

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE
PROGRAMI DOKTORATURË**

**STUDIMI I TË DHËNAVE SEROLOGJIKE
NË TË SËMURËT E DYSHUAR PËR SIFILIZ**

**Punoi:
Dhurata Torba**

**Udhëheqës Shkencor:
Prof. Dr. Betim Byku**

Tiranë, 2013

DIZERTACION

Paraqitur nga:

Znj. Dhurata Torba

Për marrjen e gradës shkencore:

DOKTOR

Specialiteti:

MIKROBIOLOGJI

**Tema: STUDIMI I TË DHËNAVE SEROLOGJIKE
NË TË SËMURËT E DYSHUAR PËR SIFILIZ**

Mbrohet me datë: 18.12. 2013, para Jurisë

- | | |
|----------------------------------|------------------|
| 1. Prof. Dr. Pëllumb Pipero | Kryetar |
| 2. Prof. Dr. Petrit Bara | Anëtar |
| 3. Prof. Dr. Nestor Tereska | Anëtar |
| 4. Prof. As. Dr. Edmond Pistulli | Anëtar (oponent) |
| 5. Prof. As. Dr. Kiri Zallari | Anëtar (oponent) |

PËRMBAJTA

1. HYRJE	1
2. HISTORIA E SËMUNDJES SIFILITIKE	2
3. MORFOLOGJIA E TREPONEMAVE	6
4. KAPACITETET METABOLIKE.....	7
5. KULTIVIMI I TREPONEMA PALLIDUM	8
6. QËNDRUESHMËRIA.....	9
7. DEFICIENCA NË NJOHJEN E FAKTORËVE VIRULENTË.....	10
8. PËRHAPJA	11
9. NGJITJA	12
10. LËVIZSHMËRIA	13
11. INFLAMACIONI DHE PËRGJIGJA IMUNE.....	14
12. QELIZAT DENTRITE	16
13. RËNIA E IMUNITETIT	18
14. ANTITRUPAT NË IMUNITETIN E SIFILIZIT	19
15. ANTITRUPAT NË TESTIN DIAGNOSTIK	20
16. PATOGJENEZA E INFEKSIONIT SIFILITIK.....	22
16.1 Sifilizi i fituar	22
16.2 Sifilizi primar	23
16.3 Sifilizi sekondar	23
16.4 Sifilizi latent.....	24
16.5 Sifilizi terciar.....	25
16.6 Sifilizi në shtatzani dhe sifilizi kongenital	25
16.7 Neurosifilizi.....	27
17. EPIDEMIOLOGJIA E SIFILIZIT	28

18. SHENJAT KLINIKE DHE PERIUDHA E INKUBACIONIT	29
19. HIV SI BASHKËSHOQËRUES I SIFILIZIT	30
20. DIAGNOZA E SIFILIZIT	32
20. 1 Diagnoza laboratorike e sifilizit	32
20.1.a Ekzaminimi mikroskopik me fushë të errët	32
20.1. b Imunofluoreshenca direkte	32
20. 2 Diagnoza serologjike.....	33
20. 2. a Ekzaminimet serologjike	33
20. 2. b Reaksioni me antigjen jo treponematoz	33
20. 2. c Procedura e reaksioneve jo treponematoz	35
20. 2. d Reaksionet me antigjen treponematoz	36
20. 2. e. Reaksioni TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay).....	37
e. a Procedura	37
e. b Prova kualitive.....	37
e. c Leximi i reaksionit.....	39
20. 2. ë Reaksionet e imunofluoreshencës indirekte të absorbuar (FTA-Abs)	39
20. 2 f. Reaksioni Elisa	39
20. 2 g. Test për neurosifiliz	41
20. 2 gj. Test për sifiliz kongenital.....	41
21. ALGORITMI PËR TESTIMIN E SIFILIZIT PRIMAR	42
22. INTERPRETIMI I TESTEVE SEROLOGJIKE.....	43
23. SHKAQET BIOLOGJIKE TË SIFILIZIT FALLS POZITIV	44
24. MJEKIMI.....	44
25. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT	46
26. RËNDËSIA E STUDIMIT	46

27. MATERIALI DHE METODA	47
28. REZULTATET	49
29. DISKUTIM	67
30. PËRFUNDIME	76
31. REKOMANDIME	77
32. LITERATURA.....	78
33. ABSTRAKT.....	92

1. HYRJE

Sifilizi është sëmundje seksualisht e trasmetueshme që shkaktohet nga spiroketa, bakterja *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum*. Ky infeksion prek vetëm njerëzit dhe kalon nëpër disa faza të cilat kanë karakteristika të ndryshme klinike. Ky është një infeksion i cili transmetohet në 95% të rasteve me rrugë seksuale nëpërmjet membranave mukoze ose gërvishtjeve shumë të vogla të lëkurës, me anë të transfuzionit të gjakut dhe nga nëna e sëmurë me sifiliz të fetusit gjatë shtatzanisë ose lindjes. Lezionet janë infeksioze vetëm në stadin fillestar të sëmundjes ose gjatë kontaktit me shankrin. Sëmundje të tjera të njeriut, të shkaktuara nga *Treponema pallidum*, përfshijnë subspeciet *yaws* (subspecies *pertenue*), *pinta* (subspecies *carateum*) dhe *bejel* (subspecies *endemicum*).

Sifilizi si sëmundje veneriane, seksualisht e trasmetueshme, në dekadat e fundit po përbën një problem të madh social, ekonomik dhe mjeksor. Vërehet një rritje e incidencës së tij në shumë vende të botës, veçanërisht në vendet në tranzicion. Kështu gjatë periudhës 1990-2005 sifilizi në Rusi është rritur 25 herë, në Çeki 10 herë, Rumani 25 herë, Ukrainë 34 herë, Biellorusi 28 herë dhe Estoni 16 herë. Po kështu rritje të rasteve me sifiliz konstatohen në Azi, Afrikë dhe në Amerikën Qendrore e Jugore. Në SHBA, në vitin 2010 incidenca e sifilizit ishte 7.9 raste për 100000 burra dhe 1.1 raste për 100000 gra.

Sifilizi ka infektuar rreth 12 milionë njerëz në mbarë botën në vitin 1999. Nga këta më shumë se 90% të rasteve i kanë takuar vendeve në zhvillim. Pas një rënie dramatike që nga viti 1943, vit i aplikimit të gjerë të penicilinës, numri i rasteve të infektuar është rritur në këtë mijëvjeçar në shumë vende, shpesh në kombinim me infeksionin HIV. Kjo i atribuohet pjesërisht praktikave seksuale të pasigurta, numrit të shumtë të partnerëve, mardhënieve midis homoseksualëve, prostitucionit, dhe përdorimit në rënie të kondomëve. (1, 2, 3)

Edhe në Shqipëri numri i rasteve me sifiliz është rritur rreth 20 herë. Kjo ka ardhur pas vitit 1991 si pasojë e hapjes së vendit me perëndimin, emigracionin e lartë të popullatës dhe liberalizimin e jetës në vend.

Duke u nisur nga fakti që IST-të po përbënin problem të madh social për shumë shtete të botës, Komiteti i Ekspertëve të OBSH-së i mbledhur në GENEVE më 6 janar 1989, rekomandoi unifikimin e projekteve për luftimin e AIDS me programin e luftimit të IST-ve , dhe rekomandoi unifikimin e metodave laboratorike të diagnostikimit dhe mjekimit të këtyre sëmundjeve.

Si një infeksion me evolucion kronik, sifilizi është një sëmundje që shfaqet përmes periudhave subakute, të ndërprera me intervale asimptomatike, gjatë të cilave i vetmi mjet i mundshëm diagnostikues është testimi serologjik i të infektuarve nga *Treponema pallidum*. Sifilizi si një nga patollogjitë kryesore është anëtar i grupit të sëmundjeve të përfshira nën siglën MST që sot po bëhet problem i madh për vendin tonë.

Depistimi dhe zbulimi i hershëm, janë çelësi për shmangien e kostove financiare që lidhen me sëmundjen dhe progresin e saj. Mjekimi i sifilizit në fazë të hershme është shumë më pak i kushtueshëm se trajtimi në fazë të vonshme të tij.

Kostoja bazë e trajtimit të hershëm të sifilizit është vlerësuar të jetë 41,26 \$, krahasuar me 2.061\$, për trajtimin e sifilizit në fazat e vonshme. Kostoja e trajtimit të sifilizit ndryshon në varësi të medikamenteve të përdorura për trajtim dhe të faktorëve të tjerë. Sektorit publik kostoja standarte e terapisë me benzathinë penicilinë i/m, (e para në linjën e trajtimit) i kushton nga 18,64 në 22,22 \$, kurse trajtimi i sifilizit në faza të vonshme mund të kushtojë mbi 2.000 \$.
(4)

Kosto-efektiviteti i trajtimit të sifilizit varet nga faktorë të shumtë, ndërmjet tyre luan rol të rëndësishëm dhe prevalenca e sifilizit. Nga trajtimi në fazë të hershme i 100 të rriturve me sifiliz, llogaritet të kursehen mbi 65.000 \$ në kostot direkte mjekësore, duke parandaluar pasojat e mundshme të sifilizit të patrajtuar, të tilla si neurosyphilis, sifilizi kardiovaskular dhe ai kongenital. (5)

2. HISTORIA E SEMUNDJES SIFILITIKE

Historia e sifilizit është studiuar shumë, por origjina ekzakte e tij është e panjohur. (6) Ekzistojnë dy teori kryesore: njëra propozon që sifilizi është marrë nga Amerika dhe është sjellë në Europë

nga ekuipazhi i Kristofor Kolombit, dhe tjetra propozon që sifilizi ka ekzistuar më parë në Europë por ka qënë i panjohur. (7)

Rasti i parë i regjistruar në Europë me sifiliz daton në vitin 1494-1495 në Napoli (Itali), gjatë invazionit Francez. Për shkak se sifilizi ishte përhapur pas kthimit të trupave Franceze, sëmundja njihej si "French disease", dhe deri në vitin 1950 termi sifiliz nuk njihej. Për herë të parë ky term u përdor nga mjeku dhe poeti Italian Girolamo Fracastoro. Deri në atë kohë, siç shkruan Fracastoro, sifilizi ka qënë quajtur "French disease" në Itali, Poloni, e Gjermani, kurse në Francë "Italian disease". Përveç këtyre, Hollandezët e quanin "Spanish disease", Rusët e quanin "Polish disease", Turqit e quanin "Christian disease" dhe Tahitasit "British disease". (8)

Shumë figura famoze historike si Franz Schubert, Arthur Schopenhauer, Charles VIII i Francës, Hernán Cortés i Spanjës, Adolf Hitler, Benito Mussolini, dhe Edouard Manet mendohet ta kenë pasur këtë sëmundje. (8)

Sifilizi në atë kohë ishte më shumë vdekjeprurës se sa sot. Sëmundjet mentale të shkaktuara në stade të vonshme të sifilizit ishin në atë kohë formë e zakonshme e demencës. Kjo njihej si pareza gjenerale e të çmendurve.

Në vitin 1905, Fritz Schaudinn dhe Erich Hoffmann, zbuluan *Treponema pallidum* në indet e një pacienti me sifiliz. Një vit më vonë, u zbulua testi i parë efektiv për sifiliz, Wassermann test. Megjithëse ai kishte disa herë rezultate falls positive, ishte përparim i madh përse i përket zbulimit dhe preventimit të sifilizit.

Në 1930, Hinton test, i zhvilluar nga William Augustus Hinton, i bazuar në flokulacion, tregoi më pak falls pozitivë se testi Wassermann.

Në vitin 1913, ndërkohë që punohej në Institutin Rockefeller për kërkime mjeksore, Nideyo Noguchi, shkencëtar Japonez, demonstroi prezencën e spiroketës *Treponema Pallidum* në trurin e një pacienti me paralizë progresive, shoqërimin e *Treponema Pallidum* me neurosifiliz. (9)

Pas përdorimit të pasuksesshëm të disa përbërjeve bimore antibakteriale në trajtimin e sifilizit u sygjera mjekimi me mërkur. Ky mjekim daton në vitin 1025, nga mjeku Persian Ibn Sina. (10)

Në vitin 1908, nga Paul Ehrlich, u propozua mjekimi me preparate të arsenikut si Salvarsan dhe më pas në 1910-ën me Neosalvarsan, i cili ishte më pak toksik.

Në vitin 1927, Julius Wagner-Jauregg u nderua me çmimin Nobel, për zbulimin e vlerave terapeutike të inokulimit të mikrobit të malaries në trajtimin e pacientëve me neurosifiliz. (11) Më pas, duke marrë shkas nga ky zbulim, kabinete hypertermale janë përdorur për këtë qëllim. Trajtimi i sëmundjes ishte përfundimtar me zbulimin e penicilinës, pas luftës së dytë botërore, dhe sifilizi u konsiderua plotësisht i shërueshëm. (12)

Në bazë të studimeve të kryera nga autorë të huaj dhe shqiptarë, rezulton se historia e sëmundjes së sifilizit në Shqipëri fillon në fund të shekullit XV dhe në fillim të shekullit XVI, me pushtimin e vendit. Infeksioni sifilitik në popullatën shqiptare u shtua shumë në fillim të shekullit të XX-të dhe më pas gjatë luftës së dytë botërore.

Në vitin 1948 sifilizi zinte mbi 15% të popullsisë në vendin tonë, veçanërisht sifilizi latent dhe ai kongenital. Në vitin 1949, me daljen e një ligji nga parlamenti shqiptar, u krye në mënyrë të detyruar ekzaminimi serologjik i popullatës me reaksionin Wasserman, si dhe mjekimi i të sëmurëve me preparate neosalvarsane, bismutit dhe pas vitit 1954 me penicilinë.

Izolimi i Shqipërisë nga bota e qytetëruar në vitet e diktaturës, depistimi dhe mjekimi i detyruar i rasteve serologjike pozitive, solli shumë shpejt pakësimin gradual të sifilizit dhe në vitin 1973 diagnostikohet rasti i fundit seropozitiv.

Pas vitit 1986, metodat diagnostike mikrobiologjike të sifilizit u përmirësuan në mënyrë të ndjeshme, veçanërisht ato serologjike, me reaksionet me ag kardiolipidik (reaksionet e aglutinimit VDRL, RPR), dhe reaksionet me ag treponemik: reaksionet e hemaglutinacionit pasiv (TPHA, MHA-TP), reaksionet e imunofluoreshencës direkte dhe indirekte (FTA-Abs), reaksioni i përcaktimit të IgM-ve, reaksioni i imobilizimit të treponemës Nelson-Meyer, reaksioni imunoenzimatik (ELISA).

Megjithëse ekzaminimet serologjike janë kryer vazhdimisht, në Shqipëri, në vitin 1995 u diagnostikua rasti i parë me sifiliz primar i infektuar jashtë vendit. Nga viti 1995 deri në fund të 2010-ës janë diagnostikuar gjithsej 276 raste me sifiliz primar e sekondar.

Në pasqyrën e mëposhtme (tab 1) po paraqesim depistimet serologjike, rastet e diagnostikuara dhe të mjekuara të sifilizit për periudhën 1949 deri në fund të vitit 2010.

Tab 1. Rastet seropozitiv nga viti 1945 deri 2010

Periudha kohore	Nr. i depistimeve serologjike	Nr. i rasteve seropozitiv
1949-1955	636160	6459
1956-1960	720206	1437
1961-1965	741697	502
1966-1970	225864	76
1971-1975	108486	16
1976-1980	18160	0
1981-1985	2400	0
1986-1990	1400	0
1991-1995	1176	3
1996-2000	39670	101
2001-2005	679	60
2006-2010	620	112

Deri në vitin 1980 ekzaminimet në vendin tonë janë kryer me reaksionin Wasserman. Në vitin 1994 e më pas janë kryer me reaksione RPR, VDRL, TPHA, FTA -Abs dhe ELISA.

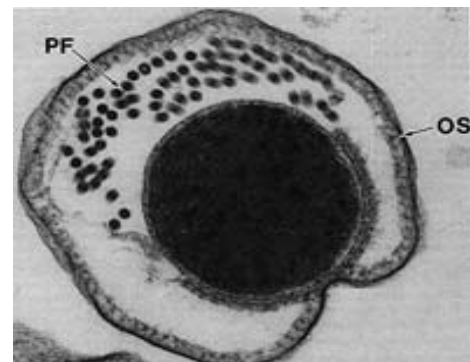
Numri më i madh i seropozitivëve në vendin tonë ka qënë në periudhën kohore 1949-1955 me 6459 raste. Në periudhën e më pasme ka ardhur duke rënë ndjeshëm ky seropozitivitet, për të arritur në zero në 1976. Rishfaqet në vitin 1995 dhe që nga ajo kohë numri i rasteve të reja me sifiliz ka ardhur duke u rritur.

2. MORFOLOGJIA E TREPONEMAVE

Treponema pallidum, subspecia *pallidum* i përket familjes së bakterive në formë spirale, Spirochaetaceae, dhe është e lidhur me treponemat e tjera patogjene që shkaktojnë sëmundje jovenerjane. *Treponema pallidum* subspecia *endemicum* (bejel), *Treponema pallidum* subspecia *pertenue* (yaws), dhe subspecia *carateum* (pinta) mund të diferencohen nga *Treponema pallidum* nga manifestimet klinike, sëmundjet respektive dhe më së fundmi nga ndryshimet gjenetike. (13) *T. pallidum* ka gjatësi që varion nga 6 to 15 μm dhe gjerësi 0.2 μm . Spirat e *Treponemës* janë të rregullta me largësi një mikron nga njëra-tjetra dhe numri i tyre luhetet nga 6 - 12 - 14. (14)



Treponema pallidum



Prerje transversale e *T.pallidum*

Në të dhënat klinike dhe laboratorike, mikroskopia me fushë të errët është përdorur për vizualizimin e këtij mikroorganizmi të vogël. Forma spirale e trupit të *T. pallidum* është e rrethuar nga membrana citoplazmatike, e cila është e mbështjellur nga membrana e jashtme e lirshme, shoqëruese. Një shtresë e thyeshme e peptidoglycan ndërmjet membranave siguron

stabilitetin strukturor. Endoflagjeli, organelet që lejojnë të vlerësohet për karakteristikën e lëvizjes së *T. pallidum*, janë të lokalizuara në hapsirën periplazmatike. (15)

4. KAPACITET METABOLIKE

Genomi i *T. pallidum*, është i vogël (327, 328) i konfirmuar nga Genome Sequencing Project 1.14Mb dhe shifrimi i 1.041 i proteinave të hamendësuar. (16) Disa bakterie kanë genome më të vegjël se ai i *T. pallidum*, faktikisht genomt e disa bakterieve gram negative (*Escherichia coli* K-12, 4.6 Mb) dhe gram pozitive (e.g., *Bacillus subtilis*, 4.2 Mb) janë disa herë më të mëdha, përveç kësaj *T. pallidum* ka mungesa të mëdha në kapacitetet metabolike. Organizmi është në gjendje të kryej glikolizën, (16, 17, 18) por i mungon enzima e ciklit të acidit trikarboksilik dhe një elektron i zinxhirit të transportit. (16) Analiza e genomit të *T. pallidum* sygjeron mungesë të rrugës për të përdorur karbonin si burim alternativ energjie dhe të sintezës së përsëritshme të enzimës shoqëruese dhe nukleotideve. (16) Rrugët e sintezës së aminoacidit dhe acidit yndyror janë gjithashtu një mungesë (16), por *T. pallidum* i ka enzimat për shndërimin e aminoacideve dhe acideve yndyrore. Me këtë mungesë të rrugëve biosintetike, dyshohet që *T. pallidum* derivon makromolekulat më esenciale nga pritja, duke përdorur rrugët e brendëshme të shndërimit për të gjeneruar të tjerat. Për të marrë makromolekulën nga mjedisi pritës, transportues të veçant mund të shfrytëzohen nga *T. pallidum*.

Transportues të ngjashëm për aminoacide të ndryshëm janë gjetur në genomën e *T. pallidum*. (16) Lipoproteina TpN32 është e ngjashme me një anëtar të ri të identifikuar të familjes *E. coli*, që bën transportin e metioninës (19), marrja e metioninës dhe lidhja e saj me TpN32 që janë përshkruar së fundmi (20), sygjerojnë që këta janë pjesë e sistemit të transportit të metioninës të *Treponema pallidum*. Gjashtë transportues të *Treponema pallidum* kanë specificitet për kationet. (16) Më i studiuar gjerësisht nga këto është lidhja-ATP kasetë (ABC), transportuesi i koduar nga “operon tro”. TroA (quhet alternativa TROMP1), lidhja kationiko- proteinike e kompleksit Tro, lidhjet ZINC (21, 16, 22) dhe mangan (23), janë gjurmët e metaleve që mund të kërkohen për funksionimin e enzimës në *T. pallidum*.

Proteinat e koduara të *T. pallidum* të ngjashme me *dct* (*Rhodobacter*) dhe *y4o* (*Rhizobium*) janë të ngjashme me transportuesit e shumtë të sheqerit rreth membranës citoplazmatike. Në organizmat klasike gram negative, transportuesi ABC- MglABC ka specificitet për galaktozë. (24, 25) Sistemi i ngjashëm i MglI në *Treponema pallidum* (24, 25) mund të lidhë gjithashtu galaktozën, por që është spekuluar për shkak të paaftësisë së saj për të përdorur galaktozën si burim karboni, *Treponema pallidum* përdor MglABC si transportues glukoze. (26) Ribosa mund të merret brenda qelizës nëpërmjet një sistemi transportues ABC me sistemin transportues të ngjashëm RbsAC në lidhje me spiroketën *Borrelia burgdorferi*; megjithatë studimet mbi përdorimin e karbonit kanë demonstruar që ribosa nuk shaktërrohet nga *T. pallidum*. (17) Kështu, homologu i RbsAC mund të funksionojë për transportin e sheqernave të tjerë ose mund të jetë jofunksional në *T. pallidum*.

Për shkak të mosnjohjes së kodit të genomës së *T. pallidum* homologe për proteinat purin, është e paqartë si lëndët ushqyese lëvizin nga membrana e jashtme brenda hapsirës periplazmatike. Studimet e fundit sygjerojnë që Tp0453, një membran e jashtme proteinike e supozuar, mund të ngacmoj membranën e jashtme nga futjet në shtresën e saj të brendshme, duke lejuar përhapjen jo selektive të ushqyesve brenda periplasmës. (27)

5. KULTIVIMI I TREPONEMA PALLIDUM

Megjithëse *T. pallidum* ishte një nga të parët agjent infeksioz që shoqërohej me sindrom human (28), përpjekjet për të shpjeguar mekanizmin molekular të virulencës së *Treponema pallidum*, janë penguar nga disa karakteristika të organizmit. *Treponema pallidum* nuk mbijeton jashtë gjitarit strehues, aftësia infektuese humbet brenda pak orësh ose ditësh. Për të marrë material të mjaftueshëm për manipulime eksperimentale, *T. pallidum* duhet të futet në lepuj. (29) Deri tani, kërkuesit kanë qënë të pa aftë të rrisin *T. pallidum* në kultura indore më shumë se 100 herë, ekuivalent me shtatë gjeneracione. (30, 31, 32) Me heqjen e toksinave nga kultura, zgjerohen kapacitetet metabolike, Norris dhe Edmondson u përpoqën të kultivojnë *T. pallidum* in vitro (33), por ata nuk ishin në gjendje ti mbajnë gjallë organizmat. Kjo paftësi e *T. pallidum* për të mbijetuar dhe shumë jashtë gjitarit strehues, është ndoshta pengesa më e madhe për kërkime në

sëmundjen e sifilizit. Koha e gjenerimit të *T. pallidum* është jashtëzakonisht e ulët. Studimet e lidhura me inokulimin tregojnë që *T. pallidum* dyfishohet çdo 30 deri 33 orë in vivo. (34, 35) Disa faktorë biologjikë mund të kontribuojnë në shkallën e ngadaltë të shumëzimit të *Treponema pallidum*. Për shkak të mungesës së ciklit të acidit trikarboksilik dhe një elektroni në zinxhirin e transportit (16), *T. pallidum* varet nga glykoliza si rrugë e vetme e sintezës së ATP-së. Në fakt, fusha e teorisë energjike në organizëm e cila i nënshtrohet respiracionit aerobik, si p.sh *E. coli*, ka 38 ATP, 19 herë më të mëdha se 2 ATP të sintetizuara nga glikoliza, vetëm *E. coli* dyfishohet afërsisht çdo 20 min, të paktën 90 herë më shpejtë se *T. pallidum*, duke sygjerruar që prodhimi i ulët i energjisë nuk është i vetmi faktor që frenon përtëritjen e *T. pallidum*. Për shkak të mungesës së enzimave të tilla si katalazë dhe oxidazë që detoksikojnë speciet oskigjen reaguese (16), mbijetesa in vitro e *Treponema pallidum* zgjatet në koncentrimet të ulta oksigjeni. Gjenet për disa enzima të tjera oksigjen-protective janë identifikuar në genomën e *T. pallidum*. Supozohet që Neelaredoxin (Tp0823) shndërron superoksidet në perokside, i cili është pastaj i reduktuar në ujë nga hidroperoksidë reduktaza C (Tp0509). Secila nga këto enzima regjenerohet nga proteinat e tjera të *T. pallidum*. (36) Përveç ndjeshmërisë së saj për oksigjen, *T. pallidum* mund të ketë përgjigje të limituar ndaj stresit. Mungon përgjigjia tipike ndaj nxehtësisë e rregulluar nga σ^{32} (16, 37), gjë që reflekton mundësinë dhe ndjeshmërinë e organizmit për të rritur temperaturën. (30) Të paktën një enzimë e *Treponema pallidum* është e paaftë në temperaturën normale të trupit (38), sygjerohet që paqëndrueshmëria e enzimës në nxehtësi mundet gjithashtu të kontribuojë në rritje të ngadaltë të saj. Është e qartë që *Treponema pallidum* ka tolerancë të kufizuar ndaj nxehtësisë, kjo, së bashku me ndjeshmërinë ndaj oksigjenit dhe ndoshta faktorë të tjerë të panjohur deri tani, mund të pengojnë shumëzimin e *T. pallidum* si in vivo dhe in vitro. Ndryshe nga spiroketat, *Treponema denticola* (39) and *B. burgdorferi* (40, 41, 42), akoma nuk ekziston sistem për manipulime gjenetike të *T. pallidum*. Për shkak të fraxhilitetit të membranës së jashtme, manipulimi gjenetik i *Treponema pallidum* mund të rezultojë i pamundshëm.

6. QËNDRUESHMËRIA

Treponema pallidum është parazit dhe qëndron i gjallë në mjedisin e jashtëm për një kohë relativisht të shkurtër. Në terrene të përgatitur nga Nelson (95% Azot dhe 5% CO₂) ku janë

pezulluar më parë lëndët reduktuese, në temp 25°C ajo ruan lëvizjet për 3-6 ditë. (43) Ngordh shpejt në thatësi, nxehtësi, në dritën e diellit dhe ujë. Jeton për pak kohë në organet e të vdekurit sifilitik në temperaturën e mjedisit. Në 41°C ngordh për një orë, por mbetet i gjallë për 24 orë në gjakun e mbajtur në 4°C. Treponema është e ndjeshme ndaj çdo dezinfektuesi dhe për fat të mirë deri tani edhe ndaj penicilinës.

7. DEFICIENCA NË NJOHJEN E FAKTORËVE VIRULENTË

Pavarësisht fraxhilitetit të saj nga faktorët e mjedisit, *T. pallidum* lehtësisht shkakton infeksion kronik. Në pjesët e genomit të *Treponema pallidum*, nuk është zbuluar ndonjë faktor virulent klasik i dukshëm që mund të llogaritet si përgjegjës për simptoma apo shenja të sifilizit, për mungesën e liposakarideve në *T. pallidum* (LPS) (16), endotoksinën e gjetur në membranën e jashtme të shumë bakterieve gram negative që shkaktojnë temperaturë dhe inflamacion.

Megjithatë, *T. pallidum* prodhon një numër lipoproteinash të cilat mund të nxisin shpërthimin e mediatorëve inflamatorë nëpërmjet receptorëve përgjegjës 2 (TLR2). (44, 45) Shumë patogen gram negative, përdorin sistemin e sekrecionit tip III për të transmetuar virulencë, e lidhur me proteinat brenda citoplazmës së qelizave pritëse. (46)

T. pallidum i mungojnë homologët për të njohur komponentët e tipit III (16). Enzimata citolitike ose citotoksinat e tjera nuk kanë treguar që luajnë ndonjë rol në patogjenezën e sifilizit, dhe ndonjë efekt citopatik në qelizën treponematoze në kultur, që kërkon numër jashtëzakonisht të lartë bakteriesh. (47)

Prandaj, identifikimi i disa hemolizave të supozuara të genomit të *T. pallidum* ishte i papritur. Këtë e përcaktojnë proteinat, megjithatë ka vetëm një ngjashmëri të dobët për të njohur citolizinën, dhe rikombinimi paraprak i këtyre proteinave nuk tregon aktivitet hemolitik. Kështu funksionimi i vërtetë i këtyre proteinave është i paqartë. Megjithatë, studimet eksperimentale dhe eksplorimi i genomës së *treponema pallidum* kanë zbuluar informacion sinjifikant rreth shumë aspekteve të patogjenezës së sifilizit.

8. PËRHAPJA

Pavarësisht mungesës së kapacitetit metabolik, ndjeshmërisë për oksigjen, dhe uljes së aftësisë për të jetuar në mjedis më të nxehtë se temperatura e trupit, *T. pallidum* është në gjendje të invadojë dhe mbijetojë në inde dhe organe të ndryshme. Zbulimi i *T. pallidum* në lëngun cerebrospinal në proporcion të lartë në individë me sifiliz të hershëm, si dhe përhapja e manifestimeve klinike në sifilizin sekondar, terciar dhe kongenital, janë dëshmi e aftësisë së lartë invasive të këtij organizmi. Tipike e spiroketave të tjera patogenike, përfshirë speciet *Borrelia* dhe *Leptospira*, është që përhapja nuk është vetëm e gjerë, por ajo është e menjëhershme. Në lepurin e infektuar, *T. pallidum* futet në gjak brenda minutave pas inokulimit intratestikular ose intradermal (34, 48), dhe pas kontaktit me mukozën është gjetur në thellësi të indeve, brenda orësh. (49)

Informacion për aftësinë e *T. pallidum* për të invaduar në shumë tipe të ndryshme të indeve, është marrë nga një numër studimesh eksperimentale. Gjaku nga minjtë, majmunët dhe lepujt gjatë stadeve të hershme të infeksionit, tregoi aftësi të organizmit për të depërtuar në gjak. Teste për infeksionin janë kryer në inde të ndryshme në këto kafshë. Heparit dhe limfonodujt intradermal të infektuara, është parë të përmbajnë bakterie të gjalla të *T. pallidum* (29) dhe pas 45 ditësh në miun e infektuar, lëkura, truri, shpretka dhe limfonodujt ishin të infektuara te lepujt. (50) Lepuri është kafsha e përdorur më shpesh për studime eksperimentale të sifilizit. Lepujt nuk janë të shtrenjtë dhe lehtësisht më të manipulueshëm se majmunët, e aq më tepër minjtë të cilët nuk zhvillojnë ndonjë shenjë të infeksionit. Lepujt prodhojnë manifestime të sëmundjes, që janë kliniksht dhe histologjikisht njëloj me sifilizin primar dhe sekondar të njerëzit. (51, 52) Pas inokulimit intratestikular të infeksionit në lepuj, herët, kërkuesit shohin leziona në lëkurë dhe kocka, (29) tregues i prezencës së infeksionit nga *T. pallidum*. *Treponema pallidum* është demonstruar në mikroskopi në lëkurën, testet, shpretkën dhe limfonodujt e lepurit pas infeksionit intradermal. (52) Pas infeksionit testikular në lepuj, *Treponema* është e dukshme në limfonoduj, tru, dhe në lëngun cerebrospinal, më herët se 18 orë pas inokulimit. (53) *Treponema pallidum* RNA, është zbuluar me PCR- in në lëngun cerebrospinal në kafshët e infektuara në rrugë intravenoze (54), dhe 6% e lepujve të cilët infeksioni u inokulua në rrugë intrathekale zhvilluan sifiliz ocular (55), çka demonstroi që organizmi është në gjendje të udhëtojë nga lëngu

cerebrospinal në sy. Treponemat jo vetëm që mund të përhapen në indet në distance, por ato persistojnë atje gjatë infeksionit kronik. Sifilizi i padukshëm ose latent, në kafshët eksperimentale është demonstruar rutinë, nga aftësia e ekstrakteve të limfonodujve për të infektuar kafshët. (29, 56, 57) Manifestimet e ndryshme të sifilizit të njerëzit, gjithashtu demonstrojnë përhapjen e *T. pallidum*.

Duke përdorur PCR dhe testet e tjera, *treponema pallidum* mund të gjindet rutinë në lëngun cerebrospinal të individëve me sifiliz të hershëm dhe latent. (58, 59) *Treponema pallidum*, është zbuluar dekada, pas infeksionit fillestar në lezionet gumatoze të lëkurës në tretesirë argjendi dhe imunofluoreshencë mikroskopi (48, 60) dhe nga PCR. (61)

9. NGJITJA

Si shumë bakterie patogene, hapi i parë i përhapjes së *T. pallidum* është ngjitja e organizmit në qelizën pritëse. Është parë që *treponema pallidum* ngjitet në tipa të ndryshëm qelizash, përfshirë ato epiteliale, fibroblastike dhe qelizat endoteliale të lepujt dhe të njerëzit. (62, 63, 64) Një reduktim në aftësinë ngjitëse, ndodh kur bakterie të tjera ose qeliza eukariotike në kulturë, nuk janë të afta për të jetuar. (62) Organizmat janë në gjendje të ngjiten në kapilarët e izoluar (63), veshka (66), dhe muret e indeve abdominale (67) *ex vivo*.

Ekzaminimi mikroskopik i *treponema pallidum*, i shoqëruar me kulturë të qelizave (62), zbuloi që një numër i madh organizmesh ngjitet në qeliza, nga njëri fund ose fundi tjetër. Disa kërkues kanë speculuar me faktin që ngjitja e specializuar e *T. pallidum* është e lokalizuar në tipin e organizmit, por *treponemat* janë parë të ngjiten në qelizat pritëse përgjatë gjatësisë së tyre. Kjo ka qënë spekulim, që ngjitja fillestare mund të ndodhë në anë të shumta përgjatë gjatësisë së bakteries, por që lëvizja aktive ngjitëse e *treponemës*, të shërbejë për të shkaktuar ngjitje bakteriale të molekulës së migruar nëpërmjet një lëngu jashtë membranës. Numri i *treponemave* që mund të ngjiten te secila qelizë pritëse duket të jetë e limituar. Virulenca e bakterieve *T. pallidum* për qelizën, nuk e rrit numrin total të bakterieve të ngjitura te *T. pallidum* për qelizë. (63) Ky limitim i lidhjes mund të ndodhë sepse të gjithë receptorët në qelizën pritëse janë të zëna. (64) Speciet jo patogene të *treponemave* *T. phagedenis*, *T. refringens*, and *T. vincentii* nuk

ngjiten në qelizë (62, 63), çka tregon që ngjitja është specifike për treponemat patogene. Nxehtësia i vret organizmat *T. pallidum* dhe kështu që nuk mund të ngjiten në qelizë (68), kështu ndodh edhe me organizmat *T. pallidum* që kanë qënë jo të lëvizshme në 22 deri 23 orë të inkubacionit në 37°C. (62) Lepujt imun (62, 63), ose njerëzit (69), serumi i të cilëve parandalon ngjitjen e qëndrueshme të organizmit *T. pallidum* në qelizë, sygjerojnë që sipërfaqja specifike e antigenit të *T. pallidum* mund të ndërmjetësoj ngjitjen në qelizën pritëse. Komponentët e serumit pritës, membranat qelizore dhe matriksi ekstracelular për lidhjen e *T. pallidum*, dhe komponentët e matriksit ekstracelular, kanë demonstruar të jenë të përfshira në ndërmjetësimin e ngjitjes së bakterive të tjera patogene në qelizat pritëse. Ngjitja e *T. pallidum* rritet nga trajtimi paraprak i organizmit me fibronektin dhe është frenuar nga antitruapat antifibronektin, (66, 70) ose nga serumi imun i lepurit. (66) Trajtimi paraprak i qelizave njështrësore me antitruapa antifibronektin gjithashtu frenon ngjitjen e *T. pallidum* te këto qeliza. (70) Të tjerë ECM komponent, të tillë si laminin, kolagjen I, dhe acidi hialorinik lidhin *T. pallidum*. (66, 83) Me përjashtim të këtyre të fundit, ngjitja e *T. pallidum* në xhamin e mbuluar “to coated coverslips” bllokohet nga antitruapat direkte kundra çdo komponenti. (66) Tre proteina treponemale, më të lidhura me fibronektin janë zbuluar dhe karakterizuar parçialisht në 20 vitet e shkuara (72), por deri tani identiteti ngjitës i *T. pallidum* është i paqartë. Cameron et al përdorën analizën kompjuterike për të zbuluar genomën e *T. pallidum* për potencialin ngjitës. Dy gjene, të referuara sipas tyre si pjesë e genomës, tp0155 and tp0483, janë shprehur si rikombinim proteinash dhe vlerësuar për aftësinë për tu lidhur te fibronektina. Tp0155 lidhet me matriksin e fibronektinës, ndërkohë që Tp0483 lidhet me dy format solubile të fibronektinës, (73) lidhja ndodh në dozë të varur nga mënyra. Kjo gjetje sygjeron që një molekulë, mund të ndërmjetësojë ngjitjen nëpërmjet fibronektinës në rrjedhjen e gjakut, ndërkohë tjetra është funksionale në inde. Rikombinim tjetër i proteinës *T. pallidum* Tp0751, lidhet specifikisht me lamininën (83). Është parë që antitruapat kundër Tp0751 të frenojnë lidhjen e *T. pallidum* me xhamat (lamat special të mbuluara me laminin) laminin-coated coverslips. (74)

10.LËVIZSHMËRIA

Lëvizshmëria është faktor virulence për shumë bakterie patogjene. *Treponema pallidum* është një mikroorganizëm shumë i lëvizshëm, që lëviz vetë duke u rrotulluar përreth aksit të tij

longitudinal. Kjo lëvizje është e zakonshme dhe për spiroketa të tjera (75) dhe lejon këtë grup mikroorganizmash të notojnë lehtësisht nëpërmjet materjaleve të lëngëta, që pengojnë shpesh mikroorganizmat e tjerë flagjelore. (76) Vendosja e flagjelës së spiroketës është gjithashtu unik përgjatë bakterit.

Studimet e hershme në mikroskopinë elektronike të *T. pallidum* kanë zbuluar strukturën rreth trupit citoplazmatik. (77) Këto “filamente aksiale” tani quhen endoflagjela ose flagjela periplazmatike, janë lokalizuar në hapsirën periplazmatike, ndërmjet membranës citoplazmatike dhe membranës së jashtme. (15) Tre deri në gjashtë fibrile fiksohen në fund të mikroorganizmit dhe zgjaten në drejtim të qendrës së qelizës. (15) Fibrilet kanë strukturë flagjelare tipike me bosht të gjatë dhe një aparat fiksues. (78)

Ndryshe nga shumica e filamenteve flagjellar bakterial, të cilët janë të fiksuar në një protein të vetme, boshti i flagjelës së *treponema pallidum* është i përbërë nga disa filamente proteinike të mëdha. (79) Tre proteina FlaB1 (34.5 kDa), FlaB2 (33 kDa), dhe FlaB3 (31 kDa), përbëjnë thelbin flagjellar (80), dhe thelbi është i mbuluar me një këllëf të përbërë nga nën njësitë e proteinës 37-k Da FlaA. (81)

11. INFLAMACIONI DHE PËRGJIGJA IMUNE

Krahasuar me pasurinë e informacionit rreth sëmundjes, mekanizmin shkaktar të shumë patogjenëve bakterial, pak është njohur rreth asaj se si *T. pallidum* shkakton forma të shfaqjes së sëmundjes së sifilizit, lehtësisht të ndryshueshme. Në mungesë të citokinës dhe faktorëve të tjerë të njohur virulentë, është e mundshme që inflamacioni dhe përgjigja imune për *T. pallidum* të shkaktojnë destruksion të indeve, karakteristik për infeksionin sifilitik.

Inflamacioni nga *T. pallidum* depërton shpejt në thellësi të indeve dhe gjak (48, 49), propabilisht kalimi nëpër kryqëzime ndërmjet qelizave endoteliale (82). Është parë që *T. pallidum* nxit prodhimin e matrix metalloproteinazë-1 (MMP-1) në qelizat dermale. (83) MMP-1 është e përfshirë në uljen e nivelit të kolagenit, i cili mund të ndihmojë *T. pallidum* për të penetruar në inde. Një hap i hershëm në këtë mekanizëm është shfaqja e molekulës ngjitime të qelizës, në

qelizat endoteliale të kapilarëve, duke ndihmuar rrjedhjen e likideve seroze dhe migrimin e leukociteve jashtë vazave të gjakut, në brendësi të indeve të infektuara.

Virulenca e *T. pallidum*, indukon qelizat endoteliale për të shfaqur molekulat ngjitëse ICAM-1, VCAM-1, dhe E-selectin (82, 84). Këto janë gjithashtu të aktivuara nga 47-kDA *T. pallidum* lipoprotein TpN47, por jo nga "heat-killed" vdekja e nxehtë e *T. pallidum* ose nga treopnemat jo patogjenike *T. phagedenis* (82, 84), duke sygjerruar që për aktivizimin e qelizave endoteliale është një patogen specifik, proces aktiv i ndërmjetësuar nga një molekulë specifike e *T. pallidum*. Preinkubimi me organizma virulent të *T. pallidum*, rrit aftësinë e qelizave endoteliale për tu lidhur me limfocitet (85), dhe kjo lidhje bllokohet nga antitupat e kundërta të molekulës ngjitëse të qelizës, (84), duke suportuar kështu një rol funksional për ICAM-1, VCAM-1, dhe E-selectin të shfaqur në inflamacionin e shkaktuar nga infeksioni *T. pallidum*.

Gjatë infeksionit bakterial akut, limfocitet polimorfonuklear (PMNs), janë shpesh qelizat e para të cilat infiltrojnë në vendin e infeksionit. PMNs janë parë në shumë leziona në sifilizin e hershëm të nxitura eksperimentalisht (29, 86) dhe të marra në rrugë natyrale, megjithëse infeksioni është i përkohshëm (86) dhe numri i PMNs është relativisht i ulët me atë që është parë në infeksionet e tjera akute bakteriale. (87) Injeksioni dermal i analogut sintetik të telipoproteinës së TpN17 and TpN47, nxit gjithashtu infiltrimin e përkohshëm të PMNs në vendin e infeksionit. (88) Për të vrarë patogjenët e marrë, vakuolat fagocituese shkrihen me granulat citoplazmatike që përmbajnë enzima, radikalet superokside, dhe peptidet antimikrobike.

Neutrofilet mbrojtëse antimikrobike në lepuj NP-1, NP-2, dhe NP-5 janë zbuluar në vendin e infeksionit sifilitik brenda 24 orëve nga inokulimi me *T. pallidum* (89), është parë që disa protektorë neutralizojnë aftësinë infektuese të *T. pallidum* in vitro. (90) Cathelicidins janë një klasë tjetër peptidesh antimikrobiale të gjetura në granulet e PMNs dhe gjashtë cathelicidins të ndryshme kanë treguar nivel të ndryshëm të aktivitetit vrasës të *T. pallidum* in vitro. (91) Ndërkohë, këto studime sygjerojnë që PMNs mund të përfshihen në infeksionin e hershëm. Paftësia e PMNs për kontroll adekuat të *T. pallidum* është demonstruar nga progresi i butë i infeksionit, që ndjek përgjigja e hershme inflamatore.

Gjatë infeksionit bakterial, qelizat endoteliale, qelizat dentrite dhe makrofagët, ndajnë modele mikrobike të njohura të tilla si LPS, peptidoglycan dhe mbetjet acide të lipoproteinave. Kjo

njohje është ndërmjetësuar nga receptorët TLRs, të ndodhur në sipërfaqe të qelizës. Linja qelizore HEK293 të veshka embrionale e njeriut, të cilat mungon TLRs nuk përgjigjet ndaj stimulimit me lipoprotein TpN47, por aktivizohet nga TpN47 kur është e transinfektuar në mënyrë stabile me TLR2. (44) Stimulimi rritet nga shfaqja e CD14 (44, 92), një protein e membranës e cila vepron si receptor shoqërues për të ndërmjetësuar sinjalin nëpërmjet TLR2 dhe LPS nëpërmjet sinjalit TLR4.

Roli i TLR2 për të sinjalizuar prezencën e lipoproteinës së *T. pallidum* është konfirmuar nga studime në qeliza që kanë receptor normal TLR4, por receptori TLR2 është inaktivizuar nga një mutacion. Si me qelizën HEK293, është gjetur që stimulimi nga TpN47 ndodh vetëm në qeliza të cilat janë transinfektuar stabile me gene që shfaqin receptor funksional TLR2. (45)

12. QELIZAT DENTRITE

Qelizat Dendrite (DCs) janë të stimuluar nga lipopeptide mikrobike sintetike nëpërmjet mënyrës TLR2. (93) Qelizat dendrite të specializuara quhen qeliza Langerhans dhe janë gjetur në lëkurë, në pjesën më të madhe në vendin e lezionit primar dhe sekondar. DCs gjenden gjithashtu në mukozë, në murin e zorrëve, në zemër dhe në të gjitha vendet potenciale të infeksionit nga *T. pallidum*.

Në shumë infeksione bakteriale, bakteret merren nga DCs të pamaturuara në vendin e infeksionit, dhe DCs pastaj migrojnë në limfonodujt ku ata aktivizojnë qelizat T. (94) Është parë që *T. pallidum* vepron dhe është fagotizuar nga DCs të pamaturuara në kulturë qelizore. (95, 96) Si të pamaturuara, DCs prodhojnë citotoksinë inflamatorë në përgjigje të stimulimit patogjenik.

Shfaqja e citoksinës inflamatorë, interleukinës 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12, dhe faktorit tumoral nekrotik alpha (TNF- α) në DCs stimulohet nga ekspozimi i plotë i mikroorganizmit *T. pallidum*, ose nga një reprezentim i lipopeptidit sintetik të porcionit lipid të TpN47. (95) Lipopeptidi sintetik TpN47 gjithashtu stimulon rritjen e qelizave DCs të pamaturuara në kulturë qelizore për të shfaqur markuesin e maturuar CD54, CD83, me histokompatibilitet të lartë të complex II (molekula në të cilën antigjeni prezantohet në qelizat T CD4⁺) si dhe markuesit e tjerë. (95, 96)

Në vlerësimin e aktivitetit të tyre funksional, DCs që kanë qënë stimuluar me organizmin e plotë të *T. pallidum*, ishin më të aftë për të stimuluar qelizat T in vitro se DCs që nuk kishin qënë të ekspozuar ndaj *T. pallidum*. (96) Në një model të zhvilluar për të stimuluar infeksionin te njeriu, në anën e brendshme të parakrahut të disa vullnetarëve u injektuan lipopeptidet sintetike të TpN17 dhe TpN47 dhe thithja është përdorur për të rritur inflamacionin në atë vend. (88) DCs, CD83 pozitive janë gjetur të diseminuara në lezionet e lëkurës së njeriut me sifiliz sekondar. (97)

Molekulat specifike të *T. pallidum* që janë parë të stimulojnë DCs, lipoproteinat TpN17 dhe TpN47, nuk janë lokalizuar në sipërfaqe. Sinjali fillestar i lipoproteinës së DCs, nuk është i mundshëm të ndodhë, derisa organizmat të kenë filluar të degradohen. Kjo teori është suportuar nga observatorët, që për kohë më të gjatë se zakonisht kanë kërkuar *T. pallidum* për stimulimin e DCs. (95) Një vonesë në maturimin e DCs, rezulton në një përgjigje inflamatore të ngadalësuar, dhe mund të lejojë përhapje të hershme të *T. pallidum*, duke i dhënë mikroorganizmit mundësinë për të penetruar në inde dhe organe, para se një përgjigje inflamatore aktive të jetë aktivizuar te strehuesi.

Prodhimi i citokinës

Aktivizimi i qelizave endoteliale dhe migrimi i qelizave inflamatore, janë rritur më tej nga sekretimi i faktorëve imun të tretshëm, të quajtur citokinë. Në një sistem in vitro, ekspozimi për të kontaktuar në brendësi *T. pallidum* nxit makrofagët për të çliruar TNF- α (98), një cytokinë që aktivizon një numër komponentësh për përgjigjen imune.

Stimulimi i makrofagëve nga lipopeptidet e pastra të *T. pallidum*, ose prezantimi i lipopeptideve sintetikë, gjithashtu çlirojnë citotokin proinflamatore. TpN47 aktivizon çlirimin e TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, dhe IL-12. (44)

Prodhimi i TNF- α është gjithashtu i nxitur nga TpN15, TpN17, dhe TpN38 (99), dhe stimulimi i linjës së qelizave makrofage me TpN17 aktivizon prodhimin IL-1 β . (100) Ndërsa TpN47 nxit çlirimin e qelizave T nëpërmjet cytokinës, MIP-1 α dhe MIP-1 β shërbejnë si agjent kimik për të nxitur migrimin e këtyre qelizave drejt tyre. (101)

Makrofagët hepatic quhen qelizat e Kupffer, të cilat gjithashtu prodhojnë TNF- α në përgjigje të stimulimit me organizmat e plotë të *T. pallidum* ose me lipoproteinat TpN17, TpN15, dhe TmpA.

(102) Të marra së bashku, këto gjetje implikojnë lipoproteinat T. pallidum si nxitës potent të inflamacionit gjatë infeksionit të hershëm sifilitik.

13.RËNIA E IMUNITETIT

DCs veprojnë si një urë ndërmjet imunitetit të lindur dhe atij të fituar, nga prezantimi i antigenëve specifik për qelizat T në limfonoduj (94), duke i stimuluar ato për ti diferencuar dhe migruar në vendin e infeksionit ku ata realizojnë funksionin e tyre të specializuar.

Pas infeksionit intratestikular të lepujve, me inokulimin e mikroorganizmave T. pallidum, qelizat T lienable, të sintetizuara për antigenët e T. pallidum, mund të shfaqen në këta lepuj më herët se 3 ditë pas infeksionit. (103)

Qelizat T të nxitura në përgjigje të infeksionit sifilitik janë disa herë më reaktive se proteinat e T.pallidum, përfshirë lipoproteinat TpN47, TpN17, dhe TpN15 të vendosura në shtresën e jashtme të membranës citoplazmatike dhe TpN37, TpN35, TpN33, dhe proteinat TpN30 që përbëjnë thelbin dhe veshjen e flagjelës së T. pallidum.

Qelizat T ishin të pranishme në vendin e infeksionit brenda tre ditësh pas infeksionit (104) dhe arritën pikun e koncentrimin në ditën e 10 deri të 13, afërsisht në të njëjtën kohë që numri i organizmave T. pallidum në indet testikular arriti maksimumin e saj.

Makrofagët gjithashtu infiltrojnë vendin e infeksionit pas 6 deri 10 ditësh dhe arrijnë numrin maksimal afërsisht ditën e 13-të.Ndërmjet ditës së 13 deri 17 pas infeksionit, numri i zbulueshëm i organizmave T. pallidum ulet ndjeshëm. (104) Këto studime sygjerojnë një mekanizëm të njëjtë me tipin e vonuar të hipersensibilitetit, si mënyra e rënies së imunitetit në infeksionin sifilitik.

Qelizat T dhe makrofagët janë gjetur njëjloj, si në lezionet dermale të lepujve (52), dhe në Shankrin primar dhe sekondar te njerëzit. Qelizat T Helper (CD4⁺) dhe qelizat T citolitike (CD8⁺) janë prezent në lezionet primare dhe sekondare. (105, 106, 107) Shumë nga qelizat CD4⁺ në lezionet sekondare janë në fakt makrofagët e çliruar të receptorit CD4⁺. (108) RNA (acidi ribo nukleik) për citokin gamma interferon (IFN- γ) dhe IL-2, të cilat funksionojnë për të

aktivuar makrofagët dhe stimuluar proliferimin e qelizave T, respektivisht, janë gjetur në lezionet primar dhe sekondar. (109) Të dy qelizat, $CD4^+$ and $CD8^+$ që prodhojnë IFN- γ , dhe mediatorët litik granzymë B dhe perforin, janë zbuluar në lezionet e sifilizit, çka sygjerojnë që infiltrimi i qelizave T $CD8^+$ janë aktivizuar. (107) Si T. pallidum është gjetur pothuajse ekskluzivisht ekstracelular, roli litik i përbërësve $CD8^+$ në pastrimin e T. pallidum nga vendi i infeksionit është i paqartë; megjithatë, granzymë B dhe perforin mund të jenë parcialisht përgjegjëse për destruksionin indor, karakteristik e lezioneve sifilitike.

Një rol funksional për makrofagët në rënien e imunitetit, ishte sygjëruar fillimisht nga raportet e hershme që gjetën organizmat T. pallidum intakt dhe të degraduar brenda vakuolave fagotik të makrofagëve (15, 87) dhe nga pasqyrimi i fagocitozës së organizmave T. pallidum in vitro, nga makrofagët peritoneal te lepuri. (110) Në përgjigje të sinjalit citokin, nga infiltrimi i qelizave T, makrofagët migrojnë në vendin e infeksionit, të aktivizuara nga interferoni IFN- γ , dhe gëlltisnin e vrasin organizmat.

Fagocitimi in vitro dhe vrasja e T. pallidum nga makrofagët është demonstruar, dhe fagocitimi rritet nga preinkubimi me serum nga lepujt e infektuar me T. pallidum. (111) Agjent pasqyruës janë komponentët e serumit, antitruapat, ose komplementët e proteinës C3b, i cili bën patogjenët të njohur për makrofagët, nëpërmjet receptorëve specifik në sipërfaqen e qelizës. Në njohjen e makrofagëve nga T. pallidum, pasqyrimi është i shoqëruar nga antitruapat, immunoglobulinat G (IgG) dhe IgM. Antigenët e T. pallidum, përfshijnë Tp92 dhe Tprk, ato nxisin prodhimin e antitruapave njohës. (112) Antitruapat kundra antigenit VDRL, një kompleks i kardiolipinës, kolesterolit, dhe lecitinës, gjithashtu rrisin fagocitozën e T. pallidum nga makrofagët. Mekanizmi i kësaj rezistence nuk është shpjeguar ende.

14.ANTITRUPAT NË IMUNITETIN E SIFILIZIT

Antitruapat IgM janë zakonisht të parat që zhvillohen pas vendosjes së infeksionit bakterial, ndiqen nga IgG. Në modelin intratestikular të infeksionit sifilitik në lepuj, anti T. pallidum IgM edhe IgG janë të zbulueshme më herët se 6 ditë pas infeksionit. (113, 114) IgM specifike vazhdojnë të prodhohen në njerëzit dhe lepujt e infektuar, pavarësisht se simptomat e sëmundjes

janë qetësuar (114), duke sygjëruar që ekspozimi ndaj antigeneve të *T. pallidum* vazhdimisht stimulon qelizat B. IgG persiston gjatë në sifilizin latent të vonshëm te njerëzit dhe reaktiviteti i fuqishëm i IgG është demonstruar në serumet e lepujve deri në 17 muaj pas infeksionit. (113) Përgjigja e antitropave gjatë infeksionit është specifike për një spektër të gjerë të molekulave të *T. pallidum*, përfshirë lipidet e gjetura në sipërfaqe të *Treponema pallidum*, proteinat flagjelare, lipoproteinat (115), dhe variante të tjera proteinash, përfshirë dhe Tprs. (116)

Disa nga këto proteina janë ndër- reaktive me antigenet e specieve të kultivueshme të *Treponemave* (117), por një numër janë specifike për subspeciet *T.pallidum*, e tregojnë që këto janë antigenet përcaktues të ndashëm dhe unik në *treponemat* patogjene dhe jo patogjene.

Antiserumi nga lepurit i infektuar nga *T. pallidum*, komponenti IgG, është parë që in vitro bllokon organizmat nga lidhja për qelizat, duke sygjëruar që ngjitja në qelizat pritëse është e ndërmyjetësuar nga molekulat ngjitëse *treponemale*. Në prezencë të komplementit, antitropat anti-*T.pallidum* paralizojnë organizmat (118) dhe neutralizojnë aftësinë e organizmave për të prodhuar lezionet dermale tipike. (119)

Administrimi pasiv i serumit të plotë dhe IgG-të e fraksionuar nga lepujt e infektuar për një kohë të gjatë, vonojnë zhvillimin e lezionit në lepujt gjatë marrjes së serumit, por lezionet zhvillohen në vendin e inokulimit brenda ditës së ndërprerjes së marrjes së antitropave. (120) Kjo demonstroi që vetëm antitropat specifike, frenues për krijimin e lezionit, nuk janë të mjaftueshëm për të vrarë *T. pallidum* dhe parandaluar infeksionin.

15.ANTITRUPAT NË TESTIN DIAGNOSTIK

Antitropat e prodhuara në përgjigje të infeksionit sifilitik janë përdorur nga mjekët për qëllime diagnostike. Testi i parë serologjik për sifiliz, u zhvillua në fillim shekullin e 20-të, ishte testi i Wasserman. Ky test, i klasifikuar si jotreponemal, sepse antigeni, lecitina e komprimuar, kolesterol dhe kardiopolipina, nuk janë unike për *T. pallidum*. Këto lipide mendohet të jenë të derivuara nga pritësi i inkorporuar brenda membranës me metabolizëm të kufizuar të *T. pallidum* (16), duke prodhuar një konfigurim që është antigeni.

Dekada më vonë u zhvilluan antitruapat anti lipoidale, testet VDRL dhe RPR. (121) Automatizimi, stabiliteti i antigenit, aftësia për të përdorur plazma më tepër se serum dhe observimi makroskopik (122), bënë testin RPR më të favorshëm për përdorime në klinikat laboratorike. Testi i VDRL vazhdon të përdoret në disa vende, megjithëse ai nuk ka avantazhe mbi RPR për diagnozën e sifilizit.

Sensitiviteti i testeve diagnostike të sifilizit RPR dhe VDRL varet nga stadi i sëmundjes. Në sëmundje me zgjatje të shkurtër, kur shankri primar sapo është shfaqur, testet antitruap antilipoidal janë shpesh negative; megjithatë, pas disa javësh të infeksionit, testet janë zakonisht pozitiv.

Sensitiviteti mesatar i testit RPR dhe VDRL gjatë sifilizit primar janë respektivisht 86% dhe 78%, ndërkohë sensitiviteti i të dyja testeve gjatë sifilizit sekondar është 100%. (123) Reaktiviteti i antitruape antilipoidal mund të rritet si rezultat i dëmtimit të indeve nga sëmundjet infektive të kaluara ose aktuale të tilla si, hepatitis, ose nga sëmundje autoimmune si artriti reumatoid ose lupusi eritematoz; këto antitruapa mund të shkaktojnë rezultat fals pozitiv për testet RPR ose VDRL. Për shkak të rritjes së autoantitruapeve si rezultat i moshës, moshat e vjetra janë në risk për rezultat fals pozitiv.

T. pallidum immobilization (TPI) test, i zhvilluar si rezultat i zbulimit që serumi nga pacientët e infektuar me sifiliz frenon lëvizshmërinë treponemale në prezencë të komplementit aktiv (124), ishte testi i parë specifik për antitruapat antitreponemal. Brenda disa dekadave të zbulimit të tij, testi TPI u zëvendësua nga testi më sensitiv fluorescent treponemal antibody (FTA) (125), më vonë u përmirësua nga një shkallë absorbimi në FTA-ABS test. (126) Këto teste përdorin Ig antihumane me etiketën fluorescein për të zbuluar antitruapat e lidhur të organizmave T. pallidum në lamën e mikroskopit.

Testi i hemaglutinimit të thjeshtë tekniksht u zhvillua në të njëjtën kohë si dhe FTA-ABS test, testi zbulon antitruapat reaktivë që aglutinojnë qelizat e kuqe të gjakut me antigen T. pallidum. (127) T. pallidum particle agglutination assay (128), përdor xhel biologjik inert, pjesërisht në vendin e qelizave të kuqe të gjakut dhe ka më pak reaksione të ngjashme se sa testi i hemaglutinimit. Për të diagnostikuar neurosifilizin, lëngu cerebrospinal duhet të testohet për antitruapat e prodhuara në përgjigje të infeksionit me T.pallidum.

Testi i VDRL në lëngun cerebrospinal është shumë specifik për neurosifiliz. (129) Testi FTA-ABS është përdorur gjithashtu në diagnozën e neurosifilizit (123) dhe ndërkohë më sensitivë se testi VDRL për lëngun cerebrospinal, mund të mos jetë specifik për neurosifiliz (130), mbase për shkak të transferimit pasiv me serum, të antitropave të derivuara në lëngun cerebrospinal. Kështu, disa autorë sygjerojnë që përdorimi i testit FTA-ABS për lëngun cerebrospinal, duhet të limitohet për të përjashtuar neurosifilizin në rastet me rezultat negative. (131)

Në përpjekje për të zhvilluar një test me sensitivitet ekselent, veçanërisht gjatë staveve të hershme të sifilizit, disa laboratore kanë eksploruar përdorimin e antigenit të rikombinuar T. pallidum me enzimat e tjera immunoassay (132, 133) ose me tekniken Western blot. (134)

Janë identifikuar disa antigjenë që nxjerrin titër të lartë antitropash gjatë infeksionit sifilitik dhe nuk janë ndër reaktive (cross-reactive) me serumin nga pacientët me sëmundje të zakonshme spiroketale. (132, 133)

Një antigjen në veçanti, Tp0453, është parë të ketë sensitivitet të lartë në zbulimin e infeksionit gjatë sifilizit primar (133) përveç kësaj Tp0453 nuk reagon me serum nga individët e painfektuar ose nga individët me leptospirosis, Lyme disease, ose nga temperaturë recidivante. Testimi me antigen të rikombinuar të T. pallidum mund të përmirësojë diagnozën e sifilizit, veçanërisht në zbulimin e hershëm të infeksionit.

16.PATOJENEZA E INFEKSIONIT SIFILITIK

16.1 Sifilizi i fituar

Sifilizi, infeksioni natyror nga Treponema pallidum , ndeshet vetëm tek njerëzit dhe përhapet nëpërmjet marrëdhënieve seksuale. Sëmundja ka ecuri të gjatë dhe kalon nëpër disa faza që kanë karakteristika të ndryshme klinike.

Njeriu i sëmurë manifeston leziona infektuese (lezioni primar) në lëkurën ose mukozat e organeve gjentale. Në disa raste perversioneve seksuale, lezioni primar , mund të shfaqet në regjionet intrarektale, perianale ose orale, si dhe në vende të tjera të trupit.

16.2 Sifilizi primar

Treponema pallidum mund të depërtojë në membranat mukoze të padëmtuara ose të hyjë nëpërmjet gërvishtjeve të vogla të epidermës. Në vendin e hyrjes treponemat shumëzohen, madje disa herë depërtojnë më tej në nyjet limfatike dhe prej këtej arrijnë në gjak.

Pas 2 deri në 12 javësh nga koha e infeksionit, që përbën edhe peridhën e inkubacionit, në portën e hyrjes së treponemave shfaqet një papul e cila më vonë përparon duke u shndërruar në një ulçer të padhimbshme dhe me bazë të fortë të quajtur *affectio primaria* (*ulcus durum* ose *Chancre*).



Shankri

Inflamacioni karakterizohet nga mbizotërimi i limfociteve dhe qelizave plazmatike. Lezioni primar shërohet pas 2 deri në 10 javësh. Shërimi spontan i ulçerës vjen si rrjedhojë e përgjigjes imune.

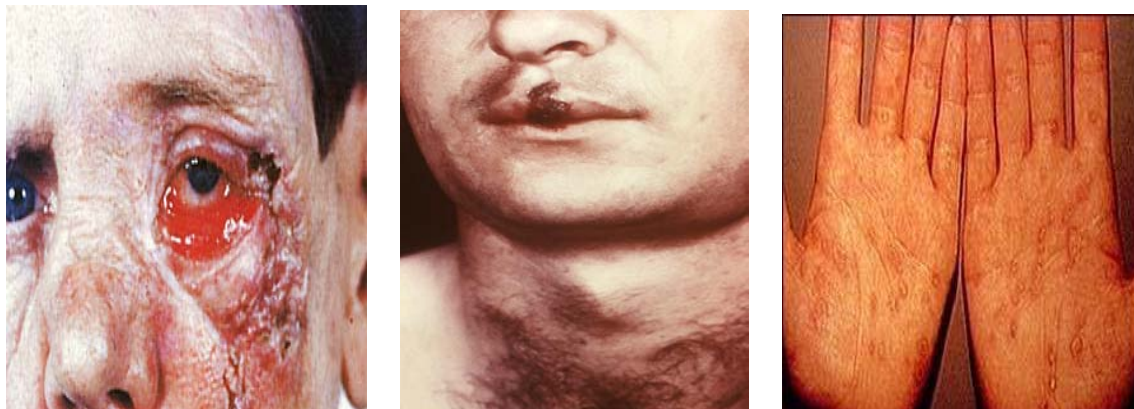
16.3 Sifilizi sekondar

Sifilizi sekondar ose stadi i dytë i sëmundjes , shfaqet pas një periudhe latence që zgjat 2 deri 24 javë dhe manifestohet me ekzantema makulo-papuloze në lëkurë, në pjesë të ndryshme të trupit si dhe kondiloma (papula të qullta e të zbehta) në regjionin anal, gjenital, aksilar etj. Ai shoqërohet me adenopati regjionale. Në këtë fazë mund të kemi meningjit, korioretinit, hepatit, nefrit ose periostit.

Kuadri klinik ndryshon nga pacienti në pacient. Kjo është dhe arsyeja që shpesh herë ata nuk kërkojnë ndihmë mjeksore. Kjo kërkon një vëmendje të veçantë nga mjeku specialist, duke u bazuar në anamnezë të kujdesshme të marrë nga i sëmurit.

Gjatë sifilizit dytësor treponemat janë të pranishme në gjakun qarkullues të të sëmurit sifilitik. Për shkak të pranisë së treponemave në leziona (sifilizi primar dhe sekondar) dhe në gjak (sifilizi sekondar) të sëmurët janë shumë infektues. Këto leziona infektuese mund të përsëriten disa herë

gjatë 3-5 vjetëve pas infeksionit, por pas kësaj periudhe individi i sëmurë nuk është më infektues.
(135)



Sifilizi sekondar

Edhe sifilizi sekondar mund të kalojë spontanisht dhe shërimi i lezioneve në këtë rast është pasojë e përgjigjes së fuqishme imunitare. Infeksioni sifilitik mund të mbetet i fshehtë dhe i sëmuri të kalojë pa shenja si sifilizin primar dhe atë sekondar (ose dhe të dy së bashku). (136)

Në 30% të rasteve sëmundja mund të shërohet plotësisht edhe pa mjekim , ndërsa në 30% të rasteve të tjera mund të kalojë në infektion të fshehtë. Në format e fshehta të sifilizit ka mundësi që treponemat të mbeten brenda qelizave dhe që andej të nxisin përgjigje imunitare përkatëse, prandaj dhe i sëmuri ka pozitive reaksionet serologjike. Në këto raste seropozitiviteti mbetet e vetmja shenjë e stadi të dytë të sëmundjes. Testet serologjike të sifilizit janë në përgjithësi negative në momentin e shfaqjes së shankrit primar dhe bëhen pozitive 1-2 javë më vonë, d.m.th 4-6 javë pas marrjes së infeksionit. Në 40% të rasteve sëmundja përparon në fazën e tretë, në atë që quhet sifilizi terciar.

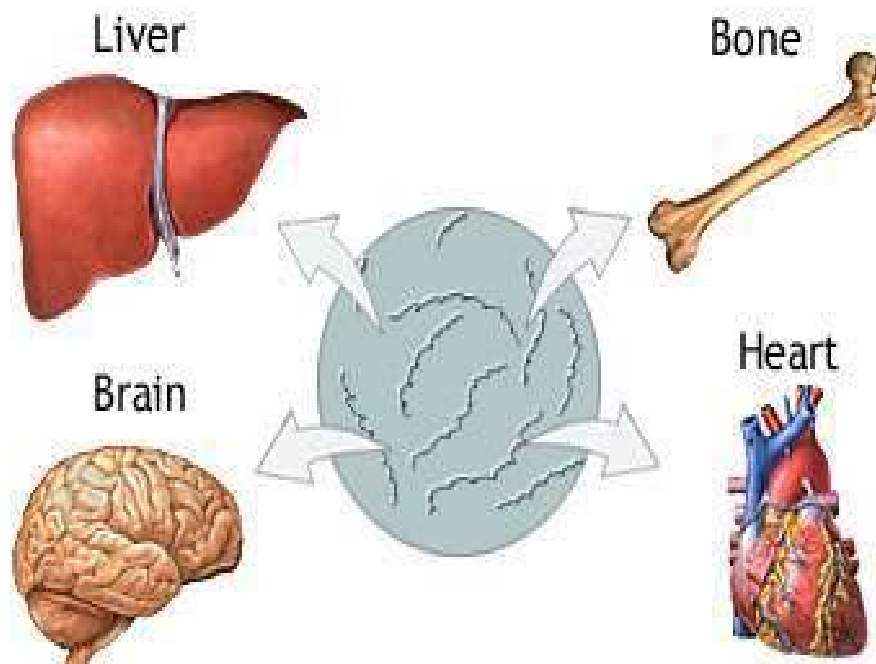
16.4 Sifilizi latent

Sifilizi sekondar i patrajtuar mund të progresojë në infektion subklinik ose në atë që quhet sifilizi latent. Gjatë këtij stadi të sifilizit lezionet shfaqen në lëkurë dhe pacienti është asimptomatik. I vetmi çelës për vënien e diagnozës së infeksionit latent është testi serologjik pozitiv. Sifilizi latent është i ndarë në sifilizi latent të hershëm dhe të vonshëm. Pacientët klasifikohen me

sëmundjen e sifilizit latent të hershëm nqs ata janë asimptomatik dhe e kanë fituar infeksionin brenda vitit të fundit. Sifilizi latent I vonshem mund të shfaqet vetëm te pacientët të cilët janë serokonvertuar brenda vitit të kaluar, të cilët kanë simptomat e sifilizit primar ose sifilizit sekondar, ose kanë patur partner seksual me sifiliz primar, sekondar ose sifiliz latent të hershëm gjatë vitit të kaluar. Pacientët të cilët nuk plotësojnë këto kritere duhet të përjashtohen të kenë sifiliz latent të vonshëm ose sifiliz latent me zgjatje të panjohur. Një pacient me sifiliz latent të hershëm konsiderohet të jetë infeksioz, për shkak të riskut deri në 25% për tu rikthyer në sifiliz sekondar. Sifilizi latent I hershëm është infeksioz gjatë kontaktit seksual, ndërsa sifilizi latent i vonshëm jo. Megjithatë, një grua shtatzëne me sifiliz latent të vonshëm mund të infektojë fetusin e saj, dhe infeksioni mund të transmetohet nëpërmjet transfuzionit të gjakut të kontaminuar.

16.5 Sifilizi terciar

Është faza më e rëndë e sëmundjes së sifilizit që dëmton çdo organ. Zhvillohet pas disa vjetësh dhe nganjëherë dekadash. Në sifilizin terciar treponemat janë shumë të ralla, ose nuk gjenden asnjëherë.



Dëmtimet e organeve në sifilizin terciar

Ndryshimet anatomopatologjike lidhen me zhvillimin e endoarteriteve obliterate të aortës dhe vazave të vogla të trurit. Ai shfaqet me zhvillim lezionesh granulomatoze (gumat sifilitike) në lëkurë, kocka, mëlçi, sistemin nervor dhe atë kardiovaskular.

Për shkak të prekjës së shumë organeve dhe sistemeve shenjat klinike ngatërohen me ato të shumë sëmundjeve të tjera, për këto arsye në të kaluarën sifilizi është quajtur “imitatori i madh”.
(137)

16.6 Sifilizi në shtatzani dhe sifilizi kongenital

Sifilizi mund të transmetohet nga nëna te fetusin nëpërmjet placentës, në të gjitha stadet gjatë dekursit të tij, kur ai është i pa trajtuar. Ai gjithashtu mund të transmetohet te fetusin gjatë aktit të lindjes, kur i porsalinduri bie në kontakt me lezionet genitale sifilitike. (138) Siç e kemi theksuar edhe më sipër, gjatë ushqyerjes me gji fëmija nuk mund të marrë sëmundjen në mungesë të lezionit infeksioz në të.

Shtatzania nuk ka efekt të njohur në dekursin klinik të sifilizit. Sifilizi në shtatzani mund të shkaktojë komplikacione të shumta si për nënën e infektuar edhe fetusin. Rreth 2/3 e të gjithë fëmijëve të lindur nga nënat e sëmura me sifiliz janë të infektuar. (139) Manifestimet klinike të sifilizit kongenital janë të ndara në të hershme (shfaqen në dy vitet e para të jetës), dhe të vonshme (shfaqen në dy vitet e pasme të jetës).

Sifilizi i vonshëm kongenital zakonisht shfaqet afër pubertetit. Shenjat më të shpeshta të sifilizit kongenital të hershëm zhvillohen brenda tremujorit të parë të jetës. Rrufa ose riniti persistent është një nga shenjat klinike të hershme e cila ndodh në 4-22% të foshnjave. Sekretionet nazale mund të jenë të shumta, purulente, me ngjyrë gjaku dhe shumë infeksioze.

Hepatomegalia me ose pa splenomegali ndodh në 33-100% të pacientëve. Përfshirja e sistemit nervor qendror është asimptomatik, por vërehet leukocitozë në lëngun cerebrospinal, rritje e nivelit të proteinave dhe pozitiviteti i testit serologjik ndodh deri në 80% të foshnjave të infektuara. Neurosifilizi simptomatik zhvillohet rrallë. Lezionet kockore zhvillohen brenda muajit të tetë pas lindjes në sifilizin e hershëm kongenital.

Manifestimet e vonshme të sifilizit kongenital përfshijnë triadën e Hutchinson me keratit intersticial, dhëmbët e sipërm në formë sharre dhe të larguar dhe shurdhim si pasojë e prekjes së nervit të tetë kranial. Humbja e dëgjimit mund të ndodhë papritur dhe zakonisht ndodh në vitin e tetë deri të dhjetë të jetës.



Koriooretiniti nga sifilizi kongenital

Trajtimi optimal në të porsalindurit me sifiliz kongenital akoma është i panjohur. Trajtimi efikas i sifilizit në shtatzani zgjidh infeksionin e nënës dhe parandalon sifilizin kongenital.

16.7 Neurosifilizi

Sëmundjet e sistemit nervor qendror mund të hasen në çdo stad të sifilizit. Një pacient i cili ka të dhëna klinike për përfshirje të SNQ në sëmundjen e sifilizit (p.sh. amnezi, deficiëte motore ose sensore, simptoma të lidhura me shikimin ose dëgjimin, paralizë të nervave kranial dhe simptoma ose shenja të meningitit), duhet të kryej një ekzaminim të likidit cerebro-spinal. (140)

Neurosifilizi ndahet në neurosifiliz të hershëm (akut) dhe neurosifiliz të vonshëm (kronik). Që të dy, neurosifilizi i hershëm dhe ai i vonshëm, gjithashtu mund të ndahen në asimptomatik dhe simptomatik. Faza simptomatike e neurosifilzit të vonshëm më tej shfaqet si neurosifiliz meningovaskular ose parenkimatoz.

Mbivendosja klinike me kombinim të karakteristikave meningovaskulare dhe parenkimatoze është e zakonshme në këtë formë të meningitit kronik, që përfshin çdo porcion të SNQ. Neurosifilizi asimptomatik ndodh deri në 40% të pacientëve. (141)

Neurosifilizi asimptomatik vlerësohet si i tillë në pacientët të cilët nuk kanë manifestime klinike ose përfshirje neurologjike, por që kanë një ose disa çrregullime në ekzaminimin e likidit cerebrospinal si leukocitozë, rritje të koncentrimin të proteinave, ose test pozitiv jo treponemal (p.sh. VDRL). RPR nuk rekomandohet për testimin e likuorit cerebrospinal.

17.EPIDEMIOLOGJIA E SIFILIZIT

Transmetimi

Afërsisht 90 % e sëmundjes së sifilizit transmetohet me rrugë seksuale. Ekspozimi ndodh kryesisht gjatë seksit oral, anal ose vaginal. Transmetimi ndodh nëpërmjet kontaktit direkt me eksudatet e infektuara, nga lezionet e lëkurës ose nga membranat mukoze të personit të infektuar, gjatë kontaktit seksual. (142)

Sifilizi primar, sekondar dhe stadi i hershëm i sifilizit latent, konsiderohen infeksioz, me një risk për tu transmetuar te partneri deri në 60%. Sifilizi latent i hershëm konsiderohet infeksioz sepse ka shanse që në 25% të rasteve të rikthehet në stadin sekondar. (143)

Transmetimi nga fëmijët e prekur me sifiliz kongenital, puthja, tranfuzioni i gjakut, përdorimi i të njëjtës age dhe paisje mjeksore dhe inokulimi aksidental direkt, janë ekstremisht të ralla. Sëmundjet ulçerative seksualisht të transmetueshme si sifilizi favorizojnë transmetimin e HIV-it dhe/ose rrisin rrezikshmërinë për tu infektuar nga HIV.

Sifilizi rrit mundësinë e marrjes së HIV-it dy deri në katër herë dhe rriskun për transmetimin e HIV-it dy deri në nëntë herë. (144) Gruaja shtatzëne mund të transmetojë infeksionin nga placenta te fetusin në të gjitha stadet e dekursit të sëmundjes së patrajtuar, ose gjatë lindjes. (138)

Niveli i transmetimit vertikal është afërsisht 70-100% në sifilizin e hershëm të patrajtuar. Transmetimi është më i mundshëm në stadet e sifilizit primar dhe sekondar dhe më pak gjatë stadi latent. (145) Transmetimi i sëmundjes është i pamundur gjatë ushqyerjes me gji, në mungesë të lezionit në gjëndrën e gjirit. (146)

18.SHENJAT KLINIKE DHE PERIUDHA E INKUBACIONIT

Në tabelën (Tab. 2) e mëposhtme jepen shenjat klinike dhe periudha e inkubacionit sipas stadeve të sifilizit. (143)

Stadi	Shenjat klinike	Inkubimi
Primar	Shankri primar, limfadenopati regionale	3 javë (3-90 ditë)
Sekondar	Skuqje, temperaturë, këputje, limfadenopati e gjeneralizuar, leziona në mukoza, condylomata lata, alopecia, meningitis, dhimbje koke, uveitis, retinitis	2-12 javë (2 javë-6 muaj)
Latent	Asimptomatik	I hershëm: <1 vit I vonshëm: ≥ 1 vit
Terciar		
Sifilizi kardiovaskular	Aneurizëm e aortës, regurgitim aortik, stenoz ostiale e arteries koronare	10-30 vjet
Neurosifilizi	Luhatet nga asimptomatik deri simptomatike, dhimbje koke, marrje mendsh, çrregullime të personalitetit, demens, ataksi, presenca e pupilës Argyll Robertson	<2 vjet-20 vjet
Guma sifilitike	Destruksion të indeve të ndonjë organi, shenjat varen nga organi i prekur	1-46 vjet (shumica e rasteve 15 vjet)
Kongenital		
i hershëm	Përhapje fulminante e infeksionit, lesion mukokutane, osteochondrit, anemi, hepatosplenomegali, neurosifiliz	fillim <2 vjet
i vonshëm	Keratit intersticial, limfadenopati, hepatosplenomegali përfshirje të kockave dhe artikulacioneve, anemi, dhëmbët e Hutchinson, neurosifiliz	Persistenca >2 vjet pas lindjes

19.HIV SI BASHKËSHOQËRUES I SIFILIZIT

Shoqërimi i këtyre dy sëmundjeve seksualisht të transmetueshme është i zakonshëm. Këto sëmundje mund të afektojnë njëra tjetrën në mënyra të ndryshme. Ulçeracioni prezent në sifiliz rrit mundësinë e infektimit nga HIV. Sifilizi në individët e infektuar me HIV mund të ketë agresivitet më të lartë. Pacientët mund të progresojnë nga stadi primar në sifilizin terciar brenda disa viteve, në ndryshim me pacientët e painfektuar me HIV ku ky progres ndodh për disa dekada. Pavarësisht këtij progresi, stadet e sifilizit kalohen njëlloj edhe në individët e infektuar me HIV. Megjithatë është parë që pacientët me sifiliz dhe HIV si infeksion shoqërues nuk kanë një evolucion unik ose të përcaktuar, krahasuar me pacientët të cilët nuk kanë këtë sëmundje shoqëruese. Ata janë në risk të shtuar për të manifestuar dekurs më të zgjatur dhe malinj.

Dekursi i sifilizit në pacientët me HIV pozitiv, me depresion të funksionit imunitar, është i ndryshëm nga dekursi në pacientët me HIV negative. Eksperimentet në kafshë sygjerojnë që qelizat imunitare luajnë rol të rëndësishëm në eliminimin e infeksionit sifilitik, mungesa e një kontrolli të tillë imunologjik prevenon çrrënjosjen complete të infeksionit, veçanërisht në zona të tilla si sistemi nervor qendror ose sytë. (1)

HIV si koinfeksion shoqërohet me titër të lartë të Rapid Plasma Reagin (RPR), Shankër primar multipël, progresion më të shpejtë në sifiliz terciar, rritje të frekuencës së sëmundjeve të syve, vonesë ose dështim në rënien e titrit pas trajtimit, dhe predispozicion për zhvillimin e reaksionit Jarisch-Herxheimer, krahasuar me pacientë që kanë vetëm infeksionin sifilitik. (1, 2, 3, 4)

Në pacientët me koinfeksion mund të shihet një mbyllje e ngadaltë e Shankrit primar dhe në rastet e neurosifilizit, në lëngun cerebrospinal pleocytosis, rritje proteinike dhe rritje e titrit të Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). (5, 6, 7) Disa raportime tregojnë që pacientët me koinfeksion HIV mund të kenë shumë risk për tju rikthyer sifilizi se sa pacientët me HIV negativë. (5, 6, 8) Përveç këtyre, problemet dermatologjike (reaksionet alergjike nga medikamentet, folikuliti eozinofilik), genitale (human papilloma virus) dhe lezionet orale janë pamje të zakonshme në pacientët me HIV dhe mund të ngatërrojnë diagnozën e sifilizit sekondar që manifestohet me rash, alopeci, condyloma lata, ose lezione orale.(9) Shenjat e sifilizit sekondar mund të jenë veçanërisht të shprehura, në pacientët me HIV bashkëshoqërues.

Infeksioni HIV mund të rrisë frekuencën ose të përshpejtojë zhvillimin e sekelave neurologjike të sifilizit, duke përfshirë edhe patologjitë e hershme, të tilla si meningjiti akut sifilitik dhe patologjitë e vona, të tilla si lezionet gumatoze në sistemin nervor qendror.

Mungesa e një testi në praktikë si gold-standard për të bërë diagnozën e neurosifilizit e bën atë një sfidë të vërtetë për mjekun mikrobiolog. Diagnoza mbështetet në gjetjet e integruara, të serumit pozitiv jotreponemal dhe antikorpet konfirmues me simptomat neurologjike dhe oftalmike, pleocytozën ose rritje të proteinës dhe/ose VDRL reaktive në lëngun cerebrospinal.

Në pacientët e infektuar me HIV diagnoza mund të jetë sfiduese edhe me testet serologjike atipike (titër jashtëzakonisht të lartë/ të ulët ose të luhatshëm). (10, 11) Falls positive RPR dhe testi konfirmues treponemal, mund të rezultojë për shkak të interferimit të infeksioneve shoqëruese ose HIV të lidhur me mosfunksionim të qelizave B. (4) Pakësim i titrit të antitropave treponemal mund të shihet në pacientët me SIDA, dhe rezultat falls negativ i VDRL në lëngun cerebrospinal mund të ndodhë në 20% deri 70% të pacientëve me sëmundje të sistemit nervor qendror. VDRL falls pozitiv në lëngun cerebrospinal është jo e shpeshtë, por mund të ndodh kur gjaku kontaminon lëngun cerebrospinal. (3, 12)

Microhemagglutination *T. pallidum* (MHA-TP) dhe fluorescent treponemal antibody absorption (FTABS), të përdorura për ekzaminim të lëngut cerebrospinal, janë më pak specifik se VDRL edhe pse në mënyrë të konsiderueshme më të ndjeshme.

Përdorimi i këtij testi konfirmues në lëngun cerebrospinal konsiderohet si një mundësi e madhe për të patur vlera negative parashikuese për sifiliz. Disa ekspert këmbëngulin në atë që rezultati negativ i FTA-ABS-së në lëngun cerebrospinal mund të përjashtojë këtë diagnozë. (11, 23)

Aspekte jo normale në lëngun cerebrospinal të cilat zakonisht shihen në pacientët me HIV si pleocytos të lehtë ose protein të rritur, e bëjnë të vështirë interpretimin dhe vënien e diagnozës së neurosifilizit me skemën diagnostike aktuale.

Trajtimi i sifilizit në pacientët me HIV, si sëmundje bshkëshoqëruese, është i komplikuar dhe suksesi mund të varet më shumë në integritetin e përgjigjes imunologjike sesa në efektin e antibiotikëve.

Edhe pse sifilizi është i shërueshëm, ai rrit efikasitetin e transmetimit të HIV nga 3 deri në 5 herë dhe mund të ketë efekte serioze negative mbi shëndetin neonatal. (2)

20.DIAGNOZA E SIFILILIZIT

Diagnoza e sifilizit bazohet në anamnezë, ekzaminim fizik dhe në ekzaminimin laboratorik. Është esenciale që vlersimi i stadi të sifilizit të jetë i sigurtë dhe i dokumentuar, në mënyrë që të bëhet menaxhimi korrekt i pacientit dhe personit të kontaktit.

20.1 Diagnoza laboratorike e sifilizit

20.1.a Ekzaminimi mikroskopik me fushë të errët

Ekzaminimi me fushë të errët kërkon eksperiencë të madhe për të diferencuar treponemën e vërtetë nga spiroketat e ndryshme jo patogene. Procedura e marrjes së materialit për ekzaminim nga shankri , konsiston në heqjen e koriçkave të lezionit, shpërlarjen me tretësirë fiziologjike dhe tharjen me garzë. Përdorimi i lëndëve antiseptike evitohet sepse ato mund të ndikojnë mbi treponemën. Sipërfaqja e lezionit gërryhet deri në gjakosje të lehtë, gjaku që del fshihet dhe pritët të dalë eksudati. Materiali për ekzaminim merret gjithashtu nga limfonodulat regjionale. Më pas vendoset ky eksudat në një lamë mikroskopi dhe kontrolli bëhet menjëherë në mikroskop me fushë të errët me objektiv 40x. Ky ekzaminim bëhet pa filluar ende mjekimi me antibiotik. Treponema pallidum shfaqet duke shkëlqyer me ngjyrë të bardhë brilante dhe identifikimi i saj bazohet në karakteristikat morfologjike dhe mënyrat e lëvizjes. Bëhet fjalë për një mikroorganizëm fin me gjërësi 0.25-0.3 mikron , me 8-14 spirale të rregullta dhe gjatësi 6-14 mikron .

20.1.b Imunofluoreshenca direkte

Për të realizuar këtë metodë duhet që preparati i përgatitur nga eksudati të përpunohet me antikorpe antitreponema të shënuara me fluoresheinë. Ekzaminimi bëhet me mikroskop

fluoreshent i cili vë në dukje treponemat e mbuluara në të gjithë sipërfaqen me lëndë fluoeshente. Duhet theksuar se diagnoza e sifilizit nëpërmjet mikroskopisë së drejtpërdrejtë të materialit klinik ka vështirësi teknike dhe ekziston rreziku serioz i infektimit të punonjësve të laboratorit.

20.2 Diagnoza serologjike

20.2.a Ekzaminimet serologjike

Ekzaminimet serologjike janë metoda esenciale për të bërë diagnozën, ndjekjen dhe efikasitetin e terapisë, dhe për depistim. Këto ekzaminime zbulojnë antitruapat të cilat zhvillohen gjatë infeksionit sifilitik. Ekzaminimet serologjike më të përdorshme janë ato që bëhen me antigjene jo treponematoz dhe ato me antigjene treponematozë. Për të vendosur diagnozën e sifilizit të dyja tipet e testeve serologjike janë zakonisht të nevojshme. Duhet theksuar se rezultatet e testeve serologjike për sifiliz, në raste të rralla mund të jenë negative, në rastet aktive sidomos në pacientët e moshuar, apo shumë herët në infeksionin primar janë pozitive.

Provat me antigjen jo treponematoze janë reaksione të tipit latex aglutinacion. Këtu futen reaksionet VDRL dhe RPR. Provat me antigjen treponematoz janë teste konfirmimi. Këtu futen reaksionet e hemoaglutinacionit pasiv TPHA dhe ato të imunofluoeshencës indirekte FTA-Abs.

20.2.b Reaksioni me antigjen jo treponematoz

Infeksioni sifilitik çon në prodhimin e antitruapave jospecifik (IgM dhe IgG) të drejtuara kundër një antigjeni lipoidal që rezulton nga ndërveprimi i indeve pritëse me *T. pallidum* ose nga vetë *T. pallidum*. Ky reaksion antitrup-antigjen është baza e testeve jo treponemale të tilla si VDRL dhe RPR. Pas trajtimit adekuat të sifilizit testet jo treponemale bëhen përfundimisht jo reaktive. Megjithatë, edhe me trajtim të mjaftueshëm, pacientët ndonjëherë kanë një nivel të ulët të qëndrueshëm pozitiv të testit jo treponemal. Titri i testit jo treponemal në personat të cilët janë trajtuar për sifiliz latent apo për stadi të vonshme të sifilizit ose që janë riinfektuar nuk ulet aq

shpejt siç do të ndodhte në këta persona në stadet e hershme të infeksionit të parë. Në fakt këta persona mund të mbeten pozitiv për jetë.

VDRL dhe RPR bëhen pozitive 1-4 javë pas shfaqjes së shankrit primar apo gjashtë javë pas ekspozimit. Reaksionet biologjike falls pozitiv ndodhin në një nivel prej 1-2% të popullsisë në përgjithësi. Testet akute të rreme pozitive që zgjasin më pak se gjashtë muaj mund të ndodhin

pas një sëmundjeje febrile ose imunizimit. Si rregull, 90% e titrave falls pozitive janë më pak se 1:8, por titra të ulëta shihen edhe në infeksionin latent. Niveli i falls pozitiv në shtatzani është i njëjtë me atë të popullatës në përgjithësi. Në këto reksione si antigjen përdoret kardiolipina e marrë nga zemra e gjedhëve e përpunuar me lecitinë dhe kolesterol. Këto antigjenë veprojnë “invitro” me reaginat që janë antitropa antilipidike të pranishëm në serumin e të sëmurëve me sifiliz. Këto reagina janë përzierje antitrupash IgM dhe IgA.

Me antigjenin kardiolipinë bëhen provat e flokulimit VDRL (Veneral Disease Research Laboratori) dhe RPR (Rapid Plasma Reagin). Të dyja këto reaksione kanë të njëjtat parime që nga përgatitja e deri në kryerjen e reaksioneve.

Reaksionet jo treponematoze kanë si bazë bashkëveprimin dhe lidhjen specifike të antigjenëve lipidike të përthithura në grimca latexi ose karboni me reaginat e pranishme në serumin e sifilitikëve, duke çuar në formimin e agregatëve të mëdha të dukshme me sy. Këto reaksione zhvillohen brenda disa minutave. Reaksionet VDRL dhe RPR japin rezultate pozitive 2-3 javë pas infeksionit me sifiliz (në qoftë se mjekimi nuk ka filluar) dhe mbeten kështu për 6-18 muaj pas mjekimit. Në provat me antigjen jo treponematoz hyjnë edhe reksionet e fiksimit të komplementit (Kolmer).

Testimet e përsëritura jo treponemale janë të dobishme për të përcaktuar fazën e sëmundjes; një rritje katër-fish e titrit mund të tregoj një infeksion të kohëve të fundit, riinfeksion në një person të trajtuar në mënyrë adekuate, ose rikthim në një person të trajtuar në mënyrë jo adekuate. Ulja e titrit në katër herë ose më shumë brenda vitit flet për trajtim adekuat të infeksionit sifilitik. Titri në përgjithësi duhet të bëhet jo-reaktiv ose reaktiv i dobët brenda një viti pas trajtimit të sifilizit primar dhe brenda dy vitesh pas trajtim të sifilizit sekondar.

Trajtimi i sifilizit latent të vonshëm zakonisht ka pak ose aspak efekt në titër dhe nuk duhet të përdoret për të vlerësuar efikasitetin e trajtimit. Titri ka tendencë të ulet me kalimin e kohës, por serumi shpesh mbetet reaktiv, zakonisht në titër të ulët. Reaksionet jo treponematoze bëhen negativ spontanisht në sifilizin terciar. Si me të gjitha testet serologjike sasiore, vetëm një ndryshim katër-fish ose më i madh në titer është kuptimplotë.

Nëpërmjet hollimeve të serumit të të sëmurit me reaksionet e flokulimit dhe fiksimit të komplementit merren rezultate jo vetëm cilësore por edhe sasiore. Duhet patur kujdes se provat e më sipërme janë shumë të ndjeshme dhe japin rezultat të rreme positive sepse reaginat jo specifike mund të gjenden në serum edhe në shumë sëmundje të tjera siç janë malaria, lepra, fruthi, mononukleozë infektive, lupusi eritematoz, periartrit, në vaksinime të ndryshme etj. Prandaj çdo rezultat pozitiv duhet konfirmuar me reaksione të tjera që bëhen me antigjene treponematoze.

20.2.c Procedura e reaksioneve jo treponematoze

Serumi i të sëmurit duhet të ndahet me kujdes nëpërmjet centrifugimit ose lënies për disa orë në termostat në temperaturën 37°C. Reaksioni kryhet në karda të veçanta që janë të përbëra prej rrathësh në të cilët vendoset një pikë nga serumi që do testohet. Çdo kard ka dhjetë rrathë. Në rrethin e parë dhe të dytë gjithmonë vendosen kontrollat pozitive dhe negative, ndërsa në 8 rrathët e tjerë mund të testohen 8 serume njëkohësisht.

Serumi hidhet me pipetë plastike që është kalkuluar për një pikë të mbajë sasinë e nevojshme të serumit (25 µl ose 50 µl). Serumi hapet me pjesën e prapme të pipetës, që është në formën e lopatës, në të gjithë rrethin e letrës. Për çdo serum përdoret pipetë e veçantë. Mbi rrethin në të cilin kemi hapur serumin hedhim një pikë antigjen. Antigjeni përpara përdorimit duhet të tundet mirë dhe pika e parë hidhet jashtë letrës. Letra e latexit vendoset në vortex (tundës automatik) me 100 rrotullime në minutë për 8 min.

Leximi i reaksionit bëhet me sy në një vend me dritë, menjëherë pas heqjes nga vortexi. Në rast se vihen re kokrriza (agregate) të vogla ose të mëdha në periferi të rrethit, atëherë kemi të bëjme

me rezultat pozitiv. Në rast se grimcat e karbonit në qendër, gjatë rrotullimit të letrës me dorë formojnë bisht komete, atëherë kemi të bëjmë me rezultat negativ.

Leximi i reaksionit bëhet gjithnjë i krahasuar me serumit pozitiv dhe negativ të kitit diagnostik. Reaksionet pozitive mund të jenë reaktive të fortë ose reaktive të dobët. E gjithë kjo procedurë e mësipërme është reksion kualitativ.

Rezultatet reaktive pozitiv duhet të vazhdohen më tej për të përcaktuar titrin e serumit me reaksione kuantitative. Në reaksionet kuantitative hollimi i serumit bëhet me sol fiziologjik duke filluar nga hollimi $1/2$, $1/4$, $1/8$, $1/16$, $1/32$, $1/64$, $1/128$, $1/256$, $1/512$.

Si rregull serume shumë reaktive konsiderohen hollimet mbi $1/16$. Eksperienca praktike ka treguar që jo gjithnjë, sa më i lartë të jetë titri i hollimit të serumeve aq më pozitiv është serumi.

Ka raste që edhe serumet reaktive mbi $1/16$ mund të rezultojnë negativ me testet e konfirmimit dhe nga ana tjetër serumet reaktive në hollimet $1/2$ mund të rezultojnë pozitiv me testet e konfirmimit. Këto janë të lidhura të gjitha me stadin e sifilizit dhe mjekimet e aplikuara për të. (147)

Testet e latex aglutinacionit me kardiolipinë, kur rezultojnë negativ edhe në serumet çifte në interval 2 javor, pra ska serokonversion ose ska dinamik serologjike, atëhere themi se kemi të bëjmë me njeri të shëndoshë.

Nga ana tjetër rezultati pozitiv edhe në hollimet $1/16$ tregon për një serum reaktiv i cili detyrimisht duhet të konfirmohet me reaksionet TPHA ose me reaksionin e imunofluoreshencës së absorbuar FTA-Abs. (148)

20.2.d Reaksionet me antigjen treponematoz

Këto teste kapin antitruapat kundër antigjenëve specifikë të *T. pallidum* dhe janë përdorur kryesisht për të konfirmuar diagnozën e sifilizit në pacientët me një test reaktiv jo treponemal.

Në këto reaksione përfshihen reaksioni i hemaglutinimit (TPHA), prova e imunofluoreshencës indirekte (FTA-Abs), prova e fiksimit të komplementit dhe prova e imobilizimit të treponemës.

Shumica e pacientëve të cilët kanë teste reaktive treponemale do të kenë teste reaktive për pjesën e mbetur të jetës, pavarësisht nga trajtimi ose aktiviteti i sëmundjes. Megjithatë, kthimi në status jo reaktiv mund të ndodhë deri në 10% të pacientëve, veçanërisht në ato raste kur janë trajtuar herët. (147)

Titri i antitropave në testin treponemal ka lidhje të dobët me aktivitetin e sëmundjes dhe nuk duhet të përdoret për të vlerësuar përgjigjen e trajtimit.

Rezultate falls positive mund të ndodhin veçanërisht kur testi FTA-ABS është përdorur në pacientët me sëmundjen e Lyme, HIV, shtatzani, vartësi nga drogat, toksoplazmozë, H pylori, sëmundjet autoimmune si lupusi eritematoz dhe artriti reumatoid, dhe në personat me sëmundje të tjera treponemale si yaws, pinta ose bejel.

20.2.e Reaksioni TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay)

TPHA është test konfirmues. Testi TPHA është një test specifik treponemal për përcaktimin serologjik të antitropave të specieve dhe subspecieve të ndryshme të treponemave. Eritrocitet e shpendëve (të dashit ose të gjelit të detit) të sensibilizuara me ekstrakt antigjenik të *Treponema pallidum* (shtami Nichols) aglutinojnë me antitropat specifike të pranishëm në serumet e të sëmurëve me sifiliz. Antitropat kundër treponemave jo patogjene absorbohen nga një ekstrakt treponemash Reiter që ndodhen në tretësirën holluese. (149)

e.a Procedura.

Serumi mund të ruhet përpara testimit deri në 7 ditë në frigorifer në temperaturën 2-8°C . Kur serumet do të përdoren për periudhë më të gjatë kohe ,duhet të vendosen në temperaturën -20°C. Për të kryer reaksionin mostrat dhe reagentët duhet të lihen në temperaturën e mjedisit para përdorimit . Antigeni dhe reagentët e kontrollit i tundim mirë përpara përdorimit. Reaksioni kryhet në pllaka të tipit ELISA me fund në formë U-je.

e.b Prova kualitative

Tre gropëza janë të nevojshme për çdo mostër . Me ndihmën e një mikropipete automatike (Eppendorf) me kapsulite të veçanta hidhet në gropëzën e parë të pllakës 190 µl diluent (hollues).

Shtojmë në po të njëjtën gropëz 10 µl serum dhe i përziejmë së bashku. Kontrollat pozitive dhe negative trajtohen njëjloj si mostra .

- Shtojmë 25 µl të mostrës së holluar nga gropëza e parë te gropëza e dytë horizontalisht dhe 25 µl po nga gropëza e parë te gropëza e tretë horizontalisht .
- Shtojmë 75 µl nga qelizat e provës (test cells) në gropëzën e dytë horizontalisht dhe 75 µl nga shishja me qelizat e kontrollit (test control) në gropëzën e tretë horizontalisht . Hollimi përfundimtar i mostrës pas shtimit të qelizave është 1: 80 .
- I përziejmë tërësisht në çdo gropëz .
- Inkubojmë në temperaturën 15-30gradë C në një sipërfaqe të fortë, në gjendje qetësie për 45-60min.

Prova kuantitative

Nevojiten nëntë gropa për çdo serum . Mostra hollohet 1:20 .

- Shtojmë 190 µl hollues në gropëzën e parë .
- Shtojmë 10µl serum në të njëjtën gropëz dhe i përziejmë mirë .

Titrimit :

- Lëmë gropëzën e parë bosh .
- Shtojmë 25µl hollues në secilën nga 7 gropëzat e mbetura në rreshtin e tetë gropëzave.
- Shtojmë nga 25 µl nga gropa ku kemi përzierjen serum- hollues, në gropëzën e parë dhe të dytë horizontalisht të rreshtit me 8 gropëza dhe i përziejmë .
- Gjatë hollimit në seri hedhim 25µl nga gropëza e fundit , jashtë .
- Shtojmë 75µl Test Cells në secilën gropëz .
- I përziejmë bashkë .
- Inkubojmë në temperaturën 15-30 gradë për 45-60 minuta .
- Bëjmë leximin.

e.c Leximi i reaksionit

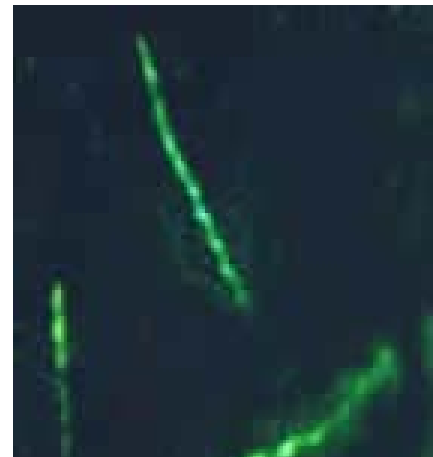
Çdo serum që ka dhënë aglutinim më të vogël se ai i treguar me shenjën +/- do të jetë negativ .

Çdo serum që jep aglutinim më të madh se ai që tregohet me shenjën +/- do të jetë pozitiv .

20.2. ë Reaksionet e imunofluoreshences indirekte te absorbuar (FTA-Abs)

Testi FTA-Abs është testi i imunofluoreshencës indirekte të antitripit që përdor *T. Pallidum* nga testi i lepurit si antigen. Interpretimi i tij është subjektiv dhe kërkon kujdes të madh në detaje. Princiipi i përdorimit të tij është verifikimi i diagnozës së sifilizit. Testi FTA-Abs referohet si test reference. Ky reaksion kryhet me mikroskop imunofluoreshent. Si antigjene shërbejnë treponemat e ngordhura të fiksuara në një xham mikroskopik, mbi të cilën hidhet serumi që do të testohet. Suspensiononi i treponemës duhet të përzihet në vortex dhe pastaj në çdo grop të lamës hidhet 20 µl antigjen. Lama lihet të thahet në ambient për 5-10 minuta dhe fiksohet me aceton për 10 min. Antitrupe antitreponematoz, të pranishëm në serum, lidhen me antigjenet specifike sipërfaqësore të treponemave të fiksuara në xham. Komplekset specifike antigjen-antitrupe vihen në dukje nëpërmjet përpunimit me antiglobulinë të konjuguar, të shënuar me lëndë fluoreshente, e cila mbulon të gjithë trupin e spiroketës.

Prania e treponemave fluoreshente është një tregues i pozitivitetit. Ky reaksion është shumë specifik dhe jep rezultate në fazat e herëshme të sifilizit, në të porsalindurit (sifilizi kongenital) dhe përdoret për të vlerësuar efikasitetin e mjekimit. (151)



Pamje e treponemës me imunofluoreshencë

20. 2 f. Reaksioni ELISA

ELISA (enzyme – linked immunosorbent assay) është një test që përdoret për të identifikuar antikorpet në kompleksin Ag-Ac , duke përdorur ndryshimin e ngjyrës nga hedhja e enzimës, në një mostër të lëngët. Si enzima mund të jenë peroksidaza, fosfataza alkaline, β galaktozidaza.

(43). Reaksioni ELISA sot është një reaksion rutine, që përdoret në kërkime dhe diagnostikime klinike kimike , për shkak dhe të specificitetit të lartë (97. 44% - 100 %) dhe sensitivitetit të lartë (98.02% – 100 %). ELISA Anti-Syphylis IgG/IgM/IgA është një test që përdoret për gjetjen e Ac. të T. Pallidum në serum human ose plazmë . Ky kit përdor kombinimin e tre Ag-ve në një sandwich test . Ag-et do të zbulojnë T. Pallidum – specifik IgG, IgM dhe IgA, duke mundësuar gjetjen e Ac. gjatë të gjitha staveve të infeksionit. Reaksioni kryhet në pllakat ELISA që janë të përbëra nga 96 gropëza. Gropëzat plastike janë mbuluar me një përzierje të 15Kd,17Kd, dhe 47Kd kombinim i Ag-ve të T.pallidum . Ac-et specifike në serum ose plazëm kombinohen me këta antigjen dhe me të njëjtët antigjen të konjuguar .

Procedura :

- Hedhim 50 µl serum nga mostra që do testohet , të pa holluar (ose kontrollet pozitiv e negativ) në një gropëz .
- Shtojmë nga 50 µl conjugat në gropëzat ku kemi hedhur serumet .
- Përziejmë pllakën për 30 sekonda në një tundës .
- Inkubojmë pllakën në temperaturë 37 gradë C për 30 minuta .
- Lajmë pllakën 5 herë me solucionin wash buffer duke e nxjerr jashtë përmbajtjen .
- Shtojmë 50 µl të përzierjes substrat/ kromogjen në çdo gropëz . Ka një diferencë të pastër të ngjyrës midis një gropëze bosh dhe një gropëze me përmbajtje substrati .
- Inkubojmë në temperaturën e dhomës për 30 minuta pllakëzën, të cilën e kemi mbuluar për ta ruajtur nga drita sepse substrati është fotosensitiv .
- Shtojmë 50 µl solucion stopues në çdo gropëz (ngjyra blu ndërron në të verdhë).
- Bëjmë leximin e rezultatit në reader duke përdorur filtrin 620-690 .

Shqyrtimi i vlerave :

- A_{450} e secilit Kontroll negativ duhet të jenë më të ulta ose të = me 0.080 .
- A_{450} e secilit Kontroll pozitiv duhet të jetë më i madh ose = me 1.000.

Interpretimi :

Serumet me vlerë më pak se vlera e Cut – Off –it janë konsideruar negativ për sifiliz EIA. Serumet me vlerë më të madhe ose të barabartë me Cut – Off – in janë konsideruar pozitiv .

20. 2. g. Test për neurosifiliz

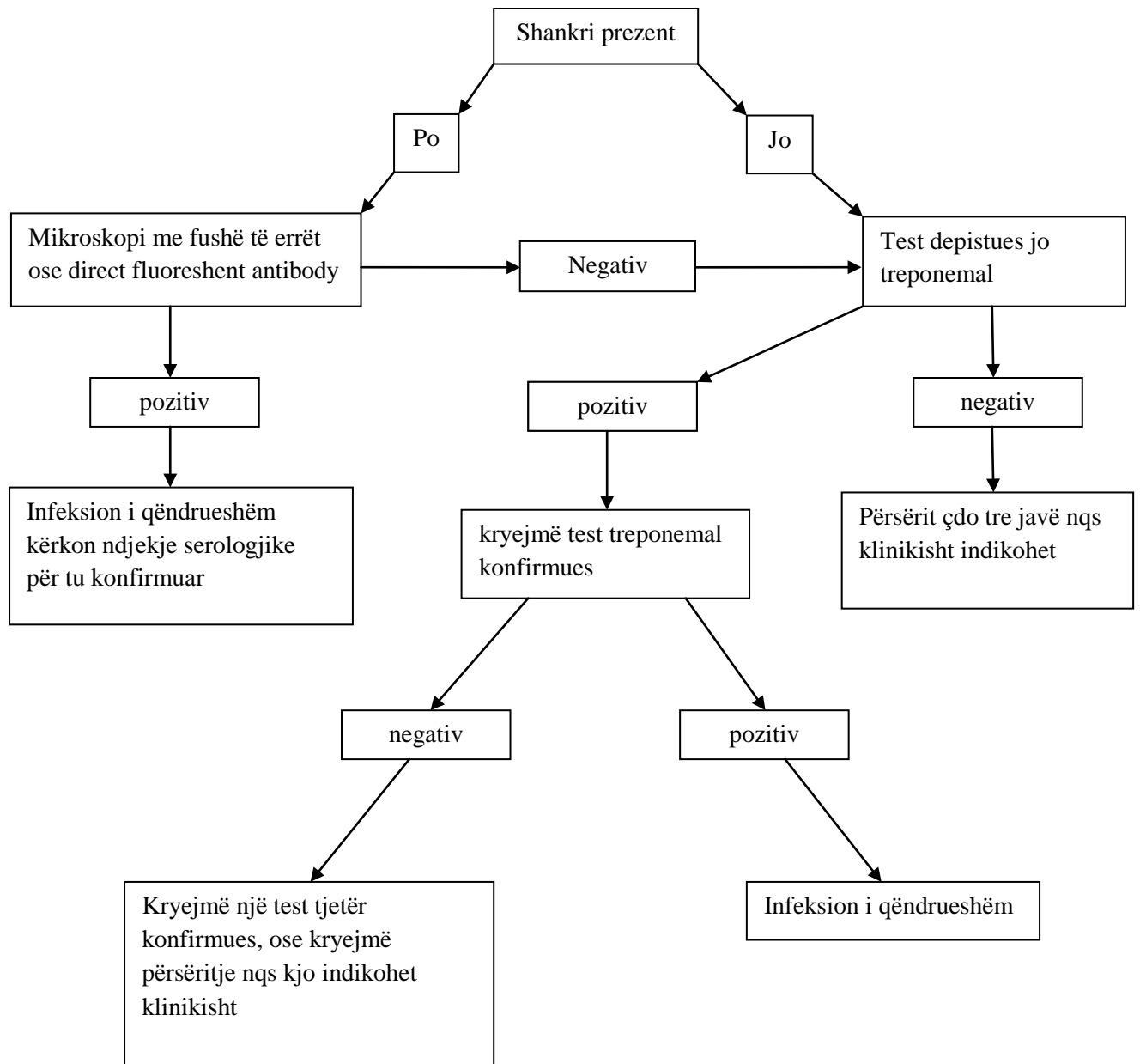
Nuk ka test të vetëm për diagnozën e neurosifilizit, testi CSF-VDRL është shumë specifik por nuk është sensitiv, sensitiviteti shkon në më pak se 30%. Shumica e testeve të tjera janë jo specifik dhe jo sensitive dhe duhet të interpretohen të lidhura me rezultatet e testeve të tjera dhe gjendjen klinike. Diagnoza e neurosifilizit zakonisht lidhet me kombinimin e anamnezës, ekzaminimit fizik, rezultatin reaktiv të testeve serologjike dhe ndryshimeve në ekzaminimin e lëngut cerebrospinal (leukocite, protein, ose CSF-VDRL reaktiv). Numri i leukociteve është zakonisht i rritur (>5 mm³) në pacientët me neurosifiliz. Numri i leukociteve në lëngun cerebrospinal mund të përdoret si matës i ndjeshmërisë dhe efikasitetit të mjekimit. Një rezultat pozitiv CSF-VDRL në gjendje klinike suspektive, vendos diagnozën e neurosifilizit, megjithëse kontaminimi i serumit me antitropa është i mundshëm, kurse një rezultat negativ CSF-VDRL nuk përjashton mundësinë e neurosifilizit. Normalizimi i të dhënave të CSF është i varur nga stadi i sifilizit, nga koha e fillimit të trajtimit dhe niveli i të dhënave të CSF para trajtimit. Te pacientët pa HIV, të trajtuar sipas protokollit me penicillin, qelizat në CSF dhe titri i VDRL normalizohen brenda vitit. Rikthimi i pleocitozës në CSF është më i mundshëm kur numri i leukociteve ka qënë më i lartë para fillimit të trajtimit. Normalizimi i CSF-VDRL është më pak i mundshëm kur titri CSF-VDRL para trajtimit ka qënë i lartë. Në pacientët e infektuar me HIV, numri i leukociteve në CSF dhe VDRL mund të normalizohen ngadalë. Prandaj në pacientët e infektuar me HIV nuk është e mundur të përjashtohet dështimi i trajtimit dhe kërkohen regjime intensive të tij.

20. 2. gj. Test për sifilizin kongenital

Duhet të merren mostra gjaku nga nëna dhe bebi për ekzaminim serologjik (teste treponemal dhe jo treponemal). Gjaku nga kordoni umbelikal nuk është i përshtatshëm për testim. Për interpretimin e antitropave reaktive në neonatë duhet të merret në konsideratë anamneza e nënës, përfshirë stadin e sifilizit, historinë e trajtimit dhe rezultatet serologjike të sifilizit.

Placenta, sekrecionet nazale ose lezionet në lëkurë mund të ekzaminohen me mikroskop me fushë të errët ose imunofluoreshencë direkte/indirekte për antitropa anti *Treponema pallidum*. Ekzaminimi CSF duhet të kryhet në të gjithë të porsalindurit të dyshuar për sifiliz kongenital, gjithashtu duhet të bëhet ekzaminimi radiologjik i ekstremiteteve.

21. ALGORITMI PËR TESTIMIN E SIFILIZIT PRIMAR (152, tab. 3)



22. INTERPRETIMI I TESTEVE SEROLOGJIKE TË PËRDORURA PËR DIAGNOZËN E SIFILIZIT (143, tab. 4)

Test depistues (RPR/VDRL)	Test konfirmues TP-HA	Test reference FTA-ABS	Ka shumë gjasa për të qënë
JR	JR	R	Sifiliz primar i hershëm me anamnezë dhe klinikë përkatëse
R Hollimi mund variojë	R	R Testi nuk indikohet nqs depistimi dhe testi konfirmues janë pozitiv	Sifiliz primar, sekondar, ose i hershëm latent veçanërisht kur titri >1:8 ose Sifiliz të vjetër të trajtuar (veçanërisht nqs titri <1:8) ose ndjekje e sifilizit të trajtuar ose në persona nga vende endemike, yaws (p.sh Karaibe), pinta (p.sh Amerika qëndrore) ose bejel
JR	R	R	Zakonisht sifiliz i trajtuar ose latent i vonshëm me zgjatje të panjohur nqs ska histori të konfirmuar trajtimi ose në persona nga vende endemike, yaws (p.sh Karaibe), pinta (p.sh Amerika qëndrore) ose bejel infeksion i hershëm (sifiliz primar)
R	JR	JR	Falls pozitiv biologjike (sëmundje autoimmune) përsëritje të testimit në 3-4 javë
R	JR	R	Fazë inkubimi ose sifiliz primar. Suspektohet inkubimi ose sifilizi primar bazuar në anamnesë dhe/ose gjetjet klinike

JR = jo reactive; R = reactive

23. SHKAQET BIOLOGJIKE TE SIFILIZIT FALLS POZITIV ME TESTET SEROLOGJIKE JO TREPONEMALE (RPR/VDRL) (tab. 5)

Akute	Kronike
Hepatiti	Sëmundje autoimune
Pneumonia virale	Çregullime të imunitetit
Measles	Vartësi nga narkotikët
Malaria	Moshat e thyera
Shtatzania	Leproza
Mononukleosa infektive	Sëmundje malinje
lia e dhenve	
Infeksione virale të tjera	
Imunizimet	
Përdorimi i drogave	
Laborator/teknike	

24. MJEKIMI

Penicilina G e administruar në rrugë parenterale është medikamenti i preferuar për mjekimin e të gjitha stadeve të sifilizit.

Benzatin penicilinë G injektabel është e vlefshme për trajtimin e sifilizit në fazën e inkubimit, primar, sekondar, latent dhe terciar.

Penicilina kristale G është e rekomanduar për trajtimin e neurosifilizit si treponemocidal, sepse benzatin penicilina G është e pabesueshme që arrin në likuorin cerebrospinal.

Doxycyklina, sygjerohet nga ekspertët si medikament alternativë për trajtimin e sifilizit të hershëm dhe sifilizit latent të vonshëm, për gratë jo shtatzana të cilat janë alergjike ndaj penicilinës. (143) Megjithatë është vërejtur dështim i mjekimit me doxaciklinë. Kështu që duhet të konsiderohet mundësia e desensibilizimit në rastet e personave alergjikë, duke bërë të mundur

përdorimin e penicilinës G, si medikament i sigurtë për trajtimin e të gjithë stadeve të sifilizit. Azitromicina si terapi e vetme nuk duhet të përdoret si opsion trajtimi për sifilizin e hershëm ose gjatë fazës së inkubimit, sepse është vërejtur rritje e rezistencës ndaj këtij medikamenti. Në raste të veçanta azitromicina mund të konsiderohet për rastet e dyshuara për sifiliz (në kohën kur serologjia është kryer) vetëm kur penicilina G nuk është menjëherë e disponueshme, me mirëkuptim që pacienti do të marrë Penicilinë G nëq serologjia konfirmon sifiliz. Gjithashtu Azitromicina mund të përdoret për trajtim epidemiologjik gjatë periudhës së inkubimit deri në 90 ditë nga kontakti seksual për sifilizin primar, sekondar ose sifilizin latent të hershëm, për aq kohë sa nuk është marrë konfirmimi serologjik. Një dozë e vetme orale 2 (dy) gramshe rekomandohet në të tilla rrethana. (143)

Ceftriaksoni mund të përdoret si një alternativë për trajtimin e neurosifilizit në pacientët alergjik ndaj penicilinës dhe në raste të veçanta në sifilizin e hershëm. (153) Protokollat terapeutike (për veç penicilinës) të medikamenteve që përdoren për trajtimin e sifilizit nuk janë të mirëstudiuara, veçanërisht në pacientët me sifiliz që ka zgjatur më shumë se një vit, prandaj ndjekja e kujdesshme është e detyrueshme.

Në pacientët me HIV dhe sifiliz si sëmundje shoqëruese, disa ekspertë rekomandojnë trajtimin me antibiotik të ngjashëm me ato të përdorura për trajtimin e sifilizit latent të vonshëm. (143)

Pacientet shtatzëne duhet të marrin penicilin në dozat e përshtatshme, sipas stadi të sifilizit, të rekomanduara për trajtimin e grave jo shtatzëne. Pavarësisht administrimit sipas protokolleve të penicilinës, më shumë se 14% e nënave të infektuara lindi fëmijë me sifiliz kongenital, ose të vdekur. Udhëzuesi Kanades i sëmundjeve seksualisht të transmetueshme sygjeron që gratë me sifiliz sekondar në shtatzaninë e vonshme marrin dy doza benzatin penicilin G 2.4 milion unite i/m (një në javë). Efekti i këtij trajtimi në prevenimin e sifilizit fetal është i panjohur.

25. QËLLIMI I STUDIMIT

- Qëllimi i këtij studimi është vlerësimi i të dhënave serologjike në të sëmurët e dyshuar për sifiliz.

OBJEKTIVAT E PUNIMIT

1. Vlerësimi epidemiologjik i personave të sëmurë me sifiliz.
2. Vlerësimi i sensibilitetit të testit RPR në vënien e diagnozës.
3. Vlerësimi i sensibilitetit të testit TPHA në vënien e diagnozës.
4. Vlerësimi i sensibilitetit të reaksionit imunoenzimatik ELISA.
5. Vlerësimi i specificitetit të metodave serologjike.
6. Vlerësimi krahasues i metodave diagnostike.
7. Vlerësimi i HIV si koinfeksion në të sëmurët me sifiliz.
8. Krahasimi i sensibilitetit të testeve serologjike të përdorura nga ne me ato të literaturës.

26. RËNDËSIA E STUDIMIT

- Rëndësia e këtij studimi qëndron në konfirmimin e sensibilitetit të testeve serologjike RPR , TPHA dhe Elisa në laboratorin tonë si qendër reference.
- Shtimi i dukshëm i numrit të rasteve me sifiliz në vendin tonë, vitet e fundit e bën të rëndësishëm ndërmarrjen e këtij studimi.

27. MATERIALI DHE METODA

- **Tipi i studimit**

Ky është një studim prospektiv observues.

- Studim rast-seri: Ishte komponenti i parë i punimit, ku u përfshijnë 205 raste. Këto pacientë u klasifikuan në bazë të moshës, gjinisë, vendi ardhjes së mostrës, rrethit dhe shoqëirmit me Co – infeksionin HIV.
- Studim rast-kontroll: Ishte komponenti i dytë i studimit ku u vlerësua:
 - a) Krahasimi i sensibilitetit të metodave diagnostikuese të përdorura në vënien e diagnozës së infeksionit sifilitik.
 - b) Krahasimi i rezultateve të metodave të përdorura në laboratorin tonë me ato të literaturës.

- **Pacientët në studim:** Në punimin tonë u përfshinë 1057 persona të ekzaminuar për sifiliz në laboratorin e Institutit Shëndetit Publik nga 1 Shtator 2010 deri në 30 Gusht 2013.

Kriteret e përfshirjes në studim: U pëfshinë në studim të gjithë pacientët e dyshuar për sifiliz me ose pa shenja klinike. Serumet që ne kemi ekzaminuar për këtë studim janë marrë nga:

Persona klinikisht të sëmurë, që kanë ardhur në laboratorin tonë nga spitali infektiv dhe nga klinika e dermatologjisë.

Grupet e riskut, kemi klasifikuar si të tillë personat e identifikuar më parë si HIV pozitiv, homoseksualët, të droguarit, punonjëset e seksit.

Dhuresit e gjakut, janë ekzaminuar serumet e dyshuara për sifiliz të ardhur nga Qendra e konservimit të gjakut.

Vullnetarë, serumet e ekzaminuara u takojnë personave të paraqitur vullnetarisht për testim, VCT-të dhe për dokumentacion.

Këto serume janë testuar për sifiliz me metodat serologjike RPR (metodë depistuese) dhe TPHA (metodë Konfirmuese). Serumet që kanë rezultuar pozitiv me njërin nga këto dy reaksione janë testuar edhe me reaksionin ELISA .

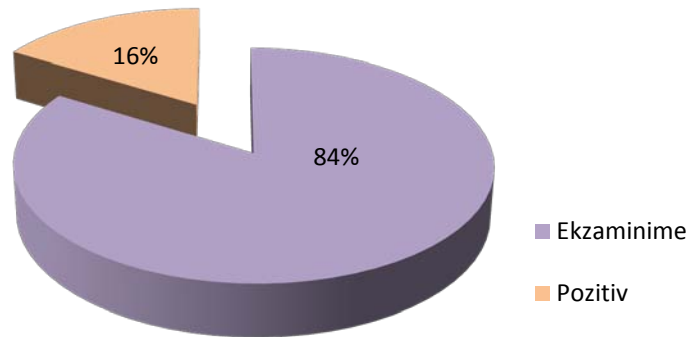
- **Mbledhja e të dhënave:** Kemi ndjekur dhe analizuar ndryshorët e mëposhtëm:
 - Moshë
 - Gjinia
 - Rrethi
 - Metodat diagnostike
 - RPR
 - TPHA
 - ELISA

- Analiza statistikore: Analiza e të dhënave u realizua duke përdorur modelet e mëposhtme:
 - Për të gjithë variablet numerike u llogaritën mesataret aritmetike dhe deviacioni standart përkatës. Për variablet kategorike u raportuan numrat dhe përqindjet përkatëse. Të gjitha të dhënat janë paraqitur në formë grafikësh dhe tabelash.
 - Krahasimin e vlerave mesatare të ndryshorëve numerik e kemi bërë duke përdorur testet statistikore të mëposhtme:
 - Testi “T” i Studentit (për të dhëna parametrike)
 - Testi Mann Whitney (për të dhëna jo parametrike)
 - Krahasimin e ndryshorëve kategorikë e kemi bërë duke përdorur testet statistikore të mëposhtme:
 - Testi hi-katror (në rastet kur vlera e pritshme e çdo qelize të tabelës ishte ≥ 5)
 - Testi ekzakt i Fisherit (në rastet kur aplikimi i testit hi-katrorit nuk ishte i justifikuar, d.m.th në rastet kur vlera e pritshme e të paktën një qelize të tabelës ishte ≤ 5).
 - Të gjitha testet statistikore të përdorura u konsideruan si statistikisht të përfillshme (sinjifikante) vlerat e $P \leq 0.05$.

28. REZULTATET

Gjatë periudhës kohore Shtator 2010 - Gusht 2013, në Institutin e Shëndetit Publik, kemi ekzaminuar serumet e 1057 personave të dyshuar për sifiliz. Nga këto kanë rezultuar pozitiv serumet e 205 personave. (Graf 1)

Grafiku 1. Incidenca e sifilizit



Në grafikun e mëposhtëm shihet një rritje e numrit të seropozitivëve në vite. Në periudhën shtator 2010 gusht 2011 kanë rezultuar seropozitiv 27 raste, në periudhën 2011 deri 2012 kanë rezultuar 88 raste dhe në periudhën 2012-2013 kanë rezultuar 90 raste seropozitiv.

Grafiku 2. Incidenca e seropozitivëve sipas viteve

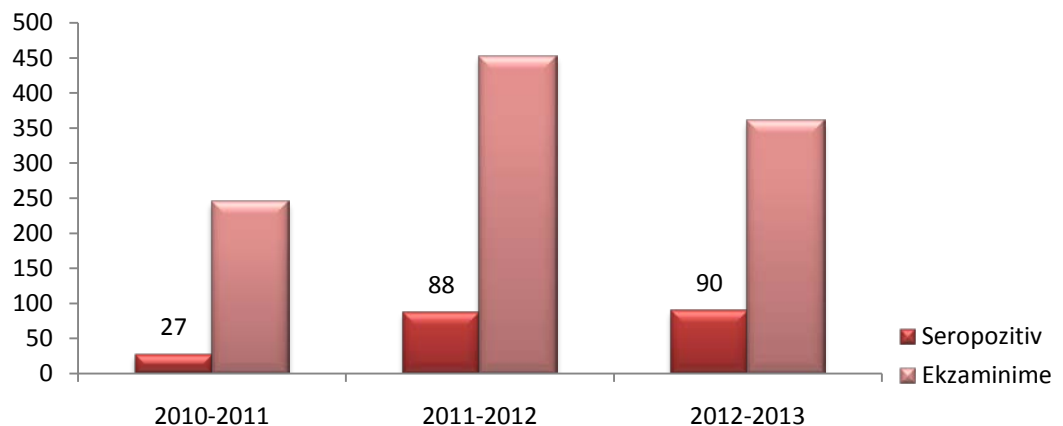
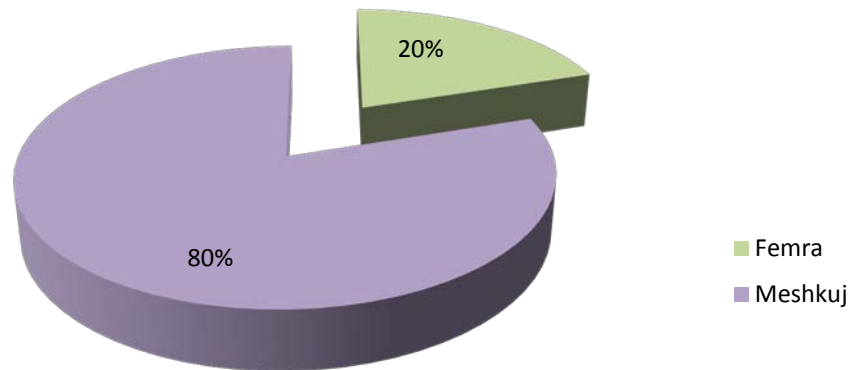


Tabela 6. Karakteristikat socio-demografike të pacientëve

Variablet	Nr	%	p
Gjinia			
Femra	41	20	
Meshkuj	164	80	<0.01
Grupmosha			
< 20	6	2.92	
20-29	52	25.38	
30-39	66	32.19	
40-49	54	26.35	
50-59	23	11.21	
>60	4	1.95	<0.01
Viti			
2010-2011	27	13.1	
2011-2012	88	42.9	
2012-2013	90	43.9	<0.01
Vendi			
Burgu	3	1.46	
Dermatologji	9	4.39	
Gjinekologji	3	1.47	
Infektiv	63	30.73	
Kons.gjak	93	45.37	
Sanatorium	1	0.49	
VCT	5	2.44	
Vullnetar	28	13.6	<0.01

Grafiku 3. Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë



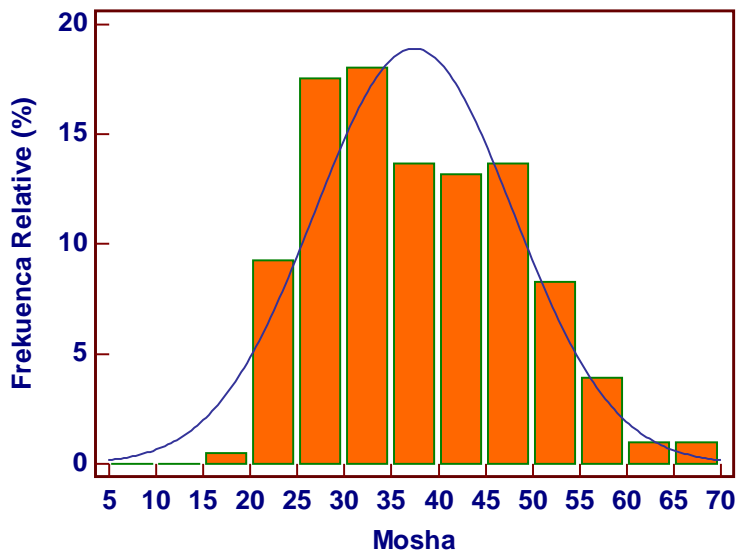
Vërehet se pjesa më e madhe e rasteve seropozitiv janë meshkuj, 164 raste (80%) përkundrejt 41 raste (20%) femra, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre $p < 0.01$.

Tabela 7. Statistika e përmbledhur e moshës

Nr i rasteve	205
Mosha më e vogël	<u>16</u>
Mosha më e madhe	<u>68</u>
Mosha mesatare	37.4
95% CI për mesataren	35.9 – 38.8
Median	36
95% CI për medianen	34 – 39.0
Varianca	111.3
Deviacion standard	10.5

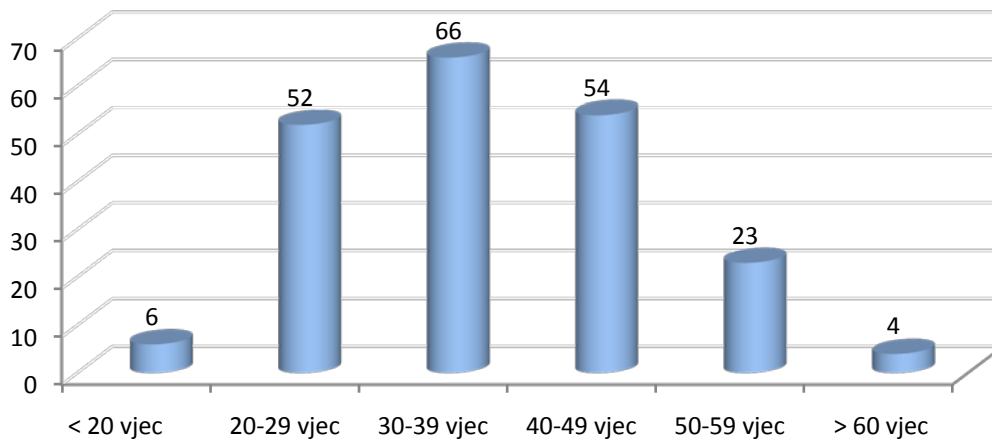
Në tabelën e mësipërme shihet që mosha mesatare e seropozitivëve ka qënë 37.4 vjeç, $DS \pm 10.5$, mosha më e vogël ka qënë 16 vjeç dhe mosha më e madhe 68 vjeç.

Grafiku 4. Shpërndarja e seropozitivëve sipas moshës



Në histogramin e mësipërm shihet që moshë i nënshtrohet shpërndarjes normale $KS=0.09$, CI 95% (35.9 – 38.8).

Grafiku 5. Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës



Vërehet mbizotërim statistiki i rëndësishëm i rasteve seropozitiv me moshë 30-39 vjeç, 66 ose 32.19 % e tyre përfshihen në këtë grupmoshë ($\chi^2= 112.8$ $p<0.01$), 6 ose 2.92% e pacientëve seropozitiv janë nën 20 vjeç, 52 ose 25.38% e rasteve janë 20-29 vjeç, 54 ose 26.35% e rasteve janë 40-49 vjeç, 23 ose 11.21% raste janë 50-59 vjeç dhe vetëm 4 ose 1.95% raste seropozitiv kanë rezultuar mbi 60 vjeç.

Tabela 8. Shpërndarja e rasteve seropozitiv sipas viteve

Vite	Nr seropozitivëve	% seropozitivëve
2010-2011	27	13.1
2011-2012	88	42.9
2012-2013	90	43.9

Vërehet se në vitin e parë të studimit kanë rezultuar seropozitiv 27 raste (13.1%), në vitin e dytë kanë qënë 88 raste (42.9%), në vitin e tretë kanë qënë 90 raste (43.9%). Vihet re një shtim i dukshëm i numrit të rasteve seropozitiv në dy vitet e fundit. Ndryshimi është statistikiisht i rëndësishëm ($\chi^2= 87.4$ $p<0.01$)

Grafiku 6. Shpërndarja e rasteve seropozitiv sipas viteve

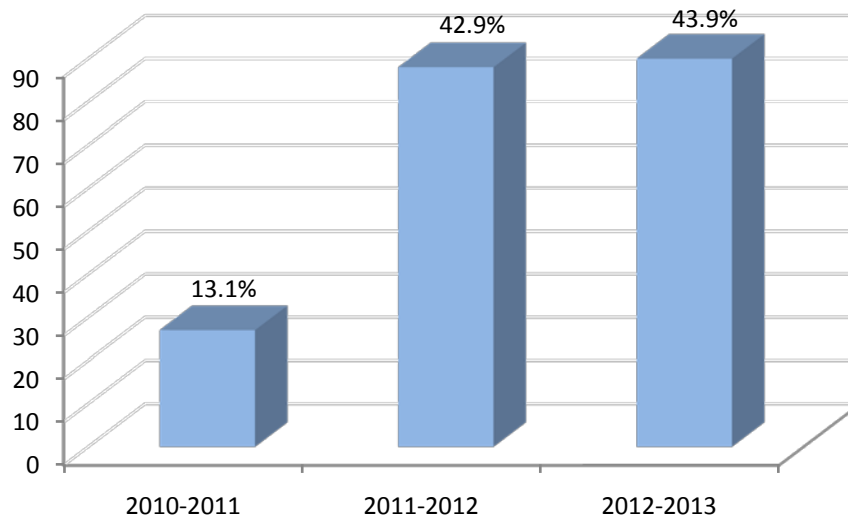


Tabela 9. Shpërndarja e seropozitivëve sipas kategorive të ekzaminuara

Kategoritë	Nr seropozitivëve	% seropozitivëve
Burgu	3	1.46
Dermatologji	9	4.39
Gjinekologji	3	1.46
Infektiv	63	30.7
Kons. gjakut	93	45.39
Sanatorium	1	0.48
VCT	5	2.43
Vullnetar	28	13.69

Vërehet se pjesa më e madhe e rasteve seropozitiv janë nga konservimi i gjakut 93 (45.39%) raste, 63 ose 30.7 % e pacientëve vijnë nga spitali infektiv, 28 ose 13.69% e rasteve seropozitiv janë vullnetar, 9 ose 4.39% janë pacientë nga dermatologjia, 5 ose 2.43% vijnë nga qendrat e VCT, 3 ose 1.46 % e rasteve janë nga burgu, 3 ose 1.46% janë raste seropozitiv nga gjinekologjia dhe 1 rast ose 0.48% e seropozitivëve nga senatoriumi me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2 = 393.4$ $p < 0.01$)

Grafiku 7. Shpërndarja e seropozitivëve sipas kategorive të ekzaminuara

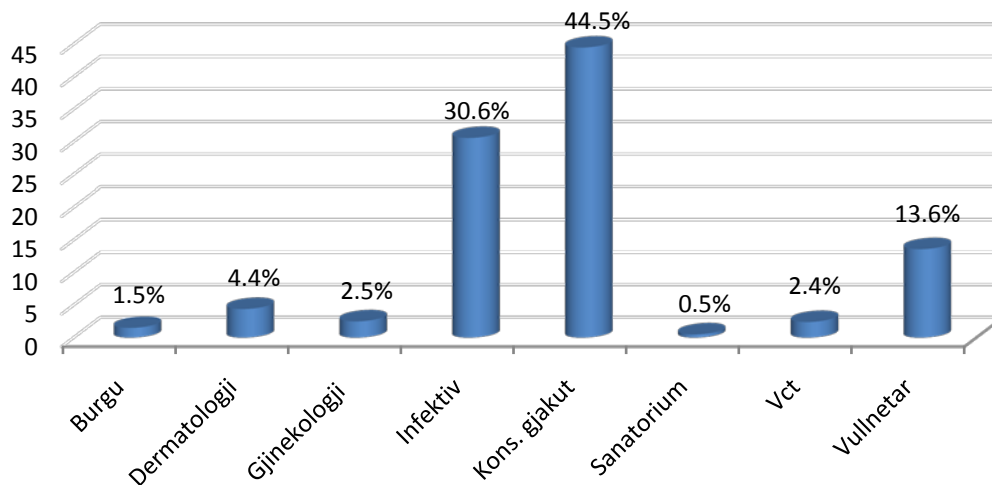
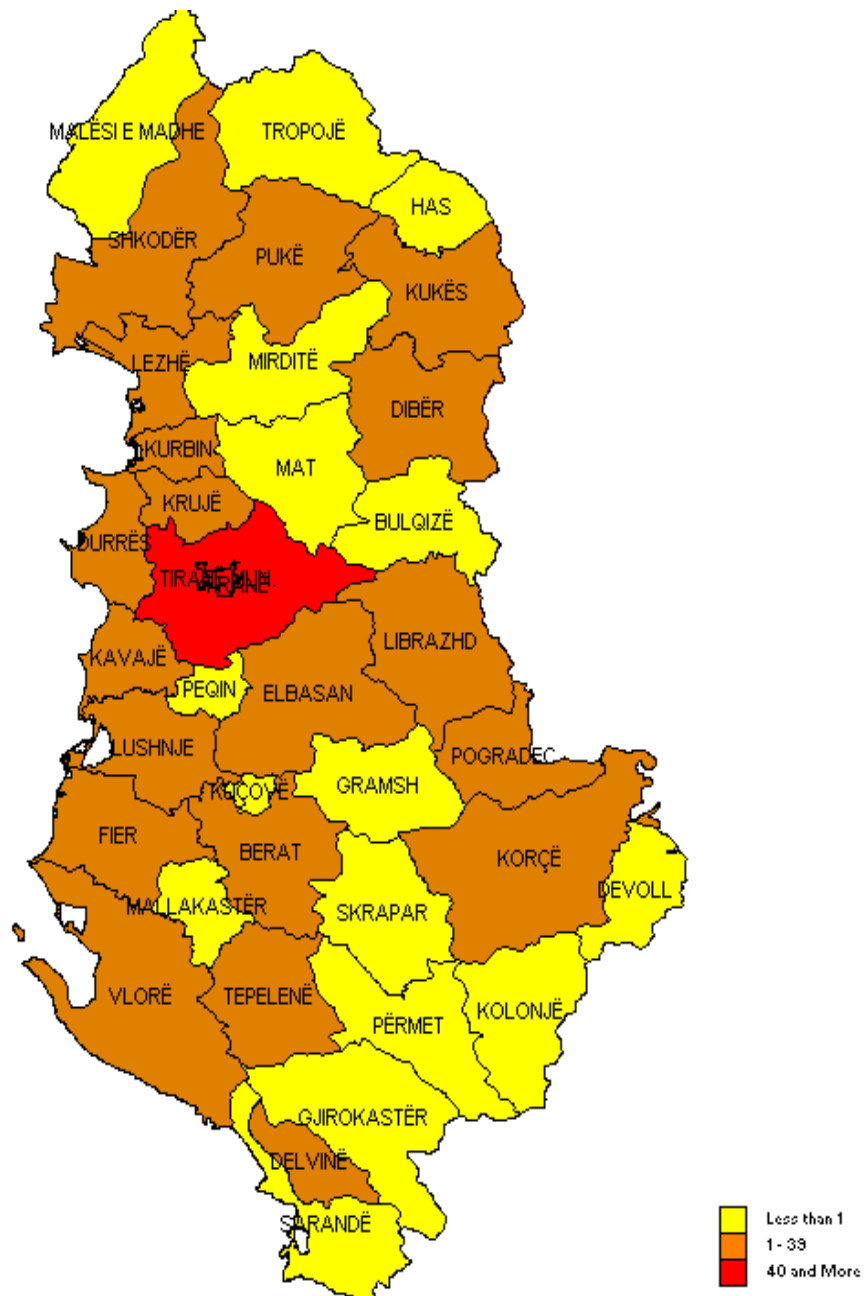


Tabela 10. Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit

Rrethi	N	%
Berat	2	0.98
Delvinë	1	0.49
Dibër	5	2.44
Durrës	15	7.32
Elbasan	14	6.83
Fier	4	1.95
Kavajë	1	0.49
Korcë	1	0.49
Kosovë	6	2.93
Krujë	2	0.98
Kukes	1	0.49
Lac	2	0.98
Lezhë	3	1.46
Librazhd	2	0.98
Lushnjë	1	0.49
Pogradec	3	1.46
Pukë	1	0.49
Shkodër	15	7.32
Tepelenë	1	0.49
Tiranë	118	57.56
Vlorë	7	3.41
Total	205	100.00

Grafiku 8. Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit



Vërehet se numri më i madh i rasteve seropozitiv janë nga Tirana 118 (57.5%) raste, qytetet e tjera kanë një numër më të vogël rastesh me ndryshim statistikiisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2=1792.2$ $p<0.01$)

Tabela 11. Sensibiliteti i medodave serologjike

Metoda	RPR	TPHA	ELISA
Raste	N (%)	N (%)	N (%)
Negativ	96(46.8)	5(2.4)	0(0.0)
Pozitiv	109(53.2)	200(97.6)	205(100)

Nga 205 serume pozitivë kanë rezultuar përkatësisht pozitiv sipas medodave RPR, TPHA dhe ELISA si më poshtë:

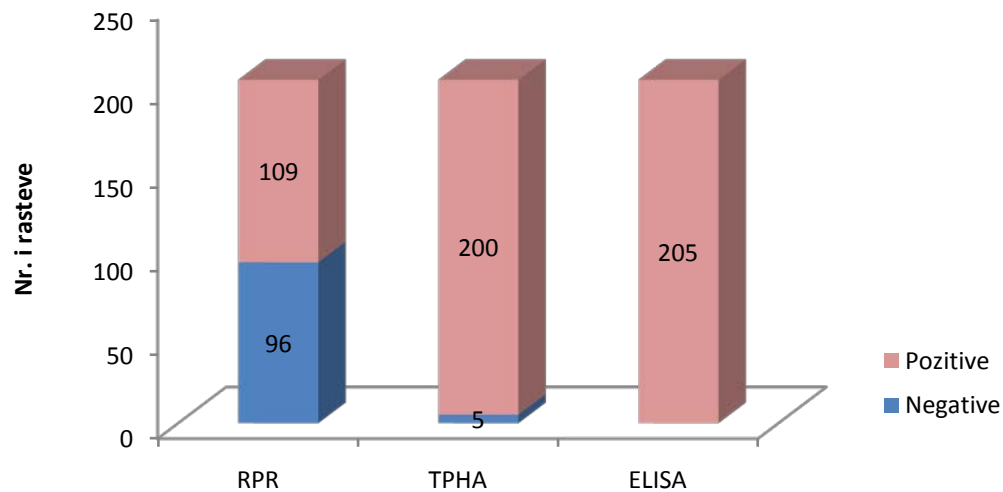
109 ose 53.2% e rasteve seropozitiv kanë rezultuar pozitivë me RPR

200 ose 97.6% e rasteve seropozitiv kanë rezultuar pozitiv me TPHA

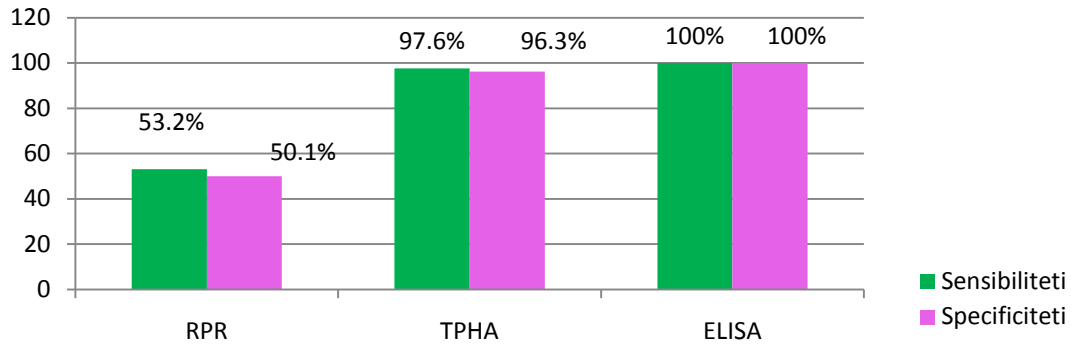
205 ose 100% e rasteve seropozitiv kanë rezultuar pozitiv me ELISA

me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($\chi^2=111.3$ $p<0.01$)

Grafiku 9. Sensibiliteti i medodave serologjike



Grafiku 10. Sensibiliteti dhe specificiteti i metodave serologjike



Vërehet që sensibiliteti dhe specificiteti i reaksioneve Elisa dhe TPHA është shumë i lartë krahasuar me sensibilitetin dhe specificitetin e RPR-së.

Tabela 12. Sensibiliteti dhe specificiteti i reaksionit RPR sipas autorëve

Autor	Viti	Raste	Sensibiliteti	Specificiteti
Guideline U.S.	2004		78%-86%	85%-99%
Wang LN	2007	249	65.10%	98.4%
Dzintars O	2009	1474	58.80%	33.3%
Në punimin tonë	2013	205	53.20%	50.1%

Tabela 13. Sensibiliteti dhe specificiteti i reaksionit TPHA sipas autorëve

Autor	Viti	Raste	Sensibiliteti	Specificiteti
Creegan L	2007	51	86%	98.4%
Dzintars O	2009	1474	100%	66.7%
Karaca Y	2010	162	92.8%	98.7%
Në punimin tonë	2013	205	97.6%	96.3%

Në tabelat e mësipërme shihet që sensibiliteti dhe specificiteti i metodave RPR dhe TPHA në punimin tonë shkon në të njëjtin trend me ato të literaturës.

Tabela 14. Incidenca e seropozitivëve në partnerë

Rezultati	Nr raste	% raste
Po	20	9.8
Jo	185	90.2
Totali	205	100.0

Në analizën e bërë në lidhje me incidencën e seropozitivëve midis partnerëve na ka rezultuar që nga 205 raste seropozitiv, vetëm 20 raste (10 %) prej tyre janë partnerë pozitiv me sifiliz, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me rastet e tjera seropozitiv $p < 0.01$

Grafiku 11. Incidenca e seropozitivëve në partnerë

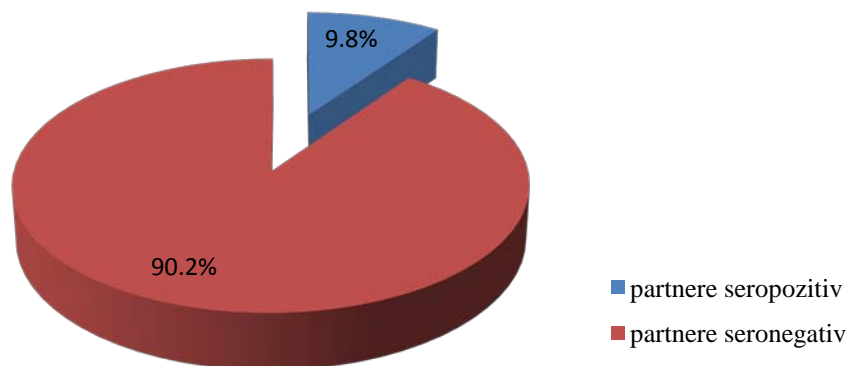


Tabela 15. Frekuenca e HIV si Co-infeksion me siflizin

HIV	Nr raste	% përqindje
Negativ	177	86.3
Pozitiv	28	13.7
Totali	205	100.0

Në studimin tonë frekuenca e HIV-it si Co-infeksion me siflizin ka rezultuar në 28 raste ose 13.7% (CI 95% =80.9-90.3)

Tabela 16. Sensibiliteti i metodave te partnerët që mbartin HIV-in si Co-infeksion

Metoda	Nr rasteve	% përqindje
RPR	17	85
TPHA	19	95
ELISA	20	100

Në studimin tonë sensibiliteti i metodave diagnostike në partnerët me sifiliz dhe HIV si Co-infeksion shoqërues ka rezultuar si më poshtë:

RPR ka rezultuar pozitiv në 17 raste ose 85%

TPHA ka rezultuar pozitiv në 19 raste ose 95%

ELISA ka rezultuar pozitiv në 20 raste ose 100%

Tabela 17. Të dhënat demografike të rasteve me sifiliz dhe HIV pozitiv

Gjinia	Nr	%	p
Femra	4	14.3	
Meshkuj	24	85.7	<0.01
Grupmosha			
< 20	0	0	
20-29	9	32.1	
30-39	4	14.3	
40-49	11	39.3	
50-59	4	14.3	
>60	0	0	0.1
Viti			
2010-2011	10	35.7	
2011-2012	8	28.5	
2012-2013	10	35.7	0.03
Vendi			
Infektiv	22	78.6	
Kons.gjak	4	14.3	
Vullnetar	2	7.1	<0.01

24 ose 85.7 % e rasteve me sifiliz pozitiv dhe HIV positive si Co-infeksion janë meshkuj dhe 4 ose 14.3% e rasteve janë femra, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre $p < 0.01$.

Vërehet që grupmosha me numrin më të madh të rasteve me këtë Co-infeksion është 40-49 vjec me 11 ose 39.3 % të rasteve pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ($\chi^2=5.3$ $p=0.1$). 9 ose 32.1% e rasteve janë 20-29 vjec, dhe 4 ose 14.3% e rasteve janë përkatësisht 30-39 vjec dhe 50-59 vjec. Nuk vërehet asnjë rast me HIV pozitiv si sëmundje shoqëruese nën 20 vjeç dhe mbi 60 vjeç. Në vitin e parë të studimit kanë rezultuar 10 raste (35.7%) me HIV pozitiv si co-infeksion, në vitin e dytë kanë rezultuar 8 raste (28.5%), dhe në vitin e tretë 10 raste (35.7%). 22 ose 78.6% e rasteve HIV pozitiv kanë ardhur nga spitali Infektiv, 4 ose 14.3% e rasteve kanë ardhur nga Konservimi i gjakut dhe 2 ose 7.1% kanë ardhur për tu testuar vullnetarisht.

Tabela 18. Të dhënat demografike të rasteve sipas metodës të testimit

	RPR		TPHA		ELISA	
	Negativ	Pozitiv	Negativ	Pozitiv	Negativ	Pozitiv
Gjinia						
Femra	22	19	2	39	0	41
Meshkuj	74	90	3	161	0	164
Grupmosha						
< 20	2	4	0	6	0	6
20-29	26	26	2	50	0	52
30-39	31	35	2	64	0	66
40-49	25	29	1	53	0	54
50-59	10	13	0	23	0	23
>60	2	2	0	4	0	4
Viti						
2010-2011	11	16	1	26	0	27
2011-2012	45	43	1	87	0	88
2012-2013	40	50	3	87	0	90
Vendi						
Burgu	2	1	0	3	0	3
Dermatologji	4	5	1	8	0	9
Gjinekologji	1	2	0	3	0	3
Infektiv	17	46	3	60	0	63
Kons.gjak	60	33	0	93	0	93
Sanatorium	1	0	0	1	0	1
VCT	0	5	0	5	0	5
Vullnetar	11	17	1	27	0	28

Nga 109 raste që kanë rezultuar positive me RPR:

19 ose 17.4% prej tyre janë femra dhe 90 ose 82.6% janë meshkuj

4 ose 3.66% e rasteve janë nën 20 vjeç

26 ose 23.85% e rasteve janë 20-29 vjeç

35 ose 30.3 % e rasteve janë 30-39 vjeç

29 ose 32.11 % e rasteve janë 40-49 vjeç

13 ose 11.92% e rasteve janë 50-59 vjeç

2 ose 1.83% e rasteve janë mbi 60 vjeç

16 ose 59.2 % kanë rezultuar pozitiv me RPR në vitin e parë të studimit, 43 ose 48.8% kanë rezultuar pozitiv në vitin e dytë, dhe 50 ose 55.5% kanë rezultuar pozitiv në vitin e tretë.

1 ose 0.9% e seropozitivëve i kanë takuar personave të burgosur

5 ose 4.6% e seropozitivëve i kanë takuar klinikës së dermatologjisë

2 ose 1.8% e seropozitivëve i kanë takuar klinikës së gjinekologjisë

46 ose 42.2% e seropozitivëve i kanë takuar Spitalit Infektiv

33 ose 30.3% e seropozitivëve i kanë takuar Konservimit të gjakut

5 ose 4.6% e seropozitivëve i kanë takuar qendrave të VCT

17 ose 15.6% e seropozitivëve i kanë takuar vullnetarëve

Nga 200 raste që kanë rezultuar pozitiv me TPHA:

39 ose 19.5% prej tyre janë femra dhe 161 ose 80.5% janë meshkuj

6 ose 3% e rasteve kanë qënë nën 20 vjeç

50 ose 25 % e rasteve kanë qënë 20-29 vjeç

64 ose 32% e rasteve kanë qënë 30-39 vjeç

53 ose 26.5 % e rasteve kanë qënë 40-49 vjeç

23 ose 11.5 % e rasteve kanë qënë 50-59 vjeç

4 ose 2 % e rasteve kanë qënë mbi 60 vjeç

26 ose 96.2 % kanë rezultuar pozitiv me TPHA në vitin e parë të studimit, 87 ose 98.8% kanë rezultuar pozitiv në vitin e dytë të studimit, 87 ose 96.6% kanë rezultuar pozitiv në vitin e tretë të studimit.

3 ose 1.5 % e seropozitivëve i kanë takuar personave të burgosur

8 ose 4 % e seropozitivëve i kanë takuar klinikës së Dermatologjisë

60 ose 30 % e seropozitivëve i kanë takuar Spitalit Infektiv

93 ose 46.5 % e seropozitivëve i kanë takuar Konservimit të gjakut

3 ose 1.5 % seropozitivëve i kanë takuar klinikës Gjinekologjisë

1 ose 0.5 % e seropozitivëve i kanë takuar Senatoriumit

5 ose 2.5 % seropozitivëve i kanë takuar qendrave të VCT

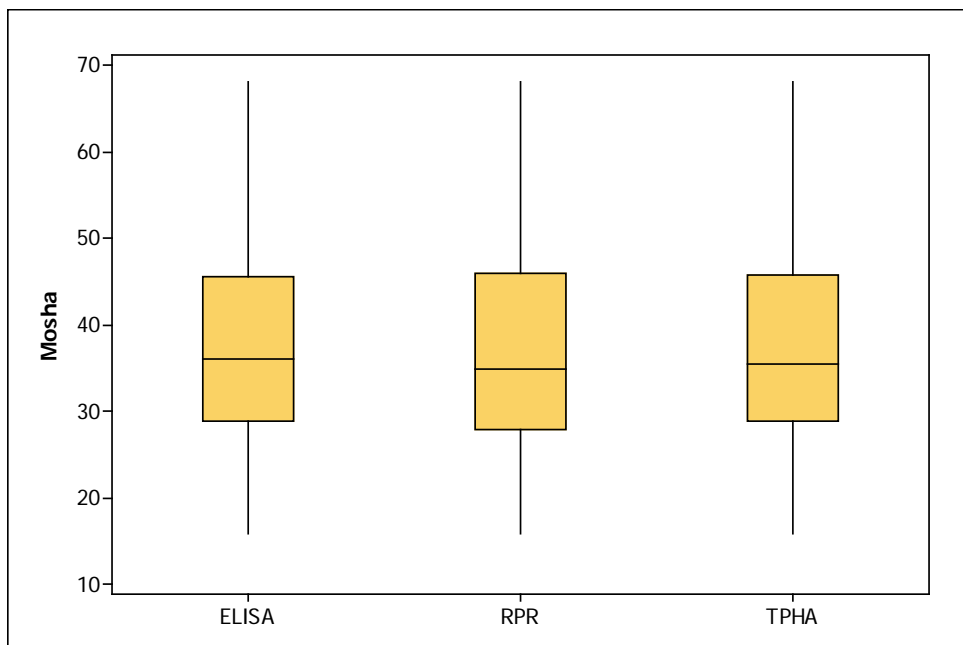
27 ose 13.5 % e seropozitivëve i kanë takuar vullnetarëve

Tabela 19. Krahasimi i moshës mesatare sipas llojit të testimit

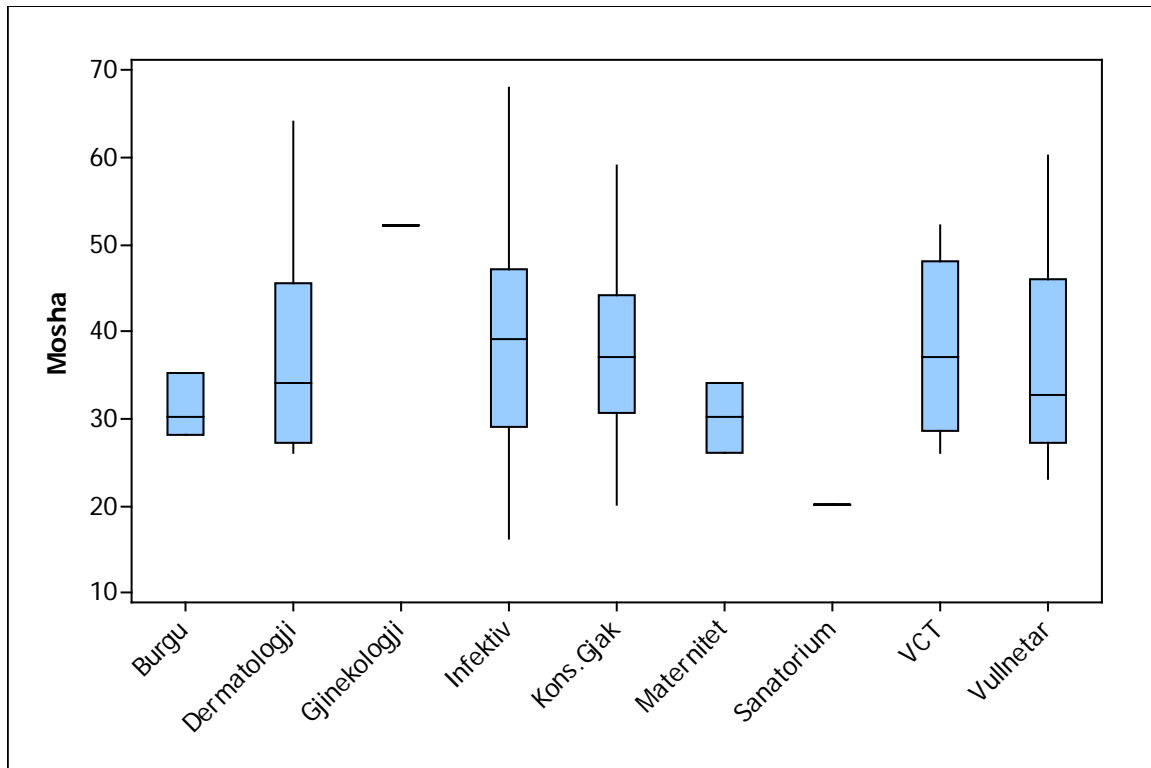
	M	Min	Max	SD	95% CI
RPR	36.6	16	68	10.6	34.6-38.6
TPHA	37.3	16	68	10.6	35.8-38.8
ELISA	37.4	16	68	10.5	35.9-38.8

Mosha mesatare e rasteve që rezultuan pozitiv me RPR qënë 36.6vjec \pm 10.6, mosha mesatare e rasteve që rezultuan pozitiv me TPHA qënë 37.3 vjec \pm 10.6 dhe mosha mesatare e rasteve që rezultuan pozitiv me ELISA qënë 37.4 vjec \pm 10.5 pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ANOVA F=0.2, p=0.8.

Grafiku 12. Krahasimi i moshës mesatare sipas llojit të testimit



Grafiku 13. Krahasimi i moshës mesatare të seropozitivëve sipas kategorive



Duke analizuar moshën mesatare të seropozitivëve sipas kategorive vu re që:

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga burgu ishte $31.0 \text{ vjec} \pm 3.6$,

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga dermatologjia ishte 37.2 ± 13.0 ,

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga spitali infektiv ishte 38.3 ± 12.0 ,

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga banka e gjakut ishte 37.5 ± 9.36 ,

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga materniteti ishte 30.0 ± 5.6 ,

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga qendrat VCT ishte 38.0 ± 10.3 ,

mosha mesatare e rasteve seropozitiv nga vullnetarët ishte 36.1 ± 10.5

pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ANOVA $F=0.96$, $p=0.47$

29. DISKUTIMI

Sifilizi është quajtur sëmundja më e vjetër dhe njëkohësisht sëmundja më e re nga pikëpamja studimore. E vjetër sepse është mjekuar para një shekulli me preparate kimike të arsenikut, të zbuluara nga Paul Ehrlich, i cili mori çmimin Nobel për këtë zbulim. Këto preparate janë përdorur deri në vitin 1950.

Nga pikëpamja shkencore evolucioni i dytë u bë me zbulimin e penicilinës nga Flemingu. Evolucion po kaq i rëndësishëm në trajtimin e kësaj sëmundje ishte zbulimi i metodave diagnostike. Në fillim u përdor metoda e aglutinacionit në tuba, që ishte një reaksion me sensibilitet të lartë 80-90%, por me specifitet shumë të ulët, 20-30%. Periudha e viteve 50-52 i përket zbulimit të antigjenit kardiolipinë nga Wasserman dhe kryerjes së reaksionit të fiksimit të komplementit.

Pas vitit 1986 metodat diagnostike mikrobiologjike të sifilizit u përmirësuan në mënyrë të ndjeshme, veçanërisht ato serologjike si reaksionet e tipit Latex, jo treponematoze (VDRL, RPR), reaksioni hemaglutinacionit pasiv (TPHA, MHA-TP), reaksionet e imunofluoreshencës direkte dhe indirekte (FTA-Abs), reaksioni i përcaktimit të IgM-ve reaksioni imunoenzimatik (ELISA), reaksioni i imobilizimit të treponemës Nelson-Meyer.

Sifilizi është infeksion seksual, i fituar, shkaktuar nga *Treponema pallidum*, i cili pa trajtim mund të kthehet në infeksion kronik dhe karakterizohet nga:

- a) Episode aktive të ndërprera nga periudha të infeksionit latent.
- b) Periudha e inkubacionit është vlerësuar të jetë në mes 10 dhe 90 ditësh.
- c) Stadet primare dhe sekondare shprehin incidencën e sëmundjes, stadet e tjera shprehin prevalencën e saj.
- d) Manifestimet e hershme klinike (stadi I dhe II) përfshijnë sipërfaqet e lëkurës dhe mukozave; sifilizi latent nuk ka shenja klinike as simptoma; manifestimet e mëvonshme mund të prekin ndonjë organ ose sistem.
- e) Neurosifilizi mund të ndodhë në çdo fazë të sëmundjes sifilitike.

Sifilizi është sëmundje që haset vetëm te njerëzit dhe transmetohet në disa rrugë.

1. Rrugët kryesore të transmetimit janë ato seksuale, rruga me anë të gjakut dhe ajo vertikale (intra uterine nga nëna shtatzënë e infektuar nëpërmjet përhapjes hematogene te fetusit i saj).
2. Risku i infeksionit pas ekspozimit seksual është rreth 30%.
3. Individit i infektuar është shumë kontagioz për partnerin seksual gjatë stadi primar dhe sekondar të infeksionit të tij/saj kur lezionet janë prezente, dhe shumë më pak në fazat e mëvonshme.

Që të mund të parandalohet, të diagnostikohet dhe mjekohet me sukses sëmundja e sifilizit duhet të njihet dhe kuptohet në detaje patogjeneza e infeksionit sifilitik. Për këtë po japim në mënyrë të shkurtuar momentet kryesore të këtij procesi.

- A. Agjenti etiologjik: *Treponema pallidum*, sub specia *pallidum*, është një bakter në formë tyrjele, i lëvizshëm, mikroaerofilik, i cili nuk mund të kultivohet invitro. Ai është pak më i gjatë se diametri i një qelize të bardhë gjaku (10-20 mikron) dhe më i hollë (0.1 mikron diametër).
- B. Penetrimi: *T. pallidum* hyn në trup nëpërmjet lëkurës dhe mukozës, përmes lezioneve makroskopike dhe mikroskopike gjatë kontaktit seksual. Sa më i vogël inokulimi aq më e gjatë periudha e inkubacionit.
- C. Përhapja: Para se të shfaqen shenjat klinike apo simptomat dhe brenda disa orësh pas inokulimit, spiroketa udhëton përmes sistemit limfatik te nyjet limfatike rajonale dhe pastaj në të gjithë trupin nëpërmjet qarkullimit të gjakut. Prekja e sistemit nervor qëndror ndodh në më shumë se 30-40% të pacientëve me sifiliz primar ose sekondar.
- D. Disa organizma në vendin e hyrjes riprodhohen, sensibilizojnë limfocitet dhe aktivizojnë makrofagët, dhe një lezion primar ose "shankri" zhvillohet në vendin e inokulimit. Shankri shërohet spontanisht, zakonisht pa shenja, brenda 1 deri në 6 javë, dhe testet serologjike për sifiliz nuk mund të jenë pozitiv në këtë fazë të sëmundjes.
- E. Lezionet sekondare të sifilizit në përgjithësi ndodhin 3 deri në 6 javë pas shfaqjes së shankrit primar; stadi primar dhe sekondar, prandaj mund të mbivendosen. Në stadi sekondar, leziona të lokalizuara ose të gjeneralizuara të lëkurës dhe të

mukozave mund të shfaqen. Këto shpërthime apo skuqje mund të jenë të lehta apo të shprehura, në varësi të përgjigjes imune të pacientit. Stadi primar është rezultat i shumëzimit të bakterit në organe të ndryshme pas përhapjes hematogene. Për shkak të rritjes së mikroorganizmit më mirë në temperatura të ulëta, shumica e shenjave klinike janë muko-kutane. Testet serologjike për antitrupe sifilitik rezultojnë zakonisht me titër të lartë gjatë kësaj faze dhe pavarësisht prezencës së antitrupave, pacienti nuk mund ti mbrohet infeksionit.

- F. Pritësi është mjaftueshëm nën presion, kështu që nuk ka leziona klinikisht të dukshme. Rishfaqja e simptomave sekondare mund të ndodhë zakonisht brenda vitit të parë të infeksionit.

Ndërmjet shumë metodave diagnostike, të përdorura për zbulimin e antikorpeve antitreponemike në serum të sëmurëve me sifiliz, ne kemi përdorur tre metoda të cilat përdoren gjerësisht sot në botë, që janë RPR (Rapid Plasma Reagin), TPHA (Treponema Pallidum Hemoaglutination Assay) dhe ELISA (immunoensimatic reaction). Në rreth 70% të pacientëve të patrajtuar, infeksioni mbetet asimptomatik për gjatë gjithë jetës së individit. Përafërsisht, 30% e pacientëve mund të progresojnë në stadin terciar brenda 2 deri në 40 vjet. Sifilizi terciar është diagnostikuar rrallë për shkak të disponueshmërisë për tu përhapur dhe përdorimit të antibiotikëve. Klinikisht, stadi terciar mund të manifestohet me guma në inde të buta, organe, në sistemin nervor qendror dhe probleme kardiovaskulare. Gumat janë leziona granulomatoze të cilat shkatërrojnë indet e buta, kartilagot e kockat dhe mund të jenë një përgjigje imunologjike ndaj antigjenëve treponemal, edhe pse shumica e lezioneve i përgjigjet terapisë me penicilinë. Sensitiviteti i testeve diagnostike të sifilizit RPR dhe VDRL varet nga stadi i sëmundjes. Në sëmundje me zgjatje të shkurtër, kur shankri primar sapo është shfaqur, testet me antitrupe antilipoidal janë shpesh negative; pas disa javësh të infeksionit, testet janë zakonisht pozitiv. Sensitiviteti mesatar i testit RPR dhe VDRL gjatë sifilizit primar janë respektivisht 86% dhe 78%, ndërkohë sensitiviteti i të dyja testeve gjatë sifilizit sekondar është 100%. (123) Reaktiviteti i antitrupave antilipoidal mund të rritet si rezultat i dëmtimit të indeve nga sëmundjet infektive të kaluara ose aktuale të tilla si: hepatiti, ose nga sëmundje autoimmune si artriti reumatoid ose lupusi eritematoz; këto antitrupe mund të shkaktojnë rezultat fals pozitiv për testet RPR ose VDRL. Për shkak të rritjes së autoantitrupave si rezultat i moshës, moshat e vjetra janë në risk për rezultat fals pozitiv. Testet serologjike të sifilizit janë në përgjithësi negative në momentin e shfaqjes së

shankrit primar dhe bëhen pozitive 1-2 javë më vonë, d.m.th 4-6 javë pas marrjes së infeksionit. Në 40% të rasteve sëmundja përparon në fazën e tretë, në atë që quhet sifilizi terciar. Testi i VDRL në lëngun cerebrospinal është shumë specifik për neurosifiliz. (129) RPR nuk rekomandohet për testimin e likuorit cerebrospinal. HIV si koinfeksion shoqërohet me titër të lartë të Rapid Plasma Reagin (RPR), krahasuar me pacientët që kanë vetëm infeksionin sifilitik. (1, 2, 3, 4) Pacientët me koinfeksion HIV mund të kenë shumë risk për tju rikthyer sifilizi, se sa pacientët me HIV negativë. (5, 6, 8) Pas trajtimit adekuat të sifilizit testet jo treponemale bëhen përfundimisht jo reaktive. Megjithatë, edhe me trajtim të mjaftueshëm, pacientët ndonjëherë kanë një nivel të ulët të qëndrueshëm pozitiv të testit jo treponemal. Titri i testit jo treponemal në personat të cilët janë trajtuar për sifiliz latent apo për stadi të vonshme të sifilizit, ose që janë riinfektuar, nuk ulet aq shpejt siç do të ndodhte në këta persona në stadiet e hershme të infeksionit të parë. Në fakt këta persona mund të mbeten pozitiv për jetë.

VDRL dhe RPR bëhen pozitive 1-4 javë pas shfaqjes së shankrit primar apo gjashtë javë pas ekspozimit. Reaksionet biologjike falls pozitiv ndodhin në një nivel prej 1-2% të popullsisë në përgjithësi. Testet akute të rreme pozitive që zgjasin më pak se gjashtë muaj mund të ndodhin pas një sëmundje febrile ose imunizimit. Reaksionet VDRL dhe RPR japin rezultate pozitive 2-3 javë pas infeksionit me sifiliz (në qoftë se mjekimi nuk ka filluar) dhe mbeten kështu për 6-18 muaj. Testimet e përsëritura jo treponemale janë të dobishme për të përcaktuar fazën e sëmundjes; një rritje katër-fish e titrit mund të tregoj një infeksion të kohëve të fundit, riinfeksion në një person të trajtuar në mënyrë adekuate, ose rikthim në një person të trajtuar në mënyrë jo adekuate. Ulja e titrit në katër herë ose më shumë brenda vitit flet për trajtim adekuat të infeksionit sifilitik. Titri në përgjithësi duhet të bëhet jo-reaktiv ose reaktiv i dobët brenda një viti pas trajtimit të sifilizit primar dhe brenda dy vitesh pas trajtimit të sifilizit sekondar.

Trajtimi i sifilizit latent të vonshëm zakonisht ka pak ose aspak efekt në titër dhe nuk duhet të përdoret për të vlerësuar efikasitetin e trajtimit. Titri ka tendencë të ulet me kalimin e kohës, por serumi shpesh mbetet reaktiv, zakonisht në titër të ulët.

Reaksionet jo treponematoze bëhen negativ spontanisht në sifilizin terciar. Duhet patur kujdes se provat e më sipërme janë shumë të ndjeshme dhe japin rezultate të rreme positive, sepse reaginat jo specifike mund të gjenden në serum edhe në shumë sëmundje të tjera siç janë malaria, lepra, fruthi, mononukleozë infektive, lupusi eritematoz, periartrit, në vaksinime të ndryshme etj.

Prandaj çdo rezultat pozitiv duhet konfirmuar me reaksione të tjera që bëhen me antigjene treponematoze. Si rregull serume shumë reaktive konsiderohen hollimet mbi 1/16. Eksperienca praktike ka treguar që jo gjithnjë, sa më i lartë të jetë titri i hollimit të serumeve aq më pozitiv është serumi. Ka raste që edhe serumet reaktive mbi 1/16 mund të rezultojnë negativ me testet e konfirmimit dhe nga ana tjetër serumet reaktive në hollimet 1/2 mund të rezultojnë pozitiv me testet e konfirmimit. Këto janë të lidhura të gjitha me stadin e sifilizit dhe mjekimet e aplikuara për të. (147) Testet e latex aglutinacionit me kardiolinë, kur rezultojnë negativ edhe në serumet çifte në interval 2 javor, pra ska serokonversion ose ska dinamik serologjike, atëhere themi se kemi të bëjmë me njeri të shëndoshë.

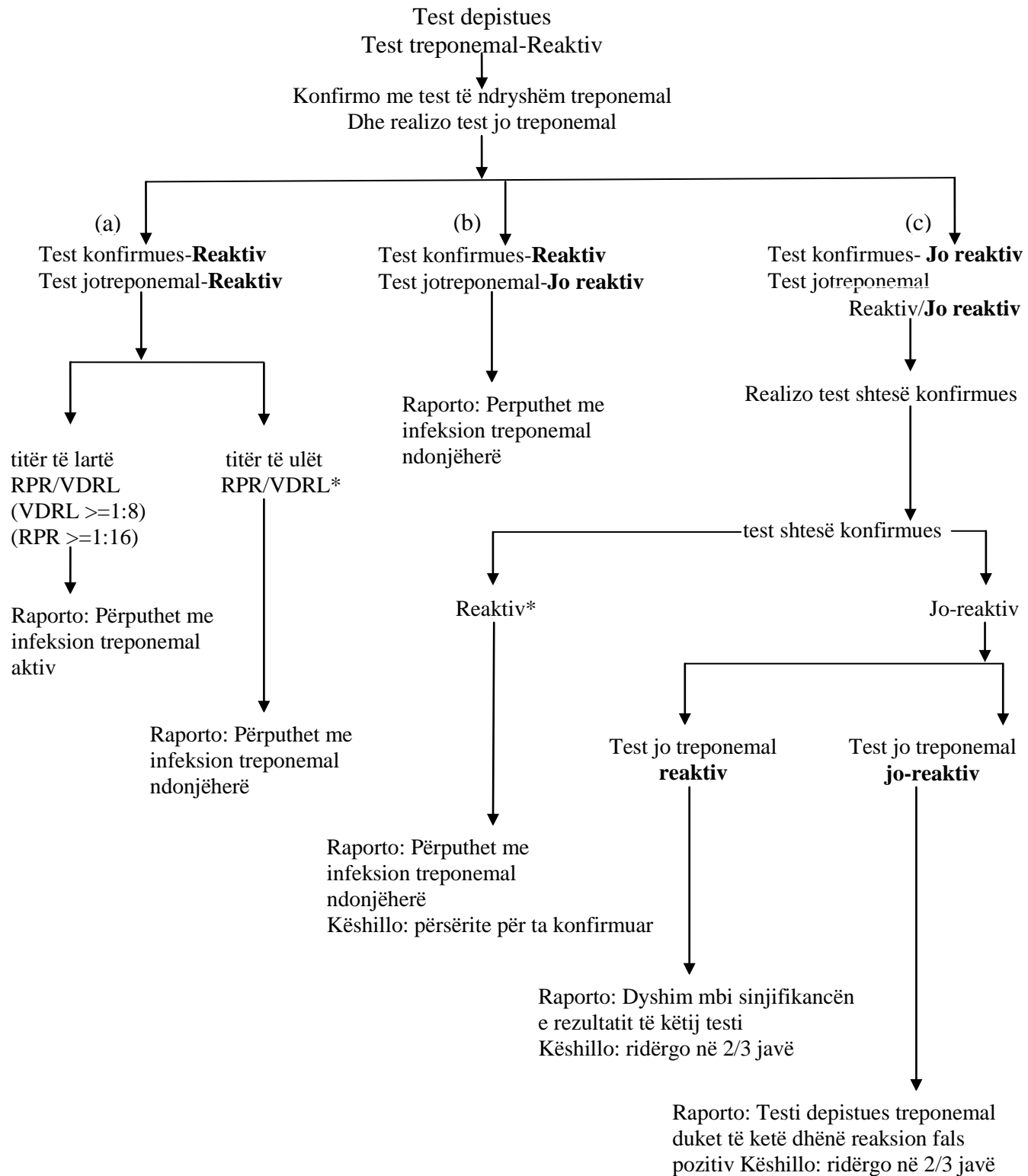
Reaksionet me antigen treponematoz kapin antitruapat kundër antigenëve specifikë të *T. pallidum* dhe janë përdorur kryesisht për të konfirmuar diagnozën e sifilizit në pacientët me një test reaktiv jo treponemal. Shumica e pacientëve të cilët kanë teste reaktive treponemale, do të kenë teste reaktive për pjesën e mbetur të jetës, pavarësisht nga trajtimi ose aktiviteti i sëmundjes. Megjithatë, kthimi në status jo reaktiv mund të ndodhë deri në 10% të pacientëve, veçanërisht në ato raste kur janë trajtuar herët. (147)

Titri i antitrupeve në testin treponemal ka lidhje të dobët me aktivitetin e sëmundjes dhe nuk duhet të përdoret për të vlerësuar përgjigjen e trajtimit. Reaksioni ELISA sot është një reaksion rutine, që përdoret në kërkime dhe diagnostikime klinike kimike, për shkak dhe të specificitetit të lartë (97.44% - 100%) dhe sensitivitetit të lartë (98.02% - 100%). Nuk ka test të vetëm për diagnozën e neurosifilizit, testi CSF-VDRL është shumë specifik por nuk është sensitiv, sensitiviteti shkon në më pak se 30%. Shumica e testeve të tjera janë jo specifik dhe jo sensitive dhe duhet të interpretohen të lidhura me rezultatet e testeve të tjera dhe gjendjen klinike.

Diagnoza e neurosifilizit zakonisht lidhet me kombinimin e anamnezës, ekzaminimit fizik, rezultatin reaktiv të testeve serologjike dhe ndryshimeve në ekzaminimin e lëngut cerebrospinal (leukocite, protein, ose CSF-VDRL reaktiv).

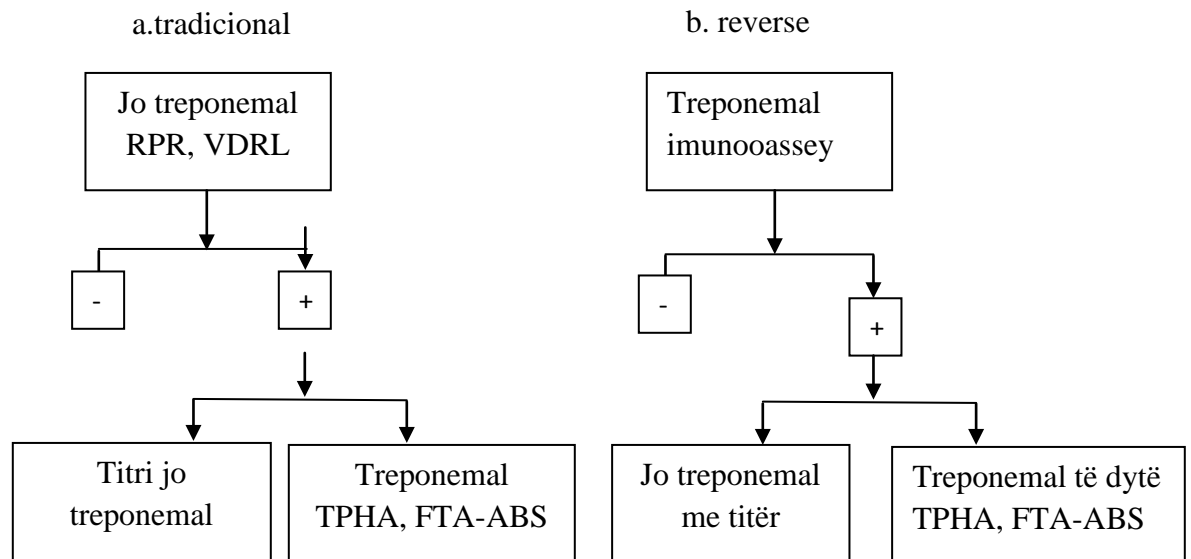
Përdorimi i algoritmeve të ndryshëm për testimin e sifilizit në disa laboratore ka krijuar konfuzion mes ofruesve të shërbimit të kujdesit shëndetësor. Qendra për Kontrollin dhe Prevenimin e Sëmundjeve, aktualisht rekomandon depistimin e sifilizit me test jo treponemal. (Tab 18)

Tab 18. Algoritmi për depistimin e sifilizit dhe testet konfirmuese.



Megjithatë, disa laboratore vazhdojnë të implementojnë të ashtuquajturin algoritmin depistues “reverse”, është e rëndësishme që mosrat me diskordancë screen-reactive, me RPR jo reactive duhet të testohen me një test të dytë treponemal për të interpretuar rezultatin. (Tab 19)

Tabela 19. Algoritmi i testimit të sifilizit, tradicional dhe reverse



Depistimi për sifiliz duke përdorur treponemal assay zbulon një numër të lartë pacientësh me rezultat reaktiv krahasuar me depistimin tradicional me RPR. Pëveç kësaj, një përqindje sinjifikante e pacientëve të cilët janë reaktiv me testin depistues treponemal, janë jo reaktiv me RPR. Kjo diskordancë në rezultat mund të ndodhë në pacientët që kanë kaluar sifiliz, të trajtuar ose jo, kanë sifiliz të hershëm. Raportet e fundit sygjerojnë që Algoritmi i kundërt depistues mund të rezultoj në rritje të ndjekjes së pacientit, mbitrajtim, dhe rritje potenciale të kostos. Megjithatë, të dhëna të tjera sygjerojnë që depistimi i kundërt ndihmon në zbulimin e sifilizit latent dhe të hershëm, ndërkohë ofron një mënyrë depistimi objektiv dhe automatik. (154)

Kemi testuar serumet e 1057 personave me metodat RPR dhe TPHA. Rastet seropozitive (205) i kemi testuar dhe me reaksionin ELISA. Në studimin tonë kemi vënë re një rritje të numrit të seropozitivëve në vite. Trend ky i njëjtë me të dhënat e shumë vendeve, sidomos me vendet në

zhvillim. (155) Serumet e ekzaminuara u perkasin grup moshave të ndryshme. Moshë mesatare e personave të ekzaminuar ishte 37.4 vjeç, $DS \pm 10.5$, duke variuar nga 16 vjeç deri në 68. Në studimin tonë na ka rezultuar që grupmosha më e prekur ishte 30-39 vjeç. Kjo lidhet me aktivitetin e lartë seksual pa masë mbrojtëse, me faktin e emigrimit të shprehur të kësaj grupmoshe dhe me përdorimin e drogës e të pilulave kontraceptive, që favorizojnë raporte seksuale të lira.

Serumet e ekzaminuara u perkasin në 4/5 e tyre, meshkujve dhe 1/5 femrave. Ky raport është thuar i njëjtë edhe përsa i takon seropozitivitetit, me ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre $p < 0.01$. Kjo shpjegohet me lirinë seksuale më të madhe të meshkujve dhe emigracionin e lartë të tyre. Rezultatet tona shkojnë në të njëjtin drejtim me ato të literaturës së huaj. (156)

Në analizën e bërë në lidhje me incidencën e seropozitivëve midis partnerëve na ka rezultuar që 10 % prej tyre janë partnerë pozitiv me sifiliz. Partnerët e seropozitivëve janë grup risku për tu infektuar me sëmundje seksualisht të transmetueshme.

Të gjitha serumet i kemi ekzaminuar me reaksionin RPR. Na kanë rezultuar pozitiv 109 raste ose 9.69% të totalit të serumeve të ekzaminuar. Rezultatet tona kanë treguar se reaksioni RPR ka qënë pozitiv në 53.2% të rasteve, gjë që flet për një sensibilitet jo shumë të lartë të këtij reaksioni. Të dhënat e autorëve të huaj tregojnë për një sensibilitet 58% dhe 65.1%. (157, 158) Reaksioni TPHA na ka rezultuar pozitiv në 97.6% të serumeve pozitiv. Ky reaksion konsiderohet nga studiues të shumtë, reaksion me sensibilitet 98% dhe specificitet 99%. (150) Gjithashtu, të gjitha serumet që kanë rezultuar pozitiv me RPR ose TPHA i kemi ekzaminuar dhe me ELISA dhe na kanë rezultuar pozitiv në 100% të rasteve. Rezultat ky i njëjtë me disa studime të paraqitura nga autorë të ndryshëm. Kemi vënë re një sensibilitet të rritur në partnerët me sifiliz dhe HIV si Co-infeksion që shkon 85%, 95%, dhe 100% përkatësisht për RPR, TPHA dhe ELISA.

Në studimin tonë na ka rezultuar që rrethi me seropozitivitetin më të madh ka qënë Tirana duke zënë 57.5% të tyre, e ndjekur nga Durrësi, Shkodra dhe Elbasani me nga 7.2%. Kuptohet që përqindja më e lartë e seropozitivëve do të ishte në Tiranë, për vet faktin e të qenit kryeqytet dhe

duhet theksuar që këtu banojnë rreth 30% e popullsisë së vendit. Megjithatë sëmundja na ka rezultuar e shtrirë në pjesën më të madhe të vendit.

Përsa i përket shpërndarjes së seropozitivëve sipas grupeve të ekzaminuara, në studimin tonë numri më i madh i seropozitivëve i takon dhuruesve të gjakut, që zë 44.5 % për faktin :

- Numrit të madh të të ekzaminuarve në këtë grup.
- Pjesa më e madhe e dhuruesve me pagesë janë persona me risk.
- Dhuruesit vullnetarë të gjakut i nënshtrohen detyrimisht ekzaminimeve për sifiliz, HIV dhe hepatit.
- Ata janë të gjithë të kartelizuar dhe rastet e dyshuara konfirmohen nga laboratorit ynë.

Grupi i dytë me seropozitivitet të lartë i takon personave të ardhur nga spitali infektiv me 30.6%. Kjo shpjegohet me faktin se personat që vijnë nga spitali infektiv janë të dyshuar klinikisht për sifiliz.

Seropozitiviteti ndiqet nga vullnetarët me 13.6 %.

Në Shqipëri depistohen në mënyrë të detyruar për sifiliz dhuruesit e gjakut dhe personat që emigrojnë jashtë vendit, në ato raste kur ky ekzaminim është i detyruar të kryhet.

Siç shihet nga të dhënat e nxjerra nga studimi ynë, sëmundja e sifilizit është hasur e shoqëruar me sëmundjen tjetër SIDA-n si co-infeksion në 18.1 % të rasteve. Kjo lidhet me faktin se këto janë sëmundje të të njëjtit grup, që merren dhe trasmetohen me të njëjtat rrugë. Një gjë e tillë haset edhe në literaturën e shumë vendeve në zhvillim.

30. PERFUNDIME

- 1) Grup moshë më e ekspozuar ndaj infeksionit sifilitik ka rezultuar moshë 30-39 vjeç.
- 2) Sensibiliteti dhe specificiteti i reaksionit RPR është më i ulët se sensibiliteti dhe specificiteti i reaksioneve TPHA dhe Elisa.
- 3) Sensibiliteti i RPR-së në të sëmurët me sifiliz dhe HIV si koinfeksion është i lartë.
- 4) Sensibiliteti dhe specificiteti i metodave RPR dhe TPHA në punimin tonë shkon në të njëjtin trend me ato të literaturës.
- 5) Në rastet kur ekzaminimet me RPR dhe TPHA rezultojnë negativ nuk kemi të bëjmë me sifiliz dhe kryerja e reaksioneve të tjera është e panevojshme.
- 6) Çdo rezultat RPR pozitiv duhet konfirmuar me reaksione të tjera që bëhen me antigjene treponematoze.
- 7) Jo gjithnjë, sa më i lartë të jetë titri i hollimit të serumeve aq më pozitiv është serumi. Kjo është e lidhur me stadin e sifilizit dhe mjekimet e aplikuar për të.
- 8) Shumica e pacientëve të cilët kanë teste reaktive treponemale do të kenë teste reaktive për pjesën e mbetur të jetës, pavarësisht nga trajtimi ose aktiviteti i sëmundjes.
- 9) Titri i antitropave në testin treponemal ka lidhje të dobët me aktivitetin e sëmundjes dhe nuk duhet të përdoret për të vlerësuar përgjigjen e trajtimit.

31. REKOMANDIME

- Rekomandohet që për vënien e saktë të diagnozës serumet e të dyshuarve për sifiliz të testohen me më shumë se dy teste serologjike.
- Në rast se reaksioni RPR është pozitiv dhe reaksioni TPHA pozitiv kemi të bëjmë me sifiliz. Në këto raste konfirmimi mund të vazhdojë edhe me reaksionin FTA-Abs.
- Reaksioni RPR rezulton përgjithësisht pozitiv 1-3 javë pas shfaqjes së shankrit (4-6 javë pas infektimit), prandaj në qoftëse një i sëmurë me shankër ka reaksionin RPR negativ atëherë ky reaksion duhet të përsëritet përsëri pas 3 javëve të shfaqjes së shankrit.
- Depistimi për sifiliz duhet të bëhet konfidencial dhe me dëshirën e personit që do të testohet.
- Të bëhen depistime për IST-të në grupet e riskut si: te të droguarit, punonjëset e seksit, homoseksualët.
- Të gjitha gratë shtatzëna duhet të testohen për sifiliz.
- Mjekimi i të sëmurëve duhet të bëhet deri në shërimin e plotë, gjithnjë nën kontrollin e mjekut specialist. Këshillohet mjekimi i njëkohshëm edhe i partnerit.
- Rekomandohet testi VDRL në ekzaminimin e lëngut cerebrospinal për neurosifiliz.
- RPR nuk rekomandohet për testimin e likuorit cerebrospinal.
- Të merren mostra gjaku nga nëna dhe bebi për ekzaminim serologjik (teste treponemal dhe jo treponemal) kur ka dyshime. Gjaku nga kordoni umbelikal nuk është i përshtatshëm për testim.

32. LITERATURA

1. Coffin LS; Newberry A, Hagan H et al. Syphilis in Drug Users in Low and Middle Income Countries. *Int J Drug Policy*. 2010; 21: 20–27.
2. Gao L, Zhang L, Jin Q. Meta-analysis: prevalence of HIV infection and syphilis among MSM in China. *Sex Transm Infect*. 2009; 85:354-8.
3. Karp, G; Schlaeffer, F, Jotkowitz, A et al. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern. Med*. 2009; 20:9-13.
4. Blandford JM, Gift TL. The cost-effectiveness of single-dose azithromycin for treatment of incubating syphilis. *Sex Transm Dis* 2003; 30:502-8.
5. Chesson H, Collins D, Koski K. Formulas for estimating the costs averted by sexually transmitted infection (STI) prevention programs in the United States. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2008; 6:10.
6. Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 226–36.
7. Farhi, D; Dupin N. Origins of syphilis and management in the immunocompetent patient: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 533-8.
8. Franzen, C. Syphilis in composers and musicians--Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann, Smetana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:1151-7.
9. Noguchi, Hideyo. *Columbia Encyclopedia* 6th edition
10. Ozuah, Philip O. Mercury poisoning. *Current Problems in Pediatrics*. 2000; 30: 91–99.
11. Raju TN. Hot brains: manipulating body heat to save the brain. *Pediatrics*. 2006; 117: 320–1.
12. Brown, Kevin. *The Pox: The Life and Near Death of a Very Social Disease*. 2006. Stroud: WSutton. pp. 85–111, 185–91.
13. Centurion-Lara A, Castro R, Castillo R, et al. The flanking region sequences of the 15-kDa lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes. *J. Infect. Dis*. 1998; 177:1036-40.

14. Willcox RR, Guthe T. *Treponema pallidum*. A bibliographical T. review of the morphology, culture and survival of *T. pallidum* and associated organisms. W.H.O. 1996. Suppl. 35: 1-169.
15. Jepsen OB, Hougen KH, Birch-Andersen A. Electron microscopy of *Treponema pallidum* Nichols. *Acta Pathol.Microbiol.* 1968. 74:241-58.
16. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, et al. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998; 281:375-88.
17. Nichols JC, Baseman JB. Carbon sources utilized by virulent *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* 1975; 12:1044-50.
18. Schiller NL, Cox CD. Catabolism of glucose and fatty acids by virulent *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* 1977; 16:60-8.
19. Zhang Z, Feige JN, Chang AB et al. A transporter of *Escherichia coli* specific for L- and D-methionine is the prototype for a new family within the ABC superfamily. *Arch. Microbiol.* 2003. 180:88-100.
20. Deka RK, Neil L, Hagman KE, et al: Structural evidence that the 32-kilodalton lipoprotein (Tp32) of *Treponema pallidum* is an L-methionine-binding protein. *J. Biol. Chem.* 2004. : 55644-50.
21. Deka K, Lee Y, Hagman K, et al. Physicochemical evidence that *Treponema pallidum* TroA is a zinc-containing metalloprotein that lacks porin-like structure. *J. Bacteriol.* 1999. 181: 4420-3.
22. Lee Y, Deka K, Norgard M, et al. *Treponema pallidum* TroA is a periplasmic zinc-binding protein with a helical backbone. *Nat. Struct. Biol.* 1999. 6: 628-33.
23. Hazlett K, Rusnak F, Kehres D, et al. The *Treponema pallidum* tro operon encodes a multiple metal transporter, a zinc-dependent transcriptional repressor, and a semi-autonomously expressed phosphoglycerate mutase. *J. Biol. Chem.* 2003. 278: 20687-94.
24. Harayama, S, Bollinger J, Lino T, et al. Characterization of the mgl operon of *Escherichia coli* by transposon mutagenesis and molecular cloning. *J. Bacteriol.* 1983. 153: 408-15.

25. Muller N, Heine H, and Boos W. Characterization of the Salmonella typhimurium mgl operon and its gene products. J. Bacteriol. 1985. 163: 37-45.
26. Deka R, Goldberg M, Hagman K, et al. The Tp38 (TpMglB-2) lipoprotein binds glucose in a manner consistent with receptor function in Treponema pallidum. J. Bacteriol. 2004. 186: 2303-8.
27. Hazlett R, Cox D, Decaffmeyer M, et al. TP0453, a concealed outer membrane protein of Treponema pallidum, enhances membrane permeability. J. Bacteriol. 2005. 187:6499-6508.
28. Schaudinn N, and E. Hoffman. Vorlaufiger bericht uber das vorkommen von spirochaeten in syphilitischen krankheitsprodukten und bei papillomen. Arb. K. Gesund. 1905. 22: 527-534.
29. Turner B, and Hollander D. Biology of the treponematoses. 1957. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
30. Fieldsteel H, Cox D, and Moeckli R. Cultivation of virulent Treponema pallidum in tissue culture. Infect. Immun. 1981. 32: 908-15.
31. Fieldsteel H, Cox D, and Moeckli R. Further studies on replication of virulent Treponema pallidum in tissue cultures of Sf1Ep cells. Infect. Immun. 1982. 35:449-455.
32. Norris J. In vitro cultivation of Treponema pallidum: independent confirmation. Infect. Immun. 1982. 36:437-439.
33. Norris J, and Edmondson D. Factors affecting the multiplication and subculture of Treponema pallidum subsp. pallidum in a tissue culture system. Infect. Immun. 1986. 53:534-9.
34. Cumberland C, and Turner T. Rate of multiplication of Treponema pallidum in normal and immune rabbits. Am. J. Syphilis 1949. 33: 201-12.
35. Magnuson J, Eagle H, and Fleischmann R. The minimal infectious inoculum of Spirochaeta pallida (Nichols strain), and a consideration of its rate of multiplication in vivo. Am. J. Syph. Gonorrhea Vener. Dis. 1948. 32:1-18.
36. Hazlett R, Cox D, Sikkink R, et al. Contribution of neelaredoxin to oxygen tolerance by Treponema pallidum. Methods Enzymol. 2002. 353:140-56.

37. Stamm V, Gherardini V, Parrish E, et al. Heat shock response of spirochetes. *Infect. Immun.* 1991. 59:1572-5.
38. Benoit S, Posey J, Chenoweth M, et al. *Treponema pallidum* 3-phosphoglycerate mutase is a heat-labile enzyme that may limit the maximum growth temperature for the spirochete. *J. Bacteriol.* 2001. 183:4702-8.
39. Girons S, Chi B, and Kuramitsu H. Development of shuttle vectors for spirochetes. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2000. 2:443-5.
40. Eggers H, Caimano J, Clawson M, et al. Identification of loci critical for replication and compatibility of a *Borrelia burgdorferi* cp32 plasmid and use of a cp32-based shuttle vector for the expression of fluorescent reporters in the Lyme disease spirochete. *Mol. Microbiol.* 2002. 43:281-95.
41. Sartakova M, Dobrikova E, and Cabello F. Development of an extrachromosomal cloning vector system for use in *Borrelia burgdorferi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000. 97:4850-5.
42. Sohaskey D, Arnold C, and Barbour A. Analysis of promoters in *Borrelia burgdorferi* by use of a transiently expressed reporter gene. *J. Bacteriol.* 1997. 179:6837-42.
43. Tamburi A, Byku B, Fuga L, et al. *Mikrobiologjia Mjeksore.* 144-5, 278-6.
44. Brightbill D, Libraty D, Krutzik S, et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 1999. 285:732-6.
45. Lien E, Sellati T, Yoshimura A, et al. Toll-like receptor 2 functions as a pattern recognition receptor for diverse bacterial products. *J. Biol. Chem.* 1999. 274: 33419-25.
46. Zaharik L, Gruenheid S, Perrin A, et al. Delivery of dangerous goods: type III secretion in enteric pathogens. *Int. J. Med. Microbiol.* 2002. 291:593-603.
47. Fitzgerald J, Repesh L, and Oakes S. Morphological destruction of cultured cells by the attachment of *Treponema pallidum*. *Br. J. Vener. Dis.* 1982. 58:1-11.
48. Stokes H, Beerman H, and Ingraham R. *Modern Clinical Syphilology*, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1944, p. 524.

49. Mahoney F, Bryant K. The time element in the penetration of the genital mucosa of the rabbit by the *Treponema pallidum*. *Vener. Dis. Inf.* 1934. 15:1-5.
50. Rosahn D, Gueft B, and Rowe C. Experimental mouse syphilis. I. Organ distribution of the infectious agent. *Am. J. Syph. Gonorrhea Vener. Dis.* 1948. 32:327.
51. Baker-Zander S, and Sell S. A histopathologic and immunologic study of the course of syphilis in the experimentally infected rabbit. Demonstration of long-lasting cellular immunity. *Am. J. Pathol.* 1980. 101:387-413.
52. Sell, S., D. Gamboa, S. A. Baker-Zander, S. A. Lukehart, and J. N. Miller. 1980. Host response to *Treponema pallidum* in intradermally-infected rabbits: evidence for persistence of infection at local and distant sites. *J. Investig. Dermatol.* 75:470-475.
53. Collart P, Franceschini P, and Durel P. Experimental rabbit syphilis. *Br. J. Vener. Dis.* 1971. 47:389-400.
54. Tantalo C, Lukehart S, and Marra C. *Treponema pallidum* strain-specific differences in neuroinvasion and clinical phenotype in a rabbit model. *J. Infect. Dis.* 2005. 191:75-80.
55. Marra C, Baker-Zander S, Hook III S et al. An experimental model of early central nervous system syphilis. *J. Infect. Dis.* 1991. 163:825-9.
56. Champion I, Miller J, Borenstein L, et al. Immunization with *Treponema pallidum* endoflagella alters the course of experimental rabbit syphilis. *Infect. Immun.* 1990. 58:3158-61.
57. Hazlett R, Sellati T, Nguyen T, et al. The TprK protein of *Treponema pallidum* is periplasmic and is not a target of opsonic antibody or protective immunity. *J. Exp. Med.* 2001. 193:1015-26.
58. Lukehart A, Hook III E, Baker-Zander S, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 1988. 109:855-62.

59. Marra M, Maxwell C, Smith S, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J. Infect. Dis.* 2004. 189:369-76.
60. Handsfield H, Lukehart S, Sell S, et al. Demonstration of *Treponema pallidum* in a cutaneous gumma by indirect immunofluorescence. *Arch. Dermatol.* 1983. 119:677-80.
61. Zochling N, Schlupe E, Soyer H, et al. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. *Br. J. Dermatol.* 1997. 136:683-6.
62. Fitzgerald J, Johnson R, Miller J, et al. Characterization of the attachment of *Treponema pallidum* (Nichols strain) to cultured mammalian cells and the potential relationship of attachment to pathogenicity. *Infect. Immun.* 1977. 18:467-78.
63. Hayes S, Muse K, Collier A, et al. Parasitism by virulent *Treponema pallidum* of host cell surfaces. *Infect. Immun.* 1977. 17:174-86.
64. Lee H, Choi H, Jung J, et al. Receptors for *Treponema pallidum* attachment to the surface and matrix proteins of cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med. J.* 2003. 44:371-8.
65. Quist E, Repesh L, Zeleznikar R, et al. Interaction of *Treponema pallidum* with isolated rabbit capillary tissues. *Br. J. Vener. Dis.* 1983. 59:11-20.
66. Fitzgerald J, Repesh L, Blanco D, et al. Attachment of *Treponema pallidum* to fibronectin, laminin, collagen IV, and collagen I, and blockage of attachment by immune rabbit IgG. *Br. J. Vener. Dis.* 1984. 60:357-63.
67. Riviere R, Thomas D, Cobb C. In vitro model of *Treponema pallidum* invasiveness. *Infect. Immun.* 1989. 57:2267-71.
68. Fitzgerald J, Miller J, Sykes J. *Treponema pallidum* (Nichols strain) in tissue cultures: cellular attachment, entry, and survival. *Infect. Immun.* 1975. 11:1133-40.
69. Van der Sluis J, Koehorst J, Boer A. Factors that inhibit adherence of *Treponema pallidum* (Nichols strain) to a human fibroblastic cell line: development in serum of patients with syphilis. *Genitourin. Med.* 1987. 63:71-6.

70. Thomas D, Baseman J, Alderete J. Fibronectin mediates *Treponema pallidum* cytoadherence through recognition of fibronectin cell-binding domain. *J. Exp. Med.* 1985. 161:514-25.
71. Cameron C. E. Identification of a *Treponema pallidum* laminin-binding protein. *Infect. Immun.* 2003. 71:2525-33.
72. Thomas D, Baseman J, Alderete J. Putative *Treponema pallidum* cytoadhesins share a common functional domain. *Infect. Immun.* 1985. 49:833-5.
73. Cameron E, Brown E, Kuroiwa J, et al. *Treponema pallidum* fibronectin-binding proteins. *J. Bacteriol.* 2004. 186:7019-22.
74. Cameron E, Brouwer N, Tisch L, Defining the interaction of the *Treponema pallidum* adhesin Tp0751 with laminin. *Infect. Immun.* 2005. 73:7485-94.
75. Canale-Parola E. Motility and chemotaxis of spirochetes. *Annu. Rev. Microbiol.* 1978. 32:69-99.
76. Berg C, Turner L. Movement of microorganisms in viscous environments. *Nature* 1979. 278:349-51.
77. Swain H. Electron microscopic studies of the morphology of pathogenic spirochaetes. *J. Pathol. Bacteriol.* 1955. 69:117-28.
78. Holt C. Anatomy and chemistry of spirochetes. *Microbiol. Rev.* 1978. 42:114-60.
79. Penn W, Bailey M, Cockayne A. The axial filament antigen of *Treponema pallidum*. *Immunology* 1985. 54:635-41.
80. Pallesen L, Hindersson P. Cloning and sequencing of a *Treponema pallidum* gene encoding a 31.3-kilodalton endoflagellar subunit (FlaB2). *Infect. Immun.* 1989. 57:2166-72.
81. Isaacs D, Hanke J, Guzman-Verduzco L, et al. Molecular cloning and DNA sequence analysis of the 37-kilodalton endoflagellar sheath protein gene of *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* 1989. 57: 3403-11.

82. Riley S, Oppenheimer-Marks N, Hansen E, et al. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *J. Infect. Dis.* 1992. 165:484-93.
83. Chung Y, Kim K, Lee M, et al. *Treponema pallidum* induces up-regulation of interstitial collagenase in human dermal fibroblasts. *Acta Derm.Venereol.* 2002. 82:174-8.
84. Lee H, Choi H, Lee M, et al. Virulent *Treponema pallidum* 47 kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med. J.* 2000. 41:623-33.
85. Riley S, Oppenheimer-Marks N, Radolf J, et al. Virulent *Treponema pallidum* promotes adhesion of leukocytes to human vascular endothelial cells. *Infect. Immun.* 1994. 62:4622-5.
86. Tight R, Perkins R. *Treponema pallidum* infection in subcutaneous polyethylene chambers in rabbits. *Infect. Immun.* 1976. 13:1606-12.
87. Sell S, Baker-Zander S, Powell H. Experimental syphilitic orchitis in rabbits: ultrastructural appearance of *Treponema pallidum* during phagocytosis and dissolution by macrophages in vivo. *Lab. Investig.* 1982. 46:355-64.
88. Sellati J, Waldrop S, Salazar J, et al. The cutaneous response in humans to *Treponema pallidum* lipoprotein analogues involves cellular elements of both innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 2001. 166:4131-40.
89. Borenstein A, Ganz T, Sell S, et al. Contribution of rabbit leukocyte defensins to the host response in experimental syphilis. *Infect. Immun.* 1991.59:1368-77.
90. Borenstein A, Selsted M, Lehrer R, et al. Antimicrobial activity of rabbit leukocyte defensins against *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Infect. Immun.* 1991. 59:1359-67.
91. Cox L, Sun Y, Liu H, et al. Susceptibility of *Treponema pallidum* to host-derived antimicrobial peptides. *Peptides* 2003. 24:1741-6.
92. Sellati J, Bouis D, Kitchens R, et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 1998. 160:5455-64.

93. Hertz J, Kiertcher S, Godowski P, et al. Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2. *J. Immunol.* 2001. 166:2444-50.
94. Reis e Sousa C, Sher A, Kaye P. The role of dendritic cells in the induction and regulation of immunity to microbial infection. *Curr. Opin. Immunol.* 1999. 11:392-9.
95. Bouis A, Popova T, Takashima A, et al. Dendritic cells phagocytose and are activated by *Treponema pallidum*. *Infect. Immun.* 2001. 69:518-28.
96. Shin L, Chung K, Kang J, et al. The effects of *Treponema pallidum* on human dendritic cells. *Yonsei Med. J.* 2004. 45:515-22.
97. Koga T, Duan H, Moroi Y, et al. Activated and mature CD83-positive dendritic cells and interferon-gamma-positive cells in skin eruptions of secondary syphilis. *Acta Derm. Venereol.* 2003. 83:214-7.
98. Sellati J, Bouis D, Caimano M, et al. Activation of human monocytic cells by *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* is facilitated by CD14 and correlates with surface exposure of spirochetal lipoproteins. *J. Immunol.* 1999. 163:2049-56.
99. Radolf D, Norgard M, Brandt M, et al. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. Analysis using a CAT reporter construct. *J. Immunol.* 1991. 147:1968-74.
100. Norgard V, Arndt L, Akins D, et al. Activation of human monocytic cells by *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides proceeds via a pathway distinct from that of lipopolysaccharide but involves the transcriptional activator NF- κ B. *Infect. Immun.* 1996. 64:3845-52.
101. Sellati J, Wilkinson D, Sheffield J, et al. R. A. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.* 2000. 181:283-93.
102. Marangoni A, Aldini R, Sambri V, et al. Production of tumor necrosis factor alpha by *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* s.l., and *Leptospira interrogans* in isolated rat Kupffer cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2004. 40:187-91.

103. Lukehart A, Baker-Zander S, Sell S. Characterization of lymphocyte responsiveness in early experimental syphilis. I. In vitro response to mitogens and *Treponema pallidum* antigens. *J. Immunol.* 1980. 124:454-60.
104. Lukehart A, Baker-Zander S, Lloyd R, et al. Characterization of lymphocyte responsiveness in early experimental syphilis. II. Nature of cellular infiltration and *Treponema pallidum* distribution in testicular lesions. *J. Immunol.* 1980. 124:461-7.
105. Engelkens J, Kate F, Judanarso J, et al. The localisation of treponemes and characterisation of the inflammatory infiltrate in skin biopsies from patients with primary or secondary syphilis, or early infectious yaws. *Genitourin. Med.* 1993. 69:102-7.
106. Tosca A, Lehou J, Hatjivasiliou M, et al. Infiltrate of syphilitic lesions before and after treatment. *Genitourin. Med.* 1988. 64:289-3.
107. Van Voorhis C, Barrett L, Nasio J, et al. Lesions of primary and secondary syphilis contain activated cytolytic T cells. *Infect. Immun.* 1996. 64:1048-50.
108. McBroom L, Styles A, Chiu C, et al. Secondary syphilis in persons infected with and not infected with HIV-1: a comparative immunohistologic study. *Am. J. Dermatopathol.* 1999. 21:432-41.
109. Van Voorhis C, Barrett L, Koelle D, et al. Primary and secondary syphilis lesions contain mRNA for Th1 cytokines. *J. Infect. Dis.* 1996. 173:491-5.
110. Lukehart A, Miller J. Demonstration of the in vitro phagocytosis of *Treponema pallidum* by rabbit peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 1978. 121:2014-24.
111. Baker-Zander A, Shaffer J, Lukehart S. Characterization of the serum requirement for macrophage-mediated killing of *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*: relationship to the development of opsonizing antibodies. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1993. 6:273-9.
112. Shaffer M, Baker-Zander S, Lukehart S. Opsonization of *Treponema pallidum* is mediated by immunoglobulin G antibodies induced only by pathogenic treponemes. *Infect. Immun.* 1993. 61:781-4.

113. Hanff A, Bishop N, Miller J, et al. Humoral immune response in experimental syphilis to polypeptides of *Treponema pallidum*. *J. Immunol.* 1983. 131:1973-7.
114. Lukehart A, Baker-Zander S, Sell S. 1986. Characterization of the humoral immune response of the rabbit to antigens of *Treponema pallidum* after experimental infection and therapy. *Sex. Transm. Dis.* 13:9-15.
115. Shevchenko V, Sellati T, Cox D, et al. 1999. Membrane topology and cellular location of the *Treponema pallidum* glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) ortholog. *Infect. Immun.* 1999. 67:2266-76.
116. Leader T, Hevner K, Molini B, et al. Antibody responses elicited against the *Treponema pallidum* repeat proteins differ during infection with different isolates of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Infect. Immun.* 2003. 71:6054-7.
117. Hanff A, Miller J, Lovett A. Molecular characterization of common treponemal antigens. *Infect. Immun.* 1983. 40:825-88.
118. Blanco R, Miller J, Hanff P. Humoral immunity in experimental syphilis: the demonstration of IgG as a treponemicidal factor in immune rabbit serum. *J. Immunol.* 1984. 133:2693-7.
119. Bishop H, Miller J. Humoral immunity in experimental syphilis. II. The relationship of neutralizing factors in immune serum to acquired resistance. *J. Immunol.* 1976. 117:197-207.
120. Weiser S, Erickson D, Perine P, et al. Immunity to syphilis: passive transfer in rabbits using serial doses of immune serum. *Infect. Immun.* 1976. 13:1402-7.
121. Portnoy J, Carson W, Smith C. Rapid plasma reagin card test for syphilis. *Public Health Rep.* 1957. 72:761-6.
122. McGrew E, DuCros M, Stout G, et al. Automation of a flocculation test for syphilis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1968. 50:52-9.
123. Larsen A, Steiner B, Rudolph A. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1995. 8:1-21.

124. Nelson A, Mayer M. Immobilization of *Treponema pallidum* in vitro by antibody produced in syphilis infection. *J. Exp. Med.* 1949. 89:369-393.
125. Deacon E, Falcone V, Harris A. A fluorescent test for treponemal antibodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957. 96:477-480.
126. Hunter F, W. Deacon W, Meyer P. An improved FTA test for syphilis, the absorption procedure (FTA-ABS). *Public Health Rep.* 1964. 79:410-2.
127. Rudolph H. The microhemagglutination assay for *Treponema pallidum* antibodies (MHA-TP), a new treponemal test for syphilis: where does it fit? *J. Am. Vener. Dis. Assoc.* 1976. 3:3-8.
128. Pope V, Fears M, Morrill W, et al. Comparison of the Serodia *Treponema pallidum* particle agglutination, Captia Syphilis-G, and SpiroTek Reagin II tests with standard test techniques for diagnosis of syphilis. *J. Clin. Microbiol.* 2000. 38:2543-5.
129. Hardham M, Stamm L. Identification and characterization of the *Treponema pallidum* tpn 50 gene, an ompA homolog. *Infect. Immun.* 1994. 62:1015-25.
130. Escobar R, Dalton H, Allison M. Fluorescent antibody tests for syphilis using cerebrospinal fluid: clinical correlation in 150 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1970. 53:886-90.
131. Marra M, Tantalo L, Maxwell C, et al. Alternative cerebrospinal fluid tests to diagnose neurosyphilis in HIV-infected individuals. *Neurology* 2004. 63:85-8.
132. Gerber A, Krell S, Morenz J. Recombinant *Treponema pallidum* antigens in syphilis serology. *Immunobiology* 1996. 196:535-9.
133. Van Voorhis C, Barrett L, Lukehart S, et al. Serodiagnosis of syphilis: antibodies to recombinant Tp0453, Tp92, and Gpd proteins are sensitive and specific indicators of infection by *Treponema pallidum*. *J. Clin. Microbiol.* 2003. 41:3668-74.
134. Peterson M, Baseman J, Alderete J. Isolation of a *Treponema pallidum* gene encoding immunodominant outer envelope protein P6, which reacts with sera from patients at different stages of syphilis. *J. Exp. Me J Exp Med.* 1986; 164: 1160–70.
135. Papajorgji M. Semundjet qe transmetohen me rruge seksuale. 2001. 157-165, 55-66.

136. Vegas, F. K. 1975. Clinical, tropical dermatology, p. 79-105. Blackwell Scientific Publications, Ltd, Oxford.
137. Topley & Wilsons, 1998, Microbiology and microbial infections Ninth edition, Vol. 3, 641-668.
138. Tsui AO et al. (eds.). Reproductive Health in Developing Countries. Expanding Dimensions, Building Solutions, National Academy Press, Washington, 1997.
139. Zenker PN, Rolfs RT. Treatment of Syphilis 1989. Reviews of Infectious Disease 1990; 12(6):S590-S605.
140. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; 51:18-28.
141. Tramont EC. Treponema pallidum (Syphilis). In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed., Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005; 2768-85.
142. Fiumara NJ. The Diagnosis and Treatment of Infectious Syphilis. Comprehensive Therapy 1995;21(11):639-644.
143. Public Health Agency of Canada. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections 2006 Edition. Available at: www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/sti2006_e.pdf. Accessed July 4, 2007.
144. Fleming DT, Wasserheit JN. From Epidemiologic Synergy to Public Health Practice: The Contribution of Other STD to Sexual Transmission of HIV Infection. Sexually Transmitted Infections 1999;75(2):3-17.
145. Schulz KF et al. Congenital syphilis. In: Sexually Transmitted Diseases 2nd ed. McGraw-Hill Inc New York, 1990; 821-42.
146. Genc M, Ledger WJ. Syphilis in Pregnancy. Sexually Transmitted Infections 2000; 76:73-79.
147. Larsen SA, Pettit, et coll, EDTA – treated plasma in the rapid plasma regain card test and the toluidine red unheated serum test for serodiagnosis syphilis. J Clin Microbiology 1983;17; 431-5

148. Dyck E, Catalan F, Piot P. et al. Directives de laboratoires applicables au diagnostic des maladies sexuellement transmissibles, WHO, 1993. 36-50
149. Larsen S.A, Pope V, et coll, A manual of test for Syphilis 9-teenth Edition; 1998; 193-207
150. Tomizawa T. Kasamatsu S. Yamaya S . – Usefulness of the haemagglutination test using *Treponema pallidum* antigen (TPHA) for the serodiagnosis of syphilis. *Jap J Med Sci Biol.* 1969; 22 : 341-50.
151. Pope V, Fears M, Morrill WE, et al. Thirteenth meeting of the international society for sexually transmitted diseases research, 1999 Denver, USA, 85.
152. Sam Ratnam. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005. 16: 45–51.
153. Katsambas A, Adonious C, Katsarou A, et al. Comparative Study of Ceftriaxone and Benzathine Penicillin G in the Treatment of Primary and Secondary Syphilis. *Chemiotherapia* 1987; 6:549-50.
154. Binnicker MJ. Which algorithm should be used to screen for syphilis? *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25:79-85.
155. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54: 583–9
156. Promoting sexual health, 1991, The second international workshop on preventing the sexual transmission of HIV and other STDS, Cambridge, England, 24-27.
157. Saral Y, Dilek AR, Dilek N et al. Serologic diagnosis of syphilis: comparison of different diagnostic methods. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012; 20:84-8.
158. Wang LN, Zheng HY, Li J, et al. Sensitivity and specificity of ELISA based on recombinant *Treponema pallidum* antigen and rapid plasma reagin test in diagnosis of syphilis: a comparative study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007;87:1721-2.

33. ABSTRAKT. Study of serologic data in patients suspected of syphilis

Background: After the discovery of the penicillin by Fleming, another important evolution in the treatment of the syphilis disease was the disclosure of the diagnostic methods. The serological diagnosis of syphilis was performed with non treponemal and treponemal tests.

Purpose: The purpose of this study was the detection of anti-treponemal antibodies in the serum of the individuals suspected for syphilis. **Material and methods:** This is a prospective study in the time frame, September 1st, 2010 to August 30th, 2013. We have examined 1057 serums. These serums are tested for syphilis by serological methods, RPR and TPHA. The serums that resulted positive were tested with ELISA reaction. The analysis of the data was performed with the tests Student's t and chi-square and was considered statistically significant for p-values ≤ 0.05 .

Results: The serums of 205 people resulted positive. The median age was 37.4 years, DS \pm 10.5, (age range 16 - 68 years), and male 164 cases (80%) versus 41 cases (20%) female. (p <0:01). The prevalence of the seropositive cases aged 30-39 years old, 66 or 31.7% of them are included in this age group ($\chi^2 = 112.8$ p <0:01). The sensitivity and specificity of the RPR and TPHA respectively were: 53.2%, 50.1%; 97.6%, 96.3%. **Conclusions:** The detection of anti-treponemal antibodies has a great value to find the right diagnosis. The cases where the testing with RPR and TPHA resulted negative do not have syphilis and performing other reactions is unnecessary. If the reaction of the RPR is positive and the reaction of the TPHA is as well positive we are dealing with syphilis.

Studimi i të dhënave serologjike në të sëmurët e dyshuar për sifiliz

Hyrje: Pas zbulimit të penicilinës nga Fleming, një tjetër evolucion i rëndësishëm në trajtimin e sëmundjes së sifilizit ishte zbulimi i metodave diagnostike. Diagnoza serologjike e sifilizit është kryer me teste treponemale dhe jo treponemale. **Qëllimi:** Qëllimi i këtij studimi ishte zbulimi i antitropave anti-treponemal në serumin e të sëmurëve të dyshuar për sifilis. **Materiali dhe metoda:** Ky është një studim prospectiv në periudhën kohore 1 Shtator 2010 deri 30 Gusht 2013. Kemi ekzaminuar 1057 serume. Këto serume janë testuar për sifilis me metodat serologjike, RPR dhe TPHA. Serumet që rezultuan pozitiv u testuan me reaksionin ELISA. Analiza e të dhënave është bërë me testet e Studentit dhe chi-katror. Është konsideruar statistikisht i rëndësishëm vlera e $p \leq 0.05$. **Rezultatet:** Serumet e 205 individëve rezultuan pozitiv. Moshë mesatare ishte 37.4 vjeç, DS \pm 10.5, (duke variuar nga 16-68 vjeç), meshkuj 164 raste (80%) kundrejt 41 raste (20%) femra. (p <0:01). Mbizotëruan rastet seropozitivë të moshës 30-39 vjeç, 66 ose 31.7% e tyre janë të përfshira në këtë grup moshë $\chi^2 = 112.8$ p <0:01). Sensibiliteti dhe specifikiteti i RPR dhe TPHA kanë qenë përkatësisht: 53.2%, 50.1%, 97.6%, 96.3%. **Konkluzione:** Zbulimi i antitropave anti-treponemal ka vlerë të madhe për të vendosur diagnozën. Në rastet kur testimi me RPR dhe TPHA rezulton negativ nuk kemi të bëjmë me sifilis dhe kryerja reaksioneve të tjera është e panevojshme. Nëse reaksioni RPR është pozitiv dhe reaksioni TPHA është pozitiv kemi të bëjmë me sifilis.