



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

*Infectious diseases and Clinical Microbiology  
Speciality Society Of Turkey*



# Klinikte Serolojik Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi Torch

Dr. İmran Hasanoğlu

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

*8 Mart 2017  
Ankara*

## Neden TORCH?

---

- Fetus ve yenidoğanda benzer klinik tabloya sebep olan patojenler
  - Erken/ ölü doğum
  - İntrauterin gelişme geriliği
  - Sarılık, peteşi, purpura
  - Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni
  - Hidrosefali, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon
  - Koryoretinit
  - Miyokardit, kardiyak anomaliler

1971 yılında Nahmias ve ark

# TORCHeS?? TORCH??

---

- Toksoplazma gondii
- Rubella
- CMV
- Herpes simpleks virüs

- Toksoplazma gondii
- Others
- Rubella
- CMV
- Herpes simpleks virüs

- *Treponema pallidum* (sifiliz)
- Parvo virüs B19
- Varisella zoster virüs
- *Borrelia burgdoferi*
- Koksaki virüsü
- Klamidya
- HIV
- HBV
- Zika virüs



## KONSÜLTASYON SONUCU

06-03-2017

Hasta No :	14149	HARA	•	•	•	•	•	Doktor Geldi		
Geliş No :								Sözlü Konsültasyon		
Hasta Türü :	SSK ÇALIŞAN AİLESİ	Doğum Tarihi :	25-02-1998					Konsültasyon Tamamlandı		
Tarih :	06-03-2017 15:24:12									
İsteyen Birim :	GEBE POLİKLİNİĞİ									
İsteyen Doktor :										
Konsültasyon Tetkiki :	KONSÜLTASYON, KONSÜLTAN HEKİM MUAYENESİ (YAKTAN HA-S)							Doktor :	112289	D.ARA
Servisdeki Teşhis :	233 - GEBELİK DURUMU									İMİRAN HASANOĞLU
<b>Konsültasyon Sebepi :</b>	hastanın tarafınca değ. istenmiştir.									
Sonuç		Ek Sonuçlar		EHU Onayı İstenen İlaçlar						
Konsültasyon Sonucu :	D	Sonuç Kayıt Tarihi :								
Konsültasyon Sonucu2 :	D	Sonuç2 Kayıt Tarihi :								

Hedefe Sevk

Konsültasyon Protokol Numarası :

- 
- 
- Ülkemizde gebelerde TORCH taraması Sağlık bakanlığı tarafından rutin önerilmemekte.

Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı Ankara, 2014



# TORCH tarama

---

- Gebelerin TORCH enfeksiyonu açısından rutin taranması ülkeler arasında farklılık göstermektedir.





---

# *TOKSOPLAZMA GONDII*

---

# Epidemiyoloji

---

- Dünyada en sık görülen parazitik zoonotik hastalık
- Dünyanın 1/3' ü enfekte
- Değişik ülkelerden bildirilen Toxo IgG seropozitiflik oranları %14-%75
- Ülkemizde değişik bölgelerden bildirilen seropozitiflik oranları %31 - %75.8 arasında değişmekle birlikte ortalama %40 olarak kabul edilir.
- Ülkemizde gebelerde insidansı 3/1000

Baysal ve ark. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1996  
Galvan-Ramirez et al. Parasites & Vectors 2012  
Keskin ve ark. Selçuk Tıp Derg 2013  
Numan ve ark. North Clin Istanbul 2015  
Foroutan-Rad M et al. Transfus Med Rev. 2016



---

---

## KLİNİK

- Edinsel toksoplazmozis
  - %90 semptomsuz
  - EMN tablosu
  - Adenopatili ateşsiz hastalık
  - Nadiren sağlıklı kişide ağır hastalık
  - İmmünsüpresede akut toksoplazmozis
- Konjenital toksoplazmozis
  - Anne genelde asemptomatik
  - Fetusta asemptomatik --→ abortus
    - Koryoretinit
    - Mental retardasyon
    - Epilepsi
    - Döküntü
    - Hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon
    - hepatosplenomegali



## Vertikal bulaş

---

---

Serokonversiyon geliştiğindeki gebelik haftası	Transplental geçiş (%)	Bebekte 3 yaşından önce klinik gelişme riski (%)
12	6	75
16	15	55
20	18	40
24	30	33
28	45	21
32	60	18
36	70	15
40	80	12

Dunn et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling.

Lancet. 1999 29;353(9167): 1829-33.

# TANI

---

## ➤ Direkt tanı testleri

- Doku veya vucüt sıvılarında trofozoit gösterilmesi
- Sıvı örneklerin fareye inokülasyonu sonrası izolasyon
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

## **TOXOPLASMOSIS**

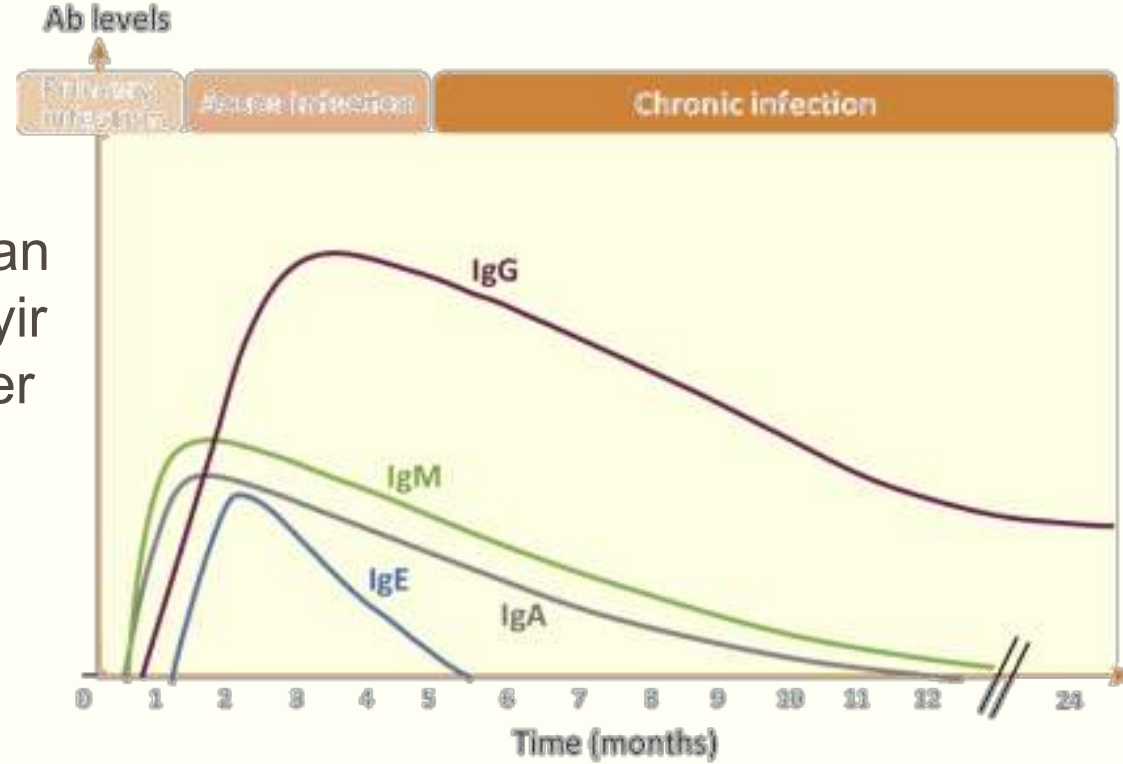


## İndirekt tanı yöntemleri – Serolojik testler

---

- Toksoplazmaya özgül antikorların gösterilmesi
- Günlük pratikte tanının temeli
- En önemli nokta: tek bir serolojik test ile akut/kronik enfeksiyon ayrımı yapılamaz.

Farklı serolojik testler enfeksiyonun başlangıcından sonra birbirlerinden ayrı seyir izleyen farklı antikörleri ölçer



Dard C. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. Trends Parasitol. 2016 Jun;32(6):492-506

# IgG

---

- Sabin Feldman dye test
  - ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (pratikte en sık kullanılan)
  - IFA (indirekt floresan antikor testi)
  - Modifiye direkt agglütinasyon testi ile ölçülebilir
- 
- 1-2 haftada saptanmaya başlar
  - 6-8 haftada pik yapar
  - Hayat boyu

## Sabin Feldman dye test

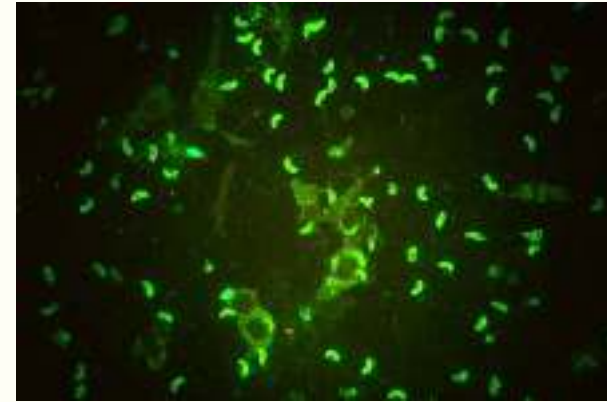
---

- Referans serolojik test
- Sensitif ve spesifik nötralizasyon testi
- Canlı mikroorganizma kullanılır.
- Kan ve beyin omurilik sıvısında çalışılabilir.
- Altın standart fakat az sayıda referans laboratuvarında çalışılmakta
- Negatif olması toksoplazma ile karşılaşmış olma ihtimalini büyük oranda dışlar
  - 1-2 hafta önce bulaş
  - Ciddi immünsupresyon (allojenik KİT)
  - Primer immün yetmezlik
  - Nadir de olsa koryoretinit ve toksoplazma ensefalitinde

## İndirekt floresan antikor testi (IFAT)

---

- Sabin Feldman dye test ile aynı antikorunu ölçer.
- Daha kolay, güvenli ve ekonomik
- ANA içeren serumlarda yanlış pozitiflik, yakın zamanda bulaş durumunda yanlış negatiflik unutulmamalı





## Agglütinasyon testi (AC/HS test)/ Ayırt edici agglütinasyon testi

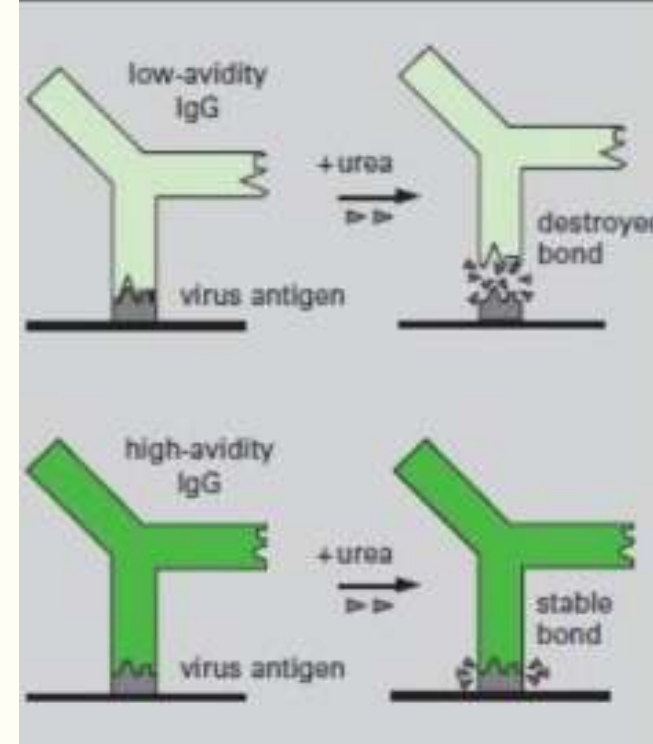
---

- AC: Aseton ile muamele edilmiş antijen
- HS: Formalin ile muamele edilmiş antijen
- Bu iki farklı bileşik ile muamele edilmiş takizoidlerin farklı agglütinasyon vermesi
- Yakın zamanda kazanılmış enfeksiyonu olan hastaların serumları hem AC hem de HS ile agglütinasyon verirken daha önceye ait enfeksiyonlarda HS ile yüksek titre AC ile ise düşük titre agglütinasyon verirler.

# IgG Avidite testi

---

- Özgül antijene bağlanan antikorun afinitesini ölçmeye dayanır.
- Başlangıç döneminde oluşan antikorlar düşük-aviditeli
- Enfeksiyon ilerlediğinde antijene daha iyi adapte olmuş IgG' ler üretilir
- Yöntem 1989 yılında Finlandiya' da Hedman ve ark. tarafından geliştirilmiş.
- Üre gibi protein denatüre edici ajanlar antikor antijen kompleksini ayırmada kullanılır.
- VIDAS Toxoplasma IgG Avidity, BioMérieux FDA onaylı tek avidite testi



**Hedman et al. 1989** Recent primary Toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. J. Infect. Dis. **159**

## IgG Avidite testi

---

- AV indeksi olarak verilir
- <%45 ise < 4 aylık enfeksiyon
- >%45 ise >4 aylık enfeksiyon
- Tek başına tanımlayıcı test olarak kullanılmamalı.
- Düşük veya ara değer aviditenin primer enfeksiyondan aylar/yıllar sonraya kadar devam edebileceği akılda tutulmalı
- Düşük/ara değer aviditenin serokonversiyon süresi hastadan hastaya değişebilir

# IgM

---

- double-sandwich IgM-ELISA
- IFAT
- The IgM-immunosorbent agglutination assay (ISAGA)
- Akut enfeksiyondan sonra yıllarca pozitif kalabilir.
- Kullanılan kite göre güvenilirliği oldukça değişkendir.

## double-sandwich IgM-ELISA

---

- IgM ölçümü için en sık kullanılan yöntem
- IFA'dan daha duyarlı

## The IgM-immunosorbent agglutination assay (ISAGA)

---

- IgM, IgA ve IgE bakılabilir
- Duyarlılık ve özgüllük IgM IFA'dan daha yüksek, double-sandwich IgM-ELISA'dan daha düşük
- ANA ve RF pozitifliğinden etkilenmez.
- Yenidoğanda en duyarlı test
- Yaşamın ilk 10 günündeki pozitif test sonucu doğum sırasında anneden IgM geçişine bağlı pozitifliği ekarte etmek için 10 gün sonra tekrarlanmalıdır.

# IgA

---

- ELISA/ISAGA
- Akut enfeksiyonda ve konjenital enfeksiyonda yükselir.
- IgM gibi uzun süre pozitif kalabilir.
- Yenidoğan ve fetal enfeksiyonda IgM'den daha değerli
- Yenidoğanda pozitif saptandığında anneye ait olmadığını göstermek için 10 gün sonra tekrarlanmalı
- HIV+ TE'de nadiren pozitif

# IgE

---

- Akut enfeksiyon, konjenital enfeksiyon yükselir
- Pozitiflik süresi IgM ve IgA'dan daha kısa

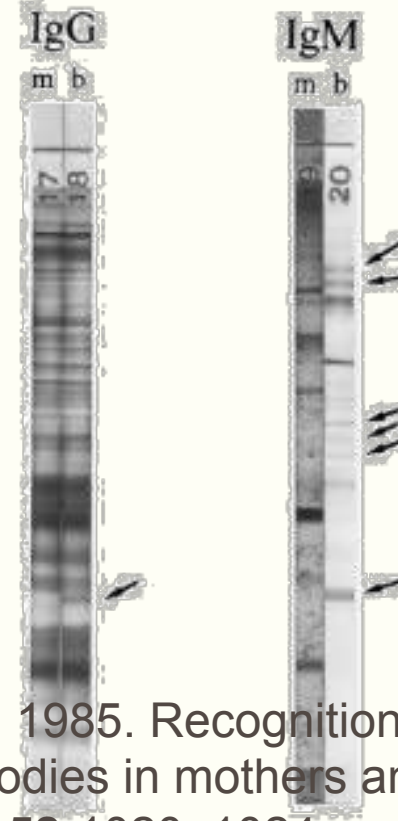


## Western blot

---

1985 yılında Remington ve arkadaşları western blot ile yenidoğanda annede olmayan bantlar gösterdi.

Amnionda PCR (-) ama plasentada toxo izole edilmiş anne bebek



**Remington, J. S., F. G. Araujo, and G. Desmonts.** 1985. Recognition of different *Toxoplasma* antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J. Infect. Dis.* **152**:1020–1024.

# Western blot

---

Konjenital toksoplazma tanısını geleneksel yöntemlere kıyasla daha erken koyab

**IgM ve IgA ISAGA gibi diğer serolojik testlerle birlikte değerlendirilmelidir**



**Robert-Gangneux F et al.** 1999. Performance of a Western blot assay to compare mother and newborn anti-*Toxoplasma* antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **18**:648–654.

- 
- ELIFA
  - *T.gondii* antijenleri ile T hücre stimülasyonu sonrası IFN gamma salınım testleri
  - İmmünokromatografik testler
  - Piezoelektrik immünoagglütinasyon testleri

Çok az sayıda  
laboratuvarda  
Çalışma aşamasında



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Journal of  
Clinical Microbiology



CrossMark  
MINIREVIEW

## Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis

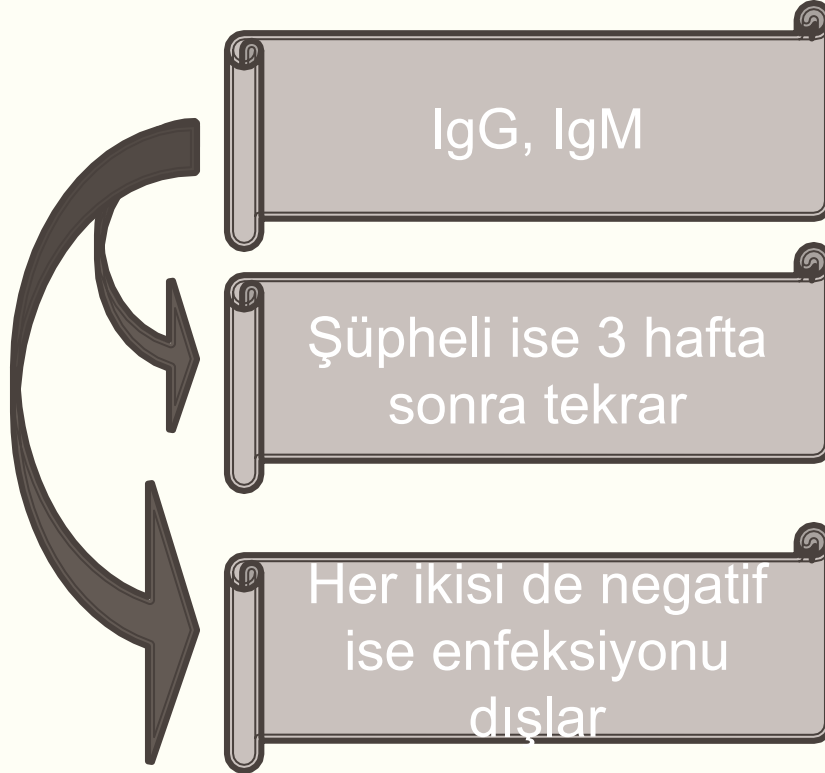
Christelle Pomares,<sup>a,b,c,d</sup> Jose G. Montoya<sup>a,b</sup>

Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, National Reference Center for the Study and Diagnosis of Toxoplasmosis, Palo Alto, California, USA<sup>a</sup>; Stanford University, Division of Infectious Diseases, Stanford, California, USA<sup>b</sup>; INSERM U1055, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Toxines Microbiennes dans la Relation Hôte-Pathogènes, Nice, France<sup>c</sup>; Service de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France<sup>d</sup>

- Gestasyonel dönemde kesin tanı → amnion sıvısında PCR
- Postnatal dönemde altın standart → 1 yaş sonrasında devam eden IgG +
- Tedavisiz bebekte IgG titresinde düşüş ve 12 aydan önce saptanmayacak düzeye gelmesi tanıyı dışlamaya yeterli
- İlk serum doğumdan 10 gün sonra
- Sonrasında 1. ay, 2. ay, her 2 ayda bir titre takibi

## Sağlıklı kişide

---



# Gebede

---

Toksoplazma ile karşılaştı mı?  
Ne zaman?



## Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy

Jose G. Montoya and Jack S. Remington

Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, Palo Alto, and Department of Medicine and Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

- Mmkn ise prekonsepsiyonel dönem veya ilk trimesterde *T. gondii* IgG ve IgM bakılması ve seronegatif gebelerin aylık veya her trimesterde izlemi

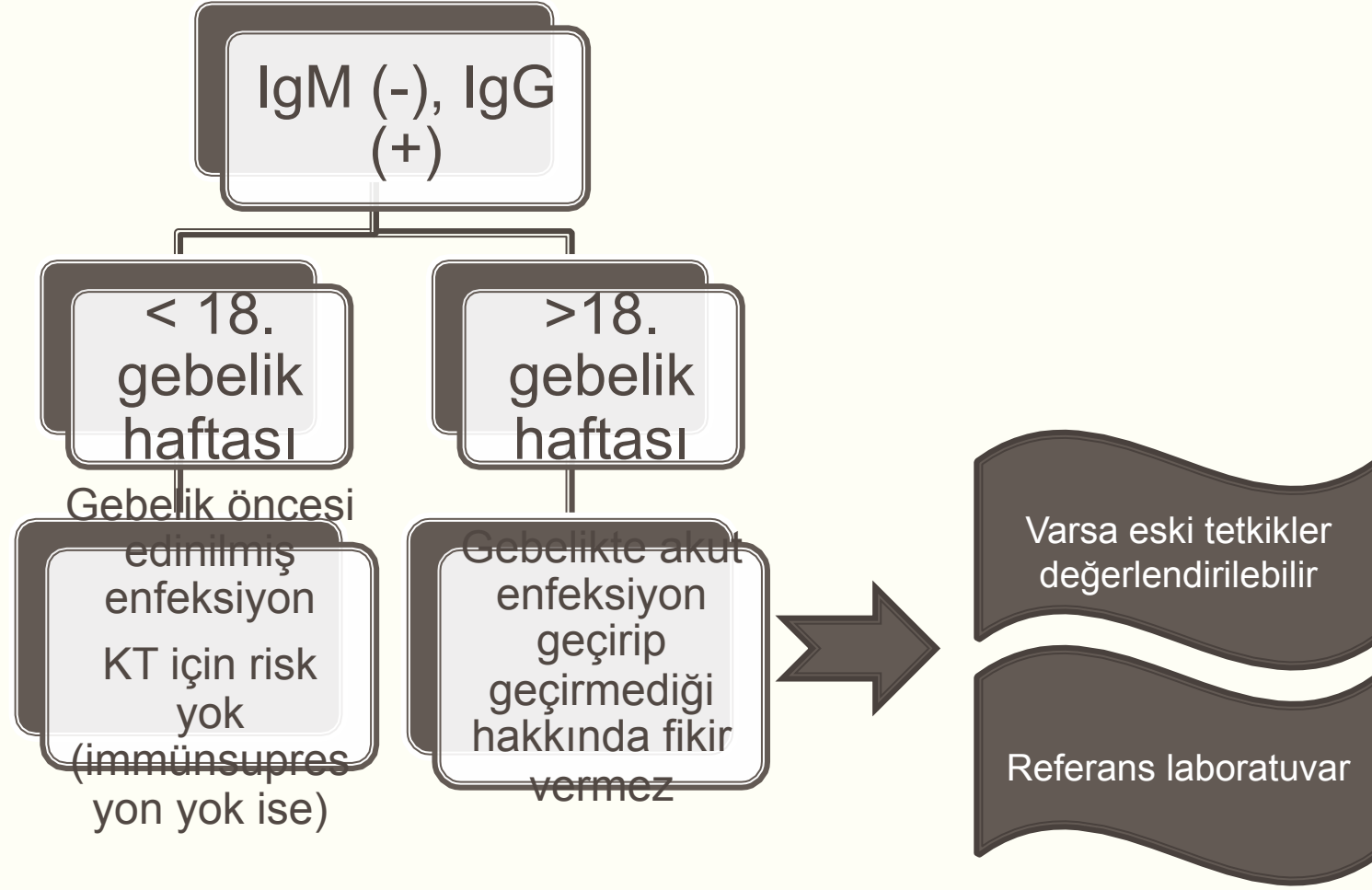


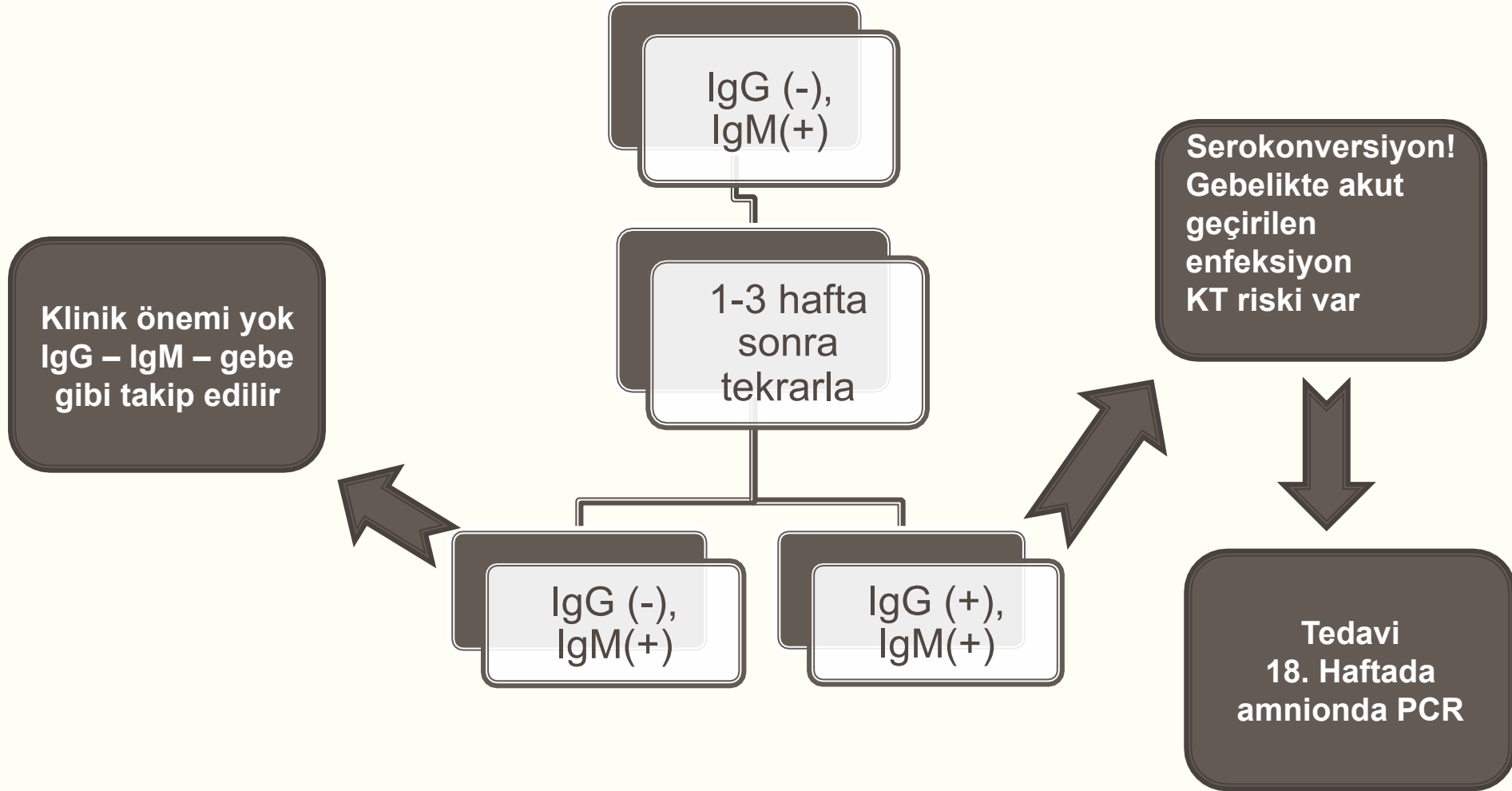
IgM (-), IgG (-)

T. gondii ile enfekte değil

Serokonversiyon için takip  
et, korunmaya yönelik bilgi  
ver

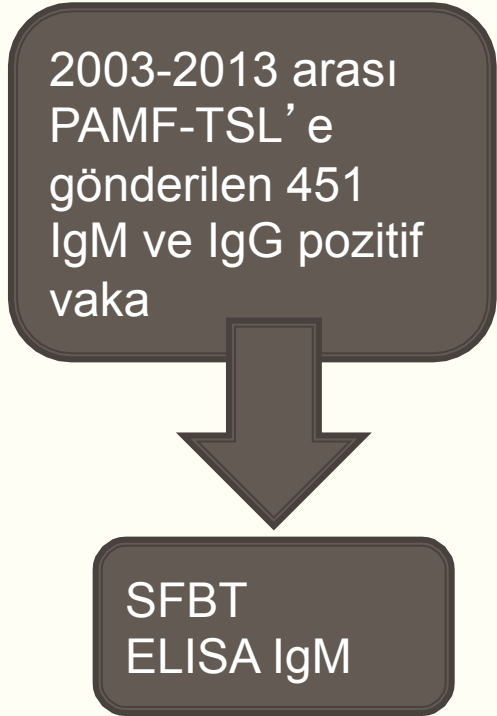






IgG (+), IgM(+)

Doğrulama için  
referans  
laboratuvara  
gönder



**TABLE 2** Final interpretation of Palo Alto Medical Foundation  
Toxoplasma Serology Laboratory test results for 451 patients found to  
have positive toxoplasma IgM at nonreference laboratories


Interpretation (n)	No.	%
Acute infection (all IgM positive) (451)	100	22
Chronic infection (451)	335	74
IgM positive (335)	119	36
IgM negative (335)	200	60
IgM equivocal (335)	16	5
No infection (451)	7	2
IgM positive (7)	1	14
IgM negative (7)	5	71
IgM equivocal (7)	1	14
Indeterminate (451) (IgM negative or equivocal)	9	2

Dhakal R et al. 2015. Significance of a positive *Toxoplasma* immunoglobulin M test result in the United States. J Clin Microbiol 53:3601–3605.

## Toksoplazma Serolojik Profil

---

- Sabin-Feldman dye testi
- AC/HS Test
- IgA ve IgE

- Hastanın toksoplazmoz açısından izlemi,
  - Amniyosentez ve PCR'ı
  - Gebeye spiramisin verilmesini,
  - Gebenin anksiyetesini,
  - Maliyeti azaltmış
  - Gereksiz terminasyon kararlarını %50 azaltmış
- 

Montoya JG. CID,  
2008

Liesenfeld O. J Infect  
Dis, 2001

- 
- Gebelikte akut toksoplazma tanısı konduktan sonraki aşama fetusun etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesidir.
  - Konjenital toksoplazma tanısı yenidoğanda IgM ve IgA saptanmasıdır.
  - In utero maternal IgG geçişi olduğu için tanıda yeri yoktur.
  - Fakat doğum sırasında anneden geçiş ihtimali olabileceği için IgM ve IgA dikkatli yorumlanmalıdır. 10 gün sonra test tekrarı önerilir.



**MİKROBİYOLOJİ REFERANS LABORATUVARLARI DAİRE BAŞKANLIĞI ANALİZLERİ FİYAT LİSTESİ**

SUT / THSK KODU	TEST ADI	YÖNTEM	ÖRNEK MİKTARI/ TİPİ	RAPORLAMA SÜRESİ	ANALİZ ÜCRETİ (₺)
912.470	<i>Toxoplasma gondii</i>	Sabin Feldman Dye testi	1 mL BOS	3 iş günü	20*
			1 mL Serum		
906.900	<i>Toxoplasma gondii</i> (Anti- <i>Toxoplasma</i> IgG)	ELISA	1 mL Serum	3 iş günü	3,60*
906.920	<i>Toxoplasma gondii</i> (Anti- <i>Toxoplasma</i> IgM)	ELISA	1 mL Serum	3 iş günü	3,60*
906.910	<i>Toxoplasma gondii</i> IgG	ELISA (Kemiluminesans)	1 mL Serum	3 iş günü	7,50*
908.070	<i>Toxoplasma gondii</i> IgG avidite	ELISA (Kemiluminesans)	1 mL Serum	3 iş günü	17*
908.070	<i>Toxoplasma gondii</i> IgG avidite	ELISA	1 mL Serum	3 iş günü	17*
906.930	<i>Toxoplasma gondii</i> IgM	ELISA (Kemiluminesans)	1 mL Serum	3 iş günü	7,50*
908.727	<i>Toxoplasma gondii</i> PCR	Realtime PCR 1 çift	500 µL Amniyon sıvısı	3 iş günü	90*
			500 µL BOS		
			500 µL EDTA'lı tüpte tam kan		



---

# RUBELLA

---



**Tablo 2.** Seropozitiflik oranları

	Test (+) hasta sayısı	Test (+) hasta oranı	Test (-) hasta sayısı	Test (-) hasta oranı
Toksoplazma Ig G	602	31.2	1324	68.8
Toksoplazma Ig M	17	0.9	1909	99.1
Rubella Ig G	1844	95.7	82	4.3
Rubella Ig M	3	0.15	1923	99.85
CMV Ig G	1911	99.2	15	0.8
CMV Ig M	13	0.7	1913	99.3
HBsAg	70	2.4	2830	97.6
AntiHBs	640	22.1	2260	77.9
AntiHCV	4	0.1	2896	99.9
AntiHIV	0	0	2900	100

## Klinik

---

---

	<b>Rubella seroprevelansı %</b>
Avrupa	96.5-97.7
Asya	73.1-80.2
ABD	91.5
Afrika	64.8-72.2
<b>doğurganlık çağındaki kadınlar</b>	

## Postnatal rubella

---

- %20-50 subklinik
- Yaş ilerledikçe belirgin hastalık tablosu
- Kızamığın hafif formu
  
- Ateş
- Döküntü
- Lenfadenopati
- Genelde erişkinlerde %70 oranında artrit, artralji

## Konjenital rubella sendromu

- Geçici: Düşük doğum

- Trombositopenik purpura
- Hepatosplenomegali
- Geniş ön fontanel

Anneleri gebelik sırasında rubella geçiren ve doğumda normal bazı çocukların, okul çağına gelince KRS bulguları gösterdikleri gözlenmiştir



- Davranış bozuklukları
- Merkezî dil bozuklukları
- Kriptorşidizm, inguinal herni





Chandler J, Wolinsky JS, Tingle A: Rubella. Fields BM Knipe DM Chanock RM et al. Virology. 4th ed 2001 Raven Press New York 963-990

## Serolojik tanı

---

HAI

- Rubella ab ölçümü
- 10 gün ara ile 2 serumda 4 kat titre artışı

ELİSA

EİA

- IgG
- IgM

## Ne zaman antikor bakalım?

---

Şikayetlerin başlangıcında hastaların %50'sinde IgM (-)

5. Günden sonra >%90 IgM (+)

serum örneği için ideal zaman

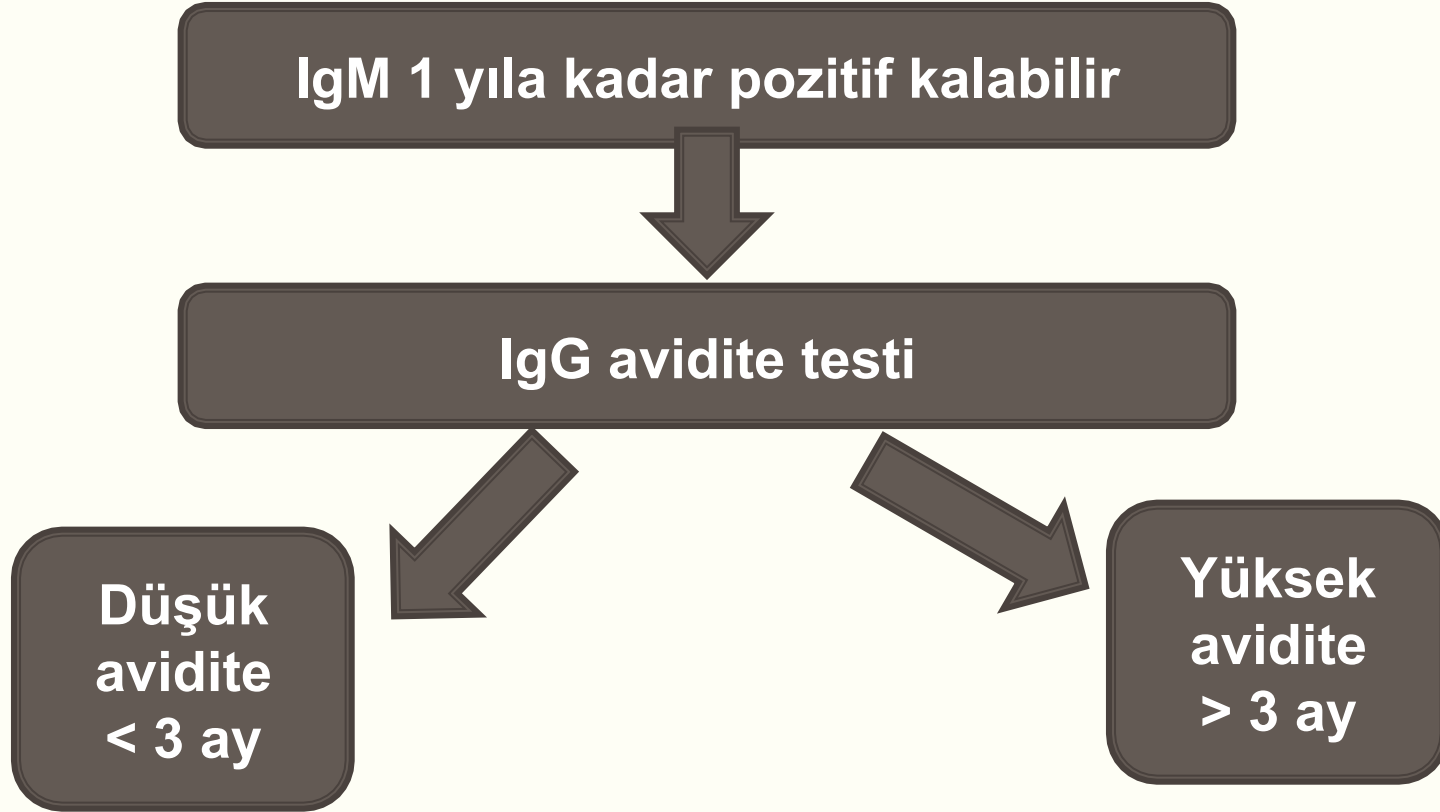
6-8 haftaya kadar saptanır.



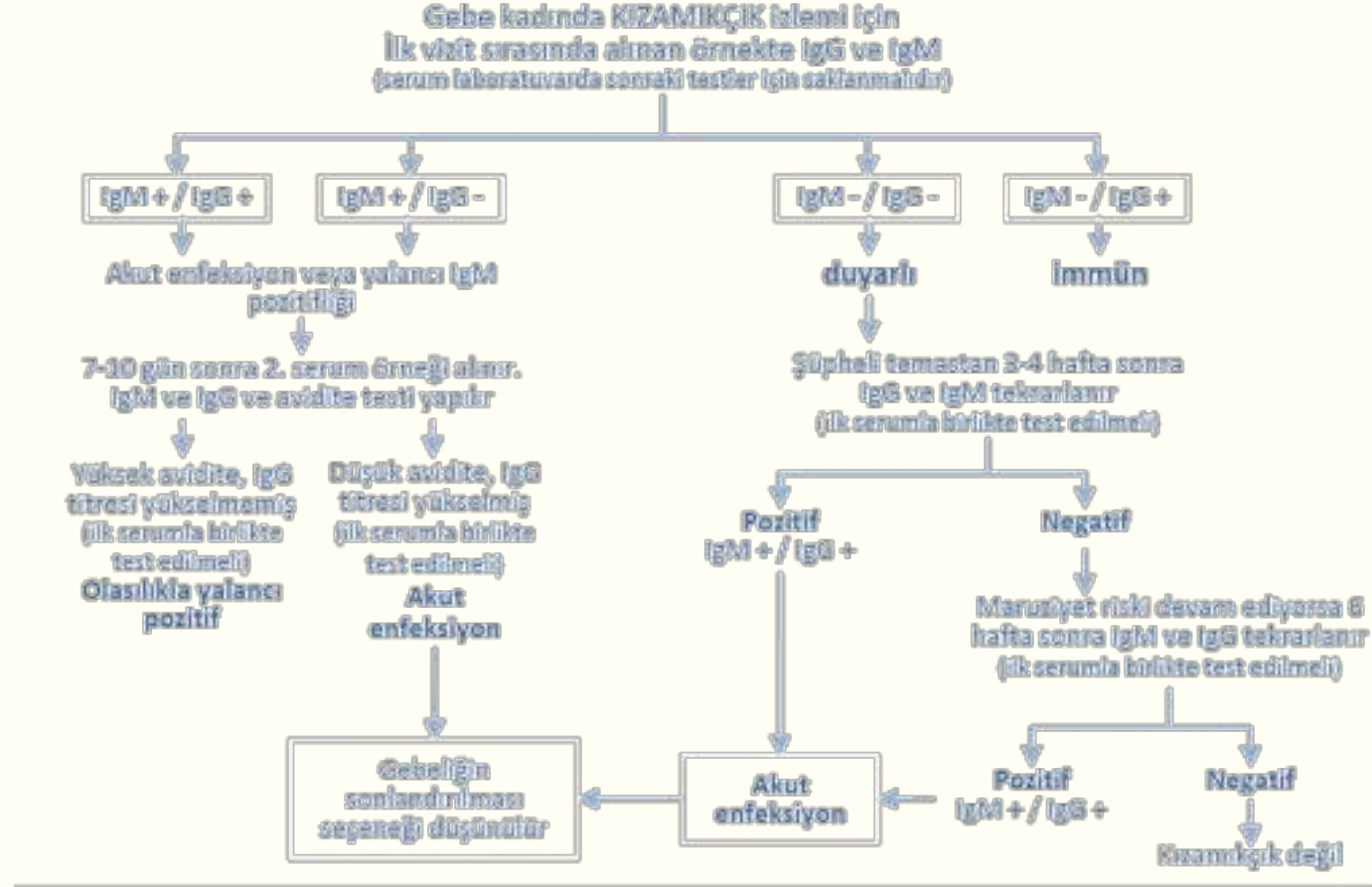
Hiçbir test %100 spesifik olmadığı için özellikle endemik hastalığın elimine edildiği ülkelerde yanlış pozitiflik oranı yüksek, şüpheli vakaların çoğu rubella değil

RF pozitifliği de yalancı IgM pozitifliğine sebep olabilir.

~~IgM (+) doğruluğunu ortaya koymanın en önemli olduğu grup:~~  
GEBELER







TCSB Kızamıkçık saha rehberi

## Reenfeksiyon

---

- Aşı veya geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklığı olan kişilerde, maruziyet sonrası reenfeksiyon görülebilir.
- Aşı ile kazanılmış bağışıklığı olanlarda risk 10 kat daha fazla
- Genelde asemptomatik
- Viremi çok nadir
- Gebelerde ilk trimesterde geliştiğinde KRS riski %8

IgG titresinde artış  
IgM negatif veya düşük titrede pozitif olabilir

Horstmann DM, Liehaber H, Le Bouvier GL, et al.: Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. *N Engl J Med.* 283:771 1970

---

---

## Prenatal tanı

- **İlk 12** haftada fetusa bulaşma oranı yüksek, anomali riski çok yüksektir, prenatal tanıya gerek yok, gebeliğin sonlandırılması endikasyonu vardır.
- **12-16** haftalar arasında fetusta etkilenme olasılığı %35-50 seviyesindedir ve prenatal tanı endikasyonu mevcuttur.
- **17.** hafta ve sonrasında risk oldukça düşük. Prenatal tanıya gerek yoktur.



# Konjenital rubellada serolojik tanı

---

- Anne ve bebeğin serumlarını birlikte test edilmeli.
  - Bebeğe saptanan IgG tipi antikorlar anneden pasif geçmiştir.
  - IgM bebeğe ait.
  - Anneden geçen IgG tipi antikorların 9. aya kadar azalarak kaybolması beklenir.
- ↓
- Aşılama veya temas öyküsü olmadan >9.ayda IgG (-)
  - Aşılama veya temas öyküsü olmadan >9.ayda IgG (+)
- 
- KRS



- 
- 
- CDC kayıtlı veriler incelendiğinde gebelik öncesi 3 ay ve erken gebelik döneminde gebelik durumu bilinmeden aşıl原因 gebelerin bebeklerinde KRS'ye rastlanmaması sebebiyle aşıl原因 sonrası gebelik intervalini 28 güne düşürmüştür.
  - Fakat yine de teorik olarak %0.5 malformasyon riskinin dışlanamayacağını belirtmişler.

- 
- 
- Tedavisi yok zaten
  - Tanı neden önemli???

Eğer erkenden tanımlanır ve müdahale hemen başlarsa işitme bozukluğu olan çocuklarda konuşma ve dilin gelişiminde ciddi iyileşme ve okul başarısında yükselme olduğu gösterilmiştir

**3: At school in 1948**



*School class of deaf children and their teacher in 1948, with four of the subjects described in this review (used with the kind permission of the owners of the photograph).*



---

CMV

---



**Tablo 2.** Seropozitiflik oranları

	Test (+) hasta sayısı	Test (+) hasta oranı	Test (-) hasta sayısı	Test (-) hasta oranı
Toksoplazma Ig G	602	31.2	1324	68.8
Toksoplazma Ig M	17	0.9	1909	99.1
Rubella Ig G	1844	95.7	82	4.3
Rubella Ig M	3	0.15	1923	99.85
CMV Ig G	1911	99.2	15	0.8
CMV Ig M	13	0.7	1913	99.3
HBsAg	70	2.4	2830	97.6
AntiHBs	640	22.1	2260	77.9
AntiHCV	4	0.1	2896	99.9
AntiHIV	0	0	2900	100

Primer  
enfeksiyon

Reaktivasyon

Reenfeksiyon

Normal konak

SOT alıcıları

KİT alıcıları

HİV(+)

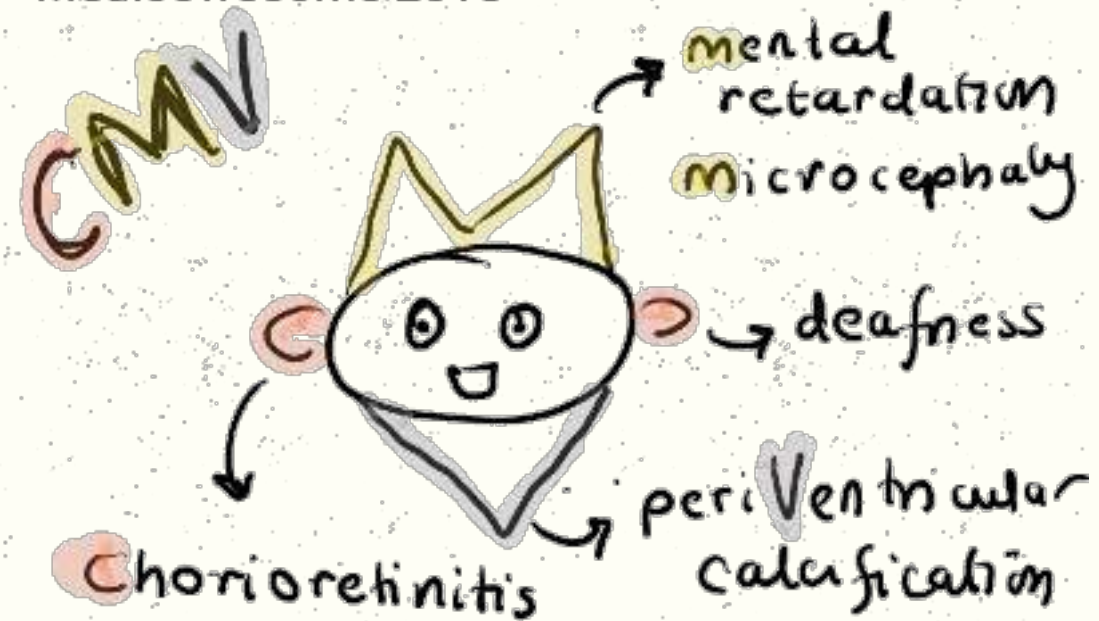
Gebeler

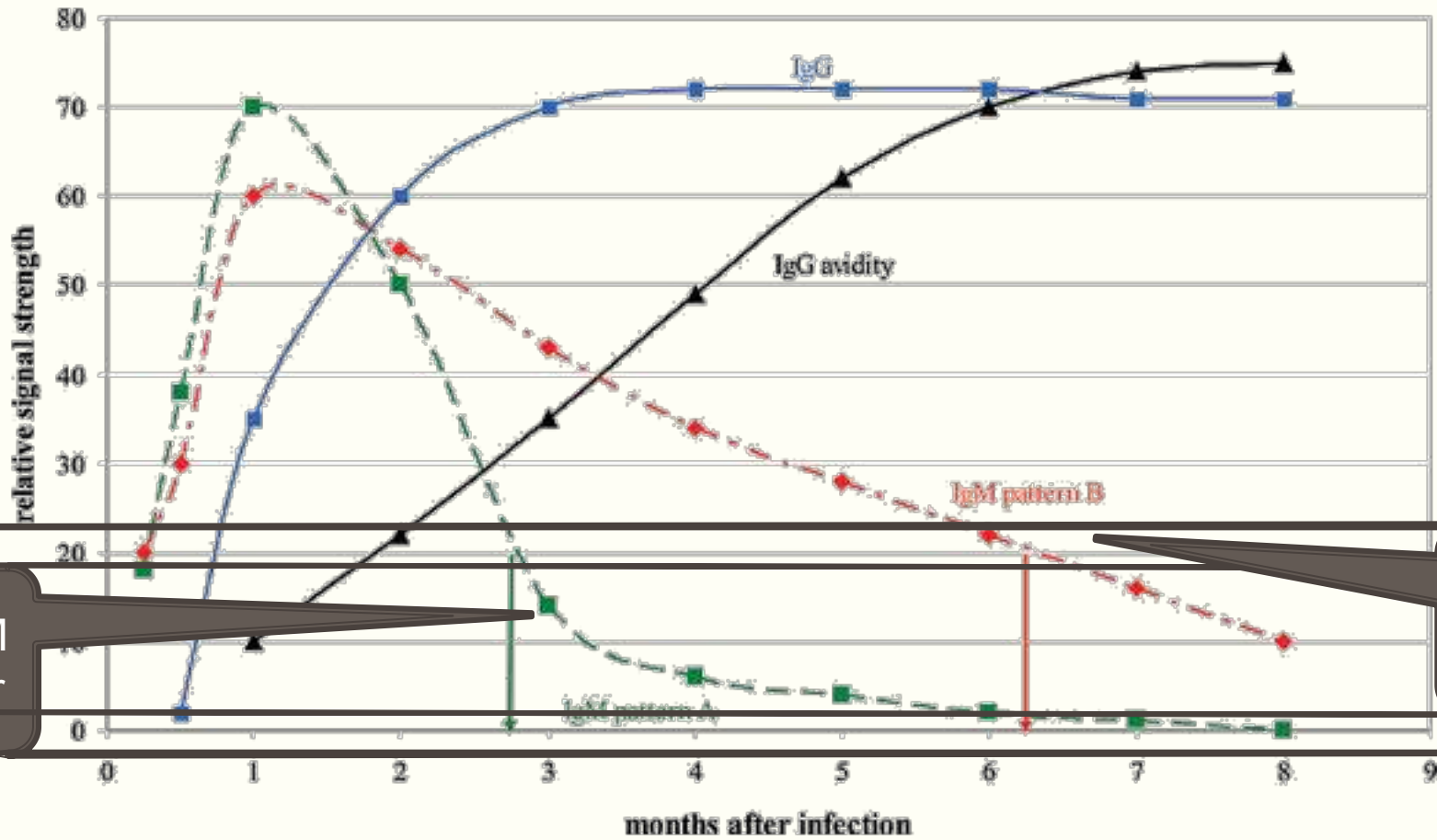
## Serolojik tanı

---

- CMV antijenemi testi
- CMV IgM
- CMV IgG
- CMV IgG avidite

Cytomegalovirus in newborn mnemonic by Medicowesome 2015





Klasik IgM paterni

Uzamiş IgM paterni

Harry E. et al. Role of Cytomegalovirus (CMV) IgG Avidity Testing in Diagnosing Primary CMV Infection during Pregnancy. Clin. Vaccine Immunol. October 2014 21:10 1377-1384

## Viral proteinlerin saptanması (pp65)

---

- Antijenemi testinde saptanan matriks proteini
- Pozitif hücre sayısı/incelenen toplam PMNL sayısı oranı ile yorumlanır
- Hücre kültüründen daha duyarlı
- Yüksek antijenemi, hastalık gelişimi açısından anlamlı
- Örnek alındıktan sonraki ilk 1 saat içinde yapılmalıdır.
- >1 pozitif hücre/200.000 hücrede rapor edilir

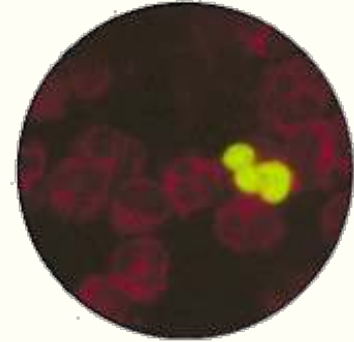


Figure 4 CMV pp65 antigens detected in nuclei of peripheral blood neutrophils

# CMV IgM

---

Sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşük

**CMV IgM pozitif hastaların sadece %50' sinde primer enfeksiyon**

**Revello MG, Gerna G.** 2002. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**:680–715.

**Revello MG, et al.** 2011. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J. Clin. Virol.* **50**:303–307

**Leruez-Ville M et al.** 2013. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin. Infect. Dis.* **56**:1428–1435.

# Avidite testi

---

- Cut-off değerler kitlere göre farklılık göstermekte
- Yüksek avidite sonucu, en az 5-6 ay önce geçirilmiş infeksiyon
- Primer enfeksiyon tanısında IgM'den daha değerli
- Tek başına düşük IgG avidite veya IgM pozitifliği tanı için yeterli değildir. Birlikte yorumlanmalıdır.



Rajasekariah H. At all. Improving diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women using immunoblots. Journal of Medical Virology pages 315–319, February 2013

Enders G. at all. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy. J. Clin Vir. 2013 Feb.

TABLE 2 Commercially available CMV IgG avidity kits<sup>a</sup>

Manufacturer (test name)	Method	Dissociating agent	Low-avidity score <sup>b</sup>	High-avidity score <sup>b</sup>	Can be purchased in USA?
Bio-Rad	ELISA	Urea	<40	>55	No
Diesse	ELISA	Urea	<30	>40	Yes
Euroimmun	ELISA	Urea	<40	>60	Yes
Radim	ELISA	Urea	<35	>45	Yes
Technogenetics	ELISA	Potassium thiocyanate	<25	>45	No
Vidia	ELISA	Urea	<40	>60	Yes
Virion/Serion	ELISA	Urea	<45	>55	Yes
Mikrogen	IBL	Urea	NA	NA	Yes
bioMérieux (Vidas)	ELFA	Urea	<40	>65	No
DiaSorin (Liaison)	CIA	Urea	<20	>30	No
Roche (Elecsys)	V-CIA	Guanidine chloride	<45	>55	No
Abbott (Architect)	CMIA	None <sup>e</sup>	<50	>60	No

<sup>a</sup> Abbreviations: ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IBL, immunoblotting; ELFA, enzyme-linked fluorescence assay; CIA, chemiluminescent immunoassay; V-CIA, voltage-induced chemiluminescent assay; CMIA, chemiluminescent microparticle immunoassay; NA, not applicable.

<sup>b</sup> Avidity index values are formatted as percentages for consistency.

Kullanılan kite göre duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça değişken



## Gebede CMV enfeksiyonu

---

- İlk trimesterde yüksek avidite sonucu konsepsiyon sonrası primer enfeksiyonu dışlar
- Aviditenin ara değer saptanması yüksek avidite kadar olmasa da ilk trimesterde genellikle konsepsiyon sonrası primer enfeksiyonu dışlar.
- Fakat 2. ve 3. trimesterde yüksek veya ara değer avidite sonucu konsepsiyon sonrası primer enfeksiyonu dışlamaz. Bulaş riski değerlendirilemez.

Most infants born with  
congenital CMV  
appear healthy at birth.



June is National CMV Awareness Month



[www.CMVawareness.org](http://www.CMVawareness.org)

#cmvawareness



Avidite testi sadece IgM (+) olması durumunda mı istenmeli?

---

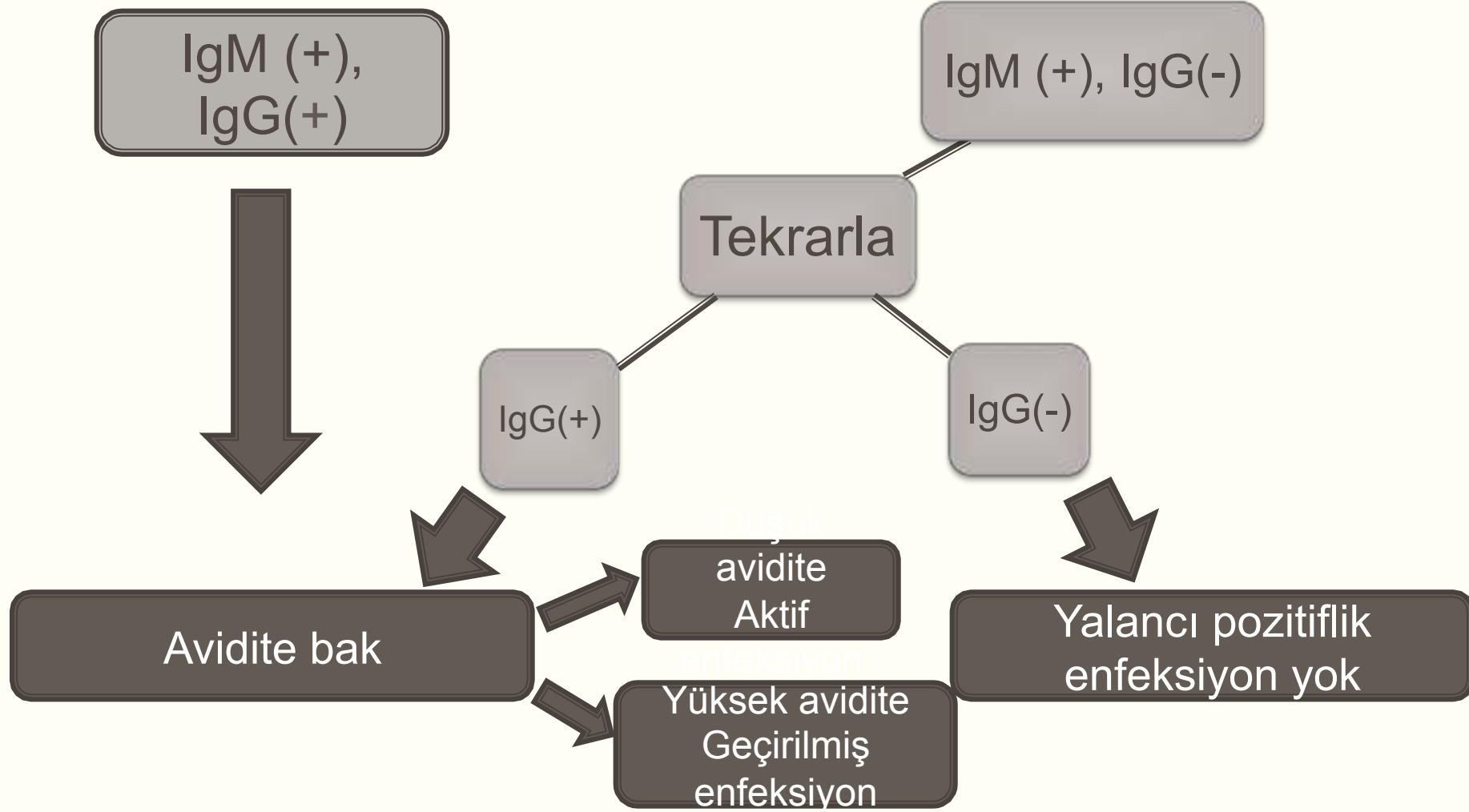
CMV IgG pozitifliği nedeniyle test edilen serumların  
%1-3' ünde IgM negatif, düşük avidite saptanmış

**FETAL BULAŞ OLABİLİR**

BaAlawi F et al. 2012. Comparison of five CMV IgM immunoassays with CMV IgG avidity for diagnosis of primaryCMV infection. Pathology 44:381–383

Dollard SC et al. 2011. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. Clin. Vaccine Immunol. 18:1895–

1899



## IgG(+) IgM(+) gebede

---



IgM (-), IgG(-)

Normal  
birey

- Karşılaşmamış
- Takipten çıkar

Gebe

- Bulaştan korunma anlat
- Serokonversiyon takibi



---

# HERPES SIMPLEX VIRÜS

---

# Epidemiyoloji

---

- Türkiye'de gebe kadınlarda HSV-1 %94-98
- HSV-2 IgG %5-8

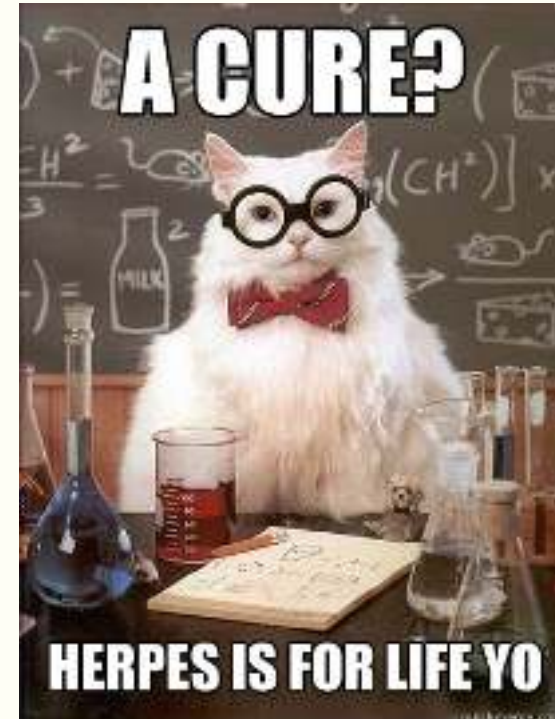


Gupta R. Lancet 2007;370: 2127–37 Özdemir R.  
Mikrobiyol Bul 2009; 43:709-711  
Dolar N. J Eur Acad Dermatol Venereol.  
2006;20:1232-6

# Klinik

---

- Konjenital enfeksiyon riski %30-50





## Neonatal geçiş

---

- İnauruterin %5
- Doğum sırasında (perinatal) % 85
- Doğum sonrasında (postnatal) %10

## Serolojik tanı

---

- HSV' ye karşı oluşan antikolar
  - Nötralizasyon
  - Pasif hemaglutinasyon
  - İndirekt immünfloresan
  - ELİSA gibi yöntemlerle ölçülebilir.
- Primer enfeksiyondan 4-7 gün sonra IgG ve IgM oluşmaya başlar.
- 2-4. haftalarda en üst düzey
- 4-6 ay içinde IgM kaybolur.
- IgG hayat boyu düşük titrelerde + kalır.
- Rekürren enfeksiyonlarda dalgalanmalar olabilir.

## Serolojik tanı

---

- Akut ve konvelesan dönem serumları arasında 4 kat titre artışı anlamlı

Rekürren orogenital HSV enfeksiyonlarının  
sadece %5' inde antikor titresinde artış  
gözlenmiş



SİFİLİZ

# Epidemiyoloji

- Türkiye’de prevelans 2009 verisine göre % 0.00495

**Table 2**  
Screening tests results.

Number of samples	HBsAg positivity		Anti-HCV positivity		Anti-HIV-1/2 positivity		Syphilis positivity	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
62,461	1203	1,92	301	0,48	127	0,2	115	0,18

**Table 3**  
Confirmatory tests results.

Number of samples	HBsAg positivity		Anti-HCV positivity		Anti-HIV-1/2 positivity		Syphilis positivity	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
62,461	1038	1,66	33	0,05	2	0,003	71	0,11

**2007-2009**  
**98.5% erkek, 1.5% kadın**

Dilek İ et al. (2007) Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and VDRL in blood donors in Eastern Turkey. Turk J Hematol 24: 4-7  
S.M. Yildiz et al. / Transfusion and Apheresis Science 53 (2015) 308–

*Brief Original Article*

**An eight-year retrospective analysis of antenatal screening results for syphilis: is it still cost effective?**

Tugba Ensari, Ayse Kirbas, Ayse Seval Ozgu-Erdinc, Sibel Gokay Saygan, Salim Erkaya, Dilek Uygur, Nuri Danisman

*Zekai Tahir Burak Women Health Care, Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

**Table 1.** Seropositivity rates of syphilis over years

	N	RPR+	%	TPHA+	%
2007	4,530	13	0.2870	1	0.0221
2008	5,990	13	0.2170	2	0.0334
2009	7,018	8	0.1140	0	0.0000
2010	8,934	1	0.0112	0	0.0000
2011	10,645	2	0.0188	0	0.0000
2012	10,949	0	0.0000	0	0.0000
2013	10,905	1	0.0092	1	0.0092
2014	4,305	3	0.0697	1	0.0232
<b>Total</b>	<b>63,276</b>	<b>41</b>	<b>0.0648</b>	<b>5</b>	<b>0.0079</b>

RPR: rapid plasma reagin; TPHA: *Treponema pallidum* hemagglutination assay

# Klinik

---

*"He who knows  
syphilis, knows  
medicine"*

*Sir William Osler*



Dr. T.V.R.

## Tanı

---

Sifilizde tanının temelini serolojik testler oluşturur

**Biri nontreponemal diğeri treponemal olmak üzere en az 2 testin birlikte kullanımı önerilmektedir.**



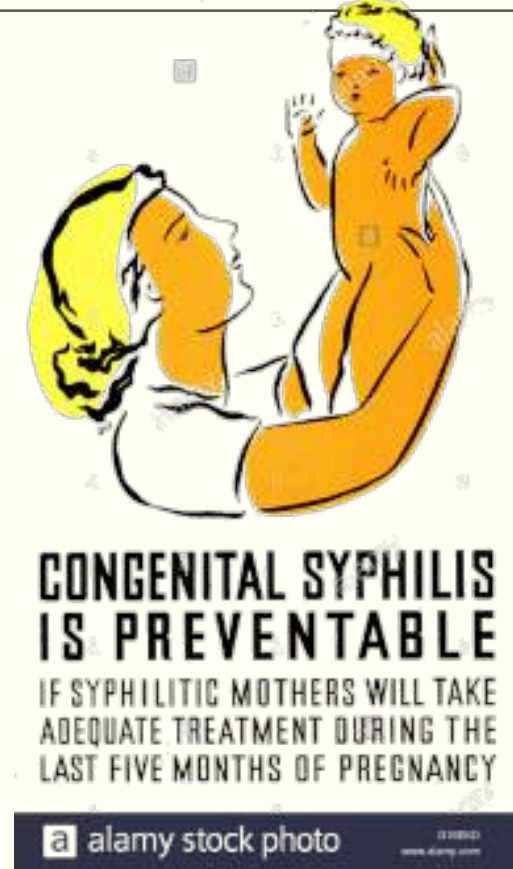
## Kime test isteyelim?

---

- Klinik şüphe varlığında (genital ülser, nörolojik hastalık)
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından riskli kişiler
- Gebeler
- Kan, organ/doku vericilerinde
- HIV (+)'lerde

## Tarama ne sıklıkta?

<b>Gebeler</b>	<b>İlk prenatal ziyaret 3. Trimester başı Yüksek riskli ise doğumda</b>
<b>MSM</b>	<b>En az yılda bir Artmış risk varsa 3-6 ayda bir</b>
<b>HIV (+)</b>	<b>İlk başvuru En az yılda bir Artmış risk varsa lokal epidemiyojolojiye göre daha sık tarama</b>



CDC. USPSTF recommends screening in adults and adolescents ages 15-65. 2015

# Serolojik tanı

## Non-treponemal testler

- Rapid plasma reagin (RPR)
- Venereal disease research laboratory (VDRL)
- Tolidine red unheated serum test (TRUST)

## Treponemal testler

- Floresan treponemal antikor testi (FTA-ABS)
- Mikrohemaglütinasyon test *T. pallidum* (MHA-TP)
- *T. pallidum* partikül aggl test (TPPA)
- *T. pallidum* enzim immunoassay (TP-EIA)
- Kemoluminesans enzim immunoassay

**Table 1. Sensitivity and Specificity of Commonly Used Syphilis Tests<sup>15-19a</sup>**

Syphilis Screening Test	Sensitivity by Stage of Untreated Syphilis, % (Range) <sup>b</sup>					Specificity, % (Range) <sup>b</sup>
	Mixed	Primary	Secondary	Latent	Tertiary	
<b>Nontreponemal</b>						
VDRL <sup>c</sup>		78 (74-87)	100	96 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
RPR <sup>c</sup>		86 (77-99)	100	98 (95-100)	73	98 (93-99)
TRUST <sup>c</sup>		85 (77-86)	100	98 (95-100)		99 (98-99)
USR <sup>c</sup>		80 (72-88)	100	95 (88-100)		99
<b>Treponemal</b>						
FTA-ABS <sup>c</sup>		84 (70-100)	100	100	96	97 (84-100)
TPPA <sup>c</sup>		88 (86-100)	100	97 (97-100)	94	96 (95-100)
<b>Enzyme immunoassay</b>		(77-100)	(85-100)	(64-100)	NA	(99-100)
Trep-Check	95.9 <sup>d</sup>					98.5 <sup>d</sup>
Trep-Sure	96.9 <sup>d</sup>					95.4 <sup>d</sup>
<b>Chemiluminescence immunoassay</b>		98	100	100	100	99
LIAISON <sup>e</sup>	99.2					99.9
<b>Multiplex flow immunoassay</b>						
BioPlex 2200; Syphilis IgG	96.9 <sup>d</sup>					98.0 <sup>d</sup>
Syphilis Health Check	95.6, <sup>†</sup> 98.5 <sup>‡</sup>					90.5, <sup>†</sup> 97.4 <sup>‡</sup>

Abbreviations: FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption; NA, not applicable; RPR, rapid plasma reagin; TPPA, *Treponema pallidum* particle agglutination; TRUST, toluidine red unheated serum test; USR, unheated serum reagin; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

<sup>c</sup> Unknown reference standard.

<sup>d</sup> When compared with FTA-ABS test results.

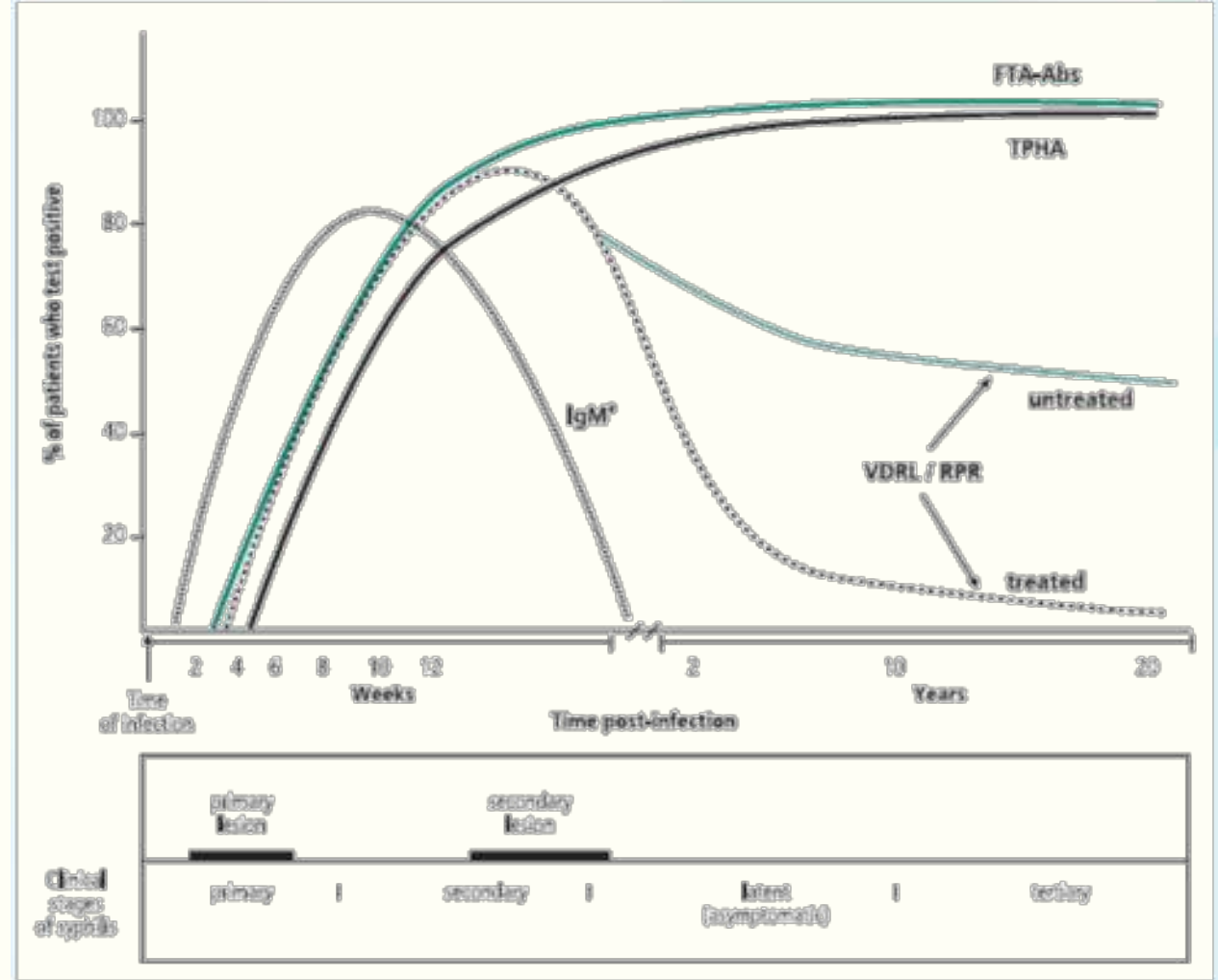
<sup>e</sup> When compared with results from Western blotting.

Cantor AG et al. Screening for Syphilis Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016

Özgül antitreponemal IgM yanıtı 2. hafta, IgG yanıtı ise 4. haftanın sonunda gelişir.


Sekonder evre ve enfeksiyöz kabul edilen erken latent evrede (ilk 1 yıl) tüm serolojik testler reaktiftir.

Geç latent dönemde ise nontreponemal testlerin titresi düşmeye başlar, treponemal testler pozitifdir.



## Non treponemal testler

---

- Semikantitatif
- Pozitif sonuç titre olarak verilir  
takibi  tedavi sonrası titre
- Titre takibi aynı laboratuvarıda, aynı yöntemle yapılmalıdır.
- Takipte titrede en az 2 dilüsyonluk (4 kat) düşüş tedavi başarısı açısından anlamlıdır.

## Nontreponemal testler

---

### Yalancı negatiflik

- Erken ya da geç dönem enfeksiyonda
- Erken tedavi
- HIV ile birliktelik
- Prozon fenomeni

### Yalancı pozitiflik

- Otoimmün hastalıklar
- Aşılama
- İv ilaç kullanımı
- İleri yaş
- Gebelik
- Diğer treponemal enfeksiyonlar (yaws, pinta)
- Viral enfeksiyonlar (HIV)

## Prozon fenomeni

---

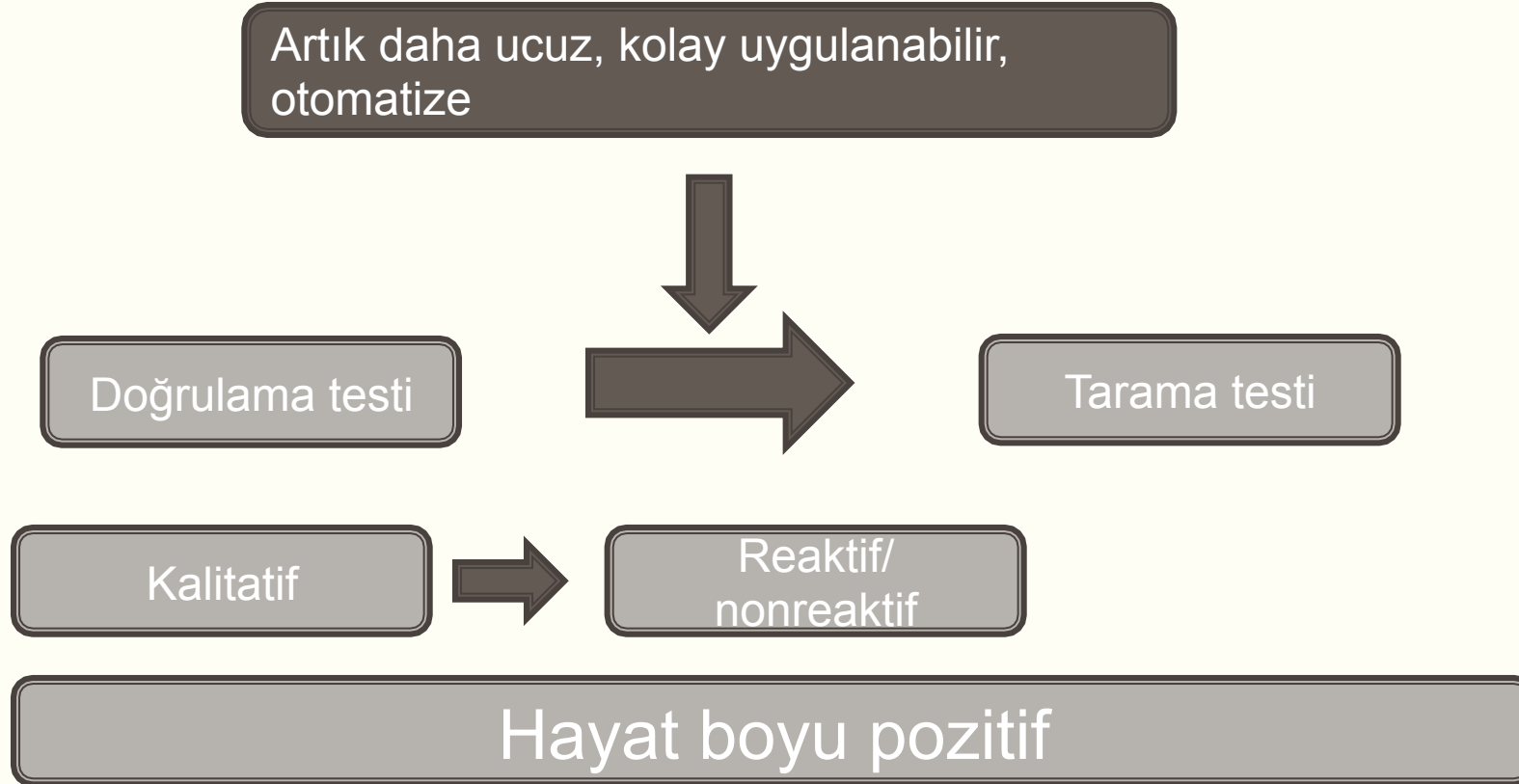
- Özellikle nontreponemal testlerin en yüksek titreye ulaştığı sekonder dönemde yalancı pozitifliklerde akla mutlaka prozon fenomeni gelmeli.
- Antikor fazla miktarda olduğu için serum dilüe edilerek test tekrarlanmalıdır.



## Treponemal testler

---

---



## Treponemal testler

---

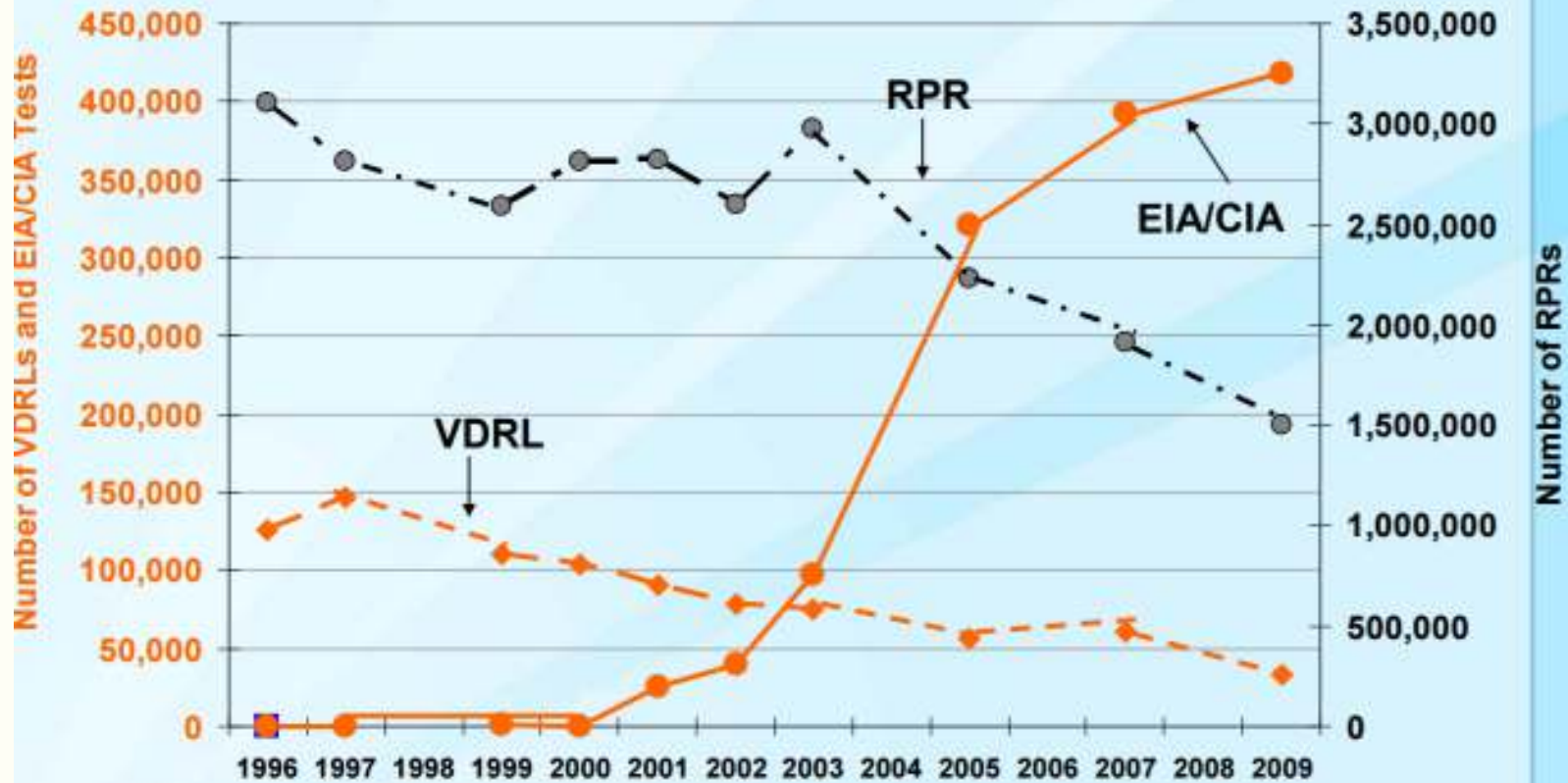
- Spesifik anti-*T. pallidum* Ig M antikor testleri
- EIA
- FTA-Abs
- İmmunoblot test ile bakılabilir.
- Aktif enfeksiyon evresinde duyarlılıkları düşüktür

## EIA

---

- Treponemal IgM ve IgG düzeylerini saptar.
- TPHA ve FTA-ABS kadar duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.
- Sonuçlar objektiftir.
- Konjenital sifiliz ve primer dönemde yüksek duyarlılığa sahiptir.
- Trep-Chek
- Trep-Sure

### Syphilis Tests by Test Type, 1996-2009



California Department of Public Health, STD Control Branch, 2009

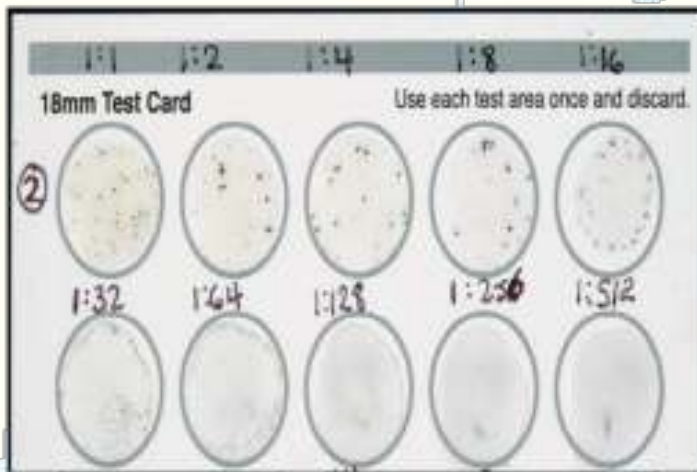
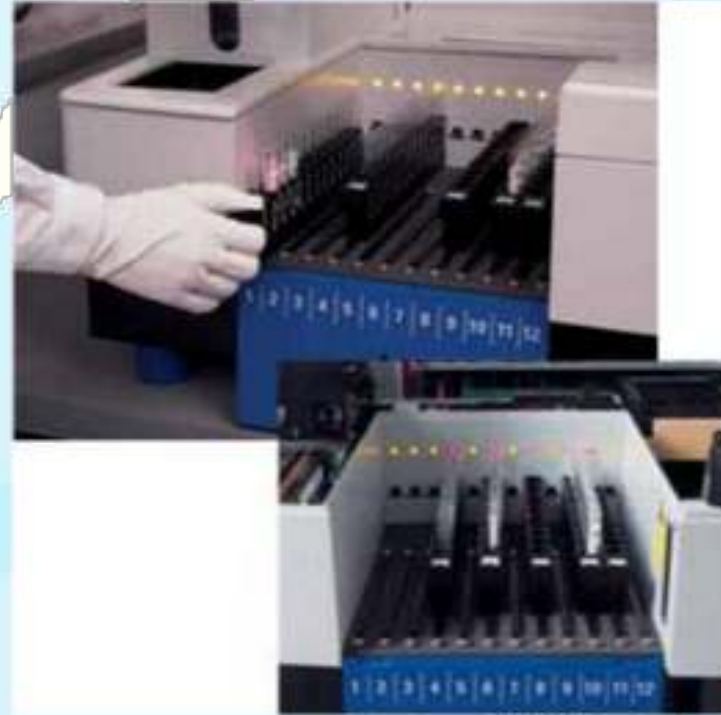
## Tarama testi olarak neden EIA/CIA öne çıktı?

---

- Otomatize
- İş yükü fazla laboratuvarlarda maliyet düşük
- Pipetleme yok (sağlık personeline bulaş)
- Prozona bağlı yanlış negatiflik yok
- Objektif
- Bazıları IgM saptadığı için erken sifiliz tanısında yararlı



VS



Saatte 180 test  
Manuel pipetleme yok

## FTA-ABS (Floresan treponemal antikor testi )

---

- Subjektiftir.
- Deneyimli bir uygulayıcı gerekir.
- Erken dönemde en duyarlı test

## Hızlı serolojik testler

---

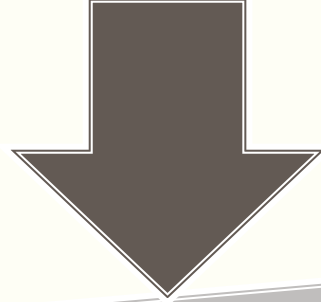
- Nontreponemal test ile kombine çalışan hasta başı testler de mevcut.
- Kullanımı hastalık prevalansının yüksek olduğu kaynakları sınırlı ülkelerde avantajlı
- Prevalansın düşük olduğu ülkelerde ise pozitif-prediktif değerleri düşük
- 2014 yılında FDA onayı



## Hızlı serolojik testler

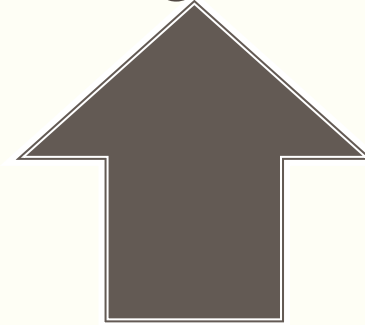
---

Çok sayıda mevcut  
Çoğunluğu treponemal spesifik testler



aktif/ geçirilmiş  
şüphe duyulan  
hastalarda hızlı tedavi  
başlamaya olanak  
sağlar

Aktif/ geçirilmiş  
enfeksiyonu ayırt  
etmede yetersiz

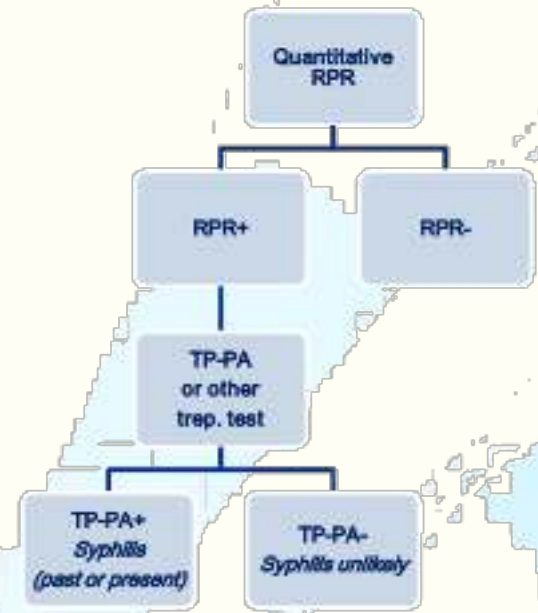


## Nörosifiliz

---

- BOS incelemesinde nontreponemal testlerden sadece VDRL kullanılır.
- BOS'da VDRL (+)'liđi oldukça özgüldür. Fakat VDRL (-)'liđi nörosifilizden uzaklařtırmaz.
- BOS FTA-ABS pozitifliğinin duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşüktür.
- BOS'un kan ile kontamine olmamasına dikkat edilmelidir. Yanlış pozitifliğe sebep olabilir.

### Traditional



### Reverse sequence



---

## **Geleneksel algoritma**

- Aktif enfeksiyonu saptar
- Yalancı pozitiflik yüksek
- Treponemal test ile doğrulanmalı
- Erken primer enfeksiyonu saptayamayabilir.

## **Ters algoritma**

- Erken primer enfeksiyonu saptar
- Tedavi edilmiş olguları saptar
- Aktif enfeksiyonu gösterebilmek için nontreponemal test gerekir

**MİKROBİYOLOJİ REFERANS LABORATUVARLARI DAİRE BAŞKANLIĞI ANALİZLERİ FİYAT LİSTESİ**

SUT / THSK KODU	TEST ADI	YÖNTEM	ÖRNEK MİKTARI/ TİPİ	RAPORLAMA SÜRESİ	ANALİZ ÜCRETİ (₺)
140.806	<i>Treponema pallidum</i> IgG	Western Blot	1 mL Serum	2 iş günü	70
140.807	<i>Treponema pallidum</i> IgM	Western Blot	1 mL Serum	2 iş günü	70
190.106	<i>Treponema pallidum</i> IgG LIA (Line immunoassay)	İmmünoblotting	1 mL Serum	2 iş günü	85
190.107	<i>Treponema pallidum</i> IgM LIA (Line immunoassay)	İmmünoblotting	1 mL Serum	2 iş günü	85
140.805	<i>Treponema pallidum</i> total antikor (IgM+IgG)	ELISA	1 mL Serum	7 iş günü	20
908.090	<i>Treponema pallidum</i> TPHA	Hemaglutinasyon	1 mL Serum	1 iş günü	10,20 <sup>*</sup>

**Sifiliz seroloji paketi**

Sifiliz seroloji paketi					
140.805	<i>Treponema pallidum</i> total antikor (IgM+IgG)	ELISA	2-3 ml serum	7 iş günü	20
912.150	FTA-abs IgM	IFA			40*
912.140	FTA-abs IgG	IFA			35*

# TEŞEKKÜRLER



© 2010-2011