

Sifilizin Serolojik Tanısı

Sifiliz (frengi), *Treponema pallidum subspecies pallidum*'un etken olduğu, bulaşıcı sistemik bir hastalıktır.

Sifiliz enfeksiyonunun prevalansı ülkelere göre değişmekte ve toplumda tıbbi ve sosyal açıdan ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Sifiliz, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre II. Dünya savaşı sonuna kadar öteki cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile birlikte dünyada hızla artış göstermiştir. Sifiliz enfeksiyonu 1945'lerden sonra penisilin yaygın bir şekilde kullanılmasıyla azalmışken, bugün dünyanın birçok yerinde diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklarla beraber bir artış göstermektedir. Türkiye'de de dünya ile benzer şekilde sifiliz için morbidite oranı 1930'lardan 1945'lere kadar en yüksek düzeye ulaşmış, 1970'e kadar bu oranın gittikçe azaldığı gözlenmiş, 1970'li yıllarda artış, 1980'lerde düşme eğilimi göstermesine karşın, 1990'lardan itibaren yeniden yükselme gözlenmiştir (3,10).

HCV'nin bulaşma yolları

- Cinsel temas**
Bulaşmada derideki taze lezyonların sıvı içeriği, meni ve vagina salgısı gibi vücut sıvıları önemlidir.
- Perinatal**
Konjenital sifiliz genellikle fetusun uterus içinde enfekte olmasıyla oluşsa da doğum sırasında doğum kanalından bulaşma da olabilir.
- Parenteral**
Kan transfüzyonu ile
- Horizontal**
Bulaşlı eşya ile

Sifilizin klinik olarak sınıflaması

- Edinsel sifiliz
 - Erken sifiliz
 - Latent sifiliz
 - Geç sifiliz (tersiyer sifiliz)
- Konjenital sifiliz

Erken Sifiliz

- Primer ve sekonder olarak iki dönemde incelenir.
- İki yıla kadar uzayabilir.
- Primer sifilizin karakteristik lezyonu şankrdir. Lezyon genital organların deri veya mukozalarında görülür.
- Sekonder sifiliz belirtileri tüm vücutta maküler, makülopapüler, papüler, püstüler lezyonlar biçiminde ortaya çıkar. Tüm organlar tutulabilir. Özellikle santral sinir sistemi tutulumu dikkat çekicidir.
- Primer ve sekonder lezyonlarda bol miktarda treponema vardır ve bu dönemler hastalığın en bulaşıcı olduğu dönemlerdir.
- Bu ilk iki dönemi geçirenlerin yaklaşık %25'inde hiçbir tedavi yapılmadan belirtiler kaybolabilir ve kendiliğinden iyileşirler (3,10).

Latent Sifiliz

- Erken sifiliz dönemini geçirenlerin yaklaşık %25'inde enfeksiyon latent döneme girer.
- Bu dönemde tanı ancak serolojik testlerle konulabilir. Geç latent dönemde de intrauterin enfeksiyon oluşabilir, enfeksiyon kan transfüzyonuyla bulaşabilir.

Geç Sifiliz (Tersiyer Sifiliz)

- > Erken sifiliz dönemini geçirenlerin geri kalan % 50'sinde ise üçüncü dönem sifiliz başlar.
- > Başlangıç infeksiyondan 3-5 yıl sonra görülür.
- > Tüm organlarda belirtiler verebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.
- > Nörosifiliz, kardiyovasküler sifiliz veya geç benign (gommatöz) sifiliz şeklinde görülebilir (3,10).

Konjenital Sifiliz

- > Sifilizli gebelerde treponemalar plasenta yoluyla fetusa geçer.
- > İntrauterin infeksiyon, tedavisiz olgularda herhangi bir evrede görülebilirse de genellikle hastalığın erken dönemlerinde daha sıktır.
- > Geç dönemlere doğru bulaşma riski azalmaktadır.
- > Gebeliğin 4. ayından önce intrauterin infeksiyon çok nadir olduğundan, sifilize bağlı erken düşük görülmez.
- > 4. aydan sonra infeksiyonun şiddetine göre abortus, ölü doğum, neonatal ölüm, neonatal hastalık veya latent infeksiyon görülebilir.
- > Gebeliğin ilk yarısında anneye verilecek yeterli bir tedavi ile çocuğun konjenital sifiliden kurtarılması mümkündür.
- > Sifilizli çocuk doğuran annelerin yaklaşık üçte biri gebelikleri süresince takip edilmediğinden, ayrıca yarısında da ilk trimesterde serolojik testler negatif bulunduğundan özellikle riskli kişiler doğuma yakın günlerde sifiliz yönünden araştırılmalıdır (3).

Sifilizin Tanısı

T. pallidum'un kültürü yapılamaz ve basit boyalarla boyanamaz. Bu nedenle sifilizin farklı dönemlerinde tanı koyabilmek için

çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Direkt Mikrobiyolojik Yöntemler

Lezyonlardan alınan örneklerde mikroskopik incelemelerle treponemayı görerek kesin tanı konulabilir. Bu amaçla karanlık

alan mikroskopisi ve direkt immunfloresans boyama yöntemleri kullanılabilir (1,8,10).

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Hızlı sonuç verirler.<input type="checkbox"/> Direkt floresans antikor testi oral ve rektal lezyonlar için yararlıdır.<input type="checkbox"/> Serolojik testler negatif iken pozitif sonuç verebilirler.	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Karanlık alan mikroskopisi sistemik antimikrobiyaller kullanıldığında yalancı negatif sonuç verebilir.<input type="checkbox"/> Karanlık alan mikroskopisi oral ve rektal lezyonlar için sonuç vermez.

İndirekt (Serolojik) Mikrobiyolojik Yöntemler

Serolojik testler latent ve geç sifilizin tanısı için tek kullanılabilecek yöntemlerdir (8).

Sifiliz süresince hastada iki tip antikor oluşmaktadır. Bunların bir kısmı doğrudan doğruya T. pallidum'un antijenlerine karşı oluşmuş özgül antikorlardır ve bunların saptanması için doğrudan T. pallidum antijenleri kullanılarak serolojik testler

yapılır (Treponemal testler). Diğer bir kısım antikorlar ise hastalık sırasında hasarlanan hücre lipidlerine karşı oluşan ve reagin denilen otoantikor niteliğinde antilipidik antikorlardır. Bunlar, memeli hayvan dokularından elde edilen lipid ekstraktların sudaki süspansiyonları ile serolojik reaksiyonlar verirler (Nontreponemal testler).

Nontreponemal Testler	Treponemal Testler
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> VDRL<input type="checkbox"/> RPR	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Mikrohemaglutinasyon assay (MHA-TP)<input type="checkbox"/> Mikrotreponema pallidum hemaglutinasyon assay (TPHA)<input type="checkbox"/> Floresan Treponemal Antikor Absorbsiyon (FTA-ABS)

Nontreponemal Testler

- Antilipoidal otoantikörleri (reaginleri) saptayan, antijen olarak içinde treponemaya ait antijenler bulunmayan normal organ ekstraterinin kullanıldığı testlerdir.
- Bu testlerde kullanılan en uygun antijen, insan ya da siğir kalbinden elde edilen kardiolipin (diphospatidyglycerol) dir.
- VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory) veya RPR (Rapid Plasma Reagin) gibi nontreponemal (reagin) testler, hasarlı konak hücrelerinden salınan lipoidal materyale ve treponemalardan salınan kardiolipine karşı konağın oluşturduğu IgM ve IgG antikörlerini gösterirler.
- Tanıda tarama amaçlı kalitatif olarak veya tedavinin takibinde kantitatif olarak kullanılırlar.
- Bu testler ayrıca semptomatik infeksiyonun tanısında kullanılırlar. Şankrın ortaya çıkmasından 7-10 gün sonra pozitifleşirler.
- Tedaviye başlamadan önce daima VDRL miktarı saptanmalıdır çünkü titrelerde 4 kat düşüş tedaviye yanıt alındığını gösterir.
- Primer sifiliz tedavisi ile VDRL'de 2 yıl içinde negatife doğru bir gerileme gözlenir.
- Sekonder geç veya latent sifilizde titrelerde düşmeye rağmen 2 yıl sonrasında olguların yaklaşık % 50'sinde halen düşük titreler görülür. Bu, tedavinin başarısızlığını veya infeksiyon nüksünü göstermez. Bu hastalar tekrar tedavi alsalar da pozitif kalırlar.
- Erken sifiliz tedavisi ile bir yılın sonunda genellikle bu testlerle titreler çok düşer veya tamamen negatifleşir. Artan titreler (4 kat) infeksiyon tekrarı ya da tedaviye yanıtsızlığı gösterir. Bu durumlarda tedavinin tekrarlanmasına ihtiyaç vardır (1,5,7,8).

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">❑ Hızlı ve basittir. Kolaylıkla bulunabilir, ucuz ve çok sayıda örneğin çalışılmasında rahatça uygulanabilirler.❑ BOS'un değerlendirilmesi için VDRL testi kullanılabilir.❑ Tekrarlayan infeksiyonun gösterilmesinde yararlıdır.	<ul style="list-style-type: none">❑ Primer şankrın gelişimi ile antikor oluşumu arasında 1-4 hafta vardır.❑ Yalancı pozitiflik verebilirler. Primer sifilizli olguların %40'ında ve tedavisiz geç latent sifilizli olguların %25'inde yalancı negatiflik görülebilir.❑ Reaktivitenin derecesinin saptanmasında ve tedavinin yeterliliğinin değerlendirilmesinde titre düşüşü önemlidir.

Yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik verebilen durumlar

Yalancı negatif sonuçlar primer sifiliz olgularının yaklaşık %40'ında ve geç latent sifiliz olgularının %25'inde görülebilir (8). Prozon olayı, antikörün yüksek titrede ve eksik olduğu durumlarda ya da normal antijen-antikör birleşmesinin engellenmesi ile yalancı negatif sonuca yol açar (7). Yalancı pozitiflik, altı aydan kısa süren akut yalancı pozitiflik ve altı aydan uzun süren kronik yalancı pozitiflik olarak iki gruba ayrılır.

Kronik yalancı pozitiflik

- ❑ Kollagen damar hastalıkları, lepra, malignite, kronik karaciğer hastalığı, multipl myeloma gibi altta yatan kronik bir hastalık varlığı
- ❑ İntravenöz ilaç bağımlılığı
- ❑ Sistemik lupus eritematozus
- ❑ RF, ANA, antitiroid antikörler, kriyoglobulinler, yükselmiş serum gamaglobulinleri
- ❑ 70 yaşından büyük hastalar
- ❑ Bazı antihipertansiflerin kullanımı (7,8)

Akut yalancı pozitiflik

- ❑ Infeksiyöz mononükleoz, hepatit, viral pnömoni, kızamık gibi çeşitli akut viral hastalıklar
- ❑ M. pneumoniae infeksiyonu
- ❑ Chlamydia infeksiyonu
- ❑ Sıtma
- ❑ Bazı aşılamalar
- ❑ Gebelik
- ❑ Yaws ve pinta gibi diğer treponemal infeksiyonlarla çapraz reaksiyon
- ❑ Riketsiyal hastalıklar
- ❑ Şankroid
- ❑ Bakteriyel endokardit
- ❑ Teknik hata (7,8)

Treponemal Testler

- Nontreponemal testler ile alınan sonuçları doğrulamak amacıyla T. pallidum'u antijen olarak kullanan ve buna karşı oluşan antikoları saptayan testlerdir.
- Bu testler hastalığın ilk günleri dışında, tüm evrelerinde yüksek duyarlılık gösterirler.
- Nontreponemal test ile negatif sonuç alınan ancak geç dönem sifilizde olduğu gibi klinik olarak sifiliz bulgusu olan durumlarda doğrulama amacıyla kullanılırlar.
- Bu testler tarama amaçlı kullanılmazlar.
- Tedavinin etkinliğini takip edemeyen testlerdir. Tedavi sonucu negatif çıkma olasılığı nontreponemal testlerden daha düşüktür.
- Bu testlerde treponematozlarla ilgili antikoların bulunmasına bağlı pozitiflik (ör. Yaws, pinta, bejel) görülebilir.
- İnfekte olmayan bebeklere pasif yoldan geçen antikolar 6-8 ay içinde kaybolur, fakat konjenital sifiliz varsa ortamda halen antikolar bulunur.
- Günümüzde kullanılan standart treponemal testler, Mikrohemaglutinasyon assay (MHA-TP) veya mikrotreponema pallidum hemaglutinasyon assay (TPHA), Floresan Treponemal Antikor Absorbsiyon (FTA-ABS) testleridir.
- MHA-TP, TPHA testinin mikropklara uyarlanmış şeklidir. T. pallidum suşunun ultrasonikasyonu ile elde edilen materyal ile hassaslaştırılmış eritrositlerin antijen olarak kullanıldığı, indirekt mikrohemaglutinasyon yöntemine dayanır.
- FTA-ABS testi indirekt floresan antikor tekniğine dayanır. T.pallidum subsp. pallidum antijen olarak kullanılır. Hasta

serumu sorbent çözeltisinde 1:5 oranında sulandırılır. Sorbent çözeltisi, nonpatojen Reiter türü Treponema kültürlerinden elde edilen bir ekstraksiyondur ve bazı hastalarda nonpatojenik treponemalara karşı oluşmuş grup treponemal antikolarını ortamdaki uzaklaştırmak ve böylece yalancı pozitif sonuç alınmasını engellemek için kullanılır. SLE ve diğer otoimmün hastalığı olanlarda atipik boyanma izlenebilir.

- FTA-ABS, infeksiyonun 3. haftasından itibaren pozitifleşmektedir. Primer infeksiyonda duyarlılık % 86-100 iken, sekonder ve geç dönem infeksiyonlarda % 96-100 oranında duyarlıdır.
- Özellikle problemleri serum örneklerinde doğrulama testi olarak kullanılabilen diğer bir test ise Western Blot testidir. Bu test, FTA-ABS testi kadar duyarlıdır ve özgüllüğü daha yüksektir (2,5,8,11).

FTA-ABS'de yalancı pozitiflik

- Yüksek gamma globulin veya ANA pozitifliği
- Otoimmün hemolitik anemiler
- İnfeksiyöz mononükleoz
- Lepra
- Lyme ve birçok akut ve kronik hastalıklar
- Sıtma
- Sistemik lupus eritematozus
- Tiroiditler
- Genital herpes simpleks ve tip 1 diabetes mellitus
- Hamilelik
- Yaşlılık
- Yaws ve Pinta gibi diğer treponemal infeksiyonlar (7,8)

Avantajları

- Nontreponemal test sonuçlarının doğrulaması
- FTA-ABS yüksek sensitiviteye sahiptir ve FTA-ABS IgM infeksiyöz sifilizde ilk pozitif sonuç veren serolojik testtir.

Dezavantajları

- Nonvenereal treponematozlarla çapraz reaksiyon
- BOS'un değerlendirilmesinde yetersiz
- Reinfeksiyonun gösterilmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yetersiz

Konjenital Sifilizin Tanısı

- Konjenital sifilizde mukokütanöz lezyondan yapılan immünfloresan inceleme pozitifdir.
- Serolojik testler pozitifdir, yükselen ya da çok yüksek titrasyon gösterirler.
- Bebekte serolojik testler, konjenital sifiliz olmaksızın maternal antikolarla bağlı pozitif olabilir. Yükselen test titrasyonu veya titrasyonun anneden yüksek olması konjenital sifiliz tanısını koydurtur.
- Anne yeterli tedavi görmüşse, bebekte testin titrasyonu nonreaktif oluncaya kadar üç ay içinde sürekli düşer.
- Sifiliz anneye gebeliğin geç döneminde bulaşırsa, bebek doğumda seronegatif ve klinik açıdan normal olabilir, sifiliz belirtileri 1-2 ay sonra çıkar.
- Konjenital sifiliz tanısı için yalnız kantitatif VDRL tavsiye

edilir. Seri testlerde titrasyonun yükselmesi ya da düşmesi takip edilir.

- Son zamanlarda ELISA yöntemiyle bebekte IgM antikolarının saptanmasının anneden geçen antikolarla saptanan yalancı pozitiflikleri ortadan kaldırarak konjenital sifiliz tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir (9).

Sifiliz tanısında kullanılan serolojik testlerde aranılan nitelikler

- Yalancı pozitifliklerin az olması
- Erken tanıya yardımcı olmaları
- Tedavi ile alınan sonuçların izlenebilmesi
- Kolay uygulanabilir olmaları

Sifilizde Uygulanan Serolojik Testlerin Değerlendirilmesi

- VDRL ve RPR erken sifilizde yaranın çıkmasından 7-10 gün sonra pozitif olmaya başlar ve tedavi ile gerileme gösterirler.
Antikor titresi izlenerek tedavinin etkinliği hakkında fikir sahibi olunabilir.
Tedavi edilen olgularda 6-18 ay sonra negatifleşirler.
Tekrarlayan infeksiyonlarda yeniden pozitifleşirler.
Tedavisiz veya latent ve geç dönemde tedavi alanlarda yaşam boyu pozitif olabilirler.
Nonspesifikler ve sonuçlarının treponemal deneylerden biri ile doğrulanması gerekmektedir.
- Özgül treponema antijenleri ile yapılan testler antitreponemal antikorları ortaya koyduklarından daha kesin sonuç verirler.
- FTA-ABS'nin özellikle çok erken ve geç sifilizin tanısında TPI'den daha duyarlı olduğu bildirilmektedir.
- Bu test ile erken sifilizin tanısında VDRL ve RPR gibi nontreponemal testlere göre daha erken pozitiflik alınabilir.

- TPHA testi en az FTA-ABS kadar duyarlıdır ancak erken olguların tanısında FTA-ABS'ye göre az duyarlıdır.
- Treponemal antijenlerle yapılan testlerde hastada antitreponemal antikorların çok uzun süre saptanabilmeleri, tedaviye rağmen bu antikorların titresinde gerileme olmaması önemli dezavantajlardır (1,3).
- Son zamanlarda sifiliz tanısı için ELISA yöntemine dayalı çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu testlerin en büyük avantajları çok sayıda materyal ile çalışabilme imkanı sunması ve otomasyona olanak vermesidir. Sonuçlar spektrofotometrik olarak okunduğu için objektif değerlendirme sağlar. Halbuki, FTA-ABS, TPHA ve TPPA'da test sonuçları subjektif olarak okunur. Testin dezavantajları ise daha çok zaman ve ekipman gerektirmesi ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde titrasyon noktasının kantitatif olarak ölçülememesidir (5,11).

Sifiliz tanısında ve takibinde önemli noktalar

- ❑ Nontreponemal testlerden VDRL ve RPR aynı duyarlılıkta ve kolay uygulanan testler olup bunlardan birinin ve erken olgularda daha çok VDRL'nin kullanılması uygundur.
- ❑ Bu testlerle saptanan pozitifliklerin FTA-ABS veya TPHA testlerinden birisi ile doğrulanması gerekir.
- ❑ Sifilizli anneden doğan yenidoğanlarda VDRL antikor titresinin giderek artmasının tanı değeri vardır.
- ❑ Nörosifiliz tanısı için BOS'un incelenmesinde VDRL deneyi kullanılmalıdır.
- ❑ Tedavinin etkinliğinin izlenmesi için VDRL veya RPR uygundur.
- ❑ Tekrarlayan infeksiyonlarda nontreponemal testlerin tekrar pozitif bulunmaları ve titrelerinin yükselmesi anlam taşır (1,3).

Farklı evrelerde tedavisiz sifiliz için serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü (%) (4,8)

Test	Duyarlılık				Özgüllük
	Primer	Sekonder	Erken Latent	Geç	
VDRL	% 78	% 100	% 95	% 71	% 98
MHA-TP	% 76	% 100	% 97	% 97	% 99
FTA-ABS	% 86	% 100	% 96	% 100	% 97

Referans Kaynaklar

- 1 Baysal B: Treponemalar. In Ustaçelebi Ş, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 681, 1999
- 2 Beckhause JL, Nesteroff SI: Treponema pallidum western blot: Comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis, Diagn Microbiol Infect Dis 39:9, 2001
- 3 Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3th ed. Barış Yayınları, 595-610, 2002
- 4 Brown DL and Frank JE: Diagnosis and Management of Syphilis, American Family Physician, Vol.68, No.2, July 15, 2003
- 5 Egglestone SI and Turner AJL for the PHLS Syphilis Serology Working Group, Serological Diagnosis of Syphilis, Commun Dis Public Health; 3:158-62, 2000
- 6 Hunter EF: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS) test. 'Larsen SA, Hunter EF, Kraus SJ (eds): A Manual of Tests for Syphilis', American Public Health Association, Washington, DC, 129, 2000
- 7 Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis, Clin Microbiol Rev 8 (Suppl 1):1, 1995
- 8 Sexual Health and Sexually Transmitted Infections, Laboratory diagnosis of syphilis, From the Canadian STD Guidelines, 65-8, 1998
- 9 Snyder EL, Rainey PM: Diagnosis of congenital syphilis, Department of Laboratory Medicine at Yale, Lab News, Vol.37, No.1, 1995
- 10 Yılmaz Ş: Sifiliz. In Willke TA, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları. 1th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 985-90, 1996
- 11 Young H, Guidelines for Serological Testing for Syphilis, Sexually Transmitted Infections, 76: 403-5, 2000

