

Toplum kökenli enfeksiyonların kontrolünde hızlı tanı ve tarama testleri

Doç. Dr. Pınar Zarakolu Köşker
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Hızlı tanı

- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda hızlı tanı
 - Sifiliz, gonore, klamidya enfeksiyonları
 - Trichomonas vaginalis, bakteriyel vaginozis
 - HIV/AIDS
- Solunum yolu enfeksiyonlarında hızlı tanı
 - GABHS
 - Pnömonokok
 - Legionella

Enfeksiyon kontrolü

- Enfeksiyon kontrol programlarının temel unsurlarından biri tanı testlerinin kullanılmasıdır
- Amaç;
 - Sürveyans
 - Klinik tanının kesinleştirilmesi
 - Tarama
- Test sonuçları;
 - En sürede verilmeli, kaliteli, kanıta dayalı ve maliyet etkin olmalı

Hızlı tanı-Hızlı testler

- Gelişmekte olan ülkelerde
 - Özellikle kaynakların yetersiz olduğu koşullarda
- Kısa sürede (30 dak.) sonuç vermek amacıyla kullanılan
- Klinik örneğin tercihen ön işleme gerek olmaksızın kullanıldığı

Hızlı testler

- Kolay uygulanan
- Personel eğitimi ve laboratuvar malzemesi gereksinimleri az olan
- Saklanma koşulları zor olmayan
- Sonuçları kolay yorumlanan
- Antijen-antikor reaksiyonuna dayanan testlerdir

Hızlı testler

- Hastanede yatan ya da poliklinikten başvuran hastada ama özellikle de
- Acil
- Doğumhane
- Endoskopi veya girişimsel cerrahi birimlerinde
- Otopsi odalarında
- Temas sonrası profilaksi amacıyla HIV tanısında kullanılabilen testlerdir

Sifiliz

Karanlık saha mikroskopisi

- Primer, sekonder ve erken konjenital sifiliz evrelerinde
- Şankr, kondiloma lata, mukoz lezyon, lenf nodundan alınan eksuda
- Hızlı ve kesin sonuç verir

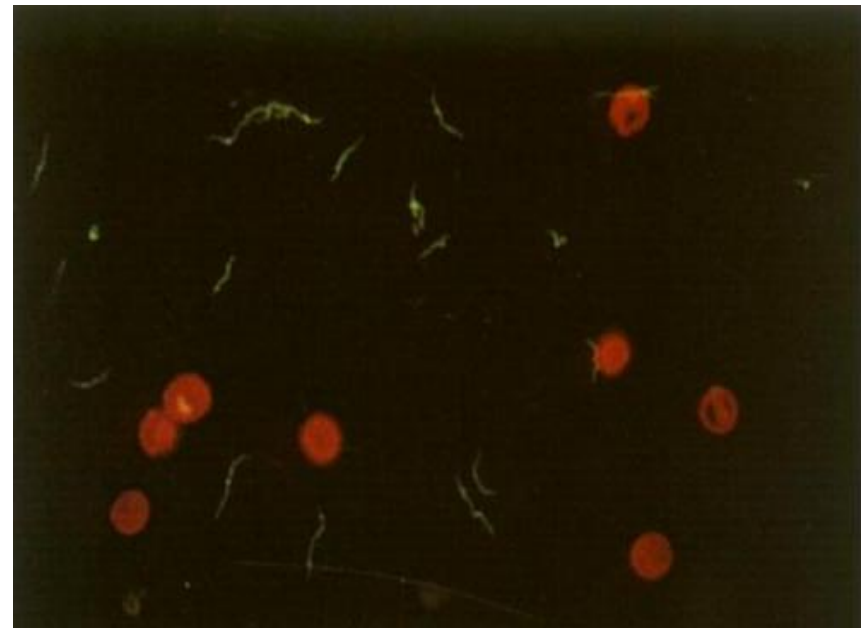
Direkt floresan antikor testi

- Patojen olan ve olmayan treponemaların ayırımını sağlar

Sifiliz



Mikroskopi



Sifiliz

Non-treponemal testler

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)
- RPR (Rapid Plasma Reagin)
- USR (Unheated Serum Reagin)
- ART (Automated Reagin Test)
- RST (Reagin Screen Test)

Sifiliz

VDRL/ RPR

- Hızlı ve kolay uygulanan
- Duyarlı, ucuz
- Tarama testi niteliğinde
- Kantitatif (1:8, 1:16) test
- Hastalığın aktivitesi ve
- Tedaviye yanıtın belirlenmesinde

Sifiliz

Non-treponemal testlerin yalancı pozitifliđi;

- Sıtma
- Lepra
- Tüberküloz
- Otoimmün hastalıklar
- Kronik doku hasarlanması durumları
- Gebelik
- IV ilaç kullanımı
- Yaşlılık

Sifiliz

Non-treponemal testlerin yalancı (-)'liđi

- Enfeksiyonun erken döneminde
- HIV enfeksiyonu ile birliktelik durumunda
- Dilüe edilmemiş serum örneği yüksek titrelerde antikor içerdiği durumda, blokan antikor varlığında (Prozon fenomeni)

Sifiliz

Treponemal testler

- FTA-Abs (İndirekt immunofloresan testi)
- MHA-TP, TPHA (Hemaglutination testleri)
- EIA
 - Spesifik
 - Konfirmasyon testleri
 - Sonuç reaktif/non-reaktif
 - Hayat boyu reaktif

Sifiliz; serolojik testler

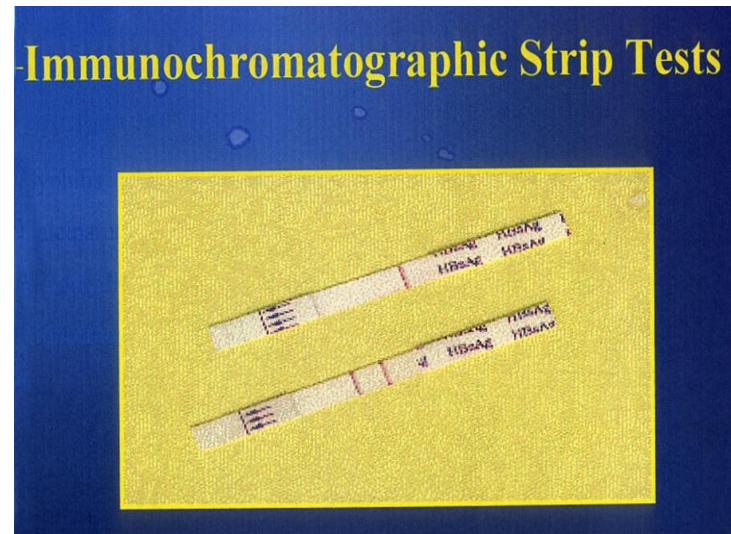
- Non-treponemal test ve treponemal test (VDRL/RPR ve TPHA) kombinasyonu tarama için uygundur
- Yalnızca non-treponemal test ile tarama yalancı (-) sonuç verebilir
 - CYBE riski olan seronegatif kişinin takibi gereklidir

Serolojik testler; farklı uygulamalar

- TPHA sifilizin erken primer dönemi dışında her evrede tarama testi olarak kullanılabilir
- TPHA/EIA kombinasyonu birçok Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır
- Kantitatif non-treponemal test ve EIA Ig M; hastalığın evresini ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilir

Sifiliz; hızlı test

- 157 hastadan 353 serum örneği toplanmış, RPR ve FTA-Abs sonuçları ile kıyaslanmış
 - RPR'ye göre daha duyarlı ve özgül bulunmuş
 - Tedavi edilen, RPR (-), FTA-ABS (+) kişilerde pozitif sonuç elde edilmiş
 - Biyolojik olarak yalancı (+) olan 22 kişide negatif sonuç vermiş



Zarakolu et al, J Clin Microbiol, 2002

Sifiliz; hızlı testler

- Prevalansın düşük olduğu bölgelerde;
 - Hızlı testler tarama amaçlı kullanılabilir
 - Ancak hastalığın aktivitesini belirlemek için non-treponemal testlerin kullanımına ihtiyaç vardır

Sifiliz

Testler	Duyarlılık	Özgüllük	Kullanım kolaylığı/Maliyet
RPR	%86-100	%93-98	Kolay/ 0.5 USD
VDRL	%78-100	%98-100	Kolay/ 0.5 USD
Hızlı test	%84-98	%94-98	Kolay/ 0.19-3 USD
EIA	%82-100	%97-100	Orta/ 3 USD
TPHA	%85-100	%98-100	Kompleks/ 3 USD
FTA- Abs	%70-100	%94-100	Kompleks/ 3 USD

Sifiliz; sık kullanılan yöntemler

Yöntem	n
VDRL-RPR	29-31/50
TPHA	35/50
FTA-ABS	4/50
EIA	5/50
Hızlı test	5/50
Karanlık saha mikroskopisi	5/50
Diğer (DFA, PCR, WB)	-

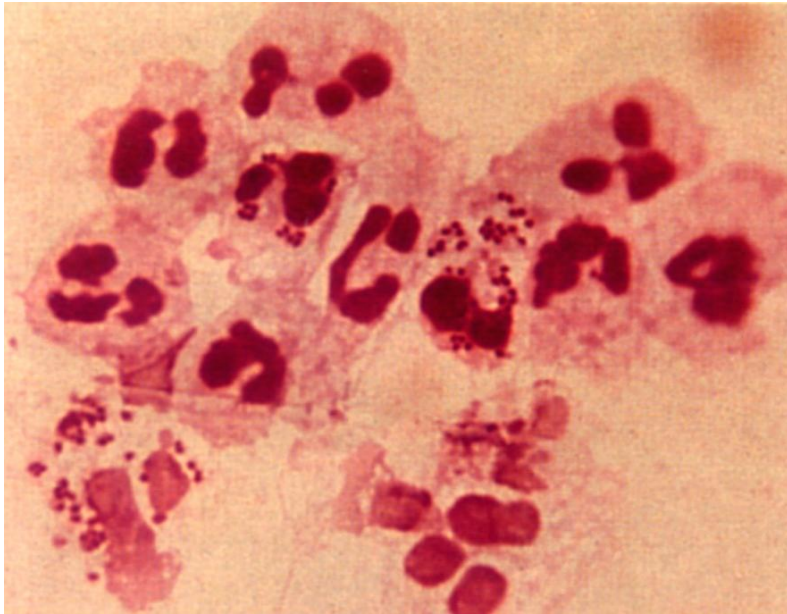
TMC iletişim ağı ile üyelere anket formu gönderildi.
Farklı 50 laboratuvardan (28'i devlet, 15'i üniversite, 7'si özel) yanıt alındı

Gonokok enfeksiyonu

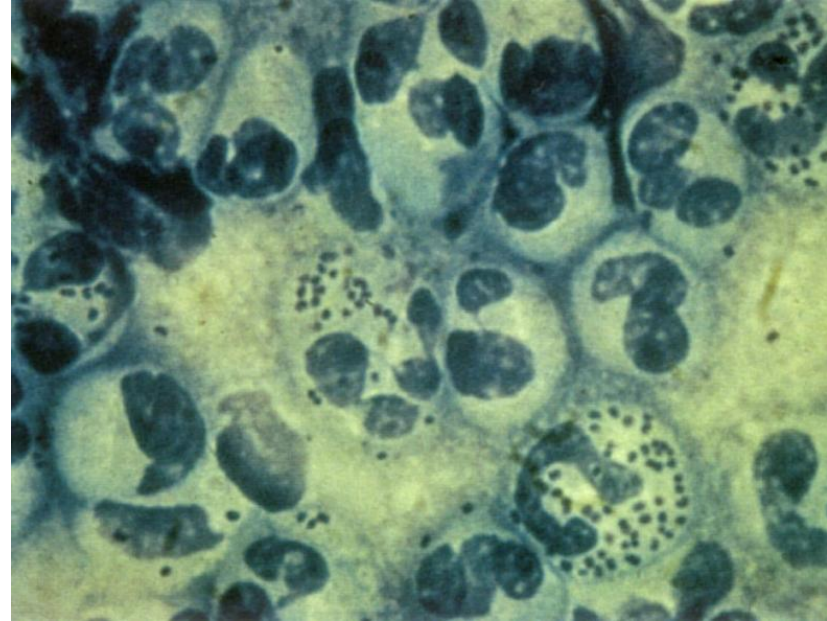
Gram boyalı preparat

- Akut semptomatik üretritlerin %60-90'ında 1000X'de her sahada ≥ 5 PMN saptanır
- GU olan semptomatik erkeklerde intrasellüler gram negatif diplokok %95 oranında gözlenir
 - Üretral örneklerde duyarlılık ve özgüllük %95
 - Servikal örneklerde duyarlılık %45-65, özgüllük %90
- Ekstrasellüler diplokokların varlığı ancak %10-30 olguda doğruluk taşır, kültür gerekir

Gonokok enfeksiyonu



Mikroskopi



Gonokok enfeksiyonu; NAAT

- Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) yeterli duyarlılığa sahip
- *Neisseria* türleri (*N.subflava*, *N.cinerea*) ile çapraz reaksiyon söz konusu
- NAAT, invaziv olmayan örneklerin (idrar, hastanın kendi tarafından alınan vajinal sürüntü) kullanımına imkan vermekte
- NAAT tarama amaçlı da kullanılabilir

Gonokok enfeksiyonu; NAAT

- Dezavantajları
 - maliyeti yüksek
 - yetkin bir laboratuvar alt yapısı
 - tecrübeli teknisyen gerekliliđi
 - kontaminasyon olasılığı
- Reenfeksiyon düşünöldüğünde tedaviden sonra 3 hafta geçmelidir

Gonokok enfeksiyonu; sık kullanılan yöntemler

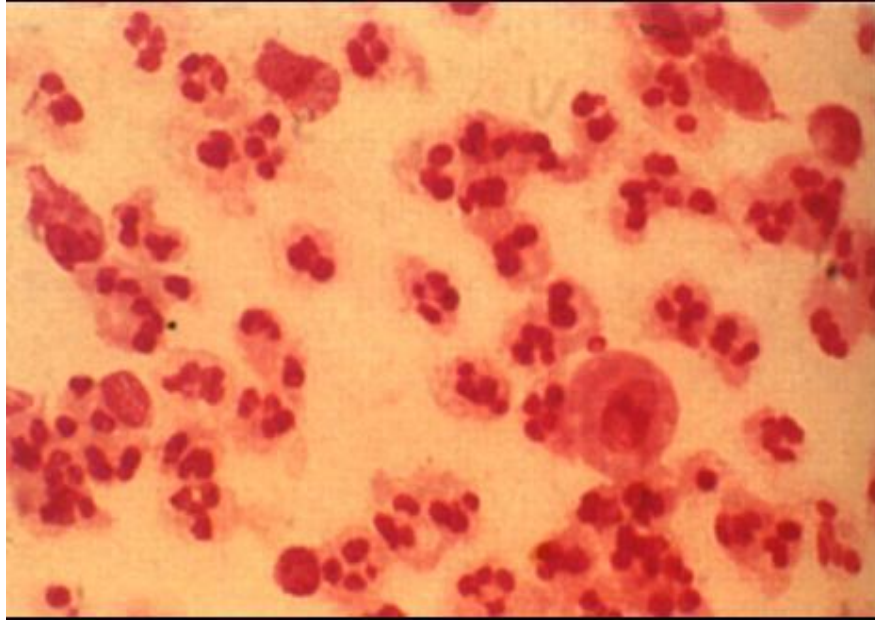
Yöntem	n
Gram boyama	46/50
Kültür (ön tanı/kesin tanı)	39/50 18/39 (%78) kesin tanı
NAAT	-
Diğer	2/50 (AF genital sistem)

TMC iletişim ağı ile üyelere anket formu gönderildi.
Farklı 50 laboratuvardan (28'i devlet, 15'i üniversite, 7'si özel) yanıt alındı

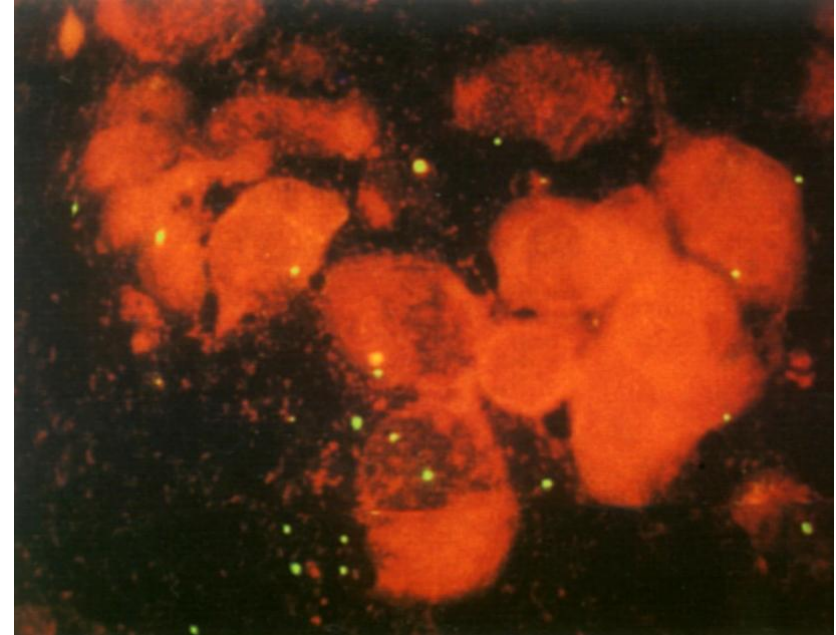
Klamidya enfeksiyonu

- Hücre kültürü; duyarlılık %80, özgüllük %100
 - Pahalı, yoğun emek ve zaman gerektirir
- EIA; kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip
 - Pahalı değil, teknik olarak kolay
- DFA
 - Duyarlılık %70-90, özgüllüğü yüksek
- DNA probe
 - Duyarlılık %65
- NAAT
 - Kültüre göre daha duyarlı ve özgül, referans method
 - Pahalı

Klamidya enfeksiyonu



Mikroskopi



Üretrit

İlk akım idrar örneği sedimenti;

- Erkek hastada üretrit bulguları yoksa Gram boyalı incelemeden daha duyarlı bir yöntemdir
- 400X büyütmede 10-15 PMN varlığı anlamlıdır
- Klamidya üretritlerinin %90'ında PMN saptanır
- *Trichomonas* üretritlerinin %68'inde parazit saptanır

Klamidya ve gonokok enfeksiyonları; Hızlı testler

Testin performans kriterleri

- Invaziv olmayan örnekler ile çalışılmalı
- Ucuz
- Kolay uygulanabilir
- Dış ortam koşullarına dayanıklı

Klamidya ve gonokok enfeksiyonları; Hızlı testler

- Immunokromatografik strip testler
 - 30 dk.'da sonuç veriyor
 - Maliyeti 5-16 USD
 - Antijen ekstraksiyonu çok aşamalı
 - Duyarlılık %50-70, özgüllükleri yüksek
 - Hastanın kliniğe geldiği gün tanısı konabiliyor

Klamidya ve gonokok enfeksiyonları; Hızlı testler

- Asemptomatik hastada enfeksiyonu tanımlamak veya
- Sendromik yaklaşımın (vajinal akıntısı olan kadında) özgüllüğünü arttırmak amacıyla
- Testler optimal özgüllük ve duyarlılığa sahip olmasa bile hastalık kontrolünde önem taşırlar
- Anında tedavi şansı sağlarlar

Klamidya ve gonokok enfeksiyonları

Testler	Duyarlılık %	Özgüllük %	Kolaylık	Sonuç zamanı	Maliyet
Kültür	60-70	99-100	+++	48 sa	++
Mikroskopi	Erk:84-95 Kad:50	>95	++	1 sa	+
NAHT	85-90	95-99	+++	4 sa	+++
NAAT	90-95	98-100	++++	4 sa	++++
EIA	50-70	95-99	++	4 sa	++
Hızlı test	-	-	+	30 dk	-

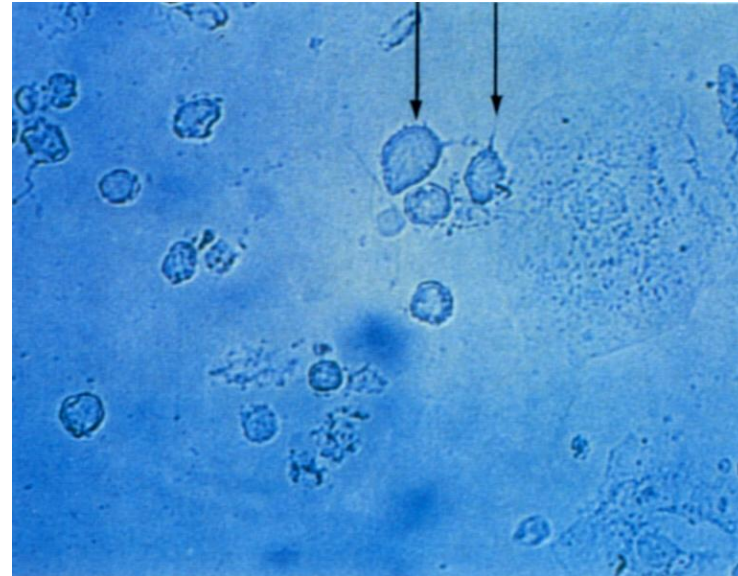
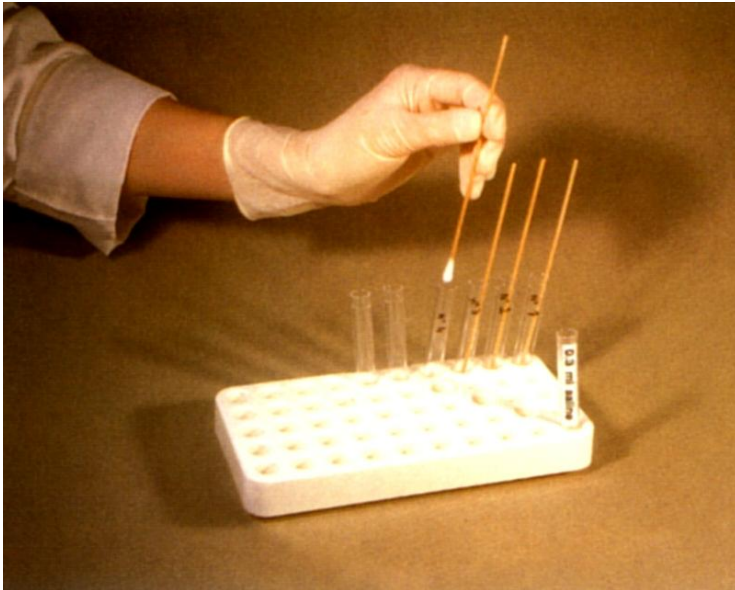
Klamidya; sık kullanılan yöntemler

Yöntem	n
Giemza	10/50
Hızlı test	13/50
NAAT	4/50
EIA	7/50
DFA	6/50
Diğer	-

TMC iletişim ağı ile üyelere anket formu gönderildi.
Farklı 50 laboratuvardan (28'i devlet, 15'i üniversite, 7'si özel) yanıt alındı

T. vaginalis enfeksiyonu

- Taze preparat deęerlendirmesinde
 - PMNL/Epitel hücresi oranı >1'dir
 - *T.vaginalis* trofozoidleri saptanır (%70)
 - Vajinal pH>4.5, koku testi pozitifdir

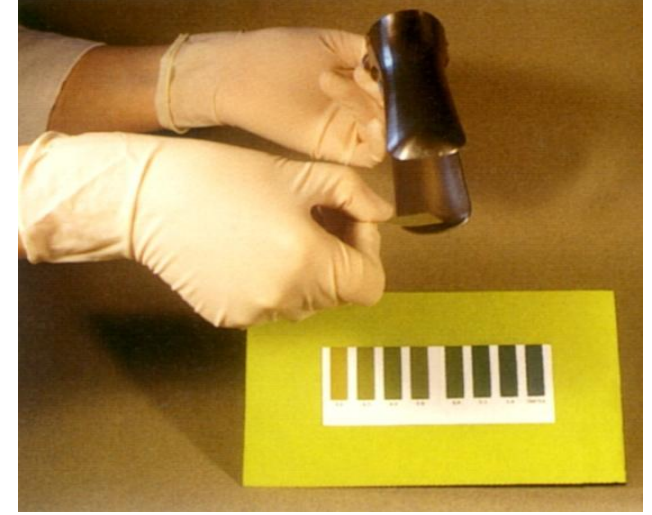


T. vaginalis enfeksiyonu

- Kültür duyarlılığı yüksek, altın standart yöntemdir
 - PZR kültürden daha duyarlıdır
- Immunokromatografik hızlı testler özellikle vajinal srntnn değerlendirildiği koşullarda taze preparattan daha duyarlı bulunmuştur
 - Erkeklerde idrar rneđi ile duyarlılık azalmaktadır

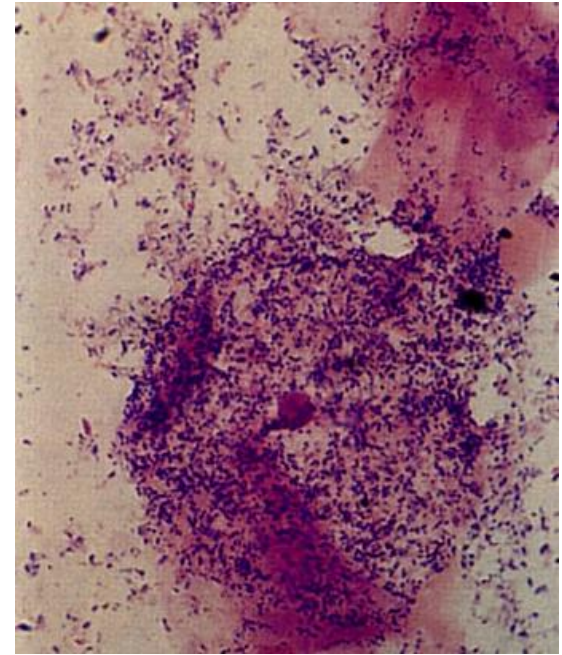
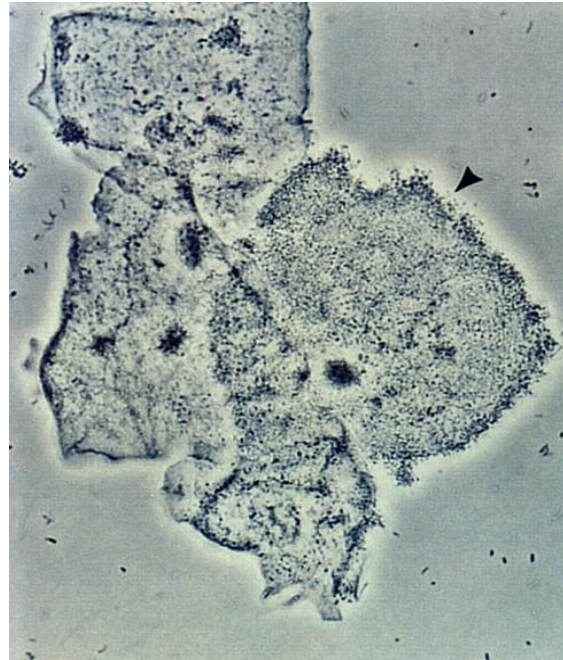
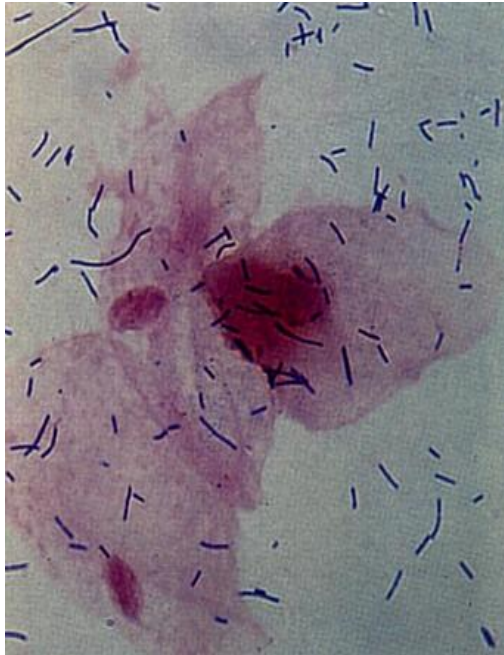
Bakteriyel vajinozis

- Vajinal pH >4.5
- Koku testi pozitifdir
- Mikroskopik bulgular
 - İpucu hücreleri (%20'den fazla)
 - Laktobasiller kaybolmuştur
 - Floraya kokobasiller hakimdir
 - PMN artışı beklenmez
- Kültürün tanıda yeri yoktur
- Hızlı testler Nugent skorlamasına göre %88 duyarlı, %95 özgül bulunmuştur



Bakteriyel vajinozis

Mikroskopi



Bakteriyel vajinozis

Morfotip	Sayı/Alan	Skor
Laktobasiller	>30	0
	5-30	1
	1-4	2
	<1	3
	0	4
<i>Mobiluncus spp.</i>	>5	2
	<1-4	1
	0	0
Gardnerella/Bacteriodes	>30	4
	5-30	3
	1-4	2
	<1	1
	0	0

Nugent skorlaması

Skor	Sonuç
0-3	Normal
4-6	Intermediate, testi tekrarla
7-10	Bakteriyel vajinozis

Vajinitler; sık kullanılan yöntemler

Yöntem	n
Taze preparat	48/50
PH	3/50
%10 KOH	8/50
Gram boyama (Nugent skorlama)	32/50 (13/32)
Kültür	4/50
Diğer (Trikróm, Giemza, AF Genital sistem)	3/50

TMC iletişim ağı ile üyelere anket formu gönderildi.
Farklı 50 laboratuvardan (28'i devlet, 15'i üniversite, 7'si özel) yanıt alındı

Bakteriyel vajinozis

- Aile planlaması polikliniğine başvuran kadınlardan alınan vajinal sürüntü örnekleri gram boyası ile boyandı
- Farklı 3 merkezden 3 araştırmacı Nugent skorlamasını kullanarak değerlendirdi
- Sonuçlar birbiriyle iyi düzeyde uyumlu bulundu

Zarakolu P et al. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004

HIV/AIDS; hızlı testler

- HIV antikorlarını saptamaya yönelik hızlı testler konvansiyonel antikor tarama testlerine yakın performans göstermekte
 - Duyarlılık %98-100, özgüllük %75-100
- Tükrük ya da parmaktan alınan kan örneği kullanılmakta
- CDC, HIV varlığını saptamaya yönelik antikor testlerinin riskli davranışı olan hedef gruplardan daha geniş gruplara genişletilmesini
- Sağlık kurumuna başvuran 13-64 yaş arası herkesin taranması gerektiğini vurgulamaktadır

HIV/AIDS; hızlı testler

- Afrika gibi laboratuvar kaynaklarının yetersiz kaldığı ülkelerde
- İlaç bağımlıları ve evsiz kişilerde
- Temas sonrası profilaksi kararı verilecek durumlarda
- HIV enfeksiyonu açısından şüpheli annenin doğumunda kullanımları uygun bulunmaktadır

HIV/AIDS; hızlı testler

- HIV enfeksiyonunun erken döneminde hızlı testlerin duyarlılığı ELISA'ya göre düşük bulunmuştur
 - Bulaş ihtimalinin yüksek olduğu riskli gruplarda hızlı testlerin yanısıra NAAT'nin kullanımı da önerilmektedir
- Hızlı testin yalancı pozitiflik ihtimali de gözönünde bulundurulmalıdır
 - Pozitiflik alternatif bir hızlı test ya da konvansiyonal yöntemle doğrulanmalıdır

GABHS; hızlı testler

- Altın standart yöntem kültürdür
- Hızlı testler rutin tanıya girecek performansa sahip
 - Duyarlılık >%85, özgüllük >%95
- Negatif sonuca rağmen klinik şüphe varlığında kültür yapılmalıdır
- Gereksiz antibiyotik kullanımını engellemekte
- Kültüre göre daha pahalı
- Kültürün yapılmaması makrolid direncinin takip edilememesine neden olmakta

S. pneumoniae; hızlı testler

- Pnömonokokun üretilmesi için 24-48 saate ihtiyaç duyulur
- Hastaların ancak %40-50'sinde balgam kültüründen etken izole edilebilmektedir
- Hızlı testin duyarlılığı %50-80, özgüllüğü %90
- Duyarlılık hastalığın ciddiyeti azaldıkça azalmaktadır

S. pneumoniae; hızlı testler

- *S. pneumoniae* beta-laktam antibiyotiklerin etki spektrumuna girdiği için hızlı testler rutin yöntemlere ancak tamamlayıcı olarak eklenebilir
- Çocuklar ve infantlarda taşıyıcılık %20 olduğu için yalancı pozitif sonuçlar sıktır

Legionella; hızlı testler

- Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir patojen olan *Legionella* kültürde üremek için 3-7 güne ihtiyaç duyar
- Kültürde üretilebilme oranı %10'un altındadır
- Hastalık hızla fatal seyredebilir
- *L. pneumophila* serotip 1 infeksiyonların %60-70'inden sorumludur

Legionella; hızlı testler

- Tedavide makrolid veya florokinolonlara cevap verir
- İdrarda *Legionella* antijeni saptanması tanıda oldukça önemli bir testtir
- Duyarlılığı %94, özgüllüğü %99-100
- Duyarlılık düşmesine rağmen diğer serotiplerin çapraz reaksiyonla saptanması mümkündür

Hızlı testler

- Özellikle immunokromatografik testler teknik olarak gelişmiş testlerdir
 - Eğitimli personel tarafından doğru şekilde uygulanır
 - Kalite kontrolünün gerekliliklerine uyulur
 - Sonuçlar yorumlanırken hastalığın ciddiyeti ve epidemiyolojik özellikleri dikkate alınırsa avantajları ön plana çıkacaktır

Hızlı tanı

- Halk sağlığı açısından hastalık kontrolünde önemlidir
 - Ulaşılması zor hasta gruplarına daha kolay ulaşımı
 - Özgül antibiyotik tedavisinin hızla başlanması ve gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesini sağlamaktadır

Hızlı tanı

- Test seçiminde duyarlılık, özgüllük gibi teste ait performans özellikleri yanı sıra hastalık epidemiyolojisi, ülkenin ekonomik koşulları da gözönünde bulundurulmalıdır
- Testlerin hasta başında veya iyi bir klinik-laboratuvar iletişimi ile gerçekleştirilip yorumlanması tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesinde önem taşımaktadır