

# SİFİLİZ TANISINDA KULLANILAN SEROLOJİK TESTLER İÇİN AKIŞ ŞEMASININ OLUŞTURULMASI

## ESTABLISHMENT OF AN ALGORITHM FOR SEROLOGICAL TESTING OF SYPHILIS IDENTIFICATION

Yılmaz KARACA<sup>1</sup>, Nilay ÇÖPLÜ<sup>1</sup>, Ayşegül GÖZALAN<sup>1</sup>, Özgür ÖNCÜL<sup>1</sup>,  
Levent AKIN<sup>2</sup>, Berrin ESEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Refik Saydam Hfzsisshha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara.  
(nilaycoplu@gmail.com)

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

### ÖZET

Sifiliz tanısı sıklıkla serolojik yöntemlerle konulmakta olup, bu testler semptom bulunduğu ya da tarama amaçlı olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada, laboratuvarında uygulanacak olan testlerin seçiminde ve sıralamasında doğru tanı sağlayacak en ucuz, hızlı ve pratik yolun belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 162 serum örneği dahil edilmiş ve örnekler VDRL (Venereal Disease Research Laboratory; Omega Diagnostic, İngiltere), TPHA (*Treponema pallidum* Hemaglutinasyon Testi; Omega Diagnostic, İngiltere), ELISA IgG + IgM (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; DiaPro Diagnostic Bioprobes, İtalya), FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption; IgG, Euroimmun, Almanya) ve WB (Western Blot; IgG, Euroimmun, Almanya) yöntemleriyle çalışılmıştır. FTA-ABS testi altın standart olarak alındığında, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif (PPV) ve negatif prediktif (NPV) değerler sırasıyla VDRL için %77.1, %100, %100, %80.6; TPHA için %92.8, %98.7, %98.7, %92.9; ELISA için %98.8, %98.7, %98.8, %98.7; WB için %98.8, %100, %100, %98.7 olarak saptanmıştır. Tarama amaçlı VDRL ve TPHA beraber çalışılıp FTA-ABS ile karşılaştırıldığında her iki testle de pozitif bulunan serumların FTA-ABS ile de pozitif bulunduğu, negatif olanların %1.3'ünün FTA-ABS ile pozitif olduğu; testlerden biri pozitif diğeri negatif bulunan 24 serum örneğinin FTA-ABS ile 23'ünün pozitif sonuç verdiği gözlenmiştir. Bu nedenle sonuçların testler arasında farklı çıkması halinde doğrulanması gerekli bulunmuştur. ELISA ya da WB kullanıldığında sonuçlar sınırda bulunan şüpheli olgular için doğrulama önerilebilirken, pozitif ya da negatif sonuçların rapor edilmesi yerinde olacaktır. Laboratuvarın yöntem ve iş akış şeması seçiminde hasta sayısı, maliyet, pozitif hasta başına maliyet ve laboratuvara olan iş yükü de önem taşımaktadır. Bu açılardan irdelendiğinde olgu sayısının çok olduğu durumlarda ELISA seçilmeli ve sonuç şüpheli olmadıkça rapor edilmeli, az olduğu durumlarda ise VDRL/TPHA seçilmeli, sonuçlar farklı bulunduğu doğrulamaya alınmalıdır. Yine hasta grubunun özellikleri de test seçimi ve sıralamasında önem taşımaktadır. Evlilik öncesi taramalarda yalancı pozitiflik, seks ilişkilerinde ise yalancı negatiflik sorun yaratabilecek durumlardır. Bu nedenlerle ve yine hasta sayısına göre VDRL/TPHA birlikte çalışılmalı ya da ELISA testi uygulanmalı; test sonuçlarının farklı çıkması ya da sonucun sınırda bulunması halinde doğrulamaya başvurulması gereklidir. Kan bankacılığında durum her ne kadar tartışmalı olsa da tarama uygulaması yapıldığında olgu sayısı çok olacağı için ELISA ile çalışmak yerinde olacaktır. Gebelerde ise VDRL/TPHA sonuçlarından biri ya da ikisi negatif çıkarsa doğrulamaya alınmalı, hiçbir koşulda risk göze alınmamalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Sifiliz, serolojik tanı, algoritma.

**ABSTRACT**

Serological methods are widely used for the laboratory diagnosis of syphilis or for screening purposes. The aim of this study was to determine an algorithm for the application of laboratory tests that will provide accurate diagnosis of syphilis in a cheap, fast and practical way. A total of 162 serum samples were evaluated by the following tests: VDRL (Venereal Disease Research Laboratory; Omega Diagnostic, UK), TPHA (*Treponema pallidum* Hemagglutination Test; Omega Diagnostic, UK), ELISA IgG + IgM (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; DiaPro Diagnostic Bioprobes, Italy), FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption; IgG, Euroimmun, Germany) and WB (Western Blot; IgG Euroimmun, Germany). When the gold standard was considered as FTA-ABS test, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for VDRL were 77.1%, 100% 100% and 80.6%; for TPHA were 92.8%, 98.7%, 98.7% and 92.9%, for ELISA 98.8%, 98.7%, 98.8% and 98.7%, and for WB 98.8%, 100%, 100% and 98.7%, respectively. When the results of screening with VDRL together with TPHA were compared with FTA-ABS, it was observed that if both VDRL and TPHA results were positive, then there was 100% concordance between the tests. However, when both of the test results were negative, 1.3% of them yielded positive result with FTA-ABS. If either one of VDRL or TPHA results were positive (n= 24), 95.8% (n= 23) was positive with FTA-ABS. Therefore, inconsistent results obtained by VDRL and TPHA requires verification by another method. When ELISA or WB tests were used, the borderline results need verification, however, positive or negative results would be reported. The determination of an algorithm for laboratory tests also depend on the number of patients, cost, cost per positive patient and workload of the laboratory. Thus, ELISA could be selected when the number of cases is high and the results should be reported unless they are suspicious. When the number of cases is low, VDRL/TPHA should be selected, and the results should be verified if they are inconsistent. However, the demographic characteristics of patient groups are also important in test selection and work flow. False positive results are troublesome in case of marriage pre-screening and false negative results in sex workers. When all these factors are taken into consideration it may be suggested that either ELISA or VDRL together with TPHA should be performed and the results should be confirmed by a reference test in case of borderline results in ELISA or inconsistency between VDRL and TPHA results. Although screening for syphilis in the setting of blood banking is a matter of debate, if it is to be performed, then ELISA would be better since the work load is high. In case of pregnancy inconsistent VDRL and TPHA results should be verified since no risk could be afforded.

**Key words:** Syphilis, serodiagnosis, algorithm.

**GİRİŞ**

Sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu, sıklıkla cinsel temas, bazen de kan nakli ve transplental yolla bulaşan, tedavi edilmediğinde seyri farklı dönemler gösteren kronik bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>1</sup>. Sifilizin laboratuvar tanısında kullanılan yöntemlerin başında serolojik testler gelmektedir<sup>2,3</sup>. Serolojik testler, kullanılan antijenlerin özelliklerine göre nontreponemal ve treponemal testler olarak ikiye ayrılmaktadır. Nontreponemal testler olan VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory) ve RPR (Rapid Plasma Reagen), günümüzde tarama amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Treponemal testlerden TPHA (*Treponema pallidum* Hemaglutinasyon Testi) ve ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testleri tarama ve doğrulama amacıyla kullanılırken, altın standart test olarak kabul edilen FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption) doğrulama amacıyla kullanılmaktadır<sup>4</sup>. Western Blot (WB) ise günümüzde doğrulama amacıyla kullanılan yeni bir testtir. Sifilizin tanısında kullanılan bu testler kendilerine özgü avantaj ve dezavantajlara sahiptir; bu nedenle de genellikle birden fazla testin devreye sokulması gerekli olmaktadır<sup>1-3</sup>.

Sifiliz serolojisinde kullanılmakta olan testlerin geçerliliği, hastalığın evrelerine ve uygulanan tedaviye göre değişebilmekte ve bu nedenle klinisyen-laboratuvar iş birliği doğru tanı koymakta önem taşımaktadır. Ancak hastalığın evrelerinden bağımsız olan seks işçileri, evlilik öncesi ve gebelikte uygulanan taramalar ve kan bankacılığı gibi durumlarda testlerin geçerliliğinin yanı sıra laboratuvarın iş yükü, testlerin aldığı süre, maliyet, hastalığın insidansı ve dolayısıyla pozitif hasta başına düşen maliyet ve tarama yapılan popülasyonun koşulları gibi faktörler de önem kazanmaktadır. Tarama amaçlı kullanılması sıklıkla önerilen testler VDRL ve RPR gibi kardiyolipin testleri, TPHA ve ELISA şeklindedir. Doğrulama gerektiğinde ise TPHA, FTA-ABS, WB ya da ELISA uygulanabilir<sup>2-5</sup>.

Bu çalışmanın amacı, gerek tarama gerekse doğrulama için laboratuvara yapılan başvurularda uygulanacak olan testlerin seçiminde ve sıralamasında doğru tanı sağlayacak en ucuz, hızlı ve pratik yolu saptamaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 2000-2005 yılları arasında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü Seroloji Laboratuvarına sifiliz tanısı veya doğrulanması amacıyla gönderilen ya da aynı amaçlarla başvuran hastalara ait toplam 162 serum örneği değerlendirildi. Serum örnekleri küçük hacimlere ayrılarak test gününe kadar -20°C'de saklandı.

Serumlarda VDRL, TPHA, ELISA, WB ve FTA-ABS testleri, üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışıldı. Elde edilen sonuçlar, hem testlerin birbirleriyle karşılaştırılması, hem de her bir testin maliyet analizinin yapılması suretiyle irdelendi.

VDRL (Omega Diagnostic, İngiltere) testinde; serumlar inaktive edildikten sonra anti-jen eklendi, çalkalanarak inkübe edildi ve aglütinoskopla değerlendirildi.

TPHA (Omega Diagnostic, İngiltere) testinde; serumlar 1/80 sulandırıldıktan sonra test ve kontrol hücre süspansiyonlarıyla ayrı ayrı godelerde inkübe edildi ve hemaglutinasyon yönünden değerlendirildi.

ELISA (IgG + IgM; Dia. Pro Diagnostic Bioprobes, İtalya) testinde; üretici firmanın önerileri doğrultusunda pleyt çukurlarına gerekli kontroller, kalibratörler ve hasta serumu eklendi, konjugat ve kromojenik substrat aşamalarından sonra 450 nm ve 630 nm'de okuma yapıldı. Eşik değer (cut-off) hesaplandı ve bu değer  $< 0.9$  olması negatif,  $0.9-1.1$  arasında olması belirsiz,  $> 1.1$  olması pozitif olarak değerlendirildi.

FTA-ABS (IgG; Euroimmun, Almanya) testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı ve slaytlar floresan mikroskop ile incelendi.

WB (IgG; Euroimmun, Almanya) testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Sulandırılmış serum ile inkübe edilen WB nitroselüloz kağıt şeridi, konjugat ve substrat aşamalarından sonra EUROSCAN kullanılarak değerlendirildi. Şeritte hiçbir antijene karşı bant yoksa negatif, p15 kDa, p17 kDa, p45 kDa ya da p47 kDa antijenlerinden birine karşı bant olması halinde sınırda (borderline), birden fazla bant olması halinde pozitif olarak kabul edildi.

## BULGULAR

VDRL, TPHA, ELISA ve WB sonuçlarının altın standart olarak kabul edilen FTA-ABS testine göre geçerlilikleri Tablo I'de sunulmaktadır. Buna göre diğer testlerin özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) değerleri %90'ın üzerinde bulunurken, VDRL için duyarlılık ve NPD sırasıyla %77.1 ve %80.6 olarak bulunmuştur.

Bir serum örneğinin testlere göre aldığı süre ve maliyeti hesaplandığında; VDRL için sırasıyla 30 dakika ve 0.76 TL; TPHA testi için 50 dakika ve 1.22 TL; ELISA testi için 120 dakika ve 4.01 TL; WB testi için 150 dakika ve 13.00 TL; FTA-ABS için 120 dakika ve 4.00 TL'ye mal olduğu saptanmıştır.

VDRL ve TPHA testlerinin birbirleriyle ve altın standart olan FTA-ABS ile karşılaştırılmalı sonuçları Tablo II'de sunulmuştur. Buna göre TPHA testi ile pozitif bulunan serumlardan; VDRL ile de pozitif bulunan 59 serumun tümü FTA-ABS testi ile pozitif bulunmuştur. Buna karşılık VDRL negatif olan 19 serumdan 18'inin FTA-ABS testi ile pozitif bulunduğu görülmüştür. TPHA testinin sonuçlarına göre negatif bulunan serumlar irdelendi-

**Tablo I. VDRL, TPHA, ELISA ve WB Test Sonuçlarının FTA-ABS Testine Göre Geçerlilikleri (RSHMB-2005)**

	FTA-ABS		Geçerlilik	%
	Pozitif n= 83 (%)*	Negatif n= 79 (%)*		
<b>VDRL</b>				
Pozitif (n= 64)	64 (100)	-	Duyarlılık	77.1
Negatif (n= 98)	19 (19.4)	79 (80.6)	Özgüllük	100
			PPD	100
			NPD	80.6
<b>TPHA</b>				
Pozitif (n= 78)	77 (98.7)	1 (1.3)	Duyarlılık	92.8
Negatif (n= 84)	6 (7.1)	78 (92.9)	Özgüllük	98.7
			PPD	98.7
			NPD	92.9
<b>ELISA</b>				
Pozitif (n= 83)	82 (98.8)	1 (1.2)	Duyarlılık	98.8
Negatif (n= 79)	1 (1.3)	78 (98.7)	Özgüllük	98.7
			PPD	98.8
			NPD	98.7
<b>WB</b>				
Pozitif (n= 82)	82 (100)	-	Duyarlılık	98.8
Negatif (n= 80)	1 (1.3)	79 (98.8)	Özgüllük	100
			PPD	100
			NPD	98.7

\* Satır yüzdesi kullanılmıştır.

VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory, TPHA: *Treponema pallidum* hemaglutinasyon testi, WB: Western Blot, FTA-ABS: Fluorescent treponemal antibody-absorption, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, RSHMB: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı.

**Tablo II. VDRL ve TPHA Testlerinin FTA-ABS Testine Göre Geçerlilikleri (RSHMB-2005)**

TPHA	FTA-ABS		Toplam
	Pozitif n= 83 (%)*	Negatif n= 79 (%)*	
<b>Pozitif VDRL</b>			
Pozitif	59 (100)	-	59 (100)
Negatif	18 (94.7)	1 (5.3)	19 (100)
<b>Toplam</b>	<b>77 (98.7)</b>	<b>1 (1.3)</b>	<b>78 (100)</b>
<b>Negatif VDRL</b>			
Pozitif	5 (100)	-	5 (100)
Negatif	1 (1.3)	78 (98.7)	79 (100)
<b>Toplam</b>	<b>6 (7.1)</b>	<b>78 (92.9)</b>	<b>84 (100)</b>

\* Satır yüzdesi kullanılmıştır.  
VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory, TPHA: *Treponema pallidum* hemaglutinasyon testi, FTA-ABS: Fluorescent treponemal antibody-absorption, RSHMB: Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı.

ğinde; VDRL ile de negatif olan 79 örneğin 1'i FTA-ABS ile pozitif bulunmuştur. VDRL ile pozitif olan 5 serum FTA-ABS ile de pozitif olarak saptanmıştır. FTA-ABS testi referans alındığında yalancı negatiflik VDRL testi ile 19 serumda, TPHA testi ile 6 serumda saptanmıştır. Yalancı pozitiflik VDRL testi ile 0, TPHA testi ile 1 olarak bulunmuştur (Tablo II). Her üç testle de pozitif bulunan 59 örneğin yalnızca VDRL ve TPHA ile taranmış olmasının yanıltıcı sonuç vermeyeceği görülmektedir. Ancak VDRL ve TPHA'dan bir ya da ikisinin de negatif bulunduğu 103 serum için yalancı negatiflik olasılığı görülmektedir. Bu durumda devreye sokulabilecek olan üçüncü testin ELISA ya da WB olması halinde, altın standart olan FTA-ABS'ye karşı geçerlilikleri Tablo III'te sunulmuştur.

**Tablo III. ELISA ve WB Testi ile Doğrulamaya Alınan 103 Serum Örneğinin FTA-ABS Testine Göre Geçerliliği (RSHMB-2005)**

	FTA-ABS		Geçerlilik	%
	Pozitif n= 24 (%)*	Negatif n= 79 (%)*		
<b>ELISA</b>				
Pozitif (n= 24)	23 (95.8)	1 (4.2)	<b>Duyarlılık</b>	95.8
Negatif (n= 79)	1 (1.3)	78 (98.7)	<b>Özgüllük</b>	98.7
			<b>PPD</b>	95.8
			<b>NPD</b>	98.7
<b>WB</b>				
Pozitif (n= 23)	23 (100)	-	<b>Duyarlılık</b>	95.8
Negatif (n= 80)	1 (1.3)	79 (98.8)	<b>Özgüllük</b>	100
			<b>PPD</b>	100
			<b>NPD</b>	98.8

\* Satır yüzdesi kullanılmıştır.

WB: Western Blot, FTA-ABS: Fluorescent treponemal antibody-absorption, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, RSHMB: Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı.

Doğrulamaya alınan 103 serum örneğinin ELISA sonuçlarının FTA-ABS testi referans alınarak değerlendirilmesi sonucu duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri sırasıyla %95.8; %98.7; %95.8 ve %98.7 olarak bulunmuştur. Yine aynı 103 serum örneğinin WB sonuçlarının FTA-ABS testi referans alınarak değerlendirilmesi ile bu değerler sırasıyla %95.8; %100; %100 ve %98.8 olarak saptanmıştır (Tablo III).

Her serum için VDRL ve TPHA birlikte çalışıldığında hasta başına maliyet  $0.76 + 1.22 = 1.98$  TL olup çalışılan 162 serum örneğinin toplam maliyeti 320.76 TL olmuştur. Her iki testin pozitif olduğu 59 örnek doğrulamaya gerek duyulmadığı için, pozitif hasta başına maliyet 5.44 TL olarak saptanmıştır (Şekil 1).

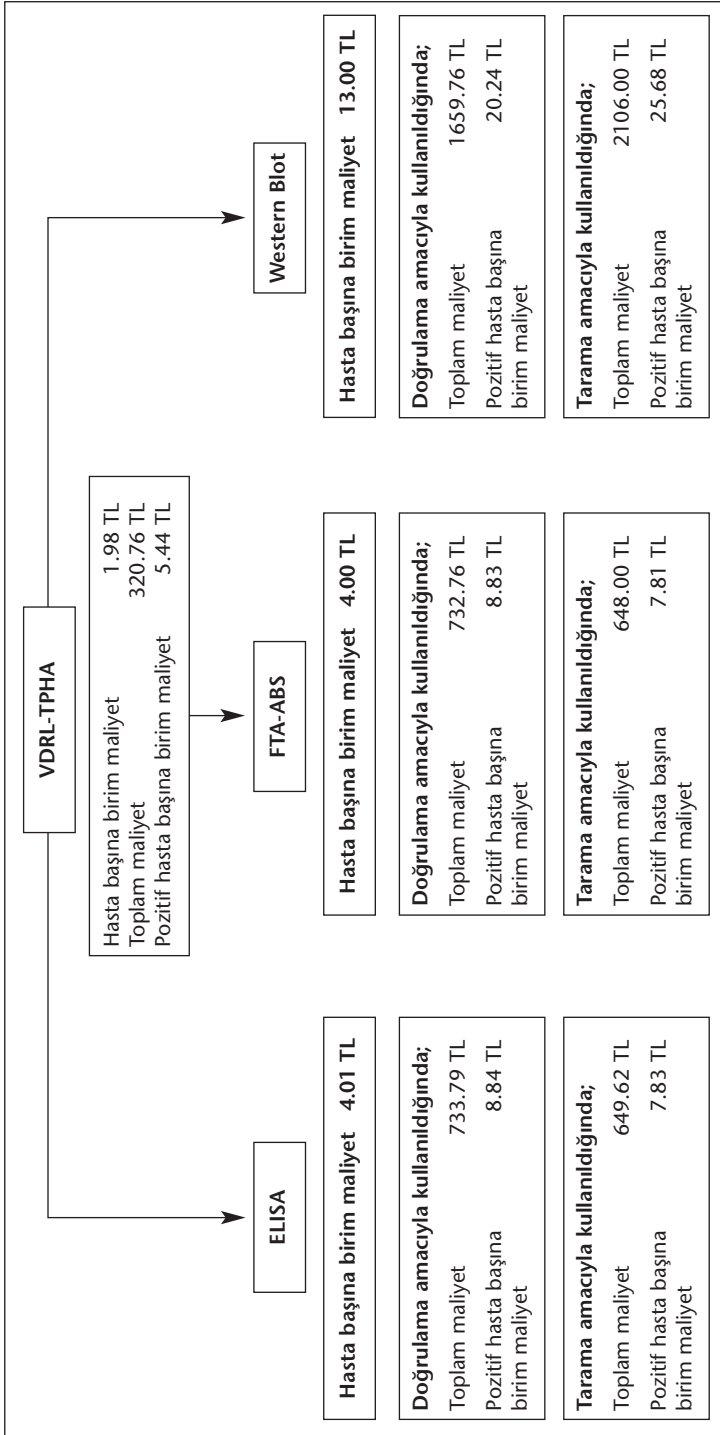
ELISA testinin birim maliyeti 4.01 TL olduğundan, VDRL ve TPHA testleri ile taranıp ELISA ile doğrulanan 103 serum örneğinin her üç test için toplam maliyeti 733.79 TL olmuştur. Bu yolla 83 hasta pozitif olarak doğrulanmıştır. Pozitif hasta başına birim maliyet 8.84 TL olarak tespit edilmiştir. ELISA testi tek başına tarama testi olarak kullanıldığında 162 serum örneği için toplam maliyeti 649.62 TL'dir. Pozitif hasta başına maliyeti 7.83 TL olmaktadır (Şekil 1).

WB testinin birim maliyeti 13.00 TL olup, VDRL ve TPHA testleri ile taranıp WB ile doğrulanan 103 serum örneği için toplam maliyet 1659.76 TL olmuştur. WB ile 82 hasta pozitif bulunmuş ve pozitif hasta başına birim maliyeti 20.24 TL olarak saptanmıştır. WB testi tek başına tarama testi olarak kullanıldığında 162 serum örneği için toplam maliyet 2106 TL, pozitif hasta başına maliyet 25.68 TL olmaktadır (Şekil 1).

FTA-ABS testinin birim maliyeti 4.00 TL olup VDRL ve TPHA testleri ile taranıp, 103 serum örneği FTA-ABS ile doğrulandığında toplam maliyet 732.76 TL olmaktadır. Bu yolla 83 hasta doğrulanmış olup, pozitif hasta başına birim maliyet 8.83 TL olarak tespit edilmiştir. FTA-ABS testi tek başına tarama testi olarak kullanıldığında 162 serum örneği için toplam maliyet 648 TL, pozitif hasta başına maliyeti 7.81 TL olmaktadır (Şekil 1).

## TARTIŞMA

Sifiliz tanısında tarama ve doğrulama amaçlı seçilecek testler ve sıralamaları doğru tanı için önem taşımaktadır. Nontreponemal testler içinde VDRL testi, uygulama kolaylığı, hızlı olması ve ucuzluğu nedeniyle tercih edilir. Ancak bu testlerde kullanılan kardiyolipin antijenlerinin özgül olmaması nedeniyle yalancı pozitiflikler görülmekte ve bu da testin özgüllüğünü sınırlandırmaktadır. Ek olarak nontreponemal testlerin, şankrın ortaya çıkışından 1-2 hafta sonra pozitifleşmeye başlaması nedeniyle yalancı negatiflik de gözlenebilmektedir. Tedaviden sonra VDRL negatifleşmekte, oysa treponemal testler pozitif kalmaktadır. Bu durumda hastanın öyküsünün bilinmesi önem taşımaktadır.<sup>2,4,5</sup> TPHA testi, maliyetinin düşük olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle avantajlı bir diğer testtir. Testin subjektif olarak değerlendirilmesi ve otomatize edilememesi ise dezavantajlarıdır. TPHA testinin sekonder ve geç dönemde duyarlılığı %95-100'dür. Ancak primer sifiliz tanısı için yeterince duyarlı değildir, şankrın ortaya çıkışından 1-2 hafta sonrasına kadar %24 olguda negatif sonuç vermektedir.<sup>6</sup>



Şekil 1. VDRL-TPHA, ELISA, Western Blot ve FTA-ABS testlerinin fiyat-maliyet analizleri.

VDRL'nin tarama, TPHA'nın doğrulama için kullanılmasını öneren çalışmalar olduğu gibi, yalnızca TPHA ile tarama yapılmasını öneren çalışmalar da vardır<sup>2-4</sup>. Ancak son zamanlarda bazı merkezlerde bir kardiyolipin testi ile beraber TPHA'nın tarama amacıyla kullanılması önerilmektedir<sup>3</sup>. Bizim çalışmamızda VDRL ve TPHA için tek başlarına (Tablo I) ya da birlikte kullanıldıklarında (Tablo II) bulunan geçerlilik değerleri ve yine maliyet analizi (Şekil 1) göz önüne alındığında, taramalarda tek teste göre daha zahmetli ve maliyeti yüksek olduğu halde, beraber kullanılmalarının daha uygun olacağı düşünülmüştür.

Son yıllarda sifilizin laboratuvar tanısında kullanılmak üzere enzim immünassay temeline dayanan çok sayıda alternatif test geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan ELISA testinin avantajları arasında, otomasyona olanak vermesi sayesinde çok sayıda serum örneğinin aynı zamanda çalışılabilmesi ve sonuçların spektrofotometre ile okunması yoluyla objektif değerlendirmeye olanak sağlaması sayılabilir<sup>3,5</sup>. Çalışmamızda ELISA testlerinin geçerlilik parametreleri yüksek bulunmuş (Tablo I) ve sonuçların diğer çalışmalarla da uyumlu olduğu görülmüştür<sup>7-9</sup>. Yine çalışmamızın verilerine göre ELISA'nın tek başına kullanılması toplam maliyet olarak VDRL ve TPHA testinin doğrulanması için kullanılmasından daha ucuza mal olmaktadır. Ancak incelenen örnek sayısının az olduğu durumlarda, kullanılan kitin tekniğine göre kontroller, kalibratörler ve kör için de kuyucuklar kullanıldığı için testin maliyeti artmakta, az sayıda serum için harcanan zaman da sorun yaratabilmektedir. ELISA ile bir seferde çok sayıda serum örneği çalışılabilmesi, hasta sayısının yüksek olduğu merkezlerde testin kullanımını uygun hale getirmektedir. Yıllık serum sayısının 20.000 ve üzerinde olduğu laboratuvarlar için ELISA'nın ilk tarama için uygun bir test olduğu başka merkezlerde de önerilmektedir<sup>3</sup>.

FTA-ABS testi, indirekt floresan antikor tekniğine dayanan ve altın standart olarak kabul edilen bir doğrulama testidir. Ancak subjektif bir test olması, otomatize edilememesi, floresan mikroskop gerektirmesi, tecrübeli personel gerektirmesi ve pahalı olması dezavantajlarıdır<sup>2-5</sup>. Bu nedenlerle referans merkezlerce kullanılması uygundur. Bu çalışmada FTA-ABS altın standart olarak değerlendirilmiş, diğer testlerin bulgularının geçerliliği FTA-ABS sonuçlarıyla karşılaştırılarak saptanmıştır.

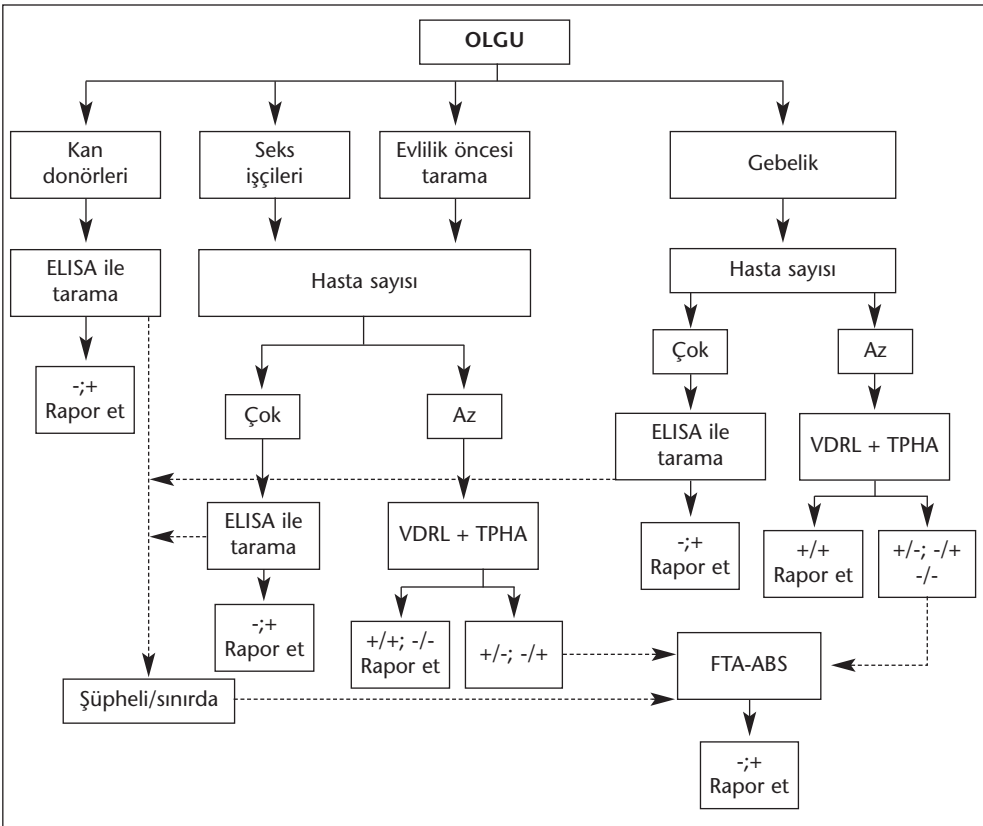
Doğrulama testi olarak kullanılabilen diğer bir test WB testidir. FTA-ABS için problemi olabilen otoimmün hastalıklar gibi durumlarda da çalışılabilmesi, kolay uygulanabilir olması ve objektif olarak değerlendirilebilmesi testin avantajlarıdır<sup>5</sup>. Bu testin maliyetinin doğrulama testi olarak kullanılan diğer testlerden daha yüksek olması dezavantajıdır.

Genel olarak sifiliz serolojisinde atılacak adımların ve izlenecek akış şemasının belirlenmesinde laboratuvarın iş yükü önem taşımaktadır. Hasta sayısının yüksek olduğu yerlerde ELISA yöntemiyle çalışıp, pozitif ya da negatif sonuçlar bildirilirken, şüpheli durumlarda FTA-ABS testine başvurmanın yerinde olacağı düşünülmüştür. Hasta sayısının az olduğu laboratuvarlarda ise VDRL ve TPHA'nın beraber çalışılması, sonuçların her iki test için pozitif bulunması halinde rapor edilmesi, buna karşılık, bir ya da iki testin negatif olması halinde FTA-ABS ile doğrulanması test güvenilirliği açısından uygun bulunmuştur. Ancak hasta grubunun özellikleri de izlenecek yol seçiminde önemlidir. Örneğin seks işçilerinin taranmasında, yalancı negatiflikler, hastalığın çok sayıda insana bulaşmasına ve yayılmasına yol açması nedeniyle, yalancı pozitifliklere göre, toplum sağlığı açısından da-



ha çok önem taşımaktadır. Bu yüzden seks işçilerinin taranmasında duyarlılığı yüksek bir testin seçilmesi özgüllüğe göre daha çok önem taşımaktadır. Bu gibi durumlarda VDRL/TPHA birlikte çalışılması, her iki test de pozitifse rapor edilmesi, testlerden birinin negatif olması halinde FTA-ABS ile doğrulanmak üzere referans laboratuvara gönderilmesi uygun olacaktır. Seks işçilerinin ELISA ile taranması halinde de, yine pozitif bulunan olgular rapor edilmelidir. Buna karşılık gerek ELISA ile, gerekse VDRL/TPHA kombinasyonu ile yapılan testlerin negatif bulunması ve bu olguların FTA-ABS ile doğrulanmaması halinde, bu çalışmanın verilerine göre %1.3 yalancı negatiflik riski vardır. Ancak seks işçilerinin düzenli olarak incelendiği göz önünde tutulduğunda bu oranın ihmal edilebileceği düşünülmüştür (Şekil 2).

Ülkemizde uygulanan evlilik öncesi taramalarda ise yalancı pozitif sonuçların önemli sosyal problemler doğurması sebebiyle özgüllüğü yüksek bir testin uygulanması gereklidir. Bu açıdan irdelendiğinde, bizim bulgularımıza göre %100 özgüllüğe sahip olan VDRL'nin tarama testi olarak kullanılması, ancak yine de duyarlılığının düşük olması nedeniyle TPHA testinin taramaya eklenmesi yerinde olacaktır. Ek olarak maliyeti de düşük



Şekil 2. Çeşitli olgularda sifiliz taraması ve doğrulamasını gösteren akış çizelgesi. Doğrulama gereken durumlar kesik çizgi ile gösterilmiştir.

olacaktır. Ancak, sifiliz insidansının düşük olduğu durumlarda pahalı testlerin kullanımı pozitif hasta başına düşen birim maliyeti yükseltmesi nedeniyle çalışılacak gruptaki hastalık yükü de test seçiminde önem taşımaktadır. Bu durumda, ülkemiz koşullarında hastalık yükünün düşük olması beklenen evlilik öncesi taramaların doğrulama aşamasında atılacak adım farklı olmalıdır. Çalışmamızın verilerine göre her iki testin de pozitif ya da negatif bulunması halinde, doğrulama yapılmaksızın rapor verilmesi, bu durumda olan 138 hastadan yalnızca birinde hatalı rapora yol açacaktır. Ancak testlerden biri pozitifken diğeri negatif bulunmuşsa bu durumda referans teste başvurmak gereklidir.

Her ne kadar sifiliz testlerinin kan ve kan ürünlerinde tarama testi olarak kullanılması tartışmalı olsa da, tarama yapılmasını öneren ve bu amaçla VDRL ya da RPR kullanılması, bunların pozitif sonuç vermesi durumunda TPHA çalışılması ve her ikisinin de pozitif çıkması durumunda FTA-ABS ile doğrulanmasını öneren çalışmalar olduğu gibi, treponemal testlerin taramada kullanılmasını öneren çalışmalar da vardır<sup>2-5</sup>. Kan bankaları yine çok sayıda serumun çalışılmasını gerektirebilen yerlerdir. ELISA testlerinin bu amaçla kullanılabilmesine dair pek çok çalışma vardır<sup>3</sup>. Bu çalışmanın verilerine göre de kan bankacılığında ELISA testi ile tarama yapmanın yerinde olacağı düşünülmüştür.

Antenatal taramalarda kullanılacak olan testin hem duyarlılığının hem de özgüllüğünün yüksek olması, yol açacağı sonuçlar açısından önemlidir. Ayrıca gebelik, yalancı pozitiflik riskini artırmaktadır. Bu nedenlerle yine VDRL/TPHA kullanılması ya da ELISA testinin seçilmesi, bu aşamada da laboratuvara gelen olgu sayısının göz önünde tutulmasının doğru olacağı düşünülmüştür. Doğrulama testleri ise gerekli bulunduğu tüm hallerde uygulanmalıdır (Şekil 2).

Sifiliz tanısında kullanılan FTA-ABS testi, altın standart olarak kabul edilmekte ve uyumsuz sonuçlar veren sorunlu serumlarda doğrulama amacıyla referans laboratuvarlarca çalışılması önerilmektedir. WB testi ise maliyetinin yüksek olması bakımından doğrulamada ilk seçenek değildir. Ancak problemlili hasta (SLE, otoimmün hastalıklar) serumlarında ya da FTA-ABS uygulanmadığı durumlarda son basamak test olarak seçilebilir<sup>5</sup>. Bu çalışmanın verilerine göre de WB testinin FTA-ABS çalışılmadığı durumlarda başvurulacak son basamak olması uygun bulunmuştur.

Sonuç olarak, sifiliz tanısında uygulanacak testlerin akış şeması hem hastaların özelliklerine hem de testlerin uygulanacağı laboratuvarın iş yüküne göre oluşturulmalıdır. Tarama testi olarak VDRL ve TPHA testlerinin birlikte uygulanmasının ya da ELISA testinin yapılmasının, doğrulama testi olarak FTA-ABS testinin seçilmesinin yerinde olacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Pope V, Norris SJ, Johnson RE (Çev. Öğünç D). *Treponema* ve insan ilişkili diğer spiroketler, s: 987-1003. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), Klinik Mikrobiyoloji (Manual of Clinical Microbiology. American Society of Microbiology). 2009, 9. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara.
2. Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 282-92.

3. Egglestone SI, Turner AJ. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Working Group. Commun Dis Public Health 2000; 3: 158-62.
4. Aktaş G. Sifilizin serolojik tanısı. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2005; 35: 73-9.
5. Goh BT, van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. Int J STD AIDS 2001; 12(Suppl): 14-26.
6. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 1-21.
7. Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J. Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? J Clin Pathol 1992; 45: 37-41.
8. Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto FL. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. J Clin Microbiol 2003; 41: 250-3.
9. Ebel A, Bachelart L, Alonso JM. Evaluation of a new competitive immunoassay (BioElisa Syphilis) for screening for *Treponema pallidum* antibodies at various stages of syphilis. J Clin Microbiol 1998; 36: 358-61.