

SİFİLİZ (FRENGİ)

Prof Dr Nefise Öztoprak Çuvalcı

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**



Rehberler

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SYMPTOMATIC SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS



World Health
Organization

JUNE 2021

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4

Morbidity and Mortality Weekly Report

July 23, 2021



Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021

IUSTI



Syphilis (2020) | Polish version (2015)

Syphilis

Tarihçe



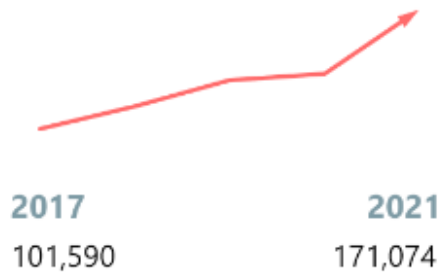
- 1492 yılında Amerika kıtasının keşfinden sonra Avrupa'ya yayıldığı; sonra Asya ve Afrika kıtalarına taşındığı düşünülen bir hastalık
- İtalyanlar "Mal Français", Fransızlar "Mal Italien", İspanyollar "Mal Portugais", Almanlar ise "Les Espagnols" adını vermiş !!
- XVI.yy., Avrupa'da bir "syphilis yüzyılı" olarak adlandırılmış
- Osmanlı hekimleri "İllet-i Efrenciye", "Maraz-ı Efrenci", "Frenk uyuzu"; "Avrupalıların marazi" olarak adlandırmış



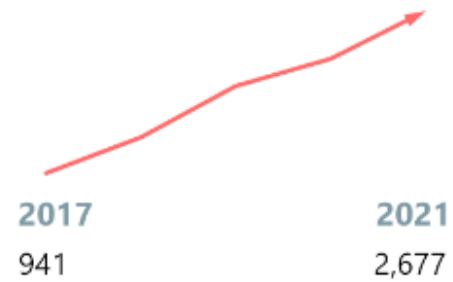
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

- **WHO:** Dünya çapında, her gün **1 milyondan fazla insan !!** tedavi edilebilir cinsel yolla bulaşan enfeksiyona (CYBE) yakalanıyor
- **CDC:** ABD'de CYBE son 6 yılda tüm zamanların en yüksek seviyesinde. **Her beş kişiden biri CYBE geçiriyor**
- **%50' si 15-24 yaş arası gençler !!**

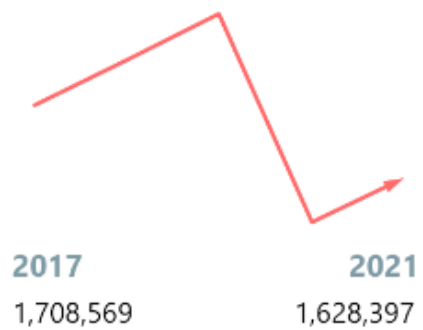
Syphilis Cases



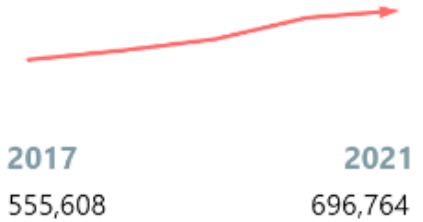
Congenital Syphilis Cases



Chlamydia Cases

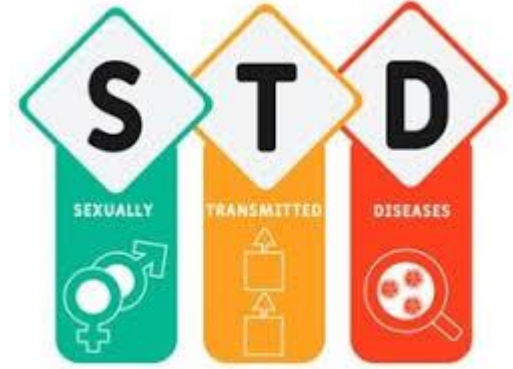


Gonorrhea Cases

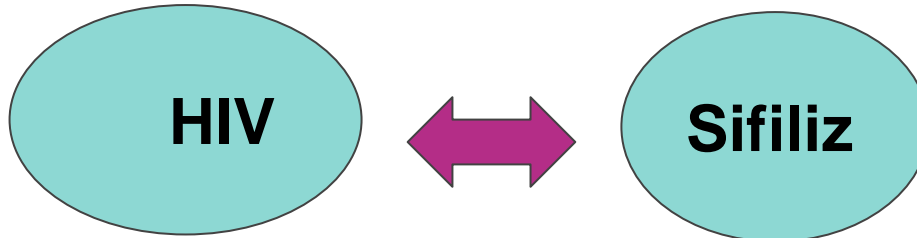




Riskli gruplar



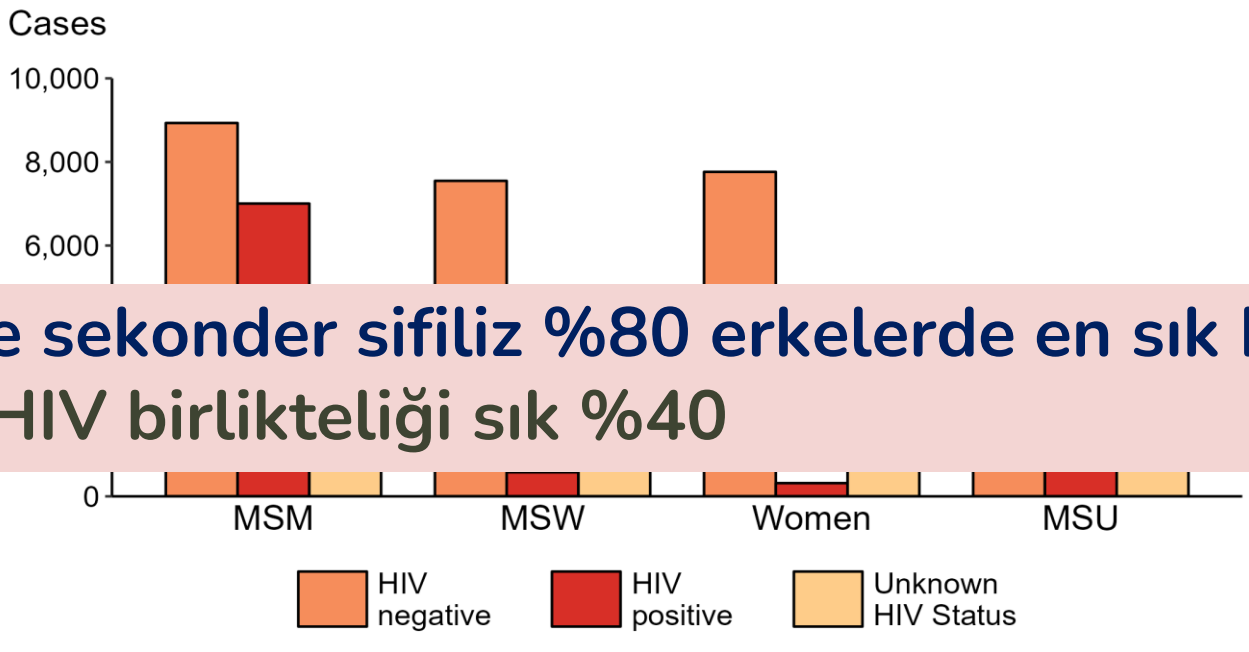
- Erkek cinsiyet
- Erkeklerle seks yapan erkekler (MSM)
- Metamfetamin, eroin, damar içi madde kullananlar
- Çoklu partneri olanlar
- Güvenli olmayan seks
- IV ve diğer yollardan madde kullanımı artışı ile vaka sayılarında artış (cinsiyet farketmeksizin !!)
- Sifilizi olan MSM'lerde HIV koenfeksiyonunda artış



Sifiliz Epidemiyolojisi

- Dünyada toplam 22.3 milyon sifiliz hastası var
- Sifiliz prevalansı %0.6 (15-49 yaş)
- En yüksek prevalans (1.7) ve insidans (%4.1) Afrika'da!!
(2.200.000 yeni vaka)
- Avrupa'da prevalans (0.11), insidans 0.56 (240.000 yeni vaka)
- 2020 yılı 15-49 yaş arası 7.1 milyon kişi sifiliz ile yeni enfekte !!
 - Konjenital sifiliz 473/100.000 canlı doğum
 - Konjenital sifilize bağlı ölüm 204.000

Primary and Secondary Syphilis — Reported Cases by Sex, Sex of Sex Partners, and HIV Status, United States, 2021*



**Primer ve sekonder sifiliz %80 erkeklerde en sık MSM !
Sfiliz ve HIV birlikteliği sık %40**

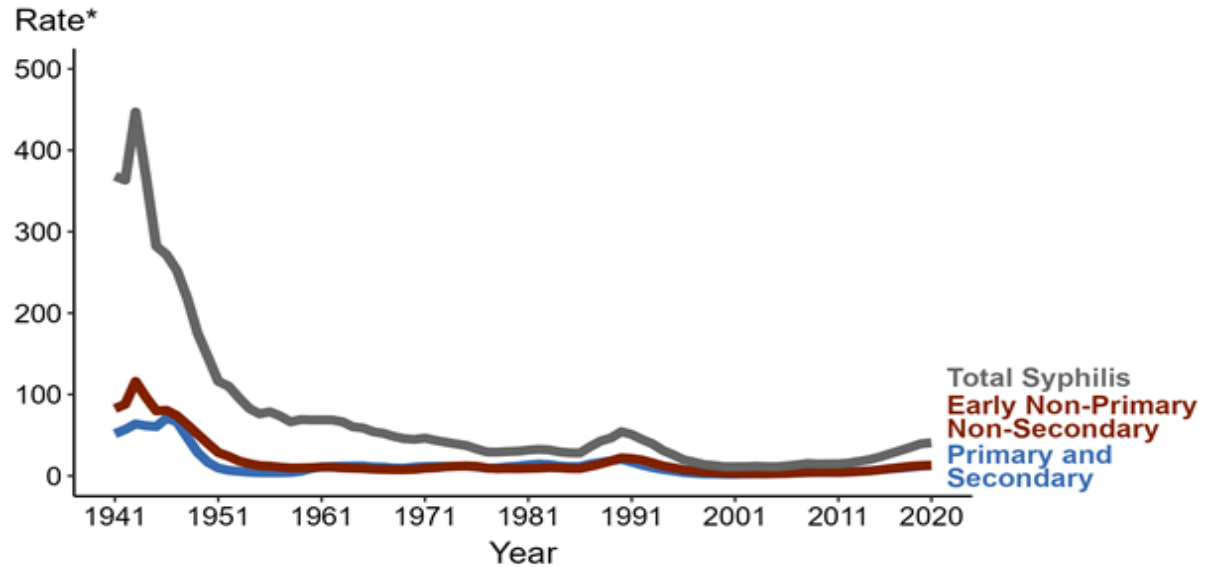
* Reported 2021 data are preliminary as of July 7, 2022

NOTE: Of all reported cases of primary and secondary syphilis, 0.8% were cases with unknown sex.

ACRONYMS: MSM = Gay, bisexual, and other men who have sex with men; MSW = Men who have sex with women only; MSU = Men with unknown sex of sex partners

Penisilin klinik kullanımında..

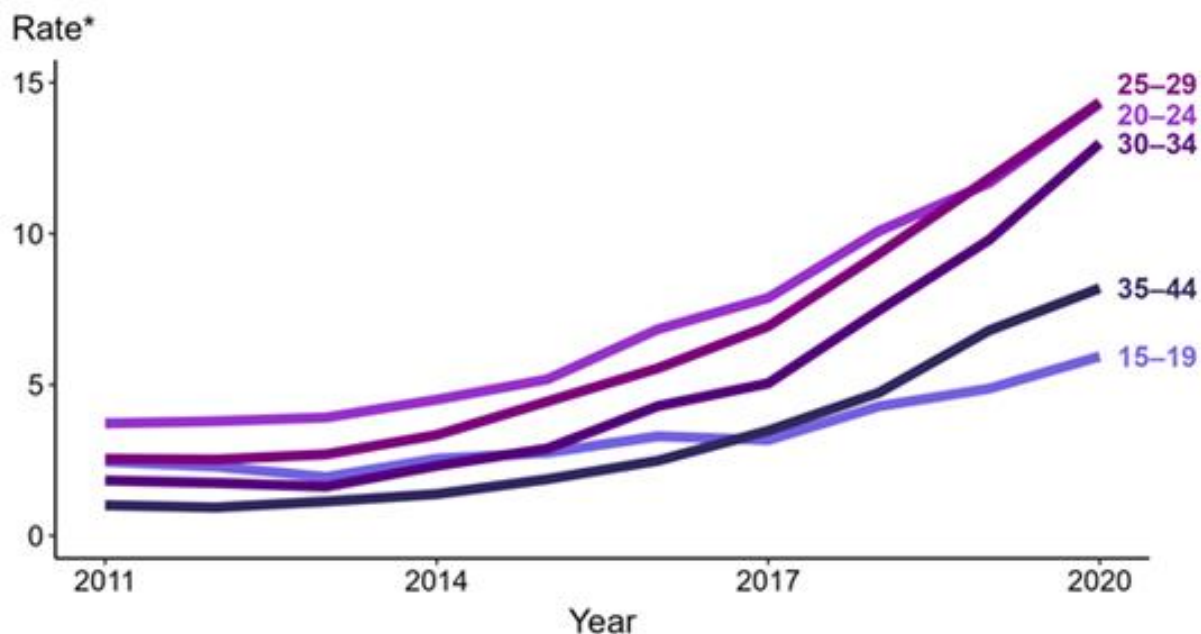
Syphilis — Rates of Reported Cases by Stage of Infection, United States, 1941–2020



* Per 100,000

Syphilis — Rates of Reported Cases by Stage of Infection, United States, 2011–2020

Primary and Secondary Syphilis — Rates of Reported Cases Among Women Aged 15–44 Years by Age Group, United States, 2011–2020



* Per 100,000

Ülkemizde durum

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

Ülkemizde HIV ile yaşayan bireylerde sifiliz insidansı
2015 sonrasında artmış

1996-2019 yıllarında seroprevalans %1-25 arasında
değişiyor

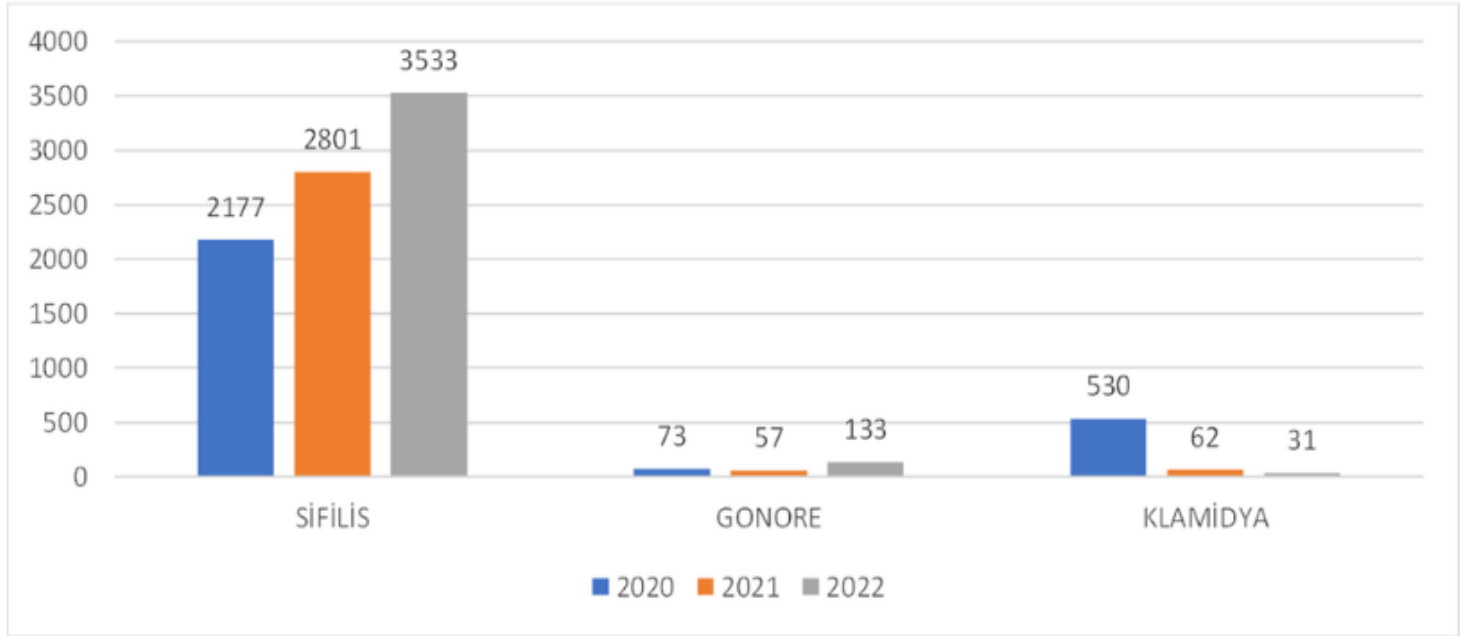
"Belirlenemeyen=Bulaştırmayan yaklaşımının» korunma
yöntemlerini arka plana atıyor olabilir mi??



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

2022 yılı sifiliz insidansı 100.000 kişide 0.63

Grafik 1. Sifiliz, Gonore ve Klamıdyya Vaka Sayılarının Son 3 Yıla Göre Dağılımı (TÜRKİYE*)



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

Sifiliz için yasal dayanaklar



Umumi Hıfzıssıhha Kanunu

Fuhuşla Mücadele Tüzüğü

Evlilik Nizamnamesi

Frengi Savaş Yönetmeliği (2019 da yönetmelik kaldırıldı)

Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi 2015/18 Sayılı Genelge

Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği, 2007

Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde

Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, 2011



Bildirimi zorunlu!

Gebeler için tarama önerisi var

Evlilik öncesi testlerde ve kan donörlerinde isteniyor

Genelevde çalışan kadınlar için periyodik tarama yapılıyor

2013 yılında yayınlanan evlilik öncesi muayene ve danışmanlık rehberi mevcut



Sifiliz



- Etken *Treponema pallidum*
- İlk defa 1905 yılında izole edilmiştir
- 10-13 mikron uzunluğunda 0.15 mikron genişliğinde
- Sporsuz kapsülsüz, sıkıca sarılmış spiralli (tirbuşon)
- Karanlık alan mikroskopunda esneme ve ileri-geri karakteristik bir dönme hareketi
- Antiseptiklere ısıya ve kuruluğa duyarlı

Bulaş

- **Cinsel yol ile** (enfeksiyöz lezyonlara temas)
- **Transplental** (anneden bebeğe)
 - Genelde fetüs uterus içinde enfekte olur
 - Doğumda da bulaşabilir
- **Kan transfüzyonu** (nadir)
 - Kan bankası saklama koşullarında 24-48 saatte inaktive oluyor
- **Perkutan yaralanma**

Primer ve sekonder sifilizin erken lezyonları (şankr, kondiloma lata, mukozal lezyonlar) çok bulaştırıcı !



Bulaş

- Etken mikroskobik sıyrıklar ile kolayca deriden veya mukozadan girebilir
- Enfeksiyon gelişimi için 10 spiroket yeterli !!
- Epitel altında çoğalır 30 saat gibi yavaş bir bölünme hızı var
- Kan ve lenfatikler yoluyla SSS dahil hemen her organa yayılır !!
- İnkübasyon süresi; ~ 3 hafta (10-90 gün)

Patogenez

- Giriş yerinde oluşan ilk lezyon: **ŞANKR**
- Rejyonel lenf nodlarında çoğalma
- Doğal ve adaptif immün sistem uyarılır (cilt ve kan)

- Lezyon sıvısında kana göre makrofaj, dendritik hücre ve CD4 ve CD8 fazla
- Dendritik hücrelerin bazıları HIV için koreseptör eksprese eder (HIV ve sifiliz arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi açıklayabilir)

Patogenez 2

- Erken dönemde humoral immün yanıt aktive olur (antikor oluşur !!)
- Geç dönemde hücresel immünite hastalığı kontrol altında tutmada önemli
- Geç dönem lezyonlarda iki mekanizma



Yaşla birlikte immünyetede azalma sonucu az miktarda yaşayan m.o ile enf



İmmün hipersensivite sonucu kronik inflamatuvar yanıt



Sifiliz Sınıflaması

Erken sifiliz (Primer,sekonder, erken latent)

İlk 1 yıl

Geç sifiliz (geç latent, tersiyer)

1-30 yıl

Maruziyet sonrası geçen süre	Sınıflama
Erken (infeksiyöz) sifiliz	
10-90 gün	Primer
6 hafta - 6ay	Sekonder
≤ 1yıl	Erken Latent
Geç (non-infeksiyöz) sifiliz	
> 1 yıl	Geç Latent
3-20 yıl	Tersiyer <ul style="list-style-type: none">•Gomatöz•Kardiyovasküler•Nörosifiliz

Sifiliz Sınıflaması

Primer Sifiliz	21 gün (10-90 gün) Ağrısız genital ülserler
Sekonder Sifiliz	Tüm vücutta yaygın döküntü, ateş, kas ağrısı 2-6 hafta sürer Spiroketler ara ara dolaşıma salınır Tüm organlar enfektedir Latent Dönem: Asemptomatik Seroloji pozitif
Tersiyer Sifiliz	Birkaç yıl- 30 yıl Nörosifiliz Kardiyovasküler sifiliz Geç bening sifiliz

Primer sifiliz (Şankr)

- İlk lezyon şankr
- Etkenin alınmasından sonra ortalama 21 gün (3-90 gün) sonra ortaya çıkar
- Genital bölgede, penis üzerinde, kadınlarda ise dış genital organlarda (vulva, göbük altı alanda), temas türüne göre bazen oral mukozada
- İnokülasyon yerinde makül, papül olarak başlar
- Kısa sürede ülserleşir, kenarları yükseltilmiş, tabanında eksuda yok, zemini sert, genellikle ağrısız



HIV pozitif hastalarda birden fazla şankr olabilir

Primer sifiliz

- Genellikle bilateral bölgesel LAP eşlik eder
- Şankr 3-6 haftada tedavisiz kendiliğinden kaybolur
- En çok bu dönemde bulaşıcıdır !!





Sekonder Sifiliz

- Şankr geliştikten birkaç hafta-birkaç ay sonra gelişir tedavi edilmemiş hastaların %25'inde sistemik bir enfeksiyon mg
- Bu hastalarda kutanöz lezyonlar tedavi edilmeden kendiliğinden düzelir (lues maligna dışında)

Konstitusyonel semptomlar: ateş,baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, boğaz ağrısı, miyalji ve kilo kaybı, posterior servikal, aksiller, inguinal ve femoral bölgelerde LAP

Sekonder Sifiliz

- ▶ HIV pozitiflerde 'lues maligna' sekonder sifilizin şiddetli ülseratif formu görülebilir.

Lues maligna face



Crusted papules, plaques, and nodules on the face.

Image created by Husein Patel, MD. Reproduced with permission from VisualDx.

Lues maligna



Large, ulcerated plaques with overlying eschars on the back.

Secondary syphilis: Lues maligna



Lues maligna is a severe form of secondary syphilis that occurs in severely immunocompromised patients and is characterized by non-resolving ulcerative skin lesions.

Courtesy of Dr. Charles Hicks.

- **Dermatolojik belirtiler: sekonder dönemin en karakteristik lezyonu !!**
- Döküntü gövdeden başlar klasik olarak, avuç içi ve ayak tabanları dahil olmak üzere tüm gövdeyi ve ekstremiteleri tutar
- Hemen her şekilde döküntü olabilir, veziküler nadir
- Yaygın, simetrik maküler, papüler, püstüler
- Genelde kaşınmaz

Lezyonlar ayırık, kırmızı/ kırmızımsı kahverengi ve 0,5 ila 2 cm
Bazen farkına varılmayacak kadar soluk olabilir
Lezyonlar genellikle pul pul olmasına rağmen, pürüzsüz olabilir





Sekonder Sifiliz

- 2. dönem belirtileri her türlü deri hastalığını taklit edebilir

“Büyük taklitçi-Great imitator”

- Vücutta döküntüler, ağız içi lezyonlar, anal bölgede deriden kabarık yumuşak lezyonlar, saçlarda dökülmeler

Sekonder Sifiliz

- Mukozada yama tarzı lezyonlar
- Oral mukoza veya dilde beyazımsı erozyonlar
- Ağız ve perine gibi sıcak, nemli bölgelerde büyük, kabarık, gri - beyaz lezyonlar, kondiloma lata oluşur
- Mukozada yama tarzı lezyonlar ve kondiloma lata çok sayıda *T. pallidum* içerir !!



Sekonder Sifiliz

- **Alopesi** (skalp, kaş, sakalda güve yeniği şeklinde ama tedavi ile geri dönüşümlü)
- **Hepatit** (ALP artar, AST ve ALT normal)
- **GIS ülserleri** (lenfoma ile karışabilir)
- **Sinovit, osteoit, periostit**
- **Hafif geçici albüminüri, nefrotik sendrom veya hipertansiyon ve akut böbrek yetmezliği ile birlikte akut nefrit**



Syphilis in composers and musicians—Mozart, Beethoven, Paganini, Schubert, Schumann, Smetana

[C. Franzen](#) ✉

[European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases](#) **27**, 1151–1157 (2008) | [Cite this article](#)



**Nörosifiliz hastalığının her aşamasında görülebilir
Ama en sık erken aşamalarda görülür!!**

Oküler sifiliz

- HIV pozitiflerde daha yaygın
- Genellikle granülamatöz ön üveit, arka üveit veya panüveit
- Koryoretinit, retinal nekroz, optik nörit

Otosifiliz

- Kulak çınlaması, baş dönmesi, sensorinöral işitme kaybı



Sekonder Sifiliz Nörolojik Bulgular

- Başağrısı
- Menenjit
- Meningovasküler hastalık
- Kranial sinir defisitleri
- İnme

ERKEN DÖNEM NÖROSİFİLİZ

Asemptomatik menenjit
Semptomatik menenjit
Meningovasküler hastalık
Okuler sifiliz
Otosifiliz
Stroke

GEÇ DÖNEM NÖROSİFİLİZ

Genel parezi
Tabes dorsalis

Latent sifiliz

Serolojik testlerle tanı almış
Semptom yok !!

Erken latent (İlk enf 12 ay içinde)
Geç latent (İlk enf 12 aydan önce)

Erken latent yakın zamanda
farkedilmemiş bir lezyon
nedeniyle bulaştırıcı olabilir!!

Geç latent ise cinsel partnere
bulaş riski taşıyan lezyon yok

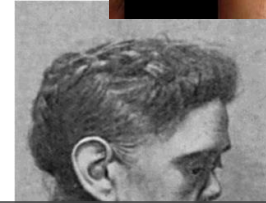
Latent sifilizli hamile kadınlar, *T. pallidum*'u aldıktan sonra dört yıla kadar fetüslle bulaştırabilirler

Tersiyer sifiliz

Tedavi edilmeyen hastaların %25-40'ında
Temastan 1-30 yıl içinde oluşur
Öncesinde semptomatik sifiliz geçirme şartı yoktur

- **Kardiyovasküler sifiliz** (özellikle aortit)
- **Gommatöz sifiliz (geç benign sifiliz)**: nadir görülen granülomatöz, nodüler lezyonlar, genellikle deri ve kemikler olmak üzere çeşitli organlarda kitle olarak görülür.
- **SSS tutulumu** (özellikle genel tabes dorsalis)

Lezyonlarda özel boyalar (Warthin-Starry ve immünofloresan boyama) veya PCR ile bakterinin gösterilmesi



Primer sifiliz

- Şankır
- Bölgesel LAP

Sekonder sifiliz

- Cilt döküntüleri
- Kondiloma lata
- Jeneralize LAP

Tersiyer sifiliz

- Gommatöz lezyonlar
- Kardiyo-vasküler sifiliz
- Nörosifiliz

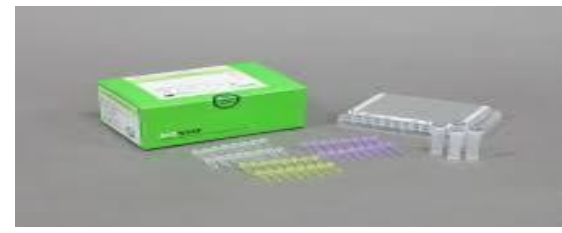
SİFİLİZ TANI



- Kültür
- Primer ve sekonder evredeki deri lezyonlarının karanlık saha mikroskopisi (DFM- KAM)
- Direkt floresan antikor testi (DFA)
- PCR ile *T. pallidum* DNA'sı saptanması
(deneyimli personel ve pahalı cihaz gereksinimi)
- **Serolojik testler**
(daha sık kullanılmaktadır)



PCR



- Klinik örneklerden *T. pallidum* DNA'sını saptar
- Mukozal bölgelerden sürüntü yoluyla toplanan örneklerde PCR'nin duyarlılığı, karanlık alan mikroskopisi ve klinik teşhis kriterlerine (seroloji dahil) göre daha yüksek
- Canlı ve ölü m.o ayırt edemiyor
- Kan ve BOS da duyarlılık düşük
- Asemptomatik bireyleri taramada önerilmiyor

Hızlı testler



- Parmak ucu treponemal bazlı antikor testi (10 dk'da sonuç) (Syphilis Health Check)
- Nontreponemal testin eklenmesi ile duyarlılık artıyor
- Treponemal/treponemal olmayan Point of Care (POC) testi standart testlerle karşılaştırıldığında yüksek titreli hastalarda duyarlılık yüksek
- Yaygın kullanım için çalışmalara ihtiyaç var

Serologik tani

- Rapid plasma reagin (RPR)
- Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)
- Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST)

Nontreponemal

- Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS)
- Microhemagglutination test for antibodies to *T. pallidum* (MHA-TP)
- *T. pallidum* particle agglutination assay (TPPA)
- *T. pallidum* enzyme immunoassay (TP-EIA)
- Chemiluminescence immunoassay (CIA)

Treponemal



Serolojik tanı

Geleneksel algoritma:

**Taramanın non-treponemal bir testle yapılması,
pozitif çıkan sonuçların treponemal bir testle
doğrulanmasıdır !!!**

Nontrepenomal testler

- Hasarlı konak hücrelerinden salınan lipoidal materyale ve treponemalardan salınan kardiolipine karşı konağın antikörlerini (IgM+IgG) saptar
- Yarı-kantitatif!
- Şankırdan 1-2hafta sonra pozitifleşir !!
- Sekonder ve erken latent dönemde en yüksek titre!

Antikörler spesifik değil ancak; nispeten düşük maliyetleri, performans kolaylıkları nedeniyle **sifiliz taraması için** ve ölçülebilmeleri nedeniyle **tedaviye yanıtı** takibinde kullanılmaktadır !!

Başarılı tedavi ile

titrede azalma veya negatif olur

Treponomal testler



1497 tarihli gravürde, bir doktor, Avrupa'daki ilk trengi salgınından bir hastanın idrarnı inceliyor. C. NLM/Science Source

Non-treponomal testlere göre daha karmaşık ve pahalı
Geleneksel olarak doğrulayıcı testler

Bazı treponomal testler daha basit ve kullanımı kolay

Giderek artan oranda ilk test olarak kullanım (reverse screening)

Spesifik treponemal Ag'lere yönelik antikor (kalitatif sonuç(+/-);
maruziyetten 2-4 hafta sonra tespit edilir

Hastalığı geçirenlerde ömür boyu pozitif !!

Erken enfeksiyonda daha hassas 😊 ama tedavi yanıtını göstermez ☹️

Taramada treponemal test ile başladığımızda

2008 yılında CDC tarafından tanımlanmıştır

Avantajı: Nontreponemal testi negatif olan hasta gruplarını yakalar

Dezavantajı: Yanlış pozitiflik !!

Tarama yapılan populasyondaki seroprevalans pozitif prediktif değeri etkiler

Yüksek riskli populasyonu taramada pozitif prediktif değeri yüksek !!

Erken sifilizde

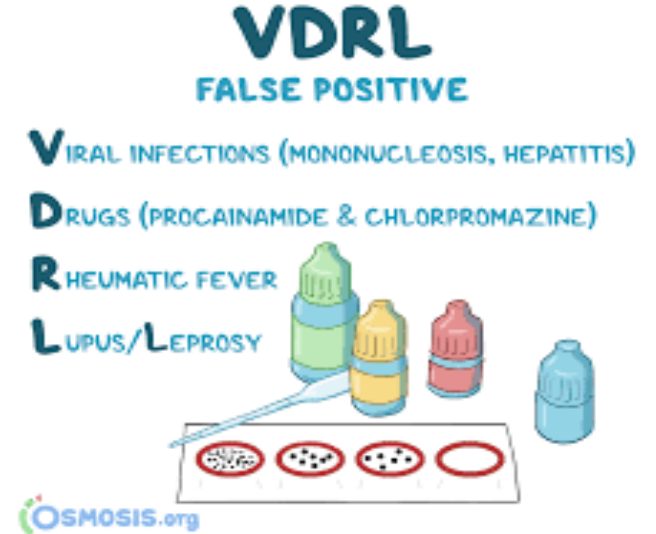
Tedavi olmuş hastalarda

Geç veya latent hastalarda

Nontreponemal testler negatif olabilir !!

Nontreponemal testlerde yanlış pozitiflik

- Gebelik
- Endokardit veya riketsiyal hastalık
- Aşılama
- Otoimmün hastalıklar
- IV ilaç kullanımı
- Kronik karaciğer hastalığı
- HIV



Nontreponemal testlerde yanlış negatiflik

1. Antikor oluşmadan test edilmiş
2. Prozon rxn
3. Erken tedavi ile negatiflik oluşmuş
4. Geç sifilizde (İmmünsupresyon, zamanla titrenin negatifleşmesi yıllar alabilir)

	Test says you don't have it	Test says you do have it
You really don't have it	TRUE NEGATIVE	FALSE POSITIVE
You really do have it	FALSE NEGATIVE	TRUE POSITIVE

Test Sonuçlarının Yorumlanması

Senaryo 1: Tedavi öyküsü yok:

Non-treponemal test negatif

- Bir treponemal test yap (tercihen TPPA/TPHA)
- TPPA test negatifse ve hastada sifiliz kliniği ya da riskli davranış yoksa tedavi gereksiz
- TPPA test pozitifse, geç latent infeksiyon ihtimali nedeniyle hastaya tedavi öner

Senaryo 2: Önceden sifiliz tedavisi almış hasta:

- Non-treponemal test negatif ise;
 - Aktif infeksiyon yok
 - İleri tetkik ve tedavi gereksiz

Test Sonuçlarının Yorumlanması

Senaryo 3: Her iki non-treponemal ve treponemal test reaktif (+);

- Aktif sifiliz mevcut
- Semptomatik hastalar kliniğine göre primer/sekonder/ tersiyer olarak sınıflandırılır
- Asemptomatik kişi latent sifiliz evresinde kabul edilir

Senaryo 4: Geçmişte Tedavi Görmüş Olan Hastalar:

- Non-treponemal testin titresinde 4 kat ya da daha fazla artış olursa, yeniden edinilmiş sifiliz infeksiyonu var demektir. Aynı test metodu ile tekrarlanmalıdır
- Non treponemal testler zamanla negatifleşir. Ancak bazı hastalar **serofast** kalır! Yani başarılı tedaviye rağmen düşük titrede (1:2 gibi) pozitif sonuç gelir
- Treponemal testler yıllarca pozitif kalır
- Tedavi olmuş bir sifiliz vakasındaki pozitiflik yeniden kazanılmış bir enfeksiyon olarak düşünülmemelidir

Test Sonuçlarının Yorumlanması

Senaryo 5: Klinik olarak şüpheli ancak serolojik testler negatif olan vakalar;

- 1-2 hafta sonra serolojik testleri tekrarla (geç serokonversiyon)
- Spiroketleri göstermek için lezyondan örnek (K.A.M.)

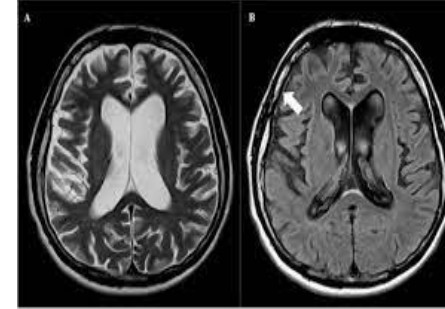
Senaryo 6: Tedavi sonrası non-treponemal test titresi yükselen hasta;

- Reenfeksiyon mu, tedavi başarısızlığı mı ?
- Reenfeksiyonu düşündüren bulgular;
 - Önceki enfeksiyonunun düzgün bir şekilde tedavi edilmiş olması
 - Primer veya sekonder sifilize dair klinik veriler
 - Yeni risk faktörleri saptanması
 - Önceki tedaviyi takiben yeterli yanıt görülmüş olması (RPR titresinde 4 katlık düşüş gibi)
- Yeniden tedavi et: Benzatin Penisilin G, haftada 2.4 milyon ünite, im, 3 hafta
- LP ?

Nörosifilizde Tanı



- Beyin omurilik sıvısının incelenmesi, nörosifilizin kesin olarak teşhis edilmesinin tek yoludur
- BOS-VDRL spesifik ancak duyarlılık zayıftır !
- Vakaların %70 kadarında negatif olabilir!
- BOS'ta pleositoz ve protein yüksekliği görülür
- BOS-VDRL reaktif değilse ve nörosifilizden şüpheleniliyorsa, BOS FTA-ABS ve BOS TP-PA istenebilir
- BOS PCR testinin gerçek duyarlılığı ve özgüllüğü belirsiz





Nörosifilizde Tanı-LP

- Nörolojik ya da oküler semptom veya bulguları olanlar
- SSS dışında başka vücut bölgelerini tutmuş olan tersiyer sifilizi olanlar
- Tedavi başarısızlığı gelişenler
- Nörolojik olarak asemptomatik, serum RPR titresi $\geq 1:32$ olan hastalar
- ART almayan HIV hastaları
- CD4 sayısı ≤ 350 hücre/mikroL olan HIV hastaları

- HIV'in kendisi de BOS'da hafif pleositoz ve BOS proteininde artış yapar
- HIV hastalarında BOS-VDRL negatif ise nörosifiliz tanısı koymak zor

Nörosifiliz

Tabes Dorsalis morphology: **DORSALIS**

- D**orsal column degeneration
- O**rthopedic pain (Charcot joints)
- R**eflexes decreased (deep tendon)
- S**hooting pain
- A**rgyll-Robertson pupils
- L**ocomotor ataxia
- I**mpaired proprioception
- S**yphilis

Enfeksiyonun her döneminde görülebilir

Erken dönemde meninksler ve damarlar tutulur

Geç dönemde beyin ve spinal kord tutulur

Sifilizin herhangi bir aşamasında nörolojik bulgu varlığında ve tersiyer sifilizde LP önerilir !!

HIV negatif: BOS'da lenfosit sayısı $>5/\text{mm}^3$

HIV pozitif $>20/\text{mm}^3$ ise TEDAVİ vermek gerekir

Gebede sifiliz



Tüm hamileler için ilk vizitte tarama şart !!

Erken sifilizde vertikal enfeksiyon riski daha y

Enfeksiyon riski yüksek olan hamilelerde;

28-32. haftalarda ve doğumda tarama

Gebelikte taranmamış veya 20. gebelik haftas
yapan hamilelere doğum sonu taramadan hast

Titrede 4 kat azalma
fetusun tedavisinin yeterli
olduğunu göstermez !!

**Yanlış pozitiflik kullanılan test
yönteminden bağımsız**

**Gebelik 2. yarıda Herx rxn sonucu
uterin kasılma, preterm eylem, fetal
kalp hızı artış riski yüksek**



Tedavi Öncesi Deęerlendirme

- Sifilizle uyumlu belirti ve bulguları olan bütün hastalar serolojik olarak deęerlendirilmeli
- Non treponemal testler tedaviden önce yapılmalı
- Bazı hastalar serolojik deęerlendirme olmadan da ampirik olarak tedavi edilebilir
- Hastaların ilaç allerjisi durumuna dikkat edilmelidir

TEDAVİ



- **İlk Tercih Parenteral Penisilin**
 - Bölünen mikroorganizmalara etkili
 - Uzun süre etkili konsantrasyon sağlanabiliyor
 - Halen direnç bildirilmemiş

	Clinical manifestations*	Treatment [¶]	treatment ^Δ
Early syphilis	Primary syphilis:	Preferred:	Clinical exam and serologic

Standart tedavi: Tek doz benzatin penisilin G
(2,4 milyon ünite IM)

Erken sifilizin nörolojik, oküler veya işitsel belirtileri varsa
IV penisilin tedavi gerekli

Alternatif tedavi doksisiklin 2x100 mg 14 gün
Seftriakson 1 gr IM/IV 10-14 gün
(Penisilinle çapraz rxn riski!!)

Late syphilis	Tertiary syphilis: Patients with late syphilis who have symptomatic	Preferred: ▪ Penicillin G benzathine 2.4 million units IM	Clinical exam and serologic testing with a nontreponemal test (eg, RPR) at 6, 12, and 24
---------------	--	---	--

Geç sifiliz: bir hafta arayla 3 kez benzatin penisilin G (2,4 milyon ünite IM)

Dozlar arasındaki süre 14 günden fazla ise yeni şemaya başla

Alternatif tedavi:

Doksisiklin 2x100 mg 28 gün

Seftriakson 2 gr/gün IM/IV 10-14 gün

Alternatif tedavilerin etkinlik verisi kısıtlı

Neurosyphilis**Neurosyphilis:**

Can occur at any time during the course of infection.

Early neurosyphilis:

Patients with early

Preferred:

- Aqueous penicillin G 3 to 4 million units IV every four hours (or 18 to 24 million units

Clinical and serologic monitoring with nontreponemal tests (eg, RPR). The frequency depends upon the stage of disease (eg,

Okuler/oto/nörosifilizde

Her 4 saatte bir 3-4 milyon IV (18-24 milyon IU) 10-14 gün

**Penisilin verilemiyorsa; Seftriakson 2 gr IV/gün 10-14 gün
Doksisiklin 200 mg/gün 21-28 gün**

**IV tedavi verilemiyorsa prokain penisilin G 2.4 milyon IU
IM ve probenesid (4x500 mg/gün) oral 10-14 gün**

Penisilin allerjisi varsa?

- Alerji testi pozitifse penisiline duyarsızlaştırma yapılmalı
- Alternatif bir ajan kullanılabilir
(gebe olmayan, erken dönem sifiliz hastaları)

Gebeler, oto/okuler sifiliz, nörosifiliz, kardiyovasküler tutulumda ve tedavi başarısız vakalarda **DESENSİTİZASYON** yapılmalı

Alternatif ajan kullanımında tedavi sonrası yakın takip !!



İntravenöz Penisilin Desensitizasyon Protokolü

Dose Number	Penicillin Concentration (mg/mL)	Infusion Rate (mL/h)	Dose (mg)	Cumulative Dose (mg)
1	0.01	6	0.015	0.015
2	0.01	12	0.03	0.045
3	0.01	24	0.06	0.105
4	0.01	50	0.125	0.23
5	0.1	10	0.25	0.48
6	0.1	20	0.5	1.0
7	0.1	40	1.0	2.0
8	0.1	80	2.0	4.0
9	0.1	160	4.0	8.0
10	10.0	3	7.5	15.0
11	10.0	6	15.0	30.0
12	10.0	12	30.0	60.0
13	10.0	25	62.5	123.0
14	10.0	50	125.0	250.0
15	10.0	100	250.0	500.0
16	10.0	200	500.0	1000.0

Data adapted from [32]. Intravenous administration was given via continuous infusion pump Interval between doses was 15 min. with a total time of 4–8 h. Observation before the full therapeutic dose is 30 min.

Gebede penisilin kullanamıyorsak!

WHO/ Gebelikte erken sifilizin (primer, sekonder veya latent <2 yıl) penisilin dışı tedavisi için:

- Eritromisin 500 mg ağızdan 14 gün boyunca günde dört kez
- Seftriakson 1 gr IM 10-14 gün
- Azitromisin 2 g oral

Geç sifilizde eritromisin 30 gün süreyle

Penisilin dışı rejimler yalnızca penisilin elde edilemediğinde veya penisiline alerjisi olan hastalarda penisilin desensitizasyonu mümkün olmadığında düşünülmelidir!!

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu



Adolf Jarisch Avusturyalı, Karl Herxheimer Alman dermatolog

Tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkan akut, kendi kendini sınırlayan, ateşli bir reaksiyon

Vakaların yaklaşık % 10 ila 35'inde (+)

Ateş, baş ağrısı, miyalji, terleme, hipotansiyon ve döküntünün kötüleşmesi vb

Borrelia, leptospiroz ve brusellozda da görülebilir

PNL tarafından hızlandırılmış fagositoz ile ölü bakteriden lipoproteinlerin, sitokinlerin ve immün komplekslerin salınmasından kaynaklanır

Tedavide NSAID



Temas sonrası Tedavi

Primer, sekonder ve erken latent enfeksiyonu olan bir hasta ile 90 gün içinde temas

Tedavi

Tanıdan 90 gün sonrasında temas varsa

Seroloji iste, takip edilemeyecekse tedavi ver

Takip



- **Erken sifilizde** , tedaviden 6/12 ay sonra ve klinik semptomların tekrarlaması durumunda herhangi bir zamanda serolojik test tekrarı
- **Geç sifilizde** (geç latent sifiliz dahil) 6, 12 ve 24. aylarda takip serolojik test tekrarı

Hastada devam eden semptom ve bulgular

Başlangıçtaki düşüşün ardından >2 hafta boyunca titrede dört kat artış

Titrede <4 kat azalma

Tedaviye yetersiz yanıt



pozitif bireylerde sifiliz

Daha fazla organ tutulumu

Atipik döküntüler

Erken dönemde primer ve sekonder dönem belirtileri aynı anda görülebilir

Nörosifiliz asemptomatik ve semptomatik formları daha sık

HIV viral yük ve CD4 düzeyi üzerinde olumsuz bir etki olabilir

Genital ülser varlığı HIV bulaşını kolaylaştırır

ART alanlarda sifilizin seyri daha iyi

Sifiliz tedavisinde farklılık yok

HIV pozitif bireylerde sifiliz

Olağandışı serolojik yanıtlar görülebilir
Yüksek serolojik titreleri
Yanlış negatif test
Seroreaktivitenin geç ortaya çıkışı

CD4 <350
hücre/mikroL
RPR titre >1:32
Erkek cinsiyet
ART almamak

LP

Nörolojik bulguların olması:
Tersiyer sifiliz
Tedavi başarısızlığını değerlendir!

Nörosifiliz takip

- BOS hücre sayısı normale gelene ve VDRL negatif olana kadar her 6 ayda bir takip
- Tedaviden 6 ay sonra BOS lökosit sayısının düşmemesi veya tedaviden bir yıl sonra BOS-VDRL'nin dört kat düşmezse veya başlangıç titresi $<1:2$ ise negatifleşmezse: **YENİDEN TEDAVİ**
- Herhangi bir takip BOS örneğinde BOS lökosit sayısında bir artış veya VDRL titresinde 4 kat artış varsa: **YENİDEN TEDAVİ**

Çalışmalarda immünkompetan bireyde ve ART alan HIV pozitiflerde serolojik ve klinik düzelme varsa takipte tekrar LP önerilmiyor!!

Sonuç

Sifiliz

Treponema pallidum'un oluşturduğu ve farklı evreleri olan enfeksiyon

Microorganizma vücuda geniş bir şekilde yayılır

Tedavi edilmezse ciddi etkiler oluşturur

Kardiovasküler

Granülamatöz

Nörolojik



Sonuç



**Treponomal ve nontreponemal test birlikte kullanılmalı
Nontreponemal test treponemal test ile doğrulanmalıdır**

**Nontreponemal testlerde yanlış pozitiflik
Erken dönemde yanlış negatiflik olabilir
(2-4 hafta sonra tekrarı önerilir)**



Sonuç

	Klinik durum	Tedavi	Tedavi sonrası izlem
Erken Sifilis	Primer: Tipik olarak inokülasyon yerinde tek ağrısız ülserle birlikte bölgesel LAP Sekonder: Sistemik semptomlarla birlikte mükokütanous döküntü Erken latent: Asemptomatik son 1 yıl içinde olan enfeksiyon	Tercih edilen: Benzatin Penisilin 2.4 MU tek doz Alternatif: Doksisisiklin 2x100 mg 14 gün Seftriakson 1x1 gr IM/IV 10-14 gün	Klinik izlem ve nontreponomal testler 6 ve 12. aylarda
Geç Sifilis	Tersiyer: Kardiyovasküler veya granümatöz hastalık Geç Latent: Asemptomatik 1 yıldan daha uzun süreli enfeksiyon	Tercih edilen: Benzatin Penisilin 2.4 MU 3 doz haftada 1 Alternatif: Doksisisiklin 2x100 mg 4 hafta Seftriakson 1x1 gr IM/IV 10-14 gün	Klinik izlem ve nontreponomal testler 6, 12 ve 24. ayda
Nörosifilis	Santral sinir sistemi tulumu veya oküler tutulum	Tercih edilen: Kristalize penisilin IV 18-24 MU/gün Alternatif: Procain penisilin 2.4 MU/gün+ probenid 4x500 mg 10-14 gün Seftriakson 2 gr/gün 10-14 gün	Klinik ve nontreponomal testler hastalık evresine göre BOS incelemesi gerekebilir



Sonuç

Tedavi Sonrası Nontreponomal Testler

Tedaviden sonra VDRL/RPR testleri 5 yıla kadar pozitif kalabilir

VDRL/RPR testlerinde negatiflik kür olarak kabul edilir

Tedaviden 6 ay sonra titrede 4 katlık düşüş tedavi cevabı olarak kabul edilir

- Erken dönem sifilis
- Düşük titre
- Daha önce tedavi alanlar
- Yaş

Tedaviden sonra titredeki 4 katlık artış tedavi başarısızlığı veya reenfeksiyon olarak kabul edilir

Sonuç

Daha önce sifiliz tedavisi almış hastada
Pozitif bir nontreponemal test

1. Yeni enfeksiyon
2. Tedavi sonrası yanıt
3. Tedavi başarısızlığı

Reenfeksiyon

1. Daha önce etkin tedavi öyküsü ve bu tedaviye belgelenmiş bir yanıt
2. Primer veya sekonder sifilizin klinik belirtileri
3. Yeni risk faktörleri
4. Olası yeniden enfeksiyonun tedavisini takiben yeterli yanıt (örneğin, VDRL titresinde dört kat düşüş)



İlginiz İçin Teşekkürler