



**XX. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**

Şaşırtan Klasikler Olgu sunumu

**DR. ESRA TANYEL
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

14 Mart 2019, Antalya

Öğrenim Hedefleri

- Klasik infeksiyon hastalıklarının farklı klinik seyirlerini
- Klasik infeksiyon hastalıklarıyla karışabilecek diğer hastalıkları
- Klasik infeksiyon hastalıklarının tanısında, hastalığın seyrini değiştirebilecek faktörleri, hastalığın semptomları irdelenirken etiyolojiye ulaşmak için neler yapılması gerektiğini öğrenmek

Olgu

- Y.K.
- 39 yaş erkek hasta
- Eylül 2017 poliklinik başvuru yakınma: vücutta 15 gündür döküntü, ateş, halsizlik
- Bilinen bir hastalığı yok
- Dolmuş şoförü
- Uyuşturucu, alkol kullanımı yok
- Sigara: 2 paket/gün, 17 yıl
- Korunmasız bisüksüel ilişki: +

Olgu-Fizik bakı

- Genel durumu iyi, bilinci açık, koopere ve oryante.
- Ateş: 37.2°C, N: 96/dk, TA: 120/60 mmHg
- Ekstremitelerde, gövdede, avuç içi ve ayak tabanında basmakla solan, makülopapüler döküntüler mevcut



Olgu-Laboratuvar

- **Hemogram**

- BK: 7660/mm³
 - Nötrofil:%48
 - Lenfosit:%41
- Hb: 11.8 g/dL
- Htc: % 36.9
- Plt: 304.000/mm³

- **Biyokimya**

- Glukoz: 100 mg/dL
- BUN: 9.7 mg/dL
- Kreatinin: 0.8 mg/dL
- AST: 14 U/L
- ALT: 17 U/L
- GGT: 24 U/L
- Total protein: 7.2 g/dL
- Albumin: 3.7 g/dL

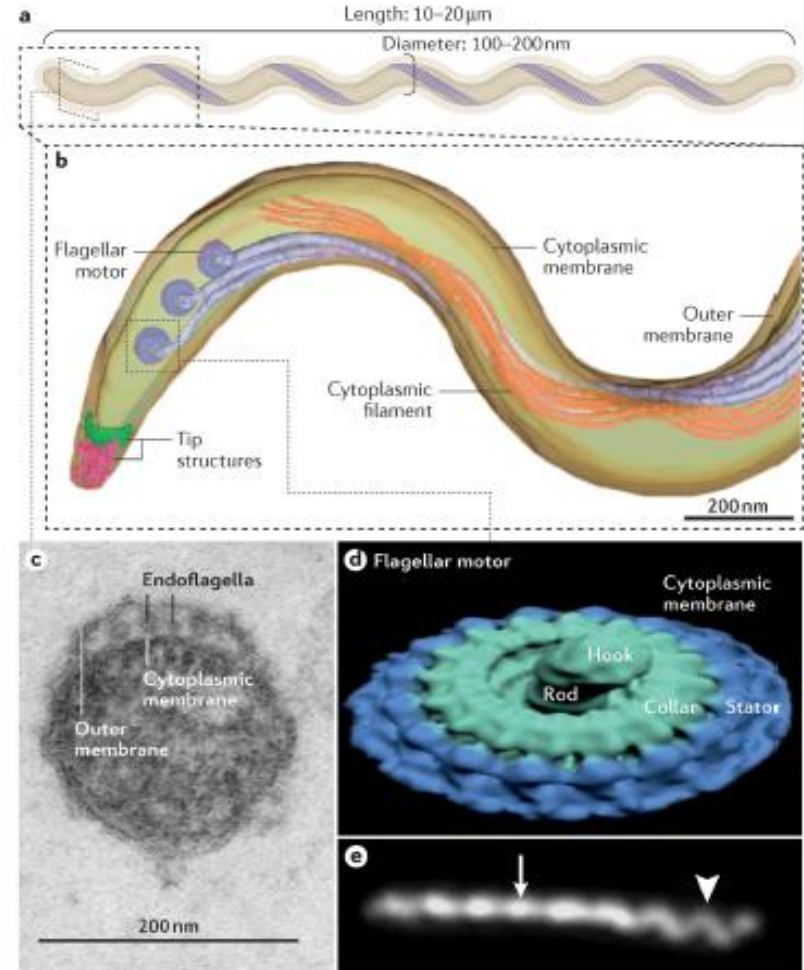
Olgu-Laboratuvar

- RPR:+ (1/2), TPHA: (+)
- HBs Ag: (+)
- Anti HCV: (-)
- Anti-HIV: (+)
- PCR HIV RNA: 46.400 kopya/mL
- PCR HBV DNA: 223 IU/mL
- CD4+: 538/mm³
- Genital bölgede yara öyküsü var

**Sekonder sifiliz: Benzatin penisilin-G 2.4 MIU-IM
tek doz**

Sifiliz

- *Treponema pallidum subs. pallidum*
- Dış membranı lipopolisakkaritten yoksun
 - Tipik Gram-negatif bakterilerin dış membranından farklı bir fosfolipid bileşimine sahip
 - Zorunlu insan patojeni



Sifiliz

- Bulaş:
 - Başlıca cinsel yolla- lezyonla temasla bulaşır
 - Anneden bebeğe transplasental, perinatal
 - Kan transfüzyonu
 - Bulaşta 10 tane mikroorganizma bile yeter
- Mikroorganizma;
 - Mukoz membran veya hasarlı deriden girer
 - Epitelyal hücrelere ve ekstrasellüler matriks bileşenlerine bağlanır (laminin ve fibronektin ile)
 - Çoğalmaya başlayan mikroorganizma kan ve lenfatik yolla yayılır

WHO, dünyada her yıl **11 milyon yeni sifiliz**

Düşük ekonomik gelirli ülkelerde:

- Konjenital bulaş, cinsel yolla bulaşan hastalıklar içinde HIV den sonra 2. sırada
- Kadın seks çalışanlarında ve erkek partnerlerinde

Yüksek ekonomik gelirli ülkelerde:

- **MSM**

Table 3.1. Syphilis seroprevalence among FSWs reported by 38 countries, by region, 2016–2017

WHO region	No. of countries reporting (% reporting)	Median FSW syphilis prevalence (%) (range[%])
African Region	7 (15)	13.2 (0–21.6)
Region of the Americas	11 (31)	3.1 (0.4–9.5)
Eastern Mediterranean Region	3 (14)	1.3 (0.4–2.7)
European Region	6 (11)	5.4 (0.7–20.0)
South-East Asia Region	5 (45)	2.2 (0–10.9)
Western Pacific Region	6 (22)	5.9 (0.3–35.2)
Overall	38 (20)	3.2 (0–35.2)

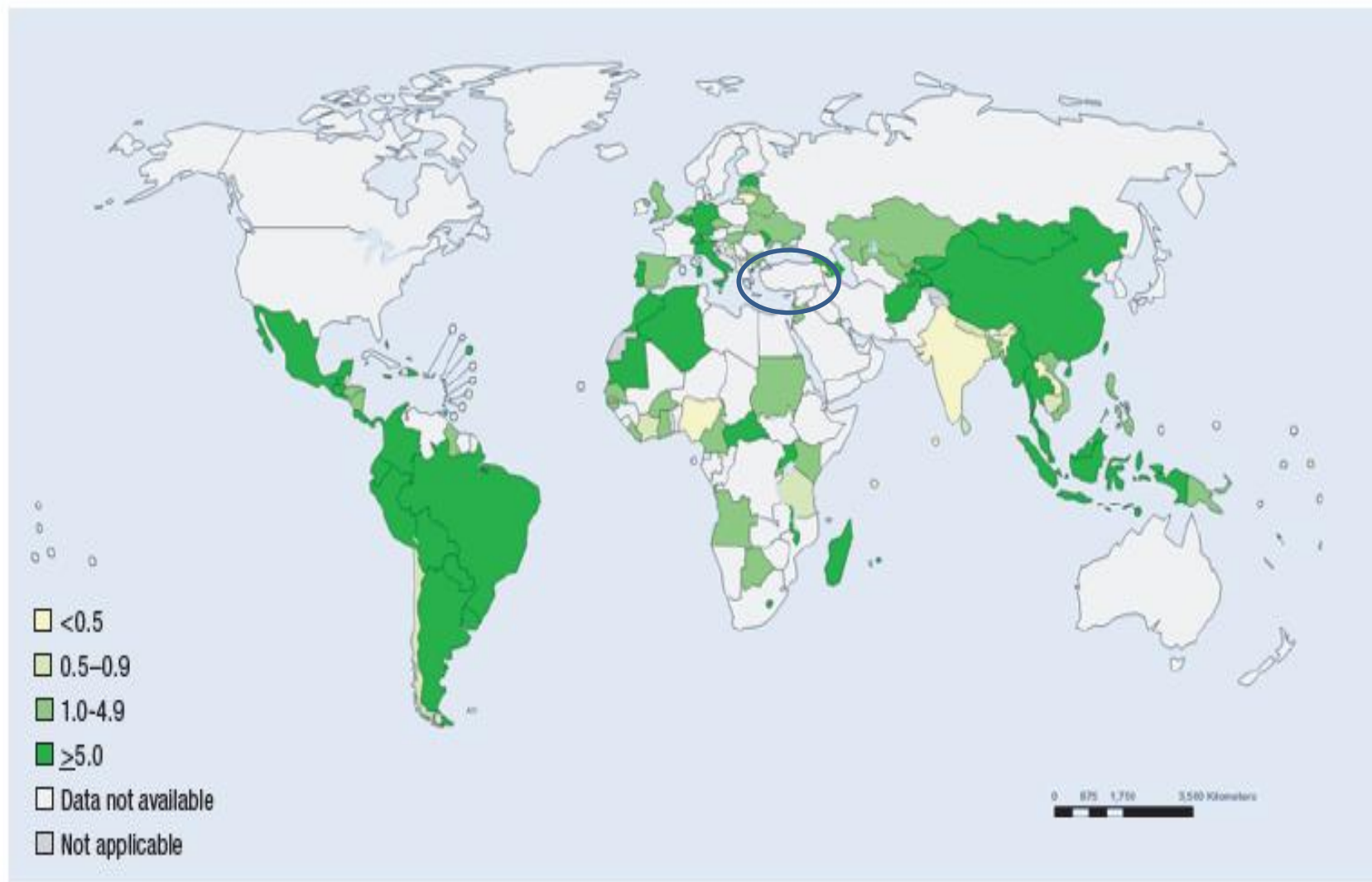
Source: GAM, 2017 (6)

Table 3.2. Syphilis seroprevalence among MSM reported by 41 countries, by region, 2016–2017

WHO region	No. of countries reporting (% reporting)	Median syphilis prevalence among MSM (%) (range [%])
African Region	4 (9)	2.3 (0.8–2.9)
Region of the Americas	14 (40)	12.4 (0.8–61.5)
Eastern Mediterranean Region	3 (14)	8.9 (3.8–10.8)
European Region	8 (15)	4.7 (0–36.7)
South-East Asia Region	5 (45)	1.9 (0.4–13.5)
Western Pacific Region	7 (26)	6.0 (4.1–26.5)
Overall	41 (21)	6.0 (0–36.7)

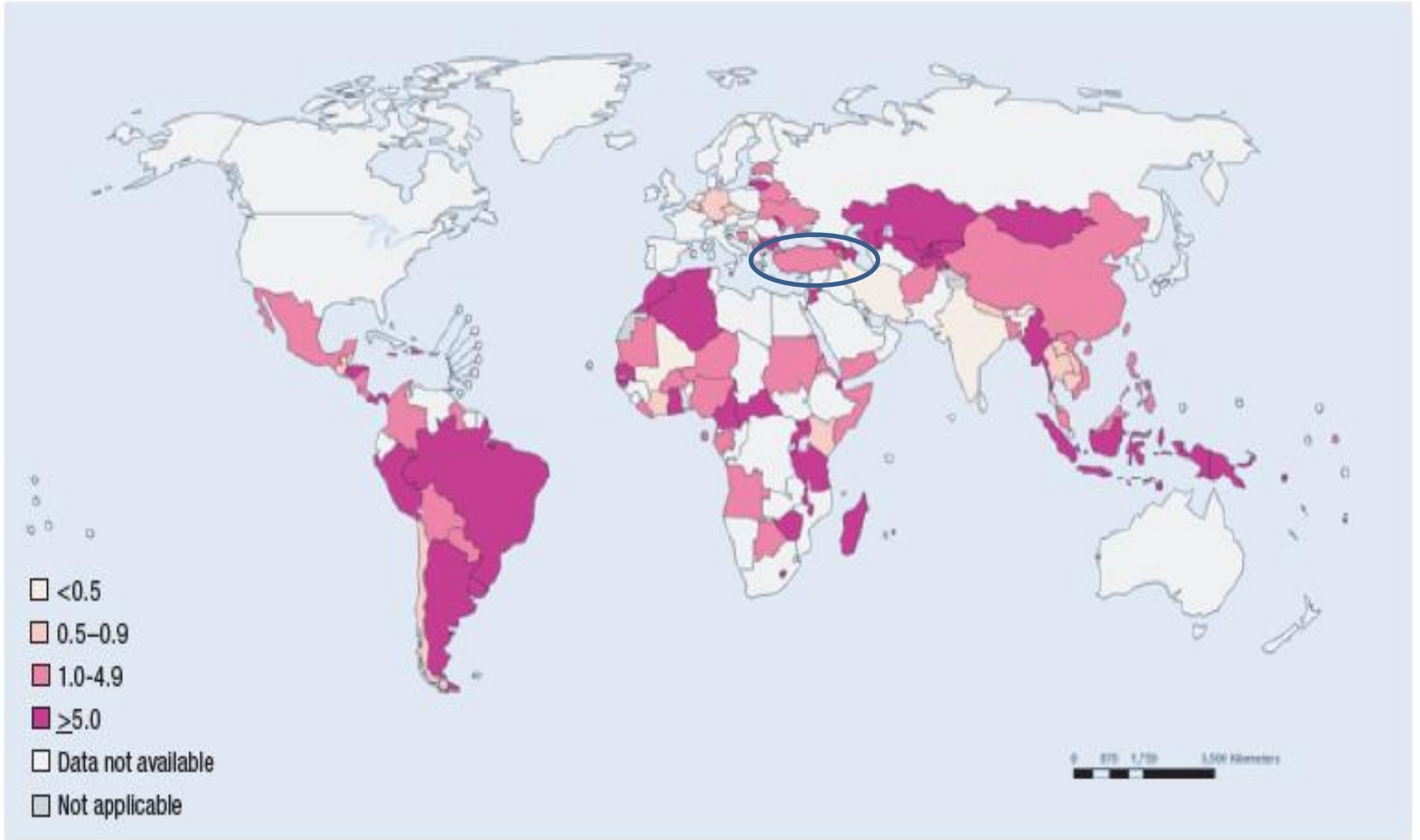
Source: GAM, 2017 (6)

Fig. 3.3. Percentage of MSM with syphilis (latest reported data since 2008 and through 2017)



Source: WHO Global Health Observatory, 2018 (38)

Fig. 3.2. Percentage of FSWs with syphilis (latest reported data since 2008 and through 2017)



Source: WHO Global Health Observatory, 2018 (37)

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre: insidansı yüzbinde 5.2'dir (2016)

Sifiliz ve HIV ko-infeksiyonu

- ABD 'de erken sifiliz tanısı alan hastaların
 - %40'ı aynı zamanda HIV ile enfekte
 - %3.5-4'ü sonraki 1 yılda HIV ile enfekte
- Sifilitik ülser genital epitelde hasara yol açarak HIV bulaşını kolaylaştırırken,
- Oluşan immun yanıt aktive makrofaj, CD4 ve CD8 T hücreleri gibi HIV duyarlı inflamatuvar hücrelerin infeksiyon alanına göçünü artırıyor

Sifiliz ve HIV ko-infeksiyonu

- Mukozal, proinflamatuvar sitokinler (makrofaj inflamatuvar protein 1B ve interferon gamma-induced protein 10) lokal immün aktivasyonla HIV duyarlılığını artırıyor

Kojima N, Clin Infect Dis. 2016;

- Primer ve sekonder sifiliz esnasında artan TNF-alfa ve IL-10, CD4 sayısında azalma ve HIV viral yükte artmaya yol açıyor

Knudsen A, Sex Transm Dis. 2009

Sifiliz ve HIV ko-infeksiyonu

Brezilya: HIV (+) bireylerin %18.4'ünde
(179/973) ko-infeksiyon ve %84.8'i erkek

Santos AMG, Rev Soc Bras Med Trop, 2018

Almanya: Erkeklerde ko-infeksiyon %80

Spornraft-Ragaller P, J Der Dtsch
Dermatologischen Gesellschaft. 2014

Türkiye: Erkeklerde koinfeksiyon % 86.3

Aydin OA, Cent Eur J Public Health. 2015

Primer sifiliz

- Temastan 2-3 hafta sonra şankr ortaya çıkar
- Sıklıkla genital bölgede tek veya multipl ağrısız lezyon (penis, rektum, vajen, serviks...)
 - Bölgesel lenfadenopati
 - Şankr tedavisiz 3-6 haftada, tedavi ile birkaç günde geriler



Sekonder sifiliz

- Primer lezyon geriledikten 6-8 hafta sonra etkenin hematojen yayılımı ile gelişir
 - Ateş, baş ağrısı, makulopapüler deri döküntüsü
 - Cilt lezyonları tedavi edilmese bile skarsız iyileşir
 - Hepatosplenomegali, hepatit
 - Mukoz membran tutulumu, condyloma lata



Latent sifiliz

- Klinik bulgu yok, sadece serolojik testler pozitif
 - Bulaş sonrası 1-2 yıl içindeki dönem erken latent dönem
- Erken sifiliz=aktif sifiliz (primer, sekonder ve erken latent): (≤ 1 yıl, ECDC) (≤ 2 yıl, WHO)
- Geç sifiliz: (> 1 yıl, ECDC) (> 2 yıl, WHO)

Tersiyer sifiliz

- Tedavi edilmemiş bireylerin % 15-40'ında
 - Kardiyovasküler sifiliz-assendan aorta anevrizması, aort kapak yetmezliği veya koroner arter hastalığı
 - Geç nörosifiliz-tabes dorsalis, genel parezi,
 - Deri ve organlarda granülomlarla seyreden gommatöz sifilis



Figure 1. Gummatous cutaneous syphilis lesions in the
Gummatous cutaneous syphilis.

Ayırıcı tanı

Genital ülser	Genital herpes, şankroid, Behçet hastalığı, travma
Avuç içi, ayak tabanı döküntüleri	Kontakt dermatit, egzema, atopik dermatit, eritema multiforme, Kayalık Dağlar Benekli Ateşi
Vücut döküntüsü	Sistemik alerjik reaksiyon, pitriazis rosea
Yaygın lenfadenopati	Mononükleoz sendromları, Hodgkin's lenfoma

Nörosifiliz

- Sifilizli hastaların %4-10'unda
- Geç dönem bulgusu ancak, erken sifilizde de gelişebilir
 - Erken sifilizde *T.pallidum* BOS'da izole edilebilir
 - SSS'e yönelik tedavi olmadan da geriler
 - Erken sifilizdeki standart tedavi (HIV+ MSM lerde bile) nörosifiliz gelişme riskini önlüyor
- Erken sifilizde: Meninksler, damarlar, kraniyal sinirler ve gözler
- Geç sifilizde : Parankim ve m.spinalis etkilenir

– Tomkins A, Sex Transm Infect,2018

Nörosifiliz

- Asemptomatik nöroinvazyon- BOS anomalisi olmasına rağmen SSS infeksiyonu semptomları yoktur (HIV + lerde %22)

Ghanem KG et al, Clin Infect Dis, 2009

- Aseptik menenjit
- Meningovasküler hastalık
- Tabes dorsalis-posterior m.spinalis demiyelinizasyonu
- Genel parezi-progresif demans

Marks M, et al. Sex Transm Infect, 2018



Predictors of unfavorable outcome in neurosyphilis: Multicenter ID-IRI Study

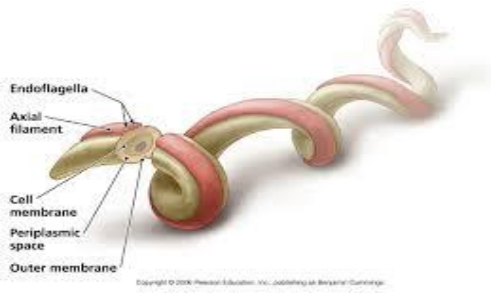
Derya Ozturk-Engin¹ · Hakan Erdem² · Rodrigo Hasbun³ · Shu-Hua Wang⁴  · Hulya Tireli⁵ · Pierre Tattevin⁶ · Xavier Argemi⁷ · Enora Ouamara-Digue⁶ · Andrea Gombos⁸ · Botond Lakatos⁸ · Fatma Sirmatel⁹ · Yasemin Cag¹⁰ · Abdullah Umut Pekok¹¹ · Seniha Senbayrak¹² · Ilker Inanç Balkan¹³ · Marie Gheno⁶ · Nuray Uzun¹⁴ · Selçuk Kaya¹⁵ · Gönül Cicek-Senturk¹⁶ · Gönül Şengöz¹⁷ · Recep Tekin¹⁸ · Mustafa Kemal Çelen¹⁸ · Saygın Nayman-Alpat¹⁹ · Pınar Ergen¹⁰ · Alper Şener²⁰ · Canan Agalar¹ · Sükran Köse²¹ · Ahmet Çağkan Inkaya²² · Figen Kaptan²³ · Fahad Al-majid²⁴ · Umit Savasci²⁵ · Haluk Vahaboglu¹⁰

- 22 merkezden 141 hasta (43'ü HIV +)
- En sık klinik tablo sifilitik menenjit
- En sık semptom baş ağrısı-sifilizli hastada SSS infeksiyonunun erken tanısında faydalı
- Çift görme varlığı kötü prognoz
- Tedavide seftriakson, penisilin kadar etkili

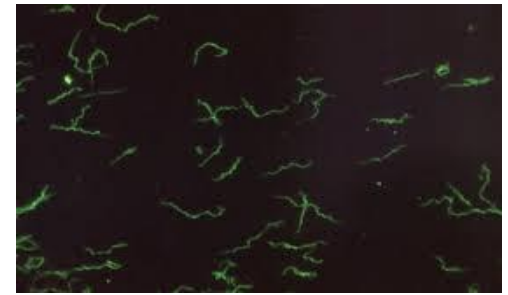
Konjenital sifiliz

- Bulaş, primer ve sekonder sifilizde yüksek
 - Mikroorganizma gebeliğin 9-10. haftasında transplasental olarak geçer
 - Embriyoda immun yanıt 18-20. haftadan sonra gelişir
- Her yıl aktif sifilizli 1 milyon kadın gebe kalıyor
- %25-30'unda intrauterin ölüm, ölü doğum veya doğumdan kısa süre sonra ölüm
 - Yaşayan bebekte; düşük doğum ağırlığı ve neonatal sepsis benzeri tablo
- Gebe taraması bir çok ülkede maliyet etkin
 - 28 haftadan önce tedavi ile fetusta komplikasyonlar önlenabilir

WHO guideline on Syphilis screening and treatment
for pregnant women



tanı



- Direkt yöntemler:
 - Primer sifilik ülser, condyloma lata veya konjenital sifiliz lezyonundan
 - Karanlık alan mikroskopisi
 - Floresan antikor boyama
 - İmmunohistokimyasal inceleme
 - PCR
 - Taze lezyondan örnek ve deneyimli personel gerekli

pcr

- Erken, primer sifilizde
 - Genital veya mukokutanöz lezyondan
 - Serokonversiyon gelişmeden önceki pencere döneminde pozitif
 - Erken sifilizde PCR serolojik tanıya ek katkı sağlamıyor
 - Brischetto A et al, J Clin Microb, 2018
 - Negatif sifiliz serolojisi olan olguların %8'inde PCR (+) olup erken tanı olanağı
 - Heymans R et al, J Clin microb 2010
 - Gayet-Ageron A et al, Sex Transm Infect 2013
- BOS'dan *T.pallidum* tespiti

Serolojik testler

Non treponemal testler

- Rapid Plasma Reagin (RPR) test
- Tolidine Red Unheated Serum Test (TRUST)
- Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) test
- Humoral yanıt şankrdan 1-4 hafta sonra gelişir
 - French P, BMJ,2007

Treponemal testler

- Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed (FTA-ABS)
- Microhaemagglutination Assay for Antibodies to *T. Pallidum* (MHA-TP)
- *T. pallidum* Passive Particle Agglutination (TPPA)
- *T. pallidum* haemagglutination (TPHA)
- Şankrdan 6-14 gün sonra pozitif
- Hayat boyu pozitif

Non treponemal testler

yalancı pozitiflik

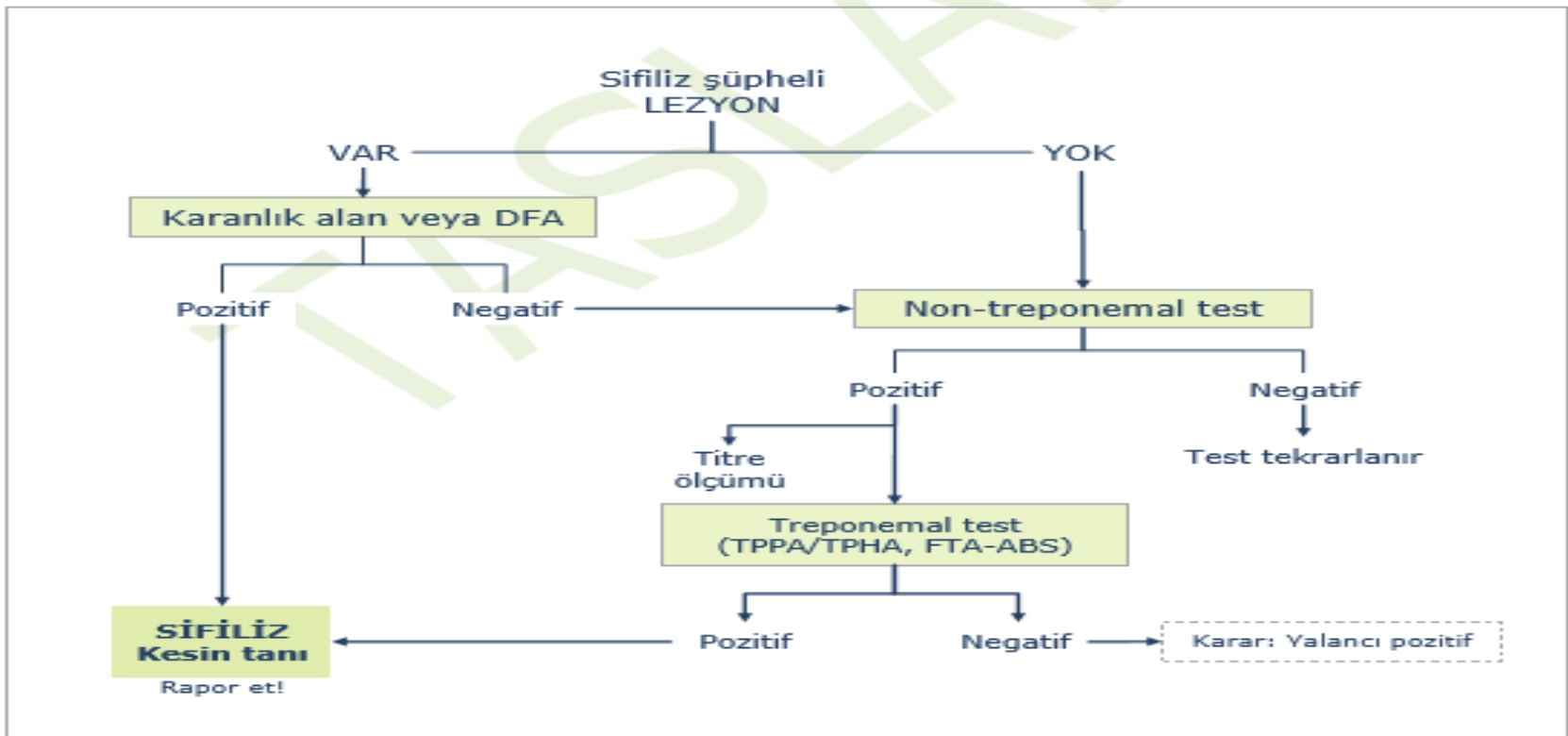
- **Akut (<6 ay dönem)**
 - Viral enfeksiyonlar (Hepatitler, EMN)
 - Sıtma, kızamık
 - Aşılama
 - Gebelik
 - İnfektif endokardit
- **Kronik (>6 ay dönem)**
 - Lepra
 - Tüberküloz
 - Otoimmün hastalıklar (SLE, RA)
 - IV ilaç kullanımı
 - Yaşlılık
 - Hepatit C

yalancı negatiflik

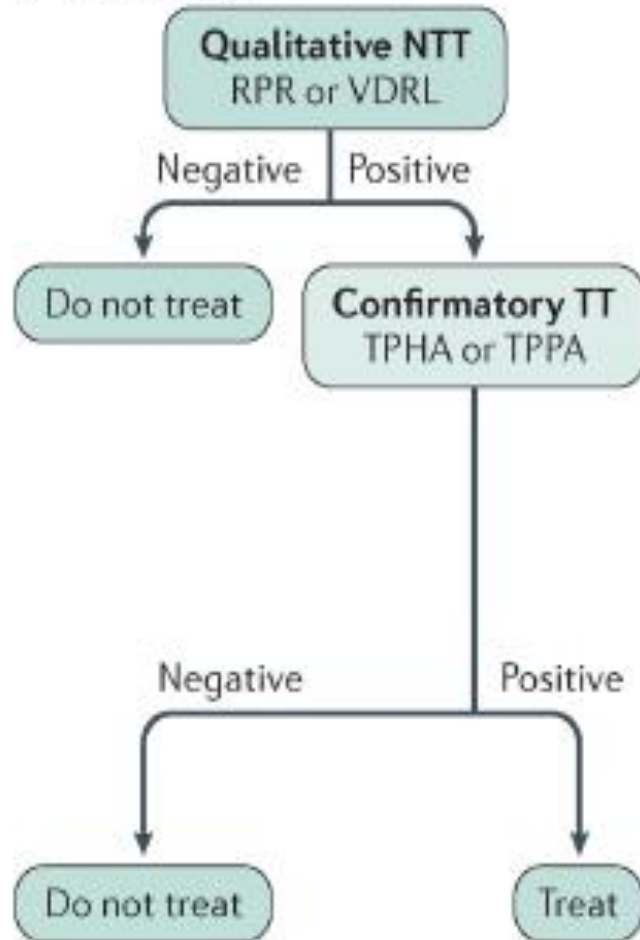
- Enfeksiyonun erken ya da geç döneminde
- Prozon fenomeni
 - Antikor titresi çok yüksek
 - Serum dilüsyonu yapılmalı
- HIV enfeksiyonu birlikteliği

Sifilizin
(*Treponema pallidum* enfeksiyonunun)
Mikrobiyolojik Tanısı

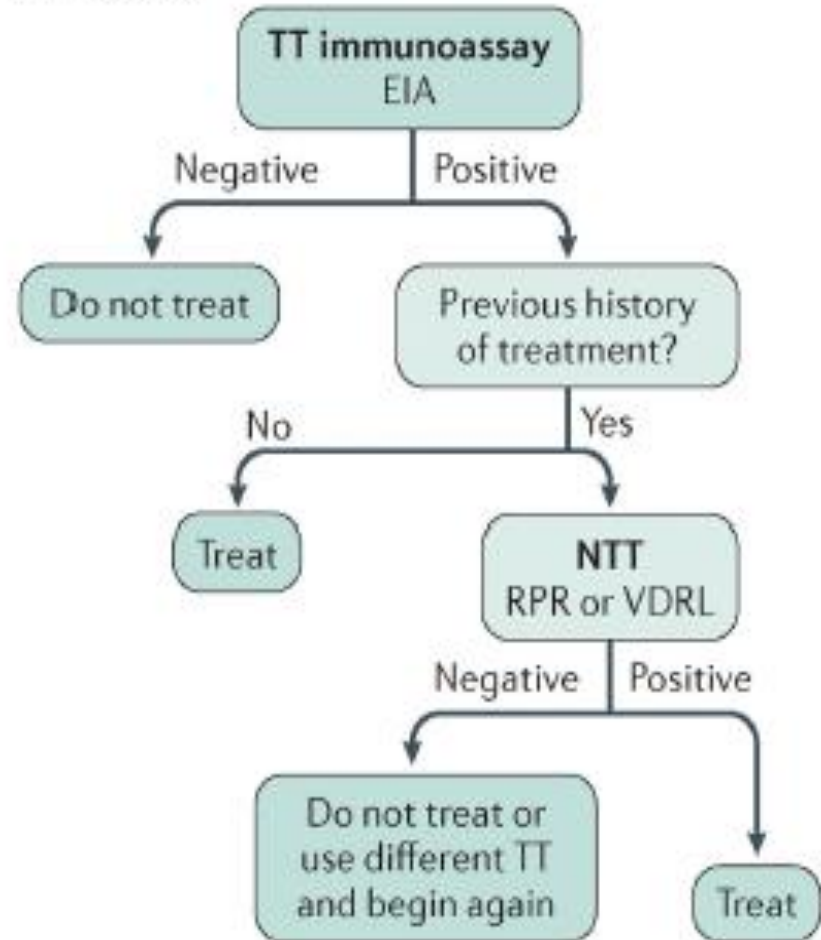
Erken sifilizde rutin tanı akış şeması



a Traditional



b Reverse



Nörosifiliz tanısı

- BOS'da pleositoz (lenfosit) ve protein artışı
- VDRL altın standart
 - Spesifite (%99.8) sensitivite (%50)
 - RPR'nin sensitivitesi VDRL'den düşük
- FTA-ABS ve TPPA: VDRL'den daha sensitif
- BOS PCR'ın sensitivitesi (%68) düşük ve nörosifilizde rutin önerilmiyor

Lomber ponksiyon

Sifilizde lomber ponksiyon

- Konjenital sifiliz
- Nörolojik ve oftalmolojik bulgu varlığı
- Tersiyer sifiliz
- Tedaviye yanıtı
- Nörosifilizde tedaviye yanıtı değerlendirme
- HIV+ bireylerde
 - Serum RPR $\geq$ 1/32
 - CD4 $<$ 350 mm³

Canadian Public Health Laboratory Network laboratory guidelines for the diagnosis of neurosyphilis in Canada, 2015

Asemptomatik hastalarda

- HIV+ bireylerde
 - Geç sifiliz
 - Serum RPR $\geq$ 1/32 ve/veya
 - CD4 $<$ 350 mm³
- Serolojik yanıt alınamaması
- Geç sifilizde tetrasiklin kullanılmışsa

2014 European guideline on the management of syphilis



Konjenital sifiliz tanısı

- Anneden treponemal ve nontreponemal IgG antikorlar çocuğa geçer
 - İnfantta VDRL veya RPR titresi, anneden ≥ 4 kat olması konjenital sifiliz doğrular
 - Ayrıca,
 - Klinik muayene, infantta BOS VDRL pozitifliği, tam kan veya KCFT anormallliği, uzun kemiklerde patoloji (epifizlerde ossifikasyon veya dislokasyon, radyolüsensi)



WHO guideline on Syphilis screening and treatment
for pregnant women

Point of care test-bakım noktası testleri

ASSURED CRITERIA

Affordable by those at risk of infection

Sensitive

Specific

User-friendly

Rapid and Robust

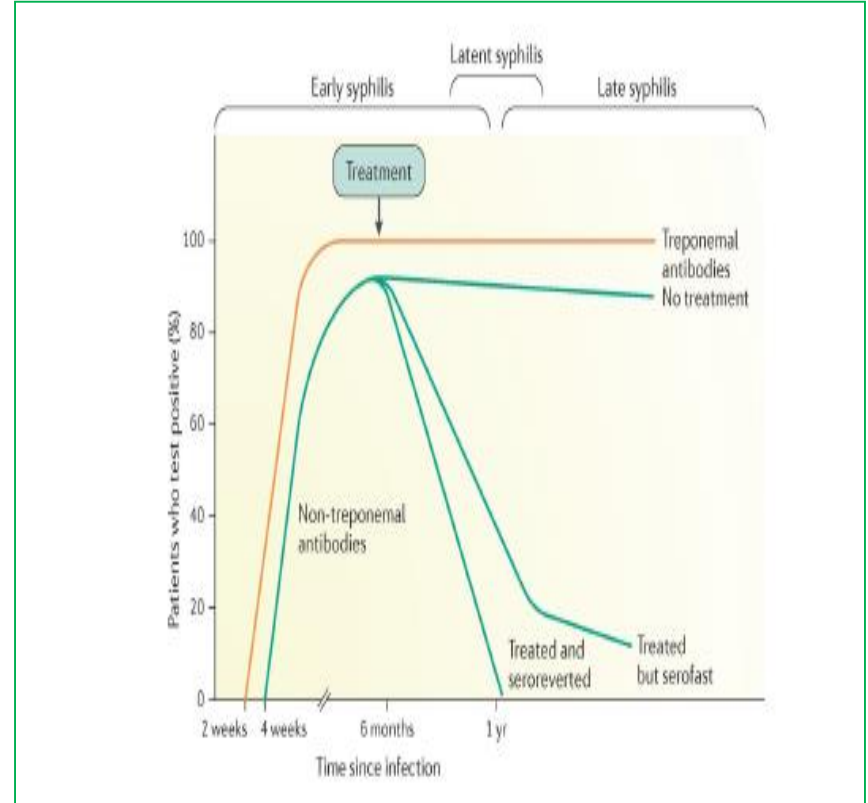
Equipment-free

Delivered to those who need it

- Tanı ve tedavide sınırlı laboratuvar olanakları varlığında
- Tam kan, serum veya plazmadan
 - Antijen-antikor reaksiyonu
- Oda ısısında bekleyebilir ve <20 dk sürede sonuç verir ve ilk vizitte tedavi olanağı sağlar
 - Same-day Testing and Treatment (STAT)

Tedaviye yanıtı değerlendirirken

- Erken sifilizde
1,3,6,12 aylarda (VDRL/ RPR)
 - 6-12 ayda 2 dilüsyon (4 kat) titre azalmalı
 - Geç dönem sifilizde serolojik yanıt geç
- ≥ 2 dilüsyon (4 kat) titre artması-
reinfeksiyon veya reaktivasyon
- Düşük titrede uzun süre pozitif-Serofast reaksiyon



Tedaviye yanıtı değerlendirirken

- Erken sifiliz + HIV: tedavi sonrası 3, 6, 9, 12 ve 24. aylarda
- Geç sifiliz + HIV: 6 ay ara ile 2 sene boyunca
- Bebekler, NTT ile takip edilmeli, 3.ayda titrede azalma ve 6.ayda negatiflik beklenir
 - TT test önerilmez (anneden geçen antikorlar persistan kalacağı için)

Incidence and Predictors of Serological Treatment Response in Early and Late Syphilis Among People Living With HIV

Vincenzo Spagnuolo,^{1,2}  Andrea Poli,² Laura Galli,² Silvia Nozza,² Simona Bossolasco,² Massimo Cernuschi,² Myriam Maillard,² Hamid Hasson,² Nicola Gianotti,² Monica Guffanti,² Adriano Lazzarin,² and Antonella Castagna^{1,2}

¹Vita-Salute San Raffaele University, Faculty of Medicine and Surgery, Milan, Italy; ²IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Clinic of Infectious Diseases, Milan, Italy

- 564 olgu-829 sifiliz epizodu (686 erken, 143 geç sifiliz)
 - %99.6 erkek (%88 MSM)
- Olguların %88'inde tedavi yanıtı alınmış
 - Ortalama CD4+: 600 hücre/mm³, %80'inde viremi < 50 kopya/mL
- Yüksek RPR titresi olanlarda erken ve geç sifilizde tedavi yanıtı yüksek (yüksek titre iyi immun yanıtla ilgili)
 - Düşük titre: mikroorganizmanın düşük metabolik aktivitesi ve tedavi yanıtında gecikme
- Erken sifilizde tek doz veya 3 doz benzatin penisilin etkinliği benzer

Tedavi

- *T.pallidum* da penisilin direnci yok
- Yavaş bölündüğünden (30-33 saat) tedavi için kanda en az 10 gün MIK değerinin üzerinde penisilin olmalı
 - Uzun etkili İM benzatin penisilin-G, İM prokain penisilin
 - Penisilin alerjisinde doksisiklin veya seftriakson
- WHO; makrolid direncinin düşük olduğu bilinen bölgelerde azitromisini öneriyor-erken sifilizde
- *T. pallidum* makrolid direnci ile ilişkili A2058G ve A2059G mutasyonları Amerika, Kanada, Çin, Avustralya ve İngiltere

Stamm LV, Syphilis: Re-emergence of an old foe, Microbiol Cell, 2016

- **HIV pozitiflerde tedavi farklı değil**

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015
2014 European guideline on the management of syphilis
UK national guidelines on the management of syphilis 2015

Tedavi

WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum*, 2016

Erken sifiliz

İntramusküler benzatin penisilin-G (tek doz, 2.4 MİU)

Veya İM prokain penisilin (10-14 gün)

Penisilin bazlı tedavi kullanılamıyorsa doksisisiklin 2x100 mg 10-14 gün veya İM seftriakson 10-14 gün

Geç sifiliz

İntramusküler benzatin penisilin-G (haftada bir, 2.4 MİU -3 kez)

Veya İM prokain penisilin (20 gün)

Veya doksisisiklin 2x100 mg 30 gün

Semptomatik-Aseptomatik nörosifiliz

2-4 MİU kristalize penisilin x 6/gün-10 gün

Seftriakson 2 gr/gün, 10-14 gün

Konjenital sifiliz

IV kristalize penisilin 6 saat ara ile (10-15 gün)

Veya İM prokain penisilin (10-15 gün)

FRENGİ SAVAŞ YÖNETMELİĞİ

Madde 11- Frengide Penisilin tedavisi aşağıdaki şemaya göre yapılır:

	Benzatin Penisilin G		Prokain Penicilin G	
	Toplam doz milyon ünite	Enjeksiyon sayısı haftada bir olarak	Toplam doz milyon ünite	600,000'i (yoksa 800,000'i) enjeksiyon sayısı (günde bir olarak)
Erken frengi (1 ve 2. devir, 2 yıldan fazla olmayan erken Latent frengi)	4,8	1	6,0 (8,0)	10
Geç frengi (2 yılı aşkın Latent frengi ve Geç benign frengi)	7,2	3	9,0 (12,0)	15
Kardiyovasküler ve nörosifiliz	--	--	12,0 (16,0)	20

Madde 12- Penisiline allerjisi olduğu bilinen veya tedaviye başlarken yapılan deri testinde Penisiline hassas olduğu saptanan hastalara şu yöntem uygulanır.

	Tetrasiklin hidroklorid 2 gr. günde 4 defa ağızdan Toplam Doz	Gün	Eritromisin (estolat değil) 500 mgr. günde 4 defada ağızdan Toplam Doz	Gün
Erken frengi	30 gr	15	30 gr	15
Geç frengi	60 gr	30	60 gr	30

Tarama

- Kan, kan ürünü, solid organ alıcıları
 - Taze kan ve kan ürünleri (<5 gün) uzun süredir olanlara göre daha infeksiyöz
- Ani görme kaybı olanlar
- Sağırılık ve menenjit
- Bir çok ulusal kılavuz ilk gebelik vizitinde tarama öneriyor
 - Bazı ülkelerde 3. trimestir ve doğum esnasında da tarama önerir
- MSM ve HIV pozitifler 3 ayda bir taranmalı

Sonuç

- HIV insidansında artma nedeniyle Sifiliz olguları da artmakta
- Riskli cinsel teması olan olgularda birden fazla cinsel yolla bulaşan hastalığın birlikte olacağını unutmamak gerek
- Serolojik testler tanıda hala en etkili yöntem
- Penisilin halen tedavide altın standart

TEŞEKKÜRLER.....