



Tanıda Yaşanan Zorluklar

Doç. Dr. Heval Can BİLEK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunu Planı

- CYBİ Önemi
- Genital Ülserle Karakterize CYBİ
 - Sfiliz
 - Genital Herpes
 - Şankroid
 - LGV
 - G. inguinale
- Üretrit ve Servisitle Katarakterizi CYBİ
 - Neisseria gonore
 - Chlamydia trachomatis
- Önemli Noktalar

Önemi

- Hızlı tanı ve tedavi infekte olan bireylerin infeksiyonu başkalarına yaymasını engelleyerek toplum sağlığını korur
- Etkenlerin neden olduğu komplikasyonların gelişimini engellenir
- Uzun vadeli sağlık harcamalarını azaltabilir



CYBİ tanısı zor olabilir çünkü:

1. Belirti Yokluğu veya Belirtilerin Benzerliđi
2. Latent Kalma Özelliđi
3. Test Gereksinimleri
4. Stigma ve Utanma
5. Çoklu İnfeksiyonlar
6. Yetersiz Bilgi ve Farkındalık



Genital ülserlere neden olan cinsel yolla bulaşan patojenler

Treponema pallidum

Herpes simpleks virüsü tip I ve II (HSV-1 ve HSV-2)

Haemophilus ducreyi (Şankroid)

Chlamydia trachomatis serovarları L1-3 (Lenfogradüloza venereumun [LGV])

Klebsiella granulomatis (Granüloza inguinale/Donovanosis)

Genital Ülser

- Lezyonlar cinsel yolla bulaşmayan infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan durumlarda da ilişkili olabilir
 - Travma,
 - karsinom,
 - Behçet hastalığı,
 - ilaç reaksiyonu
- Herhangi bir genital ülserde birden fazla etiyolojik ajan mevcut olabilir.
- Yalnızca tıbbi öykü ve fizik muayeneye dayalı bir teşhis sıklıkla hatalı olabilir.





Sir William
Osler



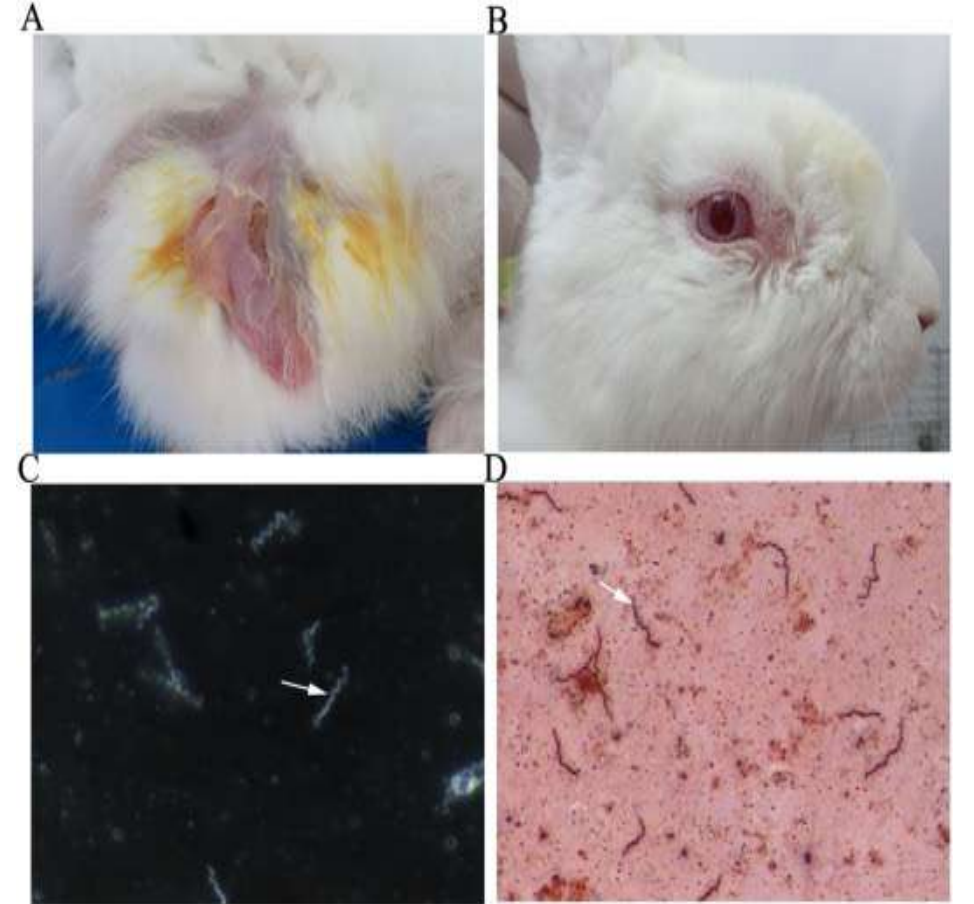
The Great Imitator

Sfiliz



Kültür

- *T. pallidum*'un rutin laboratuvar kültür ortamlarında kültürü yapılamaz.
- Tavşan infektivite testi, *T. pallidum*'un izolasyonu için mevcut tek yöntem
 - Zaman ve maliyet
 - Eğitimli personel ihtiyacı
 - Canlı hayvan kullanımının etik sorunlar



Karanlık alan mikroskopisi

Direkt floresan antikor testi (DFA)

Primer sifiliz tanısı için karanlık alan mikroskopunun duyarlılığı yaklaşık %80'dir.

DFA Rutin olarak mevcut değil:

- Özel ekipman (immünofloresan mikroskop/ slaytların fiksasyon/ konjuge antikorla inkübasyonu)
- Sonuçları doğru şekilde yorumlamak için önemli deneyim ve uzmanlık
- Ticari monoklonal veya poliklonal antikorların varlığına rağmen, bunlar klinik kullanım için doğrulanmamıştır



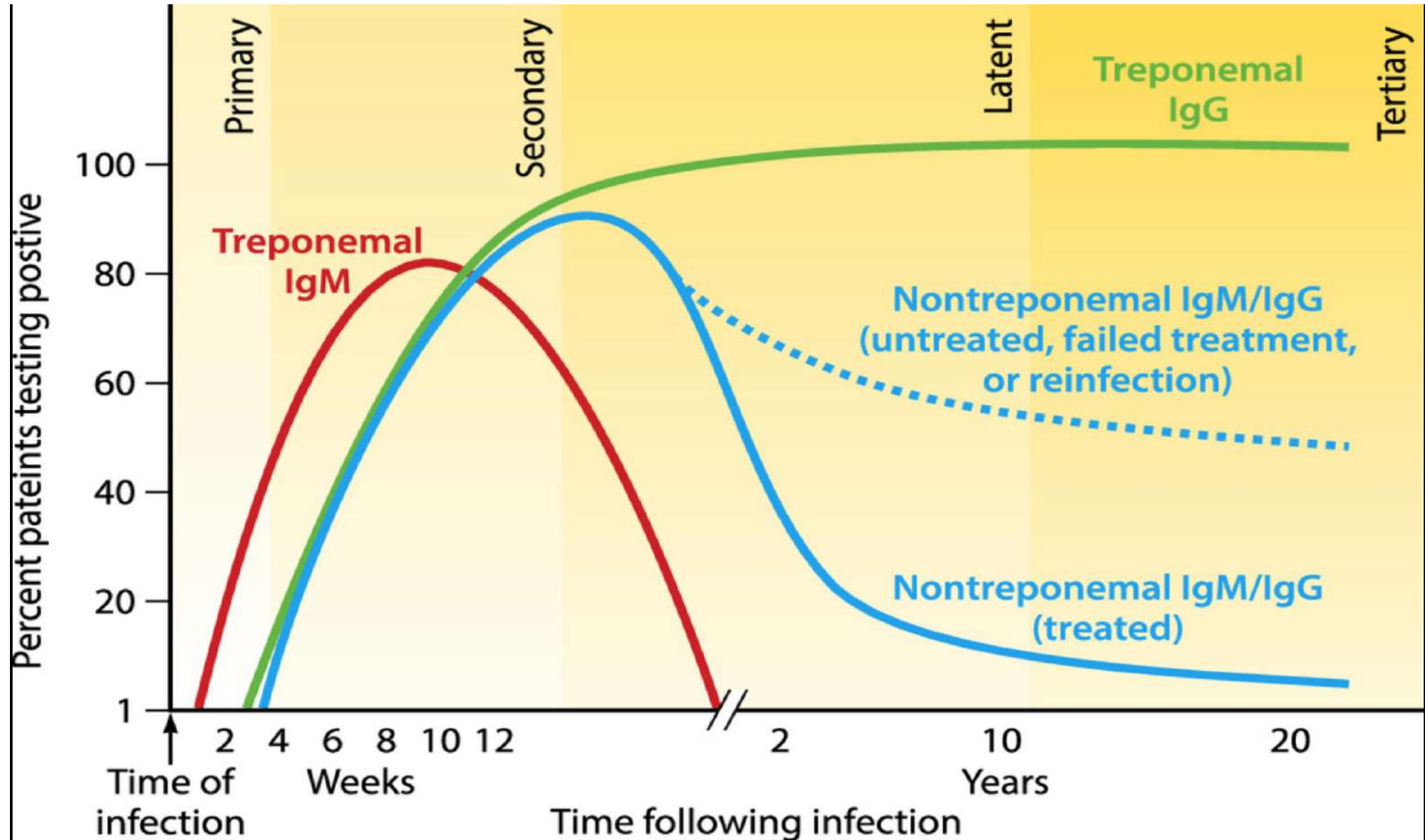
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

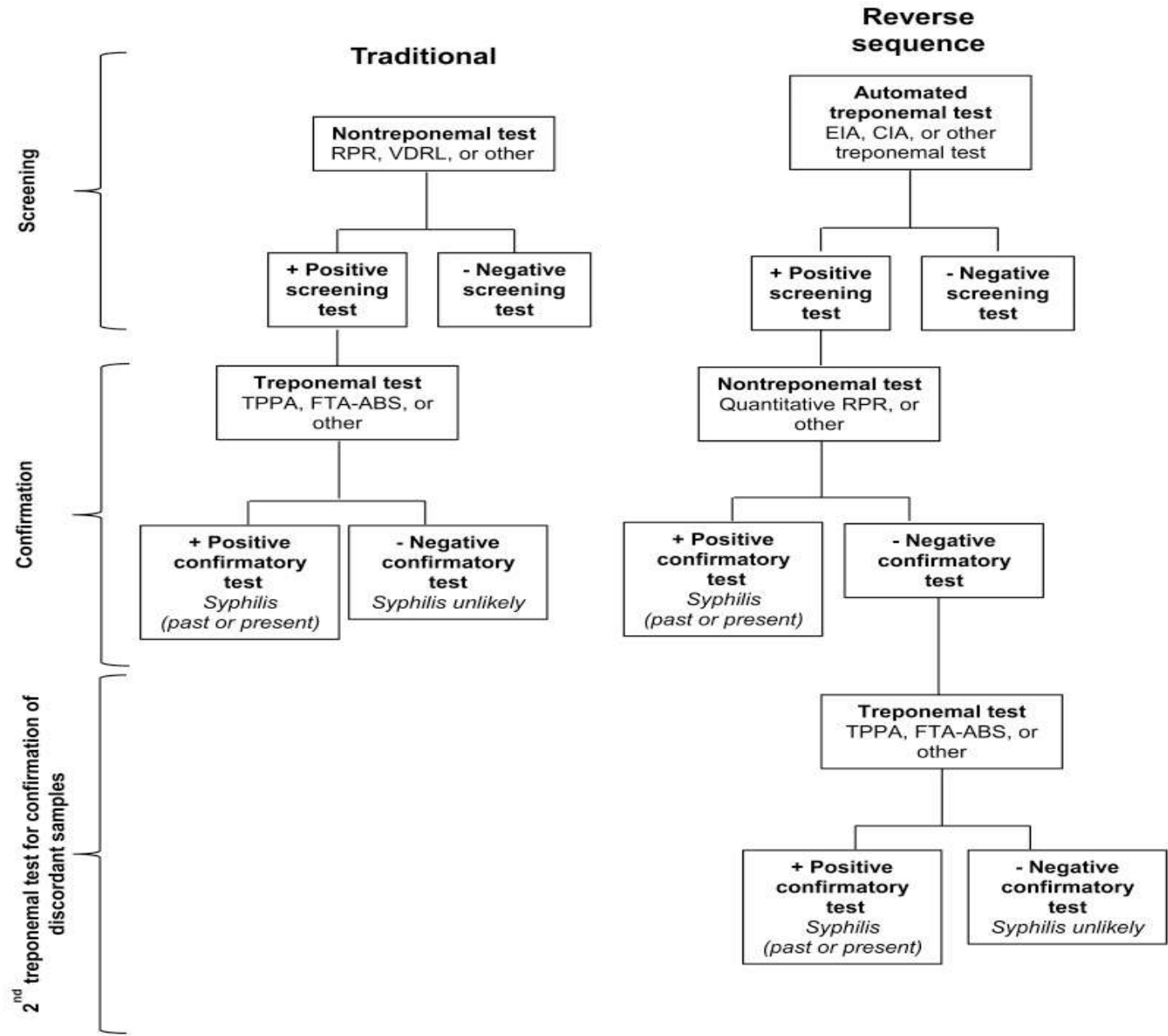
- Ticari olarak mevcut test kitleri bulunmadığından, bu testlerin her laboratuvarında kullanım için doğrulanması gerekir.
- Mukozal bölgelerden sürüntü yoluyla alınan numunelerde duyarlılığı karanlık alan mikroskopisi ile görülenden daha yüksek
- Duyarlılıkları kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinde çok daha düşük

Seroloji

Serolojik testler Őu anda sifilizin taranması ve tanısı için en iyi yöntemlerdir.

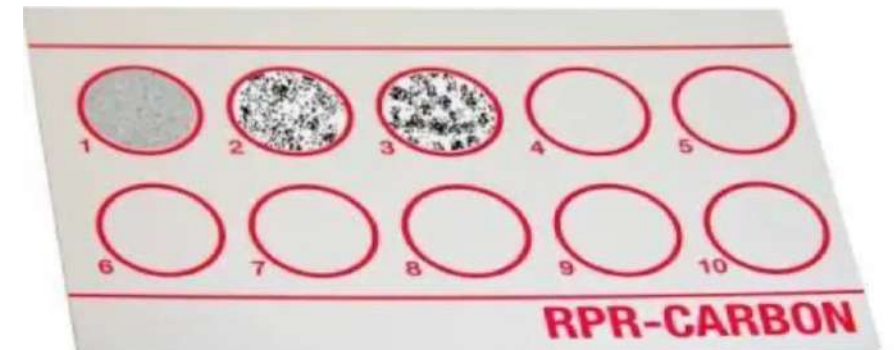
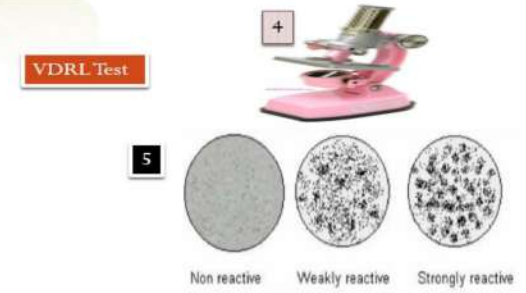
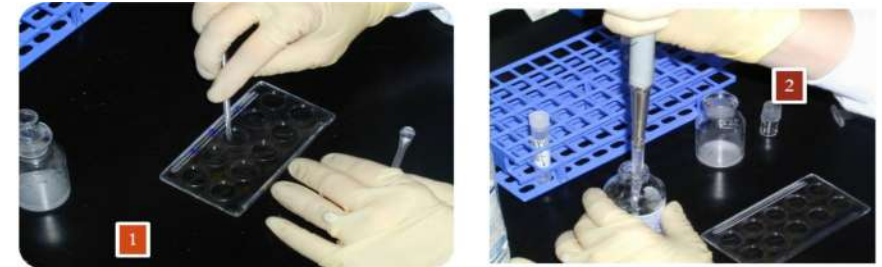






Non-treponemal testler

- Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
- Unheated serum reagin (USR)
- Rapid plasma reagin (RPR)
- Tolidine red unheated serum test (TRUST)



Non-treponemal testler

- Non-treponemal testler otomatize değildir ve sübjektif yorumlamaya dayanır
- Nontreponemal test titresi takibinin aynı laboratuvarda, aynı yöntemle yapılması önerilir.
- RPR ve VDRL titreleri birbiriyle kıyaslanmamalıdır.
 - RPR titreleri VDRL titrelerinden daha yüksek olabilir.



Non-treponemal testler

- Çapraz reaksiyona bağlı yanlış pozitiflikler
- Prozon reaksiyonu
- Tedavi sonrası test titresinde iki dilüsyon (dört kat) veya daha fazla düşüş beklenir.
 - %15-25 hastada serolojik yanıt alınmamakta (serofast reaksiyon)



Nonspesifik serolojik testlerde biyolojik yanlış sonuçların olası nedenleri

Yanlış pozitiflikler

Aşılar

enfeksiyon (örn. atipik pnömoni, sıtma, diğer viral veya bakteriyel)

Gebelik

Kronik enfeksiyon (örn. lepromatöz lepra, tüberküloz)

Otoimmün hastalıklar (örn. lupus eritematozus, Hashimoto tiroiditi, primer biliyer siroz, otoimmün hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura)

Yaşlılık (serum proteinlerinde anormallik, lenfoproliferatif bozukluklar)

Lupus antikoagülanı

Yanlış negatiflikler

İnfeksiyonun erken evresi

Alkolizm

İmmün Yetmezlik

İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu

Treponemal testler

- Enzim immünoassay (EIA) / Kemilüminesans immünoassay (CLIA)
- İmmünoblot
- Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS) IgG/M
- Mikrohemaglutinasyon Testi- T. pallidum (MHA-TP)/ T. pallidum-Hemaglutinasyon testi (TPHA)
- T. pallidum parçacık aglütinasyon testi (TP-PA)

Treponemal testler

- Sonuçlar reaktif veya nonreaktif olarak rapor edilir.
- Hastalık aktivitesi ile zayıf korelasyon nedeniyle tedaviye yanıtı izlemek veya yeniden infeksiyonu teşhis etmek için kullanılamazlar
- Erken infeksiyonda daha hassastır ve genellikle süresiz olarak reaktif kalırlar



Treponemal serolojik testlerde biyolojik yanlış sonuçların olası nedenleri

Yanlış pozitifler

Lupus eritematozus

Romatoid artrit

Hiperglobulinemi

Siroz (primer biliyer, alkolik)

Treponemal infeksiyon (nonsifilitik)

infeksiyöz mononükleoz

Lepramatöz lepra

Skleroderma

Mikst bağ dokusu hastalığı

Genital herpes

Yanlış negatiflikler

İnfeksiyonun erken dönemleri

İmmün yetmezlik

İnsan immün yetmezlik virüsü infeksiyonu

Test ^a	Sensitivity (% [range]) for disease stage				Specificity (% [range])	Reference(s)
	Primary	Secondary	Early latent	Late latent		
Serology (nontreponemal)						
VDRL	78 (74–87)	100	96 (88–100)	71 (34–94)	98 (96–99)	37
RPR	86 (77–99)	100	98 (95–100)	73	98	37
USR	80 (72–88)	100	95 (88–100)	NA	99	37
TRUST	85 (77–86)	100	98 (95–100)	NA	99 (98–99)	37
Serology (treponemal)						
FTA-ABS	84 (70–100)	100	100	96	96 (95–100)	37
TPPA	88 (86–100)	100	100	94	96 (95–100)	10
TPHA	86	100	100	99	96	38
MHA-TP	76 (69–90)	100	97 (97–100)	94	99 (98–100)	37
EIA						
EIA IgG	100	100	100	NA	98	39
EIA IgM	93	85	64	NA	95	40
CLIA	98	100	100	100	99	41
Direct detection (skin, mucosa, and exudates)						
Dark-field microscopy	84 (71–100)	60 (25–100)			92 (88–100)	24, 42, 43
Silver stain histochemistry	86 (50–100)	40 (0–92)		4 (0–11)		42
Immunohistochemistry	100	87 (58–100)		36 (11–60)	100	42
PCR (tissue)	100	67 (42–100)		7 (0–14)		42
PCR (lesional smear)	90 (80–96)	83 (80–86)			98 (96–100)	24, 42

^aVDRL, Venereal Disease Research Laboratory; RPR, rapid plasmin reagin; USR, unheated serum reagin; TRUST, toluidine red unheated serum test; FTA-ABS, fluorescent antibody absorption; TPPA, *T. pallidum* particle agglutination; TPHA, *T. pallidum* hemagglutination; MHA-TP, microhemagglutination assay for *T. pallidum*; EIA, enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescence immunoassay.

The Traditional or Reverse Algorithm for Diagnosis of Syphilis: Pros and Cons

Daniel A. Ortiz,¹ Mayur R. Shukla,² and Michael J. Loeffelholz^{1*}

¹Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA, and ²Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

We reviewed relevant syphilis diagnostic literature to address the question “What diagnostic considerations should be taken into account when screening for syphilis using the traditional or reverse algorithm?” Improved laboratory diagnosis of syphilis is an important element of the effort to reduce syphilis rates. Screening for syphilis is performed using either a nontreponemal or treponemal test (part of the traditional or reverse algorithm, respectively). Both syphilis algorithms are used by laboratories. However, there are limited data on the performance and cost-effectiveness of the algorithms. An expert panel generated “key questions” in the laboratory diagnosis of syphilis. This paper pertains to the key factors that should be considered when deciding whether to screen for syphilis using either the traditional or the reverse algorithm. A systematic literature review was performed, and tables of evidence were created to address this question.

Keywords. syphilis; *Treponema pallidum*; diagnostic algorithms; serology.

Geleneksel algoritma, düşük test hacmine sahip daha küçük laboratuvarlar için uygundur.

Daha büyük laboratuvarlarda, otomatik platformlar iş akışı verimliliğini artırır

Mevcut veriler, tarama için otomatik treponemal testlerin kullanımını desteklemektedir

Sfiliz testi algoritmasından bağımsız olarak, laboratuvar sonuçları doğru bir tanı koymak için hastaların semptomları ve riskiyle klinik olarak ilişkili olmalıdır.

Evaluation of the Diagnostic Algorithms for Serodiagnosis of Syphilis

Kübra Evren¹, Rukiye Berkem¹, Mihriban Yücel¹

Affiliations – collapse

Affiliation

¹ Department of Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Turkey.

PMID: 34193666 DOI: [10.7883/yoken.JJID.2021.164](https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2021.164)

[Free article](#)

Toplam 4.789 serum örneği

207 serodiagnoz pozitif

4.789 numuneden 125'i (%2,6) geleneksel ve 206'sı (%4,3)

ters algoritma kullanılarak pozitif

Ters algoritma, geleneksel algoritmaya göre daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir.

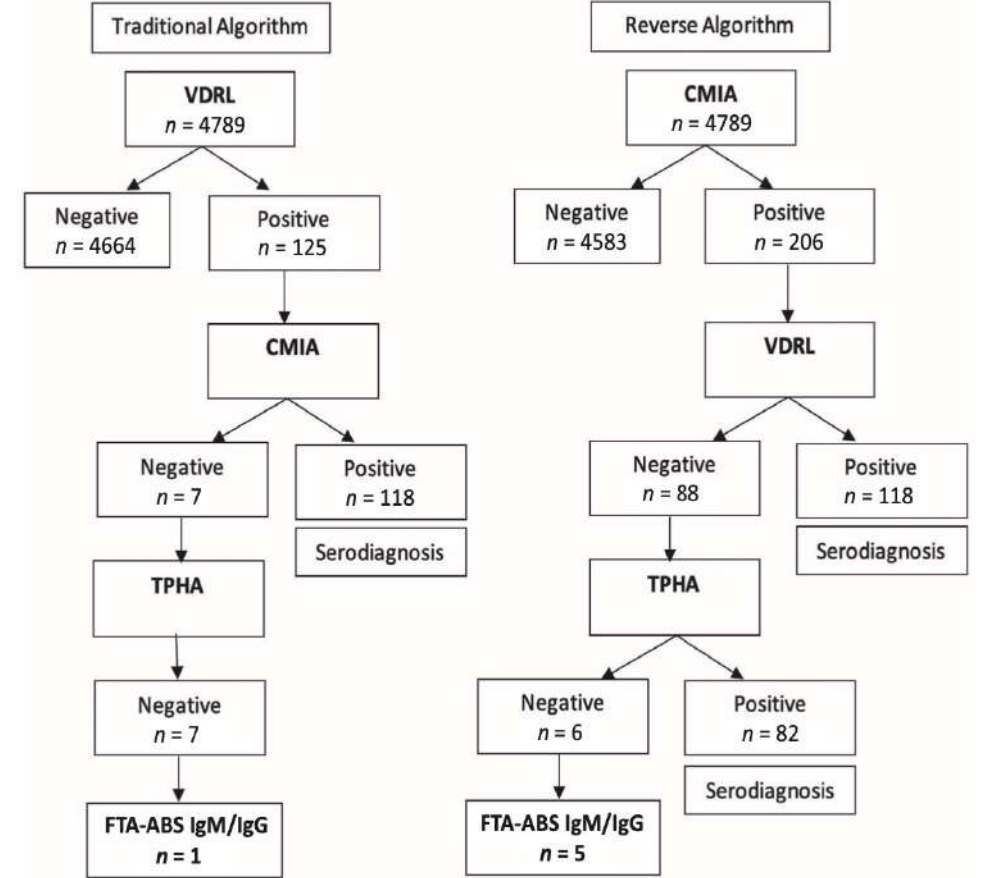


Fig. 1. Traditional and reverse algorithms for syphilis diagnosis. VDR, Venereal Disease Research Laboratory; CMIA, chemiluminescence microparticle immunoassay; TPHA, *T. pallidum* haemagglutination assay; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption.

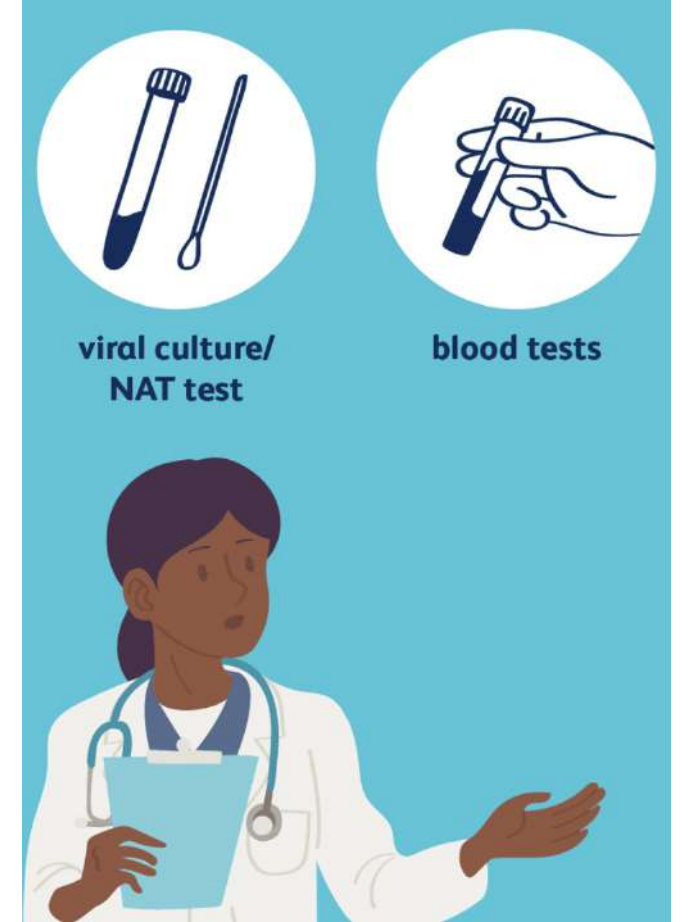
Genital Herpes

- Klasik olarak eritemli bir taban üzerinde bir veya daha fazla gruplanmış veziküller olarak başlar.
- Bu veziküller daha sonra açılarak sığ ülserasyonlara neden olur.



Genital herpes tanı teknikleri:

- Viral kültür (Aktif lezyon, beş gün doku kültürü, antikor boyama ile tiplendirme)
- PCR (Aktif lezyon, Maliyet)
- İmmünofloresan yöntem (Hassas değil, önerilmez).
- Türe özgü serolojik testler (PCR veya kültür gibi daha ileri tanısal değerlendirme)



Şankroid

- *H. ducreyi*
- Kesin tanısı, ticari olarak yaygın olarak bulunamayan özel kültür ortamlarında (transport, CO₂ zenginleştirmesi, 33° - 35°C, yüksek nem) tanımlanmasını gerektirir
- *H. ducreyi* için FDA onaylı NAAT mevcut değildir



Olası Şankroid

- 1) Hastada bir veya daha fazla ağrılı genital ülser bulunması;
- 2) Klinik tablo, genital ülselerlerin görünümü ve varsa bölgesel lenfadenopatinin şankroid için tipik olması;
- 3) Hastada karanlık saha incelemesinde veya NAAT'de *T. pallidum* enfeksiyonuna dair kanıt bulunmaması veya ülselerlerin başlangıcından en az 7-14 gün sonra yapılan sifiliz için negatif seroloji
- 4) Ülser eksüdası veya sıvısı kullanılarak yapılan HSV-1 veya HSV-2 NAAT veya HSV kültürü negatif olması.

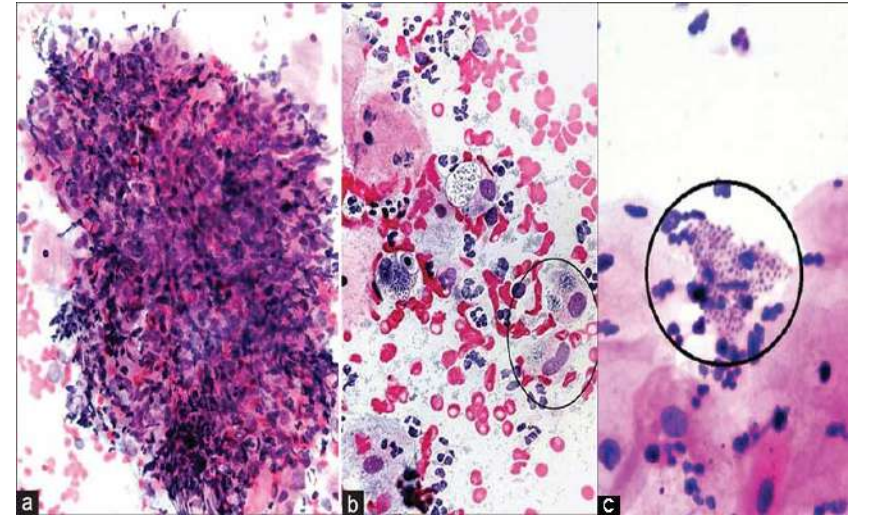
Lenfogranüloma venereum (LGV)

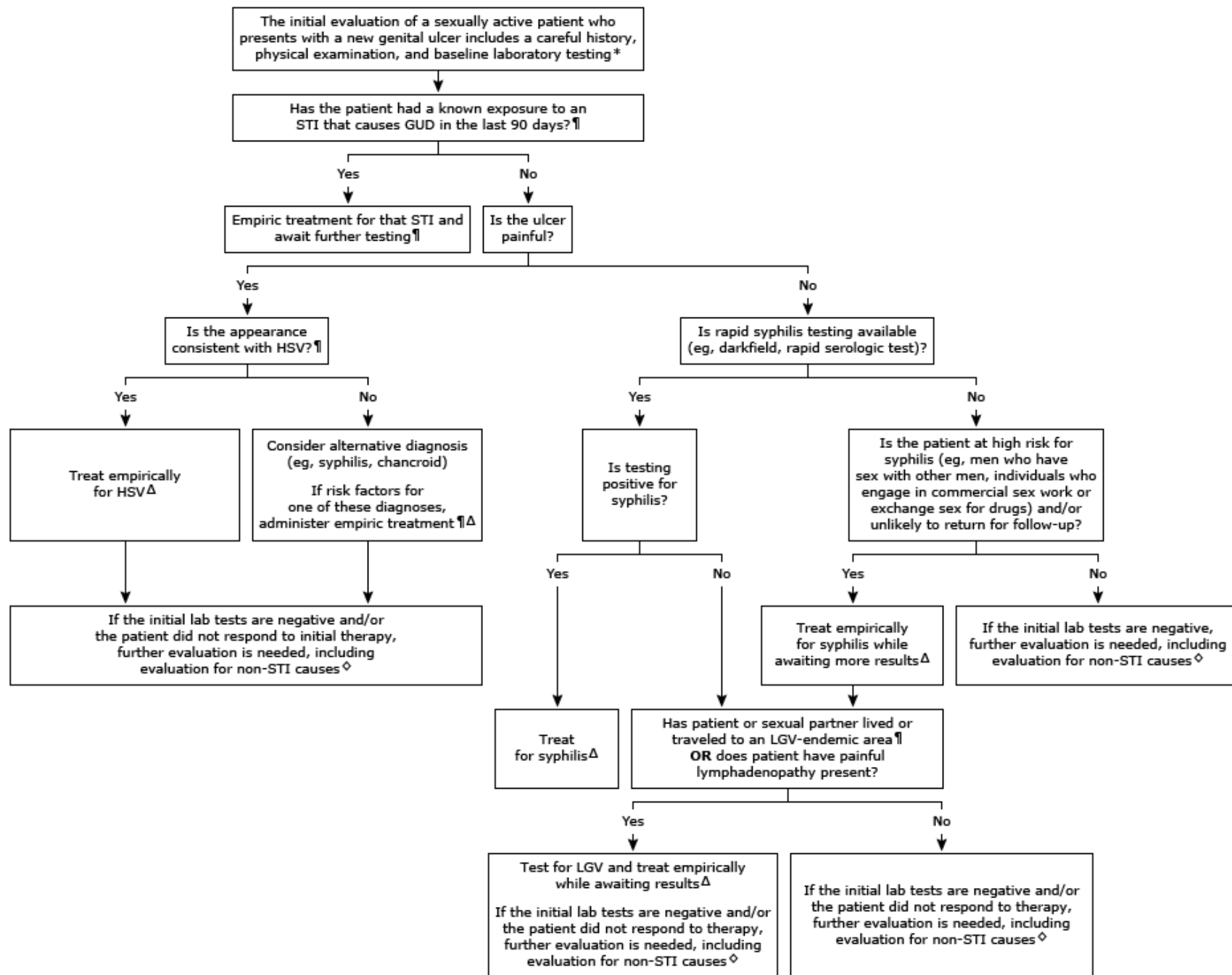
- Chlamydia trachomatis L1, L2 ve L3 biyovar
- Laboratuvar prosedürleri iyi standardize edilmemiştir
- Kültür genellikle referans merkezleri dışında bulunmadığından, tanı koymak için rutin olarak kullanılmaz
- Serolojik değerlendirmenin özgüllüğü düşüktür
- Kesin bir LGV tanısı yalnızca moleküler testlerle konulabilir.



Granuloma Inguinale (Donovanosis)

- *Klebsiella granulomatis*
- Rutin izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testi için belirlenmiş bir protokol yok
- Kültürünün yapılması zordur ve tanı için doku ezilerek hazırlanan preparatta veya biyopside koyu renkli Donovan cisimciklerinin görüntülenmesi gerekir.
- FDA onaylı moleküler testler yok





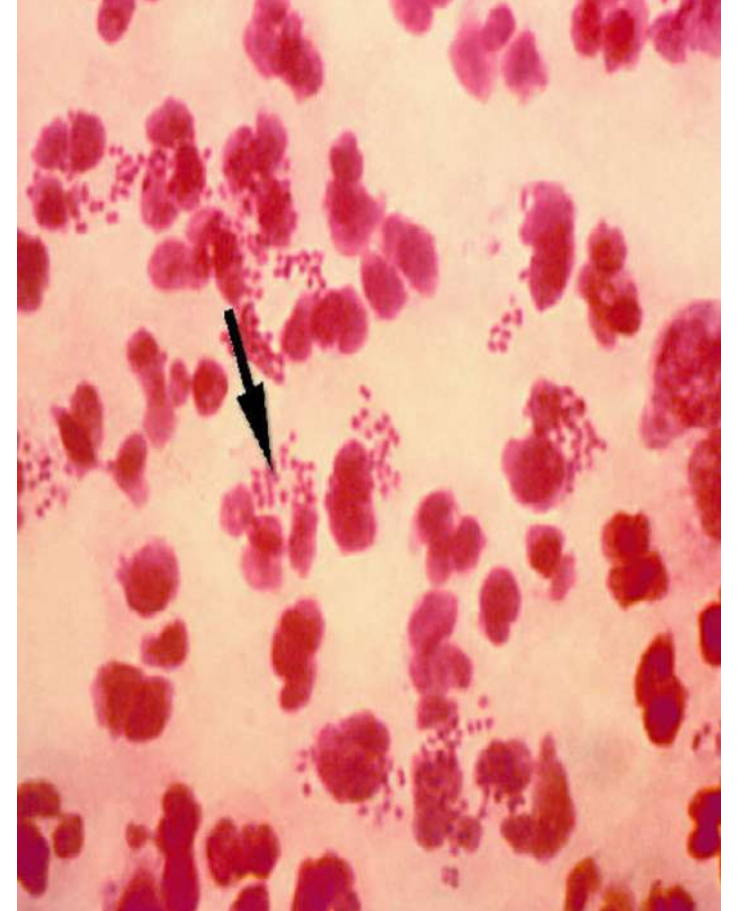
Üretrit ve Servisit ile Karakterize CYBi

- *Neisseria gonorrhoeae* /*Chlamydia trachomatis*
- Erkeklerde üretritin, kadınlarda ise servisitinin başlıca nedeni
- Komplikasyonları, yeniden infeksiyonu ve bulaşmayı önlemek için spesifik etiyolojiyi belirlemek üzere test yapılmalıdır

N. Gonorrhoeae

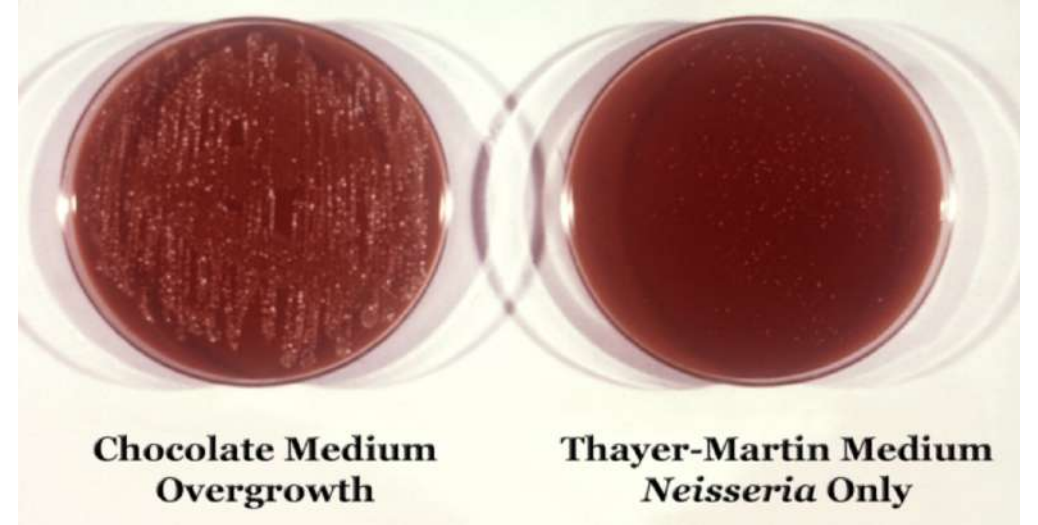
Gram boyama (mikroskopi)

- Gram-negatif diplokoklar ile polimorfonükleer lökositleri gösteren bir erkek üretral numunenin Gram boyaması, erkeklerde *N. gonorrhoeae* ile infeksiyon için tanısaldır
- Kadınlarda erkeklere kıyasla özgüllüğü düşük



Kültür

- Tahta şaftlar ve pamuk uçlar gibi diğer sürüntü materyalleri organizma için inhibitör veya toksik olabilir
- Örnek derhal uygun besiyerine ekilmeli ve hızla mikrobiyoloji laboratuvarına nakledilmelidir.
- Organizma CO₂ ile zenginleştirilmiş bir ortamda 35° ila 37°C'de inkübe edilmelidir
- Daha pahalı DNA amplifikasyon teknikleriyle karşılaştırıldığında maliyetler orta düzeyde
- Temel avantajı antibiyotik duyarlılığını değerlendirmektir



Nükleik asit amplifikasyonu

- N. gonorrhoeae'nin (ko-patojen olan C. trachomatis'in) neden olduğu genital ve ekstragenital infeksiyonların teşhisi için en uygun yöntem
- Tercih edilen numuneler erkekler için ilk yakalama idrarı ve kadınlar için vajinal sürüntü
- Hızlı sonuçlar (saatler içinde) ve yüksek hassasiyet
- Antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesini mümkün değil
- Maliyetli

Chlamydia trachomatis

- Etkilenen kişilerin çoğu asemptomatiktir ve bu nedenle infeksiyon için devam eden bir rezervuar görevi görürler.

Kadınlarda *C. trachomatis* enfeksiyonu

- Serviks en sık enfekte olan anatomik bölgedir ve bir kısmında üretra enfeksiyonu da görülebilir
- Çoğu belirtisiz (%85)



Erkeklerde *C. trachomatis* infeksiyonu

- Nongonokokal üretritin en yaygın nedeni
- Asemptomatik olan vakaların oranı popülasyona göre değişir (%40-96)
- Semptomlar görüldüğünde: mukoid, sulu üretral akıntı, dizüri

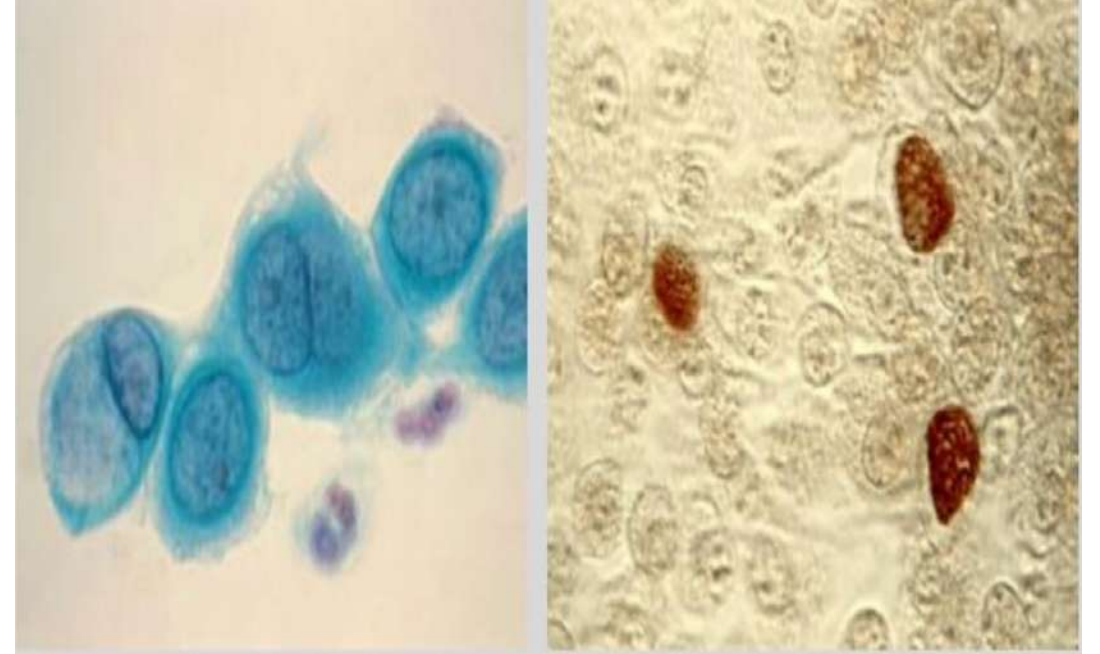


Klamidyal enfeksiyonların tanısı

- Mikroskopi klamidya tanısı için yararlı değil
- Nükleik asit amplifikasyon testi (tercih edilen test)
- Erkeklerde ilk akım idrarı, kadınlarda vajinal sürüntü tercih edilen örnektir.
- Kadınlarda ilk yakalama idrar örneği de kabul edilebilir

Klamidyal enfeksiyonların tanısı

- Kùltür, maliyet ve teknik uzmanlık nedeniyle araştırma ve referans laboratuvarlarıyla sınırlı
- Seroloji - Nadiren yapılır, standardize edilmemiştir ve yorumlanması yüksek düzeyde uzmanlık gerektirir



Grafik 1. Yıllara Göre SİFİLİZ Vaka Dağılımı (2006-31 Aralık 2022/TÜRKİYE*)



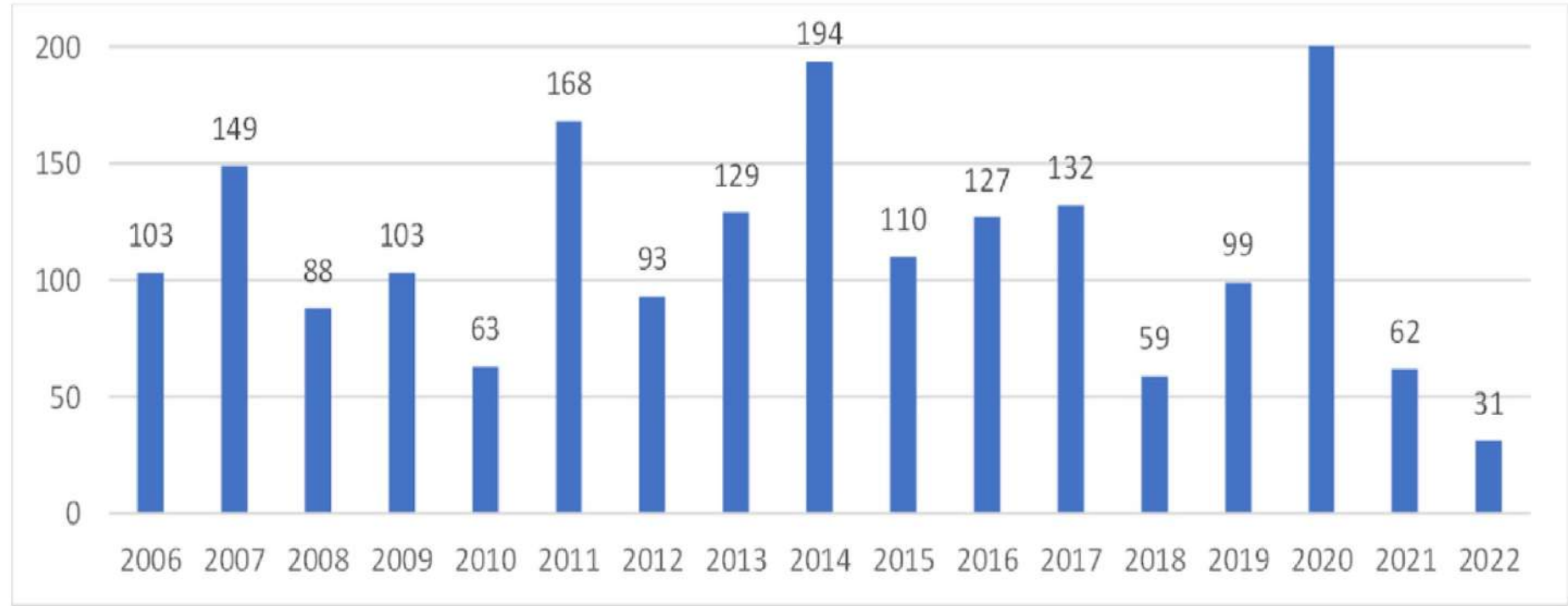
*: 31

Grafik 1. Yıllara Göre GONORE Vaka Dağılımı (2006- 31 Aralık 2022/TÜRKİYE*)



*: 31 Aralık

Grafik 1. Yıllara Göre KLAMİDYA Vaka Dağılımı (2006- 31 Aralık 2022/TÜRKİYE*)



*: 31 Aralık 2022 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

Önemli Noktalar

1. Hasta Öyküsü-Fizik Muayene
2. Uygun laboratuvar Testleri
3. Partnerin Değerlendirilmesi
4. Danışmanlık ve Eğitim
5. Takip ve İzleme

