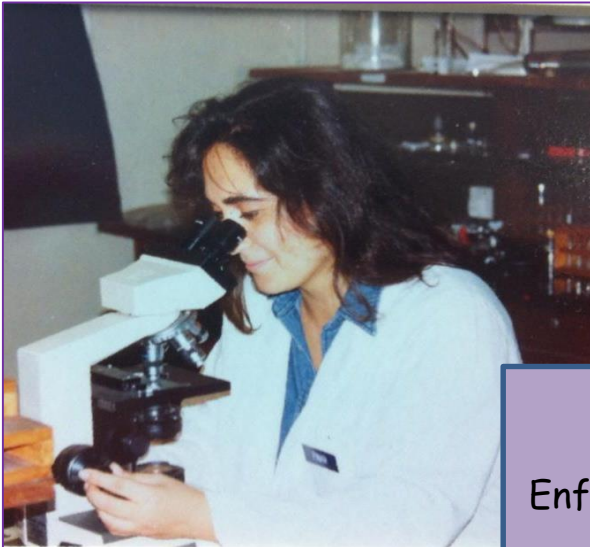


Türk Mikrobiyoloji Kongresi
16-20 Kasım 2016



Karar Verme Süreçlerinde Tıbbi
Mikrobiyoloji: Algoritmalar

Cinsel Temasla Bulaşan Bakteriyel Enfeksiyonlarda Karar verme Süreçleri



Prof. Dr. Pınar Zarakolu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
AD

Sunum planı

- Konunun önemi
- Türkiye'de durum
- Enfeksiyonların kontrol ve önlenmesinde laboratuvarın yeri
- Test seçiminde önemli faktörler
- **Sifiliz, gonore ve chlamydia** enfeksiyonlarında test seçimleri

Cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar



Gonore ve Chlamydia enfeksiyonları
en sık görülen bakteriyel CTBE

106 milyon yeni vaka/yıl, WHO, 2010



Cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar

- Sifiliz

- 717 bildirim/ 2006

- Gonore

- 322 genelev bildirimi/2006

- Chlamydia trachomatis enfeksiyonu

- ?????

Kesin rakamlar
bilinmiyor ?????

Türkiye'de cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar



- Toplumun CTBE ve HIV/AIDS konusunda bilgi/bilinç düzeyi düşük

HIV/AIDS, Türkiye, Haziran 2013
Toplam:7528 (1147'si AIDS)

- Nüfus genç
- Yakın zamanlı ve kontrolsüz iç göç söz konusu



Türkiye'de cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar

- Turizm ülkesiyiz
- Kayıtsız seks çalışanlarının sayısı artıyor
- Yurt dışında çalışan işçilerimiz var
- Damar içi madde kullanımında artış var



Türkiye'de cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar

- Bildirim sistemi geliştiriliyor
- *HIV, HBV, sifiliz, gonore ve chlamydia enfeksiyonları bildirim zorunlu
- Bildirim oranları düşük, veriler yetersiz
- Laboratuvar kullanım oranı az



Cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar

Test seçenekleri artmıştır

Test seçiminde önemli faktörler
nelerdir?



Cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar

- Erken ve etkin tanı/tedavi önemlidir
- Tanı yaklaşımı sendromik veya etiyolojik olabilir

*Her 2 yaklaşım lab verileri/sonuçlarına dayanır



CTBE

Test seçiminde önemli faktörler

Testin uygulanma amaçları

- Sürveyans
- Sendromik tanı yaklaşımına katkı
- Tarama
- Antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesi
- Kalite kontrol



CTBE

Test seçiminde önemli faktörler

Testin uygulanma amaçları

- Tanı
 - Belirti ve bulguları olan bireylerde tanı
 - Asemptomatik ancak riskli davranışı olan kişilerde tanı
 - kayıtlı-kayıtsız seks çalışanları
 - damar içi madde bağımlıları,
 - çok eşliler
 - homoseksüel erkekler



CTBE

Test seçiminde önemli faktörler

Teste ait faktörler

- Testin performansı
(duyarlılık, özgüllük, prediktif değer)
- Örneğin alınması ve gönderilmesi ile ilgili koşullar



CTBE

Test seçiminde önemli faktörler

Teste ait faktörler

- Laboratuvar alt yapısı, iş gücü
- Personel sayısı/yetkinliği
- Testin kolay/zor oluşu, sonuç verme süresi, maliyeti
- Pozitif hasta başına düşen maliyet

Vaka 1

- 22 yaşında erkek hasta
- 4 hafta önce korunmasız cinsel temas öyküsü var
- Penisde yara gelişmiş
- Ağrı yok
- Yara 3-4 gündür kaybolmuş, iyileşmiş
- Üretral akıntısı yok



Olası/ön
tanınız nedir
????



Sifiliz

Test
seçimi????



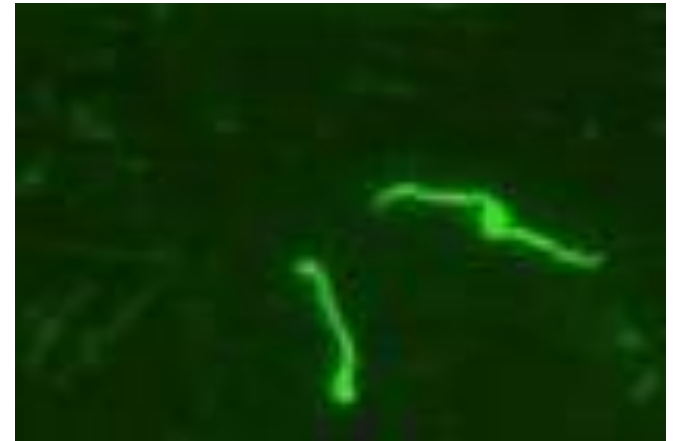
Sifiliz

Direkt tanı yöntemleri

- Erken dönem sifilizde kullanılır
 - Karanlık saha mikroskopisi

– DFA

– PCR





Sifiliz

Serolojik testler

- Laboratuvar tanısında kullanılan temel yöntemlerdir
 - Nontreponemal testler
 - Treponemal testler



Sifiliz

Nontreponemal testler

- Duyarlı ama özgüllüğü düşük testlerdir
- Hastalığın aktivitesi ve
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidirler

VDRL, RPR

TRUST, USR, ART, RST



Sifiliz

Treponemal testler

- Spesifik antiijenler kullanılır (Ig G, M)
- Nontrep testlere göre daha erken pozitifleşir
- Sonuç reaktif/non-reaktif
- Hayat boyu reaktif

MHA-TP,
TPHA, TPPA

FTA-ABS

EIA, CIA

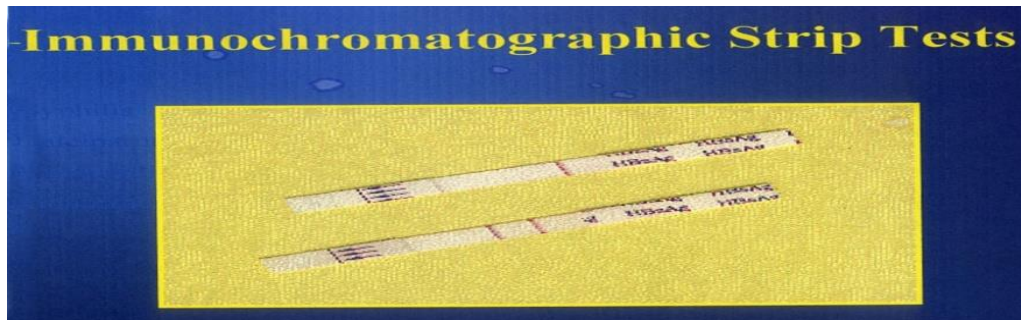
Ig immunoblot
test



Sifiliz

Hızlı testler

- Sifiliz prevansının yüksek olduğu kaynakları sınırlı ülkelerde kullanımları avantajlı bulunmaktadır
- Farklı ticari marka 20 test mevcuttur
 - Hiçbiri FDA onayı almamıştır





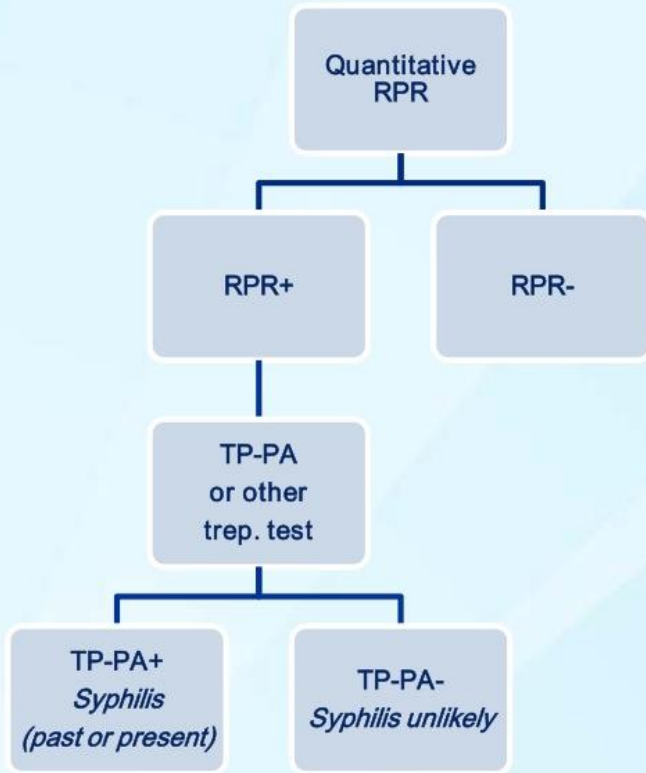
Sifiliz

Tanı
algoritması???

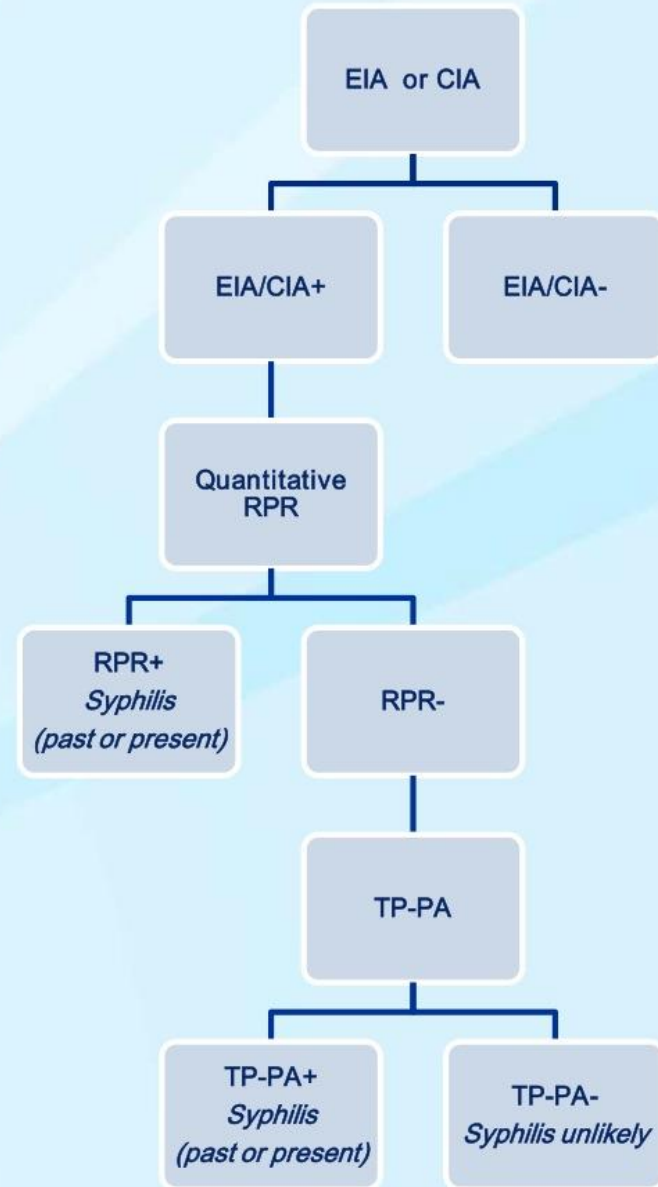
Sifiliz

Syphilis serologic screening algorithms

Traditional



Reverse sequence





Sifiliz

Klasik algoritma

- ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmaya devam edilmektedir

*Prevalansın yüksek olduğu topluluklarda daha güvenilirdir

- Enfeksiyonun aktivitesini belirler

European guideline on the management of syphilis, JEADV, 2014

Binnicker MJ et al, J of Clin Microbiol, 49 (4): 1313-17, 2011



Sifiliz

Klasik algoritma

- Duyarlılık ve özgüllük düşüktür
- Biyolojik yalancı pozitiflik oranı yüksektir, doğrulama gerekir
- Prozon fenomeni olasılığı vardır (yalancı negatiflik)
- Erken dönem vakaları kaçırabilir

MMWR, Feb 11, 2011, Vol.60, No.5



Sifiliz

Ters algoritma

- EIA/CIA gibi tercihen otomatize bir yöntem
 - Birçok Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır
 - Örnek sayısı çok olan laboratuvarlarda maliyet düşer
 - Özellikle kan/plazma donörlerini ve asemptomatik kişileri taramak amacıyla...
 - Erken dönem vakaları daha iyi yakalar
- *Prevalansın düşük olduğu topluluklarda (<2.2/100000) daha güvenilirdir-ancak yalancı (+) oranı düşük değildir

European guideline on the management of syphilis, JEADV, 2014



Sifiliz

Ters algoritma

- Klasik algoritmaya göre erken ve geç dönem vakaları daha iyi belirler
- Uyumsuz tüm sonuçların bir başka trep. test ile doğrulanması gerekir
 - İkinci trep. test olarak TPPA önerilir, FTA-Abs önerilmez
- Hastalığın aktivitesini belirlemek için nontrep. testlere ihtiyaç vardır

MMWR, Feb 11, 2011, Vol.60, No.5
Loeffelholz MJ, J of Clin Microbiol, 50 (1); 2-6, 2012



Sifiliz

Tarama/İkili kullanım

- Şankr ya da sifiliz vakası ile temas gibi oldukça erken dönem şüpheli vakaları tespit etmek için uygundur
- Duyarlılık ve özgüllük açısından optimizasyonu sağlayabilir

European guideline on the management of syphilis, JEADV, 2014

Tong ML et al, CID 58: 1116-24, 2014

Vaka

1

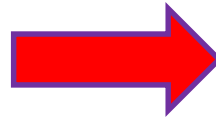
- 22 yaşında erkek hasta
- RPR: 1/4
- TPHA: Reaktif

Vaka 1

- 22 yaşında erkek hasta

(1 hafta sonra RPR tekrarlanıyor)

- RPR: 1/16
- TPHA: Reaktif



Sifiliz



Sifiliz

Sonuçlar

Testlerin değerlendirilmesinde

- Hastanın tıbbi öyküsü ve risk değerlendirmesi
- Daha önce tedavi alıp almadığı önemlidir

CDC provides guidance on reverse sequence for syphilis screening, Medscape, Feb 14, 2011

Hicks CB, UpToDate, 2014

Binnicker MJ et al, J of Clin Microbiol, 49: 1313-17, 2011



Sifiliz

Sonuçlar

Sifiliz laboratuvar tanısında

- En az 2 serolojik testin sonuçlarına ihtiyaç vardır
- Testlerin ve immünolojik yanıtın dayandığı prensiplerin bilinmesi önem taşır

CDC provides guidance on reverse sequence for syphilis screening,
Medscape, Feb 14, 2011

Hicks CB, UpToDate, 2014

Vaka

2

- 33 yaşında evli, erkek hasta
- Ankara'da yaşayan iş adamı, 2 hafta önce İstanbul'a seyahat öyküsü var
- 2 gündür başlayan sarı renkte üretral akıntısı ve idrar yaparken yanma şikayetleri var
- İstanbul'da yeni tanıştığı bir kadınla korunmasız ilişkisi olmuş



Olası/ön
tanınız nedir
????



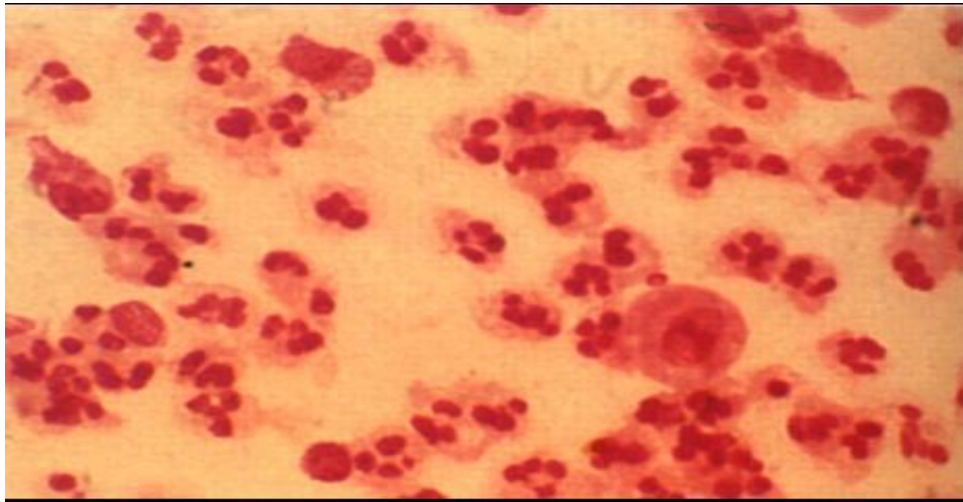
Üretrit

Test
seçimi????



Mikroskopi

- Üretral akıntı örneğinin Gram boyalı incelemesinde her sahada ≥ 2 PMNL üretriti gösterir

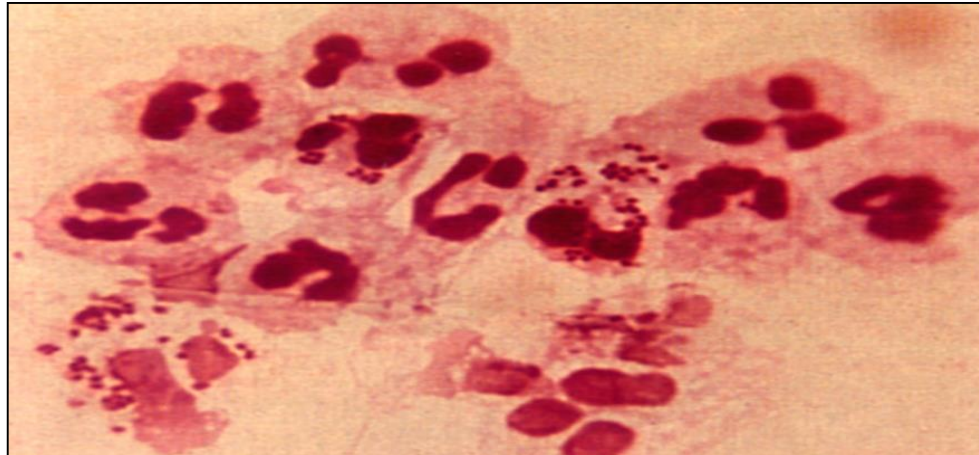


CDC, STD Treatment Guidelines, 2015



Mikroskopi

- Semptomatik erkek hastada üretral akıntı örneğinin Gram boyalı incelemesinde hücre içi gram negatif diplokokların görülmesinin gonore tanısal değeri yüksektir (%95)
- Semptomsuz erkekde duyarlılık düşüktür (%30-50)

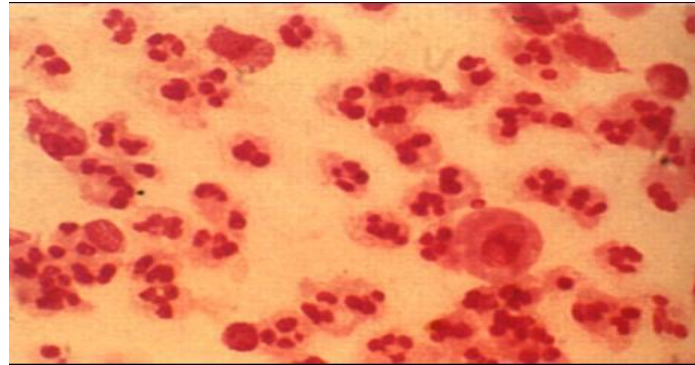


Chlamydia

Mikroskopi



- Enflamatuvar eksuda varlığında üretral akıntı örneğinin Gram boyalı incelemesinde hücre içi gram negatif diplokokların görülmemesi non-gonokoksik üretrit tanısını koydurur



- Pap boyası ile mikroskopi etiyolojik tanı amaçlı kullanılmamalıdır

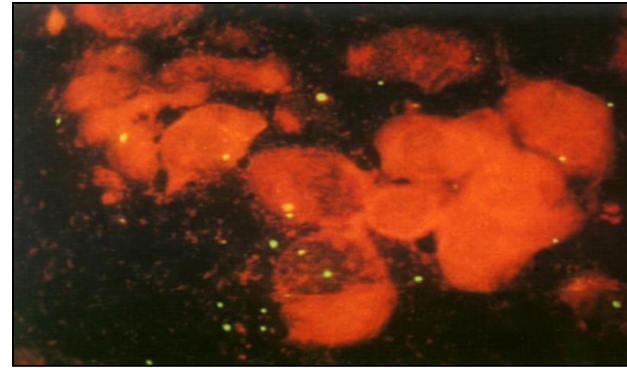


Mikroskopi

- Erkek hastada üretrit bulguları yoksa ilk akım idrar örneği (sediment) incelenebilir
- 400X büyütmede ≥ 10 PMNL varlığı anlamlıdır
- *Chlamydia* üretritlerinin %90'ında PMNL saptanır



- DFA
 - Özgüllüğü yüksek (%97)
 - Duyarlılık %70-90
- Emek-yoğun, zaman alıcı
- Tarama testi olarak kullanılması önerilmez



Gonore

Mikroskopi



- Servikal akıntı örneğinde mikroskopinin performansı düşüktür
- Farengeal, rektal enfeksiyonlarda mikroskopinin duyarlılığı düşüktür
- Mikroskopi asemptomatik bireylerde tarama amaçlı kullanılmamalıdır



Gonore

Kültür

- Kültür, ideal koşullarda yapıldığında referans metod, ancak taşıma koşulları performansı etkilemektedir
 - Çikolata agar ve Thayer-Martin vb. besiyerleri
- Antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına imkan sağlaması önemlidir



Gonore

NAAT

- Kültürden daha duyarlıdır
 - *Neisseria* türleri (*N.subflava*, *N.cinerea*) ile çapraz reaksiyon söz konusudur
 - İnvaziv olmayan örneklerin (farengeal, rektal) kullanımına imkan verir
- *Tarama amaçlı kullanılabilir**

CDC, STD Treatment Guidelines, 2015



Gonore

NAAT

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



Chlamydia

Tanı yöntemleri

- Hücre kültürü
 - Duyarlılık %75-80, özgüllük %100
 - Pahalı, yoğun emek ve zaman gerektirir
 - Adli vakalarda kullanımı uygundur
- EIA
- DFA
- DNA hibridizasyon
 - Duyarlılıkları %50-75 olup kullanımları önerilmemektedir



Chlamydia

NAAT

- Referans method
- Örnek çeşitliliği sağlar
- Gonore tanısı ile birlikteliği avantajlıdır
- *Tarama ve tanı için önerilmektedir
- Pahalı

Gonore

Hızlı testler

Chlamydia



- Testler optimal özgüllük ve duyarlılığa sahip değiller ancak hastalık kontrolünde önem taşırlar
- Semptomatik hastada veya infeksiyon olasılığı yüksek hastada kullanımları daha iyi sonuçlar vermiştir
- Anında tedavi şansı sağrlarlar
- Maliyet-etkin olabilirler

Peeling RW, STI, 82:1-6,2006

Greer L, Infectious Disease Clinics of North America, 2008

Vaka

2

- 33 yaşında evli, erkek hasta
- Üretral akıntı örneğinin Gram boyalı incelemesinde; her sahada >3'den fazla PMNL ve hücre içi gram negatif diplokoklar görüldü



Gonore



Cinsel temasla bulaşan enfeksiyonlar

Spesifik bir test ve/veya algoritmanın

- yüksek ve düşük risk taşıyan her popülasyonda kullanımı
- her bir klinik evreyi tanımlaması (sifiliz için)
- her bir laboratuvarın koşullarına uyumu her zaman mümkün değildir

Zanto SN et al, Clinical Microbiology Newsletter 32:8, 2010



Sonuçlar

- Laboratuvar kullanım ve olanaklarının arttırılması
 - Laboratuvarın zamanında ve doğru sonuç vermesi
 - Sendrom/hastalık yaklaşımli örnek yönetimi
 - Etkenlerin hızlı tanısı ve bildirimi
 - Hızlı testlerle pozitif bulunan örneklerin geleneksel yöntemlerle doğrulanması
 - Bildirimin iyileştirilmesi ve hızlandırılması
 - Farklı düzeylerdeki lab.lardan oluşan bir ağ