

# Sifilizin Serolojik Tanısı

Gülseren AKTAŞ(\*)

(\*) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Sifiliz tanısının doğru ve hızlı konulmasında, kullanılan serolojik tanı testler önemli bir yeri vardır. İnfeksiyonun serolojik tanısı için önce Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) veya Rapid Plasma Reagin (RPR) gibi non-treponemal testler kullanılır. Eğer sonuç pozitif ise bu Treponema pallidum Hemagglutination Assay (TPHA) veya Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS) gibi treponemal antijen ile hazırlanmış spesifik bir treponemal test ile doğrulanır. VDRL ve TPHA testleri birbirlerini tamamlayan testlerdir ve bu iki testin birlikte kullanımı infeksiyonun tüm safhalarının tanımlanmasında veya infeksiyonun eliminasyonunda en doğru sonucu sağlar. Bunun için Avrupa'da VDRL ve TPHA testleri yaygın şekilde tarama testleri olarak birlikte kullanılmaktadır. FTA-ABS testi genellikle tarama testlerinde pozitif sonuç vermiş örneklerde doğrulama testi olarak kullanılmaktadır. Maalesef, VDRL ve TPHA testleri kolaylıkla otomatize edilemezler ve FTA-ABS testi ise yoğun emek ve zaman gerektiren bir testtir. T.pallidum a karşı oluşmuş antikorların tanımlanmasında kullanılan Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testleri, kolayca otomatize edilebilmeleri, objektif olarak değerlendirmeye olanak sağlamaları gibi bazı üstünlükleri sunmaktadır. Western blot (WB) testi, FTA-ABS testi kadar duyarlı ve daha özgündür. Bundan dolayı özellikle kesin tanıya gidilemeyen serum örneklerinde FTA-ABS testine alternatif olarak kullanılabilir diğer bir doğrulama testidir.

Anahtar Kelimeler: Sifiliz, serolojik tanı, doğrulama testi.

## SUMMARY

### Serological Diagnosis of Syphilis

Serological testing for syphilis is an important tool in the prompt and accurate diagnosis of the disease. Usually a non-treponemal screening test like the Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) or the Rapid Plasma Reagin (RPR) test is initially done to detect antibodies produced in response to infection with Treponema pallidum. If reactive, the non-treponemal test result is confirmed by a more specific, treponemal antigen-based test like Treponema pallidum Hemagglutination Assay (TPHA) or the Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS) test. The activities of the TPHA and VDRL tests are complementary and the combined use of the two tests provides an excellent screen for the detection or exclusion of syphilis at all stages. In Europe, a screening combination comprising the VDRL test and the TPHA test are widely used. The FTA-ABS test is often used as a confirmatory test in samples showing reactivity in other assays. Unfortunately, VDRL and TPHA test combinations don't lend themselves readily to automation, and the FTA-ABS is laborious and time-consuming. The Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for antibody to T.pallidum has been shown to offer several advantages over the current tests that can easily be automated and eliminate the subjectivity of visual reading. Western blot (WB) is as sensitive and more specific than the FTA-ABS test which makes it a useful additional confirmatory test or an alternative to the FTA-ABS test, particularly with problem sera.

Key Words: Syphilis, serodiagnosis, confirmatory test.

## GİRİŞ

Sifilis etkeni, spiroket olan Treponema pallidum subsp. pallidum'dur. T.pallidum'un kolayca kültürü yapılamadığından (1) ve basit laboratuvar boyaları ile boyanamadığından dolayı (2), sifilizin değişik

safhalarında infeksiyon tanısını koyabilmek için kullanılan laboratuvar metodları geliştirilmiştir. Bunlar, dört kategoride toplanabilir: (i) direkt mikroskop incelemesi; (ii) tarama amaçlı kullanılan nontreponemal testler; (iii) doğrulama amaçlı kullanılan treponemal testler; ve (iv) günümüzde araştırma amaçlı kullanılan testlerdir. Lezyon mevcut ise T. pallidum'un direkt tanımlanmasında genellikle karanlık-

İletişim : Gülseren AKTAŞ  
e-posta: gulserena2001@yahoo.co.uk

alan mikroskop incelemesi ve direkt fluoresan anti-kor testleri kullanılır. Mikroskop incelemesinde muayene maddesi hemen incelenmelidir; *T. pallidum*, normal genital florada bulunan ve morfolojik olarak benzer olan diğer spiroketlerden ayırt edilmelidir. Pozitif sonuç alınması, sifilisin kesin göstergesidir (3).

İnfeksiyonun taranmasında en yaygın olarak kullanılan serolojik testler nontreponemal ve treponemal testlerdir. Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) veya Rapid Plasma Reagin (RPR) gibi nontreponemal (reagin) testler, hasarlı konak hücrelerinden salınan lipoidal materyale ve treponemalardan salınan kardiolipine karşı konağın oluşturduğu immunoglobulin M (IgM) ve IgG antikorlarını gösterir (3, 4). Nontreponemal testler infeksiyonun tanısında kalitatif olarak tarama amaçlı veya tedavinin takibinde kantitatif olarak kullanılırlar (3, 5, 6). Kolaylıkla bulunabilir, ucuz ve çok sayıda örneğin çalışılmasında rahatça uygulanabilir (3). Genellikle nontreponemal testlerin erken dönem sifiliz tanısında duyarlı olduğu düşünülmesine rağmen (7, 8, 9), geç dönem sifilizde duyarsız olmaları ve prozon olayı ile yalancı negatif sonuçların alınma olasılığının olması (10, 11) dezavantajlarıdır (3, 12, 13). Prozon reaksiyonu, antikorun yüksek titrede ve eksik olduğu durumda veya normal antijen-antikor bağlanmasının engellenmesi ile meydana gelir ve yalancı negatif sonuca yol açar (3). Testin kantitatif yapılması yalancı negatif sonuç veren prozon olayını önler (14). Yalancı pozitif reaksiyonlar, altı aydan kısa süren akut yalancı pozitif reaksiyonlar (3, 15) ve altı aydan uzun süren kronik reaksiyonlar olarak iki guruba ayrılır. VDRL ve RPR gibi kardiolipin testlerinin tarama amaçlı kullanılmasının en ciddi sakıncası ve bu testi değersiz kılan özelliği, prozon olayının meydana gelmesidir. Serumda fazla antikor bulunması durumunda, aglutinasyon engellenir ve böylece yanlış negatif sonuç elde edilir. Ayrıca, eğer hastada HIV infeksiyonu varsa, spesifik olmayan aglutinasyonlar meydana gelebilir (16). Akut yalancı pozitif reaksiyonların nedeni hepatit, infeksiyöz mononükleoz, viral pnömoni ve diğer viral infeksiyonlar, sıtma, aşılanmış olmak, hamilelik ve laboratuvar hatası veya teknik hatadır (3, 17, 18). Kronik yalancı pozitif reaksiyonla-

rın nedeni sistemik lupus eritematosus, kadınlarda daha sık görülen immunoglobulin anomalileri, narkotik bağımlılığı, yaşlanma, lepra ve kanserlerdir. Nontreponemal testler ile nonspesifik ve yalancı pozitif sonuçlar alınmasından dolayı *T. pallidum* (Nichol suşu) antijen olarak kullanan ve buna karşı oluşan antikorların tespit edilmesine dayalı spesifik treponemal testler geliştirilmiştir. Bu testler hastalığın başladığı ilk günler dışında, hastalığın diğer tüm safhalarında yüksek duyarlılık gösterirler (3, 15) ve aynı zamanda nontreponemal test ile negatif sonucun alındığı fakat geç dönem sifilizde olduğu gibi klinik olarak sifiliz bulgusu olan bir durumda doğrulama amacıyla kullanılırlar (3). Günümüzde kullanılan standart treponemal testler, Microhemaglutinasyon Assay (MHA-TP) veya mikroTreponema pallidum hemaglutinasyon assay (TPHA) ve Fluoresan Treponemal Antikor-absorbsiyon (FTA-ABS) ile 'FTA-ABS double staining' testleridir ve genellikle, nontreponemal testlerle alınan pozitif sonucu doğrulamak için kullanılır (19, 20). MHA-TP, TPHA testinin mikropoplaklara uyarlanmış şeklidir (3, 21). *T. pallidum* (Nichol) suşunun ultrasonikasyonu ile elde edilen materyal ile hassaslaştırılmış eritrositlerin antijen olarak kullanıldığı, indirekt mikrohemaglutinasyon yöntemine dayanır ve eğer hasta serumunda treponemal antikor varsa, dipte yaygın şekilde çöken eritrositler mat (donuk) bir yüzey oluştururlar. Aglutine olmamış eritrositlerin dipte ortasında çok küçük boşluk olan veya olmayan keskin kenarlı düğme tarzında çökmesi, negatif olarak değerlendirilir. Aglutine olmamış hücrelerin ortada küçük delikli düğme tarzında çökmesi başlangıçta şüpheli ( $\pm$ ) olarak değerlendirilir, ve test tekrarlanır. Eğer aynı şekil olursa, o zaman sonuç negatif olarak değerlendirilmelidir. Hem test hemde kontrol çukurlarında aglutinasyon oluşması, nonspesifik aglutinasyonun varlığını gösterir. Bu durumda test tekrar edilmelidir. Genel olarak sağlıklı bir kişide yalancı-pozitif reaksiyon nadiren görülür. Kantitatif nontreponemal testlerin aksine, tedavi sonrasında kantitatif MHA-TP testinin yapılmasının yararı yoktur (3). Mikrohemaglutinasyon tekniğine dayalı diğer bir test, Treponema pallidum Partikül Aglutinasyon (TPPA) testidir. Burada, patojen *T. pallidum* (Nichol) suşu ile hassaslaş-

tırılmış jelatin partikülleri kullanılmıştır. TPHA testine göre, TPPA'da daha az şüpheli ( $\pm$ ) sonuçlar alındığı için okunması daha kolaydır. TPHA testinde hassaslaştırılmamış eritrositlerin aglutine olmasıyla meydana gelen heterofil (nonspesifik) reaksiyona rastlanmaz (3, 22, 23).

FTA-ABS testi, dolaylı fluoresan-antikör tekniğine dayanır (3, 24, 25). *T.pallidum* subsp. *pallidum* (Nichol suşu) antijen olarak kullanılır. İşlemden hasta serumu sorbent çözeltisinde 1:5 oranında sulandırılır. Sorbent çözeltisi, patojen olmayan 'Reiter türü *Treponema* kültürlerinden elde edilen bir ekstraksiyondur, ve bazı hastalarda nonpatojenik treponemalara karşı oluşmuş grup treponemal antikörlerini ortamdaki uzaklaştırmak ve böylece yalancı (+) sonuç alınmasını engellemek için kullanılır. Daha sonra *T. pallidum* fixe edilmiş bir mikroskop lamı üzerine hasta serumu konur. Eğer serumda antikör varsa treponemaya bağlanır. Fluorescein isothiocyanate (FITC) işaretli anti-human immunoglobulin ilave edilir. Bu, *T. pallidum* a bağlanmış hasta antikörleri ile bağlanır ve bir fluoresan mikroskop ile incelendiğinde FITC boyalı spiroketler görülür (24). Eğer hasta serumunda spesifik antikörler yoksa fluoresan izlenmez. Bu durumda karanlık alan incelemesi ile lam üzerinde treponemalar izlenerek varlığından emin olmak gerekir. Böylece negatif sonucun lam üzerinde treponemaların olmadığından değil, ama hasta serumunda antikör olmadığından dolayı olduğu gösterilmelidir (3). 'FTA\_ABS double-staining' tekniği, standart FTA-ABS testinin bir modifikasyonudur (3,24). Bu teknikte tetramethylrhodamine isothiocyanate ile işaretli anti-human IgG ve zıt boya olarak FITC-işaretli anti- *T. pallidum* konjuge kullanılır. Bu teknikte zıt boya, hasta serumunda *T. pallidum* antikörü saptanmadığı durumlarda, treponemaları karanlık-alan inceleme ile görme gereğini elimine etmek için kullanılır. Böylece spesifik antikörü ile bağlanmamış organizmaların zıt boya ile boyanması, negatif sonucun hasta serumunda spesifik antikörlerin yokluğundan dolayı olduğunu gösterilmesini sağlar. Her iki FTA-ABS testinde sonuçlar: pozitif, düşük düzeyde pozitif (1+) veya atipik fluoresan izlendi (3, 24, 25) olarak rapor edilir. 1+ sonuç veren örnek yeniden test edilmeli, eğer sifiliz hikayesi ve kli-

nik göstergesi yoksa sonuç şüpheli ( $\pm$ ) olarak düşünülmesi ve 1-2 hafta sonra ikinci bir örnek alınarak tekrar edilmelidir. Sistemik lupus eritematosus ve diğer otoimmün hastalığı olanlarda, atipik boyanma (yuvarlak, top şeklinde fluoresan) izlendiği için bunun bildirilmesinde önerilmektedir (3). FTA-ABS gibi subjektif olarak değerlendirilen bir testte pozitiflik derecesinin bildirilmesi önemlidir ve testin kullanımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Şüpheli reaksiyonlar sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde bunların bildirilmemesi tavsiye edilirken (20, 26), bir başka çalışmada (27), FTA-ABS testindeki şüpheli sonuçlar, hastanın sifiliz hikayesine ve yapılan diğer testlerin sonucuna göre değerlendirilmiştir. FTA-ABS testlerinde pekçok hata nedeni vardır. Çünkü birçok ayıraç içerirler her bir ayıraç diğerine uygun olmalıdır. Konjugeler uygun şekilde titre edilmiş, ve kit, pozitif, düşük düzeyde pozitif, negatif ve nonspesifik boyanma kontrolleri ve sorbenti içermeli, lamlarda antijen varlığından emin olunmalıdır. Ayrıca, uygun filtreleri olan mikroskopla, uygun ortamda çalışılmalıdır (3). FTA-ABS, enfeksiyonun 3. haftasından itibaren pozitifleşir. Duyarlılığı kesin olmamakla beraber %92 ile 99 arasında değişir (28). Primer enfeksiyonda duyarlılık %86 ile %100 arasında değişirken, tüm sekonder vakalarda ve geç dönem enfeksiyonların %96-100 ünde reaksiyon pozitif sonuç verir (20). Normal insanlarda yalancı-pozitif reaksiyon %1 civarındadır (3, 13). Yapılan çalışmalar, yalancı pozitif FTA-ABS reaksiyonlarının, artmış gamma globulin veya antinükleer antikör seviyelerine sahip hastalarda, otoimmün hemolitik anemili hastalarda, Lyme ve pek çok akut ve kronik hastalıklarda, genital herpes simplex ve tip 1 diabetes mellitus lu hastalarda, hamilelik, yaşlılık ve normal toplumda yalancı pozitif sonuçlar bildirilmiştir (10, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Eğer sadece FTA-ABS testinde pozitif sonuç alınmışsa, bu dikkatle değerlendirilmelidir. Bu durumdaki 43 hastanın değerlendirilmesi sonucunda sadece 3 ü primer veya geçirilmiş sifilizli iken, 21 (%49) i Lyme hastalığının klinik ve/veya serolojik bulgularına, 7(%16)'si genital herpes simplex enfeksiyonu ve 12(%28)'si çeşitli hastalıkları olan hastalardır. Aynı çalışmada Lyme hastalığı olan kontrol hastaların %43 ünde FTA-ABS pozitif sonuç vermiştir (20, 34). (Ayrıca piyasada ticari ola-

rak satılan çeşitli FTA-ABS kitlerinin olması standardizasyon gereğini arttırmaktadır (20).

Son yıllarda sifilizin laboratuvar tanısında kullanılmak üzere ELISA kullanarak bir çok alternatif test geliştirilmiştir (35, 36, 37, 38, 39, 40). Bunların bir kısmında spesifik T. pallidum rekombinant antijenleri kullanılmıştır (7, 8, 11, 27, 41). Nontreponemal test olan VISUWELL Reagin testi bir indirekt ELISA testidir. Sonuçlar spektrofotometrik olarak okunur. Diğer nonspesifik testler gibi bu test ile de hastanın tedavisinden sonra negatif sonuç alınır. VDRL nin aksine, pek çok serum örneği aynı anda taranabilir. Yapılan çalışmalar (42, 16), testin duyarlılığını ve özgüllüğünü %97 olarak bildirmektedir. Bu testin dezavantajları ise daha çok zaman ve donanım gerektirmesi ve en önemlisi, tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde hasta serumunun son titre noktasının kantitatif olarak ölçülememesi olarak bildirilmiştir. Enzimmimmo-noassay (EIA)'lerin en önemli avantajları büyük sayıda materyal ile çalışabilme olanağını sunması ve otomasyona olanak vermesidir. Sonuçlar spektrofotometre ile elde edilir. Böylece objektif değerlendirmeye olanak sağlar. Halbuki, FTA-abs, TPHA ve TPPA da test sonuçları subjektif olarak okunur (3, 43).

Moleküler klonlamanın gelişmesi, spesifik T. pallidum antijenlerinin (rekombinant antijenler) tavşan testisi artıkları olmadan üretilmesini mümkün kılmıştır. Sifiliz enfeksiyonunun serolojik tanımlanmasında, rekombinant antijenlerin önemi 1989 yılında gündeme geldiği halde, ticari kitlerin gelişmesi ve kullanıma girmesi yavaş olmuştur (27).

TPHA, FTA-ABS testlerinden başka, özellikle problemli serum örneklerinde doğrulama testi olarak kullanılabilen diğer bir test Western blot (WB) testidir. Bu test, FTA-ABS testi kadar duyarlıdır ve özgüllüğü daha yüksektir (44). Bu yöntemde nitroselüloz şerit üzerine fikse edilmiş antijen bantlardaki değişim değerlendirilir (45). Bazı araştırmacılar WB test sonuçlarını değerlendirirken en az 4 ana antijenden (ki bunlar 15.5 (TpN 15.5), 17 (TpN 17), 44.5 (TpN 44.5), ve 47 (TpN 47) kD) 3'ünün gösterilmesi durumunda sonucun pozitif olarak değerlendirilmesini düşünmektedirler (20, 45) ve 1 veya 2 antijenin po-

zitif olduğu durumlarda sırasıyla negatif ve şüpheli olarak değerlendirilmesini önermektedirler (45). Bununla birlikte bu 4 ana antijen tek tek ele alındığında TpN 15 antijeninin treponemal enfeksiyonun en doğru göstericisi olduğu görülmüştür (44). Bundan dolayı mevcut veya geçirilmiş bir treponemal enfeksiyonun tanısında en duyarlı ve özgül kriter ana antijenlerden TpN 15 in ve diğer iki ana antijenin pozitif olması olarak görülmüştür (44). Ayrıca yapılan çalışmalarda, IgM Western blot testinin spesifik IgM varlığının gösterilmesinin esas olduğu konjenital sifiliz tanısında ve reinfeksiyonun belirlenmesinde çok değerli bir test olduğu gösterilmiştir (46, 47, 48). Bu sonuçlar testin FTA-ABS testinden daha üstün olduğunu göstermektedir. Basitçe uygulanabilir olması ve objektif olarak değerlendirilebilmesi diğer üstünlükleridir (45). Aglutinasyon testlerinin aksine, WB sonuçlarının değerlendirilmesi FTA-ABS testlerinin aksine kişiye göre değişmez. Bu da WB testini üstün kılan nedenlerden biridir (10).

Sistemik lupus eritematosus ve diğer otoimmün hastalığı olan hastalarda subjektif laboratuvar değerlendirmesi ve yalancı pozitif sonuçlar sıklıkla görülür (3, 49). Yapılan bir çalışmada, sistemik lupus eritematosus ve diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda gold standart test olarak WB kullanılmış ve sifiliz tanısının doğruluğu araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, FTA-ABS nin sistemik lupus eritematosus ve diğer otoimmün hastalığı olan hastalarda, sifiliz tanısı için yeterli bir doğrulama testi olmadığı gösterilmiştir. Negatif FTA-ABS sonucu, sifiliz enfeksiyonunu düşündürmeyebilir. Fakat pozitif bir FTA-ABS sonucu bu pozisyonda sifiliz enfeksiyonunu doğrulamaz. Sonuç olarak, bu çalışmada, WB in sifiliz için uygun bir doğrulama testi olduğu ve sifilizin immunolojik cevabını bu tür hastalarda kesin olarak gösterebilmek için gerekli olabileceği vurgulanmıştır (50).

Sifiliz enfeksiyonu önemli bir medikal ve sosyal problemdir (51, 52). Prevalansı ülkelere göre değişmektedir. Enfeksiyonun tanısında ve kontrolünde, serolojik testler önemlidir. Son yıllarda Avrupa'da bariz bir azalma görülmesine rağmen, Eski Rusya'nın dağılmasından sonra oluşan yeni cumhuriyetlerde önemli oranda artış bildirilmektedir (53). Sifiliz in-

feksiyonunun düşük seviyelerde olduğu ülkelerde rastlanan son sifiliz vakaları daha çok geç-dönem olgular şeklindedir. Bundan dolayı infeksiyonun her dönemini tespit edebilen tanı stratejilerinin olması gerekmektedir. Bunun için, Avrupa’da yıllardan beri, mikroflokülasyon testi olan (3), kardiolipin VDRL ve *Treponema pallidum*’un Nichol suşunun ekstraksiyon ürünlerinin kullanıldığı TPHA gibi treponemal antijen testleri ve son yıllarda EIA testleri kullanılmaktadır (12, 35, 54). Halbuki Amerika Birleşik Devletleri’nde, RPR veya VDRL tarama testi olarak önerilmektedir (40, 41). Test, geç dönem sifiliz infeksiyonunu gösteremez (10). Bazı grup hastalarda, tarama testi olarak treponemal antijen testleri önerilirken (55), Amerika Birleşik Devletleri’nde TPHA veya EIA testleri gibi treponemal antijen testleri, tarama testi olarak kan bankalarında kullanılmasına rağmen hastane laboratuvarlarında kullanılması önerilmemektedir (3). Bugünkü treponemal testlerin kullanımındaki esas engeller, bu testlerin yabancı tip (mutasyona uğramamış) *T. pallidum* dan elde edilen iyi tanımlanamamış antijenlerinin karışımından oluşmasıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Fieldsteel, AH, Cox DL, Moeckli A: Cultivation of virulent *Treponema pallidum* in tissue culture. *Infect Immun* 32:908 (1981).
2. Swisher BL: Modified Steiner procedure for microwave staining of spirochetes and nonfilamentous bacteria. *J. Histotechnol* 10:241 (1987).
3. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8 (Suppl 1):1 (1995).
4. Tramont EC: *Treponema pallidum* (Syphilis). ‘‘G L Mandell, J E Bennett, R Dolin (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases’’, p2474, Churchill Livingstone, New York (2000)
5. Romanowski B, Sutherland R, Fick FH, Mooney D, Love EJ: Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 114:1005 (1991).
6. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynold GH: Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* 253:1296 (1985).
7. Bernard C, de Moerloose P, Tremblet C, Reber G, Didierjean L: Biological true and false serological tests for syphilis: their relationship with anticardiolipin antibodies. *Dermatologica* 180:151 (1990).
8. Young H, Penn CW: Syphilis, yaws and pinta. ‘‘G R Smith, C S F Easman (eds): Topley and Wilson’s Principles of Bacteriology, Virology and Immunology’’, p588, Kent: Edward Arnold (1990).
9. Fischer GS, Kleger B, Colativa MT: Reactivity of Dade rapid plasma reagin card test with low-titre sera. *J Clin Microbiol* 19:435 (1984).
10. Nandwani R, Evans D T P: Are you sure it’s syphilis? A review of false positive serology, *Int J STD AIDS* 6:241 (1995).
11. Catterall RD: Systemic disease and the biological false positive reaction. *Br J Vener Dis* 1972; 48:1-12. *Reprinted Genitourin Med* 69:469 (1993).
12. Young H: Syphilis: new diagnostic directions. *Int J STD AIDS* 3:391 (1992).
13. Luger AFH: Serological diagnosis of syphilis: current methods. ‘‘ H Young, A McMillan (eds): Immunological Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases’’, p249, Marcel Dekker, New York (1988).
14. Ağaçfidan A: *Treponema pallidum*: etken, laboratuvar tanısı ve tanıda karşılaşılan sorunlar. ‘‘A Ağaçfidan, Ö Anğ (eds): Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar’’, p141, Faik Ofset Basım, İstanbul (199).
15. Jaffe HW, Musher DM: Management of the reactive syphilis serology. ‘‘ KK Holmes, P A Mårdh, P F Sparling, P J Wiesner, W Cates, S M Lemon, W E Stamm (eds): Sexually Transmitted Disease’’, p953, McGraw-Hill Information Services Co., New York (1990).
16. Pedersen NS, Orum O, Mouritsen S: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to venereal disease research laboratory (VDRL) antigen in syphilis. *J Clin Microbiol* 25:1711 (1987).
17. Rudolph AH, Larsen SA: Laboratory diagnosis of syphilis, unit 16-22A. ‘‘ D J Demis (ed): Clinical Dermatology’’, J B Lippincott Co., Philadelphia (1993).
18. Sparling PF. Diagnosis and treatment of syphilis. *N Engl J Med* 284:642 (1971).
19. Mugo R, Roca J, Tor J, Pigem C, Rodriguez R, Egea J M, Vlahov D, Muñoz A.: Syphilis in injecting drug users: clues for high-risk sexual behaviour in female IDUs. *Int J STD AIDS* 8:225 (1997).
20. Young H: Syphilis: new diagnostic directions. *Int J STD AIDS* 3:391 (1992).
21. Mıstık R: Sifiliz: etken, patogenezi, patoloji, klinik, ta-

- ni, Türkiye’de durum ve tedavi. 1. Ulusal Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Sempozyumu Kitabı, s. 45 (2004).
22. Aktas G, Young H, Moyes A, Badur S: Evaluation of the Serodia Treponema pallidum Particle Agglutination, the Murex Syphilis ICE and the Enzywell TP tests for serodiagnosis of syphilis. *Int J STD&AIDS* (2004 ?) (baskıda).
23. Pope V, Fears MB, Morrill WE, Castro A, Kikkert SE. Comparison of the Serodia Treponema pallidum particle agglutination, Captia Syphilis-G, and SpiroTek Reagin II tests with standard test techniques for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 38:2543 (2000).
24. Hunter EF: Fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-ABS) test. ‘‘S A Larsen, E F Hunter, S J Kraus (eds): A Manual of Tests For Syphilis’’, p129, American Public Health Association, Washington, D C (2000).
25. Hunter EF: Fluorescent treponemal antibody-absorption double staining (FTA-ABS DS) test. ‘‘S A Larsen, E F Hunter, S J Kraus (eds): A Manual of Tests For Syphilis’’, p141, American Public Health Association, Washington, D C (2000).
26. Larsen SA, Farshy CE, Pender BJ, Adams MR, Pettit DE, Hambie EA: Staining intensities in the fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-Abs) test: association with the diagnosis of syphilis. *Sex Transm Dis* 13:221 (1986).
27. Young H, Moyes A, de Ste Croix I, McMillan A: A new recombinant antigen latex agglutination test (Syphilis Fast) for the rapid serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 9:196 (1998).
28. Hunter EF, Russell H, Farshy CE, Sampson JS, Larsen SA: Evaluation of sera from patients with Lyme disease in the fluorescent treponemal antibody-absorption test for syphilis. *Sex Transm Dis* 13:232 (1986).
29. CH McKenna, AL Schroeter, Kierland RR: The fluorescent treponemal antibody absorbed (FTA-ABS) test beading phenomenon in connective tissue diseases. *Mayo Clin. Proc* 48:545 (1973).
30. Wright JT, Cremer AW, Ridgway GL: False positive FTA-ABS results in patients with genital herpes. *Br J Vener Dis* 51:329 (1975).
31. Matthews HM, Yang TK, Jenkin HM: Unique lipid composition of Treponema pallidum (Nichols virulent strain). *Infect. Immun* 24:713 (1979).
32. Robertson DHH, McMillan A, Young H: Clinical Practice in Sexually Transmitted Diseases. P 118, 2nd ed Churchill Livingstone Inc., Edinburgh (1989).
33. Nakashima AK, Rolfs RT, Flock ML, Kilmarx P, Greenspan JR: Epidemiology of syphilis in the United States, 1941-1943. *Sex Transm Dis* 23:16 (1996).
34. Carlsson B, Hanson HS, Wasserman J, Brauner A: Evaluation of the fluorescent treponemal antibody-absorption (FTA-ABS) test specificity. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 71:306 (1999).
35. Lefevre J-C, Bertrand M-A, Bauriaud R: Evaluation of the Captia Enzyme Immunoassays for detection of Immunoglobulins G and M to Treponema pallidum in Syphilis. *J Clin Microbiol* 28:1704 (1990).
36. Young H, Moyes A, McMillan A, Patterson J: Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: Screening or confirmatory test? *J Clin Pathol* 45:37 (1992).
37. Young H, A. Moyes A, McMillan A, Patterson J: Enzyme immunoassay for anti-treponemal IgG: screening or confirmatory test? *J Clin Pathol* 45:37 (1992).
38. Nayar R, Campos JM: Evaluation of the DCL Syphilis-G enzyme immunoassay test kit for the serologic diagnosis of syphilis. *Am J Clin Pathol* 99:282 (1993).
39. Reisner BS, Mann LM, Tholcken CA, Waite RT, Woods GL: Use of the Treponema pallidum-specific captia syphilis IgG assay in conjunction with the rapid plasma reagin to test for syphilis. *J Clin Microbiol* 35:1141 (1997).
40. Schmidt BL, Edjlalipour M, Luger A: Comparative evaluation of nine different enzyme-linked immunosorbent assays for determination of antibodies against Treponema pallidum in patients with primary syphilis. *J Clin Microbiol* 38(Suppl 3):1279 (2000).
41. Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A: Novel recombinant-antigen enzyme immunoassay for serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 36:913 (1998).
42. White, TJ, Fuller SA: Visuwell Reagin, a non-treponemal enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 27:2300 (1989).
43. MacLean SK, Bord\_n J: False-positive rapid plasma reagin tests and anti-cardiolipin antibodies, To the Editor. *J Infect Dis* 172(Suppl 3):905 (1995).
44. Backhouse 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).
45. Byrne RE, Laska S, Bell M, Larson D, Phillips J, Todd J: Evaluation of a Treponema pallidum western immunoblot assay as a confirmatory test for syphilis. *J Clin Microbiol* 30:115 (1992).
46. Meyer MP, Eddy T, Baughn RE: Analysis of western

blotting (immunoblotting) technique in diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol* 32:629 (1994).

47. Lewis LL, Taber LH, Baughn RE: Evaluation of immunoglobulin M western blot analysis in the diagnosis of congenital syphilis. *J Clin Microbiol* 28:296 (1990).

48. Schmidt BL, Luger A, Duschet P, Seifert W, Gschnait F: Spezifische IgM-teste in der syphilis-diagnose. *Hautarzt* 45:685 (1994).

49. Shore RN, Faricelli JA: Borderline and reactive FTA-ABS results in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 113:37 (1977).

50. Murphy FT, George R, Kubota K, Fears M, Pope V, Howard RS, Dennis GJ: The use of Western blotting as the confirmatory test for syphilis in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 26:2448 (1999).

51. Drusin LM: Syphilis makes a comeback. *Int J STD AIDS* 7:7 (1996).

52. Tramont EC: Syphilis in adults: from Christopher Columbus to Sir Alexander Fleming to AIDS. *Clin Infect Dis* 21:1361 (1995).

53. Linglof T: Rapid increase of syphilis and gonorrhoea in parts of the former USSR. *Sex Transm Dis* 22:160 (1995).

54. World Health Organization. Treponemal infections. Technical report series 674. Geneva: World Health Organization (1982).

55. Reeves RR, Pinkofsky HB, Kennedy KK: Unreliability of current screening tests for syphilis in chronic psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 153:1487 (1996).