

Bruselloz Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

Comparison of the Methods Used in the Diagnosis of Brucellosis

Burcu Uysal¹ , Necati Mumcu² , Orhan Yıldız³ , Bilgehan Aygen³ 

¹Tire Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Birimi, İzmir, Türkiye; ²İğdır Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Birimi, İğdır, Türkiye; ³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, akut, subakut veya kronik bruselloz tanısında kullanılan, “immuncapture” aglütinasyon (Brucellacapt, Vircell, Granada, İspanya) ve “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) testleri gibi yeni tanı yöntemleri, standard tüp aglütinasyon (STA) testi ve kültür gibi klasik tanı yöntemlerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Erciyes Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, klinik olarak bruselloz düşünülen, ateş etyolojisi araştırılan, STA titresi $\geq 1/10$ olan 49 hasta alındı. Kontrol grubu için 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Tüm deneklerde; kültür, STA testi, Brucellacapt testi, ELISA IgG, IgM, ve IgA testleri çalışıldı. STA titresi 1/160'ın altında olan 28 hastada ise Coombs testi çalışıldı. Cohen kappa (κ) analiziyle testlerin uyumuna bakıldı.

Bulgular: Kırk dokuz hastanın 6 (%12.2)'sında kan kültürü, 2 (%4)'sinde eklem sıvısı kültürü, 21 (%42.8)'inde STA testi, 36 (%73.4)'sında Brucellacapt testi, 33 (%67.3)'ünde ELISA IgG, 33 (%67.3)'ünde ELISA IgM ve 31 (%61.2)'inde ELISA IgA pozitif idi. Kontrol grubuna ait 30 örneğin hepsinde STA, Brucellacapt ve ELISA IgA testleri negatifken, 4 (%13.3) kişide ELISA IgG, 3 (%10) kişide ELISA IgM düşük pozitif bulundu. STA testi referans olarak alındığında duyarlılık sonuçları kültür ile %23.8, Brucellacapt testi ile %100, ELISA IgG, IgM ve IgA testleri sırasıyla %85.7, %90.4 ve %90.4 olarak saptandı. Özgüllükleri ise sırasıyla %98.2, %74.1, %67.2, %67.2 ve %79.3 idi. Hastaların 28 (%57.1)'inde STA testi negatif (1/160 ve altında) olarak saptandı. Bu hastaların 14 (%50)'ünde Brucellacapt titresi 1/320 ve üzeri pozitif bulundu. Klinik bulguların varlığı referans olarak alındığında en yüksek uyum ($\kappa=0.66$) Brucellacapt testi ile saptandı.

Sonuçlar: Bruselloz tanısında, STA testinin tek başına yetersiz kaldığı, STA testi ile birlikte Brucellacapt ve/veya ELISA testlerinin kombine olarak kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, Brucellacapt testi, ELISA, standart tüp aglütinasyon testi

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to compare the new serological tests “immuncapture agglutination” (Brucellacapt, Vircell, Granada, Spain), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the classical tests for diagnosis of acute, subacute or chronic brucellosis.

Methods: Forty-nine samples of patients who presented with fever and clinical suspicion of brucellosis and who were admitted to Infectious Disease Department of Erciyes University Hospital with agglutination (SAT) titers $\geq 1/10$ were collected during 2010 and 2012. And 30 healthy volunteers were enrolled in the study. All samples were subjected to the *Brucella spp.* Specific culture, STA test, Brucellacapt test and ELISA for detection of IgM, IgA, and IgG. Coombs test was performed for 28 samples with titers $< 1/160$ as measured by STA. Cohen's kappa test was used to evaluate the correlation between the tests.

Results: Blood culture was positive in 6 (12, 2%), joint fluid culture in 2 (4%), STA test in 21 (42, 8%), Brucellacapt test in 36 (73.4%), ELISA IgG in 33 (67.3%), ELISA IgM in 33 (67.3%), ELISA IgA in 31 (61.2%) of 49 patients. While STA, brucellacapt ve ELISA IgA tests were negative in all of the control group (n=30), in four individuals (%13.3) ELISA IgG, three individuals (%10) ELISA IgM were found low positive. When STA test was taken as the reference method, the sensitivities were found to be 100% in brucellacapt test, 85.7%, 90.4%, 90.4% in ELISA IgG, IgM, IgA respectively and 23.8% in blood culture. Specificities were 74.1%, 67.2%, 67.2%, 79.3% and 98.2% respectively. When presence of clinical findings are taken as a reference, brucellacapt test was found to be most compatible ($\kappa=0.66$).

Conclusions: STA was found to be unsatisfactory in the diagnosis of brucellosis in patients. Brucellacapt and/or ELISA tests are suggested to be used to verify results of STA.

Keywords: Brucellosis, Brucellacapt test, ELISA, standard tube agglutination test

GİRİŞ

Bruselloz, ülkemizde oldukça sık görülen ve morbiditesi yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir zoonotik hastalıktır. Her yıl binlerce insan bu hastalığa yakalanmakta ve hastalık fiziksel yetersizliğe ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Semptom ve bulguların özgül olmaması ve mikroorganizmanın izole edilmesindeki güçlüklerden dolayı, tanısı daha çok serolojik yöntemlerle koyulan bir hastalıktır (1).

Brusellozun serolojik tanısında kullanılan yöntemler; “rose”-Bengal testi, standard tüp aglütinasyon (STA) testi, Coombs testi, Brucellacapt ve “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA)’ dir. Bu testlerden en sık kullanılanı STA testidir. Brusellozun kesin tanısı, mikroorganizmanın izolasyonu ile birlikte önceden antibiyotik kullanımının sık olması ve teknik yetersizlikten dolayı çoğu zaman tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Brusellozda, bakteriyi üretmek için uzun süre beklenmesi, kan kültürü çalışılmasındaki güçlükler, üretme oranlarının değişkenliği nedeniyle serolojik tanı ön plana çıkmaktadır. Brusellozdan kuşkuyla hastalarda klasik tanı, STA testi titresinin 1/160 ve üzerinde olması veya en az iki hafta arayla alınmış serum örneğinde titrede 3-4 kat artış saptanmasıyla koyulmaktadır (1).

Hastaların bir kısmında brusellozun klinik bulgularının olmasına rağmen aglütinasyon titreleri ya negatif ya da düşük titrelerde pozitif saptanmaktadır. Kan kültürlerinde ise üreme olmamaktadır. Klinik tablo, brusellozu kuvvetle düşündürdüğü halde STA testi negatif saptanmışsa bu durumda iki olasılıktan söz edilir; hastalığın erken döneminde olunması veya blokan antikorların oluşması. Bu durumlarda kullanılmak üzere geliştirilen yeni yöntemler mevcuttur. Brucella ELISA ve Brucellacapt testi bu yöntemlerden ikisidir (2).

ELISA yöntemi, akut ve kronik bruselloz tanısında immunglobulin (Ig) sınıflarının profilini veren, hızlı, duyarlı, özgül ve güvenilir bir yöntem olup geniş kitlelerin taranmasında uygundur. ELISA yöntemiyle, hastalığın seyri sırasında IgG, IgM ve IgA antikor titrelerindeki değişiklikler klasik serolojik testlerden daha iyi tespit edilir ve bu test kronik bruselloz tanısında iyi bir seçenektir (2).

Brucellacapt testi ise Coombs testine alternatif olarak kullanılabilen, özellikle komplike ve kronik olguların tanısında benzer duyarlılık ve özgüllük gösteren bir testtir. Daha da önemlisi, Coombs testine göre daha hızlı ve kolay uygulanabilir bir testtir (1).

Bu çalışmada, akut, subakut veya kronik bruselloz tanısında kullanılan, Brucellacapt ve ELISA testleri gibi yeni tanı yöntemleriyle, STA testi ve kültür gibi klasik tanı yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

2010-2012 yılları arasında prospektif olarak yapılan çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu ve Etik Kurulu’ndan 06.05.2010 tarih ve 2010/28 karar numarasıyla onay alındı.

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran ve klinik olarak akut, subakut veya kronik bruselloz düşünülen (ateş, terleme, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, yaygın kas ve eklem ağrısı gibi), ateş etyolojisi araştırılan veya serum STA testi titreleri 1/10 ve üzeri olan hastalar alındı. Eşlik eden infeksiyonu, ağır sistemik hastalığı olan ve 16 yaşın altındaki hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubuna meslek, yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren, akut ya da kronik hastalığı olmayan ve yapılan değerlendirmelerde herhangi bir semptomu ve patolojik fizik muayene bulgusu olmayan kişiler alındı. Hastalar ve kontrol grubu benzer demografik özelliklere sahip kişilerden seçildi.

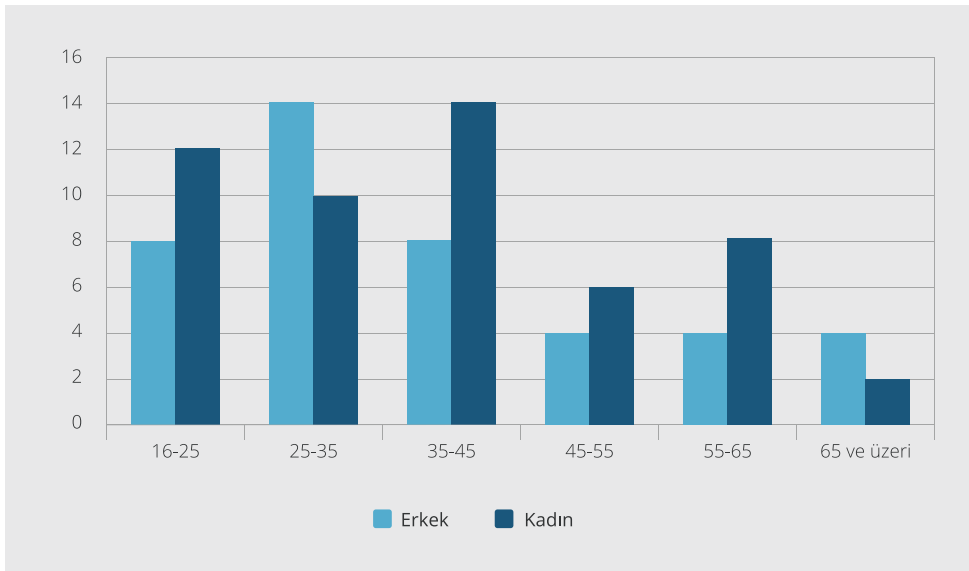
Olguların demografik verileri, meslekleri, çiğ süt ve süt ürünleri (özellikle çiğ süttan yapılmış peynir) tüketimi veya hayvancılık öyküleri, başvuru yakınmaları ve süresi, önceki tanı ve tedavileri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Şikayet süresi sekiz haftadan kısa olanlar akut bruselloz, sekiz hafta ile 52 hafta arasında olanlar subakut bruselloz, bir yıldan daha uzun süreli olanlar kronik bruselloz olarak değerlendirildi (3). Yapılan ilk değerlendirmede bruselloz tanısı koyulan hastaların tedavileri kendi hekimlerince düzenlendi.

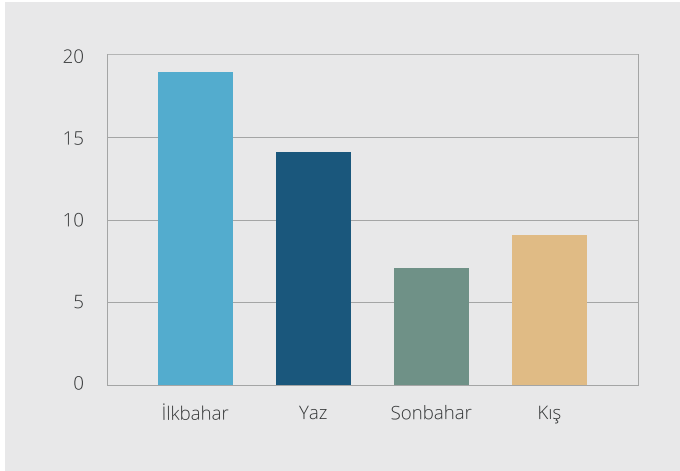
Tedaviden sonraki 12 ay içinde infeksiyona ait semptom ve/veya bulguların tekrarlamaması, Ig G sınıfı antikor düzeyinde artış olması, yeni patolojiye özel radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edildi (4).

Başlangıçta hastalardan ve kontrol grubundan 15-20 ml venöz kan alındı. Kan örneğinin 8-10 ml’si ile öncelikle standard kültür şişelerine ekim yapıldı, kalan kısmı 15 dakika bekletildikten sonra 1500 rpm’de (devir/dakika) 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Kullanılan serumların hemolizli ve lipemik olmamasına dikkat edildi. Serum örnekleri temiz serolojik tüplere alınarak STA, Coombs, ELISA, Brucellacapt testleri çalışılmak üzere -20 °C’de saklandı.

Kan kültürleri, BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Fransa) tam otomatik kan kültürü cihazında 10 gün inkübe edildi. Cihazda pozitif sinyal alınan kan kültürü şişelerinden kanlı ve çikolatamsı agar (Oxoid, İngiltere) besiyerine iki ayrı pasaj yapıldı. Pasajlardan biri aerob, diğeri %5-10 CO₂’li ortamda inkübasyona bırakıldı. Besiyerinde 48 saatlik inkübasyon sonucunda üreyen kolonilerden gram boyama, katalaz, oksidaz ve hızlı üreaz testleri yapıldı. Gram-negatif kokobasil şeklinde görülen, katalaz ve oksidaz pozitif, “Urea Agar Base”de (Oxoid, İngiltere) üreaz aktivitesi gösteren bakteriler *Brucella spp.* olarak tanımlandı (5).



Şekil 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.



Şekil 2. Olguların mevsimsel dağılımı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenler arasındaki uyum değerlendirilmesinde Cohen kappa (κ) analizi yapıldı. Kappa değerleri; <0 uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum olarak değerlendirildi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplandı ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve klinik olarak akut, subakut, kronik bruselloz veya relaps düşünülen, ateş etyolojisi araştırılan, STA titresi $\geq 1/10$ olan 49 hasta ve kontrol grubu için 30 sağlıklı gönüllü alındı.

Bruselloz düşünülen 49 hastanın 26 (%53)'sü ve kontrol grubuna alınan 30 gönüllünün 15 (%50)'i kadın; hastaların ortalama yaşı 40.8 ± 16.8 (16-77) yıl ve ortalama yaşı 38 yıl idi. Kontrol grubunun ortalama yaşı 35.2 ± 13.6 yıl olup hasta grubuyla arasında fark yoktu. Bruselloz en sık 16-45 (n=33, %67.3) yaş grubunda ve en az 65 yaş ve üzerinde (n=5, %10.2) görüldü. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 1'de gösterildi.

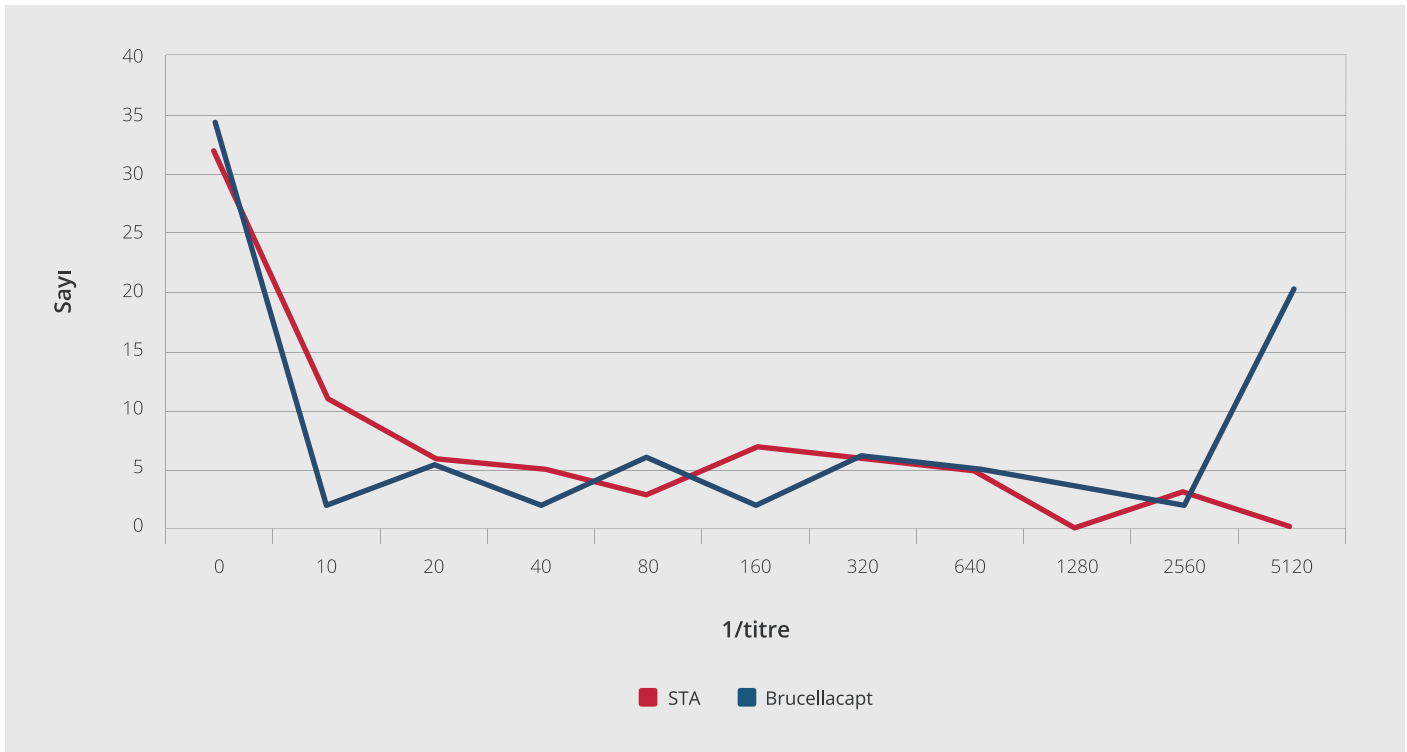
Hastaların 21 (%42.8)'inde bruselloz için mesleki risk saptandı. Olguların 19 (%38.8)'u tarım ve hayvancılıkla uğraşırken, ev hanımı, memur ve öğrenci gibi bruselloz için bir risk oluşturmayan meslek grupları ise olguların %57.2 (n=28)'sini oluşturmaktaydı. Sağlık çalışanlarında ise bruselloz oranı %4 (n=2) idi. Ayrıca olgularımızın %67.3 (n=33)'ü kırsal alanda, %33.7 (n=16)'si ise kentlerde yaşıyordu.

Hastalarımızın %69.2 (n=34)'sinde bruselloz için olası bir infeksiyon kaynağı saptandı. Buna göre olguların %44.8 (n=22)'inde taze süt ve süt ürünlerinin tüketimi, %24.4 (n=12)'ünde hayvan temas öyküsü varken, %30.8 (n=15)'inde kaynak saptanamadı. Olası infeksiyon kaynağı saptanan 34 hastanın %18.3 (n=9)'ünde aile içi bruselloz öyküsü mevcuttu.

Hastalarda saptanan en sık şikayet halsizlik (%75.5), eklem ağrısı (%65.3) kas ağrısı (%61.2) olup saptanan en sık klinik bulgular artrit (%8.1) ve lenfadenopati (%8.1) idi. Bu şikayetler kronik bruselloz düşünülen hastalara oranla akut ve subakut bruselloz düşünülen hastalarda daha fazla saptandı.

Mevsimsel değişiklikler açısından değerlendirildiğinde; olguların %38 (n=19)'inde semptomlar ilkbahar aylarında görülürken, %28 (n=14)'i yaz aylarında, %32 (n=16)'si sonbahar ve kış aylarında saptandı (Şekil 2). Akut ve subakut bruselloz olarak sınıflandırılan 33 hastanın 24 (%72.7)'ünün ilkbahar ve yaz aylarında başvurduğu, relaps olan 10 hastanın 6 (%60)'sının sonbahar ve kış aylarında başvurduğu belirlendi.

Toplanan 49 hasta ve 30 kontrol serum örneğinde; STA, Brucellacapt ve ELISA IgG, IgM, IgA testleri çalışıldı. STA titresi $1/160$ 'ın altında olan 28 hastaya ise Coombs testi çalışıldı. Bu hastaların ikisinde Coombs titresi $1/160$ olup kalan 26 hastada $1/160$ 'ın altında olduğu tespit edildi.



Şekil 3. STA ve Brucellacapt testleri arasındaki korelasyon.

Tablo 1. Klinik Sınıflamaya Göre Kültür ve Serolojik Test Sonuçları

Pozitif n (%)	Kültür		STA		Brucellapt		ELISA IgG		ELISA IgM		ELISA IgA		
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
Klinik bruselloz	Var n=49	6 (12.2)	43 (87.8)	21 (42.8)	28 (57.2)	36 (73.4)	13 (26.6)	33 (67.3)	16 (32.7)	35 (71.4)	14 (28.6)	31 (63.2)	18 (36.8)
	Yok n=30	0 (0)	30 (100)	0 (0)	30 (100)	0 (0)	30 (100)	4 (13.3)	26 (86.7)	3 (10)	27 (90)	0 (0)	30 (100)
Akut n=21	Pozitif	3 (6.1)	18 (36.7)	12 (24.4)	9 (18.3)	15 (30.6)	6 (12.2)	14 (28.5)	7 (14.2)	15 (30.6)	6 (12.2)	13 (26.5)	8 (16.3)
	Negatif	3 (6.1)	25 (51.0)	9 (18.3)	19 (38.7)	21 (42.8)	7 (14.2)	19 (38.7)	9 (18.3)	20 (40.8)	8 (16.3)	18 (36.7)	10 (20.4)
κ (p)	0.039 (0.001)		0.25 (0)		-0.032 (0.001)		-0.011		0		-0.02		
Duyarlılık	14.2		57.1		71.4		66		71.4		61.9		
Özgüllük	89.2		67.8		25		32		28.5		35.7		
PPV	50		57.1		41.6		42.4		42.8		41.9		
NPV	58		67.8		53.8		56.2		57.1		55.5		
Subakut n=12	Pozitif	3 (6.1)	9 (18.3)	7 (14.2)	5 (10.2)	11 (22.4)	1 (2.0)	9 (18.3)	3 (6.1)	9 (18.3)	3 (6.1)	9 (18.3)	3 (6.1)
	Negatif	3 (6.1)	34 (69.3)	14 (28.5)	23 (46.9)	25 (51.0)	12 (24.4)	24 (48.9)	13 (26.5)	26 (53.0)	11 (22.4)	22 (44.8)	15 (30.6)
κ (p)	0.20 (0)		0.16 (0)		0.14 (0)		0.06		0.02		0.10		
Duyarlılık	25		58.3		91.6		75		75		75		
Özgüllük	91.8		62.1		32.4		35.1		29.7		40.5		
PPV	50		33.3		30.5		27.2		25.7		29.0		
NPV	79		82.1		92.3		81.2		78.5		83.3		
Kronik n=6	Pozitif	0 (0)	6 (12.2)	1 (2.0)	5 (10.2)	3 (6.1)	3 (6.1)	4 (8.1)	2 (4.0)	4 (8.1)	2 (4.0)	4 (8.1)	2 (4.0)
	Negatif	6 (12.2)	37 (75.5)	20 (40.8)	23 (46.9)	33 (67.3)	10 (2.0)	29 (59.1)	14 (28.5)	31 (63.2)	12 (24.4)	27 (55.1)	16 (32.6)
κ (p)	-0.13 (0)		-0.14 (0)		-0.08 (0)		0.002 (0.001)		-0.017		0.013		
Duyarlılık	0		16.6		50		66.6		66.6		66.6		
Özgüllük	86.0		53.4		23.2		32.5		27.9		37.2		
PPV	0		4.76		8.3		12.2		11.5		12.9		
NPV	86		82.1		76.9		87.4		85.2		88.8		
Relaps n=10	Pozitif	0 (0)	10 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.3)	7 (14.2)	3 (6.1)	6 (12.2)	4 (8.1)	7 (14.2)	3 (6.1)	5 (10.2)	5 (10.2)
	Negatif	6 (12.2)	33 (67.3)	20 (40.8)	19 (38.7)	29 (59.1)	10 (2.0)	27 (55.1)	12 (24.4)	28 (57.1)	11 (22.4)	26 (53.0)	13 (26.5)
κ (p)	-0.18 (0)		-0.29 (0)		-0.02 (0.001)		-0.049 (0.001)		-0.0093 (0.001)		-0.093 (0)		
Duyarlılık	0		10		70.0		60.0		70.0		50.0		
Özgüllük	84.6		48.7		25.6		30.7		28.2		33.3		
PPV	0		4.76		19.4		18.1		20.0		16.1		
NPV	76.7		67.8		76.9		75.0		78.5		72.2		

κ : Kappa değeri; $\kappa < 0$ uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

Hastalar semptomlarının süresine göre sınıflandırıldığında; 21 (%42.8)'i akut, 12 (%24.4)'si subakut, 6 (%12.2)'si kronik bruselloz ve 10 (%20.4)'ü relaps olarak kabul edildi. Klinik sınıflama ile testlerin uyumuna bakıldığında akut evrede en yüksek uyum STA testi ile ($\kappa = 0.25$), subakut

evrede kültür ($\kappa = 0.20$) ile uyum saptanırken, kronik ve relaps düşünülen olgularda testler arasında uyum saptanmadı (Tablo 1).

Klinik olarak bruselloz düşünülen ve tedavi başlanan hastalardaki testlerin uyumu incelendiğinde en yüksek derecede uyum Brucellapt

Tablo 2. Toplam Ölçek Puanı ve Alt Boyut Maddelerinin Toplam Puan Ortalaması (n=250)

Klinik	Kültür		STA		Brucellacapt		ELISA IgG		ELISA IgM		ELISA IgA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Var	6	32	21	17	34	4	29	9	29	9	27	11
Yok	0	11	0	11	2	9	4	7	6	5	4	7
κ (p)	0.07 (<0.001)		0.35 (<0.001)		0.66 (<0.001)		0.34 (<0.001)		0.19 (<0.001)		0.28 (<0.001)	
Duyarlılık	15.7		55.2		89.4		76.3		76.3		71.0	
Özgüllük	87.7		100		81.8		63.6		45.5		63.6	
PPV	100		100		94.4		87.8		82.8		87.1	
NPV	25.5		39.2		69.2		43.7		35.7		38.8	

κ : Kappa değeri; $\kappa < 0$ uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

Tablo 3. Brusella Kültür Sonuçlarıyla Serolojik Testlerin Karşılaştırılması

Kültür	STA		Brucellacapt		ELISA IgG		ELISA IgM		ELISA IgA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif n=6	5	1	6	0	5	1	6	0	6	0
Negatif n=73	16	57	30	43	32	41	32	41	25	48
κ (p)	0.28 (<0.001)		0.17 (<0.001)		0.11 (<0.001)		0.16 (<0.001)		0.22 (<0.001)	
Duyarlılık	83.3		100		83.3		100		100	
Özgüllük	78.0		58.9		56.1		56.1		65.7	
PPV	23.8		16.6		13.5		15.7		19.3	
NPV	98.2		100		97.6		100		100	

κ : Kappa değeri; $\kappa < 0$ uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

testi ($\kappa=0.66$) ile gösterildi. Klinik altın standard alındığında duyarlılığı (%89.4) en yüksek test Brucellacapt idi (Tablo 2).

Alınan 49 kan kültürü örneğinin 6 (%12.2)'sından ve 2 (%4) eklem sıvısı örneğinden *Brucella spp.* izole edildi. Kontrol grubuna ait hiçbir kan kültüründe üreme olmadı. Kan kültürü ve eklem sıvısında üremesi olan birer hastanın STA titresi 1/40 (negatif) iken Brucellacapt ve ELISA testleri pozitif sonuç verdi.

Kültür pozitifliği (eklem+kan) altın standard olarak kabul edilirse STA, Brucellacapt, ELISA IgG, IgM, IgA testlerinin duyarlılıkları sırasıyla %62.5, %87.5, %75, %75 ve %87.5; özgüllükleri ise sırasıyla %77.4, %59.1, %56.3, %54.9 ve %66.2 idi. STA testi, 8 olgunun 6'sında pozitif (%75), 2'sinde ise negatif bulundu.

Sadece kan kültürü pozitifliği dikkate alındığında, testlerin duyarlılıkları; STA için %83.3, Brucellacapt için %100, ELISA IgG için %83.3, ELISA IgA için %100, ELISA IgM için %100 olarak hesaplandı. Kan kültürü ile serolojik test sonuçları karşılaştırıldığında STA testi ($\kappa=0.28$) ve ELISA IgA ($\kappa=0.22$) ile orta derecede uyum saptanırken, diğer testlerle istatistiksel olarak zayıf derecede uyum saptandı ($p<0.001$) (Tablo 3).

Toplam 49 hastanın 21 (%42.8)'inde STA testi, 36 (%73.4)'sında Brucellacapt, 33 (%67.3)'ünde ELISA IgG, 33 (%67.3)'ünde ELISA IgM ve 31 (%61.2)'inde ELISA IgA ile pozitiflik saptandı. STA testinin pozitiflik oranı diğer testlerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktü. STA testi ile pozitif bulunan serumdaki titreler, Brucellacapt ile daha yüksek saptandı. Kontrol grubuna ait 30 örneğin hepsinde STA, Brucellacapt ve ELISA IgA testleri negatifken, 4 (%13.3) kişide ELISA IgG, 3 (%10) kişide ELISA IgM düşük pozitif bulundu.

STA testi altın standard olarak alındığında ve bu testle diğer testler arasındaki uyum (birlikte pozitif ve birlikte negatif sonuç verme oranı) irdelendiğinde Brucellacapt testinin duyarlılığı %100, ELISA IgG, IgM ve IgA test duyarlılıkları ise sırasıyla %85.7, %90.4, %90.4 ve kültür duyarlılığı %23.8 idi. İstatistiksel olarak kapa değeri göz önünde bulunduğunda STA testi ile Brucellacapt, ELISA IgG, IgM ve IgA testleri arasında yüksek derecede uyum olduğu görüldü (Tablo 4).

Hastaların 28 (%57.1)'inde STA testi negatifken (1/160 ve altında) bu hastaların 14 (%50)'ünde Brucellacapt titresi 1/320 ve üzeri pozitif bulundu ve ELISA testlerinde bir ya da daha fazla pozitiflik saptandı. STA titresi 1/40

Tablo 4. STA Testi Referans Olarak Alındığında Diğer Testlerin Uyumları

STA	Kültür		Brucellacapt		ELISA IgG		ELISA IgM		ELISA IgA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif n=21	5	16	21	0	18	3	19	2	19	2
Negatif n=58	1	57	15	43	19	39	19	39	12	46
κ (p)	0.28 (<0.001)		0.60 (<0.001)		0.42 (<0.001)		0.45 (<0.001)		0.60 (<0.001)	
Duyarlılık	23.8		100		85.7		90.4		90.4	
Özgüllük	98.2		74.1		67.2		67.2		79.3	
PPV	83.3		58.3		48.6		50		61.2	
NPV	78.0		100		92.8		95.1		95.8	

κ : Kappa değeri; $\kappa < 0$ uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

Tablo 5. Brucellacapt Testinin Diğer Serolojik Testler ve Kültür Sonuçlarıyla Karşılaştırılması

Brucellacapt	Kültür		STA		ELISA IgG		ELISA IgM		ELISA IgA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif n=36	6	30	21	15	28	8	29	7	27	9
Negatif n=43	0	43	0	43	9	34	9	34	4	39
κ (p)	0.17 (<0.001)		0.60 (<0.001)		0.56 (<0.001)		0.59 (<0.001)		0.66 (<0.001)	
Duyarlılık	16.0		58.3		77.7		80.5		75	
Özgüllük	100		100		79.1		79.1		90.7	
PPV	100		100		75.6		76.3		87.1	
NPV	58.9		74.1		80.9		82.9		81.2	

κ : Kappa değeri; $\kappa < 0$ uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

ve 1/80 olan iki hastada Coombs testi ile 1/160 titrede pozitif idi. STA ve Brucellacapt testlerinin sonuçlarının korelasyonu Şekil 3'te görülmektedir.

Brucellacapt testi altın standard olarak alındığında kültür, STA testi, ELISA IgG, IgM ve IgA testlerinin duyarlılıkları sırasıyla %16, %58.3, %77.7, %80.5 ve %75 olarak bulundu. Kappa değerleri göz önünde bulunarak testlerin uyumuna bakıldığında Brucellacapt ile STA, ELISA IgG, IgM ve IgA testleri arasında yüksek derecede uyum saptandı (Tablo 5).

ELISA IgG, IgM, IgA testlerinin birbiriyle uyumuna bakıldığında en yüksek derecede uyumun ELISA IgG ve IgA arasında olduğu görüldü ($K=0.74$) (Tablo 6, 7, 8).

TARTIŞMA

Bruselloz tanısında altın standard, kan veya diğer doku örneklerinde (kemik iliği gibi) etkenin üretilmesi olmakla birlikte *Brucella* türlerinin kültürde üretilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Bunun başlıca nedenleri; hastaya yanlış tanı koyulması ve dolayısıyla özgül olmayan tedaviler verilmesi, hastalığın geç döneminde tanı koyulması ve labora-

tuvar olanaklarının sınırlı olması sayılabilir (6). Tüm bu gerekçeler serolojik tanı yöntemlerini ön plana çıkarmaktadır.

Epidemiyolojik açıdan irdelendiğinde, brusellozun genç erişkinlerde daha sık görüldüğü ve kadın/erkek oranının benzer olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda da genel olarak brusellozun genç ve orta yaşlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (7, 8). Bu çalışmada hastaların 26 (%53)'sü kadın, 23 (%47)'ü erkek olup 33 (%67.3) olgu 16-45 yaş aralığındaydı. Olguların sadece %10.2'sinin 65 yaş ve üzerinde olduğu belirlendi. Bu nedenle ülkemizin de içinde bulunduğu endemik bölgelerde bruselloz, üretken yaş grubunu etkileyerek önemli morbiditeye ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Bruselloz tanısı alan hastaların aile üyelerinde seropozitiflik oranı %13-20 iken, akut bruselloz gelişme oranı %10-12 olarak bildirilmiştir (9). Bu çalışmada olası infeksiyon kaynağı tespit edilen 34 hastanın 15 (%18.3)'ünde aile içi bruselloz öyküsü mevcuttu. Yapılan bir çalışmada da bruselloz tanısı koyulan kişilerin ailelerinde bruselloz seropozitifliği %18 olarak bulunmuş ve aile taramasının erken tanı koyulmasında faydalı olabileceği üzerinde durulmuştur (10).

Tablo 6. ELISA IgG Testinin Diğer Serolojik Testler ve Kültür Sonuçlarıyla Karşılaştırılması

ELISA IgG	Kültür		STA		Brucellacapt		ELISA IgM		ELISA IgA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif n=37	5	32	18	19	28	9	27	10	29	8
Negatif n=42	1	41	3	39	8	34	11	31	2	40
κ (p)	0.11 (<0.001)		0.42 (<0.001)		0.56 (<0.001)		0.46 (<0.001)		0.74 (<0.001)	
Duyarlılık	13.5		48.6		75.6		72.9		78.3	
Özgüllük	97.6		92.8		80.9		73.8		95.2	
PPV	83.3		85.7		77.7		71.0		93.5	
NPV	56.1		67.2		79.0		75.6		83.3	

κ: Kappa değeri; κ <0 uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

Tablo 7. ELISA IgM Testinin Diğer Serolojik Testler ve Kültür Sonuçlarıyla Karşılaştırılması

ELISA IgM	Kültür		STA		Brucellacapt		ELISA IgG		ELISA IgA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif n=38	6	32	19	19	29	9	27	11	24	14
Negatif n=41	0	41	2	39	7	34	10	31	7	34
κ (p)	0.16 (<0.001)		0.45 (<0.001)		0.59 (<0.001)		0.46 (<0.001)		0.46 (<0.001)	
Duyarlılık	15.8		50.0		76.3		71.0		63.1	
Özgüllük	100		95.1		82.9		75.6		82.9	
PPV	100		90.4		80.5		72.9		77.4	
NPV	56.1		67.2		79.0		73.8		70.8	

κ: Kappa değeri; κ <0 uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

Brusellozda semptomlar özgül olmamakla birlikte hastalar en sık ateş yüksekliği, halsizlik, terleme, eklem ağrıları ve iştahsızlık yakınmaları ile başvurmaktadır (11). Ülkemizde yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (12, 13). Bu çalışmada ise hastalarda saptanan en sık şikayetler halsizlik (%75.5), eklem ağrısı (%65.3) ve kas ağrısı (%61.2) idi.

Türkiye'de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte insanların kırsal kesime seyahat etmesi, koyunların yavrusuna dönemi olması ve taze peynir yapımının ve tüketiminin artması nedeniyle ilkbahar ve yaz aylarında daha sık rastlanmaktadır (14). Bu çalışmada verilen olguların da %72.7'si ilkbahar ve yaz mevsiminde başvurmuştu.

Bruselloz, semptomların başlama zamanına göre akut, subakut ve kronik olarak evrelendirilebilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada olguların %65'inin akut, %25'inin subakut ve %10'unun kronik olduğu belirtilmektedir (15). Bu çalışmada olguların %42.8'i akut, %24.4'ü subakut, %6'sı kronik bruselloz olup hastaların %10'u relaps olarak değerlendirildi.

Bruselloz hemen her organı ve sistemi tutabilen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda en sık görülen komplikasyonların, %14-68 oranı ile kas-is-

kelet sistemine ait olduğu belirtilmiştir (16). Ülkemizde yapılan ve 4204 hastanın değerlendirildiği geniş çaplı bir araştırmada en sık rastlanan komplikasyonların sırasıyla osteoartikuler tutulum (n=1839, %43.7), hematolojik sistem (n=1401, %33.3) ve sinir sistemi tutulumu (n=413, %9.8) olduğu bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise hastaların %32.4 (n=11)'ünde en az bir tutulum saptanmış olup bu komplikasyonlar spondilodiskit (n=4, %8.2), santral sinir sistemi tutulumu (n=3, %6.1), endokardit (n=2, %4.1) ve septik artrit (n=2, %4.1)'tir. Olgularımızın %16.3 (n=8)'ünde kan/eklem sıvısı gibi materyallerden kültür pozitifliği elde edildi. Literatürde brusellozda kültür pozitifliğinin %10-70 arasında değiştiği ve bu oranın bakterinin cinsi, klinik tip, kültür alım teknikleri, laboratuvar koşulları ve özellikle antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (2). Kan kültürü duyarlılığının lizis santrifügasyon yönteminin kullanılması ile arttırılabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur (18).

Yapılan bir çalışmada, ülkemizde 1990 ve 2009 yılları arasındaki insan brusellozu ile ilgili literatürün incelenmesi sonucunda toplam 306 bildiri ve 4204 hasta irdelenmiş olup 1019 (%24.2) hastanın kan kültüründen

Tablo 8. ELISA IgA Testinin Diğer Serolojik Testler ve Kültür Sonuçlarıyla Karşılaştırılması

ELISA IgA	Kültür		STA		Brucellacapt		ELISA IgG		ELISA IgM	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Pozitif n=31	6	25	19	12	27	4	29	2	24	7
Negatif n=48	0	48	2	46	9	39	8	40	14	34
κ (p)	0.22 (<0.001)		0.60 (<0.001)		0.66 (<0.001)		0.74 (<0.001)		0.46 (<0.001)	
Duyarlılık	19.3		61.2		87.1		93.5		77.4	
Özgüllük	100		95.8		81.2		83.3		70.8	
PPV	100		90.4		75.0		78.3		63.1	
NPV	65.7		79.3		90.7		95.2		82.9	

κ: Kappa değeri; κ <0 uyum yok, 0.0-0.20 zayıf derecede uyum, 0.21-0.40 orta derecede uyum, 0.41-0.60 yüksek derecede uyum, 0.61-0.80 çok yüksek derecede uyum, 0.81-1.00 mükemmel uyum; **PPV**: Pozitif prediktif değer; **NPV**: Negatif prediktif değer.

Brucella spp. izole edildiği bildirilmiştir (17). Çalışmamızda ise bu oran %12.2 (n=6/49) olarak tespit edildi. Bu oranın düşük olması, hastalarımızın %48.9 (n=24)'ünün daha önce farklı sağlık kuruluşlarına başvurarak antimikrobiyal tedavi almış olmalarına bağlandı. Yapılan bir diğer çalışmada kan kültürü pozitifliklerinin akut, subakut, kronik ve relaps olan olgularda sırasıyla %48, %58, %22 ve %17 olduğu gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kan kültürü pozitifliği olan altı hastanın hepsini akut ve subakut evredeki hastalar oluşturmaktaydı.

Sarıgül ve arkadaşlarının (20) yaptığı bir çalışmada, kan kültüründen *Brucella melitensis* izole edilen 21 hasta değerlendirmiş, bu hastaların 15 (%71.4)'inde STA, 18 (%85.7)'inde Coombs ve 20 (%95.2)'sinde Brucellacapt testleri pozitif, kontrol grubunda (n=20) ise bu testler negatif bulunmuştur. Kültür yöntemi referans alınarak yapılan değerlendirmede STA testinin duyarlılığı %41.6, Coombs testinin duyarlılığı %85.7, Brucellacapt testinin duyarlılığı %95.2 olarak belirlenmiş ve özgüllük oranları üç test için de %100 bulunmuştur. Brucellacapt testinin bruselloz tanısında yüksek performansla sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, kültür pozitifliği (eklem+kan) altın standard olarak kabul edildiğinde; STA testi duyarlılığı %62.5, Brucellacapt testi duyarlılığı %87.5, ELISA IgG, IgM, IgA testlerinin duyarlılığı ise sırasıyla %75, %75 ve %87.5 olarak bulundu. Kan kültürü ve eklem sıvısında üremesi olan birer hastanın STA titresi 1/40 (negatif) olarak tespit edilmesine rağmen Brucellacapt ve ELISA testleri pozitif sonuç verdi. Kan kültürü altın standard olarak alındığında en yüksek uyum STA test (κ=0.28) ve ELISA IgA (κ=0.22) ile saptanmasına rağmen Brucellacapt, ELISA IgM ve ELISA IgA testlerinin duyarlılıkları %100 olarak bulundu.

Al Dahouk ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada "rose"-Bengal ve STA testlerinin güvenilir olduğu ve %90'ın üzerinde bir duyarlılığa sahip olduğu rapor edilmekle birlikte klinik evrelere göre bu oranın değişebileceği ancak akut bruselloz bulgu ve belirtileri olan hastaların taranmasında uygun bir test olduğu vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda, STA testi olguların klinik evrelere göre değerlendirildiğinde akut olguların %24.4'ünde, subakut olguların %14.2'sinde, kronik ve relaps olguların ise %2'sinde pozitif bulunmuş olup duyarlılıkları ise sırasıyla %57, %58, %16 ve %10 olarak saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar Al Dahouk ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışma ile korelasyon göstermiştir.

STA ve ELISA testinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 280 bruselloz şüpheli hastanın serumları değerlendirilmiş ve 143 hastada STA ve ELISA testleri ile pozitiflik saptanmıştır; 31 hastada ise STA testi negatif tespit edilirken ELISA ile pozitif sonuç alınmıştır. STA testi ile karşılaştırıl-

dığında ise ELISA daha duyarlı olarak bulunmuştur (22). STA testi ve ELISA testinin duyarlılık ve özgüllüğünün karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ELISA testinin tek başına özgül IgG veya IgM için duyarlılığı STA testinden düşük bulunmuştur. Ancak IgG ve IgM antikorları birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğü için STA testine benzer sonuçlar elde edilmiştir (23). Diğer yandan ELISA testinin, STA testinden daha duyarlı ve daha özgül olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (24). Bu çalışmada ise STA testi altın standard olarak alındığında; Brucellacapt testinin duyarlılığı %100, ELISA IgG, IgM ve IgA test duyarlılıkları ise sırasıyla %85.7, %90.4 ve %90.4, kültür duyarlılığı ise %23.8 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak kappa değeri göz önünde bulundurulduğunda STA testi ile Brucellacapt, ELISA IgG, IgM ve IgA testleri arasında yüksek derecede uyum olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada hastaların 28 (%57.1)'inde STA testi negatifken (1/160 ve altında), bu hastaların 14 (%50)'ünde Brucellacapt testi titresi 1/320 ve üzeri pozitif bulunmuş olup hastaların hepsinde ELISA testlerinden bir ya da daha fazlasıyla pozitiflik saptandı. STA testi titresi 1/40 ve 1/80 olan iki hastada Coombs testi ile 1/160 titrede pozitif idi. Yanlış negatiflikleri önlemek için yapılan Coombs testi zahmetli ve zaman alıcı olduğundan Brucellacapt testi bu açıdan da daha avantajlı görünmektedir ve pratikte tercih edilebilecek bir yöntemdir.

Alişkan'ın (25) yaptığı çalışmada, Brucellacapt testinin inkomplet ve blokan antikorları da tespit ettiği ve bu nedenle olguların %99'unda titre sonuçlarının STA testinden daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada da olgularımızın %91.8 (n=45)'inde Brucellacapt testinin titrasyon sonucu STA titrasyon sonucuna göre 3-4 kat daha yüksekti. Geri kalan %8.2 (n=4) olgunun Brucellacapt ile STA testinin titrasyonları eşit ve negatifti. STA testinin pozitiflik oranı diğer testlerle karşılaştırıldığında oldukça düşük olarak tespit edildi. STA testi ile pozitif bulunan serumdaki titreler, Brucellacapt testi ile daha yüksek saptanmış, bu uyumsuzluğun sebebinin de blokan (inkomplet) antikorlar olduğu düşünülmüştür. Casao ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada, Brucellacapt testinin STA'ya uyumu düşük bulunmuş olup benzer şekilde Brucellacapt testinde daha yüksek titrasyonlar olduğunu bildirilmiştir. Ardiç ve arkadaşları (27), pozitiflik saptama oranını STA testinde % 80, Brucellacapt testinde ise % 87 bulmuşlardır. Bu çalışmada ise hastaların 21 (%42.8)'inde STA testi, 36 (%73.4)'sında Brucellacapt testi ile pozitif sonuç elde edilmiştir. Tüm bu çalışmaların sonuçlarına göre bruselloz tanısında, STA testinin tek başına kullanılmasının uygun olmayacağı anlaşılmaktadır. Çünkü STA testi, blokan antikorları saptayamamakta

ve bu durum yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. STA testiyle karşılaştırıldığında serum örneklerinde en yüksek titre veren yöntemin Brucellacapt testi olduğu görülmüştür. Bu test, inkomplet (blokan) antikorları da yakalayarak yüksek titrede antikor saptamakta ve brusellozun tanısında güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda tanıda kullanılan serolojik testlerin duyarlılıklarının brusellozun klinik evrelerine göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Özgüneş ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada, Brucellacapt testinin akut ve subakut brusellozda "rose"- Bengal ve STA testleri ile aynı duyarlılıkta olduğu, kronik brusellozda ise bu testlerden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada ise olguların klinik evrelerine göre Brucellacapt pozitifliği STA ve ELISA testleriyle karşılaştırıldığında, özellikle akut ve subakut bruselloz olan hastalarda daha yüksek oranda pozitiflik saptandı.

Çalışmamızda hastaların kliniği göz önünde bulundurulduğunda, klinik olarak bruselloz düşünülen ve tedavi başlanan hastalardaki testlerin uyumu incelendiğinde en yüksek dereceye uyum Brucellacapt ile gösterildi ($\kappa=0.66$). Bu gruptaki toplam 38 hastanın 17'sinde STA, 4'ünde ise Brucellacapt testi ile negatif sonuç elde edildi. Bu durumda en yüksek duyarlılık (%89.4) yine Brucellacapt testinde saptandı.

Her ne kadar bazı çalışmalarda, Brucellacapt titrelerinin brusellozda uzun süre yüksek olduğu, bu nedenle hasta takibinde kullanımının uygun olmadığı bildirilmiş olsa da (29, 30) yapılan bir diğer çalışmada Brucellacapt testinin takipte kullanılabilceği gösterilmiştir (31). Bu çalışmada tedavi öncesi serumlarına ek olarak 3 hastanın ikinci ve altıncı ay, 8 hastanın ise ikinci ay serumları alınarak aynı testler çalışıldı. Sekiz hastada ikinci ayda STA titresinde düşme gözlenirken (üç hastada $<1/160$), bir hastada Brucellacapt testi titresini $1/5120$ 'den $1/2560$ 'a düşürdü, bir hastada ise $1/320$ titrede negatifleşme görüldü. Benzer şekilde diğer bir hastada ise ELISA IgM, IgA testinde negatifleşme gözlemlendi. Bu nedenle hasta takibinde serolojik testlerle birlikte klinik belirti ve bulguların değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı düşünülmüştür.

Casanova ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada, Brucellacapt testi diğer serolojik testlerle karşılaştırılmıştır. Coombs testi altın standard olarak alındığında duyarlılığı %91.6, özgüllüğü %95.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise Brucellacapt testinin duyarlılığı ve özgüllüğü, kan kültürü pozitifliği altın standard olarak alındığında sırasıyla %100 ve %58.9 olarak; pozitif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla %16.6 ve %100 olarak saptandı. Kappa değeri göz önünde bulundurulurken iki testin uyumuna bakıldığında ise ($\kappa=0.17$) zayıf derecede uyum olduğu görüldü. Tüm bu çalışmalar, bruselloz tanısında Brucellacapt testinin STA testinden daha üstün olduğunu göstermektedir. Bu nedenle klinik olarak bruselloz düşünülen ancak STA testi negatif olan hastalarda Brucellacapt testinin kullanılması, yanlış negatif sonuçlarla hastalığın tedavi edilmemesini engelleyecektir.

ELISA, özellikle klinik şüphenin yüksek olduğu ve diğer testlerin negatif olduğu komplike, fokal ve kronik olgularda tercih edilebilecek bir testtir (33). Bazı araştırmacılar, akut olgularda önce IgM ve daha sonra IgG artışına bağlı iki pik şeklinde artış gösteren ELISA pozitifliği saptarken, kronik olgularda tamamen IgG'den oluşan antikor varlığına değinmişlerdir. Brusellozlu olgularda yüksek titrelerde IgG antikor pozitifliğinin bir yıldan fazla sürmesi her zaman kronikleşme bulgusu olarak düşünülmemelidir. Çünkü başlangıçta IgG titrelerinin çok yüksek olduğu olgularda etkin tedaviye rağmen IgG antikor pozitifliği bir yıldan uzun sürebilmektedir (34). Bu çalışmada ise klinik evrelerle uyumuna bakıldığında ELISA testleri ile uyumsuz sonuçlar alınmıştır. ELISA IgG, IgM, IgA testlerinin birbiriyle uyumuna bakıldığında en yüksek derecede uyumun ELISA IgG ve IgA arasında olduğu görülmüştür.

Osoba ve arkadaşları (35), ELISA IgM ve IgG testlerinin duyarlılığını % 96, özgüllüğünü % 100, pozitif ve negatif prediktif değerlerini ise sı-

rasıyla %100 ve %94 olduğunu bildirmişlerdir. Memiş ve arkadaşları (23), brusella bakteriyemisi olan hastalarda, ELISA IgM ve IgG duyarlılığını STA testinden daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada kültür altın standard olarak alındığında ELISA IgG, IgM, IgA duyarlılıkları sırasıyla %83.3, %100 ve %100, özgüllükleri ise %56.1, %56.1 ve %65.7 olarak bulundu.

Yapılan bir çalışmada, ELISA'nın özellikle serolojik testlerin negatif olduğu nörobrusellozlu hastalarda daha güvenilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (36). Bu çalışmada üç hastaya nörobruselloz tanısı konmuş olup ilk hastanın BOS STA testi $1/80$, serum STA $1/640$, Brucellacapt $1/5120$, ELISA IgG, IgM, IgA testleri pozitif; ikinci hastanın BOS STA negatif, serum STA $1/40$, Coombs $1/80$, Brucellacapt $1/640$, ELISA IgG, IgM, IgA testleri pozitif; üçüncü hastanın ise BOS STA negatif, serum STA $1/640$, Brucellacapt $1/1280$, ELISA IgG pozitif iken IgM, IgA testleri negatif olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, bruselloz tanı ve takibinde kullanılmakta olan bu serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıklarının farklı oluşları, brusellozun tanı ve takibinde kültür yapılamayan hastalarda STA'nın tek başına yetersiz olduğu, STA testi ile birlikte Brucellacapt ve/veya ELISA (IgM, IgG) testlerinin kullanılmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır. Sonuçlarımız göz önünde bulundurulduğunda en duyarlı ve özgül test Brucellacapt olarak tespit edilmiştir. Klinik olarak bruselloz düşünülen ancak STA negatif olgularda yapılabilecek alternatif test olarak, Coombs testine göre daha kolay uygulanabilir ve daha kısa sürede sonuç veren testin Brucellacapt olduğu görülmüştür. Ayrıca hastalığın aktivitesini göstermesi ve takipte STA ve Coombs testlerinden daha hızlı titre düşüşü göstermesi nedeniyle takipte kullanılabilceği düşünülmüştür. Ancak daha geniş ve kapsamlı çalışma grupları kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçlarıyla bulgularımızın desteklenmesine gereksinim vardır.

Hasta Onamı

Prospektif bir çalışma olduğu için alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu ve Etik Kurulu'ndan 06.05.2010 tarih ve 2010/28 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: B.U., O.Y., B.A.; Tasarım: B.U., O.Y., B.A., N.M.; Denetleme: B.U., O.Y., B.A., N.M.; Malzemeler/Hastalar: B.U.; Veri Toplama ve/veya İşleme: B.U.; Analiz ve/veya Yorum: B.U., O.Y., B.A., N.M.; Literatür Taraması: B.U., N.M.; Makale Yazımı: N.M., B.U.; Eleştirel İnceleme: N.M., B.U., O.Y., B.A.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview. Int J Infect Dis. 2003;7(3):173-82. [CrossRef]
2. Young E. Brucella species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005:2669-73.
3. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Derg. 1995;8(1):13-6.

4. Alp E, Doğanay M. Bruselloz. In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 863-71.
5. Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of conventional castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2004;42(9):4327-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Çiftçi C, Öztürk F, Öztekin A, et al. Brusellozisin laboratuvar tanısında kullanılan serolojik testlerin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2005;39:291-9
7. Colmenero J, Reguera J, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(4):195-211. [\[CrossRef\]](#)
8. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs.* 1997;53(2):245-56. [\[CrossRef\]](#)
9. Sharifi-Mood B, Metanat M, Alavi-Naini R. Screening of the family members of patients with acute brucellosis in Southeast Iran. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25(2):176-7.
10. Tabak F, Hakko E, Mete B, Ozaras R, Mert A, Ozturk R. Is family screening necessary in brucellosis? *Infection.* 2008;36(6):575-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Ayaz C. Brusellozun Türkiye'deki durumu. *Klinik Derg.* 2005;18 (Özel Sayı 1):100-1.
12. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Erdem İ, et al. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz prevalansı ve brusellozu bilme durumu. *İnfeksi Derg.* 2000;14(3):321
13. Çağatay AA, Küçükkoğlu S, Berk H, et al. Otuz altı bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klinik Derg.* 2002;15(1):19-21.
14. Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J.* 2003;44(1):33-44. [\[CrossRef\]](#)
15. Geyik MF, Gür A, Nas K, et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: A study of 195 cases. *Swiss medical weekly.* 2002;132(7-8): 98-105.
16. Serter G, Karakartal G, Günhan C, Büke M, Yüce K, Dereli D. Clinical Picture in adult Brucellosis typical and unusual. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. *Brucella and Brucellosis in man and animals.* İzmir: Turkish Microbiological Society. 1991:101-7
17. Çalık Ş, Gökengin AD. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci.* 2011;41(3):549-55.
18. Yagupsky P. Detection of *Brucellae* in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1999;37(11):3437-42.
19. Espinosa BJ, Chacaltana J, Mulder M, et al. Comparison of culture techniques at different stages of brucellosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):625-7.
20. Sarigüzel FM, Kayman T, Celik I, Koc N. Comparison of standard tube agglutination, Coombs' and Brucellacapt tests in the diagnosis of brucellosis. *Yeni Tıp Dergisi.* 2011;28:113-5.
21. Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab.* 2003;49(11-12):577-89.
22. Heydari F, Mozaffari NA, Tukmechi A. Comparison of standard seroagglutination tests and ELISA for diagnosis of brucellosis in West Azerbaijan Province, Iran. *Res J Biol Sci.* 2008;3(12):1460-2.
23. Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO. Comparison of the brucella standard agglutination test with the ELISA IgG and IgM in patients with *Brucella* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(2):129-32. [\[CrossRef\]](#)
24. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2325-36. [\[CrossRef\]](#)
25. Alishan H. Kültür ve serolojik yöntemlerin insan brusellozu tanısındaki değeri [The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis]. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(1):185-95.
26. Casao M, Navarro E, Solera J. Evaluation of Brucellacapt for the diagnosis of human brucellosis. *J Infect.* 2004;49(2):102-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Ardic N, Ozyurt M, Sezer O, Erdemoglu A, Haznedaroglu T. Comparison of Coombs' and immunocapture-agglutination tests in the diagnosis of brucellosis. *Chin Med J (Engl).* 2005;118(3):252-4.
28. Colak H, Usluer G, Ozgüneş I, et al. Comparison of the wright, immunocapture and rose bengal methods for the diagnosis of chronic brucellosis. *Mikrobiyol Bul.* 1992;26(1):56-60.
29. Orduña A, Almaraz A, Prado A, et al. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2000 Nov;38(11):4000-5. [\[CrossRef\]](#)
30. Güzelant A, Kurtoglu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Bruselloz' in tanısında Brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Derg.* 2009;25(3):125-31.
31. Bosilkovski M, Katerina S, Zaklina S, Ivan V. The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2010;33(5):435-42. [\[CrossRef\]](#)
32. Casanova A, Ariza J, Rubio M, Masuet C, Diaz R. BrucellaCapt versus classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(6):844-51. [\[CrossRef\]](#)
33. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 1:S12-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1992;14(1):131-40. [\[CrossRef\]](#)
35. Osoba A, Balkhy H, Memish Z, Khan M, Al-Thagafi A, Al Shareef B, et al. Diagnostic value of *Brucella* ELISA IgG and IgM in bacteremic and non-bacteremic patients with brucellosis. *J Chemother.* 2001;13 Suppl 1:54-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Araj GF. Enzyme-linked immunosorbent assay, not agglutination, is the test of choice for the diagnosis of neurobrucellosis. *Clin Infect Dis.* 1997;25(4):942. [\[CrossRef\]](#)