk, hava kabarcığı, yüzeyinin pürüzsüz olup olmadığına bakılır. Sterilite kontrolü için $36 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de boş besiyeri iki gün inkübe edilir. Besiyerlerinin üretme yeteneği ve hızının test edilebilmesi için *Mycobacterium tuberculosis* ya da daha hızlı sonuç alınabilmesi bakımından *Mycobacterium fortuitum* ekimleri yapılır. Besiyerlerinde kontaminasyon takibi için üçüncü günde ve bunu takip eden haftada üremeler açısından kontrollere devam edilir⁵.

"Centers for Disease Control and Prevention (CDC)", *M.tuberculosis*'in izolasyon ve tanımlama işlemlerinin 21 günde tamamlanması gerektiğini bildirmektedir¹. Laboratuvarlar, kültür sonuçlarının doğru olarak ve uygun sürede yapılmış olduğunu dış kalite kontrol programları ile denetleyebilmektedir. Kültür yöntemlerinin dış kalite kontrolü amacıyla "UK National External Quality Assessment Service (NEQAS)" örnekleri ülkemizde ve birçok ülkede kullanılmaktadır. Bu sistemde laboratuvara yılda üç kez dört simüle

balgam örneği gönderilmekte, katılımcılardan örneklerin işlemlere sokularak tanımlama sonuçlarını ve üretme sürelerini rapor etmesi istenmektedir. Yirmi bir ülkedeki klinik laboratuvarlardan on yıllık sürede gelen raporlar derlendiğinde, bu programa katılan laboratuvarlardaki başarı oranının %94'e ulaştığı ve üretme sürelerinin de 24 günden 17 güne indirildiği göze çarpmaktadır¹⁷. Hastanemizde de uzunca bir süre NEQAS dış kalite kontrolü kullanılarak süreç denetlenmiş, ancak 2008 yılından itibaren direkt mikroskopi ve kültür sürecinin birlikte değerlendirilebildiği Labquality (Finlandiya) dış kalite kontrol programına (iki adet fikse edilmiş ancak boyanmamış preparat ve iki adet simüle balgam örneğinden oluşan dört örnek değerlendirilmekte) geçilmiştir. Bu sistemler ile dekontaminasyondan tanımlamaya kadar tüm süreçlerin gözden geçirilebilme olanağına kavuşulmuştur.

Dış kalite kontrol programlarının, laboratuvarların test sonuçlarını diğer laboratuvarlar ile kıyaslamalarına da olanak tanınmasıyla, laboratuvar uygulamalarını iyileştirme çalışmalarına hız katacağı ve isteklendirme sağlayacağı hiç şüphesizdir.

MOLEKÜLER TESTLERDE KALİTE KONTROLÜ

Tüberkülozun kontrol altına alınmasında hızlı tanı büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla birçok ticari moleküler test kullanıma girmiştir. Moleküler testlerde genel olarak özgüllük yüksek olup, örnek tipi, direkt mikroskopi pozitifliği ve seçilen ekstraksiyon yöntemine göre değişen oranlarda duyarlılık daha düşük olmaktadır^{18,19}.

M.tuberculosis'in moleküler testler ile klinik örneklerden saptanmasında da kalite kontrol yöntemlerinin uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Nükleik asit amplifikasyon (NAA) testlerinde kontaminasyon nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Bunun yanında NAA testlerinin canlı ve ölü basilleri ayıramaması da, tedavi gören hastalarda yalancı pozitifliklere neden olabilmektedir¹⁹⁻²². Bu durumda direkt mikroskopi negatif, moleküler test pozitif örneklerde çalışma ortamının dezenfeksiyonu ve genel önlemlerin tekrar gözden geçirilmesinin ardından, yeni bir örnekle testin tekrar edilmesi gerekli olmaktadır.

Düşük duyarlılık nedeniyle, az miktarda basil çıkarılan durumlarda basilin örnek içinde dengesiz dağılımına bağlı olarak, teknik hatalar ya da çeşitli inhibitörlerden dolayı moleküler testlerde yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir¹⁹⁻²¹. Bazen örneklerin içinde bulunabilen nükleaz ve proteazlar, amplifikasyonu inhibe ederek yalancı negatifliğe yol açabilir. Örneklerde %1'den %20'lere kadar değişen oranlarda inhibitör madde olabildiği bildirilmektedir²³. Bazı ticari testlerde kullanılan internal kontrol ile inhibitör varlığı gösterilebilmektedir. Bunun dışında inhibitör varlığından şüphelenilen örnekler için örnek tüpüne *M.tuberculosis* DNA'sı eklenerek inhibitör varlığı saptanabilmektedir¹⁸. Bu durumda hastadan alınacak yeni bir örnekle testin yapılması sorunu çözebilir.

Moleküler tanı laboratuvarlarında bu amaçla pozitif ve negatif iç kontrol örnekleri her çalışmada kullanılmaktadır. Ancak duyarlılık sorunu dikkate alındığında iç kalite kontro-

lün yanı sıra dış kalite kontrolün de uygulanması gerekli olmaktadır. "Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD)" bir Avrupa Birliği projesi kapsamında başlayan, giderek tüm dünyaya yaygınlaşan bir dış kalite kontrol programıdır. QCMD-tüberküloz programı, NAA testlerinin performansının takip edilebilmesi için simüle balgam (*M.tuberculosis* negatif havuzlanmış balgam örneği) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden [proteinden zengin solüsyon (%0.5 sığır serum albuminli PBS) ve %0.1 Tween 20] oluşan bir panel içermektedir. Ülkemizde bu programa dahil olan altı merkeze simüle balgam ve BOS dış kalite kontrol örnekleri, üniversitemizde dağıtılmaktadır. Sonuçlar, her merkezden adı bildirilen sorumlulara e-posta yolu ile bildirilmekte, böylece merkezin kendi sonuçlarını, dünyadaki diğer merkezlerin sonuçları ile birlikte toplu olarak görüp değerlendirmesine olanak sağlanmaktadır. Yirmi üç ülkeden 85 laboratuvarın test sonuçları analiz edildiğinde yıllar içinde moleküler testlerin duyarlılıklarında artış olduğu, yalancı pozitifliklerin azaldığı ancak halen direkt mikroskopi negatif örneklerde duyarlılığın yeterli olmadığı gözlenmektedir¹⁹.

Tüberküloz tanısında kullanılan moleküler testlerde halen yetersizlikler söz konusudur. Bu nedenle moleküler tanı testleri tanıya yardımcı olarak kullanılmalı, maliyet-etkinlik hesapları iyi değerlendirilmelidir. Ancak bu testleri kullanacak laboratuvarların test performanslarını belirlemeleri, iç ve dış kalite kontrolleri ile yeterlilik ve güvenilirliklerini denetlemeleri büyük önem taşımaktadır.

DUYARLILIK TESTLERİNDE KALİTE KONTROLÜ

CDC, her hastadan izole edilen *M.tuberculosis* suşunun primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılık testinin yapılması gerekliliğini bildirmektedir²⁴. Mikobakteriler için uygulanan birçok duyarlılık test yöntemleri mevcuttur. Bunlar arasında proporsiyon yöntemini temel alan, kültüre dayalı klasik yöntemler en yaygın kullanılanlardır. Proporsiyon yönteminde katı besiyeri olarak sıklıkla yumurta bazlı besiyerlerinden Löwenstein-Jensen (LJ) ve agar bazlı besiyerlerinden Middlebrook (MD) 7H10 kullanılmaktadır. BACTEC 460TB ve BACTEC-MGIT 960 gibi kültür sistemlerinde modifiye Middlebrook 7H9 sıvı besiyeri ile ticari duyarlılık testleri uygulanmaktadır. "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)", MD7H10'da agar proporsiyon yöntemini önermekte ve CDC'nin bir ay içinde sonuç verme kuralını da dikkate alarak "Food and Drug Administration (FDA)"ın da onayladığı bazı hızlı, sıvı besiyerlerinde kültüre dayalı ticari sistemlerin kullanılabileceğini bildirmektedir. BACTEC 460TB, BACTEC-MGIT 960, Versa TREK (ESP II) gibi yöntemler bu amaçla kullanılabilmektedir. Ancak hızlı ticari sistemlerde elde edilen sonuç, test edilen izolatin herhangi bir ilaca karşı dirençli olduğunu gösteriyorsa ya da kararsız kalmışsa standart agar proporsiyon yöntemi ile testin tekrarı önerilmiştir. LJ ile proporsiyon yöntemi ise ekonomik olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmektedir²⁵.

Duyarlılık testi, her hastanın ilk örneğinden izole edilen tüberküloz basillerine uygulanmalıdır. Ayrıca, üç aylık tedaviye rağmen kültür pozitifliğinin devamı durumunda ya

da tedaviye yanıt vermeyen hastalara ait örneklerden izole edilen suşlara tekrar duyarlılık testleri yapılmalıdır. Tüberküloz laboratuvarlarında, duyarlılık testlerinde iç kalite kontrol amacıyla her çalışmada H37Rv, ATCC 27294 suşu kullanılmalıdır.

Anti-tüberküloz duyarlılık testlerinde ilaç direncinin doğru olarak ve erken saptanabilmesi, tedavi takibinde ve hastalığın kontrol altına alınmasında önemlidir. Ayrıca, ilaç direnç oranlarının bilinmesi duyarlılık testlerindeki hataların hızlı fark edilebilmesinde de yararlı olacaktır. DSÖ ve "International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IU-ALD)" artan ilaç direnç oranlarını göz önüne alarak 1994 yılında "Supranational Reference Laboratory Network (SRLN)" oluşturmuştur. Bu programda izoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin duyarlılıkları bilinen 20 *M.tuberculosis* suşu, duyarlılık testlerinin dış kalite kontrolü amacıyla laboratuvarlara gönderilmektedir. Test edilen ilaçlardan herhangi birisi için, altın standarda göre farklı bulunan sonuç, iki veya daha az testte saptanmış ise laboratuvarlar duyarlılık testleri için yetkin olabilmektedir. Ülkemizin de katıldığı bu dış kalite kontrol programında duyarlılık, özgüllük, verimlilik ve tekrarlanabilirlik değerlendirildiğinde oranların yıllar içinde iyileştirilerek, duyarlılık testlerindeki başarının %96'nın üzerine çıktığı bildirilmektedir^{26,27}. Ülkemizde bu programın yürütücülüğü, Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü bünyesinde, "Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı" tarafından yapılmaktadır. Bu kapsamda ülkemizdeki tüberküloz laboratuvarlarında, ilaç duyarlılık testlerinin standart olarak çalışılmasının sağlanması ve kalite kontrollerinin gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir.

SONUÇ

Tüm tanı laboratuvarlarında olduğu gibi tüberküloz laboratuvarlarında da doğru, tekrarlanabilir ve güvenilir test sonuçlarının ancak kalite kontrol programları ile sağlanabileceği unutulmamalıdır. İç ve dış kalite kontrol programlarına katılım ile laboratuvarların eksikliklerini fark edebilmeleri ve iyileştirme çalışmalarına başlayabilmeleri mümkün olabilecektir. Kalite kontrol çalışmaları, iş kalitesinin iyileştirilmesinin yanında personel motivasyonunu da artıracaktır. Tüberküloz laboratuvarlarından beklenti, uluslararası standartlara uygun, akredite olabilecek düzeyde, sürekli iyileştirmeye açık ve kalite güvencesini kendisine amaç edinmiş olmalarıdır.

TEŞEKKÜR

Hastanemiz tüberküloz laboratuvarında kalite kontrol ve akreditasyon çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz Doç. Dr. Nuran Esen'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Ridderhof JC, van Deun A, Kam KM, Narayanan PR, Aziz MA. Roles of laboratories and laboratory systems in effective tuberculosis programmes. Bull World Health Organ 2007; 85: 354-9.
2. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2006; 6: 664-74.

3. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. JAMA 1999; 282: 677-86.
4. Mundy CJ, Harries AD, Banerjee A, et al. Quality assessment of sputum transportation, smear preparation and AFB microscopy in a rural district in Malawi. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 47-54.
5. Kim SJ. Challenge of quality assurance for routine cultures. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 359-60.
6. Ceyhan İ. Kalite güvence sistemi. V. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu. 9-11 Aralık 2004, Çeşme, İzmir. Kongre Kitabı, s: 211-6.
7. Arora DR. Quality assurance in microbiology. Indian J Med Microbiol 2004; 22: 81-6.
8. Pai M, Daley P, Hopewell PC. International standards for tuberculosis care: relevance and implications for laboratory professionals. Indian J Med Microbiol 2007; 25: 89-92.
9. Van Rie A, Fitzgerald D, Kabuya G, et al. Sputum smear microscopy: evaluation of impact of training, microscope distribution, and use of external quality assessment guidelines for resource-poor settings. J Clin Microbiol 2008; 46: 897-901.
10. Addo KK, Dan-Dzide M, Yeboah-Manu D, et al. Improving the laboratory diagnosis of TB in Ghana: the impact of a quality assurance system. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 812-7.
11. Ozkutuk A, Terek G, Coban H, Esen N. Is it valuable to examine more than one sputum smear per patient for the diagnosis of pulmonary tuberculosis? Jpn J Infect Dis 2007; 60: 73-5.
12. Chakravorty S, Dudeja M, Hanif M, Tyagi JS. Utility of universal sample processing methodology, combining smear microscopy, culture and PCR for diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 2005; 43: 2703-8.
13. Van Deun A, Hossain MA, Gumusboga M, Rieder HL. Ziehl-Neelsen staining: theory and practice. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 108-10.
14. Martinez-Guarneros A, Balandrano-Campos S, Solano-Ceh MA, et al. Implementation of proficiency testing in conjunction with a rechecking system for external quality assurance in tuberculosis laboratories in Mexico. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 516-21.
15. Ceyhan İ. Mikroskopide kalite kontrol. http://www.verem.org.tr/pdf/mikroskopi_kalite.pdf
16. Gilpin C, Kim SJ, Lumb R, Rieder HL, Van Deun A, for the Working Group on Sputum Smear Microscopy. Critical appraisal of current recommendations and practices for tuberculosis sputum smear microscopy. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 946-52.
17. Walton C, Hawkey PM, James VL. Examination of specimens for mycobacteria in clinical laboratories in 21 countries: a 10-year review of the UK National Quality Assessment Scheme for Mycobacteria Culture. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 1016-21.
18. Ozkutuk A, Kirdar S, Ozden S, Esen N. Evaluation of Cobas Amplicor MTB Test to detect *M.tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary specimens. New Microbiologica 2006; 29: 269-73.
19. Noordhoek GT, Mulder S, Wallace P, van Loon AM. Multicentre quality control study for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples by nucleic amplification methods. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 295-301.
20. Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, et al. Sensitivity and specificity of PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a blind comparison study among seven laboratories. J Clin Microbiol 1994; 32: 277-84.
21. Noordhoek GT, van Embden JDA, Kolk AH. Reliability of nucleic acid amplification for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: an international collaborative quality control study among 30 laboratories. J Clin Microbiol 1996; 34: 2522-5.
22. Pai M. The accuracy and reliability of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. Natl Med J India 2004; 17: 233-6.
23. Çavuşoğlu C. Moleküler tanı yöntemlerinde yaşanan sorunlar. IV. Tüberküloz Sempozyumu. 8-11 Aralık 2005, Malatya. Sempozyum Kitabı, s: 81-90.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. MMWR 1993; 42 (RR-47): 1-8.

25. Özkütük N. Antibiyotik duyarlılık test yöntemleri. IV. Tüberküloz Sempozyumu. 8-11 Aralık 2005, Malatya. Sempozyum Kitabı, s: 186-211.
26. Fattorini L, Iona E, Cirillo D, et al. External quality control of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing: results of two rounds in endemic countries. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 214-7.
27. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M and the WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 748-56.