

Brucella Jel Aglütinasyon Testinin Brusella Tanısında Kullanılan Diğer Serolojik Testleri ile Karşılaştırılması

The Comparison of Brucella Gel Agglutination Test with Other Serological Tests for the Diagnosis of Brucellosis

Meral Kaya¹,
Muhammet G. Kurtoğlu¹,
Asuman Güzelant¹,
Hülya İ. Güvenç²,
Habibe Övet¹,
Oya Akkaya¹,
Ayşegül Opuş¹,
Şerife Yüksekaya¹,
Ayşe R. Uğur³,
Ayşegül Ergün⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Eğitim Kliniği, Konya

²Batman Bölge Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Batman

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

⁴Konya Numune Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya

Geliş Tarihi/Received: 17 April 2017

Kabul Tarihi/Accepted: 06 September 2017

Özet

Amaç: Zoonotik bir hastalık olan Bruselloz, birçok sistemi etkileyerek çok farklı klinik belirti ve bulgulara neden olabilen bir hastalıktır. İnsanlarda gelişen bruselloz hastalığının tanısı başlıca kültür ve serolojik yöntemlerle konmaktadır. Serolojik testler arasında Rose Bengal (RBT) ve standart tüp aglütinasyon testleri (STA) en sık kullanılan yöntemlerdir. Tarama amaçlı kullanılan RBT ile pozitif saptanan örnekler standart tüp aglütinasyon testi ile dilüsyonlu olarak çalışılmaktadır. Ancak blokan antikorların varlığı nedeniyle STA testinde yalnızca negatif sonuçlar alınabilmektedir. Bu nedenle bu testler zaman zaman tanıda yeterli olmamaktadır. Çalışmamızda yeni bir test olan Brucella Coombs Jel testi (BCGT), RBT, STA, Brucella immuncapture aglütinasyon testi (BCAP) ve Brucella ELISA IgG, M testleri ile karşılaştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen bruselloz şüpheli 100 hastanın serum örneği üzerinde çalışıldı. Her bir hasta serumundan RBT (Seromed Laboratory Product, Turkey), STA (Biomedica, Canada), BCAP (Brucellacapt, Vircell S.D. Spain), BCGT (ODAK, İSLAB, Türkiye), ELISA Brucella IgG, IgM (Euroimmune, Almanya) testleri çalışıldı. Çalışmalar üretici firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Bulgular: Testlerdeki Pozitiflik oranları; BCGT 88 (%88.0), RBT 74 (%74.0), STA 56 (%56.0), BCAP 84 (%84.0), Brucella IgG, IgM 92 (%92.0) olarak saptandı.

Sonuç: BCGT'nin; ELISA, BCAP, RBT ve STA testleriyle yapılan karşılaştırmasında gold standart olarak kabul edilen bir yöntem çalışılmadığından istatistik karşılaştırmaları yapılamamıştır. BCGT, 24 saat inkübasyona gerek olmadan çalışılması nedeniyle STA ve BCAP yöntemlerine göre daha hızlı sonuç vermeyi sağlamıştır. Bu yeni test (BCGT), brusellozun tanı ve takibinde blokan antikorları da tespit etmesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle avantaj sağlamaktadır. Sonuçların doğrulanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Brucella Coombs Gel testi, serolojik testler

Abstract

Aim: Brucellosis, a zoonotic disease, may affect several body systems and cause various clinical manifestations considering the infection sites. Diagnosis of brucellosis is mainly based on culture and serological methods, specifically Rose Bengal agglutination (RBT) and standard tube agglutination tests (STA). When RBT, which is usually used as a screening method, is positive for Brucella antigens, STA is preferred to detect an agglutination titre by using serial dilutions of serum sample. On the otherhand, false negative results can be obtained by STA due to the presence of blocking antibodies. Therefore, these two methods may be inadequate for diagnosis of Brucellosis. The aim of this study is to compare a novel method, Brucella Coombs gel test (BCGT) with other four serological methods, RBT, STA, Brucella immune-capture agglutination test (BCAP), and Brucella ELISA IgG, IgM tests.

Patients and Methods: Serum samples taken from 100 patients, admitted from various clinics at Konya Training and Research Hospital were sent to the Medical Microbiology Laboratory with a clinical diagnosis of Brucellosis. Each serum sample was studied with RBT (Seromed Laboratory Products, Turkey), STA (Biomedica, Canada), BCAP (Brucellacapt, Vircell SD Spain), BCGT (ODAK, İSLAB, Turkey), and ELISA Brucella IgG, IgM (Euroimmune, Germany) methods. All procedures were carried out in accordance with the manufacturer's recommendations.

Results: The rates of positive results for each method were as follows: BCGT 88 (88.0%), RBT 74 (74.0%), STA 56 (56.0%), BCAP 84 (84.0%) and Brucella IgG, IgM test 92 (92.0%).

Conclusion: Statistical analysis could not be executed due to lack of a gold standard method in the study. Yet, BCGT provided faster results than STA and BCAP methods because it does not require a 24-hour-incubation. This novel test, BCGT, also showed an advantage in the diagnosis of Brucellosis because of detecting blocking antibodies. More comprehensive studies are needed to be performed to confirm the results.

Keywords: Brucellosis, Brucella Coombs Gel test, serological tests

GİRİŞ

Zoonotik enfeksiyonlardan olan Bruselloz, Akdeniz Ateşi, Malta Ateşi, ondulan ateş gibi farklı isimlerle

de anılmaktadır. Bu hastalık Brucella cinsi bakteriler tarafından oluşturulur. Brucella cinsi bakteriler, aerob, gram negatif, hücre içi yerleşim gösteren,

Yazışma Adresi: Muhammet Güzel Kurtoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Eğitim Kliniği, Konya

e-posta: kurtoglumg@gmail.com

Atif yapmak için: Kaya M, Kurtoğlu GM, Güzelant A, İren GH, Övet H, Akkaya O, Opuş A, Yüksekaya Ş, Uğur AR, Ergün A. Brucella Jel Aglütinasyon Testinin Brucella Tanısında Kullanılan Diğer Serolojik Testleri ile Karşılaştırılması. Selcuk Med J 2018;34(1): 1-5.

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

küçük basilciklerdir (1). Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri başta olmak üzere enfekte besinlerin yenmesi, enfekte hayvan dokuları ile direkt mukozal temas veya enfekte partikülleri içeren aerosollerin solunması ile bulaşır. Kan ve kemik iliği nakli, cinsel temas ve sperm bankaları yoluyla da nadiren de olsa bulaş saptanan vakalar bildirilmiştir. Anne sütüyle bulaş nadir görülen yenidoğan bruselloz vakalarının sebebidir. Bruselloz laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar arasında da önemli bir yer tutmaktadır (2-6). Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 2-3 hafta olup, sıklıkla ondülan ateş, sırt ağrısı, gece terlemesi, kas ağrısı ve iştahsızlık gibi nonspesifik bulgular ortaya çıkar. Bruselloz esnasında hepatosplenomegali, osteomyelit, menenjit, endokardit ve epididimo-orşit gibi çok farklı komplikasyonlara da görülebilmektedir (7).

Birçok enfeksiyon hastalıklarının olduğu gibi laboratuvar tanıda ilk başvurulması gereken işlem, bakteriyolojik kültür yöntemidir. Kültür sonucunda mikroorganizmanın saptanması hastalığın tanısını kesinleştirmekte ancak bu yöntemin duyarlılığı, laboratuvarların pratiğine, kullanılan yöntem, kanda dolaşan bakteri miktarına, bakteri türüne ve hastalığın evrelerine göre farklılıklar göstermekle beraber pozitiflik oranları %15-70 arasında değişmektedir. Akut Bruselloz olgularının %5-40'ında relaps geliştiğinden bu olgularda ve kronik hastalarda her zaman kültür pozitif sonuç alınmayabilir (1,8). Etken izolasyonu için muayene örneğinin hastalığın belirli dönemlerinde alınması gerekmektedir. Ateşsiz dönemlerde kültür için alınan kan örneğinde bakteri sayısının düşük olması ve hastanın antibiyotik kullanıyor olması gibi durumlarda etkenin izolasyon şansı azalmaktadır. Belirtilen bu gibi durumlarda ve kültür yapma imkanı olmayan laboratuvarlarda klinik bulgular ve serolojik test sonuçları önem arz etmektedir (5,9,10,11). İnsanda brusellozun serolojik tanısında kullanılan farklı testler mevcuttur. En sık kullanılan serolojik testler; Standart Tüp Aglütinasyon testi (STA, Wright), Rose Bengal Aglütinasyon testi (RBT) ve Brucella İmmuncapture aglütinasyon (BCAP) testleridir (8,11,12,13). Rutin laboratuvarlarda sıklıkla kullanılmakta olan testlerin özgüllük ve duyarlılıkları farklılıklar gösterdiği için testlerin kombi-nasyonları önerilmektedir. Bu nedenle basit, hızlı ve kesin tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için gerekli çalışmalar günümüzde devam etmektedir (14,15). Enfeksiyonun ilk haftasında serumda lipopolisakkarit antijenlerine karşı IgM antikoları ortaya çıkar ve bunu takiben iki hafta içinde IgG antikoları da ortaya çıkar. Ancak

relaps dönemlerinde hastadan hastaya serolojik değişkenlik görülür (11).

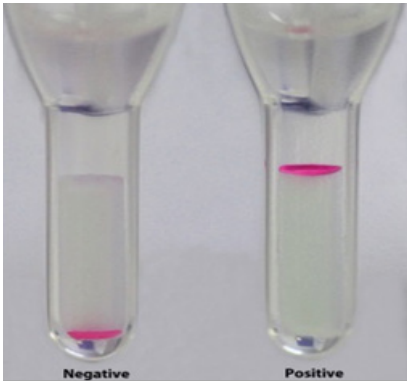
Çalışmada Coombs'lu, titrasyonlu yeni bir test olan Brucella Coombs Jel testi (BCGT)'in RBT, BCAP, STA ve ELİSA Brucella IgG, IgM testleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen bruselloz şüpheli 100 hastanın serum örneği üzerinde yapılmıştır. Alınan hasta serumları RBT (Seromed Laboratory Product, Turkey), BCAP (Vircell S.D, Spain), STA (Biomedica, Canada), ELISA Brucella IgG,M (Euroimmun, Almanya) ve BCGT (ODAK, İSLAB, Türkiye) testleri ile ayrı ayrı çalışılmıştır. Çalışmalar firma önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

RBT duyarlılığı yüksek, hızlı sonuç veren, uygulaması kolay, maliyeti oldukça düşük ve kalitatif sonuç veren bir plak aglütinasyon testidir. STA testinde 1/20 - 1/1280 aralığında seri dilüsyonlar hazırlanarak çalışılmıştır. STA testinde sonuçlar 24 saat sonra değerlendirilmiş olup 1/160 ve üstündeki titre değerleri pozitif olarak kabul edilmiştir. BCAP testi son yıllarda geliştirilmiş olan, kuyucuklarda gerçekleşen ve Coombs anti serumu ile yapılan bir aglütinasyon yöntemidir. Kuyucuklarda 1/80 - 1/1280 aralığında seri dilüsyonlar hazırlanarak çalışılmıştır. Sonuçlar 24 saat sonra değerlendirilmiş, 1/320 ve üstündeki titreler pozitif olarak değerlendirilmiştir. ELİSA Brucella IgG, IgM testinde antijenle kaplanmış plaklara serum konarak spesifik IgG, IgM antikoları araştırılmıştır. ELISA Brucella IgG, IgM testinde pozitif kontrol, negatif kontrol, standard kontrol ve hasta serumları eşzamanlı kullanılmıştır.

BCGT, tüp aglütinasyon ve Coombs yöntemini bir arada sağlayan bir testtir. BCGT yönteminde önce tarama amaçlı çalışıldı, burda pozitif çıkan serumlar (Şekil 1) daha sonra titrasyon tespiti için seri dilüsyonlara alındı (Şekil 2). Tarama amaçlı çalışmada; öncelikle 5 µl hasta serumu alınarak ayrı bir tüpe aktarıldı. Üzerine 195 µl Brucella dilüenti karıştırıldı (1/40). Buradan da 50 µl alınıp mikroplyet kuyucuğuna aktarılıp üzerine 50 µl de Brucella antijeni ilave edilerek karıştırılır. Bu tüpten 50 µl karışım alınarak jel matrikse aktarıldı. Her hasta için bir jel matriks kullanıldı. Jel matriks 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra değerlendirildi. Pembe renk alta çökerse negatif (antikor yok), üstte kalırsa pozitif (antikor var) olarak değerlendirildi

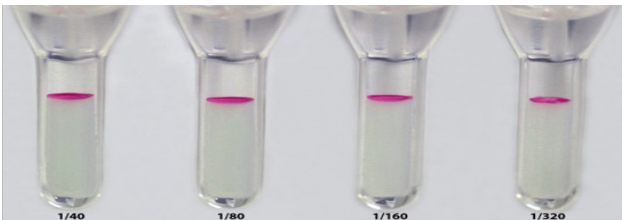


Şekil 1. Tarama amaçlı yapılan pozitif ve negatif reaksiyonlu Brucella Coombs Gel testi

(Şekil 1). Dilüsyon amaçlı çalışmada; taramada pozitif çıkan serumların 1/80 – 1/1280 aralığında seri dilüsyonları yapıldı. Burada öncelikle her hasta için 5 adet mikropleyt kuyucuğu hazırlandı (1/80 – 1/1280 dilüsyon aralığı için). Bu beş mikropleyt tüplerinin her birine Brusella dilüentinden 50 µl konuldu. Birinci mikropleyt kuyucuğuna daha önce hazırlanmış olduğumuz 1/40'lık dilüsyon tüpünden 50 µl alınarak ilave edilerek seri dilüsyon işlemi yapıldı. Son tüpten alınan 50 µl karışım dışarı atıldı. Daha sonra tüm mikropleyt kuyucuklarına 50 µl Brusella antijeni ilave edildi. Bu kuyucuklar tek tek karıştırıldıktan sonra her bir kuyucuk ayrı ayrı jel matrikslere aktarıldı. Jel matriksler 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra sonuçlar değerlendirildi. Yüksek devirde santrifüj ve Coombs serumu muamelesi ile blokan antikorların bağlanması sağlandı. Sonuçlar iki saat içinde görsel olarak değerlendirildi. Oluşan pembe renk alta çökmüş ise negatif, üstte kalmış ise pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 2). Jel matrikste pozitiflik saptanan ilk tüp titrasyon değeri olarak değerlendirilip 1/160 ve üzeri titrasyon değerleri pozitif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

RBT'de aglütinasyon veren serumların sonuçları



Şekil 2. Brucella Coombs Gel testinin pozitif dilüsyonları görülmektedir.

Tablo 1. Çalışılan testlerin pozitif ve negatif sonuçları (n)

Çalışılan Testin Adı	Pozitif	Negatif	Toplam
Standart tüp ag.	56	44	100
Rose Bengal	64	36	100
Brucella Immuncapture ag.	84	16	100
Brucella Coombs Gel	88	12	100
ELİSA Brucella Ig G, M	92	8	100

pozitif olarak değerlendirildi. STA'de sonuçlar $\geq 1/160$ titrelerde görülen dantela şeklindeki aglütinasyon pozitif olarak değerlendirildi. BCAP testinde sonuçlar $\geq 1/320$ titrelerde görülen aglütinasyon pozitif olarak değerlendirildi. ELİSA Brucella IgG,M testinde cihazda pozitif çıkan kuyucuklar pozitif olarak kabul edildi. BCGT için $\geq 1/160$ pozitif olarak kabul edildi. Pozitif ve negatif sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir. Dilüsyonları çalışılan testlerin pozitiflik oranları da tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Brucella aglütinasyon testleri rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında Brusellozun tanısında sıklıkla kullanılan bir testtir. İnsan brusellozu çoklu organ tutulumu ile seyretmekte olup potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Tanıda Brucella'ya özgü testlere ek olarak non-spesifik hematolojik ve biyokimyasal testler de kullanılmaktadır. Tanıda kullanılan serolojik testler hızlı, güvenli ve duyarlı testler olması nedeniyle rutin tanıda sıklıkla tercih edilmektedir (8,16).

RBT duyarlılığı yüksek, hızlı sonuç veren, uygulaması kolay, maliyeti oldukça düşük, hastalık döneminden bağımsız olarak duyarlılığı yüksek olan bir plak aglütinasyon testidir. Ayrıca hızlı sonuç vermesi ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle insan brusellozunda tarama testi olarak sıklıkla kullanılır. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde, yeni veya reinfeksiyon durumlarının ayırt edilmesinde tek başına kullanılmamaktadır (17,18).

Serolojik tanıda kullanılan STA testi, ilk kez 1897 yılında Wright ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve diğer yöntemlere göre daha standart olduğu bildirilmiştir. Dünyada brusellozun serolojik tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Bu testte bakteri yüzeyindeki S-lipopolisakkarite karşı oluşan total antikorlar saptanmaktadır. STA testinin en önemli dezavantajı, yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçların görülebilmesidir. Yalancı pozitiflik, diğer gram negatif bakterilerle çapraz reaksiyonlar

Tablo 2. Dilüsyonları çalışılan testlerin pozitiflik oranları (n)

Çalışılan Testler	DİLÜSYONLAR								Toplam Pozitif	Toplam Negatif
	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560		
Standart tüp aglütinasyon	18	20	6	18	14	11	8	5	56	44
Brucella Immuncapture	-	-	-	16	27	23	20	14	84	16
Brucella Coombs Gel	-	7	5	16	17	19	21	15	88	12

nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Yalancı negatiflik ise hastalığın erken dönemlerinde, blokan antikorların varlığında ve prezon olayı varlığında ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, kompleman birleşmesi testi, 2-merkaptolanol testi, Coombs anti-Brucella testi ve BCAP testi ile giderilebilir. STA testinin diğer bir dezavantajı da sonucun alınması için 24 saatlik inkübasyon gerektirmesidir. Bu nedenlerden ötürü kısa zamanda güvenilir sonuç veren testlere ihtiyaç duyulmuştur (1,8,19).

ELISA yöntemi, diğer aglütinasyon yöntemlerine göre daha çok pozitiflik ve farklı sınıf antikorları tespit etme avantajı sağlamıştır. Bu yöntemde katı fazın ve anti-globulinin yapısına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu durum yöntemin duyarlılığını, özgüllüğünü ve uygulanabilirliğini etkilemektedir. Antikor profili her zaman klinikle uyumlu olmayabilir ve titreler uzun süre pozitif kalabilir. ELISA testleri, aglütinasyon yöntemlerine göre daha pahalı, donanım ve deneyimli personel gerektiren testlerdir. Centers for Disease Control and Prevention, düşük özgüllüğe bağlı ortaya çıkabilen yalancı pozitif sonuçlar nedeniyle, aglütinasyon temelli olmayan testlerin bruselloz tanısının doğrulanmasında kullanılmalarını önermemiştir (2,8,16,20).

Son yıllarda geliştirilen “sandwich ELISA” yöntemine dayanan BCAP testi kullanıma girmiştir. BCAP testinde, kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM, IgA antikorlarına karşı geliştirilen antikorlarla (Coombs antikorları) kaplanmıştır. Bu test ile hasta serumunda bulunabilen üç antikor da saptanabilmektedir. BCAP testi titreleri hastalığın evresinden bağımsız olarak enfeksiyon aktivitesinin iyi bir belirteçidir. Brucellacapt titreleri başarılı antibiyotik tedavisinden sonra STA titrelerine göre belirgin bir düşüş göstermektedir (21,22,23).

BCGT’i, ülkemizde geliştirilen, hızlı kantitatif sonuç veren, aglütinasyon ve Coombs yöntemini bir arada sunan, ticari olarak kullanıma sunulan yeni bir testtir. RBT veya STA testi ile pozitif bulunan sonuçlar için doğrulama testi olarak önerilmemektedir. Aksine, RBT ve SAT testi ile yakalanamayan bruselloz vakalarını tespit edebilmektedir. Üretici firma tarafından verilen

bilgilere göre BCGT’i, *B.abortus*, *B.melitensis* ve *B.suis* enfeksiyonlarında reaksiyon vermekte, Coombs testi ile %99 uyumlu olduğu, tarama ve titrasyon amacıyla kullanılabilir, hızlı ve ekonomik bir test olduğu bildirilmiştir (24, 25).

Bir derlemede, BCGT’inin, Coombs’lu STA ile kıyaslanarak güvenilir sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (26). Borsa ve arkadaşları (27)’nin yaptığı çalışmada RBT % 67, STA ve Coombs aglütinasyon kombinasyonu %45, BCGT %51, BCAP %58 oranlarında pozitiflik bildirilmiştir. Turhanoglu ve arkadaşları (28)’in yaptıkları çalışmada RBT %69, STA %61, BCGT %51 ve BCAP %65 oranlarında pozitiflik bildirilmiştir. Kalem ve arkadaşları (29)’nin yaptıkları çalışmada STA %13, BCAP %27, BCGT %15 ve ELISA IgG, IgM %33 oranlarında pozitiflik bildirilmiştir.

Çalışmamızda son yıllarda yeni geliştirilen BCGT’de pozitiflik oranı %88 olarak saptanmış iken RBT, STA, BCAP ve ELISA testlerinde pozitiflik oranları sırasıyla %74, %56, %84 ve %92 olarak saptanmıştır. BCGT’i, ELISA’dan sonra en yüksek pozitiflik oranlarını yakaladığı görülmüştür. ELISA testlerinin, aglütinasyon testlerinden daha pahalı olması, donanım ve tecrübe gerektirmesi, antikor profilinin klinikle uyumlu olmaması gibi dezavantajları göz önünde bulundurulduğunda, BCGT’inin rutin tanı laboratuvarlarında kullanılabilirliği kanaatine varılmıştır. Ancak bu yöntemin de standart yöntemlerle kanıtlanmış olguların ve kontrol gruplarının da yer aldığı daha kapsamlı çalışmalar ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır.

Sonuç olarak dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eden Bruselloz’un tanısında klinik ile birlikte kullanılacak serolojik testlerin erken ve doğru sonuç verebilmesi önem arz etmektedir. BCGT kısa zamanda sonuç veren, pratik ve sonuçların görsel olarak diğer yöntemlere göre daha kolay değerlendirilebildiği bir test olması, rutin tanı laboratuvarlarında rahatlıkla kullanılabilirliği kanaatini oluşturmuştur.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Muhammet Güzel Kurtoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Eğitim Kliniği, 42080, Konya
e-posta: kurtoglumg@gmail.com

KAYNAKLAR

- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. N Engl J Med 2005;2:2325-36.
- Dağlar DE, Baysan BÖ. İnsanda Brusella enfeksiyonlarının tanısında kullanılan tanı yöntemleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;3(2):46-8.
- Bilgehan H. Small aerobic gram-negative bacilli: Brusella. Bilgehan H, ed. Special bacteriology and bacterial infections clinical microbiology. 10. baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2005;224-9.
- Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: A retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 2010;14(6):e469-78.
- Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.2921-5.
- Kaya S. Bruselloz ve tedavi sorunu. Turkish J Infection 2006;20(3):227-30.
- Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2012;6(12):e1929-36.
- Aliskan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. Mikrobiyol Bul 2008;42(1):185-95.
- 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 Medical Journal 2003;44:33-44.
- Petersen JM, Schriefer ME, Araj GF. Francisella and Brucella. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW editors. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington DC; 2011. p.751-69.
- ArajGF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. Int J Antimicrob Agents 2010;36(1):S12-7.
- Gomez MC, Nieto JA, Rosa C, et al. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. Clin Vaccine Immunol 2008;15:1031-3.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6:91-9.
- Poester FP, Nielsen K, Samartino LE, et al. Diagnosis of brucellosis. Open Vet Sci J 2010;4:46-60.
- Patra KP, Saito M, Atluri VL et al. A protein-conjugate approach to develop a monoclonal antibody-based antigen detection test for the diagnosis of human brucellosis. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2926-33.
- Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, et al. Brusellozis'in tanısında brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg 2009;25(3):125-31.
- Türk Dağı H, Fındık D. Bruselloz tanısında yeni bir yöntem: Brucella coombs gel test. Genel Tıp Derg 2016;26(1):19-22.
- Ruiz-Mesa JD, Sanchez-Gonzalez J, Reguera JM, et al. Rose bengal test: Diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. Clin Microbiol Infect 2005;11:221-5.
- Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Rev Infect Dis 1991;13:359-72.
- Ozdemir M, Feyzioglu B, Kurtoglu MG, et al. A comparison of immunocapture agglutination and ELISA methods in serological diagnosis of brucellosis. Int J Med Sci 2011;8:428-32.
- Ulu Kiliç A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2013;8:34-41.
- Alışkan H, Çolakoğlu S, Turunç T, et al. Brusellozun tanısında brucellacapt testinin tanı değerinin araştırılması. Mikrobiyol Bül 2007;41:591-5.
- Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun serolojik tanısında yeni bir yöntem: Immunocapture aglutinasyon testi. Genel Tıp Derg 2007;17(1):9-13.
- İrvem A, Yücel FM, Aksaray S, et al. Comparison of a new and rapid method: Brucella coombs gel test with the other methods in the serological diagnosis of brucellosis. Mikrobiyol Bül 2015;49(2):181-7.
- Bruselloz ve Tanısı. <http://www.toprakmedikal.com/documents/Brucella.ppt>
- Kocagöz T. Türkiye'de mikrobiyoloji alanında bilime dayalı üretim. ANKEM Derg 2014;28(Ek 2):115-9.
- Borsa BA, Aldag ME, Yilmaz M, et al. Comparison of a novel test (ODAK Brucella Coombs Gel Test) with commonly used serological tests in human brucellosis. Clin Lab 2016;62(9):1671-4.
- Turhanoglu NM, Gür DV. The comparison of Brucella gel agglutination test with other Brucella tests. Dicle Med J 2015;42: 422-6.
- Kalem F, Ergün AG, Durmaz S, et al. Comparison of a new and rapid method: Brucella coombs gel test with other diagnostic tests. J Clin Lab Anal 2016;30(5):756-9.