

Bruselloz Tanısında Kullanılan Çeşitli Serolojik Yöntemlerin Karşılaştırılması

Esra GÜLTEKİN *, M. Hamidullah UYANIK *, Ayşe ALBAYRAK **, Osman AKSOY **, Ahmet AYYILDIZ *

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji* ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji** Anabilim Dalları

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, bruselloz ön tanılı hastaların tanısında kullanılan çeşitli serolojik yöntemlerden alınan sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bruselloz ön tanılı hastaların serumlarında Rose Bengal Testi (RBT), Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA), Coombs Testi (CT) ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA [IgG ve IgM]) çalışıldı. Uygulanan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri, ELISA (IgG ve/veya IgM) sonuçları referans alınarak hesaplandı.

Bulgular: Bruselloz ön tanılı 117 hasta çalışma kapsamına alındı. Bruselloz tanısında kullanılan serolojik testlerinden en az birisinin pozitif olduğu 85 hastanın 57'si (%67,1) erkek ve 28'i (%32,9) kadındı. Hastaların yaşları 5-75 (ortalama 34) aralığındaydı. Serum örneklerinden RBT ile 81'i (%95,3), STA ile 53'ü (%62,3), CT ile 64'ü (%75,3), ELISA ile 67'si (%78,8) pozitif bulundu. ELISA (IgG ve/veya IgM) pozitifliği referans olarak alındığında, testlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri; RBT için %94 ve %64 STA için %77,6 ve %98, CT için %91 ve %94, ELISA IgG için %86,6 ve %100, ELISA IgM için %70,1 ve %100 olarak belirlendi.

Sonuç: Hastalığın klinik şekillerini belirlemek ve çapraz reaksiyon, blokan antikor varlığı, prezon olayı gibi tanıyı olumsuz etkileyecek durumları engellemek için bruselloz kliniği olan kişilerin tanısında, RBT ve STA her zaman yeterli olmamaktadır. STA'nın düşük titreleri için serokonversiyon takibi veya CT veya ELISA gibi testlerle laboratuvar tanı desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, ELISA, serolojik testler

SUMMARY

Comparison of Various Serological Methods Used for Laboratory Diagnosis of Brucellosis

Objective: The aim of this study was to compare the results of various serological methods in patients who were suspected to have brucellosis.

Materials and Methods: Serological techniques, including the Rose Bengal test (RBT), Standard tube agglutination test (STA), Coombs test (CT) and Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA; IgG and IgM) method were performed on patients who were suspected to have brucellosis. The sensitivity and specificity of the used methods were estimated based ELISA (IgG and/or IgM) results.

Results: 117 patients who were suspected to have brucellosis were included in the study. Eighty-five patients (57 [67.1%] males, and 28 [32.9%] females) were serologically positive as assessed by at least one serologic method of laboratory diagnosis of brucellosis. The ages of the patients ranged from 5 to 75 years old (mean, 34 years old). The positivity rates of RBT, STA, CT, and ELISA (IgG and IgM) test were 95.3%, 62.3%, 75.3%, and 78.8% respectively. When ELISA (IgG and/or IgM) positivity accepted as the reference test, sensitivities and specificities of the tests were estimated as follows; 94% and 64% for Rose Bengal, 77.6% and 98% for STA, 91% and 94% for CT, 86.6% and 100% for ELISA IgG, and 70.1% and 100% for ELISA IgM.

Conclusion: RBT and STA is not enough for all cases, to determine the clinical situation of the disease and to prevent cross reaction, non-aglutine antibody and prezone phenomena which give faulty results in the diagnosis of brucellosis. In this condition, for low titer of STA, detection of the seroconversion or some serological tests (CT and ELISA) should be used together to increase the chance of laboratory diagnosis of brucellosis.

Key words: Brucellosis, ELISA, serological tests

GİRİŞ

Bruselloz, *Brucella* cinsi gram negatif bakterilerin

neden olduğu; koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların et, süt, idrar gibi vücut sıvıları, enfekte süt ile hazırlanan süt ürünleri ve enfekte hay-

Alındığı tarih: 12.02.2012

Kabul tarihi: 10.11.2012

Yazışma adresi: M. Hamidullah Uyanık, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240 Erzurum

e-posta: mhuyanik@hotmail.com

vanın gebelik materyali ile insanlara bulaşabilen ve titreme, ateş, kas ve eklem ağrıları ile seyreden bir hastalıktır ⁽¹⁻³⁾.

Bruselloz tanısı, hastanın öyküsü, klinik semptom ve bulguları, bakteriyolojik ve serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Hastalarda her zaman karakteristik semptom ve bulguların olmaması; klinik olarak akut, subakut, kronik ve lokalize formlarının olması nedeniyle, tanı konulmasında güçlüklerle karşılaşmaktadır ⁽¹⁾.

Brusellozda kesin tanı, kan ve kemik iliği örneklerinden etkenin izolasyonu ile mümkün olmaktadır. Hastalığın süresine, etkenin türüne ve dolaşımdaki miktarına, kullanılan yöntem, inkübasyon süresinin uzunluğuna ve hastanın daha önce antibiyotik tedavisi alıp almamasına bağlı olarak etkenin izolasyonu değişkenlik gösterir. Brusellozda bakteriyi üretmek için uzun süre beklenmesi, üretme oranlarının %15-70 arasında değişkenlik göstermesi, kültür ile yapılan çalışmaların bulaş açısından risk taşıması, kan kültürü yapılabilmesinin her zaman mümkün olmaması nedeniyle serolojik tanı ön plana çıkmaktadır. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, kısa sürede sonuca götüren, kolay ve ucuz olan birçok serolojik yöntem bruselloz tanısında kullanılmaktadır ^(4,5).

Bu çalışmada, bruselloz ön tanılı hastaların laboratuvar tanısında kullanılan çeşitli serolojik testlerin yeri ve öneminin belirlenmesi ve bu yöntemlerden elde edilen sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve bruselloz ön tanısı alan 117 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalardan serolojik testlerde kullanılmak üzere kan örnekleri alınarak serumları ayrıldı. Hasta serumlarıyla Rose Bengal testi (RBT, Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Türkiye), Standart Tüp Aglutinasyon testi (STA, Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Türkiye), Coombs testi (CT, anti-human globulin Lorne Labs, UK), ELISA yöntemi ile Brucella-IgM ve IgG (Novatec, Germany) testleri çalışıldı.

RBT'de aglutinasyon oluşumu, STA ve CT testinde

1/160 ve üstündeki titrasyonlar, ELISA yönteminde Brucella-IgM ve IgG değerlerinin >11 NTU (Nova Tec Units) saptanması pozitif olarak değerlendirildi. Elde edilen serum örneklerinden brusellozun serolojik tanısında kullanılan RBT, STA, CT testleri bekletilmeden çalışılırken, ELISA IgG ve IgM çalışılması için serum örnekleri -20°C'de ELISA çalışılncaya kadar saklandı. STA ve CT'de dilüsyonlar 1/5120 oranlarına kadar çıkartılarak prezon olayına bağlı görülebilecek yalancı negatif sonuçların önüne geçildi.

Bulgular, SPSS version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) adlı bilgisayar programında değerlendirildi. RBT, STA, CT, ELISA IgG ve ELISA IgM yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri, ELISA IgG ve/veya IgM pozitifliği gerçek kabul edilerek hesaplandı.

BULGULAR

Enfeksiyon kliniğine başvuran ve bruselloz ön tanısı konulan 117 hasta çalışma kapsamına alındı. Hasta serumlarının serolojik incelemesi sonucu 32 hastada (%27,3) bruselloz serolojisine ait hiçbir pozitif gösterge saptanmadığından bu kişiler negatif olarak kabul edildi.

Serolojik testlerden en az birisinin pozitif olduğu 85 hastanın 57 (%67,1)'si erkek, 28 (%32,9)'i kadındı. Yaş ortalaması 34 (yaş aralığı ise 5-75) idi. Olguların 29 (%34,1)'u kentsel alanda, 56 (%65,9)'sı ise kırsal kesimde yaşamaktaydı.

Serolojik testlerden en az biri ile pozitif sonuç veren 85 hasta serum örneğinden RBT ile 81 (%95,3)'i, STA ile 53 (%62,3)'ü, CT ile 64 (%75,3)'ü, ELISA ile (IgG ve/veya IgM) 67 (%78,8)'si pozitif bulundu. RBT negatif olan dört (%4,7) hastanın üçünün ELISA, birinin ise CT ve ELISA ile pozitif olduğu tespit edildi. STA ile $\geq 1/160$ titrede olan örneklerin hepsi CT ile de $\geq 1/160$ bulundu. STA ile negatif bulunan ve 1/40, 1/80 titrelerde pozitiflik veren 32 örneğin 11 tanesi (%34,4), CT yöntemi ile $\geq 1/160$ titre oluşturdu (Tablo 1).

RBT pozitif olan fakat ELISA sonuçları negatif bulunan 18 (%21,2) örnekte, STA ile negatiflik ya da düşük titrede pozitiflik saptanmıştır. Bu kişilere ait örnekler, serokonversiyon bakımından takip edilmiş,

Tablo 1. STA ile negatif, 1/40 ve 1/80 titrede pozitif değerlendirilen örneklerin CT sonuçları.

	CT neg	CT 1/20 poz	CT 1/40 poz	CT 1/80 poz	CT 1/160 poz	CT 1/320 poz
STA neg (12 örnek)	7	1	2	1	1	-
STA 1/40 poz (8 örnek)	-	-	2	5	1	
STA 1/80 poz (12 örnek)	-	-	-	3	8	1

Tablo 2. S ELISA IgG ve/veya IgM pozitifliği referans kabul edildiğinde diğer serolojik test sonuçlarının duyarlılık ve özgüllükleri.

Serolojik Testler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
RBT	94	64
STA	77,6	98
CT	91	94
ELISA IgG	86,6	100
ELISA IgM	70,1	100

beş hastada herhangi bir titre artışı gözlenmezken geri kalan 13 hastada (iletişim adreslerine ulaşamama ve/veya ulaşıldığı halde hastanemize ikinci kez başvurmaları sağlanamadığından) serokonversiyon takibi yapılamamıştır.

ELISA sonuçları değerlendirildiğinde dokuz hastada (%10,6) yalnız IgM, 20 hastada (%23,5) yalnız IgG, 38 hastada (%44,7) ise hem IgM hem de IgG birlikte pozitif olarak belirlendi. ELISA IgG ve/veya IgM pozitifliği referans kabul edilerek RBT, STA, CT, ELISA IgG ve ELISA IgM'nin duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

ELISA (IgG ve/veya IgM) seropozitif ve seronegatif sonuçları ile diğer serolojik testler ile ilişkileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bruselloz ülkemizin de içinde yer aldığı endemik

bölgelerde her yaşta görülebilen fakat özellikle üretken yaş grubunu etkileyen bir zoonozdur ^(1,6). Bruselloz, birçok hastalıkla kolaylıkla karışabilmektedir. Hastalık spesifik olmayan çok değişik semptom ve klinik bulgular ile ortaya çıkabilmektedir ^(1,7,8). Bruselloz'un tanısı, hastanın öyküsü, klinik semptom ve bulguları, bakteriyolojik ve serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Hastalarda her zaman karakteristik semptom ve bulguların olmaması; klinik olarak akut, subakut, kronik ve lokalize formlarının olması nedeniyle, tanı konulmasında güçlüklerle karşılaşmaktadır ^(1,7,9).

Brusellozda kesin tanı mikrobiyolojik yöntemlerle konulmaktadır. Kültürde etkenin izolasyonu; hastalığın süresine, etken olan *Brucella* türüne, dolaşımdaki bakteri miktarına, kullanılan yöntem, inkübasyon süresinin uzunluğuna ve hastanın daha önce antibiyotik tedavisi alıp almamasına göre %15-70 oranları arasında değişkenlik gösterir. Brusellozda bakteriyi üretmek için uzun süre beklenmesi, üretme oranlarının değişkenliği, kültür ile yapılan çalışmaların bulaş açısından risk taşıması, tüm sağlık kurumlarında kan kültürü yapılamaması nedeniyle serolojik tanı ön plana çıkmaktadır. Sensitivite ve spesifiteleri yüksek, kısa sürede sonuca götüren, kolay ve ucuz olan birçok serolojik yöntem bruselloz tanısında kullanılabilmesine rağmen, tüm dünyada en yaygın olarak RBT ve STA yöntemleri tercih edilmektedir ^(1,4,5). Ancak, RBT çapraz reaksiyonlardan dolayı yalancı pozitifliklere, STA testi ise çoğunlukla blokan antikorlar

Tablo 3. ELISA sonuçları ile diğer serolojik testlerin sonuçlarının karşılaştırılması.

ELISA IgG ve/veya IgM	RBT		STA								Coombs		
	Pozitif	Negatif	Negatif	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560	1/5120	Pozitif	Negatif
Pozitif	63	4	4	3	8	13	12	12	12	2	1	61	6
Negatif	18	-	8	5	4	1	-	-	-	-	-	3	15

(incomplete, non-aglütinan) olarak tanımlanan ve özellikle kronik olgularda rastlanan IgG ve IgA tipindeki antikorları tespit edemediğinden yalancı negatifliklere neden olabilmektedir ⁽¹⁰⁾.

RBT duyarlılığının yüksek olması, uygulama kolaylığı ve kısa sürede sonuç alınabilmesinden dolayı tarama testi olarak kullanılmaktadır. RBT testinde kullanılan antijenin kaynağına göre lam aglütinasyon testinde değişken sonuçlar alınabilmektedir ⁽¹¹⁾.

Güzelant ve ark.'nın ⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada, Rose Bengal testinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %94, %97, bir başka çalışmada ise %94,4 ile %67,6 olarak bulunmuştur ⁽¹³⁾. Çalışmamızda ELISA referans olarak alındığında RBT'nin duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %64 bulunmuştur.

RBT ile özellikle akut brusellozlu hastaların tanısında oldukça iyi sonuçlar alınırken, kronik ve komplike vakalarda yüksek oranda yalancı negatif sonuçlar görülmektedir ⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda ELISA sonuçları pozitif olan dört (%4,7) hastada RBT negatif olarak bulundu. RBT ile negatif sonuç alınan olgularda bruselloz klinik formunun kronik ve/veya komplike olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Lenfoma ve tüberküloz, *Vibrio cholerae*, *Yersinia* spp, *E.coli* O157:H7, *Salmonella* gibi bakterilerle oluşan enfeksiyonlar ve tüberkülozda yalancı pozitiflikler veya ülkemiz gibi hastalığın endemik olduğu yerlerde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan, kasap, veterinerlik gibi iş kollarında çalışanlarda düşük titrede pozitiflik görülebilmektedir ^(1,15). RBT pozitif olan fakat ELISA sonuçları negatif bulunan 18 (%21,2) örnekte, STA ile negatiflik ya da düşük titrede pozitiflik elde edilmiştir. Düşük titrelerde bulduğumuz pozitifliklerin yukarıda söz edilen yalancı pozitiflik nedenlerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. RBT sonuçlarının doğrulanması için diğer spesifik testlerin varlığına gereksinim duyulmaktadır ^(4,16).

RBT, tek başına değerlendirildiğinde hastalığın klinik formu (akut, subakut, kronik, yineleyen ve lokal enfeksiyon) ayırt edilememekte, ayrıca tedavi sonrası uzun süre pozitif kalması nedeniyle tedavinin değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir ⁽¹⁾.

STA, brusellozun doğrulanmasında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Klinik bulgular varlığında serokonversiyonun ya da $\geq 1/160$ titrelerin saptanması hastalığın tanısında yol göstericidir ^(1,4). STA'nın tek ölçümüne bağlı düşük titrelerdeki pozitiflik her zaman çapraz reaksiyon veya endemik bölgedeki yaşama bağlanmamalıdır. Nitekim çalışmamızda da bruselloz kliniği gösteren hastalardan STA ile negatif bulunan veya 1/40, 1/80 titreler veren 11 (%34,4) hasta örneğinde CT ile pozitiflik elde edilmiştir. Bu durumda özellikle klinik bulguları olan kişilerde serokonversiyon takibi veya CT ile STA'daki düşük titredeki pozitifliklerin ne anlama geldiği aydınlatılmalıdır.

STA testinde hastalığın erken ve geç dönemlerinde yüksek antikor titreli serumlarda daha sık olmak üzere prezon olayı ve blokan antikor varlığına bağlı yalancı negatif sonuçlar gözlenebilir. Prezon fenomeni olarak da adlandırılan durumda aglütinasyon, yüksek titrede antikor içeren durumda özellikle serumun düşük dilüsyonlarında maskelenebilir. Sıklıkla 1/20 dilüsyonda görülmekle beraber 1/80 ve üstü dilüsyonlarda nadirdir ^(5,17). Çalışmamıza dâhil edilen tüm hasta serumlarına (tarama testi olarak kullanılan RBT negatif çıksa bile) yüksek dilüsyonlar çalışılarak prezon olayından kaynaklanabilecek yalancı negatif sonuçların önüne geçildi.

STA testi aglütine olamamış antikorların saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Coombs testi STA'nın devamında yapılan incomplete, blokan ya da aglütine olamayan IgG'leri belirlemeye yarayan bir testtir. Ortama ilave edilen anti-human globulin, antikorlar arası köprüler kurarak gerçek seropozitifliğin ortaya çıkmasını sağlar ^(18,19).

Aydın ⁽¹³⁾ yaptığı çalışmada STA'nın duyarlılığını %88,9, özgüllüğünü ise %76,5 bulmuştur. Yapılan bir başka çalışmada ise STA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %94 ile %96 olarak bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Çalışmamızda ise STA duyarlılığı %77,6 ve özgüllüğü %98 bulunmuştur.

Zahmetli ve zaman alıcı bir test olan CT, komplike ve kronik hastaların saptanması için iyi bir yöntemdir. ELISA ile karşılaştırıldığında yaklaşık %7 oranında olguyu kaçırabilmektedir ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda da üç (%3,5) hastada CT ile antikor varlığı saptanmamış-

ken, ELISA ile IgG varlığı gösterilmiştir.

Brucella serolojisinde STA ile yalancı negatif sonuçlara yol açan blokan antikorların sıklığı ihmal edilemeyecek kadar yüksek orandadır. Bu nedenle STA sonuçlarının CT veya ELISA gibi diğer serolojik yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir^(5,10,20).

Alışkan ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ yaptıkları çalışmada STA ile pozitif saptanan hasta sayısı, CT kullanılarak 10'dan (% 40) 23'e (%92) yükselmiştir. Çalışmamızda ise STA ile negatif bulunan veya 1/40, 1/80 titreler veren 11 (%34,4) hastada, CT ile 1/160 ve üzerindeki dilüsyonlarda pozitiflik elde edilerek blokan antikor varlığı saptanmıştır.

Orduna ve ark.⁽²¹⁾ eşik titresini 1/160 olarak alındığında CT'nin duyarlılığını %91,4, özgüllüğünü ise %96,2 olarak bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise CT'nin duyarlılığını %91, özgüllüğünü ise %94 olarak bulunmuştur.

ELISA akut ve kronik bruselloz tanısında immünglobulin sınıflarının profilini veren hızlı, yüksek duyarlılıklı, özgül ve güvenilir bir yöntemdir. ELISA ile total ve spesifik immünglobulinler (IgG, IgM, IgA) hızlı bir şekilde (4-6 saat) yüksek duyarlılık ve özgüllikle saptanabilir. ELISA testinin avantajları blokan antikorlardan etkilenmemesi, kantitatif olması, objektif sonuç vermesi, kolay uygulanabilmesi ve kitle taramalarına uygun olmasıdır^(11,14).

Ayrıca ELISA, Brucella'ya özgül IgG, IgM ve IgA antikorlarının düzeyini belirleyen, klinik yorumu daha kolay olan ve STA testinde yalancı negatiflik/pozitifliklere neden olan faktörleri ortadan kaldıran bir yöntemdir⁽²²⁾. Buna rağmen yapılan bazı çalışmalarda Brucella'ya özgül IgM'nin aranmasında kullanılan ELISA ticari ürünlerinde duyarlılığın düşük olduğu bildirilmiştir^(23,24).

Güzelant ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada, ELISA Brucella IgM ve IgG için duyarlılık ve özgüllükler %95'in üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızda ise ELISA IgG ve IgM'nin duyarlılıkları sırasıyla %86,6 ve %70,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ELISA sonuçlarına göre 9 (%10,6) hastada yalnız IgM, 20 (%23,5) hastada yalnız IgG, 38 (%44,7) hastada ise hem IgM hem de IgG pozitif olarak belirlendi.

Hastalığın seyri sırasında spesifik immünglobulinlerin oluşumları farklı dönemlerde olabileceğinden ELISA ise yalnız IgG veya IgM türündeki antikorların araştırılması yanlış negatifliklere neden olabilmektedir^(1,25).

Çalışmamızda da ELISA sonuçları ile hastaların %10,6'sında yalnız IgM, %23,5'inde ise yalnız IgG pozitifliği saptanmış, bu durum yalnız IgG'nin ve yalnız IgM'nin pozitif olduğu hasta sayısının göz ardı edilemeyecek kadar önemli oranda olduğunu göstermiştir. Bu nedenle ELISA yöntemiyle spesifik immünglobülinlerden bir kaçının birlikte çalışılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Brusellozun tanısında çeşitli serolojik yöntemler kullanılmakta, kullanılan bu yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmektedir. Bruselloz şüpheli kişilerde RBT, duyarlı bir yöntem olması, uygulama kolaylığı, kısa sürede sonuç alınabilmesi ve ekonomik olması nedeniyle uygun bir tarama yöntemidir. Brusellozun serolojik tanısında sıklıkla tercih edilen bir yöntem olan STA, blokan antikor varlığını tespit edemediğinden yalancı negatif sonuçların raporlanmasına yol açabilmektedir. Blokan antikorların saptanması için zaman alıcı ve zahmetli olmasına rağmen, değerli bir test olan CT ya da ELISA testi gibi yöntemler özellikle endemik bölgelerdeki laboratuvarlarda rutin olarak kullanılması uygun olacaktır. STA ile 1/40 ve 1/80 titreleri yorumlamakta güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu değerlerdeki titreleri yorumlarken ELISA yöntemi gibi daha duyarlı yöntemlerden elde edilen sonuçlar da göz önünde bulundurulmalıdır. ELISA yöntemi ile sadece IgG veya IgM türündeki antikorların belirlenmesi bazı olguların saptanamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle tanıda ELISA kullanılacaksa spesifik immünglobulinlerin birlikte araştırılması daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:2386-92.
2. Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:636-42.
3. Nicoletti P. A short history of brucellosis. *Vet Microbiol* 2002; 90: 5-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1135\(02\)00209-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1135(02)00209-2)
4. Çetinkaya Z, Francisella ve Brucella. Başustaoglu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M kitabında (çev ed). Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009:815-34.

5. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2325-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra050570> PMID:15930423
6. Yüce A. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre bruselloz. *İzmir Göğüs Hastanesi Derg* 1986; 10:65-8.
7. Ertek M. Bruselloz: Klinik formları ve özellikleri. *Ankem Derg* 2003; 17:333-5.
8. Saçar S, Hırçın Cenger D, Toprak S, Demir M, Turgut H. Otuz bruselloz olgusunun klinik değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2008; 22:11-4.
9. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *Ankem Derg* 2003; 17:336-9.
10. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, Demiroğlu YZ, Yazıcı AC, Arslan H. Brusellozun tanısında Brucellacapt testinin değerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41:591-5. PMID:18173079
11. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(Suppl 1):S12-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.014> PMID:20692128
12. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Bruselloz tanısında Brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg* 2009; 25:125-31.
13. Aydın L. Konya bölgesinde ateş ve eklem ağrısı şikayetli insanların kan örneklerinde brusellozun serolojik testlerle (Rose Bengal Plate, Modifiye Rose Bengal Plate, Serum Aglutinasyon, Rivanol Aglutinasyon, 2-Merkaptoetanol Aglutinasyon ve ELISA) araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Konya: Selçuk Üniversitesi, 2009.
14. Araj GF, Brown GM, Haj MM, Madhvan NV. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* 1988; 100:389-98. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268800067145> PMID:3378583 PMID:PMC2249350
15. Yetkin G, Iraz M. Malatya ilinde bir yıllık sürede laboratuvar verilerine göre bruselloz seroprevalansı. *Ankem Derg* 2006; 20:156-8.
16. Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals. FAO, OIE, WHO 2006:22-35.
17. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK) Kitabı, 30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul: Türkiye. Sayfa 211-13.
18. Bilgehan H. Aerob gram-negatif küçük basiller, Brusella. Bilgehan H, ed. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000:199-214.
19. Meyer ME, Morgan WJ. Metabolic characterization of Brucella strains that show conflicting identity by biochemical and serological methods. *Bull World Health Organ* 1962; 26:823-7. PMID:14473150 PMID:PMC2555748
20. Çolak H, Usluer G, Özgüneş İ, Karagüven B, Barlas Ş. Kronik bruselloz tanısında wright, indirekt coombs ve enzyme immuno assay IgG yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26:56-60. PMID:1574021
21. Orduña A, Almaraz A, Prado A, et al. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4000-5.
22. Alışkan H. Kültür ve serolojik yöntemlerin insan brusellozu tanısındaki değeri. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:185-95. PMID:18444578
23. Foster G, Osterman BS, Godfroid J, Jacques I, Cloeckaert A. Brucella ceti sp. nov. and Brucella pinnipedialis sp. nov. for Brucella strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007; 57:2688-93. <http://dx.doi.org/10.1099/ijs.0.65269-0> PMID:17978241
24. Madkour MM. Brucellosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds, Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill Publication, 1998:969-71.
25. Cargill C, Lee K, Clarke I. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay in a bovine brucellosis eradication program. *Aust Vet J* 1985; 62:49-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.1985.tb14233.x> PMID:3922342