Azərbaycan
Respublikası
Səhiyyə
Nazirliyi

SİFİLİS XƏSTƏLİYİNİN LABORATOR DİAQNOSTİKASI ÜZRƏ KLİNİK PROTOKOL



Bakı
2010

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
kollegiyasının 29 mart 2010-cu il tarixli
04 saylı qərarı ilə təsdiq edilmişdir

SİFİLİS XƏSTƏLİYİNİN LABORATOR DİAQNOSTİKASI ÜZRƏ KLİNİK PROTOKOL

Bakı - 2010

55.81
S 57

S 57 Sifilis xəstəliyinin laborator diaqnostikası üzrə klinik protokol. – 32 səh.
Klinik protokol Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin səhiyyə islahatları çərçivəsində ictimai səhiyyə kadrlarının hazırlanması üzrə Tədbirlər Proqramı əsasında tərtib edilmişdir.

Klinik protokolun redaktoru:

C.Məmmədov – Səhiyyə Nazirliyi İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin direktoru

Klinik protokolun tərtibçilər heyəti:

R.İsmayılov – Bakı Şəhər Dəri-Zöhrəvi Dispanserinin baş həkimi, t.e.n.
M.İsmayılova – Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Dermatovenerologiya kafedrasının assistenti
L.Qafarov – İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin İlkin səhiyyənin təşkili şöbəsinin müdiri

Rəyçi:

Z.Fərəcov – Səhiyyə Nazirliyinin baş mütəxəssisi, Azərbaycan Tibb Universitetinin Dermatovenerologiya kafedrasının müdir əvəzi, professor, ə.e.x., t.e.d.

Sübutların etibarlılıq dərəcəsi və elmi tədqiqatların tipləri

Sübutların etibarlılıq dərəcəsi	Sübutların mənbələri (elmi tədqiqatların tipləri)
Ia	Sübutlar meta-analiz, sistematik icmal və ya randomizasiya olunmuş klinik tədqiqatlardan (RKT) alınmışdır
Ib	Sübutlar ən azı bir RKT-dən alınmışdır
IIa	Sübutlar ən azı bir yaxşı planlaşdırılmış, nəzarət edilən, randomizasiya olunmamış tədqiqatdan alınmışdır
IIb	Sübutlar ən azı bir yaxşı planlaşdırılmış kvazi-eksperimental tədqiqatdan alınmışdır
III	Sübutlar təsviri tədqiqatdan (məsələn, müqayisəli, korrelyasion tədqiqatlar, ayrı-ayrı halların öyrənilməsi) alınmışdır
IV	Sübutlar ekspertlərin rəyinə və ya klinik təcrübəyə əsaslanmışdır

Tövsiyələrin etibarlılıq səviyyəsi şkalası

Tövsiyənin etibarlılıq səviyyəsi	Tövsiyənin əsaslandığı sübutların etibarlılıq dərəcəsi
A	• RKT-lərin yüksək keyfiyyətli meta-analizi, sistematik icmalı və ya nəticələri uyğun populyasiyaya şamil edilə bilən, sistematik səhv ehtimalı çox aşağı olan (++) irimiqyaslı RKT. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi Ia.
B	• Kohort və ya klinik hal - nəzarət tipli tədqiqatların yüksək keyfiyyətli (++) sistematik icmalı, yaxud • Sistematik səhv riski çox aşağı olan (++) yüksək keyfiyyətli kohort və ya klinik hal - nəzarət tipli tədqiqat, yaxud • Nəticələri uyğun populyasiyaya şamil edilə bilən, sistematik səhv riski yüksək olmayan (+) RKT. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi Ib və IIa.
C	• Nəticələri uyğun populyasiyaya şamil edilə bilən, sistematik səhv riski yüksək olmayan (+) kohort və ya klinik hal - nəzarət tipli və ya nəzarət edilən, randomizasiya olunmamış tədqiqat, yaxud • Nəticələri uyğun populyasiyaya bilavasitə şamil edilə bilməyən, sistematik səhv riski çox aşağı olan və ya yüksək olmayan (++ və ya +) RKT. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi IIb.
D	• Klinik hallar seriyasının təsviri, yaxud • Nəzarət edilməyən tədqiqat, yaxud • Ekspertlərin rəyi. • Yüksək səviyyəli sübutların mövcud olmamasının göstəricisidir. • Sübutların etibarlılıq dərəcəsi III və IV.

İxtisarların siyahısı:

DNT – dezoksiribonuklein turşusu
ELISA – *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (immunoferment analizi)
XBT-10 – Xəstəliklərin Beynəlxalq Təsnifatı, 10-cu baxış
İFA – immunoferment analizi
İFR – immunoflüoressensiya reaksiyası
İgG – immunoqlobulin G
İgM – immunoqlobulin M
İİV – insan immunodefisiti virusu
MPR – mikropresipitasiya reaksiyası
PHA – *Passive hemagglutination assay* (passiv hemaqqlütinasiya reaksiyası)
PZR – polimeraz zəncir reaksiyası
RKT – randomizasiya olunmuş klinik tədqiqat
RPR – *rapid plasma reagin test* (sürətli plazma reaginləri testi)
TPHA – *T. pallidum haemagglutination assay* (*T. pallidum* hemaqqlütinasiya reaksiyası)
TRUST – *Toluidin Red Unheated Serum Test* (toluidin qırmızısı və qızdırılmamış zərdab testi)
VDRL – *Venereal Disease Research Laboratory test*
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı

Protokol həkim-dermatoveneroloqlar, seroloji laboratoriyalarda çalışan həkim-laborantlar üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Pasiyent qrupu: sifilis xəstəliyi olan və ya bu xəstəliyə şübhəli olan böyük və uşaq yaşlı şəxslər.

Protokolun məqsədləri:

- ► Diaqnostik metodları şərh etməklə, ilkin tibbi yardım səviyyəsində bu metodların tətbiqini həyata keçirmək.
- ► Dövlət tibb müəssisələrində və özəl sektorda aparılan laborator diaqnostik metodların düzgün yerinə yetirilmə qaydalarını və ardıcıllığını təmin etmək.

ÜMUMİ MÜDDƏALAR

Sifilis – insanın infeksion xəstəliyi olub, solğun treponem (*Treponema pallidum*) tərəfindən törədilir. Xəstəlik çox zaman cinsi yolla keçir və dalğavarı gedişlə xarakterizə olunur, bu zaman kəskin dövrlər uzun müddətli gizli dövrlərlə əvəz olunur.

Sifilis anadangəlmə və qazanılmış ola bilər.

XBT-10 ÜZRƏ TƏSNİFAT

A50 Anadangəlmə sifilis

A50.0 Simptomlu erkən anadangəlmə sifilis.
A50.1 Gizli erkən anadangəlmə sifilis.
A50.2 Dəqiqləşdirilməmiş erkən anadangəlmə sifilis.
A50.3 Gözlərin gecikmiş anadangəlmə sifilislə zədələnməsi.
A50.4 Gecikmiş anadangəlmə neyrosifilis (yuvenil neyrosifilis)
A50.5 Gecikmiş anadangəlmə sifilisin simptomlu digər formaları.
A50.6 Gecikmiş gizli anadangəlmə sifilis.
A50.7 Gecikmiş dəqiqləşdirilməmiş anadangəlmə sifilis.

A51 Erkən sifilis

A51.0 Cinsi orqanların birincili sifilisi
A51.1 Anal dairənin birincili sifilisi.
A51.2 Digər lokalizasiyalı birincili sifilis.
A51.3 Dəri və selikli qişaların ikincili sifilisi.
A51.4 İkincili sifilisin digər formaları.
A51.5 Erkən gizli sifilis.
A51.9 Erkən dəqiqləşdirilməmiş sifilis

A52 Gecikmiş sifilis

A52.1 Ürək-damar sisteminin sifilisi
A52.2 Simptomlu neyrosifilis
A52.3 Asimptom neyrosifilis.
A52.7 Gecikmiş sifilisin digər simptomları.
A52.8 Gecikmiş gizli sifilis.
A52.9 Gecikmiş dəqiqləşdirilməmiş sifilis.

A53 Sifilisin digər dəqiqləşdirilməmiş formaları

A53.0 Dəqiqləşdirilməmiş gizli sifilis.
A53.9 Dəqiqləşdirilməmiş sifilis.

QAZANILMIŞ SİFİLİSİN KLİNİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Birincili sifilis

Sifilisin inkubasion dövrü 9 gündən 90 günə kimi davam edə bilər. Sifilisin birinci dövrü solğun treponemin daxil olduğu yerdə ləkə yaranması ilə başlayır. Sonra zədə tez bir zamanda papulaya çevrilir, o da sonradan eroziyalaşır və xoralaşır.

Birincili sifiloma (*ulcus durum*) – çox vaxt tək eroziya və ya xora olub, ağrısızdır, ətrafında iltihab əlamətləri qeyd edilmir, əsasında qığırdağabənzər sərtlikdə və dəqiq sərhədli infiltrat olur. Birincili sifiloma çox vaxt regional limfa düyünlərinin böyüməsi ilə müşayiət olunur, ilkin sifilomanın xarici cinsiyyət üzvlərində yerləşməsi zamanı qasıq limfa düyünlərinin orta bərklikdə, bilateral, məhdud böyüməsi müşahidə edilir.

- İlkin şankrın ən çox rast gələn lokalizasiya yerləri – tac şırımı və ya penisin cismi, vagina, vulva, uşaqlıq boynu, düz bağırsaq, dil və dodaq.
- Bərk şankr düz bağırsaqda və uşaqlıq boynunda yerləşdikdə nəzərə çarpmaya bilər.
- İlkin şankr ikincili infeksiya ilə ağırlaşdıqda qeyri-tipik formalarda ola bilər.
- Bərk şankr 3-8 həftə müddətində spontan reqressiyaya uğrayır və adətən çapıq əmələ gətirmir.
- Əksər pasiyentlərdə birinci dövrün sonunda poliadenit əlamətləri yaranır.

Birincili sifilisi təyin etmək üçün laborator testlər:

- ✓ Zədələnmə yerlərindən, limfa düyünlərindən, amniotik mayedən, likvordan götürülmüş materialda *T.pallidum* qaranlıq sahəli mikroskopla təyin olunur.
- ✓ Polimeraz-zəncir reaksiyası **(D)**
- ✓ Birincili seroneqativ sifilisdə İFR və İg-İFA **(C)** daha həssas seroloji reaksiya hesab edilir.

İkincili sifilis

İkincili sifilis xəstəliyin kontagioz dövrü olub, dəri və selikli qişalarda müxtəlif səpgilərlə xarakterizə olunur.

- ► Dəri və selikli qişalarda yayılmış səpgilər meydana çıxır: rozeolyoz, papulyoz, vezikulyoz, pustulyoz sifilidlər. Səpgi adətən bütün bədənə yayılır, ovuc və pəncədə də rast gəlinir.
- ► Səpgi adətən ilkin şankrın sorulmasından sonra yaranır.
- ► Büküşlərdə, nəmlik çox olan nahiyələrdə (məs. qasıq, aralıq) yastı vegetəedici səpgilər, enli kandilomalar yarana bilər.
- ► Bəzi hallarda selikli qişalarda maserasiyalaşmış ağ südvarı səpgilər yaranır.
- ► Səpgilər çox yoluxucu olur, istənilən fiziki təmas – cinsi və ya qeyri-cinsi, yoluxma ilə nəticələnə bilər.
- ► Səpgi adətən bir neçə həftə və ya aydan sonra müalicəsiz ötüb keçir.
- ► Səpgidən başqa saçların tökülməsi (ocaqlı və ya diffuz), piqmentasiyanın pozulması (leykoderma) müşahidə edilə bilər.

İkincili sifilis zamanı digər simptomlar – temperaturun qalxması, yorğunluq, baş ağrısı və limfa düyünlərinin böyüməsi, həmçinin daxili orqanların və sinir sisteminin zədələnmə əlamətləri də qeyd oluna bilər.

İkincili təzə sifilisdə standart seroloji reaksiyaların nəticələri kəskin müsbət olur. MPR, İFA, TPHA müsbət olur.

Gizli sifilis

Əgər pasiyent ikincili dövrdə müalicə qəbul etməzsə, onda xəstəliyin görünən bütün əlamətləri reqressiya edəcək və sifilis erkən gizli dövrə keçəcəkdir. Bu dövrdə pasiyent potensial yoluxucu olaraq qalır, belə ki, qanda böyük miqdarda treponemlər sirkulyasiya edir. Bir ildən sonra treponemlər orqanizmdə azalır, pasiyent sifilisin digər

dövrünə, gecikmiş gizli sifilis adlanan dövrə keçir. Bu dövrlərin ayırd edilməsi sifilisin diaqnostika və müalicəsində böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Bununla bərabər, çox vaxt xəstəliyin dəqiq davametmə müddətini təyin etmək mümkün olmur, ona görə də ilkin əlamətlərin dəqiq yaranma vaxtı ilə bağlı şübhələr varsa, pasiyentə gecikmiş gizli sifilisli xəstə kimi yanaşmaq lazımdır.

Standart seroloji reaksiyalar müsbət olur.

Üçüncülü sifilis

Uzun illər gizli gedişdən sonra, müalicə aparılmadıqda xəstəlik özünün destruktiv dövrünə – üçüncülü sifilisə keçə bilər. Bu zaman morfoloji əsasını qranulyomatoz iltihab təşkil edən, klinik olaraq isə qabarıq və qummoz səpgilərlə xarakterizə edilən dəri və selikli qişaların zədələnmələri müşahidə oluna bilər. Dəri və selikli qişalardan əlavə, ürək, qaraciyər, sinir sistemi, dayaq-hərəkət aparatı zədələnə bilər. Bu isə psixi pozğunluğa, korluğa, nevroloji problemlərə, hətta ölümə gətirib çıxara bilər. Neyrosifilis simptomsuz keçə bilər, eyni zamanda onun meninqo-vaskulyar sifilis, bel quruluğu və ya proqressiv iflic kimi təzahür etməsi mümkündür. Kardiovaskulyar sifilis mezaortit şəklində özünü büruzə verir, çox zaman simptomsuz getməklə yanaşı, koronar arteriyaların stenozu, aortal klapanların çatışmazlığı, qalxan aortanın anevrizması kimi ağırlaşmalar verir. Üçüncülü sifilisin diaqnozu klinik əlamətlər və seroloji reaksiyaların nəticələrinə əsasən təsdiqlənir.

Üçüncülü sifilisdə standart seroloji reaksiyalar 50-90% hallarda müsbət nəticə verir.

Hamilələrin sifilisi

Sifilis müalicə olunmadıqda hamilə qadından dölə keçə bilər. 25% hallarda hamiləlik ölü doğuşla nəticələnir. 40-70% hallarda uşaqlar anadangəlmə sifilislə doğulur, hansı ki simptomlu və ya simptomsuz gedişə malik ola bilər.

Hamilələri qeydiyyata götürdükdə, həmçinin təkrar olaraq hamiləliyin 2-ci və 3-cü trimestrində mütləq sifilisə görə skrininq müayinəsi aparılmalıdır. Sifilisə görə analizlərin nəticəsi alınmadan yenidoğulmuş uşaq doğum evindən evə yazılmamalıdır (xüsusilə də

antenatal müayinə zamanı ananın seroloji statusu şübhəli olarsa, buna ciddi riayət edilməlidir).

ANADANGƏLMƏ SİFİLİSİN KLİNİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Anadangəlmə sifilis hamiləlik zamanı sifilisli anadan transplasentar yolla dölün yoluxması nəticəsində meydana çıxır. Adətən dölün bətndaxili zədələnməsi hamiləliyin 4-5-ci ayında baş verir. Solğun treponemlər dölün orqanizminə göbək venasından, göbəyin limfatik yarıqlarından və ya zədələnmiş ciftdən keçirlər. Hamiləlik ölü doğuşla və ya xəstəlik əlamətləri ilə doğulmuş uşaqla nəticələnə bilər.

Qazanılmış infeksiya kimi, anadangəlmə sifilis də erkən və gecikmiş olaraq təsnif edilir.

Anadangəlmə sifilisli uşaqlarda klinik əlamətlər doğulduqdan sonra müşahidə edilə bilər, lakin əksər hallarda əlamətlər doğuşdan sonrakı 2 həftədən 3 aya qədər müddət ərzində yaranır. Bəzi yenidoğulmuşlarda infeksiyanın gizli gedişi də mümkündür.

Erkən anadangəlmə sifilisin əlamətləri

Dəri büzüşmüş, boz-sarımtıl rəngdə olur, spesifik səpgilər, o cümlədən anadangəlmə sifilis üçün xarakterik olan əlamətlər (sifilitik pemfiqus, diffuz papulyoz infiltrasiya) müşahidə edilir. Erkən anadangəlmə sifilisin digər əlamətlərinə Vegenerin sifilitik osteoxondriti, qızdırma, dalaq və qaraciyərin böyüməsi, anemiya və ya müxtəlif inkişaf qüsurları aiddir.

Gecikmiş anadangəlmə sifilisin əlamətləri

Sonrakı illərdə (1 yaşdan sonra) gecikmiş anadangəlmə sifilisin simptomları – sümüklərin, dişlərin, görmə, eşitmə orqanlarının və beynin zədələnməsi inkişaf edə bilər. Gecikmiş anadangəlmə sifilis üçün patoqnomik əlamətlərə Hetçinson üçlüyü aid edilir: parenximatoz keratit, spesifik labirintit (labirintit karlığı) və Hetçinson dişləri.

Anadangəlmə sifilisdə birinci 2 ay müddətində seroloji reaksiyalar təyin olunmur. Bəzi hallarda onlar müsbət ola bilər, bu da reaginlərin plasentadan passiv keçməsi ilə izah olunur. 70-80% hallarda anadangəlmə sifilisdə TPHA müsbət olur.

LABORATOR DİAQNOSTİKA

Sifilisin diaqnostikasının laborator meyarları

Diaqnoz	İstifadə olunan metodlar
Son	*T.pallidumun* klinik materialda qaranlıq görmə sahəli mikroskop vasitəsilə aşkar edilməsi, düz immunoflüoressensiya metodu, PZR.
İlkin	İki növ seroloji testlərdən istifadə etmək olar: Treponem testlə (TPHA, İFA, İFR) təsdiqlənmiş, pozitiv qeyri- treponem test (RPR, MPR, VDRL).

T.pallidumu təyin etmək üçün klinik materialın götürülmə qaydası

Qaranlıq görmə sahəli mikroskopiya üçün material eroziyadan, xoradan, maserasiyalaşmış və ya ekskoriasiyalı eroziv papuladan götürülə bilər.

Materialın götürülməsi, klinik elementlərin səthi fizioloji məhlulda isladılmış cuna tamponu ilə ehtiyatla, diqqətlə və zədələmədən təmizləndikdən sonra aparılmalıdır. Təmizləmə o məqsədlə aparılır ki, digər floralar *T.pallidumun* təyin edilməsinə maneçilik törətməsin. Səthin zədələnməməsi və qanaxmanın olmaması vacib şərtdir. Preparatda leykositlərin və ya hüceyrə detritinin, eritrositlərin olması tədqiqatı xeyli çətinləşdirir.

Toxuma mayesinin alınması üçün bir neçə üsul mövcuddur:

► **Qıcıqlandırma üsulu**

Tədqiq olunan səpgi (bərk şankr, sulanan papula, enli kandiloma və s.) fizioloji məhlulla isladılmış pambıq tamponla təmizlənir. Steril Folkman qaşığı və ya ilmə vasitəsi ilə səpginin üzərindən ehtiyatla, qanaxma yaratmadan sığallayıcı hərəkətlər edilir. Bir müddətdən sonra səth parlaqlaşır və toxuma mayesi ifraz olunur. Toxuma mayesi parlaq olur.

Qanaxma olduqda onu dayandırmaq lazımdır, bunun üçün pambıq tampon səpginin səthinə sıxılmalıdır. Seruma azacıq qanın qarışmasına yol verilə bilər.

► **Təzyiq üsulu**

Eroziya və ya xora təmizlənərək, əlcək taxılmış əlin barmaqları və ya pinsetlə yanlardan sıxılır. Bakterioloji ilmə ilə seroz eksudat

yığılır, yaxud örtük şüşəsi ehtiyatla eroziya və ya xoranın səthinə qoyulur. Alınmış seroz ifrazat fizioloji məhlulla bərabər nisbətdə qarışdırılır və nativ preparat mikroskop altında baxılır.

► **Skarifikasiya üsulu**

Bu metoddan quru səpgilərin (rozeolalar, lentikulyar papula, epitelləşmiş eroziya) tədqiq olunması zamanı istifadə edilir. Tədqiq edilən səpginin səthi skarifikasiyalaşdırılır, bu zaman kapilyar qanaxma baş verir, onu dayandıraraq, alınmış seroz maye tədqiq edilir. Bu üsul öz effektivliyinə görə digərlərindən geri qalır.

Pasiyent yerli olaraq antiseptiklər, antibiotiklər tətbiq etdikdə və ya ikincili infeksiyanın qoşulması zamanı müayinə yalançı mənfi nəticə verə bilər. Belə olduqda fizioloji məhlulla islatma təyin olunur və səhəri gün müayinə təkrarlanır.

Bəzi hallarda mikroskopik diaqnostika üçün material böyümüş limfa düyünlərindən, çox zaman qasıq limfa düyünlərindən götürülür.

Limfa düyününün punksiyası

Hərəkətli, bərk, iltihab əlamətləri olmayan limfa düyünü punksiya olunur. Deşiləcək yer yodla silinir, düyün sol əlin 2 barmağı vasitəsi ilə fiksə edilir, sağ əllə içərisində az miqdarda fizioloji məhlul olan şprislə deşilir. Vəzinin bir ucundan o biri ucuna doğru iynə irəli hərəkət etdirilir və şprisdəki fizioloji məhlul vəziyə yeridilir. Sonra iynə tədricən düyündən çıxarılır və eyni zamanda şprisin porşeni geri çəkilir. Punksiyanın düzgün aparıldığı punktatda limfositlərin alınması ilə təsdiqlənir.

Müayinə olunan qanın saxlanması və daşınması

İçərisində qan olan sınaq şüşələri laboratoriyaya ehtiyatla, xüsusi bağlı konteynerdə, otaq temperaturunda daşınır. Təcili istifadə mümkün olmadıqda soyuducuda 4-8°C temperaturda saxlanılması mümkündür.

İdeal vəziyyətdə qan nümunələri fibrin laxtasının alınmasına qədər termostatda 37°C-də və ya otaq temperaturunda saxlanılır, sonra isə 30 dəqiqə ərzində 4°C temperaturda soyuducuya yerləşdirilir.

Laboratoriyada içərisində venoz qan olan sınaq şüşələri 10 dəqiqə müddətində dəqiqədə 3000 dövr fırlanma sürəti ilə

sentrifuqalaşdırılır. Bu zaman sınaq şüşəsinin dibində olan gel laxtanın üzərinə qalxır və laxtanı zərdabdan ayırır, bu da zərdabın alınmasını asanlaşdırır.

-18-20°C-də dondurulmuş nümunələri 1-1,5 ay saxlamaq olur, daha aşağı temperaturda, -65-80°C-də onların saxlanılma müddəti məhdudlaşdırılmır. Nümunəni əridib yenidən dondurmaq olmaz. Zərdabın əridilərək müayinə olunması otaq temperaturunda yerinə yetirilməlidir. Müayinədən əvvəl bütün təzə zərdab nümunələri 56°C-də 30 dəq müddətində inaktivləşdirilir. Zərdablar tədqiqat günü inaktivləşdirilməlidir. Təcili hallarda 7-10 dəq müddətində, 1000-1500 dövr/dəq sürətlə sentrifuqalaşdırılır. Qan plazması paster pipetkası və ya avtomatik pipetkalı dozator vasitəsi ilə yığılır. Qan plazması götürülən gün tədqiq olunur.

Beyin-onurğa beyni mayesinin tədqiqi

Beyin-onurğa beyni mayesinin xüsusiyyətləri

Normada likvor rəngsiz və şəffafdır. Sinir sisteminin xəstəlikləri zamanı rəngin və şəffaflığın dəyişməsi likvorda patoloji əlavələrin olması ilə əlaqələndirilir. Şəffaflığın müəyyən qədər pozulması zülal substansiyalarının, xüsusilə də asanlıqla çöküntü verən iri dispersiyalı fraksiyaların artması ilə izah edilir. Şəffaflığın bu cür dəyişilməsi adətən likvorun havada qalmasından sonra baş verir.

Likvorun xeyli dərəcədə bulanıq olması eritrositlərin, leykositlərin, çoxlu miqdarda mikroorqanizmlərin olması ilə izah edilir. Qan qarışması epidural boşluğun punksiyası zamanı venaların zədələnməsi nəticəsində baş verə bilər.

Nümunənin götürülməsi

Punksiya həkim-nevroloq tərəfindən aparılır.

Bu müayinənin aparılmasına göstərişlər aşağıdakılardır:

- ✓ Sifilisin istənilən dövründə olan nevroloji simptomlar
- ✓ Gözün və ürək-damar sisteminin sifilitik zədələnməsi
- ✓ Üçüncülü sifilis və ya anadangəlmə sifilis

Lümbal punksiya aparılmalıdır:

- ✓ İİV infeksiyası və sifilisə qarşı müsbət seroloji reaksiyaları olan bütün pasiyentlərdə;
- ✓ Nevroloji simptomları olan və bu simptomların yaranmasında sifilitik infeksiyanın etioloji roluna şübhə olan bütün pasiyentlərdə.

Likvor aşağıdakı metodlardan istifadə edilməklə müayinə olunur:

- ✓ Sitoloji metodlar
- ✓ Zülala görə analiz
- ✓ Seroloji reaksiyalar (MPR, VDRL və ya İFR)

Beyin-onurğa beyni mayesinin saxlanması və daşınması

Likvorlu sınaq şüşəsi ehtiyatla laboratoriyaya daşınır və orada təcili seroloji müayinə və zülala görə analiz aparılır. Dondurulma və əridilmə bir dəfə aparılmalıdır.

Son diaqnozun qoyulması üçün istifadə olunan metodlar

Xəstəliyin törədicisi *T.pallidumun* bilavasitə tapılması sifilis diaqnozunun qoyulması üçün mütləq meyarlardandır. *T.pallidum* infeksiyalaşmış nümunələrdən, limfa düyünlərindən aşağıdakı metodlarla təyin edilir:

- ✓ Qaranlıq görmə sahəsində mikroskopiya **(C)**
- ✓ Düz immunoflüoressensiya
- ✓ PZR **(D)**

***Qaranlıq görmə sahəsində mikroskopiya* (C)**

Solğun treponemin qaranlıq görmə sahəsində tədqiqi qaranlıq sahəli kondensorla təchiz olunmuş standart mikroskopda aparılır. Qaranlıq sahəli mikroskop metodu Tindal fenomeninə – dar yarıqdan otağa daxil olan çəpəki günəş şüasında işıqlanan toz zərrəciklərinin görünməsi hadisəsinə – əsaslanır. Mikroskopun adi kondensoru, mərkəzi hissəsində işıq şüalarının keçdiyi dar yarıq olan xüsusi kondensorla əvəz edilir. Solğun treponemlər qaranlıq sahədə yan tərəfdən gələn güclü işıq selində aydın görünürlər. Qaranlıq sahənin alınması üçün güclü işıq mənbəyi olmalıdır.

Qaranlıq sahə mikroskopiyasının aparılmasına göstərişlər

Qaranlıq sahəli mikroskopiyadan birincili və ikincili sifilisin, erkən anadangəlmə sifilisin və bəzən üçüncülü sifilisin (material infiltratın dərinliyindən götürülərsə) diaqnostikasında istifadə edilir. Bundan əlavə, mikroskopiya üçün preparat regional limfa düyünlərinin punktatlarından, likvordan, amniotik mayedən götürülə bilər. Qeyri-patogen treponem-kommensalların mövcud olması (*T.refringes, T.phagedenis* sidik-cinsiyyət yolunda*, T.dentiqola* ağız boşluğunda) müayinəni çətinləşdirir. Bu treponemlər morfoloji

cəhətdən *T.palliduma* çox oxşayır. Belə vəziyyətlərdə çıxış yolu kimi PZR müayinəsindən istifadə etmək olar.

Preparatların hazırlanması:

- ► Dəri və selikli qişalardan alınmış material fizioloji məhlul damcısı ilə əşya şüşəsi üzərində otaq temperaturunda qarışdırılır;
- ► Örtük şüşəsi ilə örtülür və mikroskopda tədqiq edilir.

Qeyd: Limfa düyününün punktatı durulaşdırılmır.

Mikroskopiya

- ► Kondensorun üst linzasına mikroskopiya üçün yağ damcısı damızdırılır;
- ► Preparat mikroskopun masasına yerləşdirilir;
- ► Qovuqcuqların əmələ gəlməsinin qarşısını almaq üçün kondensoru qaldırıb, kondensorla preparat arasında həmcins mühit yaratmaq lazımdır, belə olduqda işıq şüalarının yayılmasının qarşısı alınır;
- ► Tədqiqat quru sistemlə, obyektiv 40, okulyar 10-12 olmaqla aparılır.

Nəticənin qiymətləndirilməsi

- ► Qaranlıq sahə mikroskopunda solğun treponem çox incə, hərəkətli, gümüşü rəngdə zəif işıq verən spiral şəklində görünür.

Qaranlıq fonda aşağıdakıları görmək olar:

- ► Parlaq işıqlanan, dənəli, dairəvi törəmələr şəklində olan neytrofil leykositlər
- ► Azacıq işıqlanan, dairəvi formalı boz-tutqun hüceyrələr – limfositlər
- ► Leykositlərdən xeyli böyük olan və parlaq işıqlanan, dairəvi və ya qeyri-düzgün formalı epitel hüceyrələri
- ► Leykositlərdən bir qədər kiçik ölçüdə olan, parlaq halqa ilə əhatə edilmiş dairəvi formalı tünd elementlər şəklində eritrositlər.

Qeyd: Əgər eritrositlər çox olarsa, sahə çox işıqlı olur, treponemlər pis görünür, eritrositlərin altında qala bilir. Belə halda analiz üçün material təkrar götürülməlidir.

T.pallidum preparatda uzunluğu 6-20 mkn, qalınlığı 0,13-0,15 mkn, bərabər yerləşmiş qıvrımları (təqribən 10-13) olan çox nazik spiral formasında görünür və asanlıqla kommensal mikroorqanizmlərlə dəyişik salına bilər.

T.pallidum müxtəlif hərəkətlər edir, onların arasında patogen treponem üçün xarakterik olan bükülmə (ən çox ortadan) və saat rəqqasına bənzər hərəkətləri xüsusi ayırd etmək lazımdır. *T.pallidum* üçün xarakterik olan morfoloji xüsusiyyətlər və hərəkətlər onun diaqnostik əlamətlərinə aiddir.

Qeyd: Əgər bir dəfə müayinədən sonra treponem tapılmırsa, zədələnmə elementləri fizioloji məhlulla yuyulmalı və götürülmüş material təkrar müayinə olunmalıdır. Eyni zamanda qeyd etmək lazımdır ki, solğun treponemin müayinəsinin bir neçə dəfə mənfi nəticə verməsi sifilisi istisna edə bilməz. Belə hallarda sifilisə görə seroloji müayinə aparmaq zəruridir.

Keyfiyyətə nəzarət

Müayinədən əvvəl qaranlıq sahənin tənzimlənməsi aparılır. Bunun üçün fizioloji məhlul damcısı tərkibində potensial qeyri-patogen treponemlər olan sağlam adamın diş ərpinin qaşıntısı ilə qarışdırılır. Materiala qaranlıq sahədə, okulyar x10, obyektiv x40 olmaqla baxılır. Qaranlıq sahə düzgün tənzimləndikdə, qaranlıq fonda yan işıqda broun hərəkətində olan kiçik hissəciklər, həmçinin qeyri-patogen treponemlər yaxşı görünürlər.

Düz immunoflüoressensiya metodu

İmmunolüminessent diaqnostika metodları xlamidiya, 1-ci və 2-ci tip sadə herpes virusları, adenovirus, *T.pallidum* və digər mikroorqanizmlərin antigenlərinin aşkara çıxarılmasında istifadə edilir.

Düz immunoflüoressensiya metodu materialın spesifik monoklonal anticisimlərlə işlənməsi vasitəsilə nümunədə *T.pallidumun* aşkar edilməsinə əsaslanır. Bu metodun qaranlıq sahəli mikroskopdan üstünlüyü *T.pallidumun* qeyri-patogen formalardan differensiasiya edilməsinin mümkünlüyündədir. Müayinə üçün material biopsiya və autopsiya zamanı götürülə bilər. Materialın götürülmə qaydası qaranlıq sahə mikroskopiyasındakı ilə eynidir.

Ləvazimatlar

Testin qoyulması zamanı qaranlıq sahə mikroskopiyasındakı ləvazimatlardan istifadə edilir. Əlavə olaraq:

- ✓ Fiksator kimi aseton və ya metanol
- ✓ Patogen solğun treponemə qarşı monoklonal anticisimlər
- ✓ Lüminessent mikroskop
- ✓ Preparatlar üçün montaj edici məhlul

Tədqiqatın aparılması

- ► Material metanol və ya soyudulmuş asetonla 5-10 dəq ərzində fiksə edilir. Rənglənməyə qədər preparat -20°C-də 1 ay saxlanıla bilər.
- ► Otaq temperaturuna qədər isidilmiş preparata 30 mkl həcmində həll olunmuş monoklonal anticisimlər əlavə edilir və onu 15 dəq müddətinə 20-25°C temperaturda rütubətli kameraya yerləşdirirlər.
- ► Rəngləndikdən sonra preparat 10 saniyə fosfat buferlə yuyulur və havada qurudulur.
- ► Montaj edici məhluldan 1 damcı preparata əlavə edilir və örtük şüşəsi ilə örtülərək mikroskopda baxılır.

Nəticənin qiymətləndirilməsi

Preparatlar x200, x400, x1000 böyütmə ilə lüminessent mikroskopda tədqiq edilir. Bu vaxt hüceyrələr qırmızı-narıncı və ya sarı rəngə boyanır, solğun treponem parlaq yaşıl rəngdə flüoressensiya edir və bütün morfoloji əlamətlərini saxlayır.

Nuklein turşularının amplifikasiyası metodu

Nuklein turşularının amplifikasiyası metodu, məs., polimeraz zəncir reaksiyası, törədicinin yeganə DNT-sini milyonlarla digər molekullar arasında tapmağa imkan verir.

PZR müayinəsi üçün şankrdan və digər səpgilərdən (papula, enli kandiloma və s.) qaşıntı götürülə, beyin-onurğa beyni mayesi, amniotik maye, qan zərdabından istifadə edilə bilər.

İlkin diaqnozun qoyulması üçün istifadə edilən metodlar

Müalicə olunmamış sifilisdə spesifik anticisimlərin yaranması solğun treponemin orqanizmə daxil olması zamanı orqanizmin humoral immun reaksiyası, İgM sintezi ilə izah edilir. Müəyyən edilmişdir ki, infeksiyadan 10-14 gün sonra pasiyentin qanında İgM anticisimləri yaranır, bunlar əsasən spesifik *T.pallidum* zülal antigenlərinə qarşı yönəlmiş olur və qeyri-spesifik reaksiyalar vasitəsilə təyin edilə bilmirlər. Treponemə spesifik İgM anticisimlərinin yaranması sifilisi erkən dövrlərdə müəyyən etməyə və bəzən inkubasion dövrdə diaqnozun qoyulmasına imkan verir. 4-

cü həftənin sonunda spesifik İgG anticisimləri yaranır. Orqanizmin müdafiə reaksiyasında əsas rolu bu anticisimlər oynayırlar.

İgM-in maksimal miqdarı müalicə olunmamış qazanılmış sifilisdə xəstəliyin 6-8-ci həftəsinə – solğun treponemin massiv hematogen dissiminasiyası və klinik əlamətlərin maksimal təzahürü dövrünə təsadüf edir.

Sonrakı 6 ay ərzində İgM anticisimlərinin miqdarı azalır, lakin müalicə qəbul etməyən xəstələrdə onlar uzun müddət – illərlə aşağı titrdə qala bilərlər.

Sifilisin müalicəsindən sonra spesifik anticisim yaranmasının dinamikası

Hal-hazırda erkən sifilisin effektiv müalicəsinin meyarı anticisimlərin tədricən azalması ilə müəyyənləşdirilir. Bu, qeyri-treponem seroloji reaksiyalarla təyin edilir (Respublikamızda kardiolipin antigeni vasitəsi ilə MPR – mikropresipitasiya reaksiyası aparılır, xarici ölkələrdə VDRL və RPR ilə müəyyən olunur) **(C)**.

Erkən sifilisdə aparılmış müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsi

MPR anticisimlərinin müalicədən sonra bir il ərzində 4 dəfə azalması müalicənin effektivliyini göstərir. MPR nəticələrinin spesifik müalicədən 12 ay sonra müsbət qalması erkən sifilisdə təkrar müalicənin aparılmasına göstərişdir. Bunun əksinə olaraq, gecikmiş sifilisdə müsbət seroloji reaksiyalar aşağı titrdə uzun müddət qeyd oluna bilər. Aparılmış tam antibiotik müalicəsindən sonra spesifik antitreponem anticisimlər xəstənin zərdabında uzun illər qalır, belə ki, bu, aparılmış terapiyanın qeyri-effektivliyini göstərmir. Sifilisin müalicəsinin effektivliyinin göstəricisinə bunlar aiddir:

► Seroneqativ statusa qayıdış və ya müalicədən bir il sonra anticisim titrinin MPR-də dörd dəfə azalması.

ÜST-nin təkliflərinə əsasən aşağıdakı hallarda aparılmış spesifik terapiya qeyri-effektiv hesab edilir:

► Sifilisin klinik əlamətlərinin qalması və ya residiv verməsi.

► Qeyri-spesifik seroloji reaksiyalarla müayinə zamanı ilkin vəziyyətlə müqayisədə titrin davamlı olaraq 4 dəfə azalması

QEYRİ-TREPONEM TESTLƏR (D)

Qeyri-treponem testlərdə antigen olaraq kardiolipin, lesitin və xolesterin qarışığından istifadə edilir. Bu testlər kütləvi skrininq üçün istifadə edilməklə yanaşı, aparılan terapiyanın effektivliyini qiymətləndirmək və reinfeksiya diaqnozunu təsdiq etmək üçün yerinə yetirilir. Qeyri-treponem testlər follikulyasiya hadisəsinə əsaslanır (reaksiyanın məhsulu lopa şəklində çökür). Bu testlərlə təyin edilən solğun treponem lipidlərinə qarşı İgG və İgM anticisimləri bərk şankr formalaşdıqdan təqribən 1 həftə sonra, qanda yaranır. Qeyri-treponem testlərin üstünlüyü onların aşağı qiyməti, texniki sadəliyi və nəticələrin alınmasının sürətliliyi ilə bağlıdır. Reaksiyanın kəmiyyət variantında qoyulması və anticisim titrinin təyin olunması, bu metodun reinfeksiya, residiv hallarının müəyyən edilməsində və ya aparılmış terapiyanın effektivliyinin qiymətləndirilməsində tətbiqinə imkan verir. Bu testlərin tətbiqini məhdudlaşdıran cəhətlər həssaslığın az olması və yalançı müsbət nəticələr verməsidir.

Sifilisin seroloji diaqnostikasında qeyri-treponem testlərin həssaslığı və spesifikliyi

Reaksiyanın tipi	**Xəstəliyin müxtəlif dövrlərdə həssaslığı %**				**Spesifiklik %**
	Birincili sifilis	**İkincili sifilis**	**Erkən gizli sifilis**	**Gecikmiş sifilis**	
Qeyri-treponem					
MPR	81 (70-90)	91	94 (88-100)	70 (57-80)	98 (93-99)
VDRL	78 (59-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)	98 (96-99)
RPR	86 (77-100)	100	98 (95-100)	73 (57-85)	98 (93-99)
TRUST	85 (77-86)	100	98 (95-100)	------	99 (98-99)

Mikropresipitasiya reaksiyası (MPR)

MPR-in keyfiyyət analizi

- Müayinə üçün plazma və ya inaktivləşdirilmiş zərdabdan istifadə edilir. Sifilisli xəstənin plazmasına, qan zərdabına və ya likvora kardiolipin antigeni emulsiyası (xolesterin - kardiolipin - lesitin kompleksi) əlavə etdikdə aqqlütinasiya baş verir, ağ rəngli lopa şəklində dibə çökən presipitat (antigen-anticism kompleksi) yaranır.
- MPR üçün dəstlərə kardiolipin antigeninin spirtli məhlulu daxil olur (xolesterin 0,98%, kardiolipin 0,03%, lesitin 0,27%, təmiz etil spirtində).
- MPR, makrotitrləmə üçün bakterioloji planşetin yumru dibli oyuqlarında və ya 0,8-1,0 sm qalınlıqlı üzvi şüşədən (pleksiqlas) hazırlanmış, yastı dibli cilalanmış oyuqları olan planşetlərdə yerinə yetirilir.
- Planşetin nişanlanmış oyuqlarına tədqiq olunan zərdab və ya plazma ilə antigen suspenziyası əlavə edilir.
- Reaksiya, planşeti əllə, ya da orbital rotator vasitəsilə çalxalamaqla məhlulun qarışdırılması nəticəsində baş verir. Anticisimlər olmadıqda müayinə olunan nümunədə reaksiya mühiti dəyişmir.

Müayinənin aparılmasına hazırlıq

- İş gününün əvvəlində müayinəni aparmaq üçün kardiolipin antigeninin emulsiyası hazırlanır. Bu vaxt kardiolipin antigeninin şəffaflığına fikir verilir. Çöküntü olduqda emulsiyanı termostatda 37°C-yə qədər qızdırırlar.
- Bakterioloji sınaq şüşəsinə 2 ml təzə hazırlanmış fizioloji məhlul əlavə edilir, sonra quru pipetka vasitəsi ilə eyni miqdarda MPR üçün kardiolipin antigeni əlavə olunaraq tez qarışdırılır.
- Qarışdırıldıqda məhlul qeyri-şəffaf olub, ağ lopalar əmələ gətirir. Daha kiçik lopaların formalaşması üçün antigeni sınaq şüşəsinin divarı ilə deyil, birbaşa fizioloji məhlulun üzərinə əlavə etmək lazımdır.
- Antigenli sınaq şüşəsini "yetişdirmək" üçün otaq temperaturunda 30 dəqiqə ərzində saxlayırlar, bundan sonra 10-15 dəqiqə sentrifuqada fırlatmaqla çöküntü üzərində şəffaf maye alır və onu

sınaq şüşəsindən kənar edirlər. Alınmış çöküntüyə 7 ml 10%-li xolin-xlorid məhlulu əlavə olunur.

Müayinə prosedurası

- ► Pipetkalı dozator vasitəsilə sınaq şüşəsindən azacıq zərdab və ya qan plazması götürülür və 3 damcı planşetin uyğun oyuğuna əlavə edilir.
- ► Hər bir nümunə üçün fərdi ucluqdan istifadə edilir.
- ► Fərdi ucluq istifadədən sonra dezinfeksiya məhlullu qaba qoyulur.
- ► Planşetin oyuqlarına bioloji materiallar yerləşdirildikdən sonra, hər bir oyuğa 1 damcı kardiolipin antigeninin resuspenziyalaşdırılmış işçi emulsiyası əlavə edilir.
- ► Planşet horizontal çalxalayıcının platformasına yerləşdirilir və 8-10 dəq müddətində qarışdırılır.
- ► 10 dəqiqədən sonra bütün oyuqlara 3 damcı fizioloji məhlul əlavə edilir və rəvan hərəkətlərlə reaksiya mühiti qarışdırılır, bu vaxt məhlulun qonşu oyuğa keçməsinə imkan verilməməlidir.
- ► Sonra planşeti 3-5 dəq sakit vəziyyətdə saxlayır, bunun ardınca nəticələrin qeydiyyatına başlayırlar.

Mikropresipitasiya reaksiyasının nəticələrinin qiymətləndirilməsi

Nəticə	***Təsviri***
Kəskin müsbət (4+)	Presipitatın iri lopaları ağ rəngli olub oyuğun həcmi boyu bərabər yayılır və ya oyuğun periferiyasında yerləşir, reaksiya mühiti isə praktiki olaraq şəffaf olur.
Müsbət	Lopalar orta ölçüdə olub, oyuğun bütün həcmi boyu yayılır, reaksiya mühiti ağımtıl çalarlı olur.
Zəif müsbət (2+ və 1+)	Kiçik lopacıqlar oyuğun bütün həcmi boyu yayılır, reaksiya mühiti ağımtıl çalarlı olur.
Şübhəli (=)	Çox kiçik lopaların mövcudluğu presipitatın olmasına şübhə yaradır, çalxaladıqda bəzi antigen hissəcikləri parlaq çalarlı olur. Belə bir nəticə alındıqda təkrar müayinə aparılması məsləhət görülür.
Mənfi	Presipitat yoxdur, reaksiya mühiti qeyri-şəffafdır, planşeti çalxaladıqda kardiolipin antigeni hissəcikləri qatışır və oyuğun mərkəzində ağ parlaq çalarlılıq formalaşır.

MPR-in yarı-kəmiyyət analizi

Skrininqdə müsbət nəticə vermiş bioloji materialların bütün nümunələri MPR-in yarı-kəmiyyət variantında analiz edilməlidir. Anticisimlərin kəmiyyət müayinəsi patoloji prosesin retrospektiv dinamik qiymətləndirilməsi, aparılan spesifik müalicənin effektivliyini dəyərləndirilməsi məqsədilə aparılır. Seroloji diaqnostika hər bir pasiyentdə eyni metodla aparılmalıdır, həm də yaxşı olar ki, eyni laboratoriyada yerinə yetirilsin. İki müxtəlif testin kəmiyyət nəticələri müqayisə oluna bilməz, məs: RPR titri bir qayda olaraq VDRL titrindən yüksək olur.

Müayinə prosedurası

- Planşetin oyuqlarında bioloji materialın ardıcıl olaraq ikiqat durulaşdırılması aparılır. Reagentlərin hazırlanması standart metodika üzrə yerinə yetirilir, onlar 30 dəqiqə müddətində otaq temperaturunda isidilir.
- Planşetin oyuqlarına 3 damcı (90 mkl) təzə hazırlanmış fizioloji məhlul əlavə edilir.
- Birinci və ikinci oyuqlara 3 damcı (90 mkl) müayinə olunan bioloji material nümunəsi əlavə edilir. Çoxsaylı pipetləmə vasitəsilə ikinci oyuğun möhtəviyyatı qarışdırılır, sonra 1:2 nisbətində durulaşdırılmış qarışıqdan 3 damcı (90 mkl) 3-cü oyuğa əlavə olunur.
- Bu əməliyyat cərgənin bütün oyuqlarında aparılır, durulaşdırmanın sonunda axırıncı oyuqdan 3 damcı (90 mkl) artıq qalmış material kənar edilir. Beləliklə, təmiz bioloji materialdan 1:2, 1:4, ... və 1:128 (8 dəfə durulaşma) və ya 1:512 (10 dəfə durulaşma) durulaşma sırası alınır.
- Hər bir oyuğa 1 damcı (30 mkl) yaxşı resuspenziya edilmiş kardiolipin antigeninin emulsiyası əlavə edilir. Horizontal istiqamətdə 5-8 dəqiqə müddətində çalxalanır. Prosedura bitdikdən sonra bütün oyuqlara 3 damcı (90 mkl) fizioloji məhlul əlavə edilir və 5 dəqiqədən sonra nəticələr müəyyən edilir.

Nəticələrin qiymətləndirilməsi

Qeydiyyat standart metodika üzrə aparılır. Anticisimlərin titri kimi presipitat aşkar edilmiş son durulaşma hesab olunur.

MPR aparılması zamanı yaranan səhvlərin mənbəyi

- ► Antigenin emulsiyada qeyri-bərabər konsentrasiyası, məhlul istifadədən əvvəl mütləq lazımı dərəcədə qarışdırılmalıdır.
- ► Emulsiyanın bakterial çirklənməsi.
- ► Plazmanın və qan zərdabının, antigenin və onun emulsiyasının, məhlulların saxlama və istifadə müddətinin pozulması.
- ► Reaksiyanın qoyulmasında çirklənmiş sınaq şüşələri, pipetka, planşetdən istifadə edilməsi.

Qeyd: Yuxarıda göstərilmiş səhvlər reaksiyanın yalançı mənfi və həmçinin yalançı müsbət nəticə verməsinə səbəb ola bilər.

TREPONEM TESTLƏR

Treponem testlərdə treponem mənşəli patogen solğun treponem antigenindən istifadə edilir. Treponem testlər qeyri-treponem müayinə testlərinin nəticələrini təsdiqləmək üçün aparılır **(D)**. Xəstəliyin az yayıldığı populyasiyalarda onlardan skrininq üçün istifadə edilə bilər, belə ki, İFA-nın avtomatlaşdırılmış metodu mövcuddur.

Treponem reaksiyalara bunlar aiddir:

- ► immunoferment analiz (İFA)
- ► passiv hemaqlütinasiya reaksiyası (PHA) və ya onun modifikasiyası TPHA **(D)**
- ► solğun treponemin immobilizasiya reaksiyası
- ► İFR (immunoflüoressensiya reaksiyası)
- ► immunoblottinq və yeni test – xromotoqrafik zolaqlardan istifadə (müalicə yerində analiz)

Treponem testlərin şəksiz üstünlüyü onların yüksək həssaslığı və xüsusilə də spesifikliyidir. Lakin bu reaksiyalardan aparılan müalicənin effektivliyinə nəzarət üçün istifadə edilmir, çünki adekvat müalicədən sonra da bu reaksiyalar ömür boyu müsbət qalır. Treponem və qeyri-treponem testlər frambeziya və pinta kimi qeyri-zöhrəvi treponematozlarda da müsbət nəticə verə bilər.

Kəmiyyət testləri

Hətta müalicə düzgün aparıldıqda belə treponem anticisimlər qan zərdabında uzun illər qalır. Titrin uzun aylar və ya illər ərzində qalxıb-düşməsi xəstəliyin aktivliyini əks etdirmir. Buna görə də spesifik anticisimlərin titrinin təyini diaqnostik əhəmiyyət kəsb

etmir. Belə qəbul edilmişdir ki, sensiblizə olunmuş eritrositlər 1:80 durulaşmasında aqqlütinasiya etdikdə TPHA müsbət hesab olunur. Aqqlütinasiya daha kiçik durulaşdırmalarda müşahidə edildikdə, testin nəticəsi mənfi sayılır.

İmmunoferment analizi (İFA) və ya Enzyme-linked Iimmunosorbent Assay (ELISA) (C)

Reaksiyanın prinsipi polisterol planşetin oyuqlarında sifilisli xəstənin anticisimləri ilə antigenin qarşılıqlı təması nəticəsində immun komplekslərin əmələ gəlməsi və daha sonra uyğun substrat – xromagen əlavə edilməklə onların rəngli reaksiya vasitəsi ilə aşkar olunmasına əsaslanıb.

İFA üçün istifadə olunan spesifik antigenlər müxtəlif mənbəli ola bilərlər.

- ► Ultrasəslə işlənmiş: antigenlər *T.pallidum* hüceyrələrinin ultrasəslə zədələnməsindən alınır
- ► Peptidlər: *T.pallidumun* antigen zülalları kimyəvi sintez yolu ilə əldə edilir.

İFA-nın bir neçə variantı işlənib hazırlanmışdır:

Klassik variant

- ► İmmunoloji planşet oyuğunun iç səthini solğun treponem antigeni ilə sensibilizə edirlər.
- ► Tədqiq olunan zərdab oyuqlara əlavə edildikdə spesifik anticisimlər immun kompleksləri yaradır, onlar bufer məhlulu ilə yuyulduqdan sonra da birləşmiş şəkildə qalırlar.
- ► Reaksiyaya, insan immunoqlobulinlərinə qarşı fermentlə nişanlanmış anticisimlərdən ibarət olan konyuqat əlavə edilir.
- ► Mürəkkəb immun kompleksin təkrar buferlə yuyulmasından sonra, hidrogen-peroksid əlavə edilir və oksigenin təsiri ilə rəng dəyişir.
- ► Reaksiya mühitin rənginin tündlüyü antitreponemal anticisimlərin miqdarı ilə düz mütənasibdir, bunu spektrofotometr vasitəsilə ölçmək mümkündür.

Tutma variantı

Əsasən müxtəlif sinifdən olan anticisimlərin aşkar edilməsində istifadə olunur.

- İmmunoloji planşetin oyuqlarının səthi insan immunoqlobulinlərin müəyyən sinfinə qarşı (məs: İgM, İgG, İgA) anticisimlərlə sensibilizə edilir.
- Zərdabda olan immunoqlobulinlər planşetin oyuqlarının sensibilizə olunmuş anticisimləri ilə birləşirlər.
- İmmobilizə olunmuş immunoqlobulinlərin arasında spesifik anticisimlərin mövcudluğu ferment konyuqatı ilə solğun treponem antigeninin əlavə olunması nəticəsində müəyyən edilir.
- Reaksiyanın nəticəsi xromogen substratın əlavə edilməsi vasitəsilə vizual olaraq müəyyən olunur.

İFA-nın nəticələri avtomatik olaraq optik sıxlıqla müəyyən edilir. İFA-nın hər bir qoyuluşunda optik sıxlığın kritik əhəmiyyəti və "boz zona" müəyyən edilir. "Boz zona" kritik optik sıxlığın ±10% hüdudlarında yerləşən interval hesab olunur. Tədqiq olunan nümunə o zaman müsbət sayılır ki, optik sıxlıq boz zonadan yüksəkdə yerləşir, şübhəli olduqda boz zona həddində, mənfi olduqda isə boz zonadan aşağı olur.

Qeyd: Treponem İFA testləri, yalnız keyfiyyət testləri kimi qiymətləndirilməlidir.

Passiv hemaqqlütinasiya reaksiyası (PHA) və ya Treponema pallidum hemaqqlütinasiya reaksiyası (TPHA)

- Sifilisli xəstələrin qan zərdabındakı antitreponem anticisimlərin solğun treponem antigenləri ilə sensibilizə olunmuş heyvan eritrositləri ilə təması nəticəsində, eritrositlərin gözlə görünən aqqlütinasiyası baş verir.
- TPHA testləri aparmaq üçün dəstlərə adətən bunlar daxil olur: test eritrositləri – patogen solğun treponem antigenləri ilə sensibilizə edilmiş heyvan eritrositləri, nəzarət üçün eritrositlər, durulaşdırma üçün bufer məhlulu, müsbət və mənfi sınaqlar, reaksiya aparmaq üçün 96 oyuqlu immunoloji planşetlər.
- İmmunoloji planşetin oyuqlarına mikrotitrləmə üçün tədqiq olunan qan zərdabı (plazmadan istifadə etməməli) və test eritrositləri əlavə edilir. Pasiyentin zərdabında olan spesifik anticisimlərin solğun treponem antigeni ilə təması nəticəsində yaranan birləşmə tədricən dibə çökür və oyuğun dibində "çevrilmiş çətirə" bənzər xarakterik şəkil yaratmış olur. Reaksiyaya vizual olaraq 60-120 dəqiqə sonra qiymətləndirilir.

Daha böyük ölçülü quş eritrositlərindən istifadə etdikdə daha dəqiq şəkil almaq olur və reaksiyanın nəticəsi erkən müddətdə – 45-60 dəqiqə sonra əldə edilir.

- ► İmmun anticisimlərin miqdarından asılı olaraq, tədqiq olunan nümunədə "çevrilmiş çətir" təsviri, U-şəkilli oyuğun bütün dibini örtən maksimal görüntüdən oyuğun mərkəzindəki – orta hissəsində işıqlanma, periferiyasında isə çökmüş eritrositlər qeyd edilən – kiçik sahəyə qədər dəyişir.
- ► Tədqiq olunan bioloji materialda spesifik anticisimlər olmadıqda və ya reaksiyaya sınaq eritrositləri əlavə edildikdə immun komplekslərin yaranması baş vermir və eritrositlər tədricən oyuğun lap dibində kiçik ləkə, bəzən isə mərkəzində azacıq işıqlı zolaq olan "düymə" formasında toplanır.
- ► İmmunoloji planşeti ehtiyatla yan tərəfdən vurmaqla oyuqdakı möhtəviyyat qarışdırılır. Planşet qapaqla bağlanır, otaq temperaturunda hərəkətsiz vəziyyətdə saxlanılır və reaksiyanın nəticəsi 60 dəqiqə sonra qiymətləndirilir.

Nəticələrin qiymətləndirilməsi

Nəticə	***Təsvir***
Kəskin müsbət nəticə (4+)	Eritrositlər bərabər təbəqə şəklində oyuğun bütün dibini örtür, nümunədə spesifik anticisimlərin miqdarı yüksəlir.
Müsbət nəticə (3+)	Eritrositlər oyuğun dibinin çox qismində yerləşir, bu zaman çöküntünün periferiyasında eritrositlərdən ibarət halqa formalaşır.
Zəif müsbət (2+)	Eritrositlər oyuğun dibinin kiçik bir hissəsində yerləşir. Oyuğun mərkəzi hissəsində eritrositlərin çöküntüsündən təşkil olunmuş və orta qismində nəzərə çarpan işıqlanma zolağı qeyd edilən həlqə formalaşır.
Qeyri-müəyyən nəticə (1+ və ±)	Müəyyən qədər pıxtalaşmış, kənarları qeyri-müəyyən eritrosit çöküntüsü, mərkəzində işıq zolağı görünür. Belə nümunələr təkrar müayinə olunmalıdır.
Mənfi nəticə	Oyuğun dibinin mərkəzində təmiz fonla əhatə olunmuş yığcam çöküntü qeyd olunur.

TPHA reaksiyasının diaqnostik qiymətləndirilməsi

TPHA metodikasının yerinə yetirilməsi sadədir, xüsusi avadanlıq və uzun zaman tələb etmir, həssaslıq və spesifikliyi yüksək olan reaksiyadır. Reaksiyanın nəticəsi bərk şankr yarandıqdan 3-4 həftə sonra müsbət olur. Sifilisin dövründən asılı olaraq TPHA reaksiyasının həssaslığı dəyişir: birinci dövrdə – 76%, ikinci dövrdə – 100%-ə qədər, xəstəliyin gizli gedişə malik formalarında isə 94-97% təşkil edir.

Anticisim-aqqlütininlər sifilislə xəstələnmiş insanların qanında uzun müddət ərzində aşkar olunur, ona görə də TPHA reinfeksiyanın diferensial diaqnostikası və ya infeksion prosesin kəskinlik dərəcəsinin müəyyən olunması üçün tövsiyə edilə bilməz.

SİFİLİSƏ GÖRƏ SKRİNİNQ

Aşağıdakı risk qruplarının sifilisə görə skrininqi üçün ucuz, sadə, icrası tez başa gələn qeyri-treponem testlərdən istifadə olunur.

- ► Hamilə qadınlar
- ► Qan və orqan donorları
- ► Bəzi peşə kontingentləri (qida ilə əlaqəli işçilər və s.)
- ► Hərbiçilər
- ► Azadlıqdan məhrum edilmişlər
- ► Seks-biznes işçiləri
- ► Narkomanlar
- ► Homoseksuallar

Seroloji reaksiyaların tətbiqinə göstərişlər

Əhalinin sifilisə görə skrininq müayinəsi epidemioloji vəziyyətdən və yerli laboratoriyanın imkanlarından asılı olaraq MPR, İFA **(C)** və ya TPHA **(D)** testlərinin biri ilə aparılmalıdır. İnfeksiyanın az yayılmış olduğu populyasiyalarda (somatik stasionarlarda, poliklinikalarda, tibbi baxış kabinetlərində) müayinəni treponem testləri ilə aparmaq daha məqsədə uyğundur. Bu zaman xəstələr və ya keçmişdə sifilis keçirmiş şəxslər müəyyən olunur.

İnfeksiyaya yoluxma təhlükəsi yüksək olan qrupların (seks-biznes işçiləri, məhbuslar) skrininq müayinəsini qeyri-treponem testi ilə başlamaq tövsiyə edilir. Bu zaman hər bir müsbət cavab alındığı təqdirdə onun təsdiqi üçün treponem testi aparılmalıdır. Sifilisin

gecikmiş formalarını göz, psixonevroloji, kardioloji stasionarlarda müəyyən etmək üçün MPR testi İFA və ya TPHA ilə birgə qoyulmalıdır. Bu zaman müalicə-profilaktika müəssisəsinin klinik-diaqnostik laboratoriyasının imkanları nəzərə alınmalıdır.

Respublikamızda gizli sifilisin çox olması ilə əlaqədar hamilələr sifilisə görə profilaktik müayinədən 3 dəfə: qeydiyyata götürüldükdə, 18-20 və 32 həftəlikdə yoxlanılmalıdırlar.

Klinik əlamətləri olan və birincili sifilisə şübhəli olan şəxslər MPR (kəmiyyət və keyfiyyət analizi), imkan daxilində İFA-İgM **(C)** (əgər test-sistem qeydiyyata götürülmüşdürsə) ilə müayinə oluna bilər.

İkincili sifilisə şübhə olduqda MPR (kəmiyyət və keyfiyyət analizi) ilə birlikdə İFA və ya TPHA müayinəsi aparılmalıdır.

Gecikmiş sifilisə şübhəli olan şəxslərdə (üçüncülü, visseral və xüsusilə də ürək-damar, dayaq-hərəkət sisteminin zədələnməsi ilə) qeyri-treponem testi və 2 treponem testi – İFA və ya İFR və ya TPHA – yerinə yetirilməlidir.

Klinik əlamətləri olmayan, lakin sifilisin yoluxucu formaları ilə sıx kontaktda olmuş şəxslər birincili sifilisli xəstələr kimi müayinə olunmalıdırlar. Klinik əlamətləri olmayan, gizli sifilisə şübhəli olan şəxslərə qeyri-treponem testi və həmçinin 2 treponem testi (İFA + TPHA) qoyulmalıdır.

Sifilis keçirmiş, lakin adekvat müalicə almamış və ya hamilələlik dövründə sifilisə görə müalicə olunmuş analardan doğulan yenidoğulmuş uşaqlar qeyri-treponem testlə və həmçinin İFA-İgM testlə müayinə olunmalıdırlar. Sifilis keçirmiş və tam müalicə olunmuş analardan doğulan yenidoğulmuş uşaqlar MPR-lə müayinə olunmalıdırlar. Müsbət nəticə alındıqda İFA-İgG və ya İFA-İgM testi aparılmalıdır.

Gecikmiş anadangəlmə sifilisli xəstələr MPR və 2 treponem testi (İFA+TPHA) ilə müayinə olunmalıdırlar.

SİFİLİSİN DİAQNOSTİK MEYARLARI VƏ ALQORİTMLƏRİ

Sifilisin erkən dövrlərinin diaqnostikasında klinik simptomların mövcudluğu şərti ilə yeganə etibarlı laborator meyar olaraq solğun treponemin qaranlıq sahə mikroskopunda aşkar edilməsi, düz immunoflüoressensiya və PZR metodları qəbul edilir.

Əgər pasiyentdə klinik simptomlar yoxdursa, seroloji reaksiyaların nəticəsinə ehtiyatla yanaşmaq lazımdır.

Əgər pasiyentdə xəstəliyin ilkin əlamətləri varsa, qaranlıq sahəli mikroskopda və ya düz immunoflüoressensiya və ya PZR metodla solğun treponem yoxlanılmalıdır. Nəticə müsbət olduqda sifilis diaqnozu qoyulur, mənfi olduqda müayinə təkrar olunur. Əgər skrininq metod (MPR və ya treponem test) müsbət nəticə verərsə, onda təsdiqləyici treponem və ya qeyri-treponem seroloji müayinə aparılır və pasiyent dermatovenerologun qəbuluna göndərilir.

Əgər pasiyentdə sifilisin gecikmiş forması varsa, o zaman diaqnoz seroloji müayinələr əsasında qoyulur. Belə pasiyentdə birinci mərhələdə kəmiyyət qeyri-treponem testi qoyulur və pasiyent sonrakı müayinə və müalicə üçün dermatovenerologa göndərilir.

Əgər pasiyentdə skrininq müayinə zamanı gizli sifilis müəyyən olunmuşdursa, pasiyentə qeyri-treponem kəmiyyət testi qoyulmalı, titr ambulator karta qeyd edilməli və müalicə təyin olunmalıdır. Seroloji reaksiyaların kəmiyyətcə titri müalicədən 3, 6, 9 və 12 ay sonra aparılmalıdır.

Sifilisin erkən dövründə olan pasiyentlər (birincili, ikincili və ya erkən gizli) aparılmış müalicədən sonra treponem testlərlə müayinə olunduqda müsbət nəticə, qeyri-treponem testlərlə isə mənfi nəticə alınarsa, bu, müalicənin effektiv olmasını göstərir.

Xəstəliyin residiv verməsi qeyri-treponem testlərin titrinin artması fonunda dəri və ya selikli qişalarda səpgilərin əmələ gəlməsi ilə özünü göstərmiş olur.

Reinfeksiyalarda qeyri-treponem testlərin artması (dörd dəfə) müəyyən edilir. Treponem testlərin təkrar aparılması diaqnostik əhəmiyyət kəsb etmir, belə ki, onlar birinci infeksiyadan sonra müsbət olurlar.

Yenidoğulmuşda erkən anadangəlmə sifilisə şübhə olduqda ana və uşaq müayinə olunmalıdır. Erkən anadangəlmə sifilisin

təsdiqlənmiş meyarı solğun treponemin qaranlıq sahə mikroskopunda nümunələrdən tapılmasına əsaslanır (dəridəki səpgilərdən, burunun selikli qişasından, göbəkdən və həmçinin plasentadan material götürülərək qaranlıq sahə mikroskopunda baxılır).

Sifilisə görə müalicə başa çatdıqdan sonra (adətən 3, 6, 9 və 12 aydan sonra) kəmiyyət variantında MPR aparılır. Müalicənin effektivlik meyarını qeyri-treponem testlərin bu müddət ərzində neqativləşməsi və ya onların titrinin 4 dəfə azalması təşkil edir. Yadda saxlamaq lazımdır ki, sifilisin gecikmiş formalarında aparılmış tam müalicədən 12 ay sonra da anticisimlərin titri yüksək qala bilər. Belə halda əlavə müalicə yalnız həmin dövrdə qeyri-treponem testlərin titrinin artması zamanı tətbiq edilir.

Sifilisin müalicəsi başa çatdıqdan sonra pasiyent qeyri-treponem kəmiyyət testi vasitəsilə müayinə olunmalıdır. Aparılmış terapiya o vaxt effektli hesab edilir ki, titr bir il ərzində 4 dəfə və daha çox düşmüş olsun.

İlk dəfə müraciət etmiş pasiyentlərin sifilisin müayinəsi üçün aparılan seroloji testlərin nəticələrinin interpretasiyası

Seroloji testin nəticəsi	**Yekun rəy**
Qeyri-treponem test (+) Treponem test (-)	Qeyri-treponem skrininq testin yalançı müsbət nəticəsi
Qeyri-treponem test (+) Treponem test (+)	Müalicə olunmamış sifilis Əvvəl müalicə olunmuş gecikmiş sifilis
Qeyri-treponem test (-) Treponem test (+)	Müalicə olunmamış çox erkən sifilis Əvvəl müalicə olunmuş erkən sifilis
Qeyri-treponem test (-) Treponem test (-)	Sağlam pasiyent Sifilisin inkubasiya dövrü Sifilisin çox gec dövrü HİV infeksiyalı və ya immunosupressiya vəziyyətində olan pasiyentlərdə sifilis

Ədəbiyyat:

1. *Lewis DA, Young H.* Syphilis. In: Sexually transmitted infections: UK national screening and testing guidelines. London (UK): British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2006 Aug.
2. *Noni MacDonald and Tom Wong*. Canadian guidelines on sexually transmitted infections, 2006. Canadian Medical Association Journal - Volume 176, Issue 2 (January 2007)
3. Review of Current Evidence and Comparison of Guidelines for Effective Syphilis Treatment in Europe. © World Health Organization 2003
4. *SI Egglestone and AJL Turner* for the PHLS Syphilis Serology Working Group. Serological diagnosis of syphilis. Commun Dis Public Health 2000; 3: 158-62.
5. *Sokolovskiy E, Frigo N, Rotanov S, Savicheva A, Dolia O, Kitajeva N, Hallén A, Unemo M, Domeika M, Ballard R*; EESRH Network. Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Jun; 23(6):623-32.
6. United States Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection: recommendation statement. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004 Jul.