

# ***Mycobacterium Bovis* Menenjitisi: Olgu Sunumu**

## ***Mycobacterium Bovis* Meningitis: Case Report**

Nihan Uygur Külcü<sup>1</sup>, Feray Güven<sup>1</sup>, Burçin Nalbantoğlu<sup>1</sup>, Erdem Yılmaz<sup>2</sup>, Engin Deniz<sup>1</sup>, Ensar Yekeler<sup>2</sup>, Aysu Say<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### **Özet**

*Mycobacterium bovis* insanları da enfekte edebilen zoonotik bir bakteridir. Tanı ve tedaviye erken başlanması prognoz açısından önem taşımaktadır. Yazımızda bakteriyel menenjit tanısıyla tedavi edilen, klinik düzelmenin gözlenmemesi üzerine yapılan ileri tetkiklerle *M. bovis* menenjitisi saptanan üç yaşında erkek hasta sunulmuştur. Hasta 18 ay tedavi sonrasında hafif sekelli olarak yaşamını sürdürmektedir. Olgu, bağışıklık yetmezliği olmayan çocuklarda nadir rastlanan bir menenjit olması, tanıda klinisyenin şüphesi, DNA Fingerprinting Spoligotyping ileri tanı yönteminin kullanılması ve *M. bovis* enfeksiyonlarına toplum sağlığı açısından gerekli önemin verilmesi amacıyla sunulmuştur. (*J Pediatr Inf* 2012; 6: 59-63)

**Anahtar kelimeler:** *Mycobacterium bovis*, menenjit, DNA fingerprinting spoligotyping, çocuk

### **Abstract**

*Mycobacterium bovis* is a zoonotic bacteria infecting human. Early diagnosis and initiation of therapy is important for prognosis. Here, we present a three-year-old boy treated for bacterial meningitis. Because of inadequate clinical improvement, advanced diagnostic techniques were used and *M. bovis* was isolated from the cerebrospinal fluid. The patient survived with minimal sequela after 18 months therapy. In children without immune deficiency *M. bovis* meningitis is rare. In order to diagnose this disease, the clinician should suspect and use advanced diagnostic techniques like DNA Fingerprinting Spoligotyping. This rare case is presented to draw attention to *M. bovis* infections for public health.

(*J Pediatr Inf* 2012; 6: 59-63)

**Key words:** *Mycobacterium bovis*, meningitis, DNA fingerprinting spoligotyping, child

### **Giriş**

*Mycobacterium bovis* birbiri ile yakın genetik akrabalık bulunan *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) ailesinin üyesidir. Bireyler *M. bovis* basilinin solunması ya da basil ile bulaş olmuş ürünlerin tüketilmesi ile enfekte olur. *M. bovis*'in sebep olduğu akciğer tüberkülozu kırsal bölgede yaşayan ve meslek gereği enfekte hayvanların saçtığı bakteri içeren damlacık ya da toz parçacıklarını soluyan bireylerde sıktır. Akciğer dışı tüberküloza daha çok az pişirilmiş et, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi sebep olmaktadır. İnsandan insana *M. bovis* geçişi bildirilmekle birlikte, bu durum nadirdir ve özellikle İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte bireylerde olduğu gibi tüberküloza duyarlılığın arttığı kişilerde izlenmektedir (1, 2).

Gelişmiş ülkelerde etkili kontrol yöntemlerinin uygulanması ile *M. bovis* enfeksiyonları sıklığında düşme saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde çiğ süt ürünlerinin kullanımı, süt hayvanlarındaki *M. bovis* enfeksiyonlarının eradikasyonunda yaşanan zorluklar sebebiyle *M. bovis*'e bağlı sağlık sorunları gözlenmektedir. Yazımızda bakteriyel menenjit tanısıyla tedavi edilen, klinik düzelmenin gözlenmemesi üzerine yapılan tetkiklerinde *M. bovis* menenjitisi saptanan üç yaşında erkek hasta sunulmuştur. Hasta 18 ay tedavi sonrasında hafif sekelli olarak yaşamını sürdürmektedir. Olgu, bağışıklık yetmezliği olmayan çocuklarda nadir rastlanan bir menenjit olması, DNA Fingerprinting spoligotyping ileri tanı yönteminden faydalanılması ve *M. bovis* enfeksiyonlarının toplum sağlığı açısından önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

**Geliş Tarihi:** 26.05.2011

**Kabul Tarihi:** 06.11.2011

**Yazışma Adresi:**

**Correspondence Address:**

Dr. Nihan Uygur Külcü

Zeynep Kamil Kadın ve

Çocuk Hastalıkları Eğitim

ve Araştırma Hastanesi,

Çocuk Kliniği,

İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 391 06 80

E-posta:

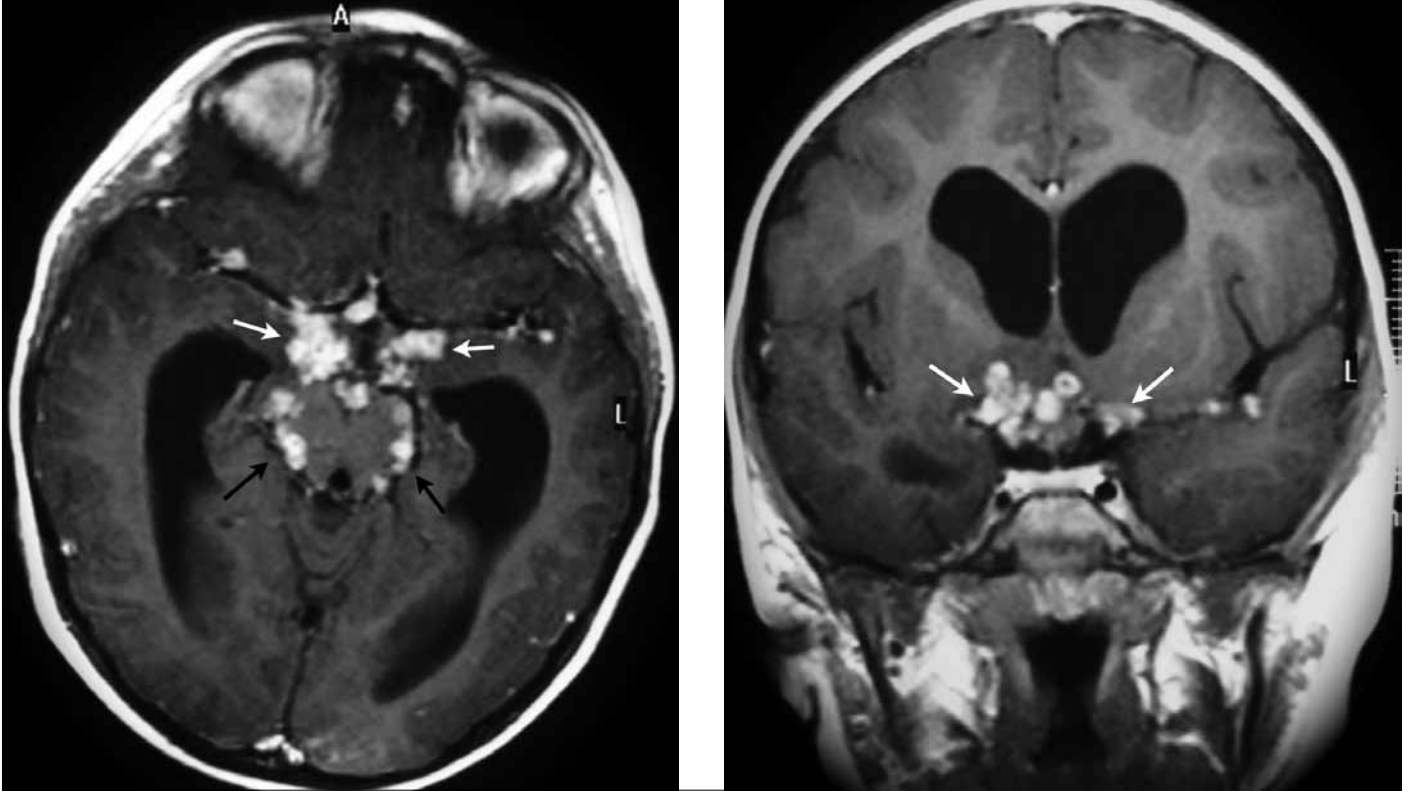
nihanped@hotmail.com

doi:10.5152/ced.2012.14

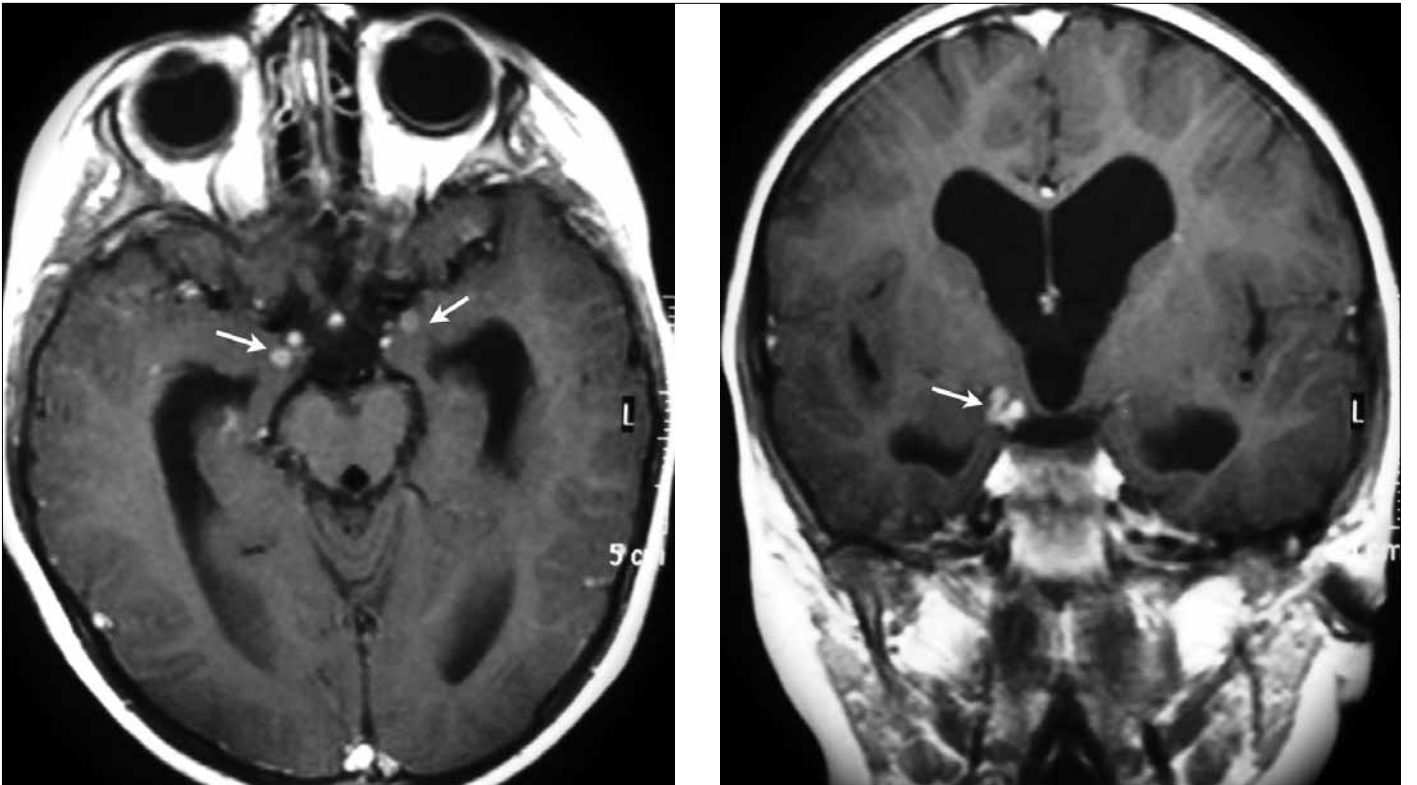
## Olgu Sunumu

Üç yaşında erkek hasta, ateş ve kusma şikayetleri ile acil polikliniğimize başvurdu. Hastanın ateşinin 2 hafta önce başladığı ve akut tonsillit tanısı ile dört gün oral amoksisilin kullandığı, şikayetlerinde düzelme olmaması üzerine tedavinin klaritromisine değiştirildiği öğrenildi. Düzenli ilaç kullanmasına rağmen ateşinin yüksek seyretmesi ve kusmasının başlaması üzerine hasta hastanemize yönlendirilmişti. Başvuruda ateş: 38°C, meningeal irritasyon bulguları menfi, kriptik tonsillit dışında diğer sistem muayeneleri doğaldı. Lökosit sayısı: 12000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (Hgb): 12.1 gr/dL, trombosit: 515 bin/mm<sup>3</sup>, CRP: 0,2 mg/dL, serum biyokimya ve elektrolit düzeyleri normal sınırdıydı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 29 mm/1.saat olarak saptandı. Hastanın yatışında kan, idrar ve boğaz kültürleri alındı. Lomber ponksiyon yapıldı: Beyin omurilik sıvısının (BOS) rengi berrak, Pandy reaksiyonu 3+, glukoz: 15 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 89 mg/dL), protein: 225 mg/dL, klorür: 119 mg/dL, mikroskopide 82 hücre (%90 lenfosit) saptandı. 100 mg/kg /gün dozunda seftriakson tedavisi başlandı. Yatışının dördüncü gününde çekilen kranial kontrastlı tomografide patolojik özellik izlenmedi. Hastanın boğaz, idrar ve kan kültüründe üreme olmadı. BOS kültüründe *Streptococcus mitis* (penisilin ve sefalosporinlere dirençli, vankomisin ve meropenem duyarlı) izole edilmesi üzerine seftriakson tedavisi durdurulup vankomisin ve meropenem tedavisi başlandı. Bir BCG skarı olan hastanın tüberkülin deri testi negatifti, PA akciğer grafisi doğal görünümdeydi. Serum immunglobulin seviyeleri normal sınırlardıydı. Yatışının yedinci gününde ateş yüksekliği devam eden hastaya lomber ponksiyon tekrarlandı. BOS rengi berrak, glukoz: 7 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 136 mg/dL), protein: 321.7 mg/dL, klorür: 106 mg/dL, mikroskopide 110 hücre (%90 lenfosit) saptandı. İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Tüberküloz Laboratuvarı'na BOS kültürü, BOS'ta *Mycobacterium tuberculosis* açısından tetkikler (Ziehl-Nielsen boyama ile direkt mikroskopi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile mikobakteriyal DNA araştırılması) gönderildi. Hastanın tedavisi vankomisin ve meropenem değiştirildi. Yatışının onuncu gününde hastanın ateş ve kusmalarının devam etmesi üzerine tedaviye tüberküloz menenjit şüphesi ile dördüncü anti-tüberküloz ilaç (INH, rifampisin, streptomisin, pirazinamid) ve kortikosteroid eklendi. Hastadan yatışının yedinci gününde alınan ikinci BOS kültüründe üreme olmadı. Yatışın 13. gününde hastada sağ hemiparezi gelişti. Çocuk Nörolojisi Birimi ile birlikte takip edilen hastanın lomber ponksiyonu tekrarlandı: hücre sayısı: 112 hücre/mm<sup>3</sup> (%80 lenfosit), glukoz: 8 mg/dL (eş

zamanlı kan şekeri: 149 mg/dL), protein: 291.9 mg/dL bulundu. Kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) mezensefalonda seviyesinde interpedinküler sinternde, prepontin ve suprasellar sinternde, ambient sinternde, kuadrigeminal sinternde meningeal yapılarda kalınlaşma, yoğun nodüler-halka tarzında kontrast madde tutulumu gösteren çok sayıda lezyonlar ve ventriküler sistemde genişleme saptandı (Resim 1). Bu bulgular bazal menenjit ve komminikan hidrosefali ile uyumlu olarak yorumlandı. Lomber ponksiyonları aralıklı tekrarlanan hastada Pandy reaksiyonunda azalma, BOS glukozunda yükselme, BOS proteininde ve klorüründe düşme, klinik olarak sağ hemiparezi gerileme görüldü. İlk BOS kültüründe *S. mitis* üremesi olduğundan vankomisin ve meropenem tedavisi 10 gün uygulandı. İkinci lomber ponksiyondan 17 gün sonra (yatışın 24. gününde) BOS BACTEC TB 960/460 kültüründe *Mycobacterium tuberculosis complex* üremesi olduğu bildirildi. Aile bireylerine (anne, baba ve sekiz yaşındaki ağabey) Verem Savaş Dispanseri'nde yapılan taramada patoloji bulunmadı. Bir hafta sonra etkenin kültür ve DNA Fingerprinting spoligotyping ile *M. bovis* olduğu bildirildi. Etkenin doğal olarak pirazinamid direnci olduğundan pirazinamid (PZA) tedaviden çıkarıldı. Hastanın hücresel immün profilinde bozukluk saptanmadı. Anti-HIV antikorları negatif bulundu. Akraba evliliği, ailede benzer hastalık varlığı, kardeş ölüm hikayesi yoktu. Çiğ süt ve süt ürünü tüketimi bulunmayan ailenin kırsal yaşam ile ilgisi ve hayvancılık ile uğraşan aile bireyi veya akrabanın olmadığı öğrenildi. Anti-tüberküloz tedavisinin 19. gününde hastanın AST: 176 U/L, ALT:500 U/L saptanması üzerine INH ve rifampisin dozları azaltıldı. On gün içinde enzim değerleri normal seviyelere ulaştı. Anti-tüberküloz tedavinin 42. gününde yapılan lomber ponksiyonda BOS rengi berrak, Pandy reaksiyonu 2++, glukoz: 30 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 104 mg/dL), protein: 88 mg/dL, klorür: 117 mg/dL, mikroskopide 56 hücre/mm<sup>3</sup> (%90 lenfosit) saptandı. Sağ hemiparezisi düzelen hastaya tedavinin ikinci ayında kontrastlı kranial MRG inceleme yapıldı: önceki incelemede izlenen çift taraflı ambient sinternde, kuadrigeminal sinternde, interpedinküler sinternde ve prepontin sinterndeki lezyonlar saptanmayıp çift taraflı unkus lokalizasyonunda birkaç adet nodüler ve halka tarzında kontrast tutan kalıntı lezyonlar izlendi. İki ay önce çekilen ilk MRG ile karşılaştırıldığında lezyonlarda belirgin gerileme olduğu tespit edildi (Resim 2). Hidrosefalisi olan hastaya beyin cerrahisi konsültasyonu sonucunda acil girişime gereksinim olmadığı saptandı, hasta beyin cerrahisi ile takip edildi. Altı ay aralarla ile kranial görüntüleme, nöroloji ve beyin cerrahisi branş takipleri yapıldı. INH ve rifampisin tedavisi 18 aya tamamlanan hasta hafif sekelli olarak hayatını sürdürmektedir.



**Resim 1.** Kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel ve koronal incelemelerde ambient sisternlerde (siyah oklar), prepontin, suprasellar sisternlerde ve bilateral unkusta (beyaz oklar) çok sayıda nodüler ve halka tarzında kontrast tutan lezyonlar izlenmektedir



**Resim 2.** Tedavi sonrasında yapılan kontrastlı T1 aksiyel ve koronal incelemelerde bilateral unkus (beyaz oklar) lokalizasyonunda nodüler ve halka tarzında kontrast tutan rezidü lezyonlar olup bulgularda belirgin gerileme mevcuttur

## Tartışma

*Mycobacterium bovis* başlıca sığırları enfekte etmektedir. İnsanlar pastörize edilmemiş süt ürünlerini tüketerek etkene maruz kalmaktadır. *M. bovis* içeren damlacık ya da toz parçacıklarının solunması ile gelişen akciğer tüberkülozu erişkinlerde ve hayvancılıkla uğraşan bireylerde siktir. Çocukluk yaş grubunda da damlacıkla bulaş olduğu olgu örnekleri ile desteklenmektedir. Aynı aileden *M. bovis* enfeksiyonu saptanan iki çocukta moleküler incelemeler ile kaynağın aynı olduğu belirlenmiştir. Bulaşın bir çocukta kontamine süt ürünü tüketimi, diğerinde ise hava yolu ile gerçekleştiği düşünülmüştür (3).

Birleşik Krallık, Galler ve Kuzey İrlanda'da 1993-2003 yılları arasında 315 kültür pozitif *M. bovis* vakasının irdelendiği çalışmada, bulaşmanın %49'unun pastörize edilmemiş süt ürünü tüketimi, %37'sinin ise hayvanlarla temas sonrası geliştiği saptanmıştır. Solunum yolu hastalığı %49 oranında olup, tüberkülozlu birey ile temas sonrası hastalık geliştirme oranı 22/108 (%22)'dir. Olguların %83'ünü 1960 yılından önce, ülkede hastalığa yönelik kontrol önlemlerinin alınmasından önce doğmuş, latent enfeksiyona ikincil geç başlangıçlı hastalığı olan yaşlı bireylere oluşturmaktadır (4).

ABD'de San Diego ve Kaliforniya bölgesinde yaşayanlarda *M. bovis* enfeksiyonuna, bölgenin etnik yapısı ve beslenme alışkanlıkları sebebiyle sık rastlanmaktadır. Onbir yıllık bir sörveyans çalışmasında kültür pozitif vakaların %8'inde ve <15 yaş altı çocuk vakaların %45'inde *M. bovis* saptanmıştır. Bir yaşından küçük çocuklarda *M. bovis* enfeksiyonuna rastlanmamıştır. *M. bovis* enfeksiyonlu olgularda mortalite, eşit gün sayısında tedaviye rağmen *M. tuberculosis*'li olgulardan iki kat daha fazladır. Çocuk tüberküloz vakalarında *M. bovis* insidansı yüksek bulunmuştur. *M. bovis*'e yönelik tedavi planlanırken çoğul ilaç direnç durumu ve HIV ile koenfeksiyon varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (5).

BCG aşısı yapılmış, tüberkülin deri testi ve anti-HIV antikorları negatif olan üç yaşındaki hastamızın serum immunglobulin düzeyleri ve periferik kan hücresele immün profilinde bozukluk saptanmadı. Özellikle lenfosit transformasyon testleri, sitokin ve sitokin reseptör çalışmaları gibi tüberküloz enfeksiyonlarına duyarlılığın arttığı durumlara yönelik bağışıklık ile ilgili ayrıntılı çalışmalar yapılamadı.

*M. bovis* tüberkülozunun klinik ve patolojik özellikleri ile *M. tuberculosis* tüberkülozundan ayırt edilmesi güçtür. Klinik örneğin bakteriyolojik kültürü, bunu takiben büyüme ve biyokimyasal özellikleri, PZA'ye doğal direnci ve ticari olmayan nükleik asit teknikleri ile ayırım yapılmaktadır. Bu sebeple özellikle gelişmekte olan ülkelerde *M. bovis*'in sebep olduğu insan tüberküloz olgularının saptanması güçleşmektedir (6).

Tüberküloz etkenlerinin tür düzeyinde ayırımı yapan laboratuvar yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması gerek *M. bovis* olgu sıklığının ortaya çıkmasını sağlayacaktır (7). Son yıllarda tüberküloz moleküler epidemiyolojisinde, tüberküloz ilaç duyarlılık/direncinin saptanmasında genetik olarak türe özel IS6110- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) ve Spoligotyping (spacer oligonucleotide type analysis) gibi DNA Fingerprinting (DNA Parmak izi) yöntemleri kullanılmaktadır. Spoligotyping, mikobakteri DNA'sında "Direct Repeat (DR)" denilen bölgelerin polimorfizmine dayalı bir yöntemdir. DR bölgeleri *M. tuberculosis complex* ailesine üye mikobakterilere özel, değişken sayıdaki tekrarlayan dizilerin (sekans) arasına tekrarlamayan ayırıcı bölgelerin (spacer) yerleşmesi ile oluşmuş bölgelerdir. PCR ile tüm DR bölgesinin DNA ekstraksiyonu ve amplifikasyonu yapılmaktadır. Elde edilen DNA, membrana kovalan bağlanan ayırıcı oligonükleotidlerle hibridize edilmekte ve streptavidin-peroksidaz otoradyografisi ile görünür hale getirilmektedir (8).

Spoligotyping sonuçları rakamlar şeklindedir ve bunlar hibridizasyon modelini tanımlayan numara serilerine dönüştürülmektedir. Saptanan DR bölge polimorfizmi ile *M. tuberculosis* tanısı kesinleştirilmektedir. Hücre kültürünün erken evrelerinde çoğalmakta olan hücrelerde, eski canlı olmayan kültürlerdeki hücrelerde ve tüberküloz-dışı bakterilerle karışmış *M. tuberculosis* hücre kültürlerinde Spoligotyping yöntemi ile tanı konulabilir. RFLP yöntemine göre daha hızlı sonuç vermesi ve ucuz olması nedeniyle Spoligotyping yöntemi tercih edilmektedir (9).

*M. tuberculosis*'in teşhis edildiği klinik ve araştırma laboratuvarlarında incelenen örneğin işlenmesindeki çoklu basamaklar ve *M. tuberculosis*'in büyüme için gerek duyduğu uzun inkübasyon süresi yalancı-pozitif sonuçlara sebep olabilmektedir. Ayrıca *M. tuberculosis* laboratuvar ortamında göreceli olarak stabil ve uzun süre canlı kalabilmektedir. Bu sebepler çapraz-bulaşma riski doğurmaktadır (10). Tiplendirmenin doğruluğunun kendi içinde kontrolü ve laboratuvarın yetkinliğinin değerlendirilmesi için "*M. tuberculosis* H37R varyantları (common laboratory-control strain H37Ra) ile Spoligotyping yapılmaktadır (11). Buna rağmen yüksek çapraz bulaşma şüphesinin olduğu durumlarda daha ayrıntılı genotiplendirme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Ülkemizde Ulusal Aşılama programı kapsamında uygulanan BCG aşısı T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmaktadır. Genellikle 2. ayda olmak üzere, 0-3 ay arası çocuklara uygulanmaktadır. Ayrıca 2009 yılından beri Aşı Sonrası İstenmeyen Etki sörveyansı yapılmaktadır. BCG aşısına bağlı nadir, ciddi yan etkiler görülebilir: lenfadenit (100-1000/1 milyon doz) aşılamaadan 2 hafta-6 ay sonra, BCG osteiti (1-700/1 milyon doz) aşılamaadan 1-12 ay sonra ya da yaygın BCG enfeksiyonu (2/1 milyon doz) aşılamaadan 1-12 ay sonra izlenebilir (12). İki aylık

iken BCG aşısı olmuş, üç yaşındaki hastamızda Spoligotyping yöntemi ile beyin-omurilik sıvısı örneğinde saptanan *M. bovis*, BCG suşu değildir.

*M. tuberculosis complex*'inin *M. bovis* dışındaki üyeleri temel anti-tüberküloz ilaçlardan biri olan PZA'ye duyarlı iken, *M. bovis* izolatları ilaca doğal direnç gösterir. *M. bovis* enfeksiyonu tedavisi bu sebeple daha uzun süre yapılır. *M. bovis*'e bağlı akciğer tüberkülozunda 8-12 ay tedavi süresi önerilmektedir (5). Hastamızda BOS'ta *M. bovis* izole edilmiş ve etkenin PZA dışında diğer anti-tüberküloz ilaçlara duyarlı olduğu saptanmıştır. Menenjit tedavisi 18 ay uygulanmıştır.

Ülkemizde sığır tüberkülozunun insidansına ilişkin az sayıda çalışma vardır. 1996-1997 yılları arasında "ELISA ile Sığır tüberkülozu Seroepidemioloji Projesi" nde ülke çapında sığırlardan toplanan 12.904 serum kontrol edilmiş ve sığır tüberkülozunun prevalansı %10 olarak belirlenmiştir. Sığır tüberkülozunun tüberkülin testi baz alınarak yapılan prevalans çalışmalarında sürü ve bireysel prevalans Trakya bölgesinde (Edirne, Kırklareli, Tekirdağ) düşük, Sakarya ve Tokat'ta sürü prevalansı, Kastamonu ve Elazığ'da bireysel prevalans yüksek bulunmuştur. Ülkemizde hayvan sayısının fazlalığı ve coğrafi dağılımının çeşitliliği, hayvan hareketlerinin yoğun olması ve kontrol sisteminin yetersizliği nedeniyle prevalansta her yıl değişimler gözlemlenmektedir (13).

Türkiye'de sığır tüberkülozunun eradikasyonuna yönelik 1986 yılından bugüne kadar ülkesel bir eradikasyon projesi uygulanmamasına karşın uzun yıllardır çeşitli resmi kurum ve kuruluşlardaki hayvanlarda tüberküloz mücadelesi sürdürülmektedir. Beslenme eğitimi, pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin üretim ve kullanımına yönelik düzenlemeler ve *M. bovis* ile süt hayvanlarının enfeksiyonunun önlenmesi ve eradikasyonu *M. bovis* enfeksiyonlarına yönelik etkili, toplum sağlığı açısından önemli yöntemlerdir (13).

## Sonuç

Bağışıklık yetmezliği olmayan çocuklarda diğer tedavilere beklenen yanıt olmadığı menenjitlerde klinisyen tüberküloz menenjitten şüphelenmelidir. Bu vaka, tanıda Spoligotyping gibi ileri tanı tetkiklerinin tanıyı kesinleştir-

mede ve etkeni belirlemede faydalı olduğunun vurgulanması ve *M. bovis* enfeksiyonlarına toplum sağlığı açısından dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

## Kaynaklar

1. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, et al. Cluster of human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis: evidence person-to-person transmission in the UK: Lancet 2007; 369: 1270-6. [CrossRef]
2. Guerrero A, Cobo J, Fortun J, et al. Nosocomial transmissions of Mycobacterium bovis resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. Lancet 1997; 350: 1738-42. [CrossRef]
3. Velayati AA, Farnia P, Boloorsaze MR, et al. Mycobacterium bovis infection in children in the same family: transmission through inhalation. Monaldi Arch Chest Dis 2007; 67: 169-72.
4. Jalava K, Jones JA, Goodchild T, et al. No increase in human cases of Mycobacterium bovis disease despite resurgence of infections in cattle in the United Kingdom. Epidemiol Infect 2007; 135: 40-45. [CrossRef]
5. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from Mycobacterium bovis in binational communities, United States. Emerg Infect Dis 2008; 14: 909-16. [CrossRef]
6. Rua- Domenech R. Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 2006; 86: 77-109. [CrossRef]
7. Aslan G, Kuyucu N, Çalıkoğlu M, et al. Mycobacterium bovis'in etken olduğu tüberküloz olguları. ANKEM 2009; 23: 182-7.
8. Marchetti G, Gori A, Catozzi L, Rossi MC, Moroni M, Franzetti F. Comparison of spoligotyping vs RFLP DNA Fingerprinting analysis in *M. Tuberculosis* epidemiological typing. 4. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-26 Ocak 1997, Washington DC, 1997, p.184.
9. Driscoll JR, Lee PA, Jovell RJ, Hale YM, Salfinger M. How and why we fingerprint tuberculosis. [http://www.rtmagazine.com/issues/articles/2001-02\\_01.asp](http://www.rtmagazine.com/issues/articles/2001-02_01.asp)
10. Nivin B, Fujiwara PI, Hannifin J, Kreiswirth BN. Cross-contamination with Mycobacterium tuberculosis: an epidemiological and laboratory investigation. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 500-3. [CrossRef]
11. CDC. Misdiagnosis of tuberculosis resulting from laboratory cross-contamination of Mycobacterium tuberculosis cultures- New Jersey, 1998. Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 413-6.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler (ASİE) Genelgesi. 13.03.2009 tarih ve 2009/18-7943 sayılı genelge.
13. Akçay E. Sığır tüberkülozu. <http://www.etlikvet.gov.tr/Vethalksagligi/tuberkuloz.htm>