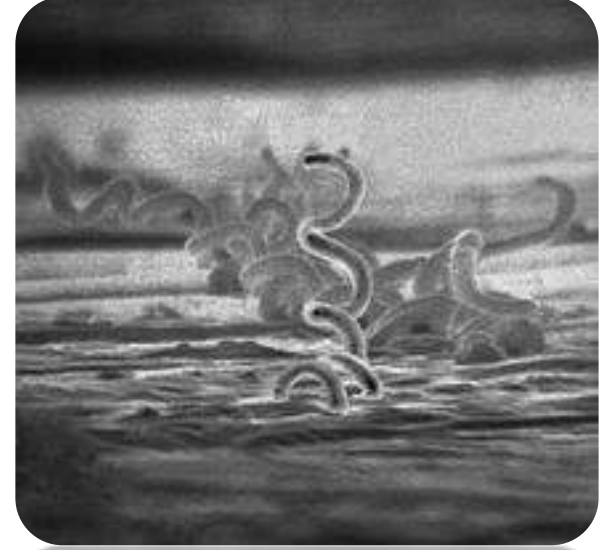




SİFİLİS

Dr Nurhayat Saydam Bayazıt



- Dünyada her yıl 1 milyondan fazla kişi cinsel yolla bulaşan infeksiyonlara (CYBİ) yakalanmakta
- Her yıl 357 milyon insan şu 4 CYBİ' den birisiyle infekte olmakta: Klamidya, gonore, sifillis ve trikomoniyazis.
- CYBİ' lerin büyük çoğunluğunda semptom yok ya da çok hafif
- HSV tip 2, sifilis gibi infeksiyonlar HIV kapma riskini arttırır
- Bazı vakalarda infertilite ya da anneden bebeğe geçiş sözkonusu
- İlaç direnci

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Recommendations and Reports / Vol. 64 / No. 3

Morbidity and Mortality Weekly Report

June 5, 2015

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

Treponematozis

- *Treponema carateum* (pinta)
 - Orta Amerika, yakın temasla bulaşma
 - Sadece cilt
- *Treponema pallidum subspecies endemicum* (non-venereal sifilis: "bejel")
 - Orta ve Güney Amerika
 - >%95 homoloji mevcut
 - Serolojik olarak ayırt edilemezler
- *Treponema pallidum subspecies pertenax* (yaws)
 - Afrika, yakın temasla bulaşma
 - Sadece cilt ve kemik tutulumu
- ***Treponema pallidum subspecies pallidum* (sifiliz)**
 - Tüm dünyada yaygın, cinsel yolla, kan transfüzyonuyla bulaşma
 - Cilt, kemik, iç organ, SSS tutulumu, konjenital geçiş



Sifiliz

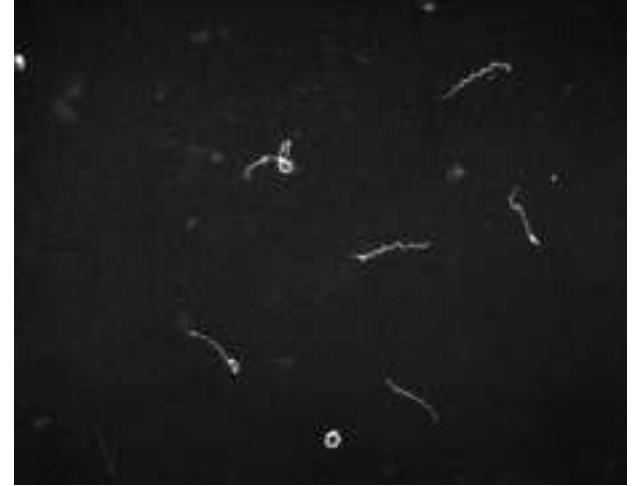


- Frengi
- Fransız Hastalığı
- Great Pox
- Etken; *Treponema pallidum*
- Kronik bir infeksiyon
- 500 yıllık tarihi mevcut



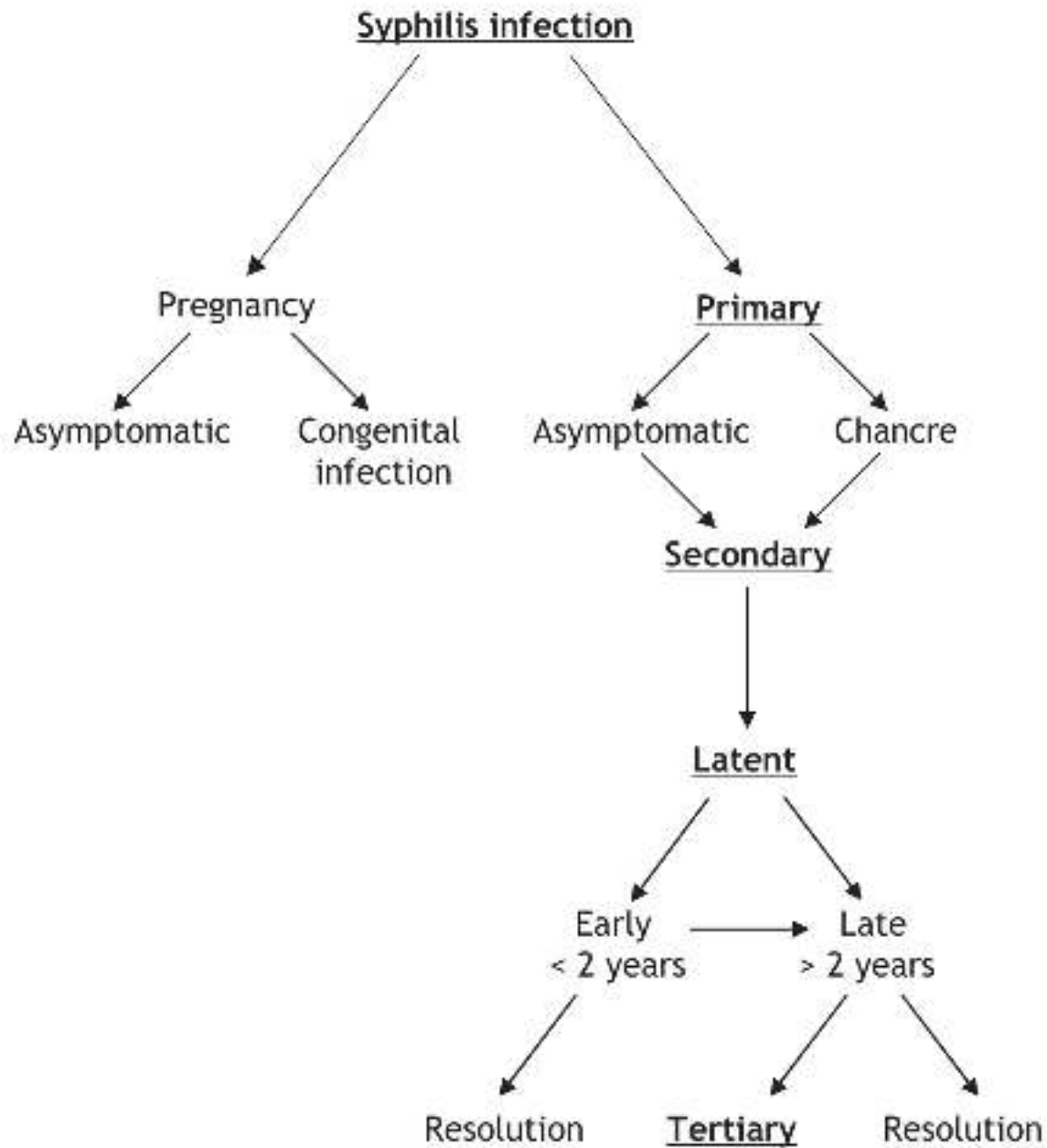
Trepanoma pallidum

- Spirochaetales ailesine mensup
- İnsanda hastalık yapmakta
- 10-13 mikron uzunlukta, 0.15 mikron genişliğinde
- Direkt mikroskopide görülmemekte
- Teşhisi zor
- Kıvrımları düzenli, sık ve dik
- Direkt incelemede uzun eksenini etrafında burğu şeklinde dönmesi, ileri ve geri hareket etmesi karakteristik



Sifilizin Dönemleri

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 •Gomatöz •Kardiyovasküler •Nörosifiliz



Dođru sınıflandırma çok önemli (bulaş riski ve tedavi süresi açısından)

- Geç latent sifilizte bulaş riski çok düşük
- Tedavi edilmeyenlerde lezyonlarda rekürrens riski
- Geç latent sifilizde daha uzun süreli tedavi gereksinimi (daha uzun sürede bölünme, metabolizmada yavaşlama)

Epidemiyoloji

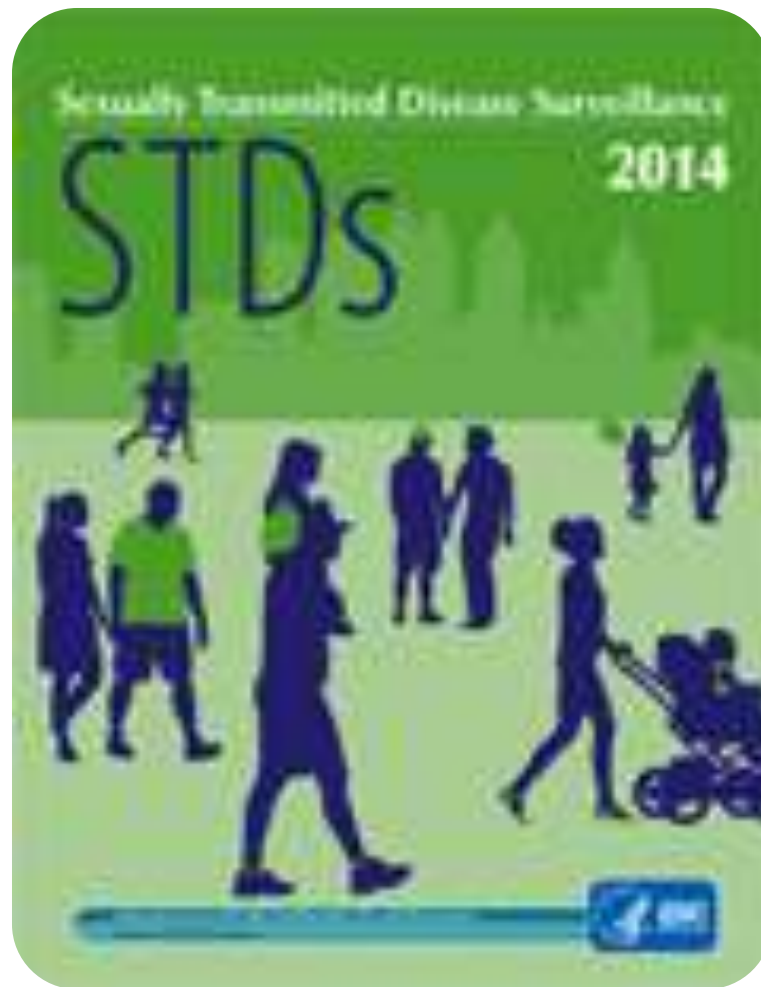
- Veneryal Sifiliz (Erken, Geç) ICD-10 A51-A53
- Veneryal Sifiliz (Konjenital) ICD-10 A50

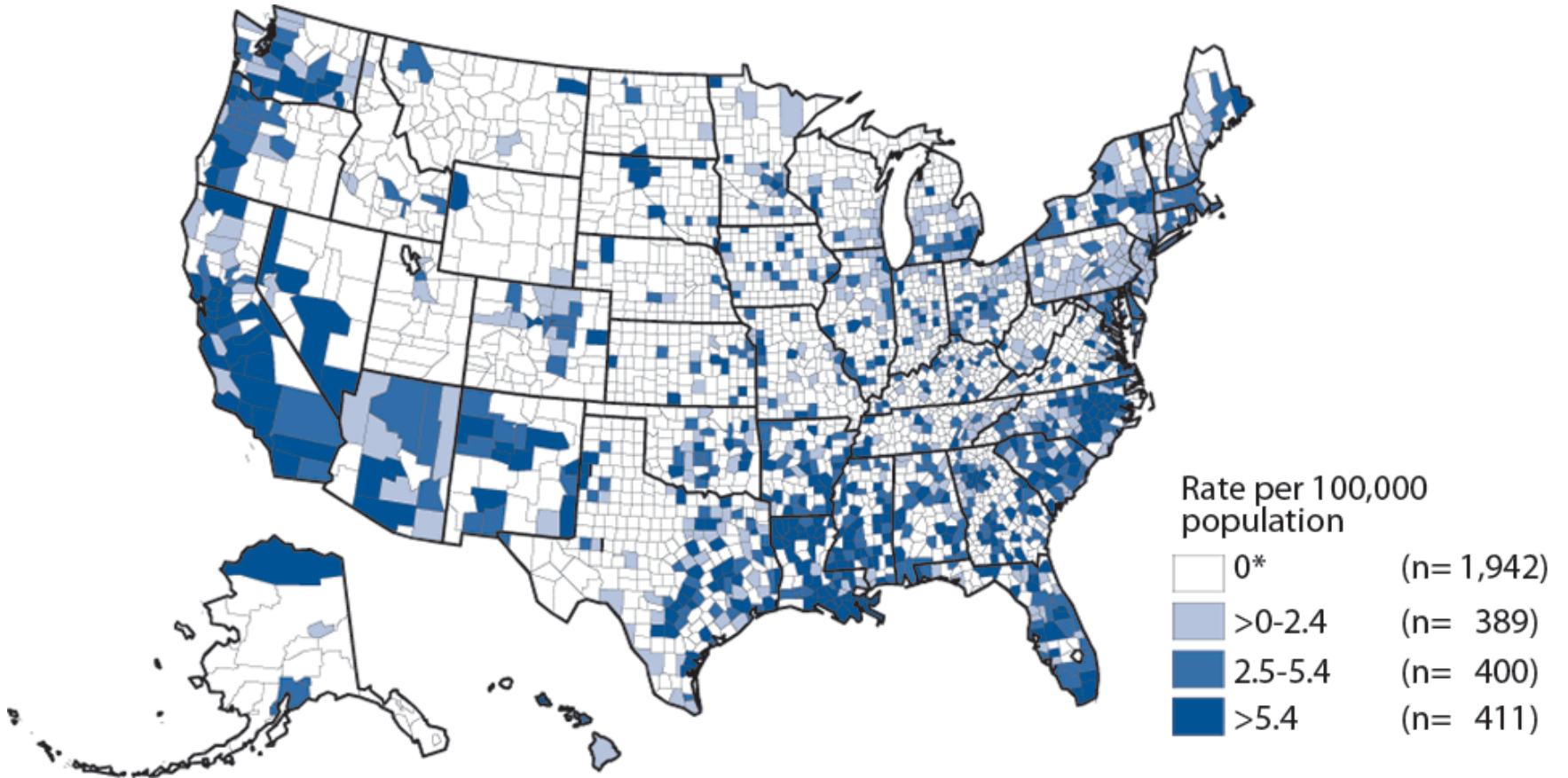
- ABD' de primer ve sekonder sifiliz vakaları 1990-2000 yılları arasında %90 azaldı.
- 2013' te vaka sayısı; 5.3/100.000 kişi
- En sık artış MSM arasında
 - Neden; riskli cinsel davranışlar
 - Sifiliz ve HIV koinfeksiyonu oranı %86

WHO-1999 Yılı Tahmini Yeni Sifiliz Vakaları

- Kuzey Amerika: 100.000
- Batı Avrupa: 140.000
- Dođu ve Orta Asya: 100.000
- Kuzey Afrika ve Ortadođuda: 370.000
- Latin Amerika, Subsaharan Afrika, GÜney ve GÜneydođu Asya: 3-4 milyon

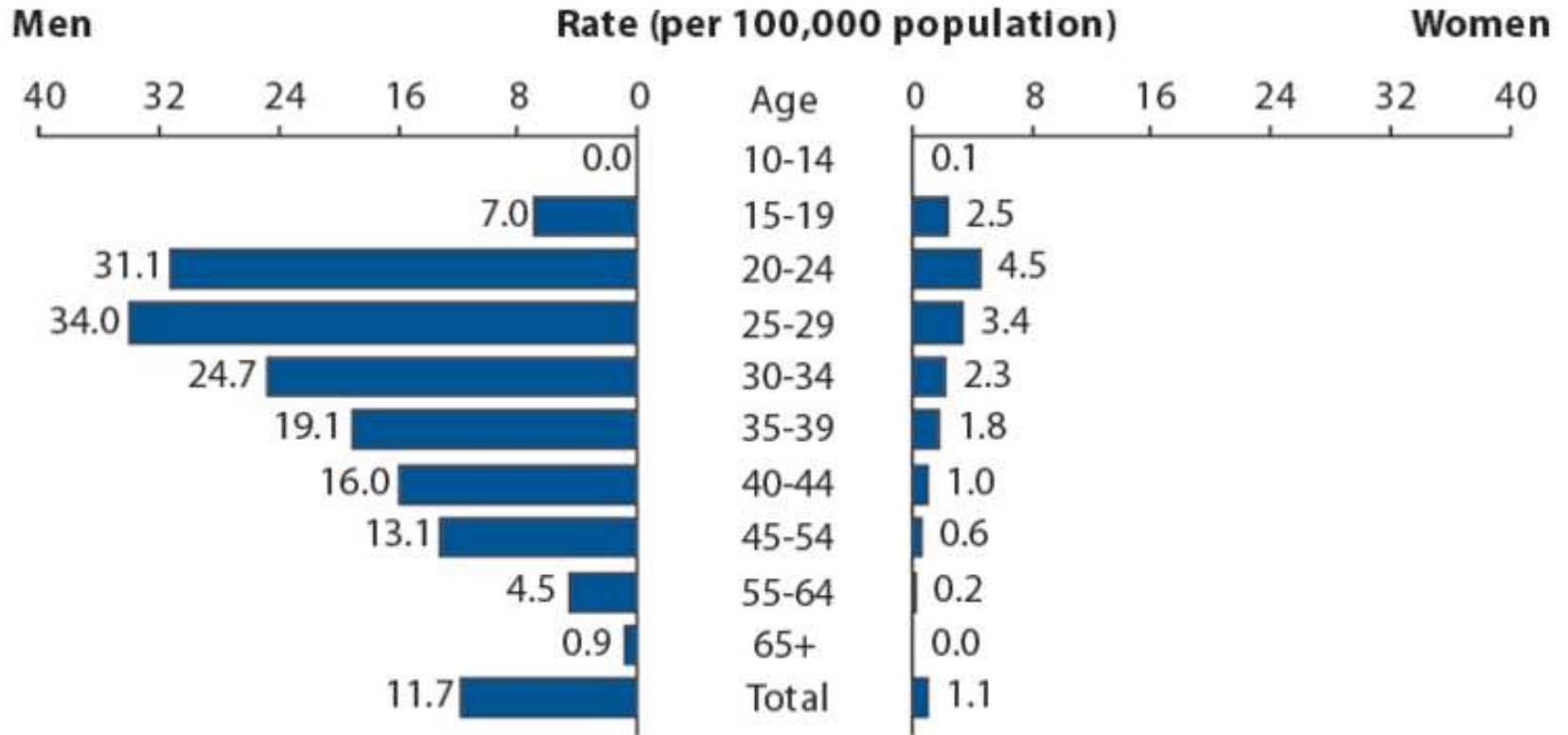
Çin' de 1960-1980 yılları arasında başarılı sifiliz eradikasyonundan sonra 2013' te yeni vaka sayısı: 171.026





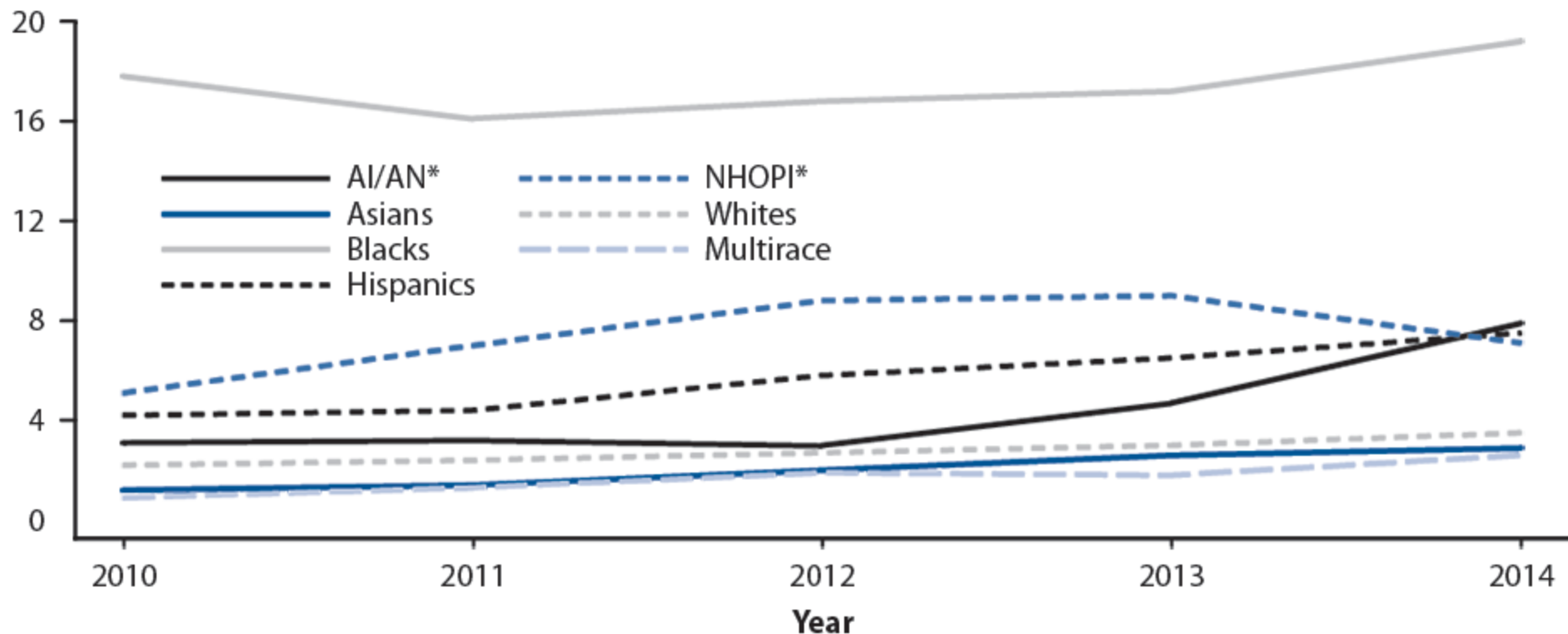
Primer ve sekonder sifiliz, ABD, 2014

* 2014'de, 3142 ilden 1,942 (61.8%)'si vaka bildirmemiş



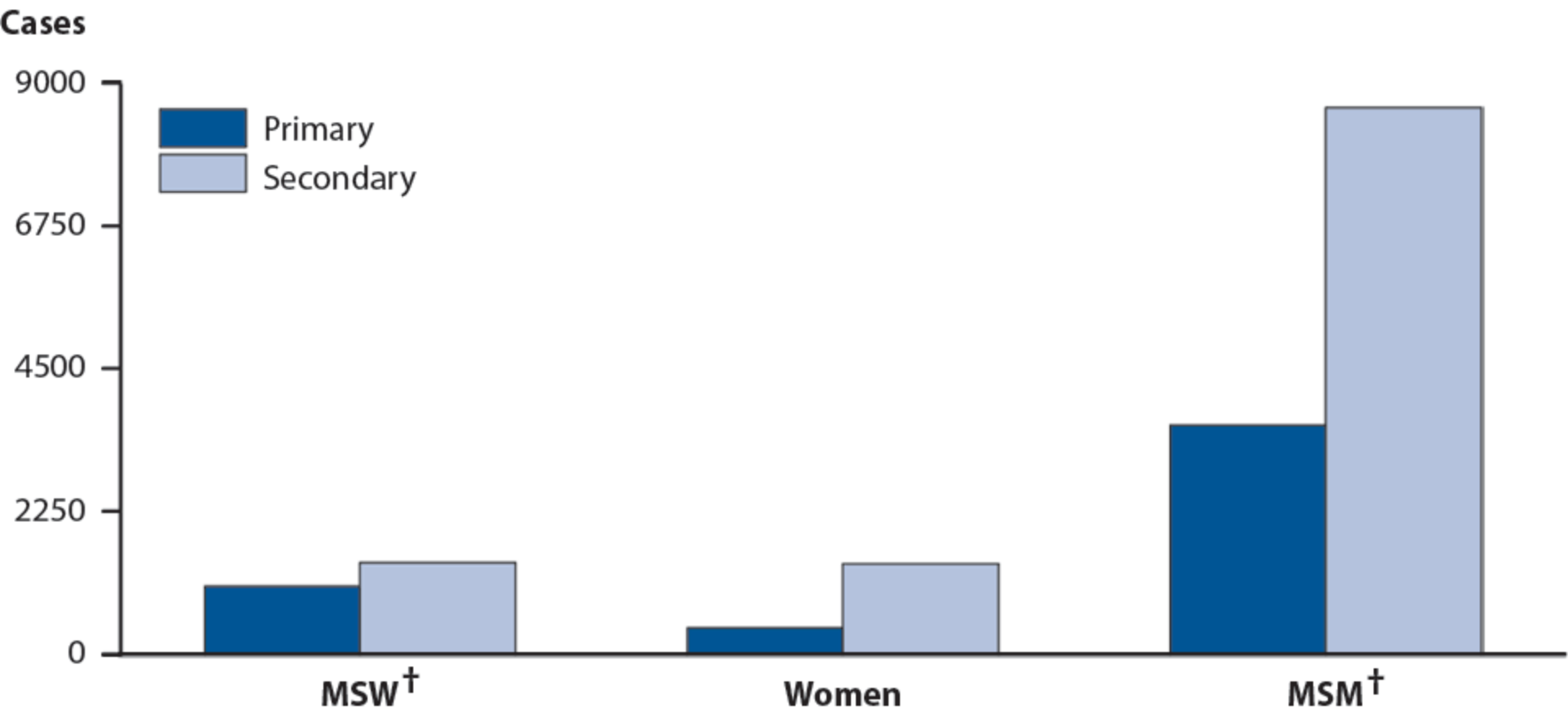
Primer ve Sekonder Sifiliz – Yaş ve Cinsiyet Dağılımı, ABD, 2014

Rate (per 100,000 population)



Primer ve Sekonder Sifiliz – Irk ve Etnik Dağılıma Göre, ABD, 2010-2014

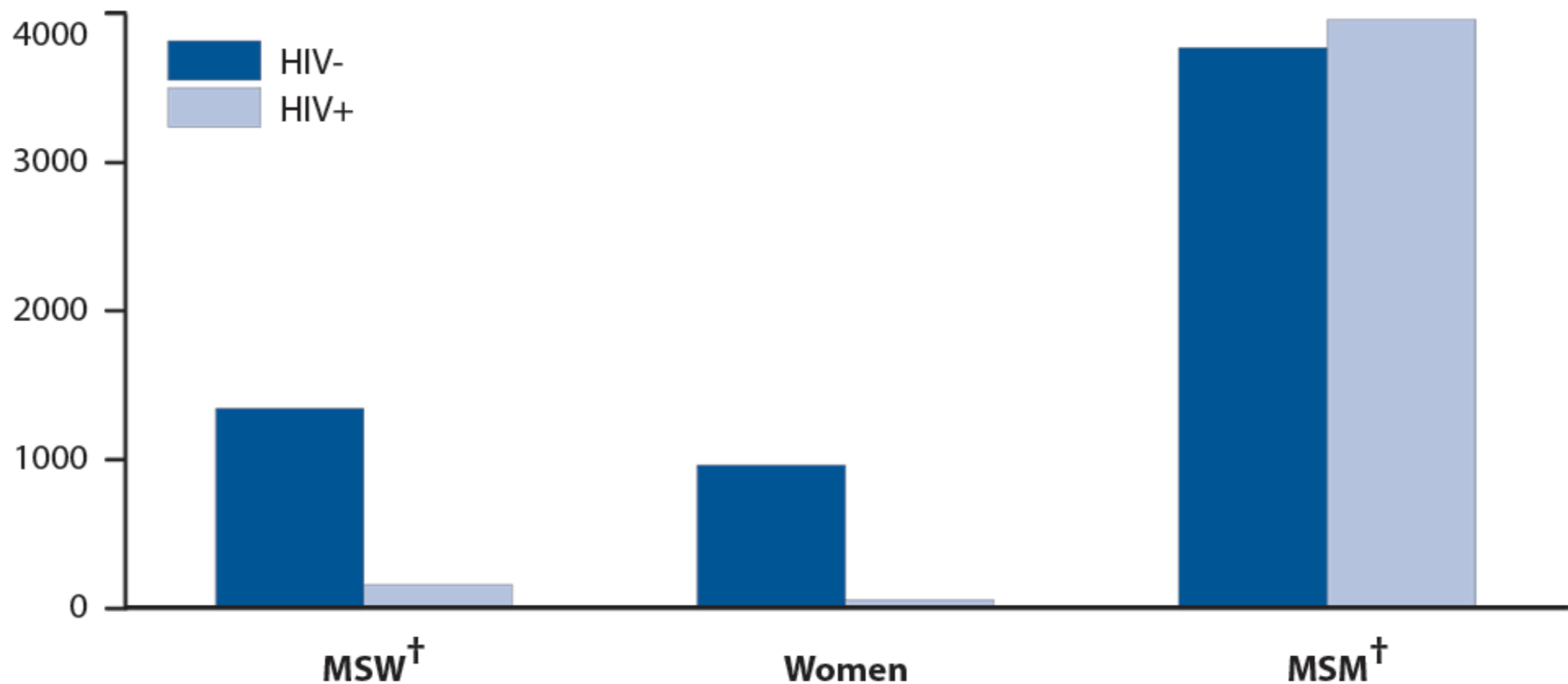
* AI/AN = American Indians/Alaska Natives; NHOPI = Native Hawaiians/Other Pacific Islanders.



Primer ve sekonder sifiliz, cinsiyet ve cinsel davranışa göre bildirilen vakalar, 2014.

† MSW = men who have sex with women only; MSM = men who have sex with men

Cases

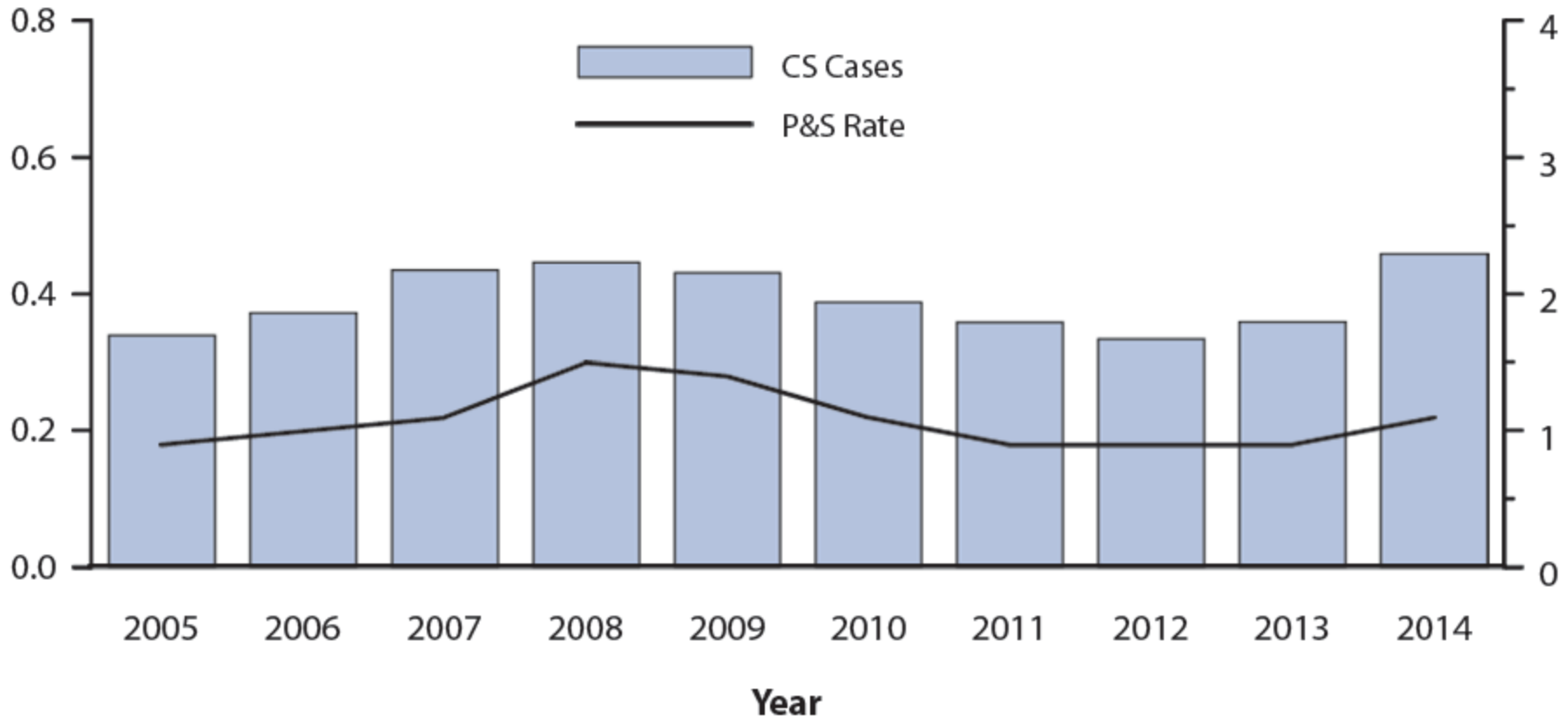


Primer ve sekonder sifiliz – HIV durumu ve cinsel davranışa göre bildirilen vakalar, 2014.

† MSW = men who have sex with women only; MSM = men who have sex with men.

CS* Cases (in thousands)

P&S* Rate (per 100,000 women)



*CS = congenital syphilis; P&S = primary and secondary syphilis



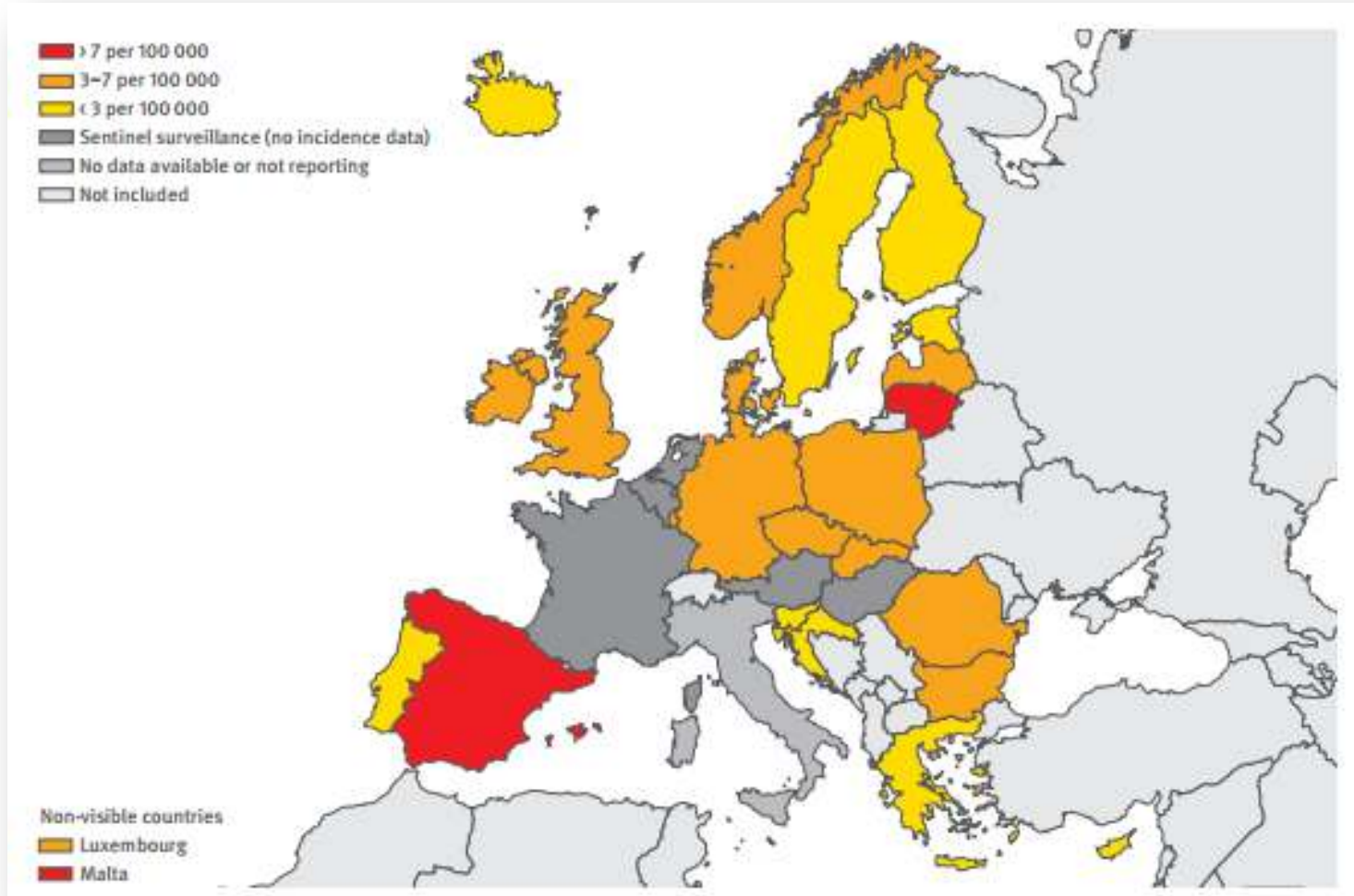
SURVEILLANCE REPORT



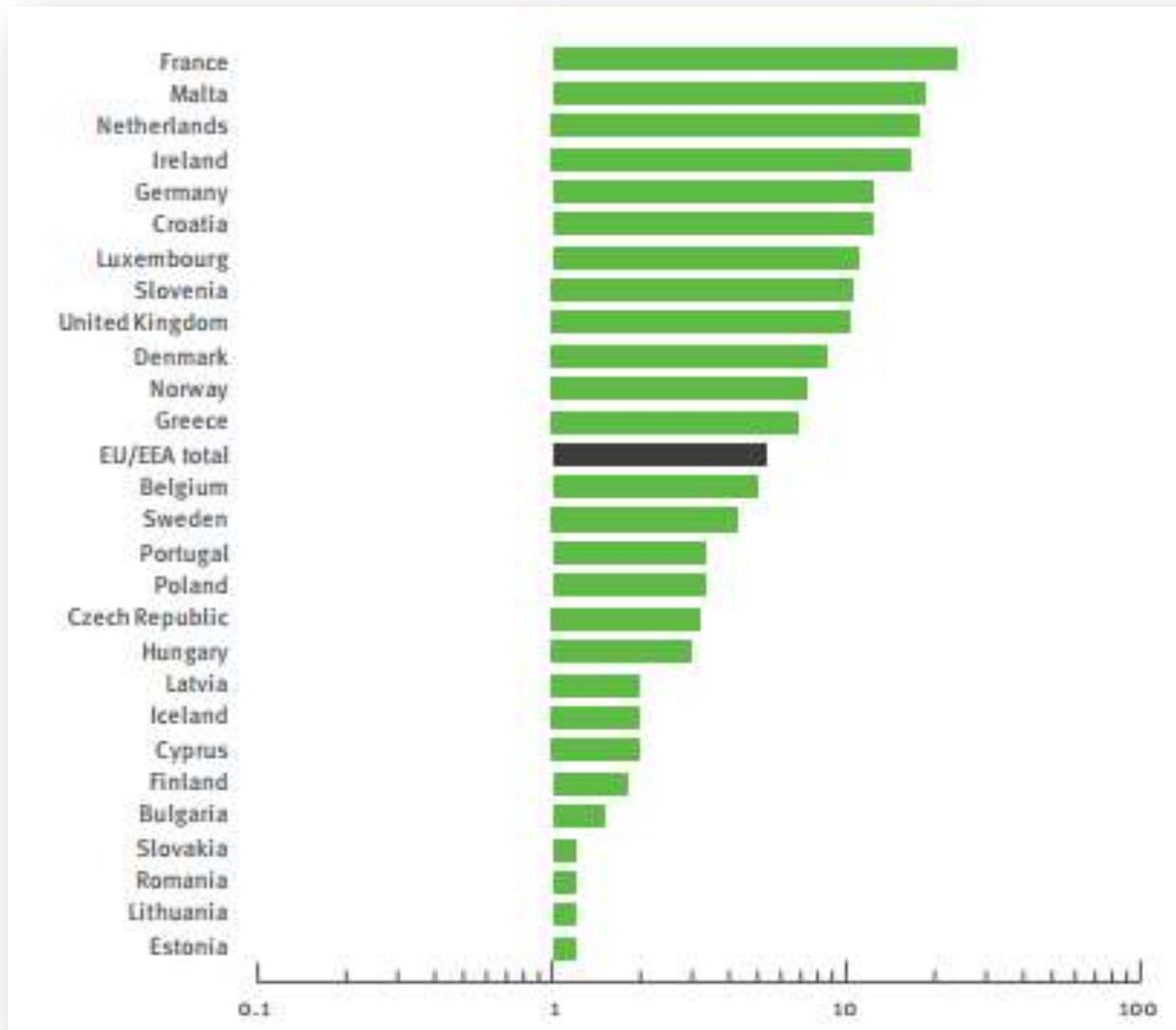
Sexually transmitted
infections in Europe

2013

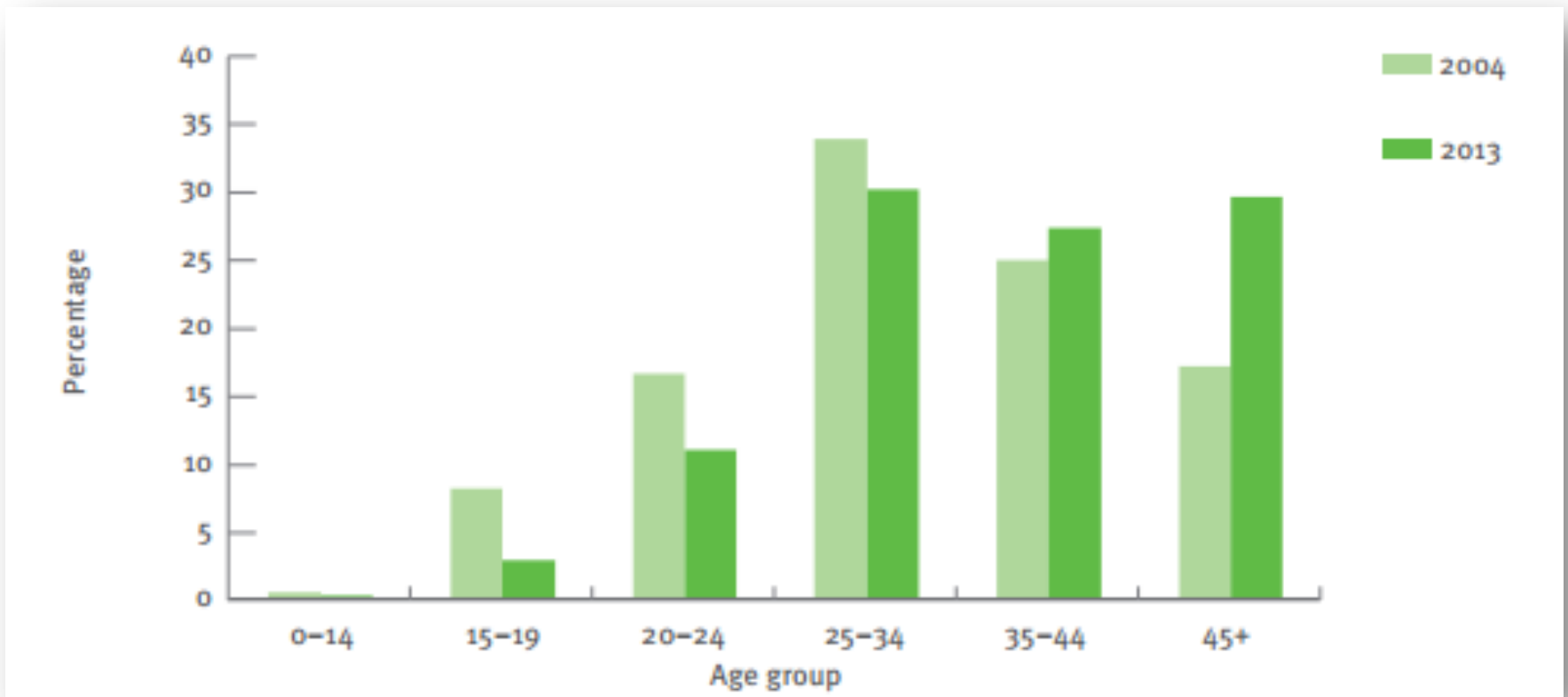
www.ecdc.europa.eu



Sifiliz vaka sayıları / 100.000 kişide, AB, 2013

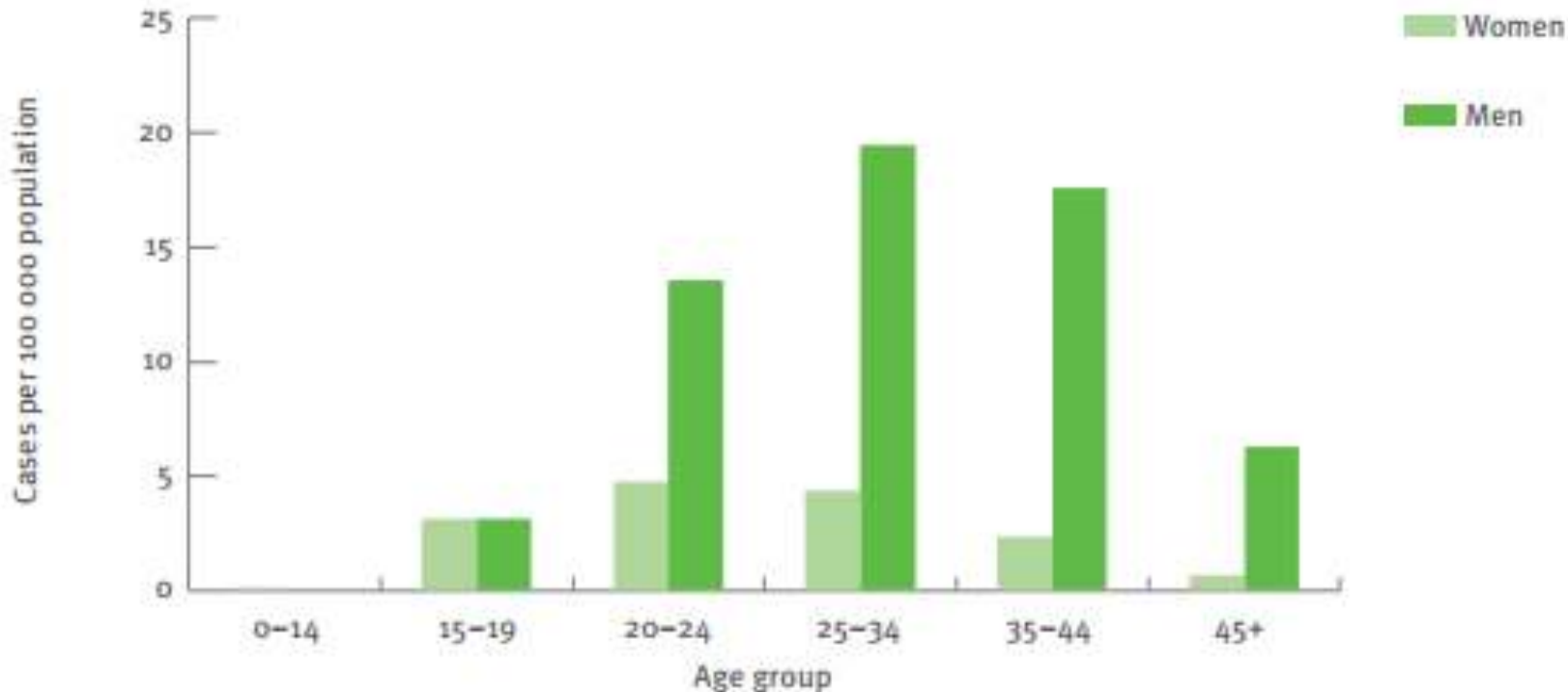


Sifiliz erkek-kadın oranı, 27 AB ülkesi, 2013.



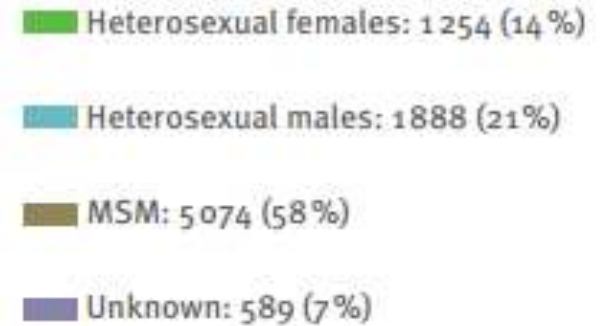
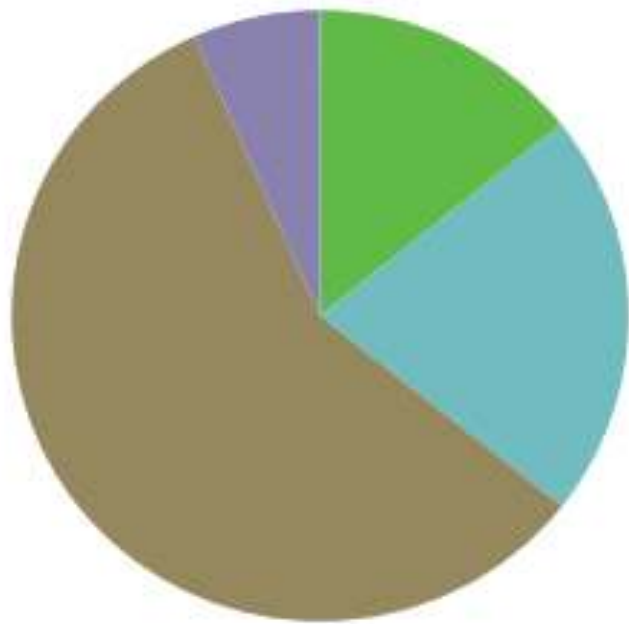
Yaş gruplarına göre sifiliz vaka yüzdelerinin karşılaştırılması (2004 (n=16844) and 2013 (n=14793), AB.

Note: Includes data from Belgium, the Czech Republic, Germany, Denmark, Estonia, Greece, Finland, France, Ireland, Latvia, the Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Sweden and the United Kingdom.



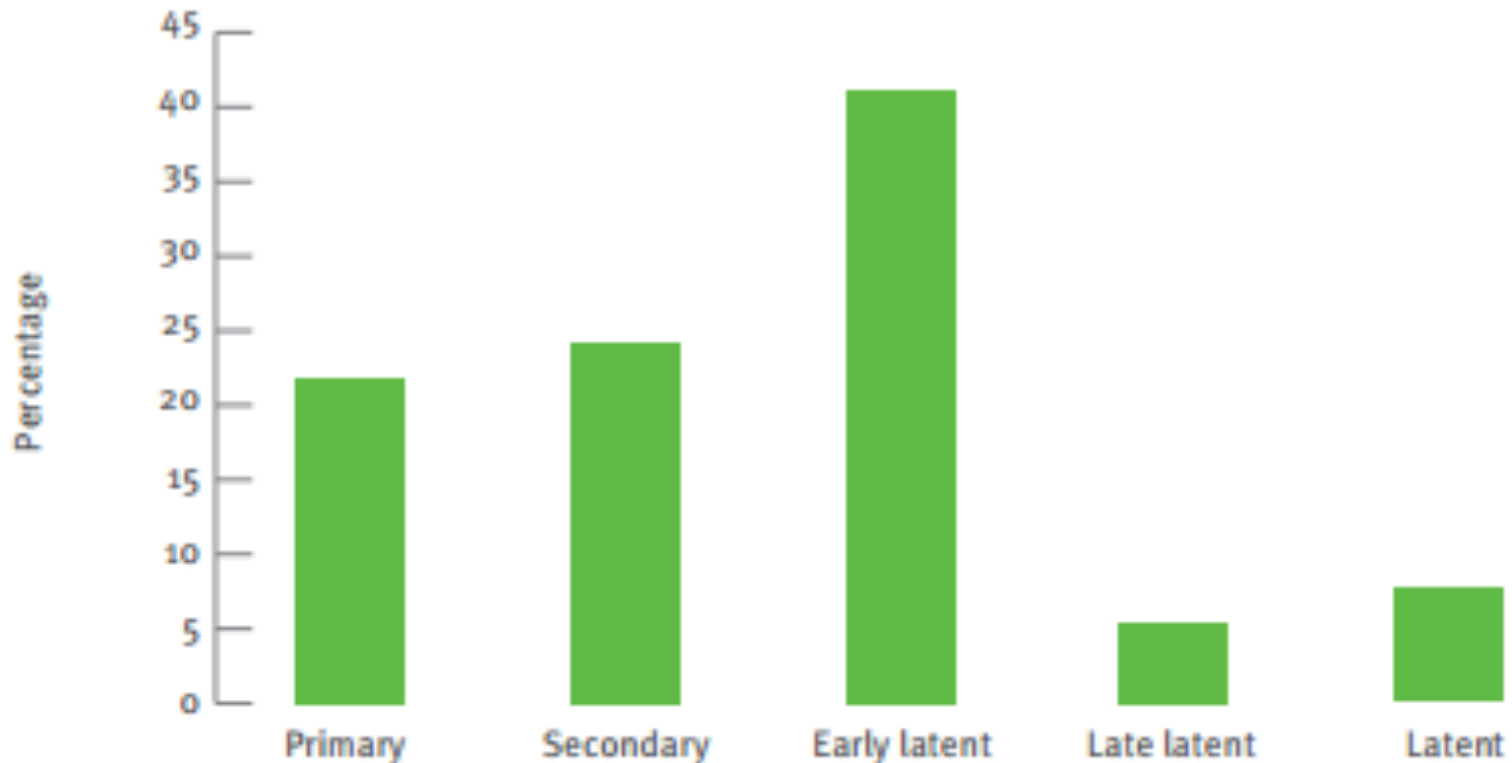
Her 100.000 kişide bildirilen sifiliz vakalarının yaş ve cinsiyet oranları AB, 2013

Note: Includes data from Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.



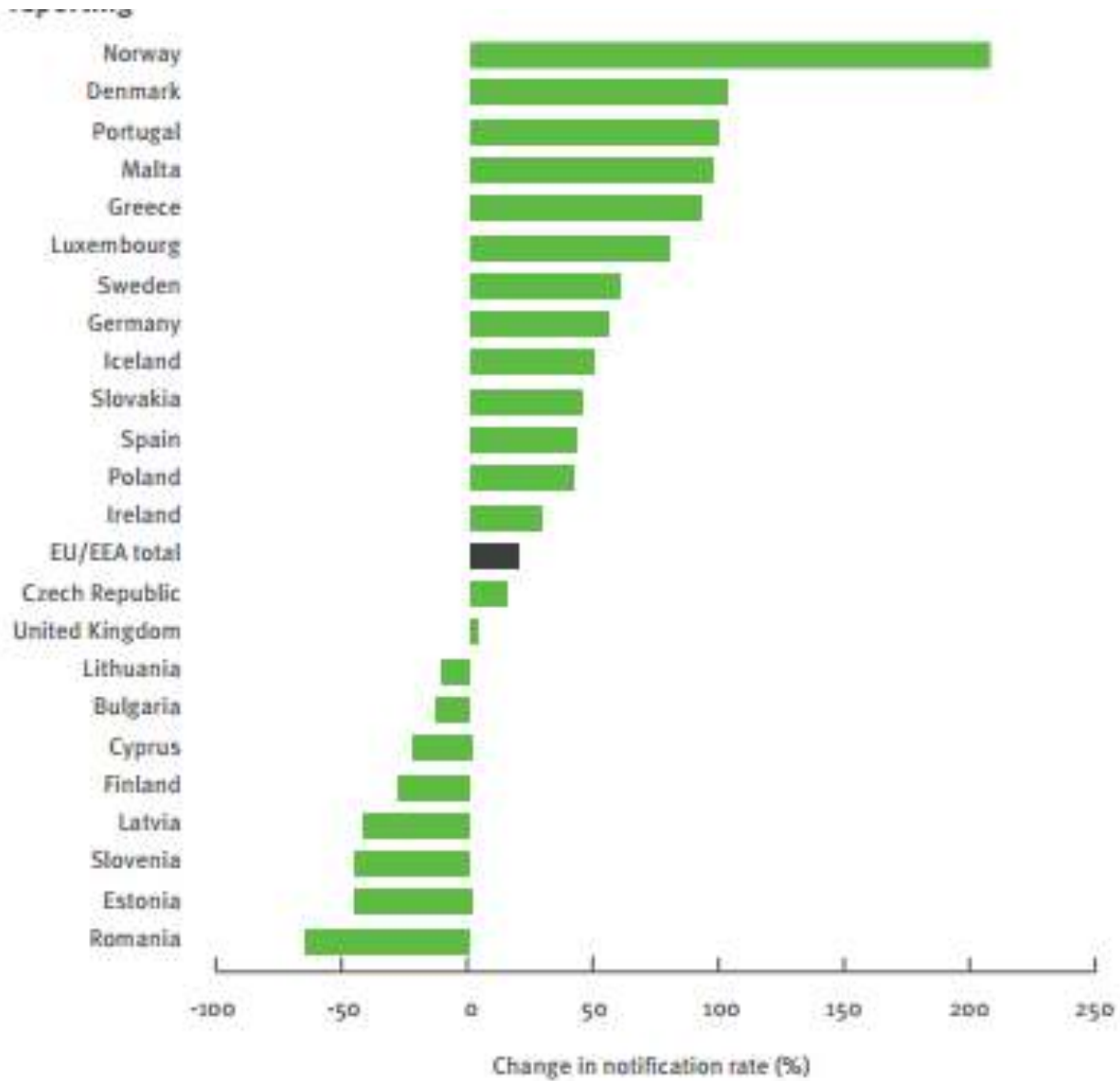
Bulaş yolu ve cinsiyete göre dağılım, (n=8805), 2013

Note: Includes data from the Czech Republic, Denmark, France, Greece, Ireland, Latvia, Lithuania, Malta, the Netherlands, Norway, Romania, Slovenia, Sweden and the United Kingdom.

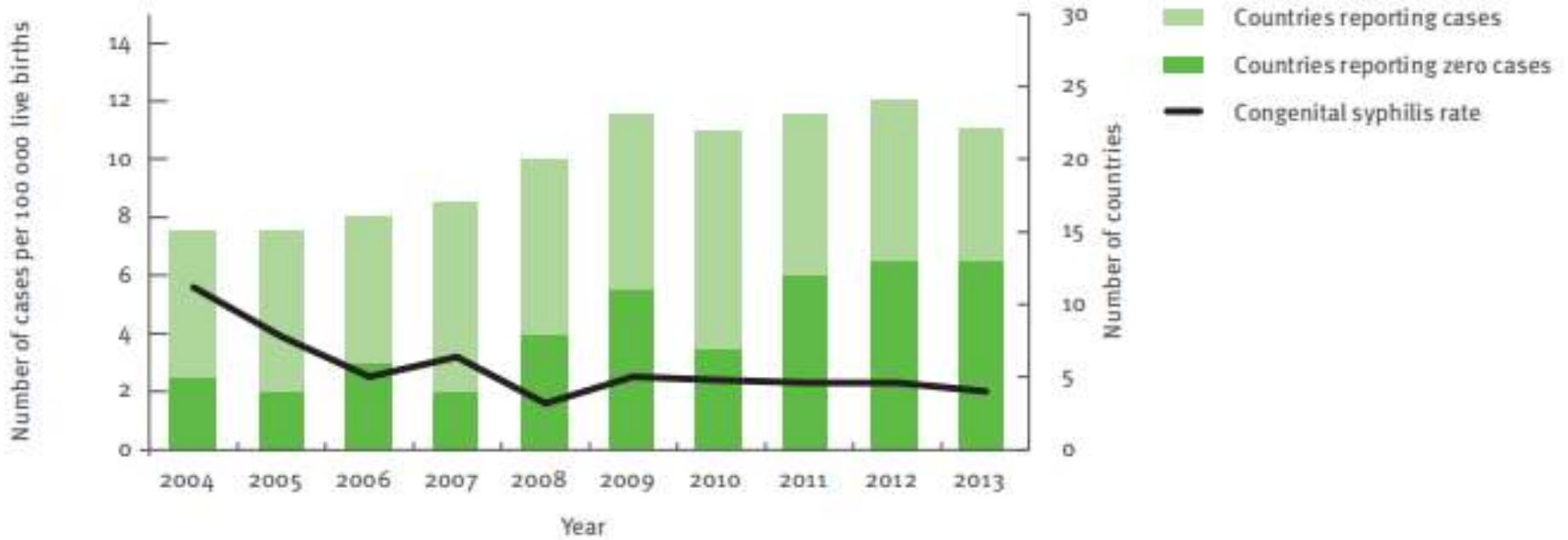


Bildirilen vakalarda sifiliz dönemleri, 14 AB ülkesi, 2013 (n=5172)

Note: Includes data from the Czech Republic, Estonia, France, Ireland, Latvia, Lithuania, Malta, the Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia and Sweden.



2008-2013 yılları arasında relatif bildirimler, 23 AB ülkesi



Konjenital sifiliz vakaları / 100.000 canlı doğum, 24 AB ülkesi, 2004–2013

Percentage of men who have sex with men with active syphilis (latest reported data since 2006)



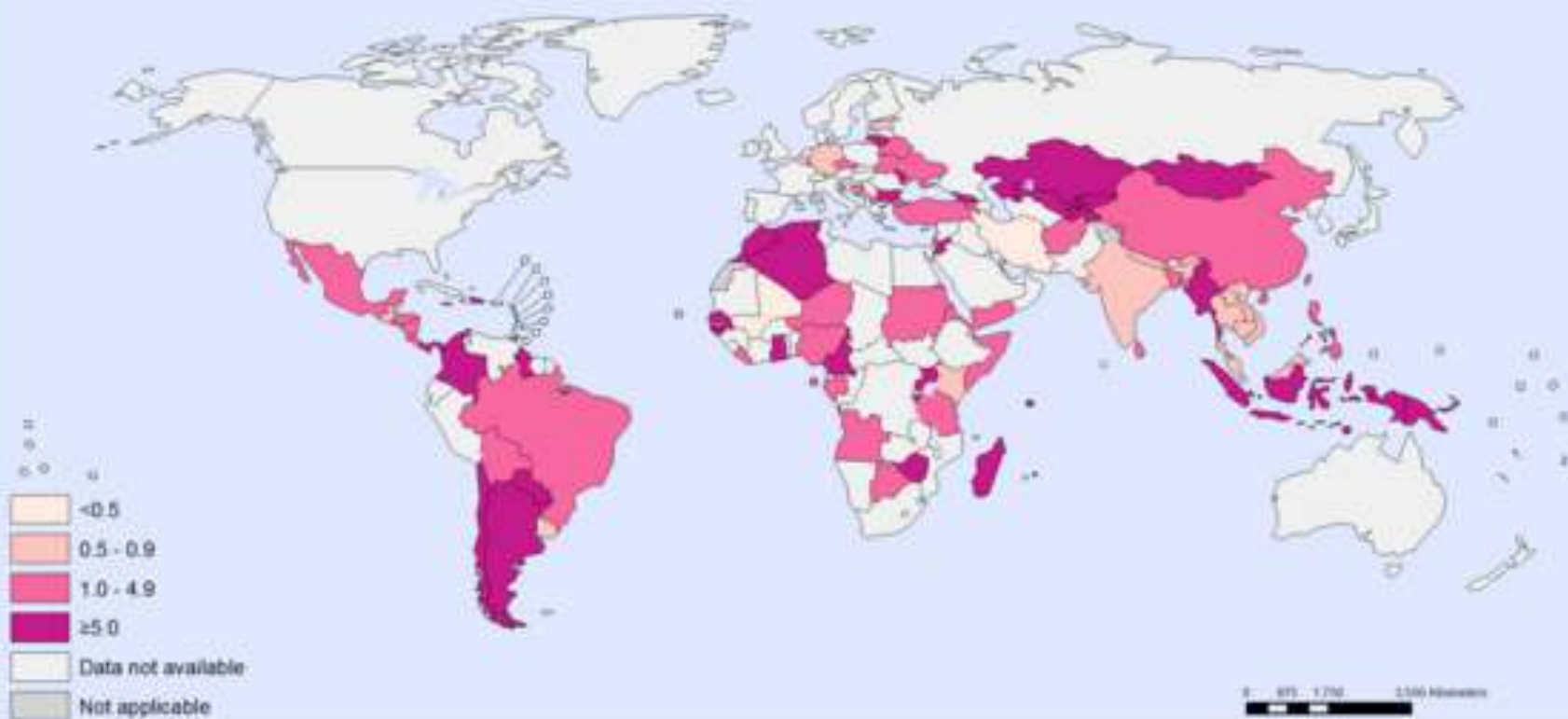
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Percentage of sex workers with active syphilis (latest reported data since 2005)



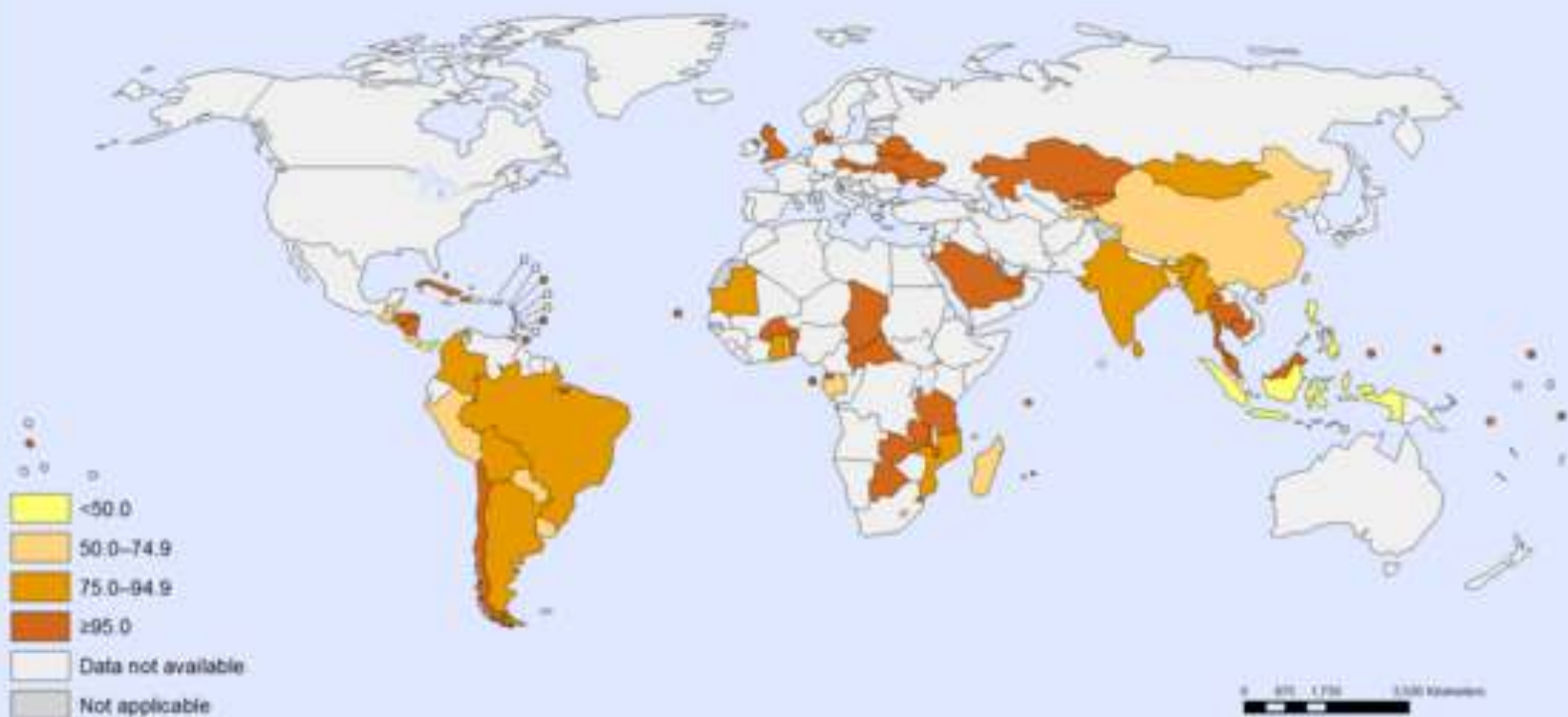
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Percentage of antenatal care attendees positive for syphilis who received treatment, as reported by countries in 2014



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Bulaş

- Genellikle cinsel ilişki sırasında infeksiyöz bir lezyona direkt temas yoluyla
- Gebelik boyunca ya da doğum sırasında
- Kan transfüzyonu ile çok nadir
 - Donörler taranmakta
 - Kan bankası saklama koşullarında 24-48 saatten daha uzun süre yaşayamaz
- İğne ile yaralanma
- Primer ve sekonder sifilizin erken lezyonları çok bulaştırıcı - %30 (şankr, mukoz yama tarzı lezyonlar ve kondiloma lata)
- Sekonder sifilizin kutanöz lezyonları ile bulaş çok nadir



Klinik

- İnkübasyon periyodu 21 gün (3-90 gün)



"Gonorrhea, syphilis, chlamydia, herpes,
HIV positive, genital warts..."

Primer Sifiliz

- Şankr ve bölgesel LAP
- İnokülasyon yerinde
 - Dış genital bölge, arka farinks, anüs, vajina, ağız boşluğu..
- HIV hastalarında 1'den fazla
- Ağrısız
- Hekime gitmezler
- 3-6 haftada kendiliğinden iyileşir
- Ayırıcı tanı: Genital herpes ve şankroid





1-2 cm çapında, sınırları sağlam dokudan kabarık, tabanı non-eksudatif ülserler
Bilateral lenfadenopati



Primer sifilis



İmmun Yanıt

- *T. pallidum* kanda ve ciltte doğal ve adaptif hücresel immün yanıtı neden olur.
- Lezyonda önce PMNL, sonra T lenfosit infiltrasyonu
- Lezyonda periferik kana oranla CD4+ ve CD8+ T hücreleri, aktive monosit, makrofaj ve dendritik hücreler daha yoğun
- Dendritik hücrelerin büyük çoğunluğu HIV koreseptörleri eksprese etmekte (CCR5, DC-SIGN gibi)
- Sifiliz ve HIV bulaşı arasındaki epidemiyolojik bağlantıyı açıklayabilir mi.....

Sekonder Sifiliz

- Tedavi edilmeyen primer infeksiyonun %25'inde
- Şankr öyküsü olmayabilir
 - Asemptomatik
 - Farkedilmemiş
- HIV hastalarında primer şankr ile beraber gelişebilir





Sekonder Sifiliz



- Döküntü
- Sistemik semptomlar
 - Ateş, başağrısı, kırgınlık, iştahsızlık, boğaz ağrısı, miyalji, kilo kaybı
- Yaygın LAP
- Alopesi (güve yeniği tarzında)
- Hepatit
- Gastrointestinal anormallikler
- Renal anormallikler
 - Akut böbrek yetm, nefrotik sendrom, akut nefrit
- Nörolojik anormallikler
 - BOS invazyonu
- Okuler anormallikler
 - Üveit (en sık posterior), retinal nekroz, optik nörit
 - Nörosifilisin bir bulgusu olabilir
 - HIV araştırılmalı

Sekonder Sifilis

Döküntü

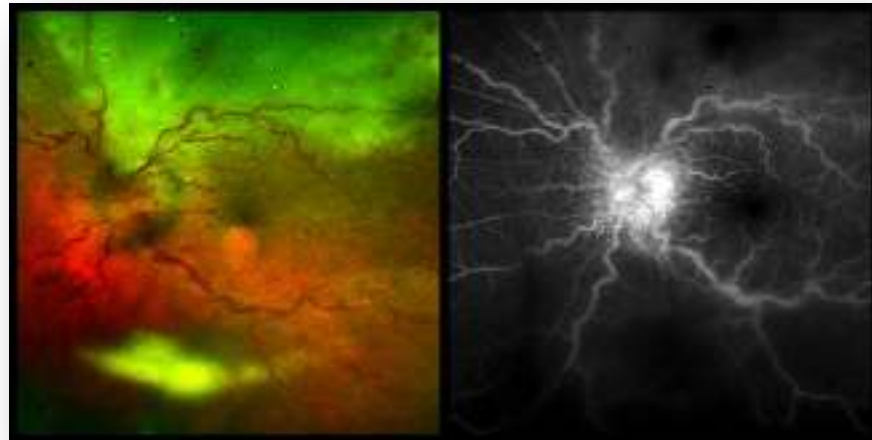
- En karakteristik bulgu
- Vezikül dışında her formda olabilir
- Karakteristik olarak tüm gövde ve ekstremiteleleri tutan simetrik maküler ya da papüler lezyonlar
- El ayası ve ayak tabanı tutulumu (genellikle pigmente ve maküler)
- Bazen mukozada yama tarzında lezyonlar





Seattle STD/HIV Prevention Training Center

Source: University of Washington



Sekonder Sifiliz

Kondiloma Lata

- Nemli bölgelerde
- Üzeri düz, sulantılı
- Ağrısız
- Geniş gri-beyaz plaklar
- Genital siğile benzer (condylomata acuminata)



Lues maligna

- HIV hastalarında
- Şiddetli immün yetmezlik durumunda
- Şiddetli ülseratif cilt lezyonları
- İyileşmez



Latent Sifiliz

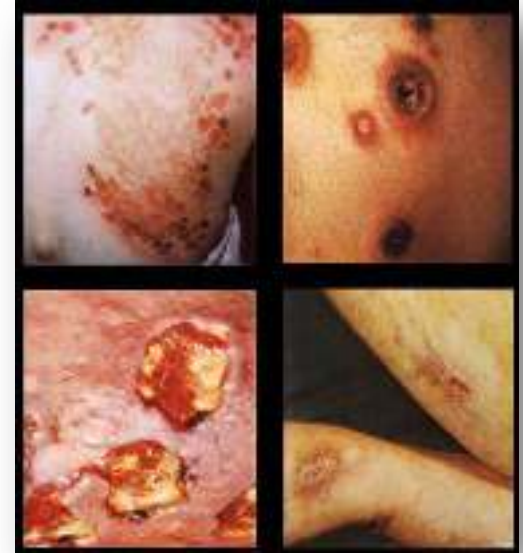
- Serolojik testlerle kanıtlanmış T. Pallidum infeksiyonu mevcut
- Ancak semptom yok
- 2014'de CDC yeniden sınıflandırdı
 - İnfeksiyon son 1 yılda geliştirse **erken latent**
 - İnfeksiyon 12 aydan daha önce geliştirse **geç latent**
 - CDC'de konfirme edilmiş erken-geç latent vakalar yok – «muhtemel» vakalar var
- Erken latent dönemdeki hastalar muhtemelen infeksiyöz
- Geç latent dönemde bulaş zor
- Ancak gebe kadınlar 4 yıla kadar infeksiyonu fetusa bulaştırabilir.

Erken latent sifiliz

- Hastada klinik semptom ve bulgu olmamalı **VE**
- Son 12 ay içinde infekte olduğuna dair serolojik kanıt olmalı
- Serolojik kanıt:
 - 1 reaktif nontreponemal test (ör, VDRL, RPR) **VE** 1 reaktif treponemal test (ör, FTA-ABS, TP-PA, EIA, CIA vb)
 - Önceden sifiliz öyküsü olan hastanın yeni nontreponemal test titresinde, bir önceki en son test titresine göre 4 kat ya da daha fazla artış olmalı

Geç Sifiliz = Tersiyer Sifiliz

- Erken sifiliz döneminde tedavi edilmeyen olgularda (%40)
- Primer infeksiyondan sonraki 1-30 yıl içinde ortaya çıkabilir
- Öncesinde hastanın klinik olarak semptomatik primer veya sekonder sifiliz geçirmiş olması gerekli değil

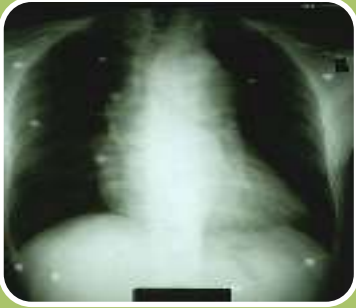


Geç Sifiliz



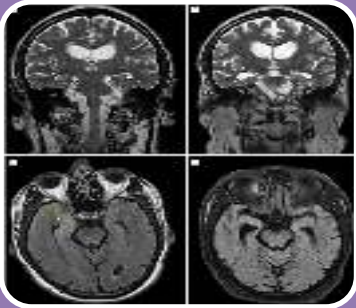
Gomatöz sifiliz (%16)

- Granülomatöz, nodüler lezyonlar
- Cilt, kemik, viseral organlarda
- HIV ile beraber görülme sıklığında artış



Kardiyovasküler sifiliz (%10)

- Klasik olarak asendan torasik aortada tutulum
- Asemptomatik üfürüm veya sol kalp yetmezliği
- Nadiren diseksiyona yol açar

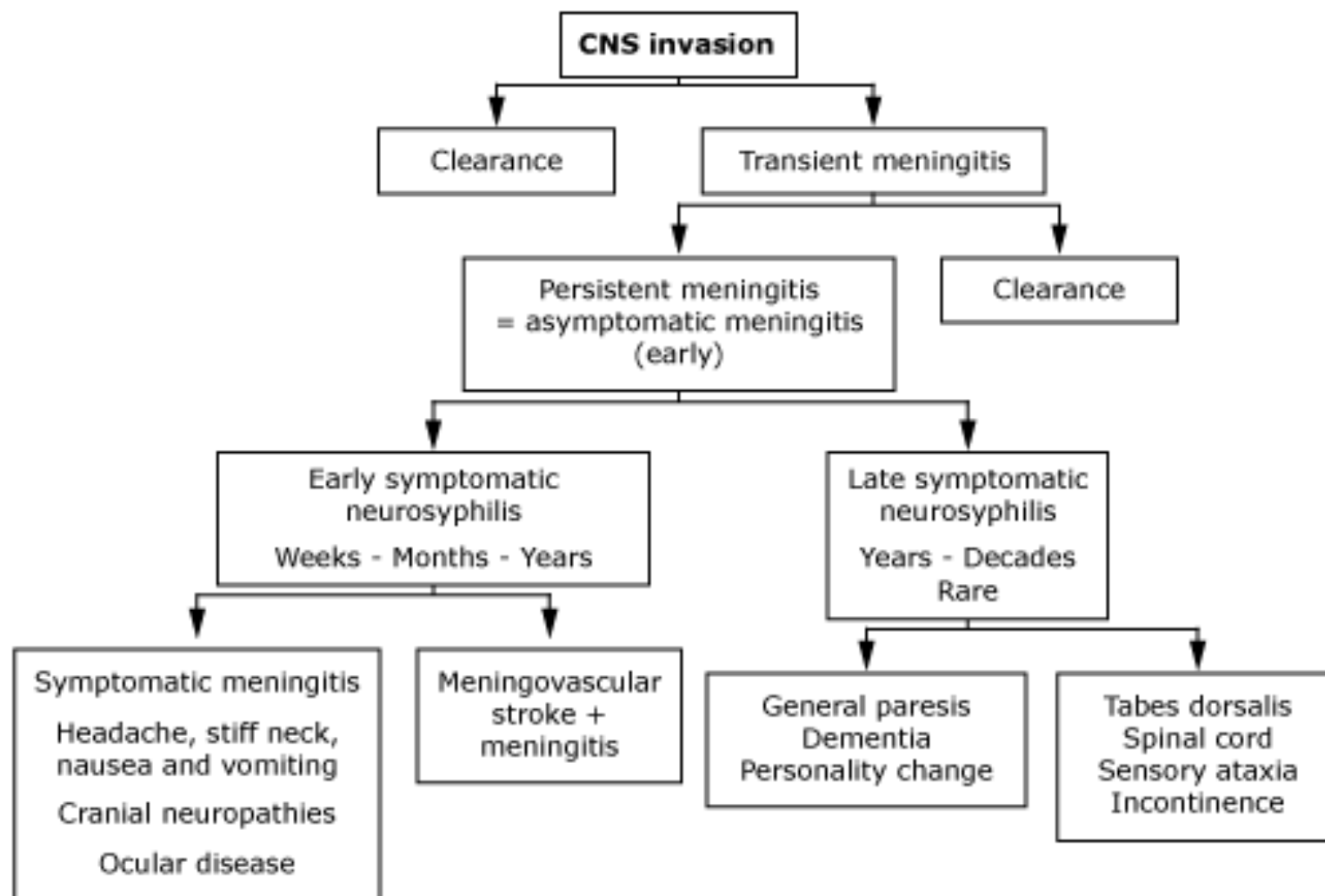


Nörosifiliz (%6.5)

- Sifilisin her döneminde SSS tutulumu olabilir
- Erken ve geç semptomatik dönemleri mevcut

Nörosifiliz

Natural history of neurosyphilis



Erken Nörosifiliz

- Asemptomatik nörosifiliz
- Semptomatik menenjit
- Meningovasküler sifiliz
- Oküler sifiliz
- Otosifiliz
- Beraberinde erken sifilisin periferik bulguları eşlik edebilir

Geç Nörosifiliz

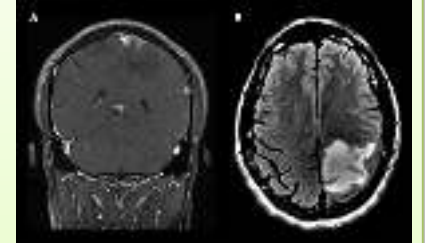
- Genel parezi
- Tabes dorsalis

Asemptomatik Nörosifiliz

- Genellikle birkaç hafta ya da ay içinde
- BOS' ta lenfosit sayısı>5 hücre/mikroL ya da protein>45 mg/dL **ve/veya** reaktif BOS VDRL testi
- Mutlaka tedavi edilmeli

Semptomatik Meningenjit

- Genellikle ilk yıl içinde
- Baş ağrısı, konfüzyon, bulantı, kusma, ense sertliği
- Görmede bozukluk (üveit, vitrit, retinit, optik nöropati)
- Kraniyal nöropati (2,7,8)
- BOS lenfosit sayısı 200-400 hücre/mikroL, protein 100-200 mg/dL
- BOS VDRL hemen her zaman pozitif
- Serebral gom



Meningovasküler Sifiliz

- Beyin ve spinal kordu çevreleyen arterlerde obliteratif endarteritis ve perivasküler inflamasyon nedeniyle trombozis, iskemi, infarkt gelişimi
- Ort. 7 yıl içinde
- Beraberinde genellikle menenjit olmasına bağlı olarak baş ağrısı, baş dönmesi veya kişilik değişiklikleri
- En sık orta serebral arter tutulumu
- BOS lenfosit sayısı 10-100 hücre/mikroL ve protein 100-200 mg/dL
- BOS VDRL genellikle reaktif

Genel Parezi = Paretik Nörosifiliz = Dementia Paralytica

- 10-25 yıl sonra
- Başlangıçta unutkanlık, kişilik değişiklikleri
- İlerleyen zamanda demans, depresyon, mania, psikoz
- BOS lenfosit sayısı 25-75 hücre/mikroL, BOS proteini 50-100 mg/dL
- BOS VDRL hemen her zaman reaktif
- MRI' da atrofi

Tabes Dorsalis = Lokomotor Ataksi

- Primer infeksiyondan ort 20 yıl sonra
- Antibiyotik öncesi dönemde nörosifilizin en sık görülen formu
- Spinal kordda hasarlanma; dorsal kökler ve dorsal kök gangliyonlarında demiyelinizasyon
- Argyll-Robertson pupili, saplayıcı tarzda ekstremitelerde ağrılar, pozisyon hissini kaybına bağlı ataksi
- Parestezi, parapleji, düşük ayak, vibrasyon duyusu kaybı, ısı hissi kaybı, Romberg belirtisi
- İdrar inkontinansı, fekal inkontinans
- BOS lenfosit sayısı 10-50 hücre/mikroL, BOS proteini 45-75 mg/dL
- BOS bulguları normal olabilir, BOS-VDRL negatif olabilir

Teşhis



- Teşhis en sık serolojik testler ile yapılır
- İlk kez 1906'da Wasserman tarafından tanımlandı
- Testlerin uygun kullanımı ve değerlendirilmesi hasta yönetiminde çok önemli

Serolojik test uygulanması gerekenler:

- Hastalık şüphesi olanlar (şankr lezyonu olan)
- Yüksek riskli kişiler (MSM, üroloji-jinekoloji polikliniklerine başvuranlar, mahkumlar, 1den fazla cinsel partneri olanlar)
- Rutin taramalar (antenatal ya da aile planlaması için başvuranlar)
- Cinsel olarak aktif olan HIV pozitif hastalara;
 - İlk vizitte ve sonra yıllık olarak
 - Çoklu cinsel partneri olan, korunmasız ilişkiye giren, yasadışı ilaç veya metamfetamin kullanarak cinsel ilişkiye girenlere her 3-6 ayda bir tarama yapılmalı

Direkt Metodlar

- ❑Karanlık alan mikroskopisi
 - ❑Direkt floresan antikor (DFA)
 - ❑PCR ile *T. pallidum* DNAsı saptanması
-
- ✓ İlk 2 yöntemle **kesin teşhis** konur
 - ✓ Daha yoğun emek ister
 - ✓ Yaygın değil
 - ✓ Günümüzde nadir kullanılmakta

Karanlık Alan Mikroskopisi

- Deneyimli personel gerekli
- Mikroorganizma canlı olmalı
- Erken sifiliste teşhiste kullanılabilir
- En az 3 kez tekrarlanmalı
- Ağız ve genital bölgeden alınan örneklerde sifiliz etkeni olmayan treponemalar bulunabilir



Direkt Floresan Antikor Testi

- *T. pallidum*'a spesifik antikorlar kullanılır
- Patojen olan ve olmayan treponamaların ayırımını sağlar
- Canlı mikroorganizma gerekli değil
- Negatif olması hastalığı ekarte ettirmez



Serolojik Testler

- Esas teşhis yöntemidir
- Geleneksel olarak:
- Bir nontreponomal antikor testini takiben daha spesifik olan treponomal test ile konfirme edilir. Klinik olarak uyumla beraber 2 testin reaktif olmasıyla **olası teşhis** konur.
- Tek bir testin kullanılması teşhiste yetersiz
- Her bir testin sınırlılığı mevcut

Nontreponemal testler (reagin antikorları testleri)

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

Nontreponemal testler

- Hastanın serumunun kardiyolipin-kolesterol-lesitin antijeni ile reaksiyon vermesi esasına dayanır.
- Non-spesifik testler
- Geleneksel olarak başlangıç taramasında kullanılırlar
- Duyarlı, ucuz
- Kantitatif; antikor titresini saptanır
- Tedavi edilmese de serumda zamanla azalır
- Hastalığın aktivitesinin ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanılır
- İndirekt bir metod; humoral immün yanıt oluşumuna bağlı (immünsupresif hastada ??)

Tek bir tip serolojik testin kullanımını teşhiste
yetersiz

- Primer sifiliz döneminde test edilen kişide yalancı negatif sonuca yol açabilir
- Sifiliz olmayan kişide yalancı-pozitif sonuçlanabilir

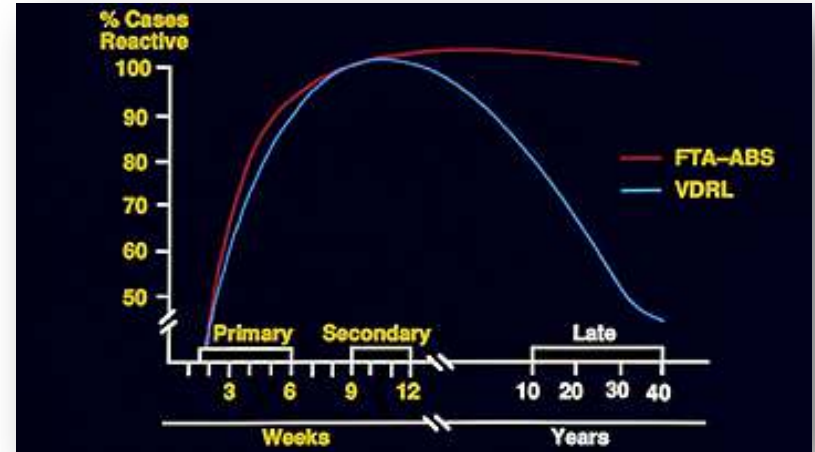
Yalancı Pozitiflik

- Gebelik
- İV ilaç kullanımı
- Tüberküloz
- Riketsiyal infeksiyon
- Non-sifilis treponemal infeksiyonlar
- Endokarit

- Otoimmün hastalıklar
- İmmunizasyonlar
- Yaşlılık
- Sıtma
- Kronik karaciğer hastalığı
- Altta yatan HIV hastalığı
- Yaws (etken, *T. pallidum pertenue*)

Yalancı Negatiflik

- Test, antikor oluşmadan önce yapılmıştır.
 - 1-2 hafta sonra tekrarlanmalı
- Prozon olayı
- Erken tedavi
- Zamanla testin negatifleşmesi



Treponemal testler

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

Treponemal testler

- Spesifik treponemal antijenlerine karşı oluşan antikorların tespitine dayalı
- Konfirmasyon testleri
- Daha kompleks ve pahalı
- Son versiyonları daha kolay ve basit
- Kalitatif (sonuç reaktif / non-reaktif)
- Hayat boyu reaktif
- EIA çoğu laboratuvarıda nontreponemal testlerin yerine tarama testi olarak kullanılmakta

Serolojik Testler

Farklı Uygulamalar

- ❖ TPHA sifilizin erken primer dönemi dışında her evrede tarama testi olarak kullanılabilir
- ❖ TPHA/EIA kombinasyonu birçok Avrupa ülkesinde tarama testi olarak kullanılmakta
- ❖ Non-treponemal bir test ve EIA IgM; hastalığın evresini ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilir.

İlk olarak treponemal test yapıldı (genellikle EIA):
Sonuç reaktif ise
Arkasından mutlaka non-treponemal test yapılmalı:

• Önceden sifilis tedavisi almış hasta

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

• Tedavi öyküsü yok

- İkinci ve farklı bir treponemal test yap (tercihen TP-PA)
- TP-PA testi negatifse ve hastada sifilis kliniği ya da riskli davranış yoksa tedavi gereksiz.
- TP-PA testi reaktifse, geç latent infeksiyon ihtimali nedeniyle hastaya tedavi öner.

Sifilizin Kesin Teşhisi

- Her iki nontreponemal ve treponemal test reaktif ise
 - ✓ Aktif sifiliz mevcut
 - ✓ Semptomatik hastalar kliniğine göre primer/ sekonder/ tersiyer olarak sınıflandırılır
 - ✓ Asemptomatik kişi latent sifiliz evresinde kabul edilir.

Geçmişte Tedavi Görmüş Olan Hastalar

- Geçmişte tedavi edilmiş sifiliz öyküsü olan hasta
- Non-treponemal testin titresinde 4 kat ya da daha fazla artış olursa, yeniden edinilmiş sifiliz infeksiyonu var demektir. Mümkünse 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. O nedenle tedavi olmuş bir sifilis vakasındaki pozitiflik yeniden kazanılmış bir infeksiyon olarak düşünülmemelidir.

Tedavi Edilmemiş AIDS Hastalarında Teşhis

- RPR titreleri daha yüksek
- Nontreponemal testler ile yalancı pozitiflik daha fazla
- İmmunsupresyon arttıkça yalancı negatif sonuçlar artmakta

Klinik olarak şüpheli ancak serolojik testler negatif olan vakalarda:

- ✓ 1-2 hafta sonra serolojik testleri tekrarla (geç serokonversiyon)
- ✓ Spiroketleri göstermek için lezyondan biyopsi
- ✓ Prozon olayı ekartasyonu için lab ile konuş

Teşhis - Nörosifiliz

- Nörosifiliz teşhisinde anahtar olan; klinik şüphe ve BOS incelenmesidir.
- Sifiliz öyküsü yoksa; önce sifilizi konfirme et.
- Erken nörosifilizde nontreponomal ve treponomal testler hemen her zaman reaktiftir.
- Geç nörosifilizde nontreponomal testler negatif olabilir, ancak treponomal testler pozitif kalır.

Sifiliz olduđu bilinen kişide, LP önerilen durumlar:

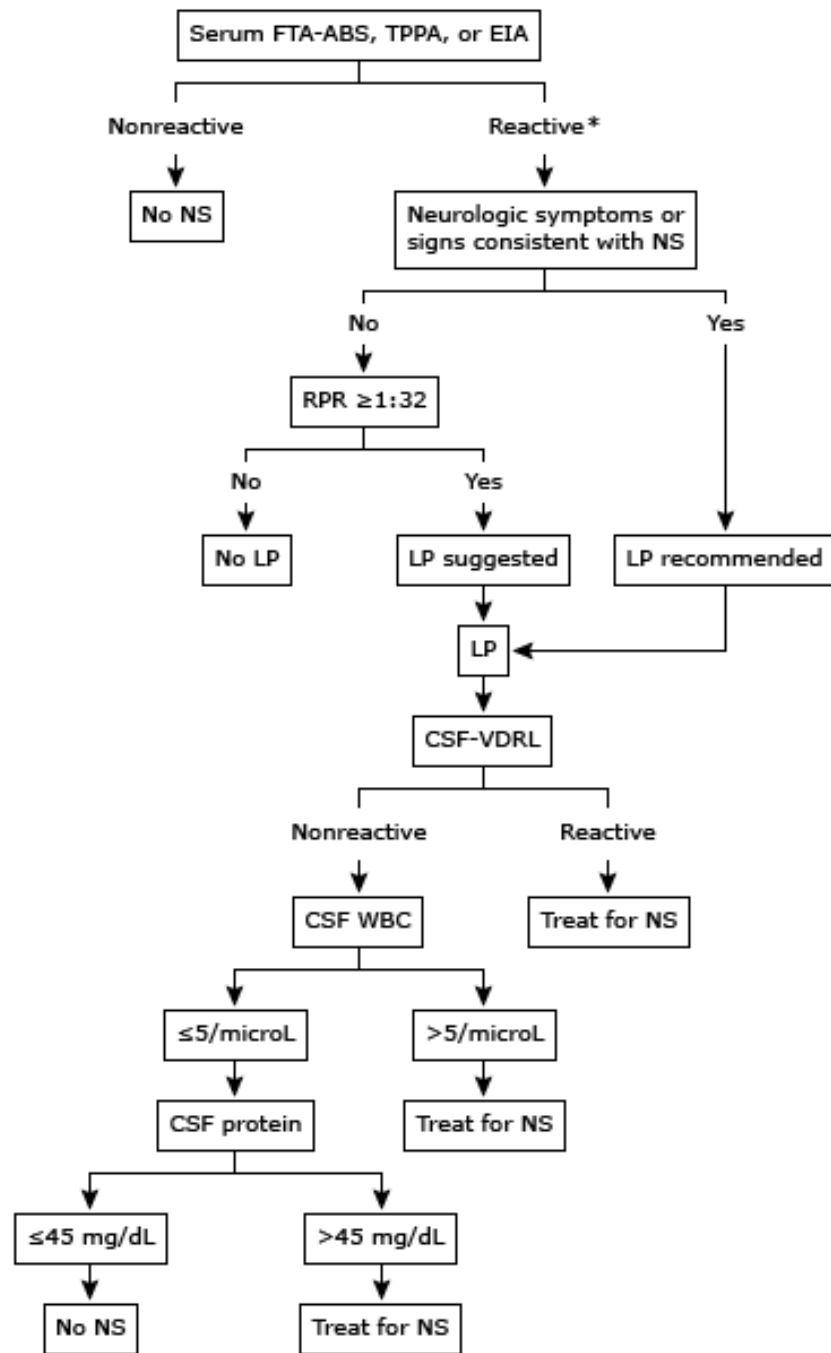
- Nörolojik ya da oküler semptom veya bulguları olanlar
- SSS dışında başka vücut bölgelerini tutmuş olan tersiyer sifilisi olanlar
- Tedavi başarısızlığı gelişenler
- Nörolojik olarak asemptomatik olup, serum RPR titresi $\geq 1:32$ olan hastalar
- ART almayan HIV hastaları
- CD4 sayısı ≤ 350 hücre/mikroL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

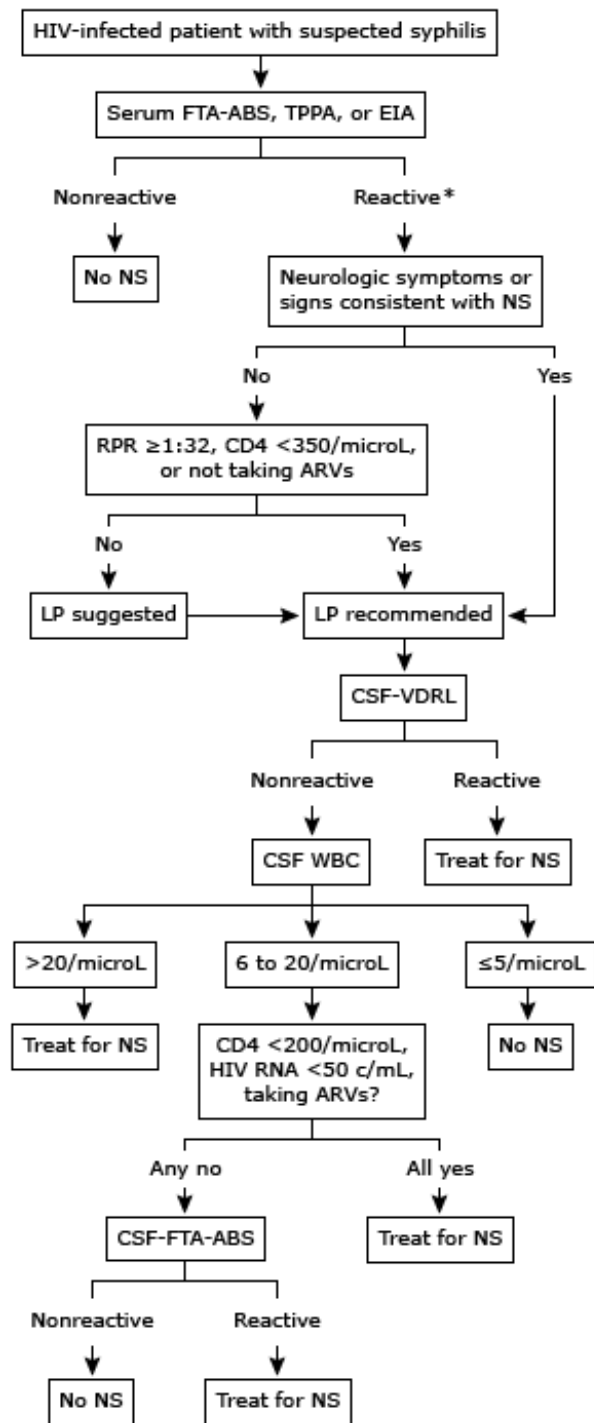
- HIV enfeksiyonu olan hastada BOS-VDRL negatif gelirse nörosifilis teşhisi koymak çok zor
 - HIV'in kendisi de BOS'da hafif bir pleositoz ve BOS proteininde artışa yol açar.

Nörosifiliz - Teşhis

- Asemptomatik nörosifiliz teşhisinin tek yolu BOS incelenmesi
- **BOS-VDRL** pozitifliği spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşük; nörosifilis vakalarının sadece yarısında pozitif
- Nörosifiliz teşhisinde: serum reaktif serolojik testler, BOS hücre ve proteini, reaktif BOS-VDRL ve/veya klinik bulgular beraber değerlendirilir.
- Nörosifiliz şüphesi var ama BOS-VDRL negatifse, **BOS'ta FTA-ABS** bakılabilir: VDRL'den daha az spesifik, ama sensitivitesi yüksek:
Sonuç negatif gelirse büyük ihtimalle nörosifiliz değildir.

HIV-pozitif hastalar: Serum RPR \geq 1:32 veya CD4 sayısı<350 hücre/mm³ ise nörosifiliz riski artar.





Reinfeksiyon Teşhisi

- Tedavi sonrası non-treponemal test titresi yükselen hasta
- Reinfeksiyon mu, tedavi başarısızlığı mı...

Reinfeksiyonu düşündüren bulgular

- Önceki infeksiyonunun düzgün bir şekilde tedavi edilmiş olması
- Primer veya sekonder sifilize dair klinik veriler
- Yeni risk faktörleri saptanması
- Tedaviyi takiben yeterli yanıt gelişmiş olması (RPR titrelerinde 4 katlık düşüş gibi)

Tedavi

Primer ve Sekonder Sifiliz

Erişkinde:

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite, im, tek doz (gebelerde 1 hafta sonra 1 doz daha eklenebilir)

İnfant ve çocuklarda:

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg, im, tek doz

- Primer ve sekonder sifilizli tüm olgularda mutlaka HIV taramalı
- HIV prevalansı yüksek olan yerlerde, test negatif gelirse 3 ay içinde tekrarlanmalı
- Nörolojik ya da göz bulguları olan semptomatik sifilizlilerde mutlaka BOS incelenmeli

Penisiline Alerjisi Varsa

- Doksisiklin 2x100 mg, oral, 14 gün
- Tetrasiklin 4x500 mg, oral, 14 gün
- Seftriakson, 1 veya 2 gr /gün, im veya iv, 10-14 gün
- Azitromisin tek doz 2g, oral (MSM, HIV+, gebelerde kullanılmamalı)

Primer ve Sekonder Sifiliz Tedavisinde Takip

- Tedaviden 6 ve 12 ay sonra klinik ve serolojik olarak değerlendirilir
- Titre en az 4 kat azalmalı
- Önceden tedavi almış olanlarda titreler daha yavaş düşebilir,

➤ Bulgu ve semptomları devam eden ya da yeniden oluşanlar **VE**
➤ Nontreponemal test titresi 4 kattan fazla artıp 2 haftadan uzun süre devam edenler

➤ Tedavi başarısızlığı veya
➤ Reinfeksiyon

BOS analizi yap!

Yeniden Tedavi Et:
Benzatin Penisilin G , haftada 2.4 milyon ünite, im, 3 hafta

HIV + Hastada Takip

- ❖ HIV + hastada CD4 hücre sayısı ≤ 350 hücre ve/veya RPR titresi $\geq 1:32$ olması, anormal BOS bulguları gelişmesi riskini arttırır.
- ❖ Tedavi başarısızlığı açısından 3,6,9,12,24. aylarda test tekrarı yap

- ✓ Gebeler sadece penisilinle tedavi edilmeli
- ✓ Erken evrede olan hastanın bu süre içindeki tüm cinsel partnerleri tedavi edilmeli

Jarisch-Herxheimer Reaksiyonu

- Genellikle tedavinin ilk 24 saati içinde gerçekleşir
- Akut febril reaksiyon
- Ateş, baş ağrısı, miyalji
- Tedavi: Antipiretikler
- Gebelerde erken doğum ve fetal distres riski

Latent Sifilizde Tedavi

- Bulaştırıcılık çok az
- Tedavi amacı anneden bebeğe geçişi ve komplikasyonları önlemek

Erişkinde Tedavi

•Erken Latent Sifilizde:

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite, im, tek doz

•Geç Latent Sifilizde:

Benzatin Penisilin G haftada 2.4 milyon ünite, im, 3 hafta

Çocuklarda Tedavi

•Erken latent sifilizde:

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg, im, tek doz

•Geç Latent Sifilizde:

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg, im, 1 hafta arayla toplam 3 hafta

- Tüm hastaları HIV açısından tara
- Nörolojik ya da göz bulguları olan semptomatik sifilizlilerde mutlaka BOS incelemesi yap
- Dozu gününde yapmayan olursa, ilk dozdan sonraki 10-14 gün içinde ikinciği yap.

Penisiline Alerji Varsa:

- Doksisiklin 2x100 mg, oral, 28 gün
- Tetrasiklin 4x500 mg, oral, 28 gün

Latent Sifilizde Takip

- 6,12,24 ay sonra kantitatif nontreponemal serolojik test yap
- BOS incelenmesi gereken durumlar;
 - Titrede en az 4 kat artış olup, 2 haftadan uzun sürmesi
 - 1:32 gibi yüksek bir titreye başlayıp, 12-24 ay sonra titrede en az 4 kat azalma olmaması
 - Sifilis semptom ve bulgularının başlaması
- BOS anomalisi olanları nörosifiliz gibi tedavi et
- BOS bulguları normal olanlara tekrar latent tedavisi ver

HIV + hastada; 6,12,24. aylarda kantitatif non-treponemal serolojik testi tekrarla

Tersiyer Sifilizde Tedavi

- Gom ve kardiyovasküler sifilis için öneriler mevcut

Normal BOS bulguları olan Tersiyer Sifiliz Vakasında Tedavi:

Benzatin Penisilin G , haftada 2.4 milyon ünite, İm, 3 hafta

- Tüm vakalar HIV açısından taranmalı
- Tedavi başlanmadan önce BOS incelemesi yapılmalı
- BOS bulguları olanlar nörosifiliz tedavisi almalı
- Klinik yanıt ve takiple ilgili bilgiler sınırlı

Nörosifiliz Tedavisi

- Oküler bulguları olan tüm vakalar nörosifiliz açısından değerlendirilmeli
- BOS bulguları normal olsa dahi nörosifiliz gibi tedavi edilebilir

•Nörosifiliz ve Oküler Sifiliz Tedavisi

Kristalize Penisilin G, 18-24 milyon ünite/gün, 4 saat arayla 3-4 milyon ünite ya da devamlı infüzyon, iv, 10-14 gün

•Alternatif Tedavi:

Prokain Penisilin G 2.4 milyon ünite , im, günde 1 kez +
probenesid 4x500 mg,oral, 10-14 gün

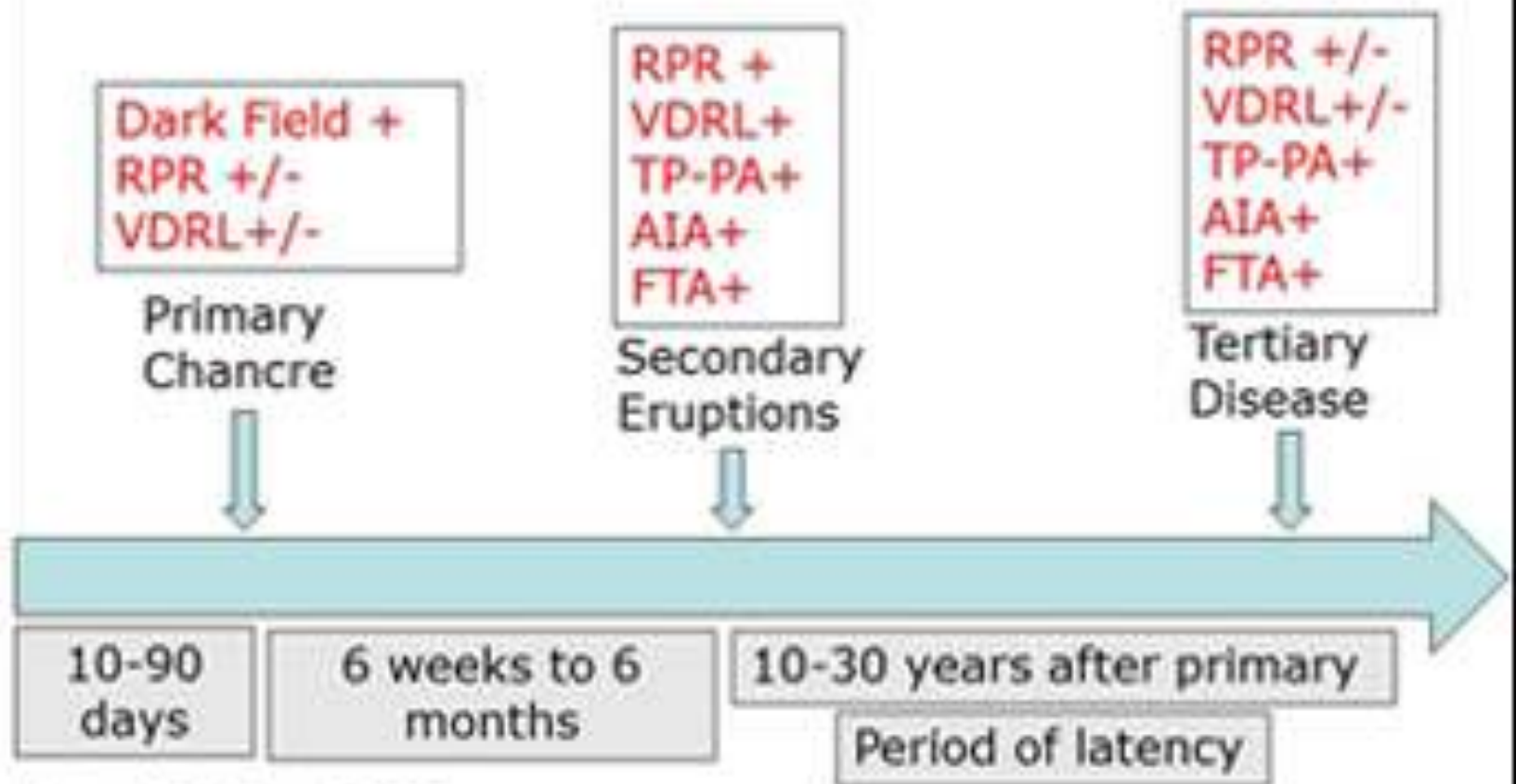
- Tüm hastaları HIV açısından tara
- Sistemik steroidler otolojik sifiliste yararlı, ancak nörosifilizde gösterilememiş

Penisilin alerjisi varsa:
Seftriakson 2 gr/gün, im veya iv, 10-14 gün

Nörosifiliz Tedavisi Takibi

- Başlangıçta BOS' ta pleositoz varsa, hücre sayısı normale dönene kadar 6 ayda 1 BOS incelemesine devam et
- Tekrar tedavi edilmesi gereken durumlar;
6 ay sonunda BOS' ta hücre sayısı azalmaması **VEYA**
2 yıl sonunda BOS proteini normale inmemiş

Syphilis stages & possible test results*



*excludes CSF

Courtesy: Michael Pentella, PhD

Gebelikte Sifiliz

- Tüm gebeler erken dönemde sifiliz açısından tarammalı
- Risk grubundakiler 3. trimesterde 2 kez tarammalı; 28-32 haftalık iken ve doğum eylemi sırasında.
- Gebeliğin 20. haftasından sonra fetus ölümü olan gebeler mutlaka tarammalı
- Bebeğe vertikal bulaş sifilizin ya da gebeliğin herhangi bir döneminde olabilir

Konjenital infeksiyon riskini azaltan en önemli yaklaşım; doğumdan en az 30 gün önce annenin tedavi edilmesidir.

- Gebede 2. trimesterde teşhis konduysa ultrasonografi ile takip et
 - Hepatomegali, asit, hidrops, fetal anemi, plazentada kalınlaşma
- Latent sifiliz tedavisinde doz atlanırsa tedaviye yeniden başlanır, kaldığı yerden devam edilmez

Annenin Yetersiz Tedavi Edildiği Durumlar

- Tedavinin 30 günü dolmadan doğumun gerçekleşmesi
- Doğum sırasında annede sifilizin klinik bulgularının olması
- Doğum sırasında annede bakılan serum titresinin, tedavi öncesine göre 4 kat artmış olması

- Konjenital sifiliz teşhisi için klinik olarak şüphelenilmeli, ve doğrulamak için mikroskopik ve serolojik testler yapılmalı
- Sadece kord kanı taranması tek başına güvenilir değil (yalancı negatiflik)
 - Annenin serum titresini çok düşükse
 - Gebeliğin geç döneminde anne enfekte olduysa



'Great news Mr Faversham. It isn't AIDS, it's syphilis'