

Genital Sistem Enfeksiyonlarının Olgularla Tartışılması (KİDOK Projesi-KUTEP 2018)

Prof.Dr.Filiz AKATA

Trakya Ü. Tıp Fak. Edirne

Genital Sistem Enfeksiyonları (GSE)

- Endojen (maya enfeksiyonu-*C.albicans*, bakteriyel vajinoz)
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE)
- İyatrojenik
 - Tıbbi işlemler (transservikal)
 - Doğum
 - Düşük

Erkek ve Kadın GSE sonuçları

- Maternal ve perinatal :
 - morbidite ↑, mortalite ↑
 - Ektopik gebelik
 - Pelvik enflamatuvar hastalık (PEH)
 - Preterm doğum
 - Düşük
 - Ölü doğum
 - Konjenital enfeksiyon
 - İnfertilite
 - Genital kanser
 - HIV/AIDS riskinin artması

CYBE-Epidemiyoloji

- Büyük bir halk sağlığı problemi (gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde)
- Gelişmekte olan ülkelerde sıklığı > gelişmiş ülkeler
 - Gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda;
 - Sifiliz sıklığı 10-100 kat,
 - Gonore 10-15 kat,
 - Klamidya 2-3 kat
- Sıklıkla asemptomatik seyirli
- Çeşitli komplikasyonlara yol açmaktalar



daha
fazla

CYBE-Epidemiyoloji

- CYBE'ye neden olan >30 mikroorganizma bildirilmiştir
- Ülkemizde sifiliz, gonore, klamidya, HIV ve HBV bildirimi zorunlu
- CYBE vaka tanımı ve bildirimi yetersiz
- Türkiye'de 2003 yılında 3774 sifiliz, 5234 hepatit B ve genelevde çalışanlarda 412 gonore olgusu bildirilmiştir
- Gonore ve klamidya ile ilgili tüm nüfusa yönelik resmi kayıtlar yok

CYBE-Epidemiyoloji

- Dünyada her gün 1 milyondan fazla CYBE oluşmakta
- Tüm dünyada 2012'de 15-49 yaş grubunda tahminen 357 milyon yeni tedavi edilebilir CYBE olgusu meydana gelmiştir. Bu olguların;
 - 131 milyonu klamidya
 - 78 milyonu gonore
 - 6 milyonu sifiliz
 - 142 milyonu trikomoniyaz

CYBE'ler için Davranışsal Risk Faktörleri

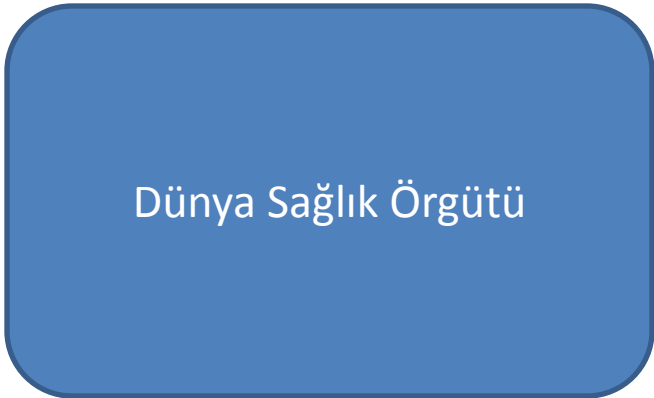
- Son 60 gün içinde yeni cinsel eş
- Çok eşlilik veya cinsel eşin çok eşli olması
- Kondom kullanmamak
- Para veya uyuşturucu karşılığı cinsel temas
- Seks çalışanları ile ilişkide (oral, anal, penil veya vajinal) bulunmak
- İnternet üzerinden anonim bir kişi ile ilişkide bulunmak

Risk Grupları

- Genç yaş (15-24 yaş)
- Homoseksüellik
- Geçirilmiş CYBE hikayesinin varlığı
- Bekar olmak
- Düşük sosyoekonomik durum
- Uyuşturucu bağımlılığı

CYBE/GSE Sendromları

- 1- Genital ülser
 - Sifiliz
 - Şankroid
 - Herpes genitalis
 - Granüloma inguinale (donovanyoz)
 - Lenfogranüloma venereum
- 2- Genital akıntı
 - Bakteriyel vajinoz
 - Maya enfeksiyonu
 - Gonore
 - Klamidya üretriti, servisiti
 - Trikomoniyaz
- 3- Genital siğil
 - HPV

A blue rounded rectangle with a thin dark blue border, containing the text 'Dünya Sağlık Örgütü' in white.

Dünya Sağlık Örgütü

CYBE/GSE Semptomları

- Kadınlarda:
 - Vajinal akıntı,
 - Alt abdominal ağrı
- Erkeklerde:
 - Üretral akıntı
- Her iki cinsten:
 - Genital ülser,
 - İnguinal bölgede lenfadenopati,
 - Dizüri,
 - Anüste veya çevresinde akıntı, yara veya sigiller,
 - Ağız çevresinde ya da içinde ülser veya diğer lezyonlar

Genital Ülserler

- En sık görülenler:

- Genital herpes,
- Şankroid
- Sifiliz

Tanı ve ayırıcı tanının sadece hastanın hikayesi ve fizik muayeneye dayandırılması doğru değildir.

- Yapılması gerekenler:

- Sifiliz serolojisi, karanlık alan mikroskopisi, mümkünse PCR testi
- Genital herpes için kültür veya PCR
- Tipe-özel HSV antikorları için serolojik testler

- Genital ülseri olan herkese HIV testi yapılmalıdır

Olgu 1

- Kadın, 56 yaşında
- Genelevde çalışmakta
- VDRL (-), TPHA 1/320 pozitif (08/2017)
- Zührevi Hastalıklar ve Fuhuşla Mücadele Komisyon Başkanlığı Muayene Tabipliği tarafından hastanın çalışıp, çalışmayacağını belirlenmesi amacıyla Enfeksiyon Hast. AD'na sevk edilmiş

Olgu 1

- Fizik muayenede bir özellik saptanmadı
- VDRL ve TPHA kurumumuzda tekrarlandı.
 - VDRL (-)
 - TPHA: 1/160 pozitif olarak tespit edildi.

Olgu 1

- Hastanın daha önceki yıllarda yapılan tetkiklerinde daima VDRL testi istenmiş ve negatif olarak tespit edilmiş.
- Geçmiş yıllarda Sifiliz tanısında Treponemal test hiç istenmemiş !

Sifilizde Serolojik Testlerin Algoritması

- Nontreponemal bir testle (VDRL veya RPR) tarama ile başlamakta
- Pozitif sonuç çıktığında treponemal bir test (FTA-ABS gibi) ile doğrulama
- Nontreponemal test negatif ise
 - başka teste gerek yok
 - Sifiliz için kuvvetli şüphe varsa, 2-4 hafta sonra tekrar et
- Nontreponemal test negatif, treponemal test pozitif ise;
 - Daha önce sifiliz tedavisi görmüş, yeni bir bulaşma olasılığı yoksa→geçirilmiş, tedaviye gerek yok
 - Erken enfeksiyonu değerlendirmek için 2-4 hafta içinde tekrar nontreponemal test yapılmalı
 - Daha önce tedavi görmemiş ise→tedavi edilmeli (semp. ve bulgu yoksa, geç latent sifiliz kabul edilir)

SİFİLİZ-Tanı: Serolojik Testler

- Treponemal Testler: Doğrulama testleri, özgül
 - FTA-ABS
 - MHA-TP
 - TPPA
 - TP-EIA
 - Kemilüminesens immunoassay
- Hayat boyu pozitif kalırlar.
- Treponemal antikor titreleri tedaviye yanıtı göstermez

Olgu 1

- Hastanın hikayesinden primer sifiliz dönemine ait semptom ve bulgulara ait bilgi alınamadı (hatırlamıyor).
- Sifilizin başlangıç zamanı bilinemediğinden ve semptom ve bulgusu olmadığından hasta **geç latent sifiliz** olarak tanımlandı.
- Daha önce hiç tedavi görmediği için tedavi önerildi: Benzatin penisilin G 7.2 milyon ünite (toplam), 1 haftalık aralarla 2.4 milyon ünite 3 doz olarak, IM
- Çalışmasında bir sakınca olmadığı bildirildi.

Sifiliz

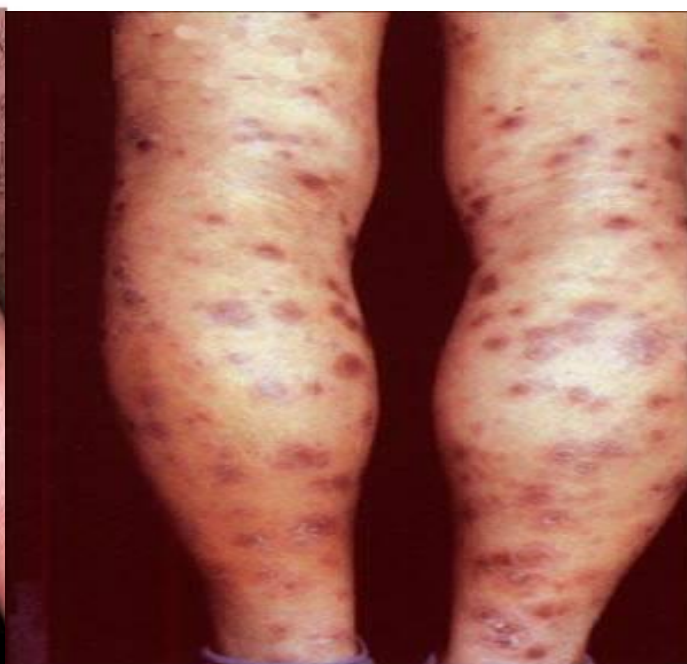
- Hastalığın Dönemleri:
- Erken Sifiliz:
 - Primer sifiliz
 - Sekonder sifiliz
 - Erken latent sifiliz
- Geç sifiliz
 - Geç latent sifiliz
 - Tersiyer sifiliz
- Nörosifiliz: MSS tutulumunun belirtileri enfeksiyonun seyrinin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir

Primer sifiliz

- Kuluçka süresi: 21 gün
- Şankr: ağrısız papül→ülserleşir, 1-2cm yükseklikte ,endürasyon gösteren ağrısız lezyon (genellikle tek)
- Sıklıkla bilateral hafif orta büyüklükte lastik kıvamında bölgesel lenfadenopati
- HIV pozitiflerde birden fazla şankr görülebilir
- Şankr tedavi edilmesede 3-6 hafta içinde iyileşir

Sekonder sifiliz

- Tedavi edilmeyen hastaların ~%25'inde sistemik bir hastalık olarak başlar
- Yapısal semptomlar: Ateş, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve yaygın LAP (epitrokleer LAP tanı için düşündürücü)
- Dermatolojik bulgular: döküntü (veziküler döküntü hariç her tip döküntü) ve alopesi
 - Döküntüler: diffüz, simetrik maküler veya papüler şekilde tüm vücutta el ve ayak tabanları dahil
 - Condyloma lata
 - Mukozoda enanem
- GİS bulguları: hepatit
- Kas-iskelet sistemi bozuklukları: sinovit, osteit, perostit gibi
- Göz tutulumu: üveit (nörosifilizin bir görünümü olarak düşünülmeli)



Latent Sifiliz (Asemptomatik)

- Serolojik testler pozitif
- Enf. son 12 ay içinde oluşmuşsa → erken latent sifiliz
- Enf. dan beri zaman bilinemiyorsa → geç latent sifiliz
- Geç latent sifilizli hastalar enfeksiyöz değil, cinsel temasla bulaştırmazlar
- Erken latent sifilizli hastalar yakın zamanda aktif, fakat artık mevcut olmayan lezyonları vasıtasıyla cinsel eşlerine *T.pallidum*'u bulaştırabilirler

Geç Sifiliz

- Tedavi edilmeyen sifiliz hastalarının ~%25-40'ında geç sifiliz gelişmekte
- Klinik bulgular, primer sifilizden 1-30 yıl sonra ortaya çıkabilir
- Klinik tablolar:
 - Kardiyovasküler sifiliz (özellikle aortit)
 - Gommatöz sifiliz (gomlar genellikle cilt, kemik ve çeşitli organlarda)
 - MSS tutulumu (yaygın parezi ve tabes dorsalis)
- Tersiyer sifiliz: kardiyovasküler sistem veya gommatöz sifilizi kapsayan klinik görünümü olan semptomatik geç sifiliz hastalarını tanımlamakta

Latent Sifiliz Tedavisi

Workowski KA,Bolan GA,CDC.Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR

- Erken latent sifiliz
 - Benzatin penisilin G 2.4 milyon ünite IM tek doz
- Geç latent sifiliz veya süresi bilinmeyen latent sifiliz
- Benzatin penisilin G 7.2 milyon ünite (toplam), 1 haftalık aralarla 2.4 milyon ünite 3 doz olarak, IM
- Klinik ve serolojik değerlendirme 6,12 ve 24.aylarda yapılmalı→4 katlık titre azalması yoksa veya klinik bulgular varsa→BOS incelemesi → tekrar tedavi

Olgu 2

- Erkek, 57 yaşında
- Evlilik öncesi yapılan testlerde VDRL pozitif çıktığı için Aile Hekimliği tarafından Enfeksiyon Hast. Polikliniğine sevk edilmiş.
- Özgeçmiş: Yaklaşık 1.5-2 yıl önce genital bölgesinde bir yara geliştiğini, ağrısı olmadığını ve bu yaranın kendi kendine geçtiğini, herhangi bir tetkik ve tedavi yaptırmadığını ifade etmiştir.

Primer sifiliz

- Kuluçka süresi: 21 gün
- Şankr: ağrısız papül→ülserleşir, 1-2cm yükseklikte ,endürasyon gösteren ağrısız lezyon (genellikle tek)
- Sıklıkla bilateral hafif orta büyüklükte lastik kıvamında bölgesel lenfadenopati
- HIV pozitiflerde birden fazla şankr görülebilir
- Şankr tedavi edilmesede 3-6 hafta içinde iyileşir

Olgu 2

- Fizik muayenede bir özellik saptanmadı.
- Yapılan testlerde:
- VDRL (-)
- TPHA: 1/80 pozitif olarak saptandı.
- Hasta geç latent sifiliz olarak kabul edildi.
- Daha önce sifiliz tedavisi görmediği için bir hafta ara ile toplam 3 doz (3x2.4 milyon ünite) Benzatin penisilin IM tedavisi önerildi.

Olgu 3

- Erkek, 57 yaşında, bekar
- Şüpheli cinsel ilişkisi mevcut
- Daha önce 25.11.2016 tarihinde geç latent sifiliz tanısı ile (kantitatif VDRL: $\frac{1}{2}$ pozitif, TPHA: 1/160) Benzatin penisilin 2.4 milyon ünite haftada bir kez olmak üzere toplam 3 doz (7.2 milyon ünite) IM tedavi önerdiğimiz ve bildirimini yaptığımız hasta
- Periyodik muayene takiplerine uymadığından, Aile Hekimliği tarafından hastanın tarafımızdan değerlendirilmesi istendi (Kasım 2017)

Olgu 3

- Kasım-2017
- Klinik bulgusu yok.
- Yapılan tetkiklerinde:
 - VDRL (-)
 - TPHA: 1/80 pozitif
- Daha önce tedavi gören hastada aktif ve yeni sifiliz enfeksiyonu tespit edilmemiş olduğundan tedavisinin gerekmediği bildirilmiştir.

Primer ve Sekonder Sifilizde Tedavinin Takibi

- Primer ve sekonder sifilizli tüm kişilerde HIV testi yapılmalı
- Primer ve sekonder sifilizde nörolojik veya oftalmolojik tutulumun semptom ve bulguları olmadıkça, rutin BOS analizi önerilmemekte
- Klinik ve serolojik değerlendirme tedaviden 6 ve 12 ay sonra yapılmalı
- Semptom ve bulguları devam eden ve tekrarlayan hastalar ve nontreponemal test titresinde dört katlık bir artış iki haftadan fazla süre devam eden kişiler→ tedavi başarısızlığı veya tekrar enfekte olmuşlardır.

Latent Sifiliz Tedavisinin Takibi

Workowski KA,Bolan GA,CDC.Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR

- Klinik ve serolojik değerlendirme 6,12 ve 24.aylarda yapılmalı→ 4 katlık titre azalması yoksa veya klinik bulgular varsa→ BOS incelemesi → tekrar tedavi

Olgu 4

- 37 yaşında erkek hasta
- Son bir aydır idrar yaparken penis ucunda yanma, akıntı şikayetleri ile Üroloji polikliniğine başvuruyor.
- Daha önce taş düşürme hikayesi yok
- Şüpheli cinsel temas öyküsü var ve bu öykü sonrası şikayetleri başlıyor.
 - Eşinin de akıntısı mevcutmuş.
- Fizik muayene: doğal, peniste sigil yok, mea doğal.

Olgu 4

- Labr:
 - tam idrar tahlili normal
 - Rutin kan tetkiklerinde özellik yok
 - PSA normal
 - İdrar kültüründe üreme yok
- Meadan gelen akıntıdan alınan sürüntü örneğinde:
 - Gram boyamada: seyrek epitel hücresi, her immersiyon alanında 3-4 PNL ve seyrek gram pozitif kok görüldü.
 - Kültür: Mikrobiyotaya ait mikroorganizmalar üredi.

Olgu 4

- Hastaya **nongonokoksik üretrit** tanısı konularak kendisine ve eşine 7 gün süreyle doksisisiklin 100 mg 2x1 oral tedavi başlanmıştır.

ÜRETRİTLER

- Semptomları eğer mevcutsa dizüri, üretral kaşıntı ve mükoid, müköpürülan veya pürülan akıntı
- Etiyoloji:
 - Gonokoklar (sıklıkla klamidya enf.nu ile birlikte)
 - *C. trachomatis* (NGÜ'lerin %15-40'ında etken)
 - *M.genitalium* (NGÜ'lerin %15-25'inden sorumlu)
 - *T.vaginalis*
 - HSV
 - Epstein-Barr virüsü
 - Adenovirüsler
 - *Mycoplasma* türleri?
 - *Ureaplasma* ?

ÜRETRİTLER-Tanı

- Üretral akıntıdan Gram boyama, MM ve JM boyama
- Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT)
- Semptomların varlığında üretrit tanısını belgelendiren bulgu ve labr. testleri:
 - Muayenede mükoid, müköpürülan veya pürülan üretral akıntının varlığı
 - Üretral akıntının Gram boyamasında her immersiyon alanında ≥ 2 lökosit varlığının gösterilmesi
 - İlk akım idrarda pozitif lökosit esteraz (LE) testi veya ilk akım idrarın sedimentinin mikroskopik muayenesinde her büyük büyütme alanında ≥ 10 lökositin varlığı.

Üretral akıntının Gram boyaması

- Gram boyama üretritini değerlendirilmesi için çok önemli bir tanısal test.
- Hem üretritini, hem de gonokok enfeksiyonunun varlığını belgelemede son derece yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.
 - Olası gonokok enfeksiyonu tanısı üretral akıntıda Gram boyama ile GNİD içeren lökositlerin varlığının gösterilmesi veya MM/JM boyama ile hücre içi pembe diplokokların gösterilmesi ile konulur. Bu sonuca göre erkekler olası gonore için tedavi edilir.
 - NGÜ üretral akıntısının mikroskopisinde lökosit mevcutken, GNİD olmaması ile tanımlanmakta

Nongonokoksik Üretrit

- Üretral akıntıdan Gram boyama
- NAATs, klamidya ve gonore için önerilmekte
- *T.vaginalis* için test yapılması prevalansının yüksek olduğu popülasyonlar ve yerlerde düşünülmeli
- NGÜ'lü erkeklerin tanıdan önceki 60 gün içindeki tüm cinsel eşleri klamidyaya karşı tedavi edilmeli.

Nongonokoksik Üretrit (Komplike Olmayan Genital Klamidya) Tedavisi*

- Önerilen Rejimler:
 - Azitromisin 1g oral tek doz veya
 - Doksisisiklin 100mg oral günde iki kez, 7 gün süreyle
- Alternatif Rejimler:
 - Tetrasiklin 500mg oral günde 4 kez, 7 gün süreyle
 - Eritromisin 500mg oral günde iki kez, 7 gün süreyle veya
 - Ofloksasin 300mg oral günde iki kez, 7 gün süreyle

— *WHO Guidelines for the Treatment *Chlamydia trachomatis*. July 2016

Persistan veya Tekrarlayan NGÜ

- Objektif tanı konmalı
- Şikayet var, üretral enflamasyon bulguları ϕ : tedavi süresini uzatmanın bir değeri yok
- Tedavi rejimine uyum yok, tedavi olmamış cinsel eş varlığı $\rightarrow$ tedavi tekrarı
- En sık sebep özellikle doksisisiklin tedavisini takiben *M.genitalium* $\rightarrow$ azitromisin 1g oral, tek doz
 - Azitromisin tedavisi başarısız olanlarda moksifloksasin 400mg oral günde tek doz, 7 gün süreyle
- *T.vaginalis*'in yaygın olduğu yerlerde metronidazol 2g oral, tek doz

GONORE

- *N.gonorrhoeae*'nin neden olduğu, en sık görülen ikinci bakteriyel CYBE
- Gonoreli kişilerin %40'ında *C.trachomatis* ile koinfeksiyon saptanmıştır
- Komplike olmayan gonokok enf.nu erkeklerde üretral akıntı ve dizüri semptomlarıyla → üretrit tablosu
- Gonore kadınlarda sıklıkla asemptomatik, enfekte kadınların yarısından azında anormal vajinal akıntı, dizüri, alt abdominal rahatsızlık ve disparoni şikayeti var → servisit
- Rektal enf.lar her iki cinstе genellikle asemptomatik

GONORE-Tanı

- Üretral akıntının Gram boyaması: semptomatik enf.nu olan erkeklerde duyarlılık %50-70
- Kültür: üretral ve endoservikal enf.larda duyarlılığı %85-95
- NAATs: duyarlılık >%90, özgüllüğü de yüksek
 - İdrar, vulvovajinal, servikal ve üretral sürüntü örneklerinde yapılabilmekte
 - Sıklıkla rektal ve faringeal örneklerde duyarlılık daha düşük
- Duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için NAATs'a paralel kültür yapılması gerekmekte

Gonore-Tedavi

WHO-Guidelines for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*.

June 2016

- Genital ve anorektal gonokoksik enfeksiyonlar
 - Lokal direnç verileri yoksa, ikili tedavi tekli tedaviden daha fazla önerilmekte
- İkili tedavi (aşağıdakilerden birisi)
 - Seftriakson 250mg IM, tek doz + azitromisin 1g oral, tek doz
 - Sefiksim 400mg oral, tek doz + azitromisin 1g oral, tek doz

Gonore-Tedavi

WHO-Guidelines for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*.

June 2016

- Tekli tedavi (antimikrobiyale duyarlılığı kanıtlayan, yakın zamandaki lokal direnç verilerine dayanarak, aşağıdakilerde birisi)
 - Seftriakson 250mg IM, tek doz
 - Sefiksim 400mg oral, tek doz
 - Spektinomisin 2g IM, tek doz

Gonore-Ülkemizde direnç ne durumda?

Zarakolu P ve ark, Mikrobiyoloji Bülteni, 2006;40:69-73

- Ankara'da kayıtlı seks çalışanlarının servikal örneklerinden izole edilen 30 *N.gonorrhoeae* izolatının antibiyotiklere duyarlılık durumu:
 - Penisilin %30
 - Beta-laktamaz üretimi: %48
 - Seftriakson, sefiksim : %100
 - Siprofloksasin: %97
 - Tetrasiklin: %40

Gonore-Tedavi

WHO-Guidelines for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*.

June 2016

- Orofaringeal gonokok enfeksiyonları: WHO CYBE kılavuzu gonokoksik orofaringeal enfeksiyonu olan erişkinler ve adolesanlarda tekli tedaviden ziyade ikili tedaviyi önermektedir.
- İkili tedavi: (aşağıdakilerden birisi)
 - Seftriakson 250mg IM, tek doz + azitromisin 1g oral, tek doz
 - Sefiksim 400mg oral, tek doz + azitromisin 1g oral, tek doz
- Tekli tedavi: (antimikrobiyale duyarlılığı kanıtlayan, yakın zamandaki lokal direnç verilerine dayanarak)
 - Seftriakson 250mg IM, tek doz

Gonore-Tedavi

WHO-Guidelines for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*.

June 2016

- WHO CYBE kılavuzu tüm yeni doğanlar için, gonokoksik ve klamidyal oftalmia neonatorumun önlenmesi için topikal oküler profilaksiyi önermektedir.
- Oküler profilaksi için doğumdan sonra derhal her iki göze aşağıdaki topikal uygulamalardan birisi önerilmektedir:
 - Tetrasiklin hidroklorid %1 göz merhemi
 - Eritromisin %0.5 göz merhemi
 - Povidon iyot %2.5 solüsyonu (su-bazlı)
 - Gümüş nitrat %1'lik solüsyonu
 - Kloramfenikol %1 göz merhemi

CYBE'lerin Kontrolü ve Önlenmesi

- Beş esas stratejiye dayanmaktadır:
 - CYBE'lerden sakınmak için riskli kişilerde doğru risk değerlendirmesinin ve eğitim ile birlikte danışmanlık yapılması;
 - Aşı ile önlenabilir CYBE'ler için riskli kişilere temas öncesi aşılama yapılması;
 - Enfekte fakat asemptomatik olan kişilerle, CYBE'li semptomatik kişilerin tanımlanması;
 - Enfekte kişilerde doğru tanı, tedavi ve danışmanlıkla birlikte bu kişilerin takibi ve
 - CYBE'si olan kişilerin cinsel eşlerinin değerlendirilmesi, tedavisi ve eğitilmesi.