

Enfeksiyon hastalıklarında hızlı tanı testleri

Dilek Yılmaz Çiftdoğan¹, Fadıl Vardar²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Yılmaz-Çiftdoğan D, Vardar F. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Rapid diagnostic tests for infectious diseases. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 159-166.

Rapid and accurate diagnosis of infectious diseases accelerates the initiation of appropriate management and reduces unnecessary additional diagnostic testing, use of antimicrobial therapy, and hospitalizations. Rapid diagnostic tests for infectious diseases are influenced by technologic developments. The focus of rapid diagnosis of infectious diseases in the last years has shifted from rapid diagnostic tests suitable for the bedside. Earlier developed tests used latex or other particle agglutination methods, but most of the rapid tests in use currently use enzyme immunoassay method. This test is suitable for the evaluation of patients in the office or clinics who are suspected of having an infectious disease. In this article, the available licensed rapid diagnostic tests for infectious diseases are discussed. The diagnostic accuracy, application and features of rapid diagnostic tests for bacterial pathogens (Group A streptococcus, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile* and *Borrelia burgdorferi*), viral pathogens (influenza virus A and B, respiratory syncytial virus, rotavirus, adenovirus, Epstein-Barr virus and human immunodeficiency virus), and parasitic pathogens (*Plasmodium* spp., *Cryptosporidium* spp., *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica*) were evaluated.

Key words: infectious disease, diagnosis, rapid test, child.

ÖZET: Enfeksiyon hastalıklarının hızlı ve doğru tanısı, hastalığın uygun yönetimini sağlarken, tanıya yönelik gereksiz ek testleri, gereksiz antimikrobiyal kullanımını ve gereksiz hastane yatışlarını azaltır. Teknolojik gelişmelerden enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan hızlı testleri de etkilenmektedir. Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının hızlı tanısında, hastabaşı uygulanımlı hızlı tanı testleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Geliştirilen ilk testlerde lateks ya da diğer aglütinasyon yöntemleri kullanılmışken, günümüzde bu hızlı testlerin çoğunda enzim immünoassay yöntemi kullanılmaktadır. Bu testler enfeksiyon hastalığı şüphesi olan olguların muayenehane ya da kliniklerde değerlendirilmesinde uygundur. Bu yazıda, enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan mevcut lisanslı hızlı tanı testleri tartışılmış. Bakteriyal patojenlerin (Grup A Streptococcus, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile* ve *Borrelia burgdorferi*), viral patojenlerin (İnfluenza virus A ve B, Respiratuar sinsitiyal virus, Rotavirus, Adenovirus, Epstein-Barr virus ve İnsan immün yetmezlik virusu) ve paraziter patojenlerin (*Plasmodium* spp., *Cryptosporidium* spp., *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica*) hızlı tanı testlerinin; tanısal doğrulukları, uygulanımları ve özellikleri irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: enfeksiyon hastalığı, tanı, hızlı test, çocuk.

Enfeksiyon hastalıkları gerek gelişmiş, gerekse gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağının en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Enfeksiyon hastalıklarının etkin yönetimi, etken mikroorganizmanın doğru ve hızlı bir

şekilde tanımlanmasına bağlıdır. Enfeksiyon ajanının erken tanımlanması hekimler için uygun tedavinin seçiminde yardımcı olurken, uygunsuz antimikrobiyal kullanımını ve bunun sonucunda antimikrobiyal direnç gelişimini

önlemektedir. Doğru ve hızlı tanı, gereksiz inceleme ve gereksiz tedaviyi önlemesi ile maliyet üzerinde de etkilidir.

Günümüzde hızla artan tıbbi teknolojik ilerlemelerden en çok etkilenen bilim dalları arasında enfeksiyon hastalıkları da yer almaktadır. Bu ilerlemelerle enfeksiyon hastalıklarının tanısında yeni testler ve yöntemler geliştirilmiştir. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uygulamalarında kullanımları giderek artan serolojik incelemeler, özellikle moleküler incelemeler, enfeksiyon hastalıklarının tanısında ve tedaviyi izlemede oldukça yararlı testlerdir.

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere, gerek polikliniklerde gerekse muayenehanelerde bazı enfeksiyon hastalıklarının tanısında olası etken mikroorganizmanın antijenlerini ya da mikroorganizmaya karşı gelişen özgül antikorları gösteren hızlı testler kullanılmaya başlanılmıştır. İlk uygulanan hızlı tanı testlerinde lateks aglütinasyon (LA) ve diğer aglütinasyon testleri kullanılmışken, yeni geliştirilen testlerde enzim immünoassay (EIA) ya da optik immünoassay (OIA) yöntemleri kullanılmıştır. Hızlı tanı yöntemlerinde burun, nazofarengeal ve boğaz sürüntüsü, balgam, idrar, dışkı ve kan örnekleri kullanılmaktadır. Bazı testlerde gereken kan örneği parmak ucundan alınan birkaç damla kanı geçmemektedir.

Bu hastabaşı uygulanımlı hızlı tanı testlerinin pratikte kullanılabilmesi için yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına, yüksek pozitif prediktif değere (PPD) ve negatif prediktif değere (NPD) yani yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahip olması gerekmektedir. Ayrıca testin kısa sürede yapılıp, kısa sürede sonucun değerlendirilebilmesi, tekrarlanabilmesi, kolay uygulanabilmesi, sonucun kolay yorumlanabilmesi, maliyet etkin olması ve testi değerlendiren kişinin deneyimli olması gerekmektedir.

Bu derlemede, çocuk sağlığı ve hastalıkları uygulamalarında muayenehane ve polikliniklerde uygulanabilen enfeksiyon hastalıklarının tanısına yönelik geliştirilen hızlı tanı testleri ele alınmış, bu testlerin çocukluk yaş grubunda kullanımları ve tanısal doğrulukları gözden geçirilmiştir, (Tablo I).

Bakteriyel etkenlerin tanısında kullanılan hızlı tanı testleri

A grubu Streptokoklar: A grubu streptokok (AGS) enfeksiyonlarının neden olduğu hastalıkların başında akut tonsillofarenjit gelmektedir. Bunun

dışında pnömoni, deri enfeksiyonları, septisemi gibi birçok klinik tabloya yol açabilmektedir. Bu enfeksiyon hastalığı akut romatizmal ateş ve akut glomerülo nefrit gibi nonsüpüratif sekellere de yol açabilir¹. Özellikle farenjitli çocuklarda, klinik olarak viral ve AGS ayırımının tam olarak yapılamaması nedeniyle AGS tanısında laboratuvar inceleme önerilmektedir².

A grubu streptokokların tanısında boğaz salgı ve sürüntülerinden alınan örneklerde antijen saptanması temeline dayanan hızlı testleri yirmi yılı aşkın bir süredir bilinmekte ve son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ticari olarak kırkdan fazla firmanın hızlı tanı testi vardır. Bu testler genel olarak 5-10 dakikada içerisinde sonuç vermektedir. Boğaz sürüntüsünde bakteri hücre duvarında bulunan grup spesifik karbonhidratı saptayan bu testlerde sıklıkla LA ve EIA olmak üzere koagglütinasyon, liposomal ve optik immünoassay yöntemleri kullanılmaktadır. Eküvyon üzerindeki materyal genellikle kimyasal ya da enzimatik ekstraksiyon solüsyonuna alınır, kısa bir inkübasyon süresi sonrasında süspansiyon içindeki antijen bir filtre membran üzerine (EIA yöntemi) veya lateks partiküllerine (LA yöntemi) tespit edilmiş spesifik antikorlarla karşılaştırılır. EIA'da pozitif indikatör oluşması, LA'da lateks partiküllerinin agglütinasyonu pozitif sonuç olarak değerlendirilir^{2,3}.

Bu testler yüksek özgüllük oranlarına sahiptir (%95'in üzerinde); ancak duyarlılık oranları özgüllük oranlarına göre düşüktür (%70-90)³. Bu testlerin duyarlılık oranları alınan sürüntü örneğinin niteliği, örneği alan kişinin deneyimi ve karşılaştırma için alınan kültürün standartlara uygun bir şekilde alınımı ile artırılabilir². Bir çalışmada alınan örnekteki bakteri sayısını arttırmak için örnekler iki ayrı eküvyon ile alınmış ve bu şekilde duyarlılığın, tek eküvyon ile örnek alınımına göre belirgin arttığı bildirilmiştir⁴. Hızlı tanı testi negatif saptanan, AGS farenjiti düşünülen olgularda, AGS enfeksiyonunu dışlamak için mutlaka boğaz kültürü yapılmalıdır. Hızlı tanı testi pozitif bulunan olgularda ise, testlerin yüksek özgüllük oranları göz önüne alındığında kontrol boğaz kültürü gereksiz olacaktır². Çocukluk çağının aksine, erişkinlerde hızlı tanı testinin negatif saptanması AGS enfeksiyonunu dışlamak için yeterli olarak kabul edilir, boğaz kültürüne gerek yoktur⁵. Ancak bu testlerin asemptomatik taşıyıcılar ile semptomatik enfeksiyonu olan olguları ayırt edemediği unutulmamalıdır.

Tablo I. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan hızlı tanı testlerinin uygulanımında örnek alımı ve testlerin mekanizmaları.

	Patojen	Örnek alımı	Mekanizma
Bakteriyel etkenler	Grup A Streptococcus	Boğaz salgısı, Boğaz sürüntü	Grup A Streptococcus hücre duvarındaki grup spesifik karbonhidrat antijeninin saptanması
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	İdrar	Solubl pnömokok kapsüller antijeninin saptanması
	<i>Legionella pneumophila</i>	İdrar	<i>L. pneumophila</i> serogrup 1 antijeninin saptanması
	<i>Helicobacter pylori</i>	Dışkı Kan, plazma, serum	<i>H. pylori</i> antijeninin saptanması, <i>H. pylori</i> 'ye özgü IgG yapısındaki antikorların saptanması
	<i>Clostridium difficile</i>	Dışkı	<i>C. difficile</i> toksinlerinin saptanması
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Kan, plazma, serum	<i>B. burgdorferi</i> antikorlarının saptanması
Viral Etkenler	İnfluenza virus A İnfluenza virus B İnfluenza virus A ve B	Nazofarengeal yıkama suyu/aspiratı, Burun sürüntüsü Boğaz sürüntüsü	İnfluenza A ve İnfluenza B nükleoproteinlerinin saptanması
	Respiratuar sinsitiyal virus	Nazofarengeal yıkama suyu/aspiratı, Burun sürüntüsü Boğaz sürüntüsü	RSV fusion protein antijeninin saptanması
	Rotavirus	Dışkı	Rotavirus serogrup A antijeninin saptanması
	Adenovirus	Dışkı	Adenovirus yüzey antijeninin saptanması
	Epstein-Barr virus	Kan	Heterofik antikorların saptanması
	İnsan immün yetmezlik virusu	Kan, plazma, serum Ağız sürüntüsü, Ağız yıkama suyu	HIV antikorlarının saptanması
	Paraziter Etkenler	<i>Plasmodium</i> spp.	Kan
<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Giardia intestinalis</i> <i>Entamoeba histolytica</i>		Dışkı	Parazitlerin antijenlerinin saptanması

Streptococcus pneumoniae: *S. pneumoniae*, heptavalan konjüge pnömokok aşısının uygulanıldığı bölgelerde ülkelerde bile çocukluk çağında invaziv bakteriyel enfeksiyonlar ve bakteriyel akut otitis medianın en sık etkenleri arasında yer almaktadır. Günümüzde idrarda solubl pnömokok kapsüller antijeninin immunokromatografik olarak 15 dakikada saptanabildiği idrarda hızlı pnömokokal

antijen testi vardır. Bu test 2000 yılında FDA onayı almıştır. Erişkinde yapılmış çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük oranları genellikle yüksek oranlarda saptanırken, çocukluk çağında yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada, pnömokokal bakteriyemisi olan çocuklarda testin duyarlılığı %95.8, özgüllüğü ise %93 olarak belirtilmiştir⁶. Pnömokokal pnömoni

tanılı çocuklarda yapılmış diğer bir çalışmada ise testin duyarlılık oranı %86.7 bulunurken, özgüllük oranı %62.9 olarak bildirilmiştir⁷. Bu hızlı testler, AGS'nin hızlı antijen testinde olduğu gibi taşıyıcılar ile semptomatik olguları ayıramadığı için taşıyıcılık oranlarının yüksek olduğu bölgelerde kullanılmamalıdır⁸. Ancak Amerikan Pediatri Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi'nin 2006 yılı raporunda bu hızlı tanı yöntemlerinin klinik kullanımı için yeterli duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip olmadığı belirtilmiştir⁹. Çocukluk çağında yapılmış bazı çalışmalarda testin yeterli duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamaması yanında, belki de testin en önemli kısıtlayıcı yönü özellikle okul öncesi çocuklarda neredeyse her iki çocuktan birinde olan pnömokok taşıyıcılığıdır. Bu nedenle testin yorumlanmasında çocuğun yaşı ve klinik bulgular mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Legionella pneumophila: En az 20 farklı türü insanlarda hastalık yapabilen etkenin ABD'de en sık görülen *L. pneumophila* serogrup 1'e karşı idrarda hızlı antijen testleri vardır. ABD de olduğu gibi Avrupa'da ve ülkemizde de *L. pneumophila* serogrup 1 en sık en sık görülen serogruttur^{10,11}. Bu testler serogrup 1 için duyarlıdır, ancak bazı serogrupları da saptayabilmektedir. Yapılmış ilk testler EIA temelli iken, geliştirilen yeni testler immünokromatografik olarak antijeni 15 dakikada saptayabilmektedir. EIA temelli testlerde duyarlılık %79.1-83.4 arasında saptanır-ken, özgüllük oranları %97.1 olarak belirtilmiş, 60. dakika değerlendirmesinde bu oranın %100'e yükseldiği bildirilmiştir¹². Ancak yeni geliştirilmiş immünokromatografik temelli hızlı tanı testlerinin duyarlılık oranları %82.9-91.4, özgüllük oranları ise %99-100 olarak belirtilmiştir¹³. *L. Pneumophila* enfeksiyonu yaşlılarda, immün sistemi baskılanmış kişilerde ve altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde daha sık görülürken, çocuklarda oldukça seyrek görülmektedir. Bu nedenle immün sistem baskılanması, malignite ya da organ transplantasyonu gibi enfeksiyon gelişim riski yüksek olan çocuklarda bu hızlı tanı testinin kullanılması uygun olacaktır.

Helicobacter pylori: *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında endoskopik biyopsi temelli testler altın standart olsa da günümüzde invaziv olmayan testlerin tanındaki önemi giderek artmaktadır. Bu testler arasında üre nefes testi, serolojik inceleme, hızlı antikor testi ve dışkıda *H. pylori*

antijen testi yer almaktadır. Dışkıda *H. pylori* antijen testleri ucuz, kolay uygulanabilen, pahalı spektrometrelere ihtiyaç duymayan, invaziv olmayan testlerdir. ELISA yöntemine dayalı bu testlerin, çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonunda tanısız doğruluğunu inceleyen birçok çalışma vardır. İlk testlerde poliklonal antikorlar kullanılmışken, geliştirilen yeni testlerde spesifik monoklonal antikorlar kullanılmış ve spesifik monoklonal antikorlar kullanıldığı duyarlılık oranlarının arttığı görülmüştür¹⁴. Bugüne kadar yayınlanmış çalışmalarda dışkıda *H. pylori* antijen testinin duyarlılık ve özgüllük oranları geniş bir yelpaze oluşturmaktadır (%67-100, %61-100, sırasıyla)¹⁵. Hino ve arkadaşlarının¹⁶ *H. pylori* enfeksiyonu tanılı 92 çocukta ile yaptıkları çalışmada, histolojik ve hızlı üreaz testi ile karşılaştırıldığında monoklonal antikorların kullanıldığı dışkı antijen testinin duyarlılığı %97.5, özgüllüğü ise %94.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca eradikasyon sonrasında hastanın izlemde de bu testlerin kullanılabilceği bildirilmiştir¹⁷.

Dışkıda hızlı antijen testi dışında, kanda *H. pylori*'ye özgü immünglobulin G (IgG) yapısındaki antikorları saptayan hızlı tanı testleri de vardır. Çeşitli firmaların yirmiye yakın serolojik hızlı tanı testleri vardır. Bu testler ile ilgili çalışmalar genellikle erişkin yaş grubunda yapılmıştır. Yine erişkin hastalarda yapılmış iki farklı serolojik hızlı tanı testinin, standart serolojik incelemeler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hızlı serolojik testlerin duyarlılıkları %67-81, özgüllükleri ise %86-93 oranında bulunmuştur¹⁸. Bu testlerin en önemli dezavantajları arasında 10 yaş altındaki çocuklarda serolojik testlerin duyarlılık sorununun olması, tedavi sonrasında antikorların 12 ay gibi uzun bir süre saptanabilmesi nedeniyle mevcut enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyonun ayırımının yapılamaması yer almaktadır.

Clostridium difficile: *C. difficile* nazokominal hastalıkların en sık nedenleri arasındadır. Hastalığın tanısında ya kültürde etkenin üretilmesi, ya da dışkıda *C. difficile* antijeni ile toksinlerinin saptanması yer almaktadır. Dışkıda *C. difficile* toksin A'yı saptayan ilk hızlı tanı testlerinde dışkının satrifüje edilmesi gerekirken, geliştirilen son testlerde dışkının santrifüje edilmesine gerek kalmadan da toksin A ve B saptanabilmektedir. Bu testlerde konjüгат ile dilüe edilen dışkı örneği kasete damlatılır ve yaklaşık 15-20 dakika içerisinde sonuç alınır. Dışkıda *C. difficile*

toksinini saptayan beş farklı firmanın hızlı tanı testlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, testlerin duyarlılık oranları % 87-95.7, özgüllük oranları % 98.7-100, PPD'si % 97.2-100 ve NPD'si % 96.3-98.7 oranlarında bulunmuştur¹⁹. Etkenin nazokominal enfeksiyonların önemli bir nedeni olduğu göz önüne alınır, bu hızlı tanı testinin olguların erken tespiti ile erken tedavi ve bulaşın önlenmesine yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlayacaktır.

Borrelia burgdorferi: Lyme hastalığı kenelerle taşınan ve *B. burgdorferi* tarafından oluşturulan, multisistemik bir hastalıktır. Özellikle Kuzey Amerika'da önemli bir halk sağlığı sorunu olan hastalık, ülkemizde sık olmamakla birlikte görülebilmektedir. Lyme hastalığının erken tanısı, antibiyotik tedavinin erken başlanabilmesi için oldukça önemlidir. İlk olarak 1999 yılında *B. burgdorferi*'ye karşı gelişen IgM ve IgG tipi antikörlerin kalitatif olarak, rekombinant antijenler kullanılarak saptandığı hızlı tanı testi FDA tarafından onay almıştır. Alınan kan örneği ile yaklaşık 20 dakikada (bazı olgularda ilk iki dakikada) sonuç alınmaktadır. Ancak diğer spiroketler ile gelişen hastalıklarda ya da çeşitli otoimmün hastalıklarda, antijenik çapraz reaksiyonlar nedeniyle standart ELISA yönteminde olduğu gibi bu hızlı tanı testlerinde de yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle hızlı tanı testinin pozitif bulunması durumunda sonuç Western-blot testi ile doğrulanmalıdır²⁰. Lyme hastalığının Kuzey Amerika'da oldukça sık görülmesi nedeniyle, ABD'de bu hızlı tanı testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalığın ülkemizdeki sıklığı göz önüne alındığında bu hızlı tanı testinin öncelikli olmadığı söylenebilir.

Viral etkenlerin tanısında kullanılan hızlı tanı testleri

İnfluenza virus tip A ve B: İnfluenza virus tip A ve B, mevsimsel epidemilere yol açabilen, başta süt çocukları olmak üzere özellikle çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan solunum patojenleridir. Bu nedenle erken ve doğru tanı, tedavinin erken başlanması ve kontrol stratejilerinin planlaması açısından oldukça önemlidir. İnfluenza virus enfeksiyonlarının tanısında nükleik asidin PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle saptanması, kültür ya da direk antijen testi kullanılmaktadır. Kültür ve serolojik inceleme sonuçlarına hemen ulaşamaz iken, maliyetleri

de yüksektir. Hızlı tanı testleri ile nazofarengeal yıkama suyu ya da aspiratında, burun ve boğaz sürüntü örneklerinde influenza tip A, influenza tip A ve B, ayrı olarak influenza tip A ve tip B antijenleri saptanabilir. Örnekler virus atılımının azalması nedeniyle hastalığın başlangıcından sonraki 72 saat içerisinde alınmalıdır. Virus kültürü ve/veya PCR ile karşılaştırıldığında bu testlerin çoğunun duyarlılığı %45-90, özgüllüğü ise %60-95 civarındadır²¹. Tanının hızlı konulması, hastalığın benzer klinik tablolara yol açan diğer hastalıklardan ayırıcı tanısında istenilecek laboratuvar ya da radyolojik tetkikleri azaltıp, hastalığın ekonomik yükünü de azaltır. Ayrıca epidemiyolojik verilerin hızlı elde edilebilmesinde, hızlı tanı testleri önemli avantaj sağlamaktadır. Çocukluk çağında yapılmış bir çalışmada, influenza hızlı tanı testleri influenza mevsiminde fokal enfeksiyon bulgusu olmayan ateşli süt çocuklarının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir tanı yöntemi olarak belirtilmiştir. Sonuçta influenzanın hızlı tanısı ile gereksiz inceleme yükünün ve acil servislerde kalış süresinin azaldığı, gereksiz antibiyotik kullanımlarının engellendiği ve gereksiz hastane yatışlarının önlenildiği vurgulanılmıştır²². İnfluenza virus enfeksiyonları, çocuklarda hastane yatış nedenleri arasından önemli rol oynamakta ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu hızlı tanı testleri bu olguların hızlı tanısı ile koruyucu önlemlerin alınıp, olguların izolasyon uygulamalarına da olanak sağlar.

Respiratuvar sinsitiyal virus (RSV): RSV, özellikle süt çocuklarında akut bronşiyolit ve pnömoninin en önemli nedenlerindedir. RSV'ye bağlı bronşiyolit özellikle prematürite öyküsü olan, kronik akciğer hastalığı olan ya da konjenital kalp hastalığı olan süt çocuklarında daha ciddi klinik tabloya ve de daha yüksek mortalite oranına sahiptir. RSV tanısında altın standart solunum yolu sekresyonlarında viral etkenin kültürde üretilmesidir. Nazal sekresyonda ELISA ya da immünoflöresan yöntemiyle RSV antijeni saptanabilir. Günümüzde nazal sekresyonda, nazofarengeal yıkama suyu ya da aspiratında, RSV fusion protein antijeninin immüno-kromatografik yöntem ile saptanması esasına dayanan hızlı tanı testleri vardır. Bu hızlı tanı testinin viral kültür ile karşılaştırıldığı çalışmada, çocuk hastalardan alınan 14.756 örnek incelenmiş ve sonuçta testin duyarlılığı

%81, özgüllüğü ise %93.2 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada yenidoğan döneminde testin duyarlılığının arttığı belirtilmiştir (%91.1, $p>0.05$)²³. Çocukluk çağına yapılmış başka bir çalışmada direk immünoflöresan (DIF) yöntemi ile karşılaştırıldığında testin duyarlılığı %87, özgüllüğü %94, PPD'si %89, ve NPD'si %92 olarak bulunmuş ve bu hızlı tanı testinin RSV enfeksiyonunun mevsimsel artış gösterdiği dönemlerde pediatri ünitelerinde enfeksiyon kontrol çalışmalarında kullanılabilmesi belirtilmiştir²⁴. Ancak klinik bulguları ile RSV enfeksiyonu düşünülen çocuklarda testin negatif olması durumunda, sonuçlar mutlaka kültür, ELISA ya da DIF yöntemiyle doğrulanmalıdır. İnfluenza virus enfeksiyonlarında olduğu gibi, RSV enfeksiyonları da çocukluk çağına önemli bir hastaneye yatış nedenidir ve hastaneye yatan olgular hastane enfeksiyonları için önemli risk oluştururlar. Enfeksiyonun hızlı tanı testleri ile erken tespiti gerekli önlemlerin alınıp, olguların izolasyonu ile hastane enfeksiyonlarını önemli ölçüde azaltabilir.

Rotavirus ve Adenovirus (serogrup 40 ve 41): Çocukluk çağına akut ishalin en sık nedenleri arasında yer alan rotavirus ve adenovirus (serogrup 40 ve 41)'un tanısında kullanılan farklı firmaların birçok hızlı tanı testleri vardır. İki etkene yönelik ayrı ayrı testler yanında bu iki etkenin birlikte saptanabildiği kombine hızlı tanı testleri de vardır. Rotavirus'a bağlı ishalin en sık nedeni olan serogrup A'nın antijeninin dışkıda saptandığı bu testlerin duyarlılığı %86.7-100, özgüllüğü ise %87.5-95 arasında bulunmuştur²⁵. Semptomların başlamasından sonraki ilk beş gün içerisinde viral atılımın yüksek olması nedeniyle bu günlerde testin yapılması önerilir. Sekizinci gün sonrasında testin yapılması önerilmez. Rotavirus serogrup A'da olduğu gibi dışkıda adenovirus yüzey antijenlerinin 10-15 dakikada saptanabildiği hızlı tanı testleri vardır. Rotavirus serogrup A ile adenovirus yüzey antijeninin birlikte araştırıldığı kombine testlerde, adenovirusu için testin duyarlılık ve özgüllük oranları rotavirusa göre daha düşük bulunmuştur. Akut ishallerde çocuklarda yapılmış bir çalışmada, bu kombine testin rotavirus serogrup A için duyarlılığı %75, özgüllüğü %95, PPD'si %95, NPS'si %75, adenovirus için duyarlılığı %22, özgüllüğü %84, PPD'si %36 ve NPS'si %77 olarak saptanmıştır. Adenovirus için düşük duyarlılık ve PPD oranları nedeniyle akut ishallerde

çocuklarda testin adenovirus tanısında güvenilir olmadığı, ancak rotavirusun hızlı tanısında güvenilir olduğu belirtilmiştir²⁶.

Epstein-Barr virus (EBV): EBV enfeksiyonunun tanısında, kanda heterofil antikorlarının saptandığı immünokromatografik temelli hızlı tanı testleri mevcuttur. Bu testler yaklaşık beş dakikada sonuç vermektedir. Ancak düşük duyarlılık oranları nedeniyle dört yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV): Birçok firmanın, EIA yöntemi ile HIV 1-2 antikorlarını (Ig A, G ve M) yaklaşık 10-20 dakikada saptayan hızlı tanı testleri vardır. Bu testlerde genellikle kan, serum ya da plazma kullanılmaktadır. Günümüzde ağız sürüntüsü ya da yıkama suyu ile de test yapılabilmektedir. Bu testler olguların HIV enfeksiyonu yönünden hızlı değerlendirilmesinde (özellikle şüpheli temas, kaza sonucu temas durumunda) kullanılmaktadır. Yapılmış erişkin çalışmalarında bu testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları %99.4'ün üzerinde bulunmuştur²⁷. Ancak bu testlerin en önemli dezavantajı temas sonrası antikorların 3-6 ay arasında artış göstermesi nedeniyle, bu zaman diliminde testlerin sonuç vermemesidir. Bu nedenle testler temastan en az üç ay sonra yapılmalı ve negatif sonuçların HIV enfeksiyonunu ya da bulaşı dışlamadığı unutulmamalıdır. Elde edilen pozitif sonuçlar ise mutlaka Western-blot yöntemi ile tekrar değerlendirilmelidir. FDA tarafından onay almış çok sayıdaki hızlı tanı testleri, birçok merkezde özellikle bakım merkezlerinde tarama testi olarak kullanılmaktadır. Ancak çocukluk çağına bu hızlı tanı testlerinin kullanımları ile ilgili kısıtlamalar vardır. Özellikle HIV pozitif anneden doğan bebeklerde, plasental yol ile pasif geçiş gösteren antikorların ilk 18 aya kadar var olması nedeniyle bu testler ilk 18 ayda kullanılamaz. Bunun yanında çocukluk yaş grubunda bu testlerin değerlendirildiği çalışmalar da yetersizdir. Ayrıca bu testlerden bir kısmının 13 yaş altında kullanım onayı da yoktur.

Paraziter etkenlerin tanısında kullanılan hızlı tanı testleri

Plasmodium spp.: Plasmodium ailesine ait protozoer parazitler tarafından meydana getirilen enfeksiyöz bir hastalık olan sıtma için Sahra-altı Afrika, Hindistan, Güneydoğu Asya ve Latin Amerika

önemli risk bölgeleridir. Ülkemizde Doğu Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde sporadik olarak rastlanılmaktadır. Hastalığın tanısı parmak ucundan alınan kan ile hazırlanmış ince yayma ve kalın damla preparatların Giemsa boyası ile boyanarak incelenmesi sırasında trofozoit, şizont ve gametositlerin görülmesiyle konulmaktadır. Etken parazitin antijenlerinin saptanmasına dayanan dipstik ya da kaset formatında, 2-15 dakika arasında sonuç alınan birçok hızlı tanı testleri vardır. Bu testler, mikroskopik incelemenin yapılamadığı durumlarda, mikroskopik tanıya iyi bir alternatiftir. Bu testlerden birine sadece laboratuvar koşullarında kullanılmak üzere FDA tarafından 2007 yılında lisans verilmiş (Binax NOW Malaria Test®). Ancak bu test ile birlikte mutlaka mikroskopik incelemenin yapılması gerektiği belirtilmiş, bu hızlı testin hastalığın ender görüldüğü ABD'inde laborant ve hekimlere tanıda kolaylık sağlayabileceği düşünülmüştür. Bu testler *P. falciparum* and *P. vivax*'ı, virulansı düşük diğer plasmodium türlerinden ayırabilmektedir. Yapılmış çalışmalarda *P. falciparum* için duyarlılık oranları %87-94, özgüllük oranları %98-99 olarak; *P. vivax* için ise duyarlılık oranları %58-87, özgüllük oranları %98-99 olarak bildirilmiştir^{28,29}. Ancak özellikle *P. ovale* tanısında, hızlı tanı testlerinin güvenilirlik oranları oldukça düşüktür.

Cryptosporidium spp., *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica*: *Cryptosporidium spp.*, *G. intestinalis* ve *E. histolytica*'nın ayrı ayrı ya da birlikte EIA yöntemi ile 15 dakikada değerlendirilebildiği hızlı tanı testleri de vardır. Yapılmış bir çalışmada, bu üçlü panelin tanısallık etkinliği, dışkıda parazit incelemesinde altın standart olarak kabul edilen trikrom ve modifiye asit dirençli boyama ile karşılaştırıldığında, panelin duyarlılık ve özgüllük oranları her bir etken için %95'in üzerinde bulunmuştur³⁰.

Sonuç olarak; enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiş birçok hızlı tanı testi vardır. Bu testlerin en önemli özellikleri kısa sürede, kolayca uygulanmaları ve yine kısa sürede sonuç vermeleridir. Bu testlerin uygulanmasında herhangi bir araç ya da ekipmana ihtiyaç yoktur ve oda ısısında 1.5-2 yıl saklanabilirler. Ancak bu testlerin çocukluk çağında kullanılabilmesi için yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahip olmaları gerekmektedir. Yukarıda incelenen testlerin bazıları yüksek tanısallık doğruluk oranlarına sahipken, bazı testler ise yeterli

duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip değildir. Ayrıca bu testlerin değerlendirildiği çalışmaların çoğu erişkin yaş grubundadır. Birçok hızlı tanı testlerinin çocukluk çağında kullanımları ile kısıtlamalar vardır. Çocukluk çağında bu testlerden özellikle A grubu streptokok, *S. pneumonia*, İnfluenza ve RSV gibi bu yaş grubunda sık görülen etkenlerin hızlı tanı testleri değerlendirilmiştir. Ancak bazı testler ile ilgili ise yeterli veri yoktur. Bu özellikler yanında uygun bir hızlı tanı testi maliyet etkin olmalıdır fakat bu testlerin birçoğu maliyet etkin değildir.

KAYNAKLAR

1. Gerber MA. Group A streptococcus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2007: 1135-1145.
2. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 610-620.
3. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 571-580.
4. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of Streptococcus pyogenes pharyngitis. J Clin Microbiol 2000; 38: 279-281.
5. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-125.
6. Neuman MI, Harper MB. Rapid antigen assay for the diagnosis of pneumococcal bacteremia in children: a preliminary study. Ann Emerg Med 2002; 40: 399-404.
7. Domínguez J, Blanco S, Rodrigo C, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. J Clin Microbiol 2003; 41: 2161-2163.
8. Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. Clin Infect Dis 2001; 32: 824-825.
9. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 525-537.
10. Fry NK, Bangsberg JM, Bergmans A, et al. Designation of the European Working Group on Legionella Infection (EWGLI) amplified fragment length polymorphism types of Legionella pneumophila serogroup 1 and results of intercentre proficiency testing using a standard protocol. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 722-728.

11. Pınar A, Kocagöz T, Alaçam R, Günalp A. Atipik pnömonili olgularda Legionella bakterilerinin kültür, üriner antijen ve polimeraz zincir reaksiyonu ile laboratuvar tanısı ve heterodupleks analizi ile tür gruplaması. Mikrobiyoloji Bülteni 1999; 33: 79-87.
12. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. J Med Microbiol 2001; 50: 509-516.
13. Diederer BM, Peeters MF. Evaluation of the SAS Legionella Test, a new immunochromatographic assay for the detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 86-88.
14. Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J, Höchter W, Sackmann M. Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of Helicobacter pylori in adult outpatients before and after eradication therapy. J Clin Microbiol 2004; 42: 1319-1321.
15. Nguyen TV, Bengtsson C, Nguyen GK, Granström M. Evaluation of a novel monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay (Premier Platinum HpSA PLUS) for diagnosis of Helicobacter pylori infection in Vietnamese children. Helicobacter 2008; 13: 269-273.
16. Hino B, Eliakim R, Levine A, et al. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 519-523.
17. Gościński G, Przondo-Mordarska A, Iwańczak B, Błitek A. Helicobacter pylori antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 376-380.
18. Hawthorne AB, Morgan S, Westmoreland D, Stenson R, Thomas GA, Newcombe RG. A comparison of two rapid whole-blood tests and laboratory serology in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 863-865.
19. Miendje Deyi VY, Vandenberg O, Mascart G, et al. Diagnostic value of five commercial tests for the rapid diagnosis of Clostridium difficile-associated disease. Clin Lab 2008; 54: 9-13.
20. Ezeanolue E, Ezeanolue C, Dashefsky B. Peripheral brain: rapid diagnostic tests for infectious diseases suitable for office use. Pediatr Rev 2005; 26: 383-387.
21. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 401-411.
22. Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sánchez-Etxaniz J, Fernández-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 1153-1157.
23. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Performance of a rapid assay (Binax NOW) for detection of respiratory syncytial virus at a children's hospital over a 3-year period. J Clin Microbiol 2007; 45: 1993-1995.
24. Mackie PL, McCormick EM, Williams C. Evaluation of Binax NOW RSV as an acute point-of-care screening test in a paediatric accident and emergency unit. Commun Dis Public Health 2004; 7: 328-330.
25. Lee SY, Hong JH, Lee SW, Lee M. Comparisons of latex agglutination, immunochromatography and enzyme immunoassay methods for the detection of rotavirus antigen. Korean J Lab Med 2007; 27: 437-441.
26. Weitzel T, Reither K, Mockenhaupt FP, et al. Field evaluation of a rota- and adenovirus immuno-chromatographic assay using stool samples from children with acute diarrhea in Ghana. J Clin Microbiol 2007; 45: 2695-2697.
27. Vijayakumar TS, David S, Selvaraj K, Viswanathan T, Kannangai R, Sridharan G. Performance of a rapid immunochromatographic screening test for detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2: experience at a tertiary care hospital in South India. J Clin Microbiol 2005; 43: 4194-4196.
28. Iqbal J, Khalid N, Hira PR. Comparison of two commercial assays with expert microscopy for confirmation of symptomatically diagnosed malaria. J Clin Microbiol 2002; 40: 4675-4678.
29. Farcas GA, Zhong KJ, Lovegrove FE, Graham CM, Kain KC. Evaluation of the Binax NOW ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travelers. Am J Trop Med Hyg 2003; 69: 589-592.
30. Garcia LS, Shimizu RY, Bernard CN. Detection of Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar, and Cryptosporidium parvum antigens in human fecal specimens using the triage parasite panel enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 2000; 38: 3337-3340.