

Sifiliz Tanısında Kullanılan RPR, TPHA Test Sonuçlarının ve Tanı Algoritmalarının Değerlendirilmesi

Cemile SÖNMEZ

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara

ÖZ

Amaç: Ülkemizde, sifiliz bildirim zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, bildirim sistemindeki sorunlar nedeniyle hastalığın gerçek sıklığını tahmin etmek güçtür. Bu çalışmada, RPR veya hızlı test sonuçları pozitif olarak saptanan ve merkezimize doğrulama amacıyla gönderilen serum örnekleri RPR ve TPHA testleri kullanılarak yeniden çalışılmıştır. Sifiliz tanısında kullanılan konvansiyonel ve ters algoritmaların, elde edilen veriler doğrultusunda değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014 - Kasım 2017 tarihleri arasında RPR veya hızlı test sonuçları pozitif olan ve doğrulama amacıyla merkezimize gönderilen 362 hastaya ait serum örneklerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Konvansiyonel ve ters algoritmalar retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 23.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Sifiliz şüpheli 362 hastanın 147 (%40.6)'sinde RPR testi negatif, TPHA testi pozitif; 6 (%1.7)'sında RPR testi pozitif TPHA testi negatif olarak saptanmıştır. Yüz yetmiş üç (%47.8) hastanın hem RPR hem de TPHA testi pozitif bulunmuştur. Hem RPR hem de TPHA pozitifliği olanların yıllara göre dağılımı incelendiğinde en fazla pozitiflik (%59.45) 2017 yılında gözlenmiştir. Konvansiyonel algoritmada 173 hasta pozitif, 6 hasta yalancı pozitif olarak belirlenmiştir. Ters algoritmada ise 311 hasta pozitif 9 hasta yalancı pozitif olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde, sifiliz pozitif olgu sayılarında en fazla 2017 yılında artış olduğu belirlenmiştir. Şüpheli olguların tanısında, ters algoritmanın sifiliz tanı kapasitesinin artırılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Treponema pallidum*, sifiliz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, algoritmalar

ABSTRACT

Evaluation of RPR, TPHA Test Results and Diagnostic Algorithms Used in Syphilis Diagnosis

Objective: Despite the fact that syphilis reporting is mandatory in our country, it is difficult to predict the actual frequency of the disease due to the problems in the notification system. RPR or rapid test positive sera sent to our center for confirmation, were tested by RPR and TPHA tests again. In this study it is aimed to evaluate the conventional and reverse algorithms used in syphilis diagnosis in terms of obtained data.

Material and Methods: The results of serum samples from 362 patients who had positive RPR or rapid test results and were sent to our center for confirmation between January 2014-November 2017 were re-evaluated. Conventional and reverse algorithms were analyzed retrospectively. SPSS version 23.0 package program was used for statistical analysis.

Results: Out of 362 suspected syphilis patients 147 (40.6%) RPR negative and TPHA positive; 6 (1.7%) RPR positive and TPHA negative. 173 (47.8%) RPR and TPHA positive patients were detected. When the distribution of both RPR and TPHA positivities was determined according to the years, the highest positivity was observed in the year 2017. In the conventional algorithm, 173 patients were positive and six were false positive. In the reverse algorithm, 311 patients were positive and nine were false positive.

Conclusion: As a result, it was determined that the number of syphilis positive cases mostly increased in the year 2017. In the case of suspicious patients, it is concluded that the reverse algorithm will contribute to the increase in the diagnostic capacity of syphilis.

Keywords: *Treponema pallidum*, syphilis, sexually transmitted diseases, algorithms

GİRİŞ

Sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu bir hastalıktır⁽¹⁾. Başlıca cinsel yol olmak üzere

transplasental olarak ve kan nakli ile bulaşabilmektedir^(2,3). Ülkemizde, bildirim zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, bildirim sistemindeki sorunlar nedeniyle hastalığın gerçek sıklığını tah-

Alındığı tarih: 10.12.2017

Kabul tarihi: 04.02.2018

Yazışma adresi: Cemile Sönmez, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara

e-posta: cemilesonmez2004@yahoo.com

min etmek güçtür. Gelişmiş ülkelerde özellikle HIV pozitif bireylerde insidansın artış gösterdiği belirtilmektedir^(1,4). Kültürde üretilmemesi nedeniyle tanıda başlıca serolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Nontreponemal testler; VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve RPR (Rapid Plasma Reagin), kardiolipin, lesitin ve kolesterol antijenlerine karşı oluşmuş özgül olmayan antikorları saptayan flokülasyon temelli testlerdir⁽⁵⁾. *T. pallidum* antijenlerine karşı oluşmuş özgül antikorları saptayan TPHA (*T. pallidum* Hemagglutination Assay), TPPA (*T. pallidum* Particle Agglutination Assay), FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) ve ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testleri ise treponemal testler olarak kullanılmaktadır^(6,7). Günümüzde sifiliz tanısında farklı algoritmalar kullanılmaktadır. Bunlardan konvansiyonel algortmada nontreponemal testler tarama amaçlı kullanılır ve pozitif sonuçların treponemal testlerle doğrulanması gerekir⁽⁸⁾. Ters algoritma olarak tanımlanan diğer bir algoritma, “European Center for Disease Prevention and Control” (ECDC) algoritmasında ise tarama amacıyla treponemal testler kullanılır ve pozitif sonuçlar farklı bir treponemal test ile doğrulanır⁽⁶⁾. Treponemal testler özgüllüğü yüksek olan ve konvansiyonel algortmada doğrulama amaçlı, ters algortmada ise hem tarama hem de doğrulama amaçlı kullanılan testlerdir. Nontreponemal testler tedavi takibinde kullanılabilirlikle birlikte, treponemal testler hayat boyu pozitif olarak kalabilecekleri için tedavi takibinde kullanılmazlar^(6,9). Treponemal testlerde, nontreponemal testlere kıyasla yalancı pozitiflik oranı daha düşüktür. Pozitif nontreponemal test sonuçlarının, treponemal testlerle doğrulanması gerekmektedir. Treponemal testlerden saptanan yalancı pozitiflikler; teknik sorunlar, damar içi ilaç kullanımı, gebelik, patojen olmayan *Treponema*’lar, çapraz reaksiyonlara neden olabilen *Borrelia* cinsleri ve farklı otoimmün hastalıklardan kaynaklanabilmektedir. Treponemal testlerde yalancı negatif sonuçlara

sık rastlanmamaktadır⁽¹⁰⁾. Merkezimize tüm illerden doğrulama amacıyla serum örnekleri gönderilmektedir. Hastalara ait istem formları incelendiğinde, laboratuvarlarda sifiliz taraması amacıyla genellikle RPR testinin kullanıldığı görülmektedir. Günümüzde sifiliz tanısı için kullanılacak algoritmalar tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Özbek ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, önerildiği gibi her merkezin algoritmalar içerisinde kendine uygun olan algoritmayı kullanması sifiliz laboratuvar tanısının iyileştirilmesi için uygun olacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, RPR veya hızlı test sonuçları pozitif olarak saptanan ve merkezimize doğrulama amacıyla gönderilen serum örnekleri RPR ve TPHA testleri kullanılarak yeniden çalışılmıştır. Sifiliz tanısında kullanılan konvansiyonel ve ters algoritmalar kullanılarak sonuçlar değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2014 - Kasım 2017 tarihleri arasında RPR veya hızlı test sonuçları pozitif olarak saptanan ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Referans Laboratuvarı’na doğrulama amacıyla gönderilen 362 hastaya ait serum örneklerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Tüm hasta örneklerinde nontreponemal test olarak RPR (Plasmatec, İngiltere), treponemal test olarak TPHA (Plasmatec, İngiltere) testleri çalışıldı. TPHA testi pozitif olarak değerlendirilen örnekler FTA-abs (Euroimmun, Almanya) testi ile doğrulandı. RPR testi pozitif saptanan örnekler titre edildi. TPHA testinde 1/80 ve üzerindeki titreler pozitif olarak değerlendirilirken, FTA-abs test sonuçları kalitatif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, konvansiyonel ve ters algoritmalar, laboratuvar verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile değerlendirildi. Konvansiyonel

algoritmada temel olarak RPR testi tarama amaçlı kullanılmakta ve pozitif sonuçlar TPHA testi ile doğrulanmaktadır. Çalışmamızda, RPR ve TPHA testleri pozitif olarak belirlenen olgular akut veya geçirilmiş sifiliz enfeksiyonu şeklinde değerlendirildi. Ters algoritmada⁽⁷⁾ ilk aşamada treponemal TPHA testi ile tarama yapılmakta ve pozitif olarak belirlenen örnekler, farklı bir treponemal test, FTA-abs testi ile doğrulanmaktadır. Hem TPHA hem de FTA-abs sonucu pozitif olarak saptanan örnekler geçirilmiş sifiliz enfeksiyonu yönünde değerlendirildi. Nontreponemal testin pozitif, treponemal testin negatif olarak saptandığı hastalar yalancı pozitif, nontreponemal testin negatif ve treponemal testin pozitif olarak saptandığı hastalar ise geçirilmiş sifiliz enfeksiyonu veya geç/latent sifiliz olarak değerlendirildi⁽⁷⁾. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 23.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizler; ortalama, sayı ve yüzde dağılımları hesaplandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

RPR ve hızlı test sonuçları pozitif olarak saptanan ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Referans Laboratuvarı'na sifiliz şüphesi ile başvuran 362 olgunun 255'i (%70.4) kadın, 107'si (%29.6) erkektir. Çalışmada yer alan hastalar 0-82 yaş arasında olup, yaş ortalamaları 45 olarak bulunmuştur. RPR testi negatif, TPHA testi pozitif 147 (%40.6) hastaya ait istem formları incelen-

diğinde hastaların önceden sifiliz enfeksiyonu geçirdikleri ve tedavi aldıkları belirlenmiştir. Başvuru yapan hastaların 173'ünde (%47.8) RPR ve TPHA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalarda RPR titresinin 1/16 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. RPR ve TPHA testleri pozitif bulunan 173 hasta yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, en fazla pozitifliğin 20-30 (%25) yaş aralığında olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre söz konusu yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). RPR ve TPHA pozitifliğinin 2014-2017 yıllarına göre dağılımı değerlendirildiğinde, hem RPR hem de TPHA test pozitifliğinin en fazla 2017 yılında (%59.45) olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

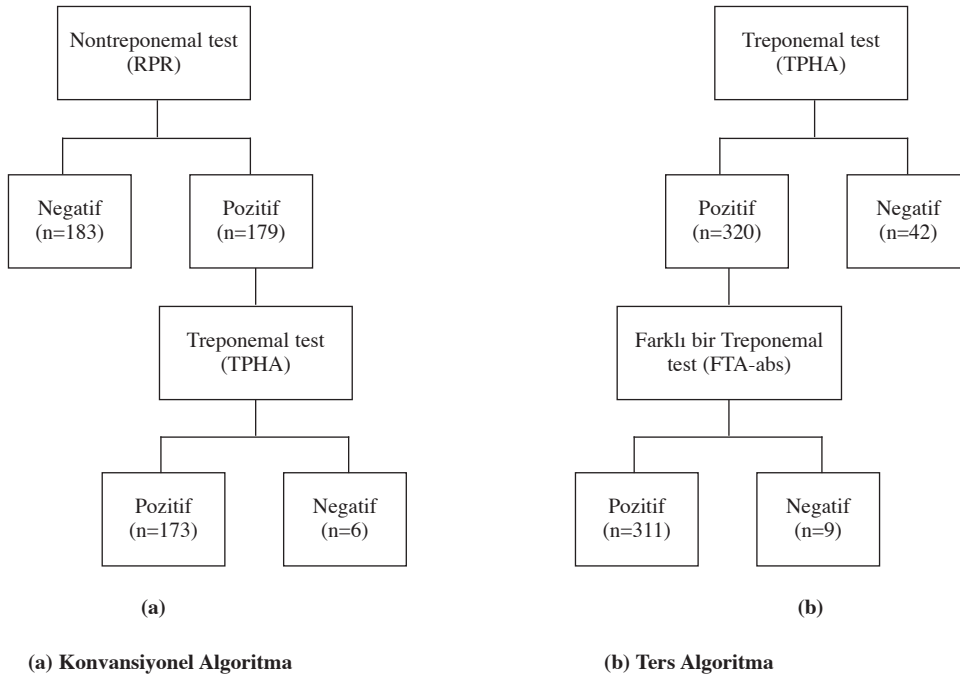
Toplam 362 serum örneğine ait sonuçlar konvansiyonel [Şekil 1(a)] ve ters [Şekil 1(b)] algoritmalar ile değerlendirildiği zaman, konvansiyonel algoritmada 173 hasta pozitif olarak değerlendirilirken, 6 (%3.35) hastanın yalancı pozitif olarak saptandığı görülmektedir. Ters algoritmada ise 311 hasta pozitif olarak değerlendirilirken, 9 (%2.81) hasta yalancı pozitif olarak saptanmıştır. Ters algoritma ile belirlenen 9 hastaya ait istem formları incelendiğinde hepsinin gebe oldukları belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve birçok ülkede sifiliz enfeksiyon sıklığında artış rapor edilmektedir⁽¹²⁾. Ülkemizde

Tablo 1. Sifiliz şüphesi ile başvuran hastaların RPR ve TPHA sonuçlarının 2014-2017 yıllarına göre dağılımı.

Yıl Sayı (n)	RPR (+) TPHA (-)		RPR (+) TPHA (+)		RPR (-) TPHA (-)		RPR (-) TPHA (+)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2017 (n=74)	0	0	44	59.45	4	5.40	26	35.15
2016 (n=70)	3	4.2	40	57.14	6	8.57	21	30
2015 (n=136)	3	2.20	58	42.64	8	5.88	67	49.26
2014 (n=82)	0	0	31	37.80	18	21.95	33	40.2
Toplam (N=362)	6	1.7	173	47.8	36	9.9	147	40.6



Şekil 1. Sifiliz serolojik tanısında kullanılan farklı algoritmalar ve test sonuçlarının algoritmalar içindeki dağılımı.

bildirim sistemindeki sorunlar nedeniyle sifiliz sıklığı hakkında kısıtlı veri bulunmaktadır. Adışen ve ark.'nın⁽¹³⁾ çalışmasında, sifiliz olgu sayılarının 1994 ile 2006 yılında %0.027 olgudan %0.004 olguya düştüğü rapor edilmektedir. Çalışmamızda 2014-2017 yıllarına ait RPR ve TPHA testlerinin 4 yıllık retrospektif incelenmesinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, sifiliz pozitif olgu sayılarında en fazla 2017 yılında artış olduğu dikkati çekmektedir. Ülkemizde seks işçilerinde yapılmış bir tez çalışmasında RPR ve TPHA test pozitifliğinin %7 oranında olduğu saptanmıştır⁽²⁾. Çalışmamızda, 362 sifiliz şüpheli olgunun 173'ünde (%47.8) RPR ve TPHA testi pozitif olarak saptanmıştır. Oranlar arasındaki farkın her iki çalışmadaki örnek seçiminden kaynaklandığı düşünülmüştür. Tez çalışmasında, özellikli bir grupta sifiliz taraması yapılırken, çalışmamızda tarama basamağında pozitiflik saptanmış ve doğrulama için merkezimize gönderilmiş hasta örnekleri çalışılmıştır. RPR testi titre edilerek çalışıldığında bu hastaların 1/16 ve üzerinde titreye sahip oldukları belirlenmiştir. Konvansiyonel yöntem

ile RPR ve TPHA testi pozitif olan 173 (%47.8) hastaya akut sifiliz tanısı ile uyumlu sonuç verilmiştir. Sifiliz şüpheli 362 olgunun 147 (%40.6)'sinde ise RPR testi negatif, TPHA testi pozitif olarak kabul edilmiştir. Bu hastalara ait istem formları incelendiğinde, önceden sifiliz enfeksiyonu geçirdikleri ve tedavi aldıkları belirlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda konvansiyonel algoritma ile RPR pozitif olup, TPHA negatif olarak değerlendirilen 6 (%1.7) hastaya ait sonuçlar yalancı pozitif reaksiyon olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçların daha fazla otoimmün hastalarda, gebelerde, ilaç bağımlılarında görülebileceği rapor edilmektedir⁽¹⁴⁾. Konvansiyonel algoritma ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır⁽¹⁵⁾. Prevalansın yüksek olduğu toplumlarda daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Ayrıca bu algoritma ile enfeksiyonun aktivitesi de belirlenebilmektedir⁽¹⁶⁾. Konvansiyonel algoritmada duyarlılık ve özgüllük düşük olup, yalancı pozitiflikler yüksek olarak belirlendiği için sonuçların doğrulanması gerekir⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda sifiliz serolojik tanısı için en fazla yeğlenen yaklaşımlardan olan ters algoritmada konvansiyonel algoritmadan farklı olarak tarama testi olarak treponemal testler kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾. Pozitif olarak saptanan sonuçlar ikinci ve farklı bir treponemal test ile doğrulanmaktadır. Ters algoritma ile ilgili verilerimiz incelendiğinde, 311 olgunun hem TPHA hem de FTA-abs testlerinin pozitif olduğu saptanmıştır. Konvansiyonel algoritmaya göre daha fazla pozitifliğin saptanmış olması yalancı pozitifliklere bağlı olabileceği gibi, Binnicker ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ da rapor ettiği gibi geçirilmiş veya son zamanlarda tedavi almış hastalarda ve ayrıca hastalığın geç/latent dönemlerinde de görülebileceği düşünülmüştür. Bulgularımızla benzer olarak farklı çalışmalarda da belirtildiği gibi, tarama amacıyla nontreponemal testlerin yerine treponemal testlerin kullanılmasının pozitifliklerde artışa neden olduğu görülmüştür⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Çalışmamızda, konvansiyonel algoritma ile %3.35, ters algoritma ile %2.81 yalancı pozitiflik belirlenmiştir. Bu oranlar her iki algoritmada da yalancı pozitifliklerin olabildiğini göstermektedir. Ters algoritmadan elde edilen yalancı pozitifliklerin saptandığı hastalara ait istem formları incelendiğinde, 9 olgunun hepsinin gebe oldukları belirlenmiştir. Gebe hastalarda yalancı pozitifliklerin görülebileceği literatür bilgileri ile de desteklenmektedir⁽¹⁴⁾. Ters algoritma günümüzde birçok Avrupa ülkesinde kullanılmaktadır⁽¹⁵⁾. Örnek sayısı fazla olan laboratuvarlarda maliyet etkin bir yaklaşım olup, sifiliz prevalansı düşük olan toplumlarda daha güvenilir sonuçlar vermektedir⁽²¹⁾.

Çalışmamızda, ters algoritmanın konvansiyonel algoritmaya göre daha az yalancı pozitifliklere neden olması ve ayrıca literatürden elde edilen verilere göre erken ve geç dönem olguları daha iyi belirleyebileceği de göz önünde bulundurulduğu zaman laboratuvarlarda sifiliz tanısı için tercih nedeni olabileceği düşünülmüştür^(6,7). Bu yaklaşımda hastalığın aktivitesini belirleyebil-

mek için nontreponemal testlere gereksinim duyulmaktadır⁽²²⁾. Tedavi alan ve hastalığı geçiren kişilerde treponemal antikorlar ömür boyu pozitif olarak kalacağı için geçirilmiş enfeksiyonlar ters algoritmada pozitiflik olarak saptanacaktır. Bu nedenle testlerin değerlendirilmesinde, hastanın tıbbi öyküsü ve risk değerlendirmesi, daha önce tedavi alıp almadığına ilişkin tıbbi öykü önemlidir. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlamalardan biri hastalara ait yeterli klinik bilginin bulunmamasıdır.

Sonuç olarak, çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde sifiliz pozitif olgu sayılarında en fazla 2017 yılında artış olduğu belirlenmiştir. Şüpheli olguların tanısında, ters algoritmanın sifiliz tanı kapasitesinin artırılmasına katkı sağlayacağı düşüncesine varılmıştır. Ayrıca benzer algoritma çalışmalarının, hastalara ait detaylı klinik bilgi ile birlikte değerlendirilerek tanıda kullanılacak algoritmalara karar verilmesi için uygun bir yaklaşım olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Tramont EC. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2010:3035-55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00238-1>
2. Elmi Ş. HIV/AIDS, HBV, HCV, Sifiliz ve Genital herpes'in toplumda ve riskli davranış modeli gösteren seks işçilerinde karşılaştırılması [Uzmanlık tezi] İstanbul: TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2007.
3. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. Clin Microbiol Rev. 1999;12(2):187-209.
4. Mark H, Jordan ET, Cruz J, Warren N. What's new in sexually transmitted infection management: changes in the 2010 guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention. J Midwifery Womens Health. 2012;57(3):276-84. <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2012.00179.x>
5. Ağaçfidan A. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda laboratuvarda tanı olanakları. ANKEM Derg. 2012;26(Ek 2):E189-97.
6. Tong ML, Lin LR, Liu LL, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. Clin Infect Dis. 2014;58(8):1116-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu087>

7. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol.* 2012;50(1):148-50.
<https://doi.org/10.1128/JCM.05636-11>
8. Simčič S, Potočnik M. Serological diagnosis of syphilis: a comparison of different diagnostic methods. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2015;24(2):17-20.
<https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.6>
9. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):700-8.
<https://doi.org/10.1086/655832>
10. Greer L, Wendel GD Jr. Rapid diagnostic methods in sexually transmitted infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(4):601-17.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.05.010>
11. Özbek ÖA, Doğan Y. Taramada treponemal test kullanan bir sifiliz tanı algoritmasının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(1):93-103.
12. Sethi S, Mewara A, Hallur V, Prasad A, Sharma K, Raj A. Rising trends of syphilis in a tertiary care center in North India. *Indian J Sex Transm Dis.* 2015;36(2):140-3.
<https://doi.org/10.4103/0253-7184.167137>
13. Adışen E, Öztaş M, Gürer MA. 1994-2006 yılları arasında izlediğimiz sifilizli hastaların demografik bulguları. *Türkderm.* 2008;42(1):9-12.
14. Ziver T, Yüksel P, Güngördü Z, ve ark. Sifiliz enfeksiyonlarının tanısında kullanılan Rapid Plasma Reagin (RPR) ve *Treponema pallidum* Hemaglutinasyon Assay (TPHA) test sonuçlarının 2005-2010 yılları arasındaki değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2011;68(1):1-7.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2011.88700>
15. Lee K, Park H, Roh EY, et al. Characterization of sera with discordant results from reverse sequence screening for syphilis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:269347.
<https://doi.org/10.1155/2013/269347>
16. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. *Treponema*-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1313-7.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02555-10>
17. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening - Five Laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(5):133-7.
18. Mishra S, Boily MC, Ng V, et al. The laboratory impact of changing syphilis screening from the Rapid-Plasma Reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the Greater Toronto area. *Sex Transm Dis.* 2011;38(3):190-6.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181f07e91>
19. Nah EH, Cho S, Kim S, Cho HI, Chai JY. Comparison of traditional and reverse syphilis screening algorithms in medical health checkups. *Ann Lab Med.* 2017; 37(6):511-5.
<https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.6.511>
20. Huh JH, Chung JW, Park SY, Chae SL. Comparison of automated treponemal and nontreponemal test algorithms as first-line syphilis screening assays. *Ann Lab Med.* 2016;36(1):23-7.
<https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.1.23>
21. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1581-93.
<https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
22. Loeffelholz MJ, Binnicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 2012;50(1):2-6.
<https://doi.org/10.1128/JCM.0>