

*20. Yıl Oturumu sunularından*

## **İNFEKSİYON HASTALIKLARINDAKİ GELİŞMELER**

**Yöneten: Kurtuluş TÖRECİ, İskender SAYEK**

- Tanı yöntemlerindeki gelişmelerin infeksiyon hastalıkları kliniğine yansımaları

**Recep ÖZTÜRK**

- Cerrahide gelişmelerin infeksiyon hastalıklarının tedavisine katkıları

**Semih BASKAN**

- İnfeksiyon hastalıklarından korunmada gelişmeler

**Mehmet CEYHAN**

## TANI YÖNTEMLERİNDEKİ GELİŞMELERİN İNFEKSİYON HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YANSIMASI

Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
ozturkrecep@superonline.com

### ÖZET

*Son 20 yılda infeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısında önemli gelişmeler olmuştur. Kültür, identifikasyon ve direnç saptama yöntemlerinde kaydedilen gelişmeler daha duyarlı ve hızlı sonuçlar alınmasına imkan vermiştir. İmmunolojik yöntemler ile saptanabilen özgül antijen ve antikorların spektrumu anlamlı şekilde genişlemiştir. Moleküler teknikler son 20 yıla damgasını vuran en önemli gelişme ayağını oluşturmuştur. Bütün tekniklerde otomatizasyon imkanı çok sayıda klinik örneğin hızlı ve doğru şekilde deneye sokulmasına imkan sağlamıştır. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde bilinmeyen yeni etkenlerin belirlenmesi, üretilmeyen etkenlerin saptanması, hızlı ve kolay tanı imkanı, kantitatif ölçüm ile daha doğru tanı ve tedavide izlem, patogenezi daha iyi anlama ve infeksiyonların epidemiyolojisi ve kontrolünde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** infeksiyon hastalıkları, klinik katkı, laboratuvar tanı yöntemlerinde gelişmeler

### SUMMARY

#### The Reflection of the Progress in Diagnostic Methods to the Clinical Aspect of the Infectious Diseases

*Enormous progress has been achieved in the laboratory diagnosis of the infectious diseases within last 20 years. Improvement in the culture, identification, and detection of the resistance made it possible to obtain more sensitive, specific and quicker results. The spectrum of specific antigen and antibodies detected by immunological methods considerably widened. The molecular methods have been the most significant development affecting the last 20 years deeply. Automated systems in almost every area made it possible to study lots of clinical samples in a quicker and reliable fashion. All the improvement in the diagnostic methods have enabled us to detect previously unknown causatives, to culture previously not yielded ones, to diagnose in a quicker and practical way, to diagnose and follow more efficiently by quantitative measurements, to understand the pathogenesis more deeply, and to practice epidemiology and control of infectious diseases more sufficiently.*

**Keywords:** clinical contribution, infectious diseases, progress in diagnostic methods

İnfeksiyon hastalıkları insanlığı en sık etkileyen hastalıklardan olup, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir. Halen tüm dünyadaki ölümlerin % 40 kadarından infeksiyonlar sorumlu olup, gelişmekte olan ülkelerde haliyle daha ciddi sorundur (9,18,24).

Ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan infeksiyon hastalıklarının tedavi, kontrol ve korunmasında tanı testleri büyük önem taşır.

İnfeksiyon hastalıkları tanısında özellikle son 20 yıl içinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Özgül tanıya yardımcı olan klinik mikrobiyolojideki gelişmeler yanında,

yardımcı tanı metotlarında da (radyolojik görüntüleme, nükleer tıp uygulamaları, histopatoloji) önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmelerin infeksiyon hastalıkları kliniğine değişik açılardan olumlu yansımaları olmuştur<sup>(5,8,9,21, 23,24,28,32,39)</sup>.

Son 20 yıl içinde 20'dan fazla yeni patojen (hepatit C virusu, hepatit E virusu, Sin Nombre virus, Hendra virus, Nipah virus, human metapneumovirus, human herpesvirus 6, human herpesvirus 8, SARS-Coronavirus, *Helicobacter pylori*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Bartonella henselae*, *Cyclospora cayatanensis*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi*,...) immunolojik ve moleküler metotlar kullanılarak

belirlenmiş, bazı hastalıkların üretilemeyen etkenleri üretilebilmiştir. Hızlı tanı metotlarında önemli gelişmeler kaydedilmiş, artık saatler içinde bazı hastalıkların özgül tanısı konabilir duruma gelmiştir. Hızlı testler özellikle viral enfeksiyonlar alanında tanıda çok önemli katkılar sağlamıştır. Kantitatif mikrobiyolojinin değişik uygulamalarının tanı ve izlemde yol gösterici gücü artmıştır. Tanı testlerinin gelişmesi patogenezi alanında da bilinmeyen bazı konuların anlaşılmasını kolaylaştırmıştır. Tanı testleri ileri düzeyde geliştirilip daha duyarlı, daha özgül sonuçların elde edilmesi sağlanmıştır. Özgüllük sorunu olan değişik testler için doğrulama testleri günlük pratiğe girmiştir (Tablo 1)<sup>(4,5,9,13,14,18, 20,21,24,27-29, 35-37)</sup>.

**Tablo 1:** Laboratuvar testlerinde gelişmelerin kliniğe yansımaları.

Yeni etkenlerin belirlenmesi
Üretilemeyen etkenlerin üretilebilmesi
Zor ve/veya geç üretilen etkenlerin tanısı
Hızlı, kolay tanı
Patogenezi daha iyi anlama
Mikroorganizmaların kantitatif tayini
Uygun tedavi ve izlemin sağlanması
İnfeksiyon kontrolünde başarının artması

Bu yazıda tanı yöntemlerindeki gelişmeler özetlenip, bunların enfeksiyon hastalıklarının pratiğine yansımaları ele alınacaktır.

### **Kültür, identifikasyon ve direnç tayini metotlarında gelişmeler**

Bakteriyolojideki pek çok gelişme arasında günlük pratik içinde en fazla katkı sağlayan otomatize hemokültür sistemlerinin geliştirilip yaygın kullanıma girmiş olmasıdır. Zengin bir besiyeri içeriğiyle birlikte üreme sinyalinin sürekli takip edilebilmesi sayesinde genelde 24-48 saat, en uzun 5-7 gün içinde çok sayıda klinik örneğin üreme sonucu alınmaktadır. Sadece erken üreme değil aynı zamanda besiyerlerinin zengin içeriğine ilaveten gerekli durumlarda üreme zenginleştiricilerin de eklenmesi, nazlı üreyen bakterilerin de üretilebilmesi imkanını sağlamıştır. Hemokültür şişelerine BOS, assit, plevra sıvısı, sinovyal sıvı, ayaktan sürekli periton diyaliz sıvısı, amniyotik sıvı gibi diğer vücut sıvılarının da 8-10 ml ekilmesi ilgili klinik örneklerde üreme oranını artırmış ve sonuçların da daha kısa sürede alınmasını sağlamıştır<sup>(2,24,30)</sup>. Örneğin klasik kültür besiyerlerinde % 20-50 oranında ve yaklaşık 30 günde üretilen *Brucella* bakterileri otomatize hemokültür sistemleriyle % 80-100 oranında ve 4-7 günde üretilebilir hale gelmiştir<sup>(25)</sup>. Hızlı tanı, identifikasyon ve duyarlılık testleri endokardit, sepsis, menenjit ve diğer enfeksiyonlarda erken ve uygun antibiyotik kullanım imkanını sunmuştur<sup>(2,11,23)</sup>. Olguların erken tanısı uygun antibiyotiklerin erken verilmesine ve gerekli kontrol önlem-

lerinin daha kısa sürede alınarak hastane enfeksiyon kontrolünde önemli katkılar sağlamıştır. Sonuçta hastanede yatma süresi kısalarak olumlu farmakoekonomik etki de elde edilmiştir (8,14,21,24,28,32).

Otomatize sistemler ile üreme, identifikasyonda ve duyarlılık deneylerinde hızlı sonuç alınması, bilişim teknolojisindeki ilerlemelerin de katkısıyla geliştirilen programlar, kliniğe değişik konularda uyarıcı bilgilerin iletilmesi imkanını vermiştir. Özellikle değişik antibiyotik direnç paternlerini (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, indüklenir tipte beta-laktamaz, stafilokoklarda makrolid-linkozamid-streptogramin direnç fenotipi) tanıyan programlar sayesinde klinisyene uyarıcı notlar içeren raporlar sunulmakta ve uygun antibiyotik kullanımına laboratuvar öncülük etmektedir. İdentifikasyon etkenlerin cins ve tür düzeyinde belirlenmesini hızlandırmıştır<sup>(2,8,11,23,24)</sup>.

Kültür sistemlerindeki çok önemli bir başarı mikobakteriyoloji alanında kaydedilmiştir. Radyoizotoplulu metotlar yanında son yıllarda floresan veya diğer sinyal metotları ile üremeyi saptayan otomatize sistemler sayesinde 3-4 hafta süren üremeler bir-iki haftaya kadar kısaltılabilmektedir. Üreme sonrası NAP veya diğer biyokimyasal yöntemler veya moleküler yöntemlerle (PCR sonrası restriksiyon enzim analizi, DNA dizeleme) basilin tüberküloz kompleks veya tüberküloz yapmayan diğer mikobakterilerin (atipik mikobakteriler) ayrımı kısa sürede yapılabilir hale gelmiştir. Doğrudan klinik örnekten ve kültürden INH ve rifampisin direnci bakılabilmemesinin yaygın kullanıma sunulması yakın dönemde beklenmektedir<sup>(15,21,33,35)</sup>.

### **İmmunolojik metotlarda gelişmeler**

1970'lerde solid faz teknolojisinin geliştirilmesinin sağladığı çok ciddi katkı, ikinci antikor amplifikasyon basamağı veya avidin biotin sistemlerinin ilavesi ile duyarlılık daha da artırılmıştır. Son yıllarda hızlı tek basamaklı "lateral flow immunoassay"ler duyarlı ve fiyat etkin sonuçlar sağlamıştır (5,24).

İmmunolojik testlerde tam otomatizasyon olanağı çok büyük hacimli işlerin kısa sürede, doğru bir şekilde işlenmesine olanak vermiştir. İlgili testler tanının daha erken konmasına ve sonuçta uygun antimikrobiklerin zamanında başlanmasına imkan vererek hastanede yatma süresini ve mortaliteyi azaltmıştır<sup>(5,24)</sup>.

İmmunolojik metotlarla (antijen veya antikor saptama) sayesinde pek çok enfeksiyon hastalığının tanısı çok hızlı bir şekilde yapılabilmektedir.

Antijen temelli immunolojik testlerle boğaz salgısında grup A streptokok antijeni (lateks aglütinasyon "LA", ELISA), balgamda ve diğer üst solunum yolu klinik örneklerinde *Legionella pneumophila* (DFA), *P.jiroveci (carinii)* (DFA); solunum yolu virüsleri (RSV, influenza A/B, parainfluenza

virusler, adenovirus: DFA, ELISA, optik immunoassay) ; BOS'ta *E.coli* K1, B grubu streptokok, pnömokok, *N.meningitidis* antijeni (ELISA, çapraz immunelektroforez, LA), *Cryptococcus neoformans* antijeni (LA, ELISA); serumda HbsAg (LA, ELISA), HbeAg (ELISA), HIV p24 (ELISA), CMV antijeni (lökositlerde; immunperoksidaz veya fluoresans yöntemi), pnömokok, *Aspergillus* için galaktomannan ve beta-glukan (*Zygomycetes* ve *Cryptococcus neoformans* dışındaki mantarların hücre duvarındaki yapı bileşeni olup varlığı kan ve diğer vücut sıvılarında aranır, duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir) (LA, ELISA); üretral akıntıda veya idrar sedimentinde *Chlamydia trachomatis* antijeni ve *Neisseria gonorrhoeae* antijeni (ELISA, DFA); idrarda *Legionella pneumophila* (serogrup 1) antijeni (ELISA, LA), pnömokok antijeni (LA, ELISA); dışkıda *Clostridium difficile* toksini A/B (LA, ELISA), *S.aureus* enterotoksini (ELISA), toksijenik *E.coli* enterotoksini (ELISA), *Helicobacter pylori* (ELISA), *Cryptosporidium* (DFA; ELISA), *Giardia* (DFA), *Entamoeba histolytica* (ELISA), rotavirus (LA, ELISA), enterik adenovirusler (LA, ELISA) saptanarak erken tanı imkanı sağlanmaktadır<sup>(5-7,19,22,24,31,34,38)</sup>.

İnfeksiyon hastalıklarının klinik mikrobiyolojik tanısında antikor arama spektrumu son yıllarda zenginleşmiştir: *T.pallidum* (FTA-ABS IgM/IgG: IFAT, ELISA); *Mycoplasma pneumoniae* (ELISA IgM/IgG); *Chlamydia* (*C.trachomatis*, *C.psittaci*, *C.pneumoniae*: ELISA, mikro-IFA); *Helicobacter pylori* (LA, ELISA); *Leptospira* (LA, ELISA); Hepatit markerleri A-E (anti HAV IgM/IgG; anti-HBs, anti-HB IgM/IgG, anti-Hbe; anti-HCV, anti-delta IgM/IgG; anti HEV IgM/IgG); Epstein Barr virus (ELISA VCA-IgM/IgG); anti-HIV 1+2 (LA, ELISA, IFA, Western Blot); anti-HTLV 1+2 (ELISA, Western blot), Coxsackie virus (nötralizasyon, ELISA), poliovirus (nötralizasyon, komplemant birleşmesi, ELISA), Echovirus (nötralizasyon, ELISA); Parvovirus B19 IgG/IgM (ELISA); HHV-6 IgM/IgG (IFAT), Hantavirus IgM/IgG (ELISA), SARS-Coronavirus (ELISA; IFA), *Entamoeba histolytica* (IHA, ELISA), *Echinococcus granulosus* (IHA, IFA, ELISA), *Toxocara canis* (ELISA), *Trichinella spiralis* (ELISA), *Aspergillus* (indirekt hemaglütinasyon, ELISA), *Histoplasma capsulatum* (immundifüzyon), *Candida* (IHA, ELISA)<sup>(4,5,24,27,28)</sup>.

Antikor araştıran testlerde primer immun cevabın 7-14

gün içinde gelişmesi nedeniyle çok erken evrede yalnızca negatiflik sorunu vardır; ayrıca erken tedavi edilen ve bağışıklık yetmezliği olan olgularda antikor yanıtı gelişmeyebilir.

İmmunolojik testler infeksiyonların tanısında sağladığı katkı yanında akut ve geçirilmiş infeksiyon ayırımında da katkı sağlamaktadır. Akut infeksiyon tanısında antijen varlığı, IgM varlığı veya IgG titresinde 4 kat artış yol göstermektedir<sup>(5,24)</sup>.

IgG avidite testi ile infeksiyonun olası başlangıç zamanı tahmin edilebilmektedir. Böylece özellikle konjenital infeksiyon yapan kızamıkçık ve toksoplazmoz gibi hastalıklarda gebede IgG avidite testleri önemli katkı sağlamaktadır<sup>(1,5,17)</sup>.

Aşı veya geçirilmiş infeksiyona bağlı kalıcı IgG'lerin varlığı risk altındaki kişilerde profilaksi kararı konusunda yardımcı olmakta; ayrıca daha sonra hastanın izlenmesine imkan vermektedir (örneğin, perkütan HBV bulaşında anti-HBs bakılması)<sup>(5)</sup>.

İmmunolojik metotlarla son yıllarda tüberküloz tanısında da yeni katkılar sağlanmıştır. *Mycobacterium bovis* BCG ve çevre mikobakterilerinde bulunmayan genlerin bazı ürünleri vardır: "Early secretory antigen target-6" (ESAT-6) ve "culture filtrate protein 10 (CFP10)". ESAT-6 ile uyarılan özgül T hücrelerin gama interferon yanıtı ex vivo bir ELISA sistemiyle saptanabilir. ELISPOT adı verilen bu yöntem, tüberküloz infeksiyonu ve aktif hastalığı göstermede duyarlı ve özgül sonuçlar verir. CFP10 ile benzer işlem sonrasında ELISA ile salınan interfeeron gamma kantitatif olarak ölçülebilir (QuantIFERON-TB). Bu yöntemlerle PPD deri testinin bilinen sorunlarının üstesinden gelinme ve bu yöntemlerin sağlayacağı bilgilerle PPD'nin yeniden değerlendirilebilmesi de mümkün olabilecektir<sup>(15,26)</sup>.

### Moleküler metotlarda gelişmeler

Son 20 yıl içinde klinik örneklerde mikroorganizmaların özgül nükleik asit (DNA/RNA) dizeleri saptanarak bakteri, virus, parazit ve mantar hastalıklarının tanımında büyük gelişmeler sağlanmıştır. Esas olarak iki moleküler yöntem söz konusudur: 1) nükleik asitlerin hibridizasyonu, 2) nükleik asitlerin (hedef, prob, sinyal) çoğaltılması (Tablo 2). Bu amaçla en sık polimeraz zincir reaksiyonu ve bunun değişik uygulama şekilleri ("nested" PZR, multipleks PZR, "real-time" PZR) kullanılmaktadır<sup>(9,14,21,24,28,35,38,39)</sup>.

**Tablo 2:** Nükleik asit çoğaltılması (amplifikasyon) metotları.

Hedef nükleik asidin çoğaltılması	Prob çoğaltma sistemleri	Sinyalin çoğaltılması
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)	- Ligaz zincir reaksiyonu	- Dallanmış prob yöntemleri (b-DNA)
- Transkripsiyon aracılıklı amplifikasyon	- Q beta-replikaz	- HPA (hybridization protection assay)
- Nükleik asit dizesi temelli amplifikasyon (NASBA)	- "Cycling" prob teknolojisi	
- Zincir ayırma çoğaltması (SDA)		

Nükleik asit hibridizasyon ve amplifikasyon yöntemlerinin değişik amaçlarla kullanılması uygundur (Tablo 3).

**Tablo 3:** Moleküler metotların infeksiyon hastalıklarında kullanım alanları.

Etkenin saptanması (üretimleri zor veya olanaksız, pahalı, zaman alıcı etkenler)
Etkenin tiplendirilmesi
Kültürde üretilen etkenin identifikasyonunun doğrulanması
İnfeksiyonların prognozunun tayini
Kantitasyonla hastalığı takip (viral yük)
Epidemiyolojik inceleme
İlaç direnci saptanması: INH, rifampisin, etambutol, metisilin, antiviraller

Moleküler testlerdeki yeni gelişmeler, klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları pratiğinde önemli değişimler yaratmıştır.

Geçmiş dekatta nükleik asit temelli testler etkenleri saptama, identifikasyon ve epidemiyolojik amaçla klasik kültür ve immunolojik testlerin bir tamamlayıcısı idi. Tanı alanında moleküler testler yavaş üreyen, kültürü zor ya da üretilmeyen etkenlere sınırlı idi. Günümüzde uygulamaları giderek artan moleküler testler, yakın gelecekte günlük pratikte daha sık ve geniş kullanım alanı bulacaktır.

Moleküler testler ile daha önce bilinmeyen etkenlerin saptanması, nükleik asit dizisi analizleri ile yeni cins ve türlerin (Human metapneumovirus, *Tropheryma whippellii*, *Mycobacterium genavense*, SARS-Coronavirus) belirlenmesi imkanı sağlanmıştır<sup>(9,27,28)</sup>.

Moleküler testlerin gelişmesinin infeksiyon hastalıklarının epidemiyoloji, tanı ve tedavisinde sağladığı katkıların en güzel örneğini SARS-Coronavirus oluşturmaktadır. Bilindiği gibi “Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu” (AIDS) tanımı 1981, etkenin bulunuşu 1983, ilk laboratuvar tanı testinin geliştirilmesi 1985’de başarılmıştır. Halbuki SARS’da moleküler teknikler sayesinde iki yıllık süreçler iki ayda yapılabilmektedir<sup>(27,28)</sup>.

Günümüzde otomatize nükleik asit ekstraksiyon sistemleri ve hızlı PCR / hedef tayin formatları değişik mutad patojenlerin tayininde ve pek çok klinik durum için moleküler testlerin günlük pratiğe girmelerine imkan vermiştir. Örneğin grup A streptokok farenjitisi, herpes simplex virus (HSV) ensefaliti, MSS toksoplazmozisi, hepatitis C virus (HCV) infeksiyonu, akciğer tüberkülozu ve *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* ile ürojenital infeksiyonlar ilişkili örnekler arasındadır. Hızlı, otomatize moleküler teknikler laboratuvar yoğun ve daha pahalı testlerin yerini almaktadır. HSV ensefalitinde BOS’dan PCR yapmak hem invazif beyin biopsisi girişimini hem de laboratuvar yoğun emek gerektiren hücre kültür sistemlerine ihtiyacı ortadan kaldırmış, daha hızlı ve ekonomik katkı sunmuştur<sup>(9,14)</sup>.

Bir klinik örnekte olası en sık etkenlerin tek bir deneyde belirlenmesi multiplaks PZR ile mümkündür. Örneğin atipik

pnömoni etkenlerinin çoğu aynı anda araştırılabilir. Gelecekte “DNA microarray” teknolojisi bu alanı daha zenginleştirecektir (16,37).

Artık sadece etkenin saptanması değil, kantitasyonu ve aynı testle mutasyon taraması mümkündür. Böylece antimikrobiklere direnç oluşturan mutasyonların belirlenip erkenden en uygun tedavinin seçilmesinin de yolu açılmıştır. Örneğin HIV infeksiyonunun tedavi kararı ve takibinde viral yük (kantitasyon) belirlenmesi önemlidir. Aynı şekilde kantitasyon işlemleri HBV, HCV ve CMV infeksiyonlarında tedaviyi yönlendirmektedir<sup>(3-5,20,21, 38)</sup>.

Mikobakterilerde major ilaçlara direncin, stafiloklarda metisiline direncin kısa sürede ve tedavinin başında bilinmesinin önemi çok büyüktür. Moleküler testler bunu sağlayabilmektedir<sup>(24,28,38)</sup>.

Mikroorganizmaların genomik benzerlik ve farklılıklarının moleküler metotlarla tayin edilmesi toplum ve hastane kökenli infeksiyonların epidemiyolojik analizine imkan sağlamakta ve gereken kontrol önlemlerinin alınmasına rehberlik etmektedir. Ayrıca farklı genotiplerin tedaviye farklı cevap vermesi tedavi planlarını ve sonuçlarını belirlemede katkı sağlamaktadır. Örneğin HCV’nin genotipleri arasındaki tedavi süresi ve cevap oranları farklıdır<sup>(4,8,24,36)</sup>.

Ayrıca hızlı tanıyla gereksiz ve toksik antimikrobik tedavilerin önüne geçilmiş ve hastanede yatış, pahalı izolasyon odasındaki kalış (örneğin BK pozitif veya dirençli tüberküloz olguları) süreleri de kısaltılmıştır. Erken tanı toplum ve hastane kökenli infeksiyonların kontrolünü sağlayarak bulaşmasını ve sonuçta salgınlar yapmasını önleyebilmektedir<sup>(8,28,36)</sup>.

Moleküler düzeyde patogenezin araştırılması infeksiyon hastalıklarının epidemiyoloji, klinik, laboratuvar tanı, tedavi ve immunoprofilaksisinde kalıcı katkılar sağlamıştır. Özgül patojenle infekte olmuş insanların gen ekspresyon profil analizi (mRNA metotları) infeksiyonu saptama ve buna cevabı belirleyecektir<sup>(8,24,28)</sup>.

Polimorfik DNA’nın random amplifikasyonu, PFGE gibi klonal ilişki araştıran yöntemler de infeksiyon hastalığının, salgının analizi ve kontrolünde ciddi katkılar sağlamıştır<sup>(8,32)</sup>.

### Yardımcı testlerde gelişmeler

Prokalsitonin, mannoz bağlayan lektin ve TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells) gibi yeni testler sepsis tanı ve/veya prognozunu belirlemede infeksiyon hastalıklarına katkı sağlamıştır.

### Prokalsitonin

Prokalsitonin sistemik bakteri infeksiyonlarında anlamlı miktarda artmaktadır. Sistemik bakteri infeksiyonları ve sepsiste olayın başlangıcından sonraki üç saat içinde artar; CRP’ye göre artışı 20 saat daha önce gerçekleşmektedir. Normalde 0.01 ng/ml düzeyinde olan prokalsitonin viral

infeksiyonlarda veya inflamatuvar hastalıklarda 0.5-1 ng/ml, sistemik bakteri infeksiyonlarında 20-200 ng/ml değerlerine ulaşmaktadır. Ciddi travma, büyük cerrahi işlemler, uzamış dolaşım yetmezliği gibi infeksiyon dışı durumlarda prokalsitonin artabilir de bu artış sepsiste kadar yüksek değerlere ulaşmaz. Prokalsitonin düzeylerinin belirlenmesi, sepsis tanısında ve prognoz tayininde yardımcı bir test olarak kullanılabilir; düzeyi infeksiyonun ciddiyeti ile yakın ilişki gösterir. 5 ng/ml üzerindeki prokalsitonin değerleri olası veya kesin sepsis tanısında % 98.5 duyarlılık ve % 75 özgüllüğe sahiptir. Yanıklarda infeksiyon gelişince miktarı artar. Erken ARDS'de infeksiyöz olan ve olmayan durumları ayırabilir. Organ transplant hastalarında rejeksiyon ve infeksiyon ayrımı yapılmasına olanak sağlar. Bakteriyel ve viral hastalıkların (meninjit vb) ayrılabilmesinde yararlıdır. İnfeksiyöz veya noninfeksiyöz pankreatitin ayrımını sağlayabilir<sup>(24)</sup>.

### **Mannoz bağlayan lektin (MBL)**

Doğal bağışık cevapta önemli bir yeri olan, karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanı olup, çok sayıda mikroorganizmayı (bakteri, mantar, parazit, HIV, influenza, RSV ve H.simplex) tanır ve bağlanır. Lektin komplement yolunun aktivasyonu ile ve doğrudan opsonofagositik aktiviteye aracılık eder. Genetik olarak 1/3 kişide mutasyona bağlı yetersiz yapımı söz konusudur. Tekrarlayan infeksiyonu olan erişkinlerde düzeyi düşüktür. Kanserli hastalarda serum MBL düzeyi düşük olanlarda kemoterapi sonrası ciddi infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca MBL'si düşük olanlar HIV infeksiyonuna daha yakındır<sup>(10)</sup>.

### **TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells)**

İmmunglobulin "superfamily" üyesidir. Bakteri ürünlerinin varlığında (sepsis) yapımı artar. Bakteriyel sepsis tanısında duyarlılığı % 96 , özgüllüğü % 89 bulunmuştur<sup>(12)</sup>.

### **Radyolojideki gelişmeler**

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) infeksiyonların tanısında önemli katkılar sağlamıştır. Yüksek çözünürlüklü BT özellikle bağışıklığı bozuk hastalarda akciğer infeksiyonunun (invazif aspergilloz vd) erken tanısına imkan vermiştir. USG ve BT özellikle karın içi abse ve infeksiyonların tanısında önemli katkılar yapmıştır. MSS infeksiyonlarında HSV ensefaliti için BT, MR; menenjitler için MR yol gösterici bulgular sağlar. USG ve BT eşliğinde yapılan girişimsel radyoloji ile alınan klinik örneklerin mikrobiyolojik, histopatolojik incelenmesinin tanıdaki büyük katkısı yanında drenaj ile de tedavi imkanı sunmaktadır.

### **Nükleer tıptaki gelişmeler**

Sintigrafik metotlardan galyum sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafisi ve PET infeksiyon hastalıkları alanında kullanım alanı bulmuş, özellikle vertebra infeksiyonları, protez infeksiyonları tanısı ve nedeni belli olmayan ateş olgularında odak tesbiti için katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde bilinmeyen yeni etkenlerin belirlenmesi, üretilmeyen etkenlerin saptanması, hızlı ve kolay tanı imkanı, kantitatif ölçüm ile daha doğru tanı ve tedavide izlem, patogenezi daha iyi anlama ve infeksiyonların epidemiyolojisi ve kontrolünde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

### **KAYNAKLAR**

1. Andrews JI: Diagnosis of fetal infections, Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16(2):163-6.
2. Bourbeau P, Riley J, Heiter BJ, Master R, Young C, Pierson C: Use of the BacT/Alert blood culture system for culture of sterile body fluids other than blood, J Clin Microbiol 1998;36(11):3273-7.
3. Caliendo AM: Techniques and interpretation of HIV-1 RNA quantitation, UpToDate 13.1.2005 (www.uptodate.com).
4. Chopra S: Diagnostic approach to hepatitis C virus infection, UpToDate 13.1.2005 (www.uptodate.com).
5. Constantine NT, Lana DP: Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases, " Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, Vol 1 , 8. baskı" kitabında s. 218-33, ASM Press, Washington, DC (2003).
6. Degre M, Kristiansen KI, Rollag H, Holter E, Nordal KP: Detection of human cytomegalovirus (HCMV) pp67-mRNA and pp65 antigenemia in relation to development of clinical HCMV disease in renal transplant recipients, Clin Microbiol Infect 2001;7(5):254-60.
7. Den Boer JW, Yzerman EP: Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(12):871-8.
8. Diekema DJ, Pfaller MA: Infection control epidemiology and clinical microbiology, " Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, Vol 1 , 8. baskı" kitabında s. 129-38, ASM Press, Washington, DC (2003).
9. Dumler JS, Valsamakis A: Molecular diagnostics for existing and emerging infections. Complementary tools for a new era of clinical microbiology, Am J Clin Pathol 1999;112(Suppl 1):S33-9.
10. Eisen DP, Minchinton RM: Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases, Clin Infect Dis 2003;37(11):1496-505.
11. Ferraro MJ, Jorgensen JH: Susceptibility testing instrumentation and computerized expert systems for data analysis and interpretation, " Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, Vol 1, 8. baskı" kitabında s.208-17, ASM Press, Washington, DC (2003).
12. Gibot S, Kolopp-Sarda, MN, Bene, MC et al: Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in

- patients with suspected sepsis, *Ann Intern Med* 2004;141(1):9-15.
13. Groth DM, Wetherall JD: Molecular tools in epidemiological investigations, "Thompson RCA (ed): *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases*" kitabında s. 5-19, Arnold, London (2000).
  14. Ieven M, Loens K, Goossens H: Detection and characterization of bacterial pathogens by nucleic acid amplification: state-of-the-art review, "Persing DH, Tenover FC, Versalovic J, Tang YW, Unger ER, Relman DN, White TJ (eds): *Molecular Microbiology: Principles and Practice*" kitabında s.323-48, ASM Press, Washington, DC (2004).
  15. Katoch VM: Newer diagnostic techniques for tuberculosis, *Indian J Med Res* 2004;120(4):418-28.
  16. Khanna M, Fan J, Pehler-Harrington K, Waters C, Douglass P, Stallock J, Kehl S, Henrickson KJ: The pneumoplex assays, a multiplex PCR-enzyme hybridization assay that allows simultaneous detection of five organisms, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia (Chlamydomydia) pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei*, and *Bordetella pertussis*, and its real-time counterpart, *J Clin Microbiol* 2005;43(2):565-71.
  17. Korhonen MH, Brunstein J, Haario H, Katnikov A, Rescaldani R, Hedman K: A new method with general diagnostic utility for the calculation of immunoglobulin G avidity, *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(5):725-8.
  18. Lewitt AM, Khan AS, Hughes JM: Emerging and re-emerging pathogens and diseases, "Cohen J, Powderly WG (eds): *Infectious Diseases*, Vol 1, 2.baskı" kitabında s.79-91, Mosy, Edinburgh (2004).
  19. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE: Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, *Lancet Infect Dis* 2004;4(6):349-57.
  20. Morgan UM: Diagnosis, "Thompson RCA (ed): *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases*" kitabında s.30-44, Arnold, London (2000).
  21. Nolte FS, Caliendo AM: Molecular detection and identification of microorganisms, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, Vol 1, 8.baskı" kitabında s.234-56, ASM Press, Washington, DC (2003).
  22. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, Ketchum PA, Finkelman MA, Rex JH, Ostrosky-Zeichner L: Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, *Clin Infect Dis* 2004;39(2):199-205.
  23. O'hara CM, Weinstein MP, Miller JM: Manual and automated systems for detection and identification of microorganisms, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, Vol 1, 8. baskı" kitabında s.185-207, ASM Press, Washington, DC (2003).
  24. Öztürk R: İnfeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısı, "İlçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds): *İç Hastalıkları*, 2.Cilt" kitabında s. 2931-49, Güneş Kitabevi, Ankara (2003).
  25. Ozturk R, Mert A, Kocak F, Ozaras R, Koksak F, Tabak F, Bilir M, Aktuglu Y: The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(2):133-5.
  26. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr: Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review, *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-76.
  27. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K: The severe acute respiratory syndrome, *N Engl J Med* 2003;349(25):2431-41.
  28. Pfaller MA: Molecular approaches to diagnosing and managing infectious diseases: Practicality and costs, *Emerging Infect Dis* 2001;7(2):312-8.
  29. Relman DA: New technologies, human-microbe interactions, and the search for previously unrecognized pathogens, *J Infect Dis* 2002;186 (Suppl 2):S254-8.
  30. Saito T, Aoki Y, Mori Y, Kohi F: Blood culture examinations at a community hospital without a microbiology laboratory: using an automated blood culture system and performing a Gram stain on positive culture bottles in the institution, *J Infect Chemother* 2004;10(4):239-41.
  31. Silveira F, Paterson DL: Pulmonary fungal infections, *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(3):242-6.
  32. Soll DR, Lockhart SR, Pujol C: Laboratory procedures for the epidemiological analysis of microorganisms, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, Vol 1, 8.baskı" kitabında s.139-61, ASM Press, Washington, DC (2003).
  33. Somoskovi A, Magyar P: Comparison of the mycobacteria growth indicator tube with MB redox, Löwenstein-Jensen, and Middlebrook 7H11 media for recovery of mycobacteria in clinical specimens, *J Clin Microbiol* 1999;37(5):1366-9.
  34. Stralin K, Kalltoft MS, Konradsen HB, Olcen P, Holmberg H: Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia, *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3620-5.
  35. Tang YW, Procop GW, Persing DH: Molecular diagnostics of infectious diseases, *Clinical Chemistry* 1997;43(11):2021-38.
  36. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV: How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(6):426-39.
  37. Tillib SV, Mirzabekov AD: Advances in the analysis of DNA sequence variations using oligonucleotide microchip technology, *Curr Opin Biotechnol* 2001;12(1):53-8.
  38. Truant AL: *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology* (kitabın değişik bölümlerinden yararlanılmıştır), ASM Press, Washington, DC (2002).
  39. Wolk D, Mitchell S, Patel R: Principles of molecular microbiology testing methods, *Infect Dis Clin North Amer* 2001;15(4):1157-204.