



BİRÜNİ
LABORATUVARI

25. yıl
1983



İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA IgG AVIDİTE TESTİNİN DEĞERİ VE KLİNİKTE KULLANIMI

Serolojik testler infeksiyon etkenlerinin teşhis ve takibinde çok önemli katkılar sağlamaktadır. İnfeksiyon ajanıyla karşılaşıldığında akut fazda IgM, sonrasında IgG tipi antikorlar üretilmektedir. Ancak IgM tipi antikorlar akut infeksiyonda beklenenden daha erken kaybolabilir veya aylar hatta yıllar boyu düşük titrelerde seropozitiflik gösterebilirler. Ayrıca IgM pozitifliği, primer infeksiyon, re-infeksiyon veya reaktivasyonu ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır. Bazı infeksiyon ajanlarına yanıt olarak B lenfositlerin üretimi

klonal olarak stimule edilebilir. Örneğin Epstein-Barr virus ve Parvovirus B19 infeksiyonlarında, Rubella IgM seropozitifliği gelişebilir.

IgG avidite testleri primer infeksiyonun olası etiolojisi ile zamanını saptamada ve reaktivasyon, re-infeksiyon ya da primer infeksiyon ayırımını sağlamakta tanıda yardımcıdır. Primer infeksiyon sonrası oluşmaya başlayan spesifik IgG antikorlarının aviditeleri, takip eden haftalar ve aylar boyunca immun yanıtın maturasyonuna paralel olarak

artmaktadır. İmmun yanıtın erken dönemlerinde düşük aviditeli, geç dönemlerinde ise yüksek aviditeli spesifik IgG antikoru bulunur.

Avidite, antijen üzerinde yer alan epitoplara ile antikor moleküllerinin kenetlenme bölgeleri arasındaki bağlanma gücüdür. Yüksek antikor aviditesi, antikorların yüksek fonksiyonel aktivitesi ile paraleldir. Özgül IgG antikorularının fonksiyonel afinitesi, primer antijenik uyarımdan sonra düşük olup; takip eden haftalarda ve aylarda uyarılmış B hücreleri nedeniyle artış göstermektedir. Avidite testlerinde antijen ve antikor arasındaki bağlar protein denatüre edici maddelere maruz bırakılarak, bu bağların gücü incelenir. Antikor aviditesi arttıkça antijen-antikor kompleksleri ortamda bulunan protein denatüre edici maddelere karşı daha stabil olmaktadır. Eğer antijen ile antikor arasındaki bağlar daha yeni oluşmuşsa, denatüre edici maddelere çok dayanmamakta, bağlar kopmakta ve düşük avidite değerleri ortaya çıkmaktadır. Denatüre edici madde olarak 8M üre, dietilamin gibi maddeler kullanılmaktadır. Kullanılan yöntemle göre değişmekle birlikte, yüksek avidite değerine sahip olan bir kişinin

enfeksiyonu en az 3-5 ay önce geçirdiği söylenebilir.

Avidite testleri, gebelikte konjenital enfeksiyonlara neden olan toxoplasma, cytomegalovirus (CMV) ve rubella serolojisinde primer enfeksiyon ile re-enfeksiyon veya reaktivasyon ayırımını yapabilmekte çok yararlıdır. Çeşitli çalışmalarda pnömokok, meningokok, H.influenzae ve tetanoz aşılardan sonra oluşan antikor yanıtını izlemekte avidite testlerinin yararlılığı vurgulanmaktadır.

Toxoplasma gondii ile gebelikte primer enfeksiyon geçirildiğinde, tedavi edilmez ise fetal enfeksiyon riski birinci trimesterde %17, üçüncü trimesterde ise %65'tir. Ancak birinci trimesterde geçirilen enfeksiyonun fetusa etkileri çok daha ağır olur. Enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilir. Gebelik öncesi kişi seronegatif ise ilk trimesterde serokonversiyon olup olmadığı izlenmeli ve belirli aralıklarla takip edilmelidir. Seropozitiflik durumunda antikorların gebelik öncesi kazanılan eski bir enfeksiyon ya da akut enfeksiyon sebebiyle mi oluştuğunu belirlemek gereklidir. Yüksek toxoplasma-spesifik IgM antikor titresini ile birlikte yüksek

toxoplasma-spesifik IgG antikor titresi hastalığın son 3 ay içinde geçirildiğini düşündürür. Hafif ve orta IgM titresi ile yüksek IgG titresi ise muhtemelen 3-6 ay içinde geçirilmiş infeksiyonu gösterir. Ancak özgül IgM'ler hastalığın başlangıç döneminde, konjenital toxoplasmosis olgularında ya da reaktivasyonlarda saptanamayabilir. Bunun yanısıra IgM'ler infeksiyondan 18 ay sonrasına kadar saptanabilmekte ya da interferans sebebiyle yalancı pozitiflikle karşılaşılabilir. Toxoplasma gondii'ye karşı sıvısal immün yanıtla ilgili çalışmalar IgM ve IgG ile birlikte yoğun bir IgA yanıtının da ortaya çıktığını göstermiştir. IgA antikorları edinsel ya da konjenital toxoplasmosis tanısında IgM'den daha faydalıdır. Ancak IgA düzeyi de IgM gibi infeksiyon sonrası aylarca pozitif kalabilmektedir. FDA (Food and Drug Administration) serolojik testlerin sınırlarını içeren önerge yayınlamıştır ve buna göre hastanın takibinde IgM pozitifliğinin referans bir laboratuvar tarafından doğrulanması ve bu amaçla IgG avidite testinin uygulanması önerilmektedir. Toxoplasma infeksiyonlarında, %30'un üzerindeki değerler yüksek avidite olarak değerlendirilmektedir. Eğer maternal infeksiyon gebeliğin ilk iki haftası

içinde olmuşsa prenatal tanı gerekli değildir. Maternal infeksiyon 2-10 hafta arasında gelişmişse, veya ultasonografide ventrikulomegali gibi majör lezyonlar saptanmışsa gebeliğin sonlandırılması gerekebilir. Amnion sıvısından polimeraz chain reaksiyonu (PCR) ile T.gondii DNA'sının aranması fetal tanıda önerilir. Ancak bu girişim için 4 hafta beklenmeli, toksoplazmanın amnion sıvısına ulaşmasına izin verilmelidir.

Rubella virüsü ile gelişen infeksiyonlar, gebelik dışında bir problem yaratmaz. RNA virüsü olması sebebiyle, insan dışında hiçbir canlıda plasentayı geçip fetal infeksiyon yapmaz. Taşıyıcılığı yoktur. Ancak konjenital rubella sendromu ile doğan bebekler 1 yıl kadar virüs yayarlar. Gebelikte alınan etken, 5-7 gün içinde plasentaya ulaşır. Maternal infeksiyon ilk trimesterde geçirildiğinde %80, ikinci trimesterde geçirildiğinde ise %25'den fazla fetal infeksiyon gerçekleşir. Bu dönemde maternal infeksiyon geçirildiğinde konjenital rubella sendromu olasılığı %20' dir.

Pek çok döküntülü hastalık rubella'yı taklit edebilir, infeksiyonların %50'si subklinik seyredebilir. Akut

infeksiyonun tanısında en sık aranan IgM pozitifliği ve IgG titrasyonunda belirgin artışın saptanmasıdır. Virüs izolasyonu rutinde uygulaması olmayan, epidemiyolojik çalışmalarda başvurulan bir yöntemdir. Serum örneği, hastalık ortaya çıktıktan sonra en kısa sürede alınmalı ve 7 gün içinde IgG titre artışı saptanmalıdır. Parvovirus infeksiyonu olanlarda, infeksiyöz mononükleoz için heterofil antikor pozitifliğinde ve romatoid faktör pozitifliğinde serum rubella IgM testlerinde yalancı pozitiflik ortaya çıkabilir. Rubella infeksiyonunun akut infeksiyon olup olmadığını anlamakta rubella IgG avidite testleri tanıya çok yardımcıdır. Aviditenin %50'nin üzerinde çıkması infeksiyonun 3-4 ay önce geçirildiğini gösterir. Ancak düşük avidite ve yüksek IgM pozitifliği 18. haftadan önce saptanmış ise amniyotik sıvıda PCR ile rubella taranmalıdır.

Cytomegalovirüs insanda doğumdan önce en sık bulaşan virüs hastalığıdır. Dünyanın her yerinde rastlanır. CMV infeksiyonu insanlarda görülür, bilinen hayvan rezervuarı yoktur. Erişkin yaşta neredeyse her insanın maruz kaldığı bir virüstür. İnfekte kişiler asemptomatik dahi olsa bulaştırıcıdır, tüm vücut sıvılarında virüs taşınır.

Hastalık genellikle asemptomatik geçirilir ve ciddi patolojiye yol açmaz. Ancak CMV infeksiyonunu ilk kez gebeliğinde geçirmiş annelerden doğan bebekler, yenidoğan ve çocuk bakımında çalışan gebe anneler, kemoterapi hastaları, organ transplantasyonu yapılmış kişiler, hematopoetik kök hücre nakli alıcıları, HIV (human immunodeficiency virus) infeksiyonu olan kişiler risk altındadır.

CMV IgM, primer infeksiyon tanısında yararlıdır. Primer infeksiyonda, klinik belirtilerden 1-2 hafta sonra serumda önce IgM ve sonra IgG antikorları yüksek titrede saptanır. IgM antikorlarının seropozitifliği 6-9 ay sürer. Latent infeksiyonun reaktivasyonunda IgM pozitifliği tekrarlayabilir. IgG antikor titresinde dört kat artış ve IgG düzeyinin en az %30'u kadar değerde IgM titrasyonu saptanırsa CMV infeksiyonu tanısı konur. CMV, Herpes simplex I ve II, Varicella-zoster, ve Epstein-Barr virüsleri ile birlikte Herpesviridae ailesinde yer alır. Bu sebeple bu virüs infeksiyonlarından biri geçirilmekte iken yalancı seropozitiflikle karşılaşılabilir. Organ transplantasyonlu veya immunsupresif hastalar ile gebelerde CMV IgG avidite testleri, primer ve

tekrarlayan infeksiyonların ayırıcı tanısında oldukça faydalıdır. Ancak CMV infeksiyonunda yüksek aviditeli antikolar, normal kişilerde 2-6 ayda oluşurken, immunsuprese hastalarda en az 1 yıl sonra oluşabilmektedir. Bu sebeple CMV teşhis ve tedavisinde en sık tercih edilen yöntem PCR ile virus DNA'sının ve ayrıca pp65 antijenin saptanmasıdır. Moleküler yöntemler viral yükün takibine de olanak tanır. pp65 antijen tayini CMV avidite testinden daha çok önerilmektedir. Avidite testi HIV infeksiyonunda, virüsün bulaş zamanının belirlenmesinde kullanılmakta; bu sayede erken tedavi şansı yakalanmaktadır. CD4 hücre sayısı tayini ile birlikte kullanımı takip ve tedavide önerilmektedir.

Avidite testleri sadece IgG antikoru saptanan serum örneklerinde çalışılabilmektedir. Avidite çalışmalarında en önemli sorunu,

sonucu şüpheli sınırlar içerisinde ya da düşük avidite değerine sahip hastalar oluşturmaktadır. Düşük avidite değerli IgM negatif bir hasta sadece avidite testine dayanılarak değerlendirilirse yanlışlıkla yeni kazanılmış bir infeksiyon tanısı konabilir. Bu tür hastalarda sadece avidite sonuçları ile karar vermek yanlış olur, takipleri gereklidir.

IgM pozitif olan bir hastada avidite değeri yüksek çıkmış ise IgM pozitifliğine karşın infeksiyonun en az 3-5 ay önce geçirilmiş olduğu söylenebilir ve böylece gereksiz amniosentez uygulanması veya tedavi önlenmiş olur.

Sonuç olarak yüksek avidite, düşük ya da sınırda avidite değerlerine göre klinik olarak daha anlamlıdır.

Kaynaklar

1. Ornoy A. *Fetal Effects of Primary and Non-Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Are We Close To Prevention?* IMAJ 2007; 9: 398-401.
2. Demirören T., Yüksel A. *Gebelikte infeksiyonlar (Toxoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes Simpleks, Viral Hepatitler, Varisella, AIDS). T Klin J Gynecol Obst* 2001;11 425-439
3. Arpacı E., Beşışık S.K. *Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Sitomegalovirüs İnfeksiyonu: Değişen Klinik, Tanı ve Tedavi. İst Tıp Fak Der* 2007; 70: 51-55.
4. Özekinci T., Suay A., Karasahin O., Akpolat N. *The Value of CMV and Rubella IgG Avidity Tests in the Diagnosis of Cytomegalovirus (CMV) and Rubella Infections in Pregnant Woman. Biotechnol and Biotechnol Eq* 2005;19 (3): 139-144.
5. Babar İ.H., Karaman M., Kırdar S., Yılmaz Ö., Celiloğlu M., Mutlu D. *Gebelikte Toxoplazmozis Tanısında Anti-Toxoplasma gondii IgM, IgG, IgA antikor ve IgG Avidite Testlerinin Birlikteliği ve Önemi. Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2005;29 (2): 76-79.
6. Kutlu S.S, Çelikbaş A.K. *İnfeksiyon Hastalıklarında IgG Avidite Testinin Değeri. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2003;17(3): 365-368.
7. Liesenfeld O., Montoya J.G., Kinney S., Pres C., Remington J.S. *Effect of Testing for IgG Avidity in the Diagnosis of Toxoplasma gondii Infection in Pregnant Woman: Experience in a US Reference Laboratory. JID* 2001;183: 1248-1253.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Cad.
Göklüz İş Merkezi No: 11 Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (212) 217 41 41
Faks : (212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44 Kat: 2
34726 Çiftehavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (216) 369 17 67
Faks : (216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Cad. Santral Çıkma
Toprak Blokları A-Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (212) 570 88 60
Faks : (212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu
No: 28/A
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (212) 358 51 00
Faks : (212) 358 50 56

NIŞANTAŞI

Valikonağı Cad. Çam Apt.
No: 161 Kat: 1
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (212) 233 22 95
Faks : (212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
No: 2/B Kat: 1 Gündeş Apt.
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (212) 287 43 00
Faks : (212) 287 33 83

ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.
No: 184/B
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (216) 411 31 66
Faks : (216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (212) 633 41 42
Faks : (212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2
34718 Acıbadem - İstanbul
Tel. : (216) 545 72 72
Faks : (216) 545 74 77

YEŞİLKÖY

İstasyon Cad.
No: 21 Kat: 1
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (212) 662 99 77
Faks : (212) 662 68 00

ÇEKMEKÖY

Aydın Menderes Cad.
Carpe-Diem İş Merkezi Kat: 1
34782 Çekmeköy - İstanbul
Tel. : (216) 642 43 00
Faks : (216) 642 54 84

KEMERBURGAZ

İstanbul Cad.
Artell Forum Çarşısı No: 38/14
34075 Göktürk - Kemerburgaz - İstanbul
Tel. : (212) 322 68 22
Faks : (212) 322 68 28