



Olgularla HIV ve Sifiliz

Dr. Gamze ŞANLIDAĞ İŞBİLEN

Sunum Planı

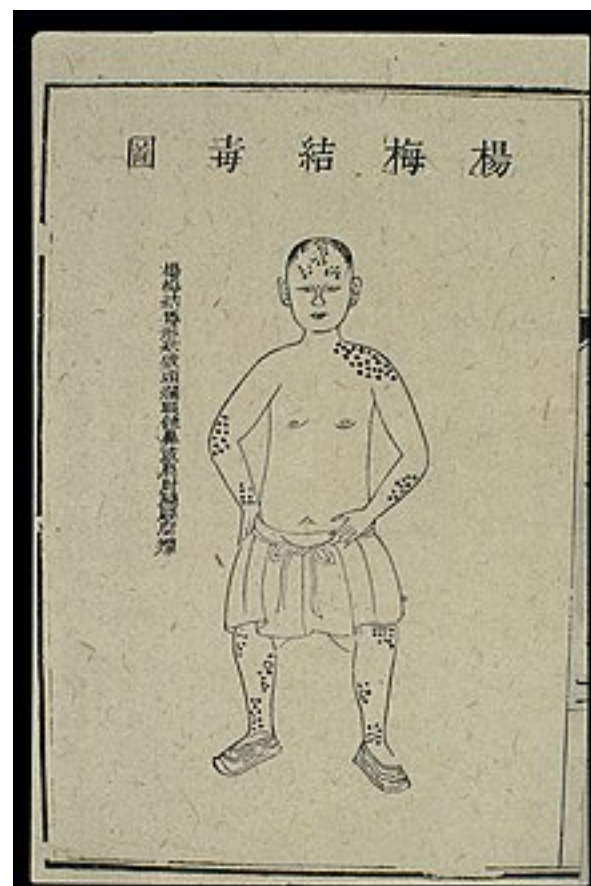
- Tarihçe
- Epidemiyoloji
- Klinik ve tanı
- Olgular
- Tedavi
- Profilaksi



- İlk yazılı kayıtlar 1494-1495 yıllarında Napoli/İtalya'da geçmekte.
- Hastalığın Fransa'dan dönen askerlerde görülmesi nedeniyle 'Fransız hastalığı' olarak isimlendirilmiş.
- Girolamo Fracastoro (1483-1553) bu hastalığı olan bir çobandan bahseder.
 - Syphilus, latince domuz sever demektir.

- Almanlar ve İngilizler, Fransız çiçeği
- Ruslar, Polonyalı hastalığı
- Polonyalılar, Alman hastalığı
- Fransızlar, Napolitan hastalığı
- Portekizliler, İspanyol hastalığı
- Japonlar, Çin ülseri
- Türkler ise Fransızlardan geçtiğini düşündükleri için 'Frengi'





Nereden Nereye?

- Amerika'nın keşfi ile başlayan salgınlar



- Yeni dünya bitkileri → civa/bizmut tuzları → Salvarsan
- Etik olmayan, sansasyonel çalışmalar

TUSKEGEE FRENGİ DENEYİ





T MISS
EVERS'
BOYS ri

GUETAMALA DENEYİ



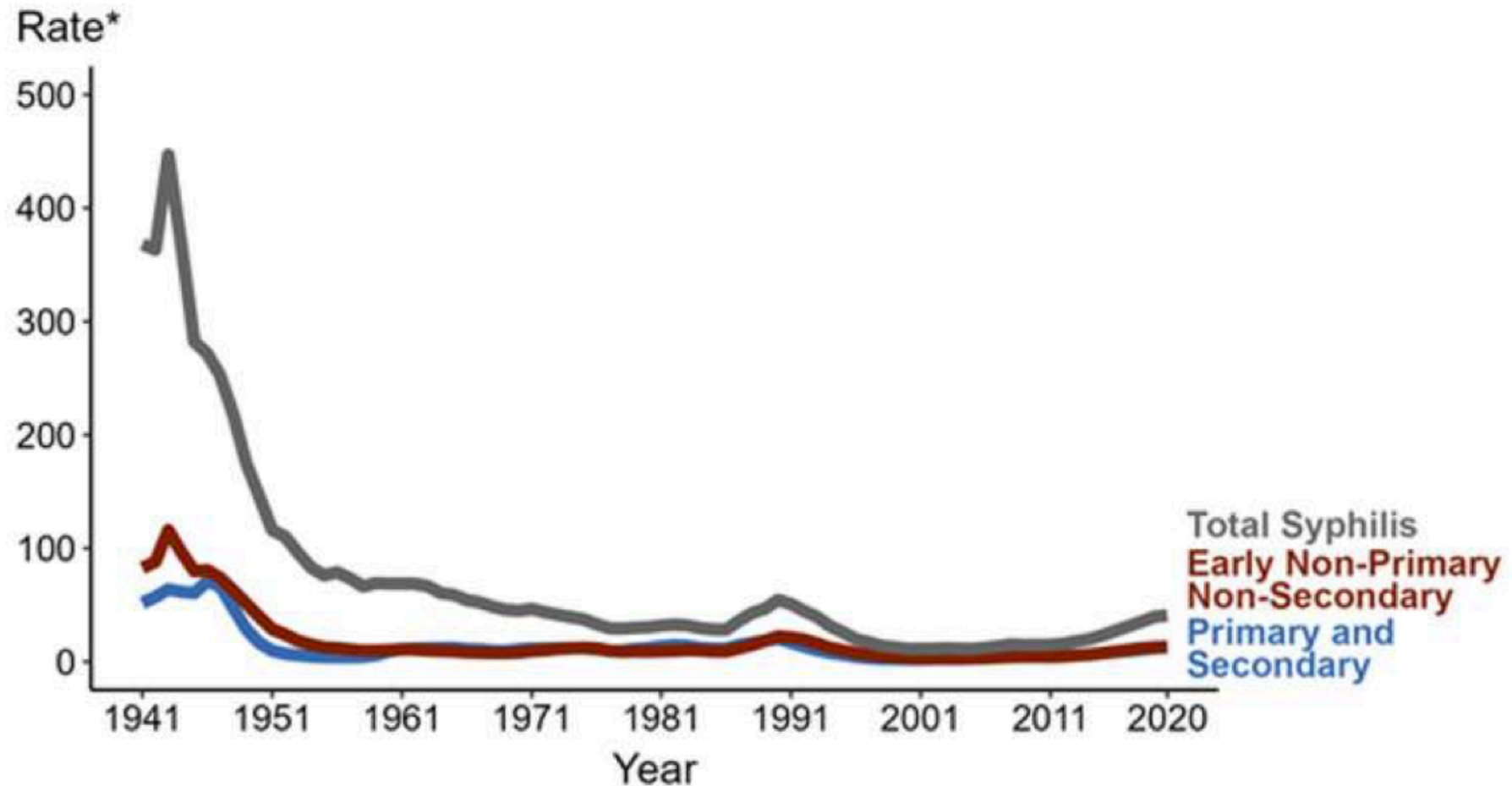
Epidemiyoloji

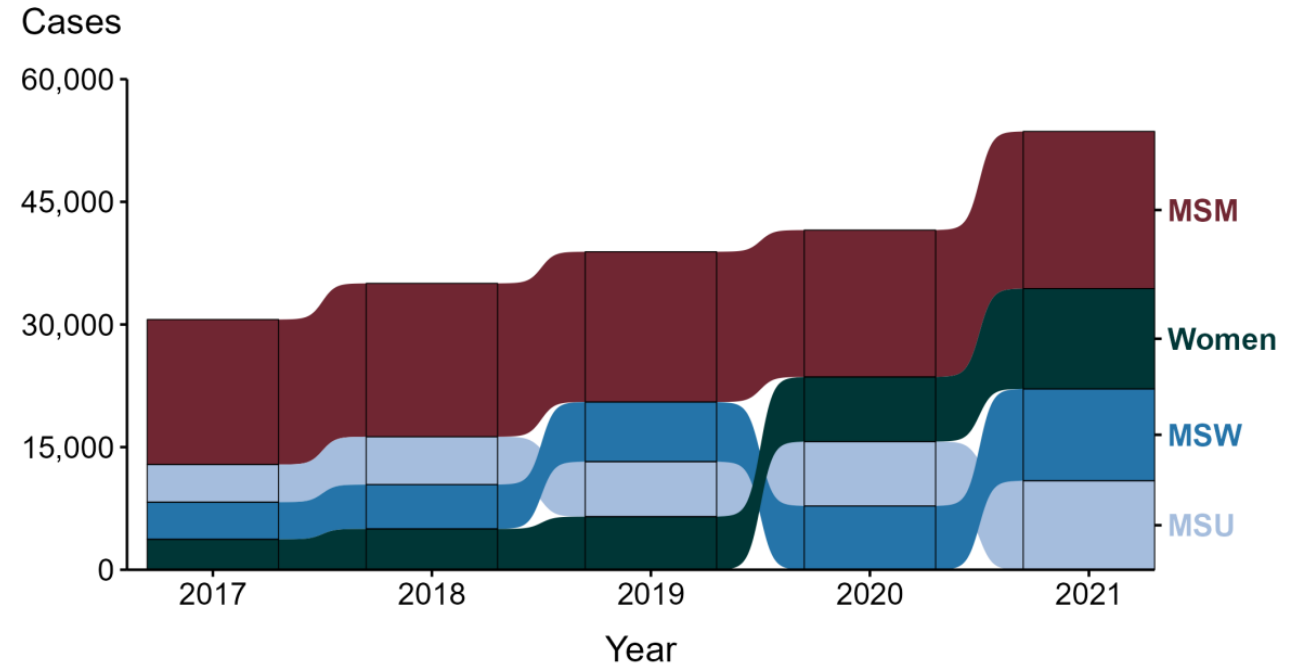
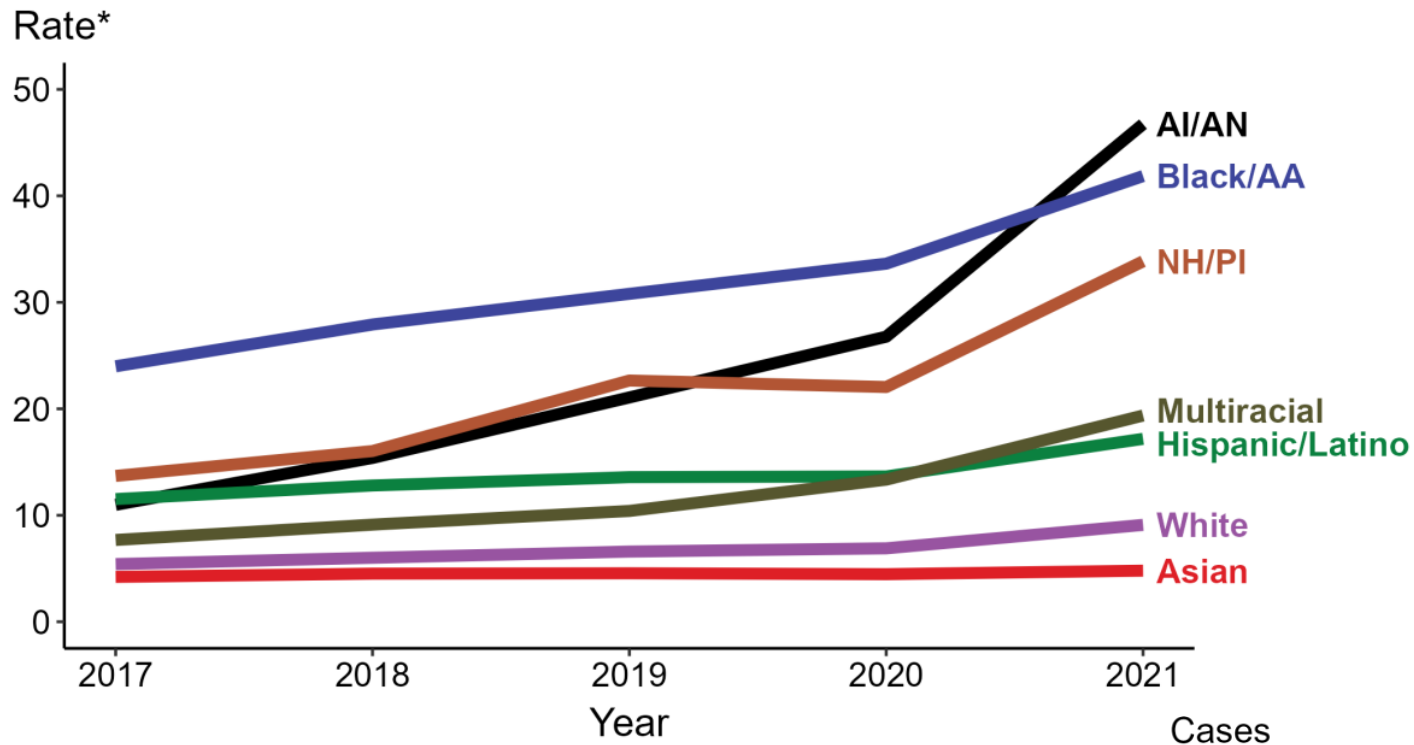
- DSÖ: 2020 yılında dünya çapında 15-49 yaşları arasında tahmini 7.1 milyon insan sifiliz ile enfekte¹
- Amerika'da, 2021 yılında 176,713 sifiliz vakası bildirilmiş².
 - 53,767 primer/sekonder, %46.5'i erkek
- 2000 yılına kadar vaka sayılarında düşüş
- Sonrasında ise neredeyse her yıl sifiliz enfeksiyonu artmakta²
 - 2020-2021 yılları arası artış oranı %28.6

[1.https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/syphilis)

[2.https://www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm](https://www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm)

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



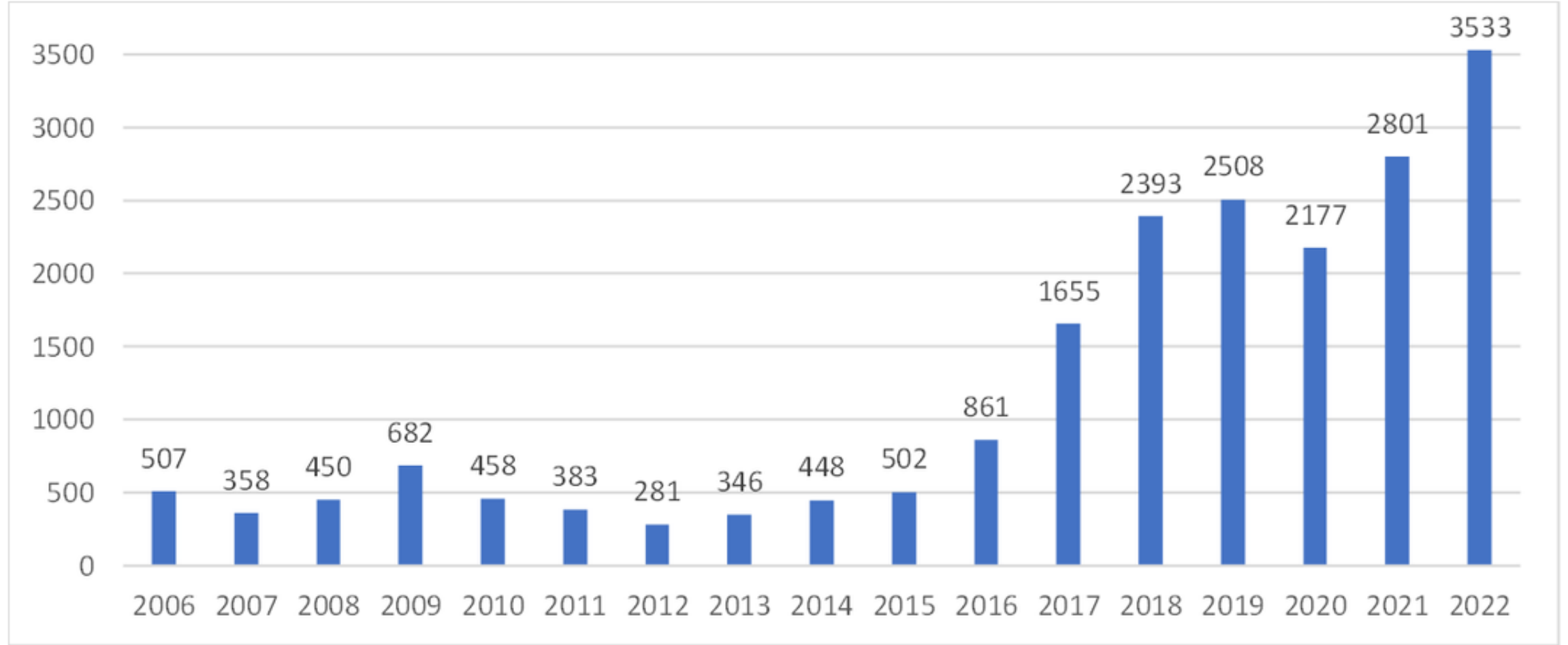


- Sifiliz ve HIV birlikteliđi %40¹
 - Özlem ve ark. → Sifiliz tanısı alan hastaların %45'i HIV ile enfekte²
- HIV başta olmak üzere diğer CYBH'ler araştırılmalı

[1.CDC, Sexually Transmitted Disease Surveillance 2021](#)

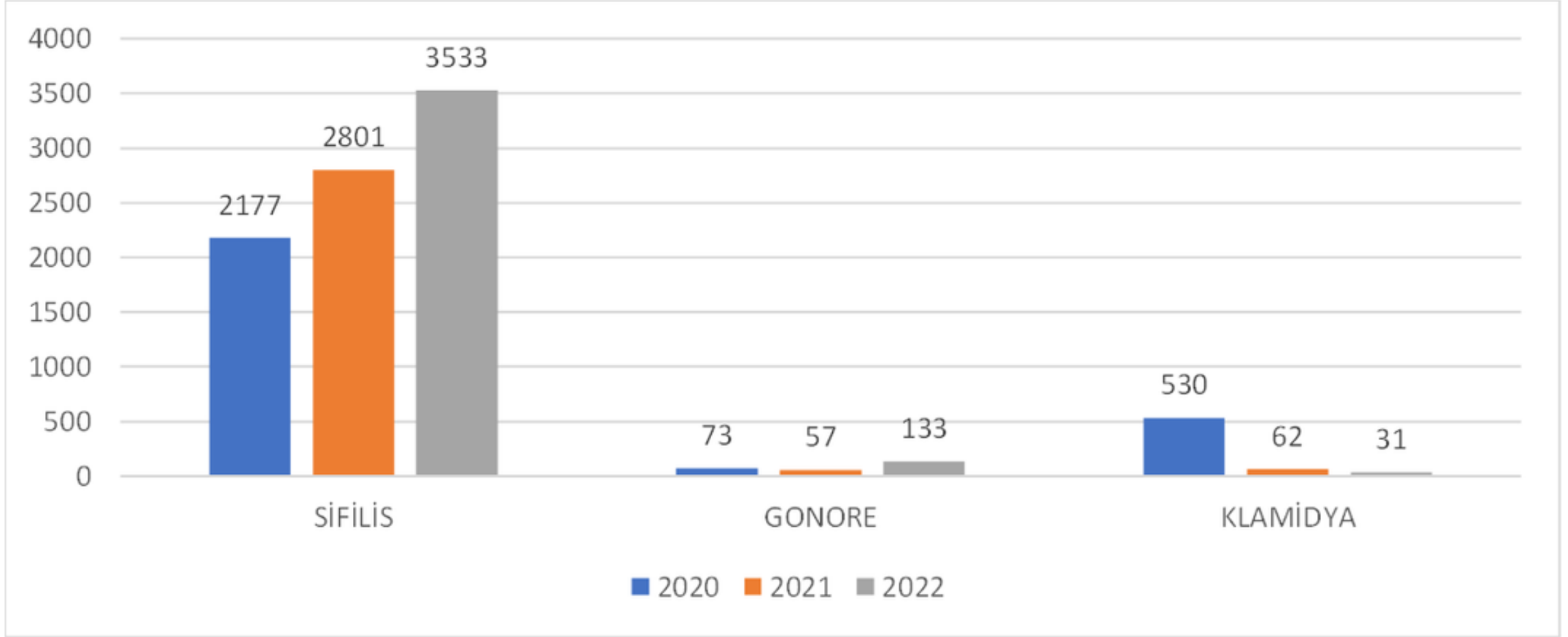
[2.Rezan HARMAN, Elif ŞAHİN HORASAN, Özlem KANDEMİR](#) Investigation on HIV infection among syphilis patients, [Turk Hij Den Biyol Derg. 2021; 78\(1\): 25-30](#) | DOI: [10.5505/TurkHijyen.2020.71598](#)

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



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

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

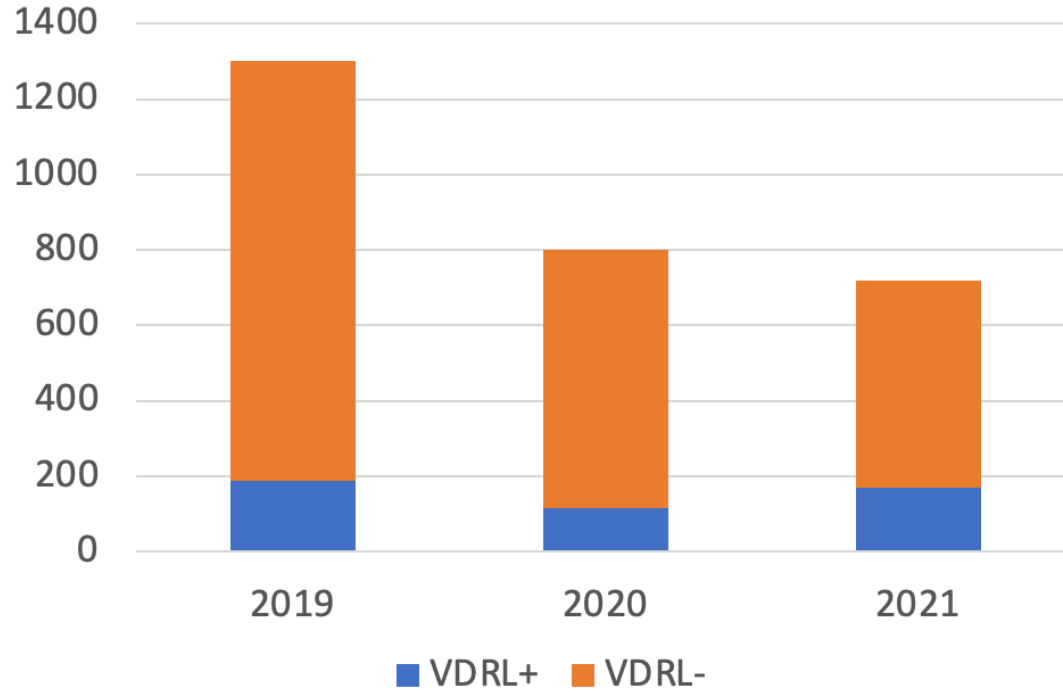


*: 31 Aralık 2022 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

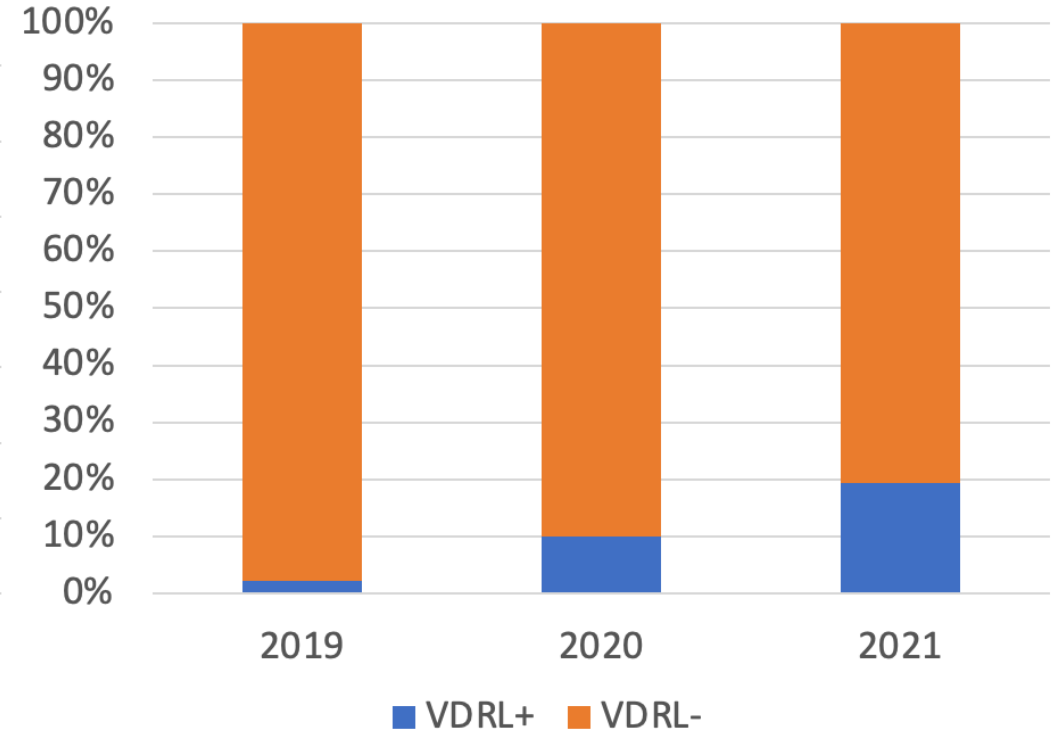
COVID-19 Pandemi Döneminde HIV İle Birlikte Yaşayan Kişilerde Diğer Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Artıyor Mu?

Arda KAYA¹, Hüsnü PULLUKÇU¹, Meltem TAŞBAKAN¹, Mehmet SOYLU², Deniz GÖKENGİN¹

Yıllara Göre VDRL Pozitifliği



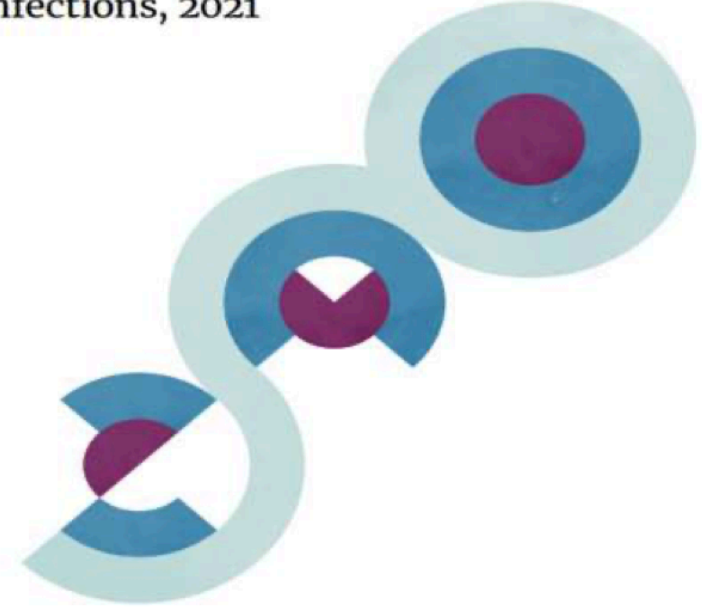
HIV+ Hastalarda VDRL Pozitifliği



DSÖ 2030 hedefi

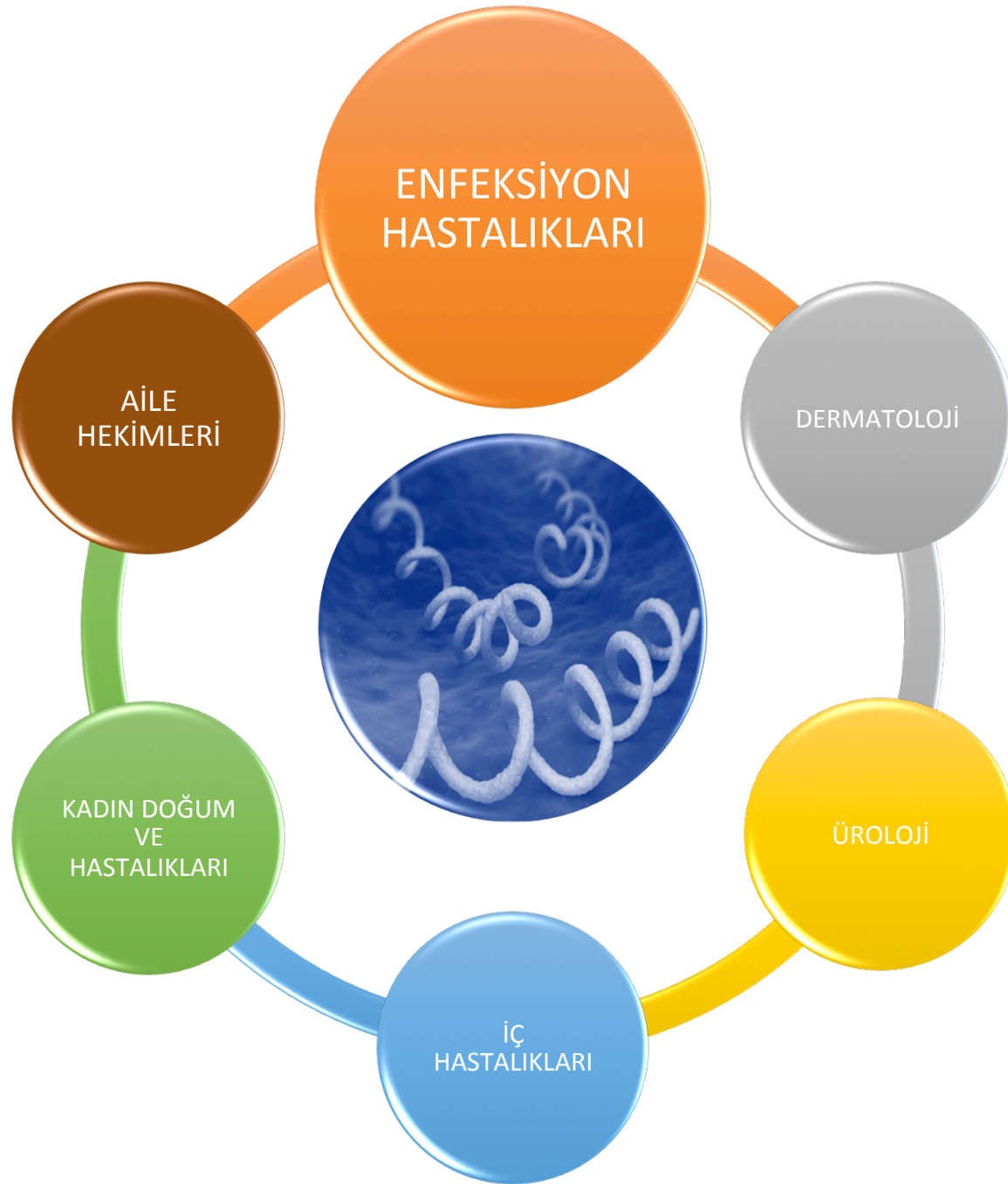
- Ülkelerin %80'inde sifiliz insidansında %90 azalma
- Konjenital sifilizin eliminasyonu

Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021



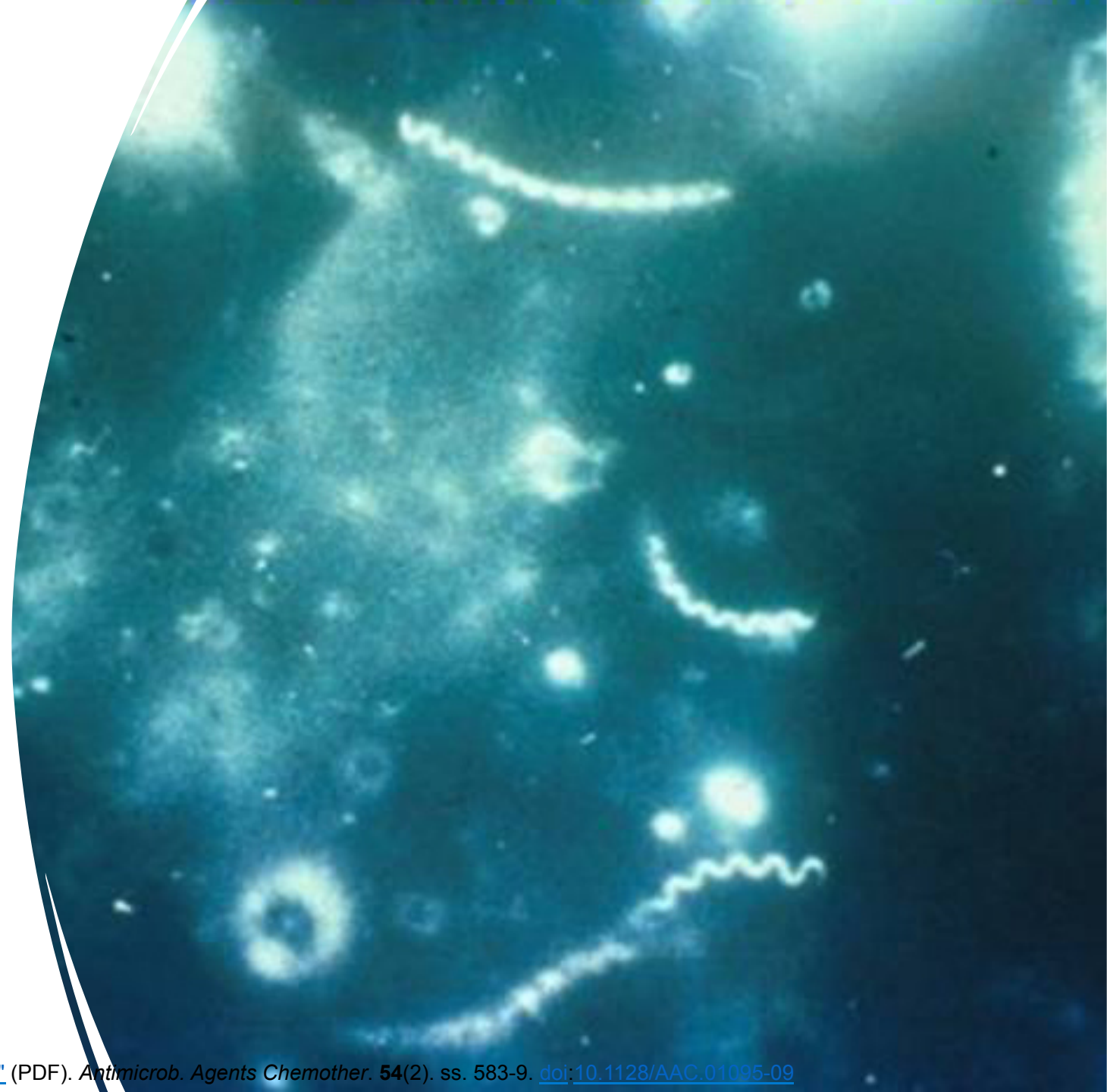
Accountability for the global health
sector strategies 2016–2021: actions
for impact





Sifiliz

- Etken *Treponema pallidum*
- 1905 yılında izole edilmiştir
- İnsanlar tek doğal konak.
- *T.pertenue, T.carateum, T.endemicum*
- Bulaş: cinsel yol, anneden bebeğe, kan transfüzyonu.



Kimleri test edelim?

- Klinik şüphesi olan
- Riskli davranış
- Gebe
- HIV pozitif bireyler

The Stages of Syphilis

Primary

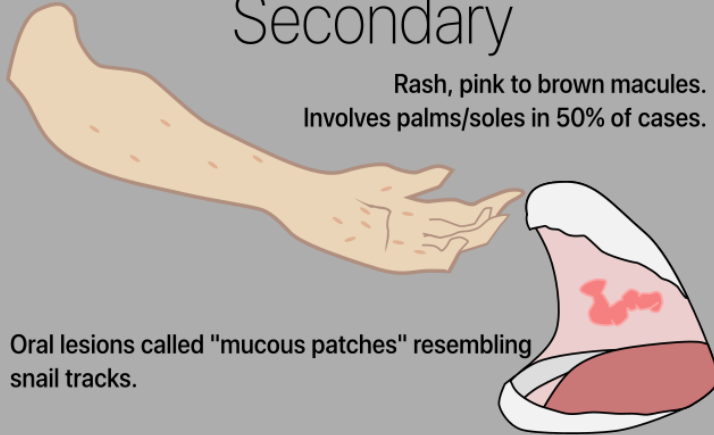


The chancre lesion is the hallmark of primary syphilis. It may appear 10-90 days after exposure. Common sites include penis and labia. Other sites include anus, oral mucosa. Without treatment, chancre disappears in 2-8 weeks.



Secondary

Rash, pink to brown macules. Involves palms/soles in 50% of cases.

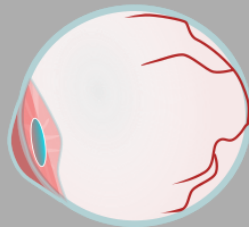


Oral lesions called "mucous patches" resembling snail tracks.



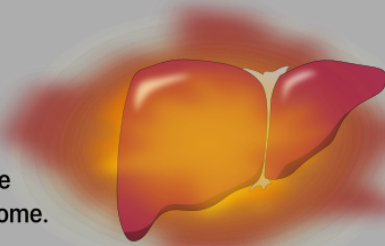
Ocular syphilis manifestations including anterior or posterior uveitis.

Symptomatic early neurosyphilis, cranial nerve deficits and/or aseptic meningitis presentation.



Genito-inguinal rashes, including tinea-mimicker or heaped-up wart-like lesions called condyloma lata.

Less common internal organ manifestations including acute hepatitis and nephrotic syndrome.



Latent

Latent syphilis refers to asymptomatic infection after the period of primary and secondary syphilis (noticed or unnoticed) has passed.

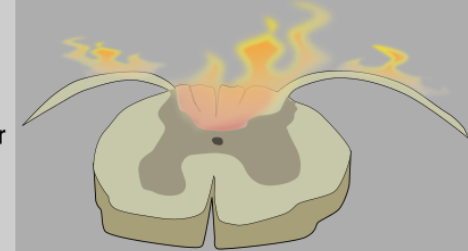
Early Latent

Early latent refers to asymptomatic patients with positive testing, in whom history can confirm exposure to or symptoms of primary or secondary syphilis within the last year. This group may receive single-dose penicillin like primary or secondary.

Late Latent

Late latent patients have positive serology but do not meet criteria for early. Thus, multiple doses of penicillin.

Late (Tertiary)



Late Neurosyphilis, including tabes dorsalis, gait impairments, and dementia. Tabes dorsalis damages the dorsal columns and sensory nerve roots, causing a syndrome of pain and sensory deficits similar to those of B12 deficiency.

Gumma are ulcerating granulomas on skin, bone, and internal organs.



Cardiovascular effects of late syphilis include aortic aneurysm and coronary arteritis.





Tanı

1. Klinik
2. Direkt tanı yöntemleri
3. Seroloji
4. PZR

Serolojik Tanı

- Non-treponemal test pozitifliği sonrası, bir treponemal test ile tanının doğrulanmasına dayanır.

Non-Treponemal Testler (VDRL,RPR)

Hücre hasarına bağlı konak ve patojenden salınan lipoidal antijenlere karşı gelişen antikorları saptar.

Tarama testi, duyarlı ve ucuz

Hastalığın aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır.

Treponemal Testler (TPHA,FTA-ABS,MHA-TP,TP- EIA)

Spesifik treponemal antijenlere karşı oluşan antikorların tespitini sağlar.

Konfirmasyon testi, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek

Aktif/önceden tedavi almış enfeksiyon ayrımı yapılamaz.

Ters Algoritma

- Non-treponemal testler %30 negatif
- Tersiyer sifiliz
- Antikor oluşumu (2-4 hafta)

- TPHA/EIA pozitif, Non-treponemal test yapılır.
 - Pozitif
 - Negatif: ikinci bir treponemal test yapılır

Tanı koyduk, bildirim?

- Erken sifiliz A51
- Geç sifiliz A52
- Sifiliz diğer, tanımlanmamış A53

Tablo 1: Grup A bildirim zorunlu hastalıklar listesi

<ul style="list-style-type: none">▪ AIDS▪ AKUT KANLI İSHAL▪ BOĞMACA▪ BRUSELLOZ▪ DİFTERİ▪ GONORE▪ HIV ENFEKSİYONU▪ KABAKULAK▪ KIZAMIK▪ KIZAMIKÇIK▪ KOLERA▪ KUDUZ ve KUDUZ RİSKLİ TEMAS	<ul style="list-style-type: none">▪ MENİNGOKOKSİK MENENJİT▪ NEONATAL TETANOZ▪ POLİOMİYELİT▪ SİFİLİZ▪ SİTMA▪ ŞARBON▪ ŞARK ÇIBANI▪ TETANOZ▪ TİFO▪ TÜBERKÜLOZ▪ AKUT VİRAL HEPATİTLER
--	--

OLGU-1

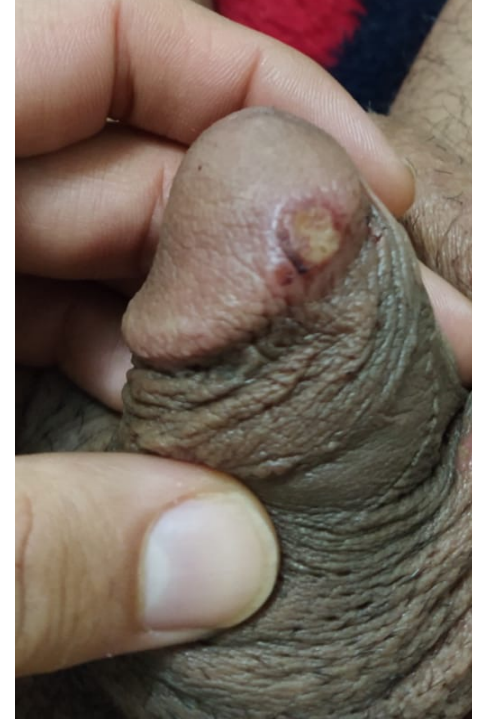
- 26 yaşında erkek
- Sağlık teknisyeni
- ESE
- **Şikayet:** Peniste yara
- Altı gün önce gittiği hekim sifiliz testlerini istemiş --- NEGATİF
- Fusidik asit içeren krem önerilmiş

Ağrısız, sert, endüre →



Primer Sifiliz

- Ağrısız şankr ve bölgesel LAP
- 21 gün (3-90 gün)
- Papül olarak başlar, ülserleşir
- Lezyonlar 3-6 hafta kalabilir



Testleri negatif?

- Düşük maliyetli, tarama testi
- Kantitatifdir, IgM ve IgG antikorlarına bakılır.
- Serokonversiyon bulaştan **4-6 hafta** sonra
 - Şankrın çıkmasından **7-10 gün** sonra olur

Ne yapalım?

- Non-treponemal test negatif:
 1. Enfeksiyon yok
 2. Klinik şüphe var ise 2-4 hafta sonra tekrarlanır
 3. Lezyon mevcut ise direkt tanı yöntemleri
- Non-treponemal test negatif, treponemal test pozitif:
 1. Geçirilmiş, 2-4 hafta sonra erken enfeksiyonu atlamamak için tekrarla
 2. Tedavi öyküsü yok ise tedavi et

- Hastaya tedavi verdik, sifiliz serolojisini tekrarladık



Bir hafta sonra...

- VDRL: 1/16
- RPR: Pozitif
- TP IgG + IgM: Pozitif

Erken Sifiliz Tedavi

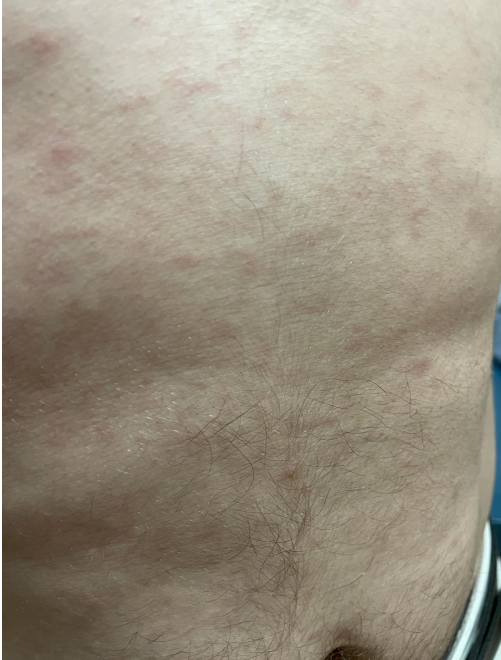
- Primer, Sekonder ve Erken Latent
 - Benzatin Penisilin G 2.4 MÜ (IM)
- Penisilin alerjisi varsa, alternatif
 - Doksisisiklin 2*100mg (PO) 14 gün
 - Seftriakson 1*1gr (IM) 10-14 gün

OLGU-2

- 42 yaşında erkek
- Biseksüel
- **Şikayet:** Ellerde ve vücutta kızarıklıklar
- Korunmasız cinsel temas ?



- VDRL: 1/64
- RPR: Pozitif
- TP IgG + IgM: Pozitif



Sekonder Sifiliz

- Tedavi edilmemiş hastaların %25'inde
- 2-6 hafta kalabilir
- Konstitusyonel semptomlar: ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı, miyalji ve kilo kaybı, multipl LAP
- Alopesi, hepatit, GIS yakınmaları, uveit/optik nörit, nörolojik yakınmalar



Latent Sifiliz

- Serolojik testleri pozitif saptanan, asemptomatik hastalar
- Erken latent
 1. 1 yıl içinde negatif seroloji veya kanıtlı serokonversiyon
 2. Önceden sifiliz öyküsü olan hastanın yeni nontreponemal test titresinde, bir önceki en son test titresine göre 4 kat ya da daha fazla artış olmalı

Tersiyer sifiliz

- Tedavi edilmeyen hastalar - %25-40
- Kardiyovasküler sifiliz - %10
- Gommatöz sifiliz - %16
- SSS tutulumu - %6,5

Geç Sifiliz

- Geç Latent, Tersiyer Sifiliz
 - Benzatin Penisilin G 3*2.4 M.Ü./hafta, I.M.
- Penisilin alerjisi varsa, alternatif
 - Doksisisiklin 2*100mg 30 gün

OLGU-3

- 69 yaş erkek hasta
- DM ve HT
- **şikayet:** baş dönmesi, denge bozukluğu, kilo kaybı ve sol gözde görme bulanıklığı

- Hasta nöroloji ve göz hastalıklarına başvurmuş
- Kranial MR: 'Serebral beyaz maddede kronik iskemik hiperintensiteler ve sağ frontal subkortikal kronik mikrohemoraji odağı mevcut'
- Göz hastalıkları: Sol göz anterior üveit
- 26/01/2023
 - VDRL:1/256, RPR: POZİTİF, TP IgG/IgM: POZİTİF

- En son korunmasız cinsel ilişki 1 yıldan önce
- Genital bölgede řankroid lezyon öyküsü tariflemiyor
- Dilde ülsere/aftöz lezyon öyküsü mevcut, kendiliğinden geçmiř
- Döküntü öyküsü yok
- 2 ayda 10 kg kayıp
- Öksürük/nefes darlığı/ishal/dizüri/ateş gibi ek enfektif yakınması yok

Fizik muayene

- Vitalleri stabil
- İnspeksiyon: Döküntü, ülser lezyon yok
- NM: Bilinç açık koopere oryante, motor/duyu defisiti yok
Yürüyüşte dengesizlik mevcut.
- Diğer fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar

AST	11 U/L
ALT	8 U/L
Üre	37 mg/dL
Kreatinin	0.99 mg/dL
CRP	2.46 mg/L

TAM KAN SAYIMI	.			
Lökosit	7.47		10 ³ /μL	4.5 - 11.0
Nötrofil %	47		%	34 - 64
Lenfosit %	44.3	Y	%	14 - 26
Monosit %	7		%	0 - 7
Eozinofil %	1.2		%	0 - 4.1
Bazofil %	0.5		%	0 - 1.8
İmmatür Granülosit %	0.3		%	< 0.5
Nötrofil #	3.51		10 ³ /μL	1.51 - 7.07
Lenfosit #	3.31	Y	10 ³ /μL	0.65 - 2.80
Monosit #	0.52		10 ³ /μL	0 - 0.8
Eozinofil #	0.09		10 ³ /μL	0 - 0.45
Bazofil #	0.04		10 ³ /μL	0 - 0.2
İmmatür Granülosit #	0.02		10 ³ /μL	< 0.03
NRBC%	0		%	
NRBC#	0		10 ³ /μL	
Eritrosit	6.11	Y	10 ⁶ /μL	3.8 - 5.8
Hemoglobin	16.1		g/dL	12.6 - 17.4
Hematokrit	50		%	37 - 51
MCV	81.8		fL	81 - 103
MCH	26.4	D	pg	27 - 34
MCHC	32.2		g/dL	31 - 36
RDW-CV	14.3		%	11.5 - 14.5
Trombosit	311		10 ³ /μL	150 - 450

Laboratuvar

Tetkik Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı*	Açıklama
VDRL	1/256 POZİTİF				
RPR.	POZİTİF				
TP IgG + IgM	POZİTİF				

Tetkik Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı*	Açıklama
Anti HAV IgG	NEGATİF				
HBsAg	NEGATİF			NEGATİF	
Anti HBc IgG	NEGATİF				
Anti HBs (kantitatif)	620.51		mIU/mL	10 - 1000	
Anti HIV 1+2 Doğrulama	SONUCU LAB.'DAN ALINIZ.	K			
Anti HCV	NEGATİF				
Anti HIV Tarama	Sonucu Lab,dan Alınız .	Y		NEGATİF Riskli davranış varsa anti-HIV testinin 4-6 hafta sonra tekrarlanması veya RNA testi önerilir.	.

Laboratuvar

- BOS direkt bakısı :170 lökosit/mm³

*** VÜCUT SIVISI HÜCRE SAYIMI ***				
Lökosit	0.097		10 ³ /μL	
Eritrosit	0		10 ⁶ /μL	
Mononükleer hücre #	0.087		10 ³ /μL	
Polimorfonükleer hücre #	0.01		10 ³ /μL	
Mononükleer hücre %	89.7		%	
Polimorfonükleer hücre %	10.3		%	
Toplam çekirdekli hücre #	0.098		10 ³ /μL	
GLUKOZ (BOS)	95	Y	mg/dL	40 - 70
PROTEİN (BOS)	65.8	Y	mg/dL	15 - 45
SODYUM (BOS)	147		mEq/L	
POTASYUM (BOS)	3.1		mEq/L	
KLORÜR (BOS)	124		mEq/L	118 - 132

Tetkik Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı*	Açıklama
VDRL BOS	1/2 POZİTİF				

NUMUNE BİLGİLERİ	BOS
BOYASIZ MİKROSKOBİK İNCELEME	170 lökosit/mm ³ görüldü.
BOYALI MİKROSKOBİK İNCELEME	
MİKROORGANİZMA	Üreme Olmadı.

- Kristalize Penisilin 6x4 MÜ
 - Prednizolon
-
- 3 ay sonra poliklinik kontrolü planlanarak taburcu edildi.

Nörosifiliz

- Asemptomatik
- Meningeal (ense sertliği, baş ağrısı, bulantı/kusma)
- Meningovasküler (meningeal semptomlar + Serebrovasküler olay bulguları)
- Oküler/Auriküler sifiliz
- Parezi
- Tabes dorsalis (idrar inkontinansı, kas koordinasyon kaybı, ekstremiteler/karın ağrısı)

Nörosifilizde Tanı

- BOS örneklemesi + Serolojik test pozitifliği + Klinik bulgu
- BOS örneklemesi:
 - Menenjit, kranial sinir hasarı bulgusu, bilinç bulanıklığı
- Auriküler ve oküler sifilizde, BOS örneklemesi **kranial sinir hasarı bulgusu yok** ise gerekli değil

- BOS:
 1. Biyokimya
 2. Hücre sayımı
 3. VDRL
- Klinik bulgu ile BOS VDRL pozitifliği tanı koydurucu
- BOS VDRL negatifliğinde: >5 lökosit/mm³, Protein > 45 mg/dL

Nörosifiliz

- Kristalize penisilin G 6*3-4 MIU, 10-14 gün
 - Alerji varsa desentizasyon önerilir
- Kristalize penisilin veya hospitalizasyon mümkün değilse;
 - Seftriakson 2 gr/gün IM/IV, 10-14 gün
 - Prokain penisilin 2.4 MIU/gün ve Probenesid 500 mg 4x1, 10-14 gün
- Oküler ve auriküler sifiliz tedavisinde steroid sık kullanılmakta fakat yararı kanıtlanmamış

Takip

- Primer-sekonder sifiliz hastalarında tedavi sonrası;
 - 1. ayda lezyonlar gerilemiş mi?
 - Yeni şikayeti var mı?
- HIV serolojisi? (negatif ise 3. ayda tekrarlanır, TÖP)
- Nörolojik/oküler/aurikuler yakınma tarifliyor mu?
- HIV pozitif hastalar: 3,6,9,12,24. aylarda değerlendirilmeli

Olgu-4

- 35 yaş kadın
- 5 yıldır HIV+, 1 yıldır kliniğimizde takipli
- HIV tanısı ile birlikte sifiliz tanısı da almış
- 1 yıl içinde 6 kez Benzatin Penisilin G tedavisi verilmiř

Yazan biri
var

PZT 06:59

Slm hocam sifiliz pozitif
durumdayım antibiyotik
tedavisi gördüm hiç faydası
olmamış penisilin iğnesi
oldum 6 ay sonra tekrar
bakacaz dedi doktor negatif
olmasa bir penisilin daha
yapcaz tedavi bitecek dedi
yine negatife dönmezse ne
olur



Veya daha etkili başka

Soru: Yeterli cevap aldık mı?

- NTT titresinin 4 kat/2 dilüsyon düşmesi ($1/32 \longrightarrow 1/8$)
 - Genç yaş
 - Bazal NTT titre yüksekliği
 - Erken sifiliz olguları
- Erken Sifiliz: 6-12. aylarda
- Geç sifilizde: 6-12-24. aylarda

Soru: Testlerde tam negatifleşme olur mu?

- Erken sifilizde NTT negatifleşme olabilir
 - Primer: 1 yıl sonunda
 - Sekonder: 2 yıl sonunda
 - Latent: 5 yıl sonunda

Soru: Pozitiflikler ya devam ederse?

- Tedavi ile yeterli cevap alınmış bazı hastalarda NTT düşük titrelerde pozitif kalmaya devam eder (Serofast)
 - Erken sifiliz %15-20
 - Geç sifiliz %35
- 1-2 yıl süreyle 6 ayda bir, stabil ise yıllık

Soru: Peki yetersiz yanıt nedir?

1. NTT 4 kat düşmezse
 2. Titrede 2 haftadan uzun süren 4 kat artış
 3. Başlangıçta 4 kat düşmüş, sonra tekrar artmış ise
- Re-enfeksiyon mu, yetersiz yanıt mı?
 - Anamnez, fizik muayene

Soru: Neden başarılı olamıyoruz?

- Tedavi öyküsü
- Yetersiz tedavi
- Tedavi uyumsuzluğu
- Alternatif ajanlarla tedavi
- İmmünyetmezlik
- Tanımlanmamış nörosifiliz
- NTT yalancı pozitiflikleri (otoimmün hastalık, gebelik, ilaç kullanımı vb)

Profilaksi?

Randomized Controlled Trial > Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):308-317.

doi: 10.1016/S1473-3099(17)30725-9. Epub 2017 Dec 8.

Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial

- IPERGAY ÇALIŞMASI

- Los Angeles, açık etiketli
- 232 ESE 1:1 eşleştirilmiş
- 116 kişiye temas sonrası ilk 24 saatte, Doksisisiklin 200 mg tek doz
- Ortalama 8,7 aylık takipte %73 koruma saptanmış

Aşı? Re-enfeksiyon?

- Patogenez: Konak immün sistemi tarafından tanınabilecek çok az sayıda dış membran proteinine sahip treponemaların çoğu olay yerinde fagosite edilirler. Bir kısmı antijenik değişiklik yaparak fagositozdan kaçır ve dokulara yayılır
- Ufukta başarılı bir aşı çalışması görünmüyor



TEŞEKKÜRLER...