

## مقایسه ارزش تشخیصی تست‌های الیزا با تست‌های سرولوژیک بروسلا در بیماران مبتلا به بروسلوز

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۴ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۳۱ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۵/۰۱

**زمینه و هدف:** بروسلوز از بیماری‌های عفونی شایع منتقله از حیوان به انسان است. جهت تشخیص بروسلوز از روش‌های مختلف کشت خون، سرولوژی، PCR و الیزا استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف مقایسه ارزش تشخیصی تست‌های الیزا با تست‌های سرولوژیک بروسلا در بیماران مبتلا به بروسلوز انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی مقطعی که از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۷ انجام شد، ۲۳۱ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان سینا شهر همدان با علائم بالینی و تشخیص احتمالی بروسلوز وارد مطالعه شدند و همزمان با انجام آزمایشات سرولوژی رایت، کومبس رایت و 2ME از نظر IgG و IgM به روش الیزا نیز انجام شد. سپس نتایج آزمایشات تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** در مجموع (۶۴/۶۳٪) ۱۴۷ مرد و (۳۶/۳۶٪) ۸۴ زن با میانگین سنی  $16/16 \pm 44/60$  سال وارد مطالعه شدند. نتایج IgG و IgM به ترتیب در ۸۰/۱٪ و ۳۰/۳۰٪ مثبت و مبتلا به بروسلوز بود. حساسیت IgG در مقایسه با تست‌های سرولوژی 2ME، رایت و کومبس رایت در نقاط برش مختلف بین ۹۴/۲۸٪-۸۳/۸۰٪ و ویژگی آن بین ۳۳/۳۴٪-۲۰٪ بود. حساسیت IgM نیز در نقاط برش مختلف بین ۴۰/۷۸٪-۳۴/۷۸٪ و ویژگی آن بین ۸۹/۴۷٪-۷۸/۶۷٪ دیده شد.

**نتیجه‌گیری:** در مقایسه با تست‌های سرولوژی تشخیصی بروسلوز، IgG دارای حساسیت بیشتر و IgM واجد ویژگی بالاتری است. در صورت عدم دسترسی به تست‌های سرولوژیک می‌توان از الیزا جهت تشخیص بروسلوز استفاده کرد. اما به دلیل ارزش تشخیصی پایین‌تر نمی‌تواند جایگزین آنها شود.

**کلمات کلیدی:** بروسلوز، ایران، آنتی‌بادی.

حمیدرضا قاسمی بصیر<sup>۱</sup>، محمد مهدی مجذوبی<sup>۲</sup>، عباس مرادی<sup>۳</sup>، زهرا غفاری‌زاده<sup>۱</sup>، علی سعادت‌مند<sup>۲\*</sup>

- ۱- گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
- ۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
- ۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

\* نویسنده مسئول: همدان، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی همدان.  
تلفن: ۰۸۱-۳۸۲۷۲۱۵۴  
E-mail: ali\_s\_umsha@yahoo.com

### مقدمه

طبق گزارش وزارت بهداشت در سال ۱۳۹۱ استان‌های آذربایجان شرقی، همدان، لرستان، مرکزی، خراسان جنوبی، آذربایجان غربی و کرمانشاه دارای مبتلایان بسیار بالا (۴۲-۳۱ در ۱۰۰ هزار نفر) و استان‌های خراسان رضوی، کردستان و زنجان دارای آلودگی بالا (۳۰-۲۱ در ۱۰۰ هزار نفر) می‌باشند.<sup>۱</sup> عامل بیماری بروسلوز کوکوباسیل گرم منفی غیرمتحرک، بدون کپسول، بی‌هوازی و داخل سلولی به نام بروسلا است. این باکتری به نورخورشید و حرارت حساس است و با جوشاندن و پاستوریزه کردن از بین می‌رود اما به

بروسلوز بیماری عفونی مشترک بین انسان و دام است که به‌طورمستقیم یا غیرمستقیم از دام‌های آلوده و یا فرآورده‌های دامی به انسان منتقل می‌شود. کشورهای مدیترانه، حاشیه خلیج فارس، هندوستان و آمریکای جنوبی از مناطق آندمیک بروسلوز هستند.<sup>۱،۲</sup> بروسلوز در کشور ایران نیز شیوع بالایی دارد و ایران جزو مناطق آندمیک بروسلوز از نظر میزان شیوع بیماری بروسلوز است.<sup>۳،۴</sup>

مراجعه نموده بودند وارد مطالعه شدند. بیماران پس از انجام معاینات، شرح حال‌گیری، تکمیل پرسشنامه‌های طراحی شده و اخذ رضایت‌نامه به آزمایشگاه ارجاع داده شدند. از بیماران ۵ cc خون جهت تهیه سرم گرفته شد، همزمان با آزمایشات سرولوژی رایت، کوبس رایت و 2ME آزمایش الیزا IgM و IgG نیز با استفاده از کیت الیزای شرکت پیش تاز طب که با متد کات‌آف طراحی شده است انجام شد. نتایج الیزا و تست‌های سرولوژی پس از ثبت با SPSS software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت اطلاعات توصیفی داده‌های کیفی به صورت جدول، نمودار، نسبت و درصد بیان شدند. جهت خلاصه‌بندی متغیرهای کمی از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده گردید. لازم به ذکر است این مطالعه با کد اخلاق در پژوهش به شماره IR.UMSHA.REC.1397.75 در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان ثبت شد.

## یافته‌ها

۲۳۱ بیمار مشکوک به بروسلاز شامل (۶۳/۶۴)٪ ۱۴۷ نفر مرد و (۳۶/۳۶)٪ ۸۴ نفر زن با میانگین سنی ۱۶/۱۶±۴۴/۶۰ سال و حداقل ۱۰ ساله و حداکثر ۸۰ ساله مورد بررسی قرار گرفتند. بیشترین فراوانی مربوط به گروه سنی ۳۰ تا ۳۹ سال و سپس بالای ۶۰ سال بود. از نظر نتایج الیزا IgM و IgG به ترتیب در ۸۰/۱٪ و ۳۰/۳۰٪ بیماران مثبت بود که توزیع فراوانی نتایج الیزا در بیماران مشکوک بر بروسلاز در جدول ۱ مشخص گردیده است. توزیع فراوانی نتایج Wright، Coombs Wright و 2ME در نقاط برش ۴۰/۱، ۸۰/۱ و ۱۶۰/۱ بیماران مشکوک به بروسلاز همچنین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و دقت بروسلا IgM و بروسلا IgG برحسب نتیجه تیتراژ، Wright، Coombs Wright و 2ME در نقاط برش ۱/۸۰) و ۱/۱۶۰) در بیماران مشکوک به بروسلاز نیز به ترتیب در جدول‌های ۲ و ۳ مشخص شده است. در مجموع نتایج IgM و IgG به ترتیب در ۸۰/۱٪ و ۳۰/۳۰٪ مثبت و مبتلا به بروسلاز تشخیص داده شد. حساسیت IgG در مقایسه با تست‌های سرولوژی 2ME، رایت و کومبس رایت در نقاط برش مختلف بین ۲۸/۹۴-۸۳/۸۰ و ویژگی آن بین ۳۴/۳۳-۲۰٪ دیده شد و حساسیت IgM نیز در نقاط برش مختلف بین ۴۰/۷۸-۳۴/۷۸ و ویژگی آن بین ۴۷/۸۹-۶۷/۷۸ بود.

خشک شدن و یخ زدن مقاوم است. بروسلا چندین گونه متفاوت دارد که شایعترین گونه‌های آن بروسلا ملی تنسیس و بروسلا آبورتوس ایجادکننده بیماری در انسان هستند. راه‌های انتقال بروسلا از طریق دام‌های آلوده مانند گوسفند، گاو و بز به علت تماس با آنها میسر است. همچنین مصرف محصولات لبنی غیرپاستوریزه مانند شیر، پنیر و آغوز دام‌های آلوده نیز به انسان منتقل می‌گردد، که طبق بررسی‌های انجام‌شده عمده‌ترین راه انتقال بروسلاز در کشور ما از طریق مصرف فرآورده‌های لبنی غیرپاستوریزه است.<sup>۹-۶</sup>

تشخیص بروسلاز به دلیل علائم مشابه با سایر بیماری‌های عفونی همواره یکی از چالش‌های پزشکی بوده است. تب، سردرد، سرفه خشک، لنفادنوپاتی، تعریق شبانه، درد عضلانی و کاهش وزن از علائم بروسلاز می‌باشد. احتمال تشخیص بیماری عموماً نیاز به تهیه شرح حال از بیمار و وجود تماس نزدیک با حیوانات آلوده، مصرف لبنیات غیرپاستوریزه، شغل افراد، مسافرت به مناطق اندمیک، وجود فرد مبتلا در خانواده و سایر موارد نیز دارد.<sup>۱۱</sup>

تست‌های آزمایشگاهی در کنار موارد ذکر شده برای تشخیص قطعی بیماری دارای اهمیت است. تست استاندارد طلایی قطعی آزمایشگاهی این بیماری، جدا کردن کوکوباسیل گرم منفی بروسلا از بدن بیمار توسط کشت باکتری از خون می‌باشد.<sup>۱۲</sup> برخی محققین میزان موفقیت این روش را بین ۷۰٪-۴۰٪ گزارش نموده‌اند.<sup>۱۳</sup>

سایر روش‌های آزمایشگاهی مانند روش‌های مولکولی PCR و روش‌های سرولوژیک نیز کاربرد دارند. روش‌های سرولوژیک اغلب به عنوان تست‌های ارزان‌تر و در دسترس با حساسیت و ویژگی قابل قبول هنوز پراستفاده‌ترین روش‌های آزمایشگاهی هستند. از جمله این تست‌ها می‌توان به رزبنگال، رایت، کومبس رایت، 2ME و الیزا اشاره نمود.<sup>۱۵</sup> از این رو این مطالعه با هدف مقایسه ارزش تشخیصی تست‌های الیزا با تست‌های سرولوژیک بروسلا در بیماران مبتلا به بروسلاز در کشور ایران، شهر همدان انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-مقطعی که از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۷ انجام شد، تمامی بیمارانی که با علائم بالینی و تشخیص احتمالی بروسلاز به درمانگاه عفونی بیمارستان سینا در شهر همدان



در سایر مطالعات انجام شده حساسیت و ویژگی الیزا نسبت به تست‌های سرولوژیک، حساسیت و ویژگی الیزا و تست‌های سرولوژیک نسبت به PCR و کشت خون مورد ارزیابی قرار گرفته است. به نظر می‌رسد پژوهشگرانی که از کشت خون یا PCR به‌عنوان استاندارد طلایی تشخیص بروسلوز درمقایسه با الیزا و تست‌های سرولوژیک استفاده کرده‌اند، ارزش تشخیصی الیزا را بالاتر از تست‌های سرولوژیک گزارش نموده‌اند. اما در مطالعاتی که بدون حضور استاندارد طلایی، الیزا را نسبت به تست‌های سرولوژیک و یا تست‌های سرولوژیک را نسبت به الیزا مقایسه نموده‌اند، نتایج متفاوتی گزارش نموده‌اند. همچنین علت مغایرت نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در حجم نمونه، جامعه پژوهشی (بیماران مبتلا به بروسلوز حاد با تشخیص قطعی یا افراد مشکوک به بروسلوز با یا بدون گروه کنترل)، تفاوت در نقطه برش تست‌های تشخیصی و یا تفاوت بودن مارک کیت‌های الیزای مصرفی باشد.

درمقایسه با تست‌های سنتی سرولوژی تشخیصی، بروسلا IgG دارای حساسیت بالا و بروسلا IgM دارای ویژگی بالای تشخیصی می‌باشند. در صورت عدم دسترسی به تست‌های سرولوژی می‌توان از الیزا جهت تشخیص بروسلوز استفاده کرد. در این موارد استفاده از هر دو تست بروسلا IgG و بروسلا IgM در کنار یکدیگر دقت تشخیصی قابل‌قبولی را ارائه می‌دهند. اما به دلیل ارزش تشخیصی پایین‌تر نمی‌تواند به‌طور کلی جایگزین تست‌های سرولوژی متداول شوند. سپاسگزاری: این مقاله حاصل از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی ارزش تشخیصی تست‌های الیزا با تست‌های سرولوژیک بروسلا در بیماران مبتلا به بروسلوز" در مقطع دکتری عمومی در سال ۱۳۹۷ و کد ۹۷۰۲۲۵۹۳۸ که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان در بیمارستان آموزشی سینا در شهر همدان اجرا شده است.

در مجموع یافته‌ها بیانگر شباهت جمعیت‌های آماری مورد بررسی نیز می‌باشد. همچنین در مطالعه صورت‌گرفته توسط Vakili و همکاران بر روی ۴۵۷ نمونه از خون افرادی که با شک بالینی بروسلوز توسط متخصص عفونی به آزمایشگاه ارجاع داده شده بودند و ۵۰ نمونه از خون افراد بدون سابقه بیماری بروسلوز به‌عنوان گروه کنترل، حساسیت و ویژگی آزمون الیزا درمقایسه با تست‌های سرولوژیک سنجیده شد. براساس نتایج این مطالعه حساسیت IgG و IgM به ترتیب ۹۳/۷٪ و ۱۲/۵٪، ویژگی ۷۰/۶٪ و ۱۰۰٪ بود.<sup>۱۸</sup> نتایج مطالعه ما با یافته‌های Vakili و همکاران از نظر حساسیت و ویژگی IgG و IgM همخوانی داشت اگرچه از نظر روش اجرا و حجم نمونه بین دو مطالعه تفاوت وجود دارد.

در مطالعه صورت‌گرفته در عربستان توسط Memish و همکاران بر روی ۶۸ بیمار مبتلا به بروسلوز با کشت خون مثبت و ۷۰ نفر گروه شاهد، حساسیت و ویژگی آزمون الیزا IgG به ترتیب ۴۵٪ و ۹۷/۱٪ و حساسیت و ویژگی آزمون الیزا IgM به ترتیب ۷۹/۱٪ و ۱۰۰٪ گزارش شد.<sup>۱۸</sup> یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر تفاوت در حساسیت و اختصاصیت روش الیزا در بین این مطالعه با مطالعه ما بود که ممکن است به دلیل تفاوت در کیت مصرفی باشد.

در مطالعه صورت‌گرفته توسط Gomez و همکاران در کشور اسپانیا به منظور مقایسه ارزش تشخیصی الیزا (IgG, IgM, IgA) با روش‌های تشخیصی Wright, Coombs wright و 2ME از ۱۲۰ بیمار مورد بررسی، نتایج IgG, IgM و IgA به ترتیب در ۳، ۱۰ و ۱ نفر از بیماران منفی بود. در این مطالعه حساسیت الیزا IgG, IgM و IgA به ترتیب ۸۴٪، ۶۰٪ و ۹۶٪ و ویژگی الیزا IgG, IgM و IgA به ترتیب ۱۰۰٪، ۱۰۰٪ و ۹۸٪ بود. محققین در این مطالعه در نهایت نتیجه‌گیری نمودند که حساسیت الیزا در تشخیصی بروسلوز انسانی حاد بالاتر از سایر تست‌های سرولوژیک نیست.<sup>۱۹</sup>

## References

1. Khan MZ, Zahoor M. An Overview of Brucellosis in Cattle and Humans, and its Serological and Molecular Diagnosis in Control Strategies. *Trop Med Infect Dis* 2018;3(2):65.
2. Mamani M, Majzoubi MM, Keramat F, Varmaghani N, Moghimbeigi A. Seroprevalence of Brucellosis in Butchers, Veterinarians and Slaughterhouse Workers in Hamadan, Western Iran. *J Res Health Sci* 2018;18(1):e00406.
3. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med* 2013;4(2): 636-41.
4. Eini P, Keramat F, Hasanzadehoseinabadi M. Epidemiologic, clinical and laboratory findings of patients with brucellosis in Hamadan, west of Iran. *J Res Health Sci* 2012;12(2):105-8.
5. Zeinali M, Shirzadi M, Hajrasouliha H. National manual for brucellosis control. *Iran, Tehran: Raz Nahar* 2013;34(1):63-69.
6. Vitry MA, Hanot Mambres D, Deghelt M, Hack K, Machelart A, Lhomme F, Vanderwinden JM, Vermeersch M, De Trez C, Pérez-Morga D, Letesson JJ, Muraille E. *Brucella melitensis* invades

- murine erythrocytes during infection. *Infect Immun* 2014;82(9):3927-38.
7. González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S, Gorvel JP. Brucella: Reservoirs and Niches in Animals and Humans. *Pathogens* 2021;10(2):186.
  8. Haddadi A, Rasoulinejad M, Afhami S, Mohraz M. Epidemiological, Clinical, Para clinical Aspects of Brucellosis in Imam Khomeini and Sina Hospital of Tehran (1998-2005). *J Kermanshah Univ Med Sci* 2006 ; 10(3):e81811.
  9. Sahargahi B, Naderi M, Ajdar F, Qubadi M, Rezaei M. Comparison of the human brucellosis incidence trend in Eslam Abad-e-Gharb town, Kermanshah province and Iran (2006-2010). *J Kermanshah Univ Med Sci* 2014 ; 18(2):e74171.
  10. Majzoobi MM, Hashemi SH, Mamani M, Keramat F, Poorolajal J, Ghasemi Basir HR. Effect of hydroxychloroquine on treatment and recurrence of acute brucellosis: a single-blind, randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(3):365-369.
  11. Dadar M, Shahali Y, Whatmore AM. Human brucellosis caused by raw dairy products: A review on the occurrence, major risk factors and prevention. *Int J Food Microbiol* 2019;292:39-47.
  12. Al-Attas RA, Al-Khalifa M, Al-Qurashi AR, Badawy M, Al-Gualy N. Evaluation of PCR, culture and serology for the diagnosis of acute human brucellosis. *Ann Saudi Med* 2000;20(3-4):224-8.
  13. Tang L, Liu J, Wang Y, Zhang H, Chen C. Evaluation of a hyper-variable octameric oligonucleotide fingerprints assay for identification of and discrimination between wild-type and vaccine strains of *Brucella melitensis*. *Am J Vet Res* 2017;78(4):495-499.
  14. Yagupsky P. Detection of Brucellae in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1999;37(11):3437-42.
  15. Praud A, Gimenez O, Zanella G, Pozzi N, Antras V, Meyer L, Garin-Bastuji B. Evaluation of five serological tests for the diagnosis of porcine brucellosis in French Polynesia. *Trop Anim Health Prod* 2013;45(4):931-3.
  16. Najafi N, Davoodi L, Fazli M, Davoudi Badabi A, Yazdani Charati J. Diagnostic Value of Elisa Versus Wright in Human Brucellosis with Positive PCR. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; (1) :21-28
  17. Vakili Z, Sharif A, Masoomi M. Sensitivity and specificity of ELISA test in diagnosis of brucellosis. *Trauma Monthly* 2010(2):95-8.
  18. 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.
  19. Gómez MC, Nieto JA, Rosa C, Geijo P, Escribano MA, Munoz A, López C. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clinical and Vaccine Immunology* 2008;15(6):1031-3.

## Comparison of diagnostic value of ELISA tests with Brucella serological tests in patients with brucellosis

Hamidreza Ghasemi Basir  
Ph.D.<sup>1</sup>  
Mohammad Mahdi Majzoobi  
M.D.<sup>2</sup>  
Abbas Moradi M.Sc.<sup>3</sup>  
Zahra Ghafari-zade M.D.<sup>1</sup>  
Ali Saadatmand M.Sc.<sup>2\*</sup>

1- Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

2- Infection Disease Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

3- Department of Community Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

\* Corresponding author: Infection Disease Research Center, Hamadan University of Medical, Hamadan, Iran.  
Tel: +98-81-38272154  
E-mail: ali\_s\_umsha@yahoo.com

### Abstract

Received: 14 June. 2023 Revised: 21 June. 2023 Accepted: 16 July. 2023 Available online: 23 July. 2023

**Background:** Brucellosis is one of the most common infectious diseases transmitted from animal to human. Different methods of blood culture, serology, PCR and ELISA are used to diagnose brucellosis. The aim of this study was to compare the diagnostic value of ELISA tests with Brucella serological tests in patients with brucellosis.

**Methods:** In this cross-sectional descriptive study that was conducted from the beginning of April 2018 to the end of March 2019, 231 patients referred to the Infectious Diseases Clinic of Sina Hospital in Hamadan with clinical symptoms and possible diagnosis of brucellosis were included in the study. 5 cc of blood was taken from the patients to prepare serum, at the same time as Wright, Combs Wright and 2ME serology tests, IgG and IgM ELISA tests were also performed using the ELISA kit of Pishtaz Teb Company (Made in Iran), which is designed with the cut-off method. Then the test results were analyzed with SPSS software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Results:** 231 patients suspected of brucellosis including 147(63.64%) men and 84(36.36%) women with an average age of  $44.60 \pm 16.16$  years and a minimum of 10 years and a maximum of 80 years were examined. IgG and IgM results were positive with brucellosis in 80.1% and 30.30%, respectively. The results of IgG and IgM were positive in 1/80 and 30.30%, respectively, and they were diagnosed with brucellosis. In comparison with 2ME, Wright and Coombs-Wright serology tests, the sensitivity of IgG was between 83.80% and 94.28% and its specificity was between 20 and 33.34%, the sensitivity of IgM was also between 34.78 and 40.0% and its specificity was between 78.67% and 89.47% at different cut points.

**Conclusion:** Compared to diagnostic serological tests for brucellosis, IgG is more sensitive and IgM is more specific. If serological tests are not available, ELISA can be used to diagnose brucellosis. But because of their lower diagnostic value, they cannot be replaced.

**Keywords:** brucellosis, Iran, Immunoglobulin G, Immunoglobulin M.

Copyright © 2023 Ghasemi Basir et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.