

# BAKTERİYOLOJİDE HIZLI TANI – HIZLI TESTLER

## Nevriye GÖNÜLLÜ\*

Mikrobiyolojide ve özellikle bakteriyolojide etken mikroorganizmaların izolasyonu, idantifikasyonu ve antimikrobik duyarlılık testlerinin yapılması sık uygulanan yöntemlerdir. Ancak bazı etken mikroorganizmalar her zaman üretilmemektedir, yada bazı üretilen mikroorganizmaların kültürlerinin yapılması pratik olmaktan uzaktır. Bu durumlarda tanı konabilmesi ve tedavinin izlenebilmesi için bağışıklık sistemin ürünlerinden yararlanılır.

İmmünolojik testler antijen veya antikorun tanınmasında dayalı testlerdir ve antijenlerle bağışıklık sistemi ürünlerinin etkileşimi önemli ölçüde özgüdür. Antijen, özgül antikor sentezini uyarma yeteneğindeki determinan grupları (epitop) içeren moleküllerdir. Mikrobik kaynaklı antijenler, protein, polisakkarid, glikolipid veya nükleoprotein yapısında olabilirler. İmmünolojik testlerde kullanılan antijen kaynakları çok çeşitlidir. Bunların arasında toksin gibi kültür ve otolizatlardan, kimyasal ekstraksiyon ile elde edilen çözünebilir ürünler; yada mikroorganizmanın yapısal komponentleri (kapsül, hücre duvar polisakkaridi, "teichoic asit") yer alır (3).

### Poliklonal antikorlar

Antijenik olarak karmaşık yapıda olan mikroorganizmalar heterojen antikor oluşumuna neden olurlar. Bir mikroorganizma birçok epitop içerebilir ve her bir epitop farklı bir antikor sentezine yol açabilir. Bağışıklık yanıtın multiklonal olması, infeksiyon hastalığını önlemede başlıca faktörlerden biridir. Ancak böyle bir yanıt antikorların reaktif olarak kullanılmasındaki yararlığı sınırlamaktadır ve istenmeyen antikorların yüksek oranda bulunmaları özgül olmayan bağlanma sayısını artırır. Bu problemlerin büyük bir kısmı monoklonal antikorların geliştirilmesiyle çözülmüştür (3).

### Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikorlar bağışık tanıda yüksek derecede özgüllük ve hızlilik sağlayan antikorlardır. Bu teknik ilk kez 1975'de Kohler ve Milstein tarafından tarif edilmiştir ve kısa süre içinde bu antikorlar klinik laboratuvar uygulamalarında önemli bir yere sahip olmuşlardır.

İstenen antijen ile bağışıklanan farenin dalak hücreleri ile myeloma hücrelerinin kültür ortamında kaynaştırılması sonucu oluşan melez hücreler (hibridoma) myeloma hücre-

lerinin ölümsüzlüğünü ve lenfositlerin sürekli antikor üretme özelliğini kazandırır. Böylece istenen özgüllükte homojen antikor salgılayan hücre dizileri elde edilir. Monoklonal antikorlar kimyasal, fiziksel ve immunolojik açıdan tamamen homojen antikorlardır (3).

### Monoklonal antikorların bakteriyolojik tanıda kullanım alanları:

1. Kültürde zor üreyen bakteriler
2. Toksin üreten bakteriler
3. Tür düzeyinde hızlı tanı
4. Karışık ortamlarda hızlı tanı
5. Çözünebilen antijenlerin direkt tanısı, şeklinde sınıflandırılabilir.

### 1. Kültürde zor üreyen bakteriler

Kültürde zor üreyen bakteriler, Chlamydomphila trachomatis, Treponema pallidum, Legionella, Bordetella pertussis, Helicobacter, Brucella, Ureaplasma ve Francisella türleri sıralanabilir (7).

Chlamydomphila trachomatis: Bir çok çalışmada kültür ve monoklonal antikorları kullanan direkt immunfluoresans yöntemi (DFA) karşılaştırılmıştır; ancak, DFA testinin özgüllüğü elementer cisimciklerin sayısına ve sonuçları okuyan kişinin tecrübesine bağlı olduğu bulunmuştur. Monoklonal ve poliklonal antikorlar ELISA yönteminde de kullanılmaktadır, ancak moleküler yöntemler gitgide önem kazanmaya başlamışlardır. C.trachomatis'in tanısında kullanılan hızlı testlerin arasında, QuickStripe Chlamydia Ag (Savyon Diagnostics) kiti, örnek olarak, kadın servikal ve erkek üretral sürüntü veya erkek idrar örneği kullanır. Chlamydia Ag'ne karşı spesifik antikorlar bir membran üzerinde kaplıdır; antijen ekstraksiyonu aşamasından sonra, spesifik Ag-Ac reaksiyonu, oluşan renkli bir bant ile görüntülenir. Test kalitatif sonuç verir; duyarlılığı % 64.7-98.9, özgüllüğü ise % 86.4-100 arasında saptanmıştır (14).

Legionella'nın immunfluoresans ile direkt tanısı, az duyarlı olmasına rağmen, rutin tanıda kullanılan bir yöntemdir. Tanıda önemli bir gelişme, Legionella idrar antijeninin bulunması olmuştur. İdrarda Legionella antijenlerini tanım-

\* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

layan çalışmalar Kohler ve ark. tarafından Indiana Üniversitesinde başlatılmıştır. Ticari olarak piyasada bulunan kitlerin duyarlılığı %80-90, özgüllükleri ise %100'e yakındır. İmmunkromatografik hızlı test yöntemine dayanan Binax NOW, Legionella Urinary Antigen Test ve Legionella urinary antigen ELISA (Binax) kitleri piyasada mevcuttur. Bu test özellikle balgam çıkaramayan hastalar için faydalıdır. Testin limiti, tek bir serotipe sınırlı olması ve antijeninin uzun süre idrardan atılmasıdır. Lejionelloz şüphesi kuvvetli olduğu hastalardan elde edilen negatif sonuçlar, kültür ile desteklenmelidir. Özellikle ateşli immunsüprese hastalarda, antijenin 60 günden fazla atılabildiği bildirilmektedir. Testin pozitif sonucu hastanın anamneziyle paralel olarak değerlendirilmelidir. Yapılan ELISA ve NOW kitlerin duyarlılık çalışmalarında, ağır vakalarda %88-100, orta vakalarda %40-53 olarak saptanmıştır (10) Koloniden direkt tanı için geliştirilen kitlerin arasında Prolex L. pneumophila serogroup 1 latex agglutination kiti (BioRad) örnek olarak verilebilir.

### Bordetella pertussis

- Tanıda kültür yönteminin %50 oranında bir duyarlılığa sahiptir.
- Bakterinin bir lipo-oligosaccharidine karşı geliştirilen monoklonal antikorları kullanan DFA yöntemi, düşük bir özgüllüğe sahiptir;
- PCR yöntemi ise, kültür ve DFA'ya göre daha hızlı ve daha duyarlıdır (8).

### Helicobacter pylori

Hastalığın tanısında invaziv (endoskopi ve biyopsi) ve noninvaziv yöntemler (üre solunum testi, seroloji, dışkı Ag) kullanılmaktadır.

Dışkıda H.pylori'nin antijeni bir enzim immünassay (ELISA) kiti ile tespit edilebilmektedir. Örneğin, Premier Platinum HpSA (Meridian Bioscience, Cincinnati, OH) kitin duyarlılığı %89, özgüllüğü %94-95 arasındadır. Tedavi sonrası negatifleştiği için hastalığın takibi için de kullanılabilir (9) H. pylori'nin tanısı için geliştirilen hızlı testler arasında: ImmunoCard STAT! HpSA kiti, monoklonal antikor kullanan bir immunkromatografik kitidir ve bakterinin antijenini kalitatif olarak saptar; Simple H.pyl (Linear Chemicals, Barcelona, İspanya) kiti ise, Büyükbaba-Boral ve ark. (5)'ların çalışmasında Premier Platinum HpSA ELISA ile karşılaştırılmıştır. İmmunokart testinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %28 olarak bulunmuştur. Özellikle 1.5 dakika sonra pozitiflik veren örneklerde yalancı pozitifler sık bulunmuştur.

## 2. Toksin üreten bakteriler

Monoklonal antikorlar toksin üreten bakterilerin tanısında da kullanılmaktadır. Clostridium difficile, Escherichia coli ve Bacteroides fragilis, bu bakterilerin arasında örnek verilebilir (7).

### Clostridium difficile

Bu bakteri psödomembranöz kolitten sorumlu olan iki toksin salgılamaktadır. Bugün bir çok immünenzimatik test piyasada bulunmakta ve toksin A'ya karşı monoklonal antikor içeren kitlerin duyarlılıkları %65-85 arasında değişmektedir. Her iki toksine karşı monoklonal ve poliklonal antikor içeren testler daha iyi sonuçlar vermektedir. Aygün ve ark. (1)'in yatan ve antibiyotik ve/veya sitotoksik ilaç kullanan hastalarda %3.2 ; yatmayan hastalarda ise, %4.3 oranında, ELISA ile Toksin A ve B'ye karşı pozitiflik saptamışlardır (2).

Kültür duyarlıdır, ancak kolonizasyonu da tespit ettiği için spesifik değildir; yöntem geç sonuç vermesine rağmen, epidemiyolojik çalışmalarda önemlidir. Lateks aglutinasyon yöntemi, glutamat dehidrojenazı tespit etmektedir; toksin oluşturmayan C.difficile veya C.botulinum ile yalancı pozitiflikler saptanabilmektedir ve duyarlılığı %58-92, özgüllüğü ise %80-96 arasında bildirilmiştir.

ELISA yöntemi, toksin A; toksin A ve B; Toksin A + glutamat dehidrojenazı tespit etmektedir. Yöntemin duyarlılığı %70-82, özgüllüğü ise daha yüksek bildirilmiştir %75-100. Her iki toksini saptayan kitler daha yüksek duyarlılığa sahiptir (4). Escherichia coli'nin bazı kökenleri ishal nedeni oldukları bilinmektedir. 6 farklı patojenik mekanizma tarif edilmiştir:

- Enterotoksijenik (ETEC): LT ve ST toksinleri
- Enteropatojenik (EPEC)
- Enteroinvazif (EIEC)
- Enterohemorajik (EHEC) veya (VTEC): Shiga-like veya verotoksin
- Enteroagregatif (EAEC)
- Diffüz aderent (DAEC)

EHEC dışında, dışkıda E.coli kökenlerin rutin tanısı yapılmaz; EHEC için ticari kitler bulunuyor, diğerleri referans laboratuvarlarında tanımlanabilirler.

Zarakolu ve ark. (16)'ın çalışmasında, 2 yıllık bir sürede, 1200 ishalleri çocuğun dışkıları incelenmiştir. C.jejuni %6, Shigella %4.5, Salmonella %2.5, EHEC 0157:H7 %0.4 (5 köken) ve Aeromonas caviae/hydrophila %0.33 oranında etken olarak saptanmıştır. Dışkıda direkt verotoksin veya E.coli 0157:H7 serotipinin tanısı PCR ile, yada sorbitol MacConkey agara ekim yapıldıktan sonra, sorbitol negatif kolonilerden E.coli 0157:H7'e karşı spesifik antikorlar ile lateks aglutinasyon testi yapılabilir. E.coli 0157 latex kitleri arasında, E.coli 0157 Latex Test Kit (Oxoid Incorporated); E.coli 0157 Latex Test Reagent (Prolab – Diagnostics) örnek olarak verilebilir.

## 3. Tür düzeyinde hızlı tanı

Tür düzeyinde hızlı tanı, Staphylococcus aureus, Shigella, Neisseria gonorrhoeae'nin tanısında kullanılabilir (7). Staphylococcus aureus'un tür düzeyinde idantifikasyonu, ilk başta hücre duvarındaki çeşitli reseptörlerin tanımlan-

masıyla yapılmaya başlanmıştı. Daha sonra bu yöntemler ile bazı metisiline dirençli kökenlerin iyi tanımlanmadığı fark edildi. Son yıllarda glukozaminidaz veya 5. ve 8. kapsüller antijenleri gibi bir çok yüzey antijenleri araştırılmıştır. Bu yapılara karşı üretilen monoklonal antikorlar, metisiline dirençli stafilokokların tanımını daha iyi yapmaktadır.

Yöntem, koagülaz testinin bir alternatifi olarak kullanılabilir. Latekse bağlı olan fibrinojen, kümeleşme faktörüne; immunglobulin G ise *S.aureus*'ün yüzeyindeki Protein A'bağlanıyor. Bu testlerin yeni generasyonları *S.aureus*'ün 5. ve 8.'inci kapsül tiplerine karşı antikor içermektedir ve MRSA kökenlerini daha iyi tespit etmektedir.

#### Ticari olarak bulunan kitler arasında:

- StaphAurex (Murex, Norcross, GA)
- Slidex Staph (bioMerieux, Hazelwood, MO)
- Staphylase (Oxoid LTD., Basingstoke, England)
- Staphytest (Oxoid Unipath, Dardilly, France), kitleri örnek verilebilir.

Pasif hemaglutinasyon yönteminde, *S aureus*'ün kümeleşme faktörünü tespit eden fibrinojen ile duyarılaştırılmış koyun eritrositlerini bulunmaktadır. 3 ticari kit üretilmektedir:

- Staphyloslide (BD Biosciences)
- Hemastaph (Remel Laboratories)
- Staphyslide (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France).

Bazı kullanıcıların bu testleri tercih etmelerinin nedeni, kitin içinde negatif kontrol olarak duyarılaştırmamış bir eritrosit süspansiyonunun bulunmasıdır.

Lateks veya pasif hemaglutinasyon testlerin duyarlılığı, tüp koagülaz testi ile karşılaştırıldıkları zaman %94-100, özgüllükleri ise %93-100 arasındadır.

Gram yaymasında kok görülen, kan kültürü şişelerinde bu kitlerin duyarlılığı %6-62 arasında bulunmuştur.

Özellikle 5. ve 8. kapsül serotipleri olan metisiline dirençli stafilokokların, bu kitler ile yalancı negatifler verebileceklerini vurgulanmaktadır (12). Bu sebepten dolayı, 1993'te yapılmış bir çalışmada, 5. ve 8. serotiplerine karşı monoklonal antikor içeren Pastorex Staph-Plus (Sanofi Diagnostics) kiti üç farklı latex kiti ile karşılaştırılmıştı: Staphyslide (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France); StaphAurex (Murex) ve Pastorex-Staph (Fransa). Tür düzeyindeki idantifikasyonda duyarlılık sırası: %98.6/ 91.8; 91.4; 84.5; MRSA'ların idantifikasyonunda duyarlılık sırası ise: %95.1 / 73.8; 72.1; 49.2 bulunmuştu. MRSA'ların 5. ve 8. serotipleri klinik izolatların arasında yaygın olmasından dolayı, özellikle MRSA kökenlerinin idantifikasyonunda belirgin bir fark elde edilmiştir (12). Bir başka test, Oxoid PBP2' test, MRSA'ların PBP 2' veya PBP2a'yı saptamaktadır.

#### Shigella

Aglütinasyon deneyi Shigella'nın tanısında da kullanılmaktadır : 4 grup ve 43 serotip tarif edilmiştir.

Aglütinasyon deneyi, Shigella serogrup A, B, C ve D'yi ayırmaktadır. Vision™ Shigella Slide Agglutination Antisera kiti, polivalent Shigella antiserumu (Pro-Lab Diagnostics) içermektedir.

#### Neisseria gonorrhoeae

Gonore tanısı için Phadebact Monoclonal GC Test (Boule Diagnostics) ve GonoGen I test (New Horizons Diagnostics) testleri, üretilen kitlerin arasındadır. Phadebact Monoclonal GC Test, Por (Protein I) proteinine karşı, GonoGen I testi ise, Por (dış membran proteini) proteinine karşı monoklonal antikorlar içerir (11).

#### 4. Karışık ortamlarda hızlı tanı

Karışık ortamlarda hızlı tanı, Salmonella, Campylobacter ve Listeria tanısında kullanılabilir.

#### Salmonella

Salmonella'ların tanısı Kauffmann-White şeması ve O, H ve Vi antijenlerin varlığına göre yapılır. Salmonella polivalent A, B, C1,C2,D,E, F, G, H, Vi; Polivalent A-E veya A-E + Vi serumları ticari olarak bulunmakta. Örneğin, Salmonella Latex Test (Oxoid), somatik O ve flajela H polivalent antikorları içermektedir.

#### Campylobacter

Campylobacter tanısı için Campylobacter EIA (ProSpecT) testi, direkt veya zengileştirilmiş dışkı örneklerinden çalışılır. Kit, Campylobacter'in iki yüzey antijenine karşı tavşan poliklonal antikorlar içerir. Singlepath Campylobacter (Merck) testi, zenginleştirilmiş sıvı besiyerinden hızlı tanı sağlar.

#### 5. Çözünbilen antijenlerin direkt tanısı

Meningokok, grup B streptokoklar, Streptococcus pneumoniae ve Streptococcus pyogenes'in direkt tanısında kullanılır (7).

#### Neisseria meningitidis

Meningitinin tanısında BOS, Gram, kültür, meningokok kapsül antijenleri, lateks aglutinasyon veya koaglutinasyon ile incelenir. A, B, C, Y ve W135 serogruplara karşı antikor kaplı lateks kitleri ticari olarak bulunur; Ticari kitler arasında: Murex Diagnostics, Boule Diagnostics, kitleri örnek olarak verilebilir. Bu testler ile elde edilen negatif sonuçlar menenjit tanısını dışlamaz.

#### Grup B streptokoklar

Grup B streptokokların hücre duvarında bulunan ve çözünbilen antijenlere karşı da monoklonal antikorlar üretilmiştir. Sistemik grup B infeksiyonların tanısında kültürün rolü çok önemlidir. Grup B streptokok kapsül antijeninin direkt tanısı, BOS, serum ve idrarda yapılabilir. Lateks aglutinasyon ve koaglutinasyon testleri, özellikle yeni-

doğanın menenjit tanısında yaygın olarak kullanılmıştır. Ticari bulunan lateks testlerin arasında: Directogen Meningitis Combo Test kit (BD Biosciences Microbiology Products, Sparks, MD); Wellcogen Bacterial Antigen kit (Murex Diagnostic, Dartford, UK); koagülünasyon test ise, Phadebact CSF test (Boule Diagnostics, Huddinge, Sweden) örnek olarak verilebilir.

Lateks aglutinasyon temeline dayanan kitlerin duyarlılığı ve özgüllüğü %80-100 arasında değişmektedir. Bu testlerin, özellikle Gram boyası ile sonuç alınamamış, ve/veya 48 saat sonrası kültürleri negatif olan menenjit vakalarında daha yararlı olduğu düşünülen araştırmacılar vardır. Grup B streptokokların BOS'ta direkt tanısı için önerilen optimal yöntem, santrifuj edilmiş BOS'un sedimentini Gram ile incelenmesidir. Rektovajinal sürüntü örneklerin taranmasında lateks veya ELISA yöntemine dayanan testler kullanılamazlar. Rektovajinal örneklerde Grup B streptokokların direkt tanı yöntemleri, CDC'nin önerdiği broth'ta zenginleştirme yöntemine göre daha az duyarlıdır (13).

### Streptococcus pneumoniae

Pnömonokların kapsül antijenleri zayıf immunojeniteye sahiptir. Bu sebeplerden dolayı, C polisakkaridi yada pspA proteinine karşı monoklonal antikorlar üretilmiştir.

Pnömoni tanısı şüpheli hastalarda, kültüre ek olarak, S.pneumoniae'nin idrar antijeni aranabilir. Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test (Binax, Portland, ME), hızlı bir immunokromatografi yöntemine dayanır. Bu yöntem ile idrar örneğinde bakterinin çözünebilir kapsül antijenleri saptanmaktadır.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada bakteriyemisi olan pnömokok pnömonili hastalarda, testin / kitin duyarlılığı %82, özgüllüğü ise %97 bulunmuştur. Bir başka çalışmada, kültürü pozitif olan pnömokok pnömonili hastalarda, testin duyarlılığı %70.4, özgüllüğü ise %89.7 olarak saptanmıştır.

Kültürü pozitif menenjitli hastalarda, BOS'ta kitin duyarlılığı %95.4, idrar örneklerinde ise, %57.1 olarak bulunmuştur. Bu testin bir dezavantajı, S.pneumoniae'nin nazofaringeal taşıyıcılarında da pozitif sonuç verebilmesidir. Ganbida çocukların %87'si bu bakteri ile kolonizedir. Bu toplumda yapılmış çalışmada, vakaların %55'i Binax NOW ile pozitif bulunmuştur. Ekuador'da yapılmış bir başka çalışmada nazofaringeal taşıyıcı çocukların %21.7 oranında pozitif; taşıyıcı olmayanlarında da %4.2'inde yalancı pozitiflik bulunmuştur. Sonuç olarak, Binax NOW idrar antijeni, taşıyıcılığı az olan toplumlarda, pnömokok pnömonisi ve bakteriyemisi olan hastaların tanısında faydalıdır.

### Streptococcus pyogenes

Streptococcus pyogenes'in boğaz salgısında direkt tanısı, 1980'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Eküvyonda

bulunan streptokok grup antijeni, bir enzim ile ekstraksiyon aşamasından sonra antijenin görüntülenmesi yapılıyor. İlk üretilen kitlerde, latex aglutinasyon veya ELISA yöntemleri kullanılıyordu. Latex aglutinasyon yöntemine dayanan kitlerin yüksek özgüllüğe (%97 üzerinde) sahip olmasına rağmen, duyarlılıkları farklı (%62-96) olabilmektedir.

Optik immunassay yöntemine dayanan "Strept A OIA" (Biostar, Boulder CO) kitinde, A grubu antijeni ile anti-grup A antikorların bağlanması bir membran üzerinde gerçekleşir. Grup A antijenin bulunması mor bir noktanın oluşmasıyla belirleniyor. Strep OIA'nın duyarlılığı %81-%98.9, özgüllüğü ise %95-100 arasındadır.

Lipozom immunassay yönteminde anti-grup A antikorlar bir lipozom ile işaretlidir. Lipozomun içinde rodamin sulfat boyası bulunmaktadır. Antikor-antijen reaksiyonu sonrasında lipozom parçalanıp rodamin boyasını serbest bırakmaktadır. Örneğin, Q Test Strep kitin (BD Diagnostic Systems) duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %83 bulunmuştur. Grup A streptokokların direkt tanısı için FDA onaylı bir çok immunassay temeline dayanan kitler geliştirilmiştir:

- BD Link 2 Strep A (BD Diagnostic Systems)
- Quick Vue Dipstick Strep A test (Quidel, San Diego, CA)
- ImmunoCard STAT Strep A test (Meridian Bioscience, Cincinnati, OH).

Rutin tanıda iki eküvyon alınması, biri ile kültür, diğeri ile hızlı testin çalışılması önerilmektedir. Hızlı test ile negatif çıkan tüm sonuçların, kültür ile doğrulanması önerilmektedir (13).

Ege Üniversitesinde yapılmış bir çalışmada Rapid Strep A testi ile boğaz kültürleri paralel olarak 31 hastada çalışılmıştır. Vakaların %87'sinde (27 hasta) gerçek pozitiflik saptanırken, %13'ünde (4 hasta) ise, yalancı pozitiflik izlenmiştir (15).

Başkent Üniversitesinde yapılmış bir çalışmada, 92 tonsillofarenjitli hastaya hızlı antijen saptama testi Strep A Optical Immune assay kiti (BioStar) ile çalışılmış ve boğaz kültürü sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Hastaların 81'inde (%88) boğaz kültüründe üreme saptanmazken, 11 hastada (%12) grup A streptokok ürediği gözlenmiştir. Hızlı antijen saptama testin özgüllüğü % 97.5, duyarlılığı ise %100 olarak saptanmıştır (6).

Sonuç olarak, bir çok bakteri türüne karşı çok çeşitli klon geliştirilmesi, monoklonal antikorların ne derecede ilgi gördüklerinin bir göstergesidir. Monoklonal antikorlar, tanı imkanlarının gelişmesine katkıda bulunmalarının yanı sıra, aşıların gelişmesinde ve fizyopatolojinin gelişmesinde de önemli rol oynamışlardır. Son yıllarda genetik yöntemlerin gelişmesiyle paralel olarak monoklonal antikorların kullanımını da ilgi odağı olmaya devam etmeyi başarmışlardır.

## KAYNAKLAR

- 1- Aygün G, Aslan M, Yaşar H, Atlas K: Hastanede yataarken ishal olgularında Clostridium difficile A+B araştırılması, ANKEM 2002; 16(1): 82-4.
- 2- Aygün G, Aslan M, Yaşar H, Atlas K: Antibiyotikle ilişkili ishal olgularında Clostridium difficile toksin A+B araştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 39-41.
- 3- Babacan F: İnfeksiyon hastalıklarının immünoserolojisi, "Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2.baskı" kitabında s.112-131, Nobel Kitabevleri, İstanbul (2002).
- 4- Büyükbaba Boral Ö: Clostridium difficile infeksiyonu ön tanılı hastaların dışkı örneklerinde toksin A ve B'nin belirleme sıklığı, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32(3-4); 220-224.
- 5- Büyükbaba-Boral Ö, Gönüllü N, Anç-Küçük M: Dışkı örneklerinde Helicobacter pylori antijeninin saptanmasında ELISA ve immünokart testinin karşılaştırılması, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 13-15.
- 6- Cabbarpur C, Büyüklü F, Cakmak Ö, Haşimoğlu R, Ergin F, Özhan ZR, Özlüoğlu LN: Akut tonsillofarenjitte Rapid Strep A testi kullanımı, KBB-Forum 2004;3:10-12.
- 7- Montclos H, Drouet E: Identification antigénique et anticorps monoclonaux, "Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds): Précis de bactériologie clinique" kitabında s193-200, Éditions ESKA, Paris (2000).
- 8- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA: Medical Microbiology, 5.baskı, s.377-382, Elsevier Mosby, Philadelphia (2005).
- 9- Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. baskı, s.408, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
- 10- Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. baskı, s.557, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
- 11- Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. baskı, s.596, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
- 12- Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. baskı, s.646-647, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
- 13- Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. baskı, s.674-745, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
- 14- Winn W, Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds): Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. baskı" kitabında s.1405, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).
- 15- Uygur M, Kirazlı T, Bilgen C: Akut tonsillofarenjit hastalarında Rapid Strept A testinin güvenilirliği, Türk Otolarengoloji Arşivi 2002; 40 (1): 36-40.
- 16- Zarakolu P, Akbaş E, Levent B, Gözalan A: İshalli çocuk hastalardan izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı, FLORA 1999;4(3):190-194.