

# سیفلیس و اهداکنندگان خون Cyphilis and Blood Donors

ترجمه و تنظیم:

دکتر محمدمید فرمانبر

پزشک انتقال خون استان اصفهان

سازمان انتقال خون ایران  
حوزه معاونت آموزشی و پژوهشی

صفحه آرایی و امور رایانه

ربابه قبادی

آذر ۱۳۸۱

## سیفلیس و اهداکنندگان خون

### آنچه می‌دانیم، آنچه نمی‌دانیم و آنچه نیاز داریم بدانیم

عدم انتقال سیفلیس از طریق انتقال خون در ایالات متحده طی ۳۰ سال گذشته این پرسش را مطرح کرده است که آیا ادامه‌ی غربالگری خون از نظر سیفلیس توجیه منطقی دارد؟ در ضمن با توجه به اینکه ارزش مثبت شدن آزمون سیفلیس در فرد اهداکننده‌ی خون مشخص نیست. این جا دو سؤال مطرح می‌شود:

۱- آیا مثبت شدن آزمون سیفلیس در فرد اهداکننده به معنای ابتلا به سیفلیس است؟

۲- اگر چنین نیست مثبت شدن آزمون سیفلیس در اهداکنندگان خون را چگونه باید تفسیر کرد؟

این مقاله به طور خلاصه به این موضوع می‌پردازد که درباره این سؤال ها چه می‌دانیم و چه نمی‌دانیم و همچنین نیاز به تحقیقات بیشتر برای یافتن پاسخ این پرسش‌ها را مطرح می‌کند.

سیفلیس یک بیماری عفونی است که توسط اسپیروکتی به نام تروپونما پالیدوم ایجاد می‌شود. ارتباط بین سیفلیس و عامل ایجاد کننده‌ی آن اولین بار در سال ۱۹۰۵ با اثبات وجود اسپیروکت‌ها در مایعات رنگ آمیزی شده با گیمسای بدست آمده از ضایعات سیفلیس مطرح شد. انتقال فرد به فرد بیماری می‌تواند از طریق رابطه‌ی جنسی، مادر به فرزند و به ندرت از طریق سایر روش‌ها مثل تلقیح اتفاقی عامل بیماری و یا تزریق خون آلوده صورت بگیرد.

در اوایل قرن بیستم سیفلیس مشکل بهداشتی بزرگی بود. امکان انتقال سیفلیس از طریق انتقال خون اولین بار در سال ۱۹۱۵ مطرح شد. تا سال ۱۹۴۱، ۱۳۸ مورد سیفلیس ناشی از تزریق خون گزارش شده بود. آزمون‌های سرولوژیک سیفلیس\* (STS) بیش از ۶۰ سال است که بر روی خون‌های اهدایی صورت می‌گیرد، یعنی STS قدیمی‌ترین آزمونی است که بر روی خون‌های اهدایی صورت گرفته و می‌گیرد. سیفلیس منتقله از راه خون عملاً در ایالات متحده وجود ندارد چون بیش از ۳۰ سال است که هیچ موردی از آن گزارش نشده است. بر خلاف سایر آزمون‌های که بر روی خون اهدایی صورت می‌گیرد، درباره‌ی توجیه منطقی ادامه‌ی آزمون‌های سرولوژیک سیفلیس بر روی خون و ارزش آن تردیدهای بسیاری وجود دارد. این جا دو سؤال اساسی مطرح است:

۱- آیا با انجام غربالگری افراد آلوده کننده‌ی مبتلا به بیماری تشخیص داده می‌شوند؟

\* Serologic Tests Fer Syphylis

۲- اگر چنین نیست پس ارزش مثبت شدن آزمون سیفلیس (البته موارد تأیید شده توسط آزمون‌های تکمیلی) در اهداکنندگان آلوژن خون چیست؟

این مقاله به طور خلاصه به این موضوع می‌پردازد که درباره‌ی آزمون‌های تشخیصی سیفلیس در اهداکنندگان چه می‌دانیم و چه نمی‌دانیم و همچنین انجام تحقیقات بیشتر را پیشنهاد می‌کند، تحقیقاتی که انجام آن می‌تواند به یافتن پاسخ این سؤال‌ها و بنابراین یافتن شیوه‌های جدیدتر غربالگری و مشاوره با اهداکنندگانی که STS مثبت دارند کمک کند.

آنچه می‌دانیم

سیر طبیعی بیماری

به طور طبیعی سیفلیس در زمان تماس جنسی از طریق ضایعات دستگاه تناسلی یکی از دو شریک جنسی و از راه غشاهای مخاطی به دیگری منتقل می‌شود. تلقیح عامل بیماری سیفلیس به داخل جلد سبب تکثیر ارگانیزم در محل اولیه می‌شود به طوری که طی چند دقیقه ارگانیزم در غدد لنفاوی ناحیه‌ای و طی چند ساعت در تمام بدن پراکنده خواهد شد. پس از ۴ روز، اسپیروکت‌ها به وسیله‌ی تهاجم به غدد لنفاوی ناحیه‌ای در بدن پراکنده شده و سبب تورم غدد (لنفادنوپاتی) می‌شود، به طوری که تعداد زیادی از آن‌ها از راه خون محیطی در بافت‌های مختلف «کاشته» می‌شود. لنفادنوپاتی موضعی و ضایعات اولیه (شانکرها) طی زمان ۹ تا ۹۰ روز و با متوسط زمان ۲۱ روز ایجاد خواهد شد. شانکر اولیه را می‌توان در ۹۷٪ تمامی افراد آلوده شده یافت، اگرچه ۶۰٪ این افراد نمی‌توانند وجود ضایعه را بخاطر بیاورند. بهبود خود بخود ضایعه طی ۲ تا ۶ هفته رخ می‌دهد، ولی لنفادنوپاتی همچنان باقی می‌ماند. پیشرفت از بیماری اولیه به ثانویه به طور متوسط ۴۶ روز طول می‌کشد. (بین ۳۰ تا ۷۰ روز).

اگر بیماری درمان نشود، اسپیروکت‌ها به بتدریج به خون محیطی مهاجرت می‌کنند و ۶ تا ۱۲ هفته پس از تماس فرد با عامل بیماریزا بیماری وارد مرحله‌ی دوم خود خواهد شد (۲ تا ۸ هفته پس از ابتلا به شانکر). در این مرحله پاسخ ایمنی متناسبی که به صورت افزایش عیار پادتن‌هاست، بروز می‌کند. هنگامی که ارگانیزم به جریان خون حمله می‌کند در تمام احشاء و مایعات بدن نیز ارتشاح می‌یابد. حداکثر اسپیروکتی\* همراه با تعداد زیاد ارگانیزم در خون و عفونت سیستمیک در زمان سیفلیس ثانویه رخ می‌دهد. در این حالت یک بیماری عمومی با تظاهرات جلدی مخاطی، سیستمیک و پارانشیمی رخ خواهد داد. مرحله‌ی ثانوی بیماری از نظر بالینی بسیار آشکار است و به صورت عفونت حادی که مشخصه‌ی آن

\* اسپیروکتی: وجود اسپیروکت در جریان خون

تکثیر و انتشار ارگانیزم است خود رانشان می‌دهد. در زمان سیفلیس ثانویه، اسپیروکت‌ها از جریان خون حذف می‌شوند که شاید این کار به وسیله‌ی یک فرایند لیتیک و توسط کمپلمان صورت می‌گیرد. بیماری ثانویه‌ی درمان نشده به طور متوسط ۳/۶ ماه طول می‌کشد (از یک تا دوازده ماه). در ۵۰٪ موارد بیماری در این مرحله آلودگی را منتقل نمی‌کند و علامت دیگری نیز نشان نمی‌دهد و بنابراین فرد مبتلا بعنوان بیمار «درمان شده» شناخته می‌شود. این مرحله می‌تواند به طرف مرحله‌ی نهفته‌ی بدون علامت پیشرفت کند، در این هنگام یک آزمون سرولوژیک مثبت بران سیفلیس تنها نشانگر بیماری خواهد بود.

مرحله‌ی نهفته‌ی بیماری با فقدان کامل علائم و سرولوژی مثبت مشخص می‌شود، سرولوژی مثبت تنها مشخصه‌ی بیماری در این مرحله است. در این زمان ارگانیزم به حالت خفته باقی می‌ماند و در خون وبافت‌ها یافته نمی‌شود، اگر چه هیچگونه تظاهرات جلدی یا بالینی وجود ندارد ولی ممکن است ارگانیزم به صورت فعال در اندام‌های هدف شروع به تکثیر شدن کند. با وجود آن که بیشتر بیماران در مرحل انتهایی سیفلیس نهفته بدون علامت باقی می‌مانند، یک سوم آنها طی ۱۰ تا ۲۰ سال بعد به طرف سیفلیس ثالثیه (مرحله‌ی سوم Tertiary) پیشرفت می‌کنند. این مرحله‌ی نهفته می‌تواند تا آخر عمر بیمار ادامه داشته باشد یا طی چند سال یا چند دهه به سمت سیفلیس مرحله‌ی سوم پیشرفت کند، سیفلیس مرحله‌ی سوم می‌تواند با ضایعات گومی (Gummatous) قلبی عروقی یا اختلالات نورولوژیک تظاهر کند. تقریباً ۳۰٪ بیماران درمان نشده طی یک دوره‌ی چند ساله به مرحله‌ی سوم می‌رسند و دچار بیماری پیشرونده در آئورت صعودی و سیستم اعصاب مرکزی می‌شوند.

تولید پادتن‌ها و آزمون‌های تشخیصی

در سال ۱۹۰۶ آگوست فون واسرمان اولین آزمون را برای تشخیص سیفلیس ابداع کرد و این آزمون اولین تکنیک سرولوژی برای تشخیص سیفلیس بود. این آزمون یک تکنیک سرمی رآژین غیر تروپونمایی بود و ابداع آن سبب شد که غربالگری خون‌های اهدایی در دهه‌ی ۱۹۴۰ شروع شود. طی سال‌ها آزمون تغییر کرده و دستخوش دگرگونی شده است. اختصاصی بودن (ویژگی Specificity)\* آزمون‌ها افزایش یافته و آزمون‌های اختصاصی پادتن ضد تروپونما ابداع شده است. خلاصه‌ای از این آزمون‌ها در جدول ۱ شرح داده شده است.

\* کلمه‌ی ویژگی معادل Specificity وضع شده در این متن به جای آن به کار می‌رود.

جدول ۱- آزمون‌های غربالگری پادتن در سیفلیس درمان نشده

اختصاصی		غیر اختصاصی	
PKTMTP	FTA-ABS	RPR	آزمون
هماگلو تیناسیون	ایمونوفلوئورسان	فلوکولاسیون ذغال فعال	متدولوژی
حدود دو هفته پس از تماس	حدود دو هفته پس از تماس	حدود دو هفته پس از تماس	مدت زمانی که طول می‌کشد تا آزمون مثبت شود
مدت زمانی که آزمون مثبت باقی می‌ماند			
احتمالاً تمام عمر	احتمالاً تمام عمر	۳ ماه تا یکسال	با درمان
احتمالاً تمام عمر	احتمالاً تمام عمر	چند دهه، با فاز نهفته کاهش می‌یابد	بدون درمان
%۷۶(۶۹-۹۰)	%۸۴(۷۰-۱۰۰)	%۸۶(۷۷-۱۰۰)	حساسیت
%۱۰۰	%۱۰۰	%۱۰۰(۹۵-۱۰۰)	مرحله اول
%۹۷(۹۷-۱۰۰)	%۱۰۰	%۹۸(۹۵-۱۰۰)	مرحله دوم
%۹۹(۹۸-۱۰۰)	%۹۷(۹۴-۱۰۰)	%۹۸(۹۳-۹۹)	نهفته
			ویژگی

#### آزمون‌های غیر تروپونمایی

آزمون‌های غیر تروپونمایی در افراد مبتلا به مراحل ابتدایی سیفلیس اولیه در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد ممکن است منفی باشد، پادتن‌های هومورال یک هفته پس از شانکر اولیه، یعنی ۳ تا ۵ هفته پس از ابتلا به عفونت قابل تشخیص است. آزمون‌های غیر تروپونمایی با آنتی‌ژن کاردیولیپین که برای غربالگری IgM

طراحی شده است (که به آن رآژین\* هم می‌گویند) و پادتن IgG که در پاسخ به عفونت سیفلیس در بدن ساخته می‌شود، صورت می‌گیرد. این پادتن‌ها بر علیه آنتی‌ژن لیپیدی هاپتن به نام کاردیولیپین که سبب القای پاسخ غیر اختصاصی پادتن‌ها می‌شود تولید می‌گردد. منشاء کاردیولیپین که سبب القای پاسخ غیر اختصاصی پادتن‌ها می‌شود مشخص نیست. آزمون‌های غربالگری سرولوژیک برای اندازه‌گیری کمپلکس پادتن - کاردیولیپین با استفاده از روش‌های تثبیت کمپلمان (Complement Fixation)، رسوب یا تلقیح ابداع شده است. عیار پادتن‌ها پس از مرحله دوم سیفلیس کاهش می‌یابد و در هر گروه افراد درمان شده (طی سه ماه الی یکسال) و درمان نشده ممکن است کاهش عیار پادتن‌ها به حد مقادیر غیر قابل اندازه‌گیری رخ دهد.

رآژین سریع پلاسمایی RPR (Rapid Plasma Reagin)، آزمونی غیرتروپونمایی است که امروزه بیش از سایر آزمون‌ها برای غربالگری اهداکنندگان به کار می‌رود. RPR ترکیبی از آنتی‌ژن کاردیولیپین و ذغال فعال (شارکول) را به کار می‌گیرد و پادتن‌های آنتی‌لیپین که به دلیل پاسخ ایمنی ایجاد شده‌اند را اندازه می‌گیرد. الگوی فلوکولاسیون (منقوط) حاصله به دلیل کمپلکس‌های پادتن - پادگن (آنتی‌ژن - آنتی‌بادی) که هنگام پاسخ ایمنی ایجاد می‌شود است. این آزمون با گذر زمان به تدریج تبدیل به آزمون غیر واکنشی (Non Reactive) می‌شود ولی این زمان بسته به فاصله زمانی بین زمان تماس و درمان و شدت بیماری متغیر است. مثبت باقی ماندن این آزمون‌ها معمولاً به معنای فعال باقی ماندن عفونت، عفونت مجدد یا جواب مثبت کاذب است. در این گونه موارد باید یک آزمون دیگر که برای تروپونما اختصاصی باشد، برای تأیید تشخیص به کار رود.

آزمون‌های تروپونمایی: بدلیل غیر اختصاصی بودن آزمون‌های غیر تروپونمایی تحقیقات بیشتر سبب کشف آزمون‌های تروپونمایی اختصاصی شد. این آزمون‌ها برای آن طراحی شده است که پادتن‌های تولید شده بر علیه آنتی‌ژن سلولی تروپونمایی را شناسایی کند. آزمون جذب آنتی‌بادی سطحی تروپونما\* (FTA - ABS) آزمونی است که بیش از هر آزمون دیگری برای تأیید نتایج STS به کار می‌رود. این آزمون از اواسط دهه ۱۹۶۰ در دسترس بوده است و از سوش بیماریزای نیکولرتروپونما پالیدوم بعنوان آنتی‌ژن استفاده می‌کند. آزمون دو گروه پادتن مختلف را شناسایی می‌کند:

اول گروهی از پادتن‌ها است که با آنتی‌ژن‌های مشترک با سایر تروپونماها واکنش می‌دهد، این پادتن‌ها با عیار پایین در سرم بیشتر افراد مبتلا به سیفلیس دیده می‌شود و ممکن است حاصل یک تعادل زیست‌شناختی بین پادتن‌های طبیعی و ایمنی‌زا باشد یا شاید پس از تماس با سایر تروپونماهای غیر بیماریزا در

---

\* Reagin

\*Fluorescent Troponemal Antibody Absorption Test

بدن انسان ایجاد می‌شود. برداشت گروهی پادتن‌ها توسط روش‌های جذبی امکان آشکارسازی پادتن‌های گروه دوم که برای تروپونماپالیدوم اختصاصی است را فراهم می‌آورد. هر دو پادتن در بیماران مبتلا به عفونت تروپونماپالیدوم یافت می‌شود و عملاً به جز در مرحله‌ی دوم بیماری پادتن غالب، پادتن گروهی است. اضافه کردن فلئوئورسین نواری (tag) سبب فلئوئورسان شدن تروپونما پالیدوم می‌شود و این فلئوئورسان در مقایسه با یک شاهد (کنترل) اندازه‌گیری می‌شود. همانند سایر آزمون‌هایی که به شیوه دستی انجام می‌شود یک ایراد عمده‌ی آزمون آن است که نیازمند تخمین چشمی توسط فرد انجام دهنده‌ی آزمایش است. چون FTA – ABS به شیوه‌ی دستی انجام می‌شود، همیشه در طبقه بندی موارد مثبت و منفی اشکال وجود دارد، به این دلیل که تفسیر نتایج باید به صورت دستی انجام بگیرد (در مورد RPR هم این مسئله صادق است). هنگامی که خون اهداکنندگان مورد آزمایش قرار می‌گیرد، هدف از انجام آزمون حذف خون‌هایی است که احتمال آلودگی دارند پس موارد واکنشی (RPR) و مثبت (FTA – ABS) بیشتری گزارش می‌شود و بنابراین خطر تشخیص اشتباه بیشتر می‌شود. موارد بینابینی و مشکوک کمتر از ۰.۵٪ احتمال دارد با سیفلیس همراه باشد.

در سال ۱۹۶۵ فناوری هماگلوتیناسیون برای ابداع آزمون‌های اختصاصی تروپونمایی به کار برده شد. تکنیک حاصله هماگلوتیناسیون تروپونماپالیدوم (TPHA) بعدها تبدیل به تکنیک میکروهماگلوتیناسیون (MPHA) شد. این آزمون می‌توانست به صورت کیفی یا کمی انجام شود و انجام آن بسیار ساده بود. به تازگی فناوری MHA-TP خودکار ابداع شده است (Pk Tm TP، المپوس، ایروینگ، تگزاس)، بنابراین تفسیر نتیجه‌ی آزمون برخلاف آزمون‌های دستی به صورت تخمینی و وابسته به فرد آزمایش‌کننده نیست. آزمون TPHA حدود ۴ هفته پس از تماس واکنشی خواهد شد. عیار پادتن‌ها طی دوره‌ی سیفلیس ثانویه به شکل بارزی افزایش می‌یابد. در زمان سیفلیس نهفته یا پس از درمان عیار پادتن‌ها کاهش می‌یابد و ممکن است حتی غیر قابل اندازه‌گیری شود، اگر چه حتی پس از درمان موفقیت‌آمیز بیشتر افراد تا آخر عمر آزمون مثبت خواهند داشت. چون تروپونماهای غیر بیماریزا از نظر ایمونولوژی از تروپونما پالیدوم غیر قابل افتراق است، آزمون‌های TPHA پادتن بر علیه این ارگانسیم‌ها را نیز نشان می‌دهد. میزان تطابق بین TPHA و FTA-ABS از ۸۷٪ تا ۹۳٪ بسته به جمعیت مورد مطالعه متغیر است. معتقدند MHA-TP برای غربالگری روتین مناسب نیست زیرا ۱٪ کل جمعیت نتیجه‌ی آزمون مثبت کاذب دارند. بهرحال انجام PkTmTp برای غربالگری سیفلیس در انتقال خون به صورت روشی استاندارد در آمده است زیرا این آزمون به سادگی و به صورت خودکار قابل انجام است.

با گذشت زمان از هنگام تماس با عامل بیماریزا حساسیت STSها تغییر می‌کند. در حال حاضر بین صاحب‌نظران درباره‌ی زودترین زمان مثبت شدن آزمون‌های سیفلیس (آزمون‌های کاردیولیپین غیر اختصاصی در مقایسه با آزمون‌های اختصاصی تر) اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعاتی که اختصاصاً برای ارزیابی این موضوع طراحی شده بود نشان می‌دهد که مثبت شدن پادتن‌های اختصاصی تروپونما تقریباً در همان زمان آزمون‌های غیر اختصاصی و حتی شاید اندکی زودتر رخ می‌دهد (جدول ۱).

#### سایر آزمون‌های تشخیصی

آزمون تلقیح خرگوش (آزمون آلوده سازی خرگوش): آزمون استاندارد طلایی برای تشخیص سیفلیس آزمون آلوده ساختن خرگوش با تروپونما\* (RIT) است، زیرا این روش، راهی مستقیم برای سنجش آلودگی است. به نظر می‌رسد مثبت شدن RIT حدود ۱۰ ارگانیزم زنده در هر تلقیح نیاز دارد تا عفونت را منتقل کند. تزریق داخل بیضه‌ای یا داخل جلدی عامل بیماریزا سبب ایجاد یک ضایعه‌ی بافتی می‌شود که تا آخر عمر حیوان آلوده کننده باقی می‌ماند. این ضایعه می‌تواند بیماری را به جانور دیگری منتقل کند و سبب مثبت شدن STS می‌شود دوره‌ی کمون ممکن است تا ۹۰ روز طول بکشد و نیازمند پاساژهای متوالی از یک جانور دیگر باشد چون انجام این آزمون غیر عملی و گران است فقط در موارد تحقیقاتی و بعنوان شاخص حساسیت آزمون PCR از آن استفاده می‌شود.

وسترن بلات: فناوری وسترن بلات در مورد اهداکنندگان برای آزمون تأییدی رترو ویروس‌ها به کار می‌رود. پیشرفت این فناوری سبب ابداع تکنیکی شده است که از سلول کامل تروپونما پالیدوم به عنوان آنتی ژن استفاده می‌کند. یافتن حداقل ۳ یا ۴ آنتی ژن اصلی که وزن مولکولی ۱۵/۵، ۱۷، ۴۴/۵، ۴۷ کیلو دالتون داشته باشد، نشان دهنده‌ی یک پاسخ مثبت است. با توجه به موارد بلات مثبتی که توسط علایم بالینی وجود بیماری اثبات شده باشد، حساسیت آزمون ۹۳/۸٪ و ویژگی آن ۱۰۰٪ است. میزان مثبت شدن همزمان (agreement) وسترن بلات (W13) و FTA-ABS بیش از ۹۵ درصد است و وسترن بلات حساسیت بالاتر یا حداقل برابری با FTA-ABS دارد. وسترن بلات هیچ مورد مثبت کاذب یا مشکوکی در افراد غیر مبتلایی که قبلاً پاسخ مثبت کاذب با آزمون‌های دیگر یا افرادی که گاماگلوبولین بالا یا پادتن آنتی نوکلئار (ضد هسته‌ای) مثبت داشته‌اند، نشان نداده است ولی یک مورد مثبت کاذب در یک اهداکننده‌ی سالم دیده شد. متأسفانه تعداد نمونه‌های آزمایش شده در هر گروه کم بود (به ترتیب ۱۹، ۱۰ و ۱۵)، محدود ساختن تفسیر پاسخ آزمون به مواردی که وزن مولکولی بین ۳۰ تا ۴۰ کیلو دالتون دارند، سبب کاهش واکنش متقاطع بین

\*: Rabbit infectivity testing



پروتئین‌های تازک‌های باکتری و همچنین سایر تروپونماها می‌شود. آزمون وسترن بلات می‌تواند هر دو پادتن IgM و IgG را شناسایی کند و شناسایی IgM نشان می‌دهد عفونت جدید یا فعال است.

واکنش زنجیره‌ی پلی‌مرز (PCR): برای غربالگری ویروس‌ها و اخیراً هپاتیت C و ویروس نقص ایمنی انسانی اکتسابی در اهداکنندگان خون مورد استفاده‌ی گسترده‌ای یافته است. اصول فناوری PCR استفاده از بازسازی (Replication) مکرر ترتیب اسید نوکلئیک ویروس با استفاده از پیش‌سازهای خاص است. چندین میلیون کپی (رونوشت) از ژن هدف ساخته می‌شود و بنابراین می‌توان مقادیر اندک یک عامل خاص را در خون اندازه‌گیری نمود. اگر چه این فناوری برای ویروس‌های منتقله از راه تزریق خون استفاده و کامل شده است، در مورد باکتری‌های منتقله از این طریق (مثلاً تروپونماپالیدوم) اطلاعات اندکی داریم. DNA، اولین توصیف PCR برای آزمون DNA تروپونماپالیدوم در سال ۱۹۹۰ انجام گرفت.

این تکنیک با استفاده از تقویت ژن‌های TMPA و 4D صورت گرفت. حساسیت این آزمون حدود ۶۵ ارگانیسم در ۰/۵ میلی لیتر بوده و تقریباً ۹۶٪ اختصاصی بود. در سال ۱۹۹۱ استفاده از ژن‌های فوق‌العاده اختصاصی پروتئین ایمونوژن ۴۷ کیلو دالتونی غشای پروتئین تروپونما شرح داده شد. در PCR به این دلیل از این پروتئین استفاده می‌شود که بسیار به ندرت با سایر اسپیروکت‌های همزیست واکنش متقاطع نشان می‌دهد. مطالعات اولیه با استفاده از سرم افراد طبیعی و مایع مغزی نخاعی ۹ فرد بالغ مبتلا به سیفلیس درمان نشده در نمونه‌هایی که حداقل حاوی ۱۰ ارگانیسم باشد، حساسیت ۱۰۰٪ نشان داد ولی اثرات مهارتی باعث شد حساسیت آزمون در غلظت‌های پایین‌تر ارگانیسم پایین‌تر بیاید. ویژگی آزمون در مقابل فلور باکتریال و DNA انسانی ۱۰۰٪ است.

مطالعات جدیدتر از این پروتئین ۴۷ کیلو دالتونی به صورت یک آزمون مختلط که شامل استفاده از DNA-PCR تروپونما پالیدوم از نمونه‌هایی که آلوده بودن آن‌ها محرز است در مقایسه با میکروسکوپ زمینه تاریک (DarkField) استفاده کرده‌اند. در این مورد حساسیت آزمون ۹۱٪ و ویژگی آن ۱۰۰٪ گزارش شده است. تجزیه و تحلیل ارگانیسم‌های غیر وابسته و سایر تروپونماهای همزیست (تروپونماهایی که به شکل همزیست در فلور بدن انسان وجود داشته و پاتوژن نیستند. هیچ نوع واکنش متقاطع نشان نداد. هنگامی که این تکنیک با سایر روش‌های PCR تأییدی مقایسه شد میزان همبستگی بین آزمون‌ها ۱۰۰٪ بود. در مقایسه‌ی PCR با STS ها تفاوت مشاهده شده بین دو آزمون (PCR مثبت، STS منفی) از نظر ویژگی را می‌توان به خطای احتمالی در نمونه‌گیری یا ویژگی کمتر میکروسکوپ زمینه تاریک به دلیل وجود ارگانیسم‌های همزیست و یا پاسخ‌های مثبت کاذب سرولوژیک نسبت داد. تفاوت مشاهده شده از نظر

حساسیت (PCR مثبت، STS منفی) در بیماران مبتلا به سیفلیس اولیه، هنگامی مشاهده می‌شود که حساسیت STS اندک و حدود ۷۵٪ است (یعنی زمانی که هنوز آزمون‌های سرولوژیک مثبت نشده است. یکی از محدودیت‌های آزمون PCR برای تروپونما پالیدوم آن است که نمی‌تواند بین DNA ارگانسیم زنده یا غیر زنده تفاوت قایل شود. وجود DNA تروپونما پالیدوم در افراد مبتلا به نورو سیفلیس که تحت درمان ناقص قرار گرفته‌اند، ممکن است بدلیل طبیعت بسیار پایدار بیوپلی مر DNA تروپونما پالیدوم باشد، بنابراین مدت زمانی که ارگانسیم غیر زنده همچنان وجود دارد مشخص نیست.

RNA: آزمون‌های جدیدی بر پایه‌ی تقویت RNA تروپونما پالیدوم ابداع شده است. اگر چه ۲ کپی (رونوشت) DNA ریپوزومی در تروپونما پالیدوم شناخته شده است، تعداد رونوشت‌های RNA ریپوزومی در هر سلول مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد مانند سایر باکتری‌ها، رونوشت‌های متعددی وجود دارد. هیچ نوع واکنش متقاطع با سایر اسپیروکت‌ها شامل بورلیا بورگدورفری و اسپیروکت‌های غیر بیماری‌زا نشان داده نشده است. چون غربالگری DNA از هر دو ارگانسیم زنده و غیر زنده صورت می‌گیرد احتمالاً غربالگری RNA این امتیاز را دارد که بیشتر ارگانسیم‌های زنده را اندازه‌گیری می‌کند، زیرا پس از مرگ ارگانسیم RNA به سرعت متلاشی می‌شود و بنابراین اندازه‌گیری RNA شاخص قابل اعتمادتری برای احتمال سرایت عفونت است. PCR ترانس کریپتاز معکوس (RT-PCR) ابزار قدرتمندی برای غربالگری RNAهای خاص است و چون در هر ارگانسیم چندین رونوشت از RNA یافت می‌شود نسبت به DNA PCR حساس‌تر است و بنابراین امکان اندازه‌گیری کمتر از یک ژنوم را نیز فراهم می‌آورد. تکنیک جدید RNA RT PCR از RNA ریپوزومی ۱۶S تروپونما پالیدوم بعنوان قالب برای تولید DNA مکمل استفاده می‌کند و می‌تواند مایع آمیوتیک، سرم و مایع مغزی نخاعی را به عنوان نمونه مورد آزمایش قرار دهد. نمونه‌های آلوده به تروپونما پالیدوم برای ارگانسیم حساسیتی تا حد  $10^{-2}$  یا  $10^{-3}$  ارگانسیم را نشان داده‌اند (به آن معنا که  $10^2$  یا  $10^3$  رونوشت RNA در مقایسه با هر DNA در سلول وجود دارد). این بدان معناست که در مقایسه با DNA PCR یک نمونه را می‌توان بیش از ۱۰۰ بار رقیق نمود در حالی است که همچنان وجود ارگانسیم را نشان می‌دهد (یعنی حداقل یک ارگانسیم در هر نمونه). حساسیت آزمون در یک مطالعه که ۲۰ مورد نمونه‌ی ایزوله در آن با RIT مقایسه شد ۱۰۰٪ بود. هیچگونه واکنش متقاطع با استفاده از سایر گونه‌های باکتری دیده نشد (ویژگی ۱۰۰٪).

## تاریخچه‌ی استفاده از STS برای غربالگری اهداکنندگان خون

در سال ۱۹۸۵ اگر چه انجام آزمون سیفلیس توسط مجمع آمریکایی استانداردهای بانک‌های خون (AAB) غیر ضروری تشخیص داده شد، وزارت غذا و داروی آمریکا (FDA) از این نظریه حمایت نکرده و همچنان بر لزوم انجام آزمون سیفلیس پافشاری نمود. دلیل FDA در آن هنگام این بود که STS بعنوان شاخصی از رفتارهای پر خطر فرد در زمینه‌ی امکان ابتلا به عفونت HIV و نه بعنوان شاهدهی از ابتلای فرد به سیفلیس انجام شود. به همین دلیل غربالگری سیفلیس به عنوان یک ضرورت همچنان ادامه داده شد. در سال ۱۹۹۵ مؤسسه‌ی ملی بهداشت یک گردهمایی علمی برگزار کرد که در آن این موضوع که آیا انجام آزمون‌های سیفلیس تا چه حد در سلامت خون نقش دارد و این که آیا انجام آنها همچنان لازم است یا باید در این زمینه تجدید نظر کرد مورد بحث قرار گرفت. نتیجه‌ی نهایی این بود که تا زمانی که اثر شرایط نگهداری خون بر روی بقای تروپونماپالیدوم و تکنیک‌های مولکولی بتواند ثابت کند که تروپونماپالیدوم در خون‌های اهدایی مثبت از نظر سرولوژی وجود ندارد. غربالگری تمامی خون‌های اهدایی از نظر سیفلیس صورت گیرد در سال ۱۹۹۹ FDA مجدداً تمامی اطلاعات در دسترس را برای ارزیابی مجدد نیاز به ادامه‌ی غربالگری خون‌های اهدایی از نظر سیفلیس مورد بررسی قرار داد. نهایتاً پس از بررسی تمامی اطلاعات در سپتامبر ۲۰۰۰ توسط گردهمایی کمیته‌ی مشورتی فرآورده‌های خونی رأی نهایی آن بود که داده‌های علمی در دسترس برای عدم انجام آزمون غربالگری پادتن‌های سیفلیس ناکافی بوده و باید همچنان غربالگری از نظر پادتن ضد سیفلیس انجام شود.

## غربالگری سیفلیس بعنوان شاخص جانشین ابتلا به HIV

اگر چه راهبردهای منع اهداکنندگان مشکوک از اهدای خون و غربالگری تمامی خون‌های اهدایی از نظر HIV تقریباً احتمال اهدای خون آلوده به HIV را از بین برده است، سودمندی STS بعنوان شاخصی از عفونت HIV در اهداکنندگان سرم منفی از نظر HIV مورد بحث است. در سال ۱۹۹۵، مؤسسه‌ی ملی بهداشت هنگامی که بر ضرورت غربالگری خون اهدایی از نظر سیفلیس تأکید کرد، به این نکته استناد نمود که ادامه‌ی غربالگری سیفلیس شاید بتواند جایگزینی برای سایر عفونت‌های منتقله از طریق خون باشد و نتیجه گرفت که قدرت غربالگری آزمون به خودی خود آنقدر پایین است که به تنهایی نمی‌تواند ادامه‌ی انجام غربالگری سیفلیس را توجیه کند. بهترین ارزیابی غربالگری سیفلیس به عنوان شاخصی از احتمال ابتلا به HIV در سال ۱۹۹۷ منتشر شد. جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش شامل ۵۷۰، ۴۶۸، ۴ اهداکننده‌ی خون

بین سال‌های ۹۸-۹۲ در ۱۸ مرکز صلیب سرخ آمریکا (ARC) بوده است. از بین ۱۳ مورد اهداکننده‌ی خون مبتلا به HIV که در دوره پنجره بوده‌اند (و بنابراین با آزمون HIV منفی احتمال انتقال بیماری را داشته‌اند)، ۷/۲ به دلیل مثبت شدن STS و با صرف هزینه‌ای بالغ بر ۱۶ میلیون دلار حذف می‌شوند. با ابداع آزمون آنتی ژن HIV P<sub>24</sub> در سال ۱۹۹۵ و اضافه شدن آزمون غربالگری اسید نوکلئیک HIV در سال ۱۹۹۹، خطر عفونت باقیمانده‌ی HIV در دوره‌ی پنجره باز هم کاهش یافته و بنابراین ارزش STS را به عنوان شاخصی از HIV بیش از گذشته زیر سؤال برده است، اگر نگوئیم که انجام آن امروزه از این نظر هیچ ارزشی ندارد.

### غربالگری روتین خون از نظر سیفلیس

طی سال‌ها مراکز انتقال خون به تدریج استفاده از آزمون‌های غیر تروپونمایی (مثلاً RPR) را با استفاده از آزمون‌های تروپونمایی (مثلاً PK Tm TP هم‌اگلوتیناسیون) جایگزین کرده‌اند. این کار در درجه‌ی اول بدلیل سادگی خودکاری آزمون‌های جدید و به حداقل رساندن وابستگی آزمون به تفسیر نتایج توسط تکنیسین بوده است. در هر صورت این مسئله باعث شده است پادتن‌هایی غربالگری شود که تمام طول عمر مثبت باقی می‌ماند. (در حالی که با روش‌های قبلی پادتن‌هایی غربالگری می‌شد که وجود آنها دلیل عفونت اخیر یا جدید بود).

امروزه غربالگری روتین خون از نظر سیفلیس شامل استفاده از یک آزمون غیر تروپونمایی (RPR) یا یک آزمون تروپونمایی (PK Tm TP) بعنوان آزمون غربالگری است. اگر این آزمون پاسخ واکنشی نشان بدهد باید توسط یک آزمون تروپونمایی دیگر مثلاً FTA - ABS یا یک ایمونواسی آنزیمی تأیید شود. حساسیت آزمون PK Tm TP در هر مرحله از بیماری فرق می‌کند ولی دارای حساسیت بالینی ۹۳/۹٪ (یعنی وجود آزمون مثبت در افرادی که از نظر بالینی بیماری کاملاً شناخته شده‌ای دارند) بوده و ویژگی آن ۹۵/۶٪ است. FTA - ABS حساسیت نسبی ۹۹٪ دارد (یعنی در صورتی که با نمونه‌های بالینی آزمایش شده توسط PK Tm TP مقایسه شود) و ویژگی آن ۹۳٪ است. مراکز انتقال خون که PK Tm TP را بعنوان ابزاری برای غربالگری اهداکنندگان مورد استفاده قرار می‌دهند، می‌توانند از RPR بعنوان شاخصی از تماس اخیر و یا آزمونی برای مشاوره استفاده نمایند.

توجه به این نکته مهم است که تمامی این آزمون‌ها برای استفاده‌ی تشخیصی و نه بعنوان یک آزمون غربالگری ابداع شده‌اند. استفاده از آزمون‌های تشخیصی برای غربالگری در جمعیت‌های کم خطر (Low Risk) منجر به افزایش نسبی در پاسخ‌های مثبت کاذب می‌شود که نهایتاً باعث کاهش ارزش

پیش‌گویی کننده‌ی مثبت آزمون می‌شود (PPV: Positive Predictive Value) یا درصد افرادی که آزمون مثبت دارند و مبتلا هستند). با استفاده از نظریه‌ی Baye ارزش پیش‌گویی کننده‌ی مثبت (PPV) دو آزمون FTA – ABS و PK Tm TP با استفاده از این فرمول محاسبه می‌شود:

امروزه با استفاده از میزان بروز سیفلیس بالینی در ایالات متحده (۲/۶ در هر یکصد هزار) که بعنوان تخمینی از شیوع می‌توان آن را به کاربرد، میزان ppv برای غربالگری بیماری در کل جمعیت را می‌توان کمتر از ۰/۱٪ محاسبه نمود. چون جمعیت اهداکنندگان گروهی «کم خطر» بوده و بعلاوه تکنیکی که بکار می‌رود فقط پادتن‌های ناشی از بیماری‌های قدیمی و درمان نشده را غربالگری می‌کند، ppv در این گروه می‌تواند حتی کمتر هم باشد. برای نشان دادن تعداد اهداکنندگانی که در هر سال در ایالات متحده STS مثبت نشان می‌دهند می‌توان اطلاعات صلیب سرخ آمریکا را مورد مطالعه قرار داد. بین جولای ۱۹۹۸ و اکتبر ۹۹ تقریباً ۷/۴۵ میلیون مورد اهدای خون از نظر سیفلیس مورد آزمون قرار گرفتند از این تعداد ۱۶۹۰۷ مورد (تقریباً ۱۳۵۲۵ مورد در سال) دارای یک آزمون واکنشی بوده و ۴۰٪ موارد پاسخ مثبت با انجام آزمون FTA-ABS (تقریباً ۵۴۰۰ مورد در هر سال) تأیید شده‌اند. در موارد مثبت تأیید شده ۲۷٪ دارای RPR واکنشی بوده‌اند. چون صلیب سرخ آمریکا تقریباً ۵۰٪ از خون مورد نیاز آمریکا را تأمین می‌کند بنابراین برای به دست آوردن آمار واقعی در آمریکا باید این اعداد را در ۲ ضرب کرد.

تفسیر نتایج آزمون مثبت سیفلیس در اهداکنندگان خون

در حال حاضر مشخص نیست که آیا آزمون چند مرحله‌ای که سازمان‌های انتقال خون بر روی موارد مثبت از نظر سیفلیس انجام می‌دهند، واقعاً خون‌های آلوده‌ای که احتمال سرایت دادن بیماری را دارند تشخیص می‌دهد یا خیر؟ از این نظر تحقیقی بر روی کنسانتره‌های پلاکت و نمونه‌های سرمی اهداکنندگان خون FTA-ABS PKTm TP و STS مثبتی که از نظر DNA و RNA تروپونما پالیدوم مورد آزمایش قرار گرفتند توسط کمیته مشورتی فراورده‌های خونی در سپتامبر ۲۰۰۰ در بتسرا صورت گرفت. این نمونه‌ها با استفاده از آزمون DNA خاص یعنی ژن POLA تروپونما پالیدوم مورد بررسی قرار گرفت. چنان که قبلاً نیز شرح داده شده است، این آزمون تکنیک ویژه‌ای است که از ژن ۴۷ کیلو دالتونی هدف و یا آزمون RT-PCR برای RNA با استفاده از RNA ریوزومی ۱۶ S به عنوان قالبی برای ساختن DNA مکمل استفاده می‌کند. با هر روش حداقل ۱۰۰ نمونه (۵۰ نمونه‌ی RPR مثبت و ۵۰ نمونه‌ی RPR منفی) مورد آزمایش قرار گرفت. تمام نمونه‌ها از نظر شواهد وجود DNA یا RNA تروپونما پالیدوم منفی بود. فقدان DNA یا RNA قابل اثبات تروپونما پالیدوم در نمونه‌ها نشان می‌دهد که خون اهداکنندگانی که آزمون سیفلیس آنها

مثبت است در ۰ تا ۳ درصد موارد می‌تواند منجر به سرایت بیماری شود. این نتایج با نتایج تحقیق بر روی دو مورد افزایش شیوع سیفلیس در ایالات متحده تناقض دارد. در آن تحقیق ثابت شد که DNA تروپونما پالیدوم در خون افراد درمان نشده و آلوده در تمامی مراحل سیفلیس یافت می‌شود.

در حقیقت با ادغام نتایج دو مطالعه‌ی قبلی می‌توان نتیجه گرفت احتمال کمی دارد اهداکنندگانی که آزمون سیفلیس مثبت تأیید شده‌ای دارند، واقعاً دچار عفونت سیفلیس باشند.

وجود آزمون مثبت سیفلیس (تأیید شده یا نشده) در اهداکنندگان خون را چگونه می‌توان توجیه کرد؟ مقالات بیشماری وجود دارد که حالات بالینی که با پاسخ مثبت کاذب سیفلیس همراهند را بررسی می‌کند، برای تعیین این که آیا این حالات در مورد اهداکنندگان خون نیز مصداق پیدا می‌کند یا خیر و نیز مشخص کردن حالاتی که همراهی آنها با پاسخ مثبت کاذب سیفلیس و یا سابقه‌ی ابتلا به سیفلیس گزارش شده است (جدول ۲)، مطالعه‌ای به صورت مورد شاهده‌ی (Case-Control) با آزمون TP Tm PK واکنشی (تأیید شده یا نشده) و غیر واکنشی با استفاده از یک پرسش‌نامه‌ی بدون نام که برای اهداکنندگان پست شد، صورت گرفت. در بین اهداکنندگانی که به پرسش‌نامه پاسخ داده بودند تقریباً ۵۰٪ افرادی که آزمون FTA-ABS مثبت داشتند، سابقه‌ی ابتلا به سیفلیس را نیز در شرح حال خود ذکر کردند. در مقایسه با گروه مشاهده هیچ تفاوتی از نظر موارد مثبت کاذب FTA-ABS مثبت یا FTA-ABS منفی گزارش نشد. نتیجه‌ی نهایی این یافته‌ها این است ۱- درصد بالایی از موارد مثبت تأیید شده مربوط به عفونت‌های قدیمی و درمان شده است ۲- اگر چه همیشه در مقالات حالاتی که همراه با نتایج مثبت کاذب آزمون هستند برای توضیح STSهای مثبت کاذب تأیید شده و تأیید نشده به کار رفته است، ولی شاید در اهداکنندگان سالم خون این توجیه کافی نباشد.

جدول ۲: علل STS مثبت کاذب

آزمون‌های اختصاصی	آزمون‌های غیر اختصاصی	
×	×	حاملگی
×	×	بعضی عفونت‌های ویروسی/باکتریایی
×	×	بیماری کبدی - هپاتیت
	×	واکسیناسیون - ایمونیزاسیون
	×	هیپرگاماگلوبولینمی
	×	لپتوسپیروز
×	×	اعتیاد به مواد مخدر
×	×	لوپوس ارپتماتو
×	×	آرتریت روماتوئید
×	×	سایر بیماری‌های خود ایمنی - کلاژن
	×	پیری
×		دیابت
×	×	بیماری لایم

### ویژگی‌های زیست شناختی که عفونت را برای انتقال از طریق خون مناسب می‌سازد

ویژگی‌های ضروری برای آن که یک عامل عفونی را بتوان بالقوه قابل انتقال از طریق خون دانست شامل وجود بیماری در خون، عفونت بی علامت، مراحل عفونت نهفته و ثبات یا رشد عامل بیماریزا در خون یا فراورده‌های خونی ذخیره شده مثل گلبول‌های قرمز خون و کنسانتره‌های پلاکتی است. چندین عامل دیگر بر احتمال آن که یک اهداکننده واقعاً توسط سیفلیس آلوده شده و بنابراین احتمال وجود تروپونما در خون تأثیر می‌گذارد. اول آن که فراوانی عفونت سیفلیس در طول زمان در جمعیت دستخوش تغییر شده است. در سال ۱۹۴۷ قبل از کشف و استفاده از پنی سیلین، میزان بروز سیفلیس اولیه و ثانویه ۶۶/۴ مورد به ازای هر یکصد هزار نفر جمعیت بود در حالی که در آخرین همه‌گیری سیفلیس در سال ۱۹۹۰ میزان بروز آن ۲۰/۳ در هر یکصد هزار نفر بوده است. امروزه میزان بروز سیفلیس بعنوان یک

بیماری گسترده کاهش بیشتری نیز پیدا کرده است (۲/۶ در هر یکصد هزار نفر در سال ۱۹۹۸). این میزان بروز پایین در جمعیت احتمال آن که اهداکننده‌ای مبتلا به سیفلیس باشد را باز هم کاهش می‌دهد. عامل دوم آن است که خصوصیت‌های بالینی مراحل مختلف سیفلیس ممکن است سبب شود فرد مبتلا به سیفلیس در زمانی مراجعه کند که امکان انتقال عفونت در حداقل خود باشد. سیفلیس اولیه در مراحل ابتدایی خود با گسترش سریع مشخص می‌شود و می‌تواند باعث عفونت کسب شده از اهداکنندگان خون در دوره‌ی پنجره در افراد سرم منفی شود، گرچه این احتمال وجود دارد ولی طی ۳۰ سال گذشته هیچ مورد عفونت ثابت شده‌ای که بتوان آن را سیفلیس منتقله از طریق انتقال خون دانست در ایالات متحده دیده نشده است. بر عکس مرحله‌ی دوم از نظر بالینی بسیار آشکار بوده و با عفونت حادی که بدلیل تکثیر و گسترش سیستمیک ارگاناسم و اسپیروکتی ایجاد می‌شود، تظاهر می‌کند. عملاً امکان ندارد فردی که در این مرحله‌ی بیماری باشد بعنوان اهداکننده‌ی خون مراجعه نماید. نهایتاً سیفلیس درمان نشده می‌تواند به سمت مرحله‌ی نهفته پیشرفت کند. گرچه شواهدی مبتنی بر غربالگری DNA تروپونما پالیدوم وجود دارد، ولی احتمال سرایت عفونت در این مرحله به خوبی مشخص نیست.

مطالعاتی که از نظر تلقیح باکتری صورت گرفته است، نشان می‌دهد که احتمال سرایت عفونت از طریق خون کاملی که در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده است با تعداد باکتری تلقیح شده متناسب است. غلظت تلقیح شده‌ی  $10^{e4} \times 5$  تروپونما در میلی‌لیتر  $10^{e4} \times 1/25$  تروپونما در میلی‌لیتر و  $10^{e7} \times 2/5$  تروپونما در میلی‌لیتر قادر به القای سیفلیس در خرگوش به ترتیب پس از ۳۶، ۷۲ و ۱۰۸ ساعت بودند. چون نیاز به تزریق خون باعث می‌شود خونی استفاده شود که مدت زمان کوتاهی نگهداری شده است، نمی‌توان گفت نگهداری خون در دمای ۴ °C می‌تواند باعث انتقال بیماری شود.

آنچه نمی‌دانیم

چندین فرضیه برای توضیح این که چرا انتقال سیفلیس از طریق انتقال خون گزارش نشده است وجود دارد:

- ۱- پایین بودن میزان بروز بیماری
- ۲- داوطلب بودن اهداکنندگان
- ۳- حذف افراد دارای رفتارهای پرخطر که از طریق پرسش‌نامه صورت می‌گیرد
- ۴- انجام آزمون سرولوژیک بر روی اهداکنندگان
- ۵- اثر نگهداری خون در یخچال بر روی میزان بقای اسپیروکت
- ۶- استفاده از آنتی بیوتیک در بیماران بستری



۷- شاید بیماری منتقل می‌شود ولی موارد آن گزارش نمی‌شود.

تهیه و ذخیره فرآورده‌های خونی ممکن است اثری بر روی انتقال عفونت داشته باشد، در هر صورت چندین عامل کلیدی که احتمالاً بر این توانایی باکتری اثر می‌گذارند ناشناخته است. اولاً غلظت تروپونما در خون افراد آلوده به بیماری در مراحل مختلف عفونت متفاوت است اطلاعات به دست آمده از ۵ نمونه خونی افرادی که طی یک همه‌گیری سیفلیس در Maricopa County بدست آمده نشان می‌دهد که بسته به مرحله‌ی عفونت غلظت تروپونما از ۵۰ تا یکصد هزار ارگانیزم در میلی‌لیتر متفاوت است. دوماً مطالعات جدید بر روی نگهداری خون در  $4^{\circ}\text{C}$  هیچ مقایسه‌ای بین دمای  $4^{\circ}\text{C}$  و سایر شرایط نگهداری انجام نمی‌دهند، بنابراین در عمل اطلاعات قابل اعتمادی درباره‌ی اثر واقعی دمای  $4^{\circ}\text{C}$  بر روی میزان بقای تروپونما وجود ندارد. از طرف دیگر کنسانتره‌های پلاکت در کیسه‌هایی نگهداری می‌شود که طوری طراحی شده‌اند که محتوای اکسیژن داخل آنها بیشتر از حدی است که اسپیروکت بتواند تحمل کند (حدود ۱۵٪)، گر چه اثر واقعی فشار اکسیژن بر روی میزان بقا نامشخص است.

شواهدی که نشان می‌دهد اسپیروکت تروپونما پالیدوم به غشای فاگوسیت‌ها می‌چسبد می‌تواند دلیلی برای استفاده از فیلترهای کاهنده‌ی لکوسیت‌ها (Leuko reduction filter) باشد. سیاست طب انتقال خون به تدریج بر استفاده از صافی‌های کاهنده‌ی لکوسیت‌ها در تهیه‌ی تمام فرآورده‌های خونی (مثلاً گلوبول‌های قرمز و پلاکت‌ها) تأکید بیشتری می‌کند. این سیاست (استفاده از صافی برای تمامی فرآورده‌ها) می‌تواند باعث کاهش سیفلیس ناشی از انتقال خون شود.

بر اساس توصیفی که از سیفلیس ناشی از انتقال خون وجود دارد، (که به صورت سیفلیس ثانویه‌ی حاد، پیشرونده و علامتدار توصیف شده است) عملاً امکان ندارد سیفلیس ناشی از انتقال خون بدون تشخیص بماند. بعلاوه درمان این نوع سیفلیس نیازمند رژیم آنتی بیوتیکی بسیار ویژه‌ای است. به خاطر علائم حادی که معمولاً همراه فاز اسپیروکتمی بیماری وجود دارد، احتمال آن که فردی که در این مرحله است بعنوان اهداکننده مراجعه کند، وجود ندارد. در هر حال هیچ یک از این فرضیات کاملاً اثبات نشده است.

### محدودیت‌های آزمون

یکی از محدودیت‌های مهم بسیاری از مقالات منتشر شده فقدان یک استاندارد طلایی برای تشخیص سیفلیس در اهداکنندگان است، استاندارد طلایی تشخیص سیفلیس، RIT به طور معمولی و روتین برای ارزیابی و تشخیص سیفلیس به کار نمی‌رود. به منظور تعیین حساسیت شیوه‌های آزمایشگاهی، از تشخیص

بالینی به عنوان استاندارد طلایی استفاده شده است. با ابداع آزمون‌های جدید حساسیت و ویژگی آزمون‌ها با آزمون‌های استاندارد قبلی مقایسه و به جای آن که با گروه‌هایی که تشخیص بالینی دقیقی دارند مقایسه شوند، بر اساس آزمون‌های قبلی محاسبه می‌شود. این شیوه‌ی خاص محاسبه در جایی که آزمون‌های افراد (واکنشی بودن یا عیار پادتن‌ها) به صورت مستقل ارزیابی می‌شود، ممکن است مفید باشد ولی در جایی که آزمون‌های مثبت و منفی در جمعیت‌های فاقد یک استاندارد طلایی برای طبقه بندی بیماری به کار برود می‌تواند گمراه کننده باشد. ویژگی و حساسیت نسبی که کارخانه‌ی سازنده برای محصول خود اعلام می‌کند، در جمعیت‌هایی که احتمال دارد آلوده به بیماری باشند می‌تواند PPV (ارزش پیش گویی کننده) بالایی داشته باشد ولی وقتی در افرادی به کار برود که خطر پایینی دارند (مثلاً در اهداکنندگان خون) ارزش آن مشخص نبوده و ممکن است باعث طبقه بندی اشتباه بیماری شود.

باید در نظر داشت که اگرچه آزمون‌های واکنشی STS باید توسط یک روش دیگر تأیید شود، استفاده از یک الگوریتم چند آزمونی با آزمون‌هایی که از نظر اصولی با یکدیگر تفاوت ندارد (مثلاً در پاسخ مثبت کاذب با یکدیگر مشترکند و یا هر دو پادتن‌های بیماری‌های قدیمی را نشان می‌دهند) به معنای آن است که انجام آزمون‌های بیشتر در عمل از نظر تشخیصی اطلاعات بیشتری فراهم نمی‌آورد. این نتیجه‌گیری که ویژگی یک آزمون تأییدی افزایش یافته است، در صورتی که این نتیجه‌گیری با استفاده از نتایج آزمون افراد غربالگری شده‌ی دارای پاسخ آزمون واکنشی محاسبه شده باشد، به شدت گمراه کننده و غلط است. در این مورد افزایش ویژگی به آن دلیل است که پس از یک آزمون مثبت به خودی خود در جمعیت مورد مطالعه انتظار موارد بیشتری از بیماری وجود دارد. مثالی در این مورد آزمون FTA-ABS است که مطالعات انجام شده توسط سرم افراد انتخاب نشده، افزایش ویژگی آزمون که در مقالات قبلی گزارش شده بود را تأیید نمی‌کند. در افرادی که شواهدی مبنی بر سیفلیس ندارند، حتی آزمون‌های متعدد مثبت جایگزینی برای قضاوت بالینی نیست.

### اطلاعات برای اهداکنندگان

امروزه مثبت شدن پاسخ آزمون تأییدی در اهداکننده‌ای که به ظاهر سالم است، مسئله‌ی رایجی است. گرچه مقالات بسیاری وجود دارد که با استفاده از تکنیک‌های فعلی نتایج مثبت کاذب در شرایط خاصی می‌تواند وجود داشته باشد. اما ممکن است در تفسیر STS های مثبت در اهداکنندگان خون این مسئله به این شکل صدق نکند.

برای اهداکنندگان PK Tm TP مثبت که آزمون تأییدی آنها منفی شود، چون در این جمعیت مشخص نیست کدام عوامل سبب پاسخ مثبت کاذب می‌شود دادن اطلاعاتی که بطور معمول بعنوان مشاوره در موارد مثبت کاذب سیفلیس صورت می‌گیرد، به نظر نارسا و ناکافی می‌رسد.

در اهداکنندگانی که پاسخ FTA-ABS آنها توسط آزمون تکمیلی تأیید شده باشد، تماس اخیر با سیفلیس غیر محتمل به نظر می‌رسد، در این موارد تماس با سیفلیس ۵۰٪ موارد مثبت FTA-ABS تأیید شده را توجیه می‌کند. بنا به دلایلی که در حال حاضر ناشناخته است. در این جمعیت پاسخ مثبت کاذب می‌تواند بدون همراهی با شرایطی که به طور معمول سبب پاسخ مثبت کاذب می‌شود رخ دهد. تا جایی که می‌دانیم اکثریت (۹۰٪) اهداکنندگان خون که دارای پاسخ مثبت تأیید شده‌ی سیفلیس هستند در اهدای خون بعدی همچنان پاسخ مثبتی نشان خواهند داد.

#### آنچه نیاز داریم:

- ۱- پی‌گیری دریافت کنندگان خون برای جستجوی شواهدی از سیفلیس ناشی از انتقال خون به این پرسش که آیا اصولاً انتقال سیفلیس از این طریق امروزه صورت می‌گیرد یا خیر پاسخ خواهد داد. از سوی دیگر دامنه‌ی وسیع و هزینه‌ی بالای این مطالعه مانع بزرگی برای انجام چنین پژوهشی خواهد بود.
- ۲- پی‌گیری اهداکنندگان خون دارای پاسخ تأیید شده برای جستجوی شواهدی از عفونت به این پرسش که آیا اهداکننده‌ی مبتلا به عفونت وجود دارد یا خیر پاسخ می‌دهد. در این مورد نیز دامنه‌ی وسیع پژوهش و هزینه‌ی بالای این مطالعه در عمل مانع انجام پژوهش خواهد شد. شاید همکاری با سازمان‌های بهداشتی در پی‌گیری افرادی که پاسخ آزمون تأییدی آنها مثبت بوده است، کمک کننده باشد.
- ۳- مطالعات ویژه برای جداسازی اسپیروکت‌ها از فرآورده‌های خونی که در یخچال نگهداری می‌شود و اثر شرایط نگهداری و یخچال برای روشن ساختن اثر آن (روی گلبول قرمز)، فشار اکسیژن (روی پلاکت‌ها) یا جداسازی گلبول سفید بر روی قابلیت زیست اسپیروکت‌ها و قابلیت تزریق خون باید انجام شود همچنین اندازه‌گیری غلظت تروپونما در خون افرادی که به طور طبیعی آلوده شده‌اند نیز مورد نیاز است.
- ۴- کارخانه‌های سازنده باید حساسیت و ویژگی آزمون را با اطلاعات بدست آمده از نمونه‌های افراد مبتلا به بیماری (یعنی وجود بالینی بیماری بعنوان استاندارد طلایی در نظر گرفته شود) بدست آورند.

۵- چون دقت پیش‌گویی کننده‌ی آزمون به خصوصیات بالینی جمعیت مورد مطالعه وابسته است، توصیف ارزش پیش‌گویی کننده در جمعیت‌های کم‌خطر بنابر میزان شیوع بیماری در آن جمعیت باید توسط کارخانه‌ی سازنده در بسته‌ی راهنمای کیت آزمایشگاهی شرح داده شود. بویژه در شرایطی که آزمون تشخیصی برای غربالگری یک جمعیت کم‌خطر به کار می‌رود (کاری که در سازمان انتقال خون انجام می‌شود) این مسئله اهمیتی خاص می‌یابد.

۶- با تشریح کامل ژنوم تروپونماپالیدوم، آنتی ژن‌ها و پادتن‌های تولید شده بر علیه آن، مشابه بسیاری آزمون‌های دیگر (مثل PCR و وسترن بلات)، سازندگان بایستی سعی کنند که مشکلات موجود در زمینه‌ی ویژگی آزمون‌ها را حل کنند. از طرف دیگر اگر اسپروکتی در اهداکنندگان مورد نظر باشد، ابداع یک آزمون ارزان قیمت حساس، اختصاصی و خودکار که بتواند اسپروکت‌ها را تشخیص بدهد ضروری است.

۷- در مورد آزمون سیفلیس و مفهوم STS مثبت تأیید شده یا نشده داده‌های موجود باید مجدداً مرور شود طوری که مطمئن شویم ارائه‌ی اطلاعات قبل از اهدای خون و یا مشاوره‌ی پس از اهدا در اهداکنندگان STS مثبت دقیق و تا حد امکان کامل انجام می‌گردد.

منبع و مأخذ:

مجله TRANSFUSION سال ۲۰۰۱ ماه اکتبر جلد ۱۵ شماره ۴ از صفحه ۲۹۲-۲۸۲