

SİFİLİZ TANI VE TEDAVİSİ »»

Doç. Dr. A. Serra Özel

THE
STATE OF STDs
IN THE
UNITED STATES,
2021

STDs continue to forge ahead, compromising the nation's health.

Note: These data reflect the effect of COVID-19 on STD surveillance trends.



1.6 million
CASES OF CHLAMYDIA
3.8% decrease since 2017



710,151
CASES OF GONORRHEA
28% increase since 2017



176,713
CASES OF SYPHILIS
74% increase since 2017



2,855
CASES OF SYPHILIS
AMONG NEWBORNS
203% increase since 2017

LEARN MORE AT: www.cdc.gov/std/

ANYONE WHO HAS SEX COULD GET AN STD, BUT SOME GROUPS ARE MORE AFFECTED

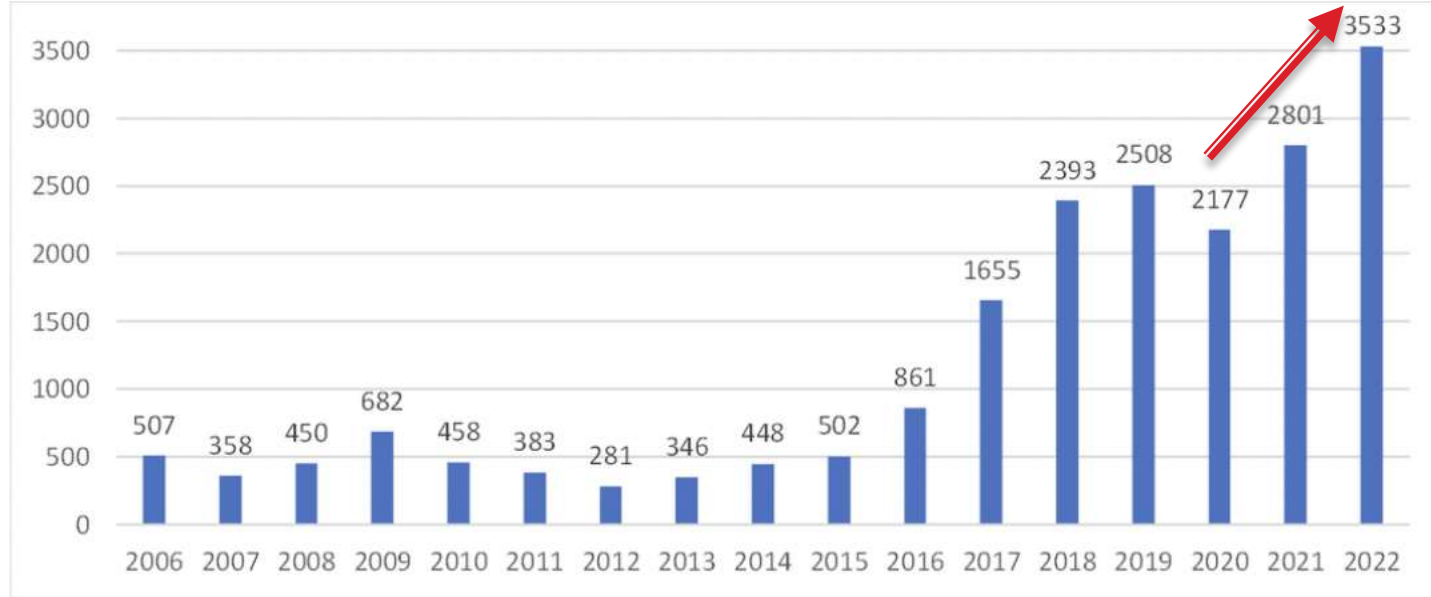
- YOUNG PEOPLE AGED 15-24
- GAY & BISEXUAL MEN
- PREGNANT PEOPLE
- RACIAL & ETHNIC MINORITY GROUPS

Ülkemizde Durum



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı

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



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

Bulaş Yolları ve Riskli Gruplar

- Cinsel ilişki (oral, anal, vajinal ilişki) → direkt mukoza teması
- Transplental
- Kan transfüzyonu (nadir)
 - Donör taramaları
 - Kan bankası saklama koşulları 24-48 saatte inaktive

- Cinsel aktif 15-30 yaş grubunda
- Seks işçilerinde
- Erkeklerle seks yapan erkekler
- Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda
- Damar içi madde kullananlarda sık

KLİNİK DÖNEMLER

Oluştığı döneme göre;	Konjenital sifiliz	
	Edinsel sifiliz	
Hastalığın dönemine göre;	Erken sifiliz	<ul style="list-style-type: none">▪ Primer sifiliz▪ Sekonder sifiliz
	Latent sifiliz	<ul style="list-style-type: none">▪ Erken latent dönem (≤ 1 yıl)▪ Geç latent dönem (> 1 yıl) (asemptomatik dönem)
	Geç sifiliz (tersiyer)	

Bulaş

Karşılaştığımız Zorluklar

- ▶ Hangi tanı yöntemi, ne zaman kime?
- ▶ Biyolojik yalancı pozitiflik?
- ▶ Tanı testlerinin yorumlanması?
- ▶ Gebelerde tanı ve takip?
- ▶ Nörolojilerden ne zaman kuşkulanalım?
- ▶ HIV ile yaşayan bireylerde yaklaşım farklı mı?
- ▶ Alternatif tedavi var mı?
- ▶ Serolojik kür? Serofast durum? Ne yapmalıyız?



Sifiliz ne zaman, hangi tanı yöntemi?

Direkt tanı yöntemleri

- Lezyonlardan alınan örneklerin mikroskopik incelemesi:
 - Karanlık saha mikroskopisi
 - Direkt floresan antikor testi (DFA)
- Histopatoloji
- Dokunun PCR temelli testler ile incelenmesi

İndirekt tanı yöntemleri (Serolojik testler)

Non-treponemal testler

Rapid plasma reagin (**RPR**)

Venereal Disease Research Laboratory (**VDRL**)

Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST)

Treponemal testler

- Hemaglutinasyon testleri;
 - T. pallidum* hemaglutinasyon (**TPHA**)
 - T. pallidum* mikrohemaglutinasyon (MHA-TP)
 - T. pallidum* pasif parçacık hemaglutinasyon (TPPA)
- Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS)
- *T. pallidum* enzyme immunoassay (TP-EIA)
- Chemiluminescence immunoassay (CIA)



Direkt Tanı Yöntemleri

KARANLIK SAHA MİKROSKOPİSİ

- Basit ve hızlı bir yöntem, deneyim gerektirir
- 20 dakika içinde incelenir
- Mililitrede minimum 10^4 - 10^5 spiroket içeren örnekte mikroorganizma tespit edebilir.
- **Kan ve oral lezyondan çalışılmaz**
(oral kommensal spiroketler; yanlış pozitiflik)



Figure 2c. Treponema pallidum in dark field microscopy [1]

- **Erken dönem sifilitik** lezyonlarda faydalı (antikor saptanabilir değil)
- Treponem görülmemesi sifilizi dışlamaz => tekrarlayan örnekler

KARANLIK SAHA MİKROSKOPİSİ



Primer ve sekonder sifiliz

- Nemli, eksüdatif lezyonlar

Konjenital sifiliz

- Bebeklerin
- lenf düğümü aspiratları, amniyotik sıvı ve burun akıntısı gibi diğer örnekler

DFA (Direkt Floresan Antikor Tekniđi)

- ▶ Karanlık alan mikroskopisinden daha kolay
- ▶ *T pallidum* antijenlerini dođrudan örnekten tespit etmek için monoklonal/poliklonal antikorları kullanan bir immünofloresan testtir.
- ▶ Treponemlerin canlı olmasını gerektirmez
- ▶ **Lezyon varlığında en spesifik test**
- ❖ *T.pallidum*'u diğer treponemlerden ayıramaz

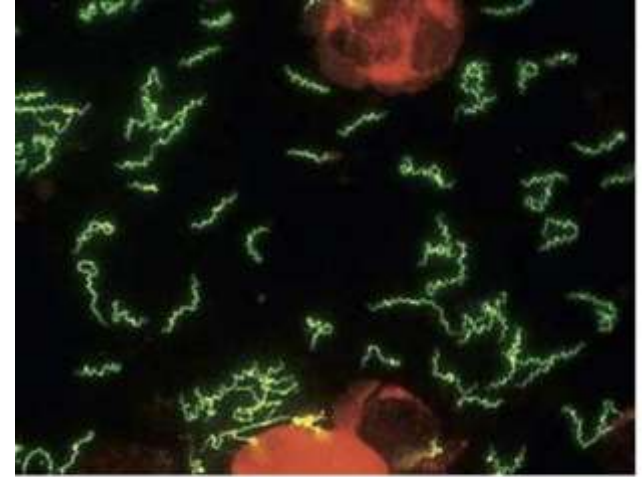


Figure 3. Results of direct fluorescence tests [12]

Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) (PCR)

- ▶ Mukozal sürüntü örneklerinden *T. pallidum* DNA'sını saptamak için kullanılır
- ▶ Karanlık alan mikroskopisi ve seroloji ile karşılaştırıldığında **duyarlılık daha yüksek**
- ▶ Spesifite %97-%100, sensitivitesi örneğin alındığı yere ve infeksiyonun evresine göre değişir

Gayet-Ageron A, et al. Emerg Infect Dis. 2015 Jan;21(1):127-9.

Australian Government Department of Health. 2020. Syphilis Laboratory Case Definition (LCD). <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-phln-syphilis.htm>.

NAAT

- ▶ **En yüksek sensitivite primer sifiliz** lezyonlarında (%75-95);
sekonder sifiliz lezyonlarında duyarlılık ↓
- ▶ **Kan ve BOS** da duyarlılık düşük (%24; %32); **önerilmiyor**

Theel ES, *Clin Infect Dis* 71:S4–S12.

- ❖ Standardize değil
- ❖ Canlı ve ölü mikroorganizmaları ayırt edemiyor

Hızlı testler (point-of-care tests)

- ▶ Standart testlere göre duyarlılık yüksek
- ▶ Serum, plazma, veya tam kan örneklerinden çalışılır
- ▶ IgM, IgG, and IgA antikorlarını tespit eder
- ▶ 30 dk'da sonuç verir
- ❖ Yeni/eski enfeksiyon ayrımı yapılamaz



Satyaputra F, et al. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. J Clin Microbiol 2021. 59:10.1128/jcm.00100-21.

İndirekt Tanı Yöntemleri

Non-treponemal Testler (NTT)

- Hasarlı konakçı hücrelerden ve bakterilerden salınan kardiyolipin ve lesitin gibi **lipoidal antijenlere** karşı oluşan antikoru (**IgM ve IgG**) tespit etmek için seri olarak seyreltilmiş serum üzerinde gerçekleştirilir.
- Maliyeti düşük, kolay uygulanabilir,
- Tedavi yanıtını izleme; titre takibi
- **Temastan yaklaşık 6 hafta, şankırdan 10-15 gün sonra pozitifleşir**



Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases
Ninth edition 2020:2865-2892.

Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R.
2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur
Acad Dermatol Venereol. 2021 Mar;35(3):574-588.

- ▶ **VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory)**
 - Standart NTT
 - Serumun bir **kardiyolipin-kolesterol, lesitin** antijenine karşı **antikor reaktivitesini** ölçen bir slayt testi

- ▶ **RPR (Rapid Plasma Reagin)**
 - **Kömür** partiküllerini kullanan bir kart testi.
 - VDRL'den yüksek olma eğilimindedir.

- ▶ **TRUST (Toluidine red unheated serum)**
 - Odun kömürünün toluidin kırmızısı ile değiştirildiği bir makroflokülasyon testi

Biyolojik yalancı pozitiflik?

NTT'lerle tespit edilen **fosfolipid** antikoru sifiliz dışında bir çok farklı durumda ortaya çıkabilir

Yalancı pozitiflik.....

S Ratnam. The laboratory diagnosis of syphilis.
Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16(1):45-51.

Nontreponemal testler

Biyolojik yalancı pozitiflik

İnfeksiyöz

- ▶ Akut bakteriyel pnömoni
- ▶ İnfektif Endokardit
- ▶ Riketsiyal hastalık
- ▶ Erken HIV
- ▶ Bruselloz
- ▶ TBC
- ▶ Hepatit C

Non-İnfeksiyöz

- ▶ İleri yaş
- ▶ Aşılama
- ▶ Otoimmün hastalıklar (SLE)
- ▶ Konnektif bağ dokusu hastalıkları
- ▶ IV ilaç kullanımı
- ▶ Kronik karaciğer hastalığı
- ▶ Malignite
- ▶ Gebelik

Biyolojik yalancı negatiflik

- ▶ Erken sifilizde
- ▶ Tedavi olmuş hastalarda
- ▶ Geç veya latent hastalarda
- ▶ Prozon fenomeni (Antikor titresi çok yüksek → aglütinasyon reaksiyonu engellenir (Serum dilüsyonu yapılmalı))



Treponemal Testler

- ▶ Temas sonrası **2-4 hafta sonra** pozitifleşir.

Forrestel AK. 2020. Sexually acquired syphilis: laboratory diagnosis, management, and prevention. J Am Acad Dermatol 82:17–28.

- ▶ Spesifik treponemal antijenlere yönelik **IgG ve IgM** tipi antikorları tespit eder
- ▶ Daha pahalı; doğrulama testleri
- ▶ Reaktif / non-reaktif
- ▶ Ömür boyu pozitif

Treponemal testlerin biyolojik yalancı pozitifliđi

- ▶ Gebelik
- ▶ İleri yaş (>50 yaş)
- ▶ Malignite
- ▶ Diyaliz
- ▶ Otoimmün hastalıklar
- ▶ Sistemik enfeksiyonlar

(Tüberküloz, riketsiyal hastalıklar, endokardit gibi)

Clinical
Original research

Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic hospital

Yuri Ishihara¹, Koh Okamoto², Hironori Shimosaka¹, Yoshikazu Ono¹, Yoshiaki Kanno², Mahoko Ikeda², Sohei Harada^{2,3}, Makoto Kurano¹, Shu Okugawa², Kyoji Moriya^{2,3}, Yutaka Yatomi¹

Correspondence to Dr Koh Okamoto, Department of Infectious Diseases, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan; kohokamoto1980@gmail.com

- 94 462 olgu → 588'inde BYP (biyolojik yalancı pozitiflik) (%0.62).
 - 60 yaş ve üzeri
 - Malignite
 - Otoimmün hastalık
- BYP → %85'inde **RPR titre ≤1:4** (düşük titre)
- **RPR titresi ≥1:8** olan hastalarda BYP; **6 aydan uzun** süre devam etme olasılığı daha yüksek

Erken ve latent sifilizde non-treponemal testlerin duyarlılığı daha düşük

TABLE 1 Summary of syphilis testing performance

Test ^a	Sensitivity (% [range]) for disease stage				Specificity (% [range])	Reference(s)
	Primary	Secondary	Early latent	Late latent		
Serology (nontreponemal)						
VDRL	78 (74–87)	100	96 (88–100)	71 (34–94)	98 (96–99)	37
RPR	86 (77–99)	100	98 (95–100)	73	98	37
USR	80 (72–88)	100	95 (88–100)	NA	99	37
TRUST	85 (77–86)	100	98 (95–100)	NA	99 (98–99)	37
Serology (treponemal)						
FTA-ABS	84 (70–100)	100	100	96	96 (95–100)	37
TPPA	88 (86–100)	100	100	94	96 (95–100)	10
TPHA	86	100	100	99	96	38
MHA-TP	76 (69–90)	100	97 (97–100)	94	99 (98–100)	37
EIA						
EIA IgG	100	100	100	NA	98	39
EIA IgM	93	85	64	NA	95	40
CLIA	98	100	100	100	99	41
Direct detection (skin, mucosa, and exudates)						
Dark-field microscopy	84 (71–100)	60 (25–100)			92 (88–100)	24, 42, 43
Silver stain histochemistry	86 (50–100)	40 (0–92)		4 (0–11)		42
Immunohistochemistry	100	87 (58–100)		36 (11–60)	100	42
PCR (tissue)	100	67 (42–100)		7 (0–14)		42
PCR (lesional smear)	90 (80–96)	83 (80–86)			98 (96–100)	24, 42

^aVDRL, Venereal Disease Research Laboratory; RPR, rapid plasmin reagin; USR, unheated serum reagin; TRUST, toluidine red unheated serum test; FTA-ABS, fluorescent antibody absorption; TPPA, *T. pallidum* particle agglutination; TPHA, *T. pallidum* hemagglutination; MHA-TP, microhemagglutination assay for *T. pallidum*; EIA, enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescence immunoassay.

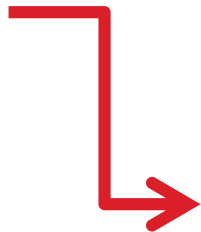
Geleneksel algoritma? Ters algoritma?

- **Treponemal testler**

- Erken evre sifiliz yakalamada daha sensitif
- Antikorlarının pozitifleşmesi **daha erken** (1-2 haftada)

Non-treponemal testler

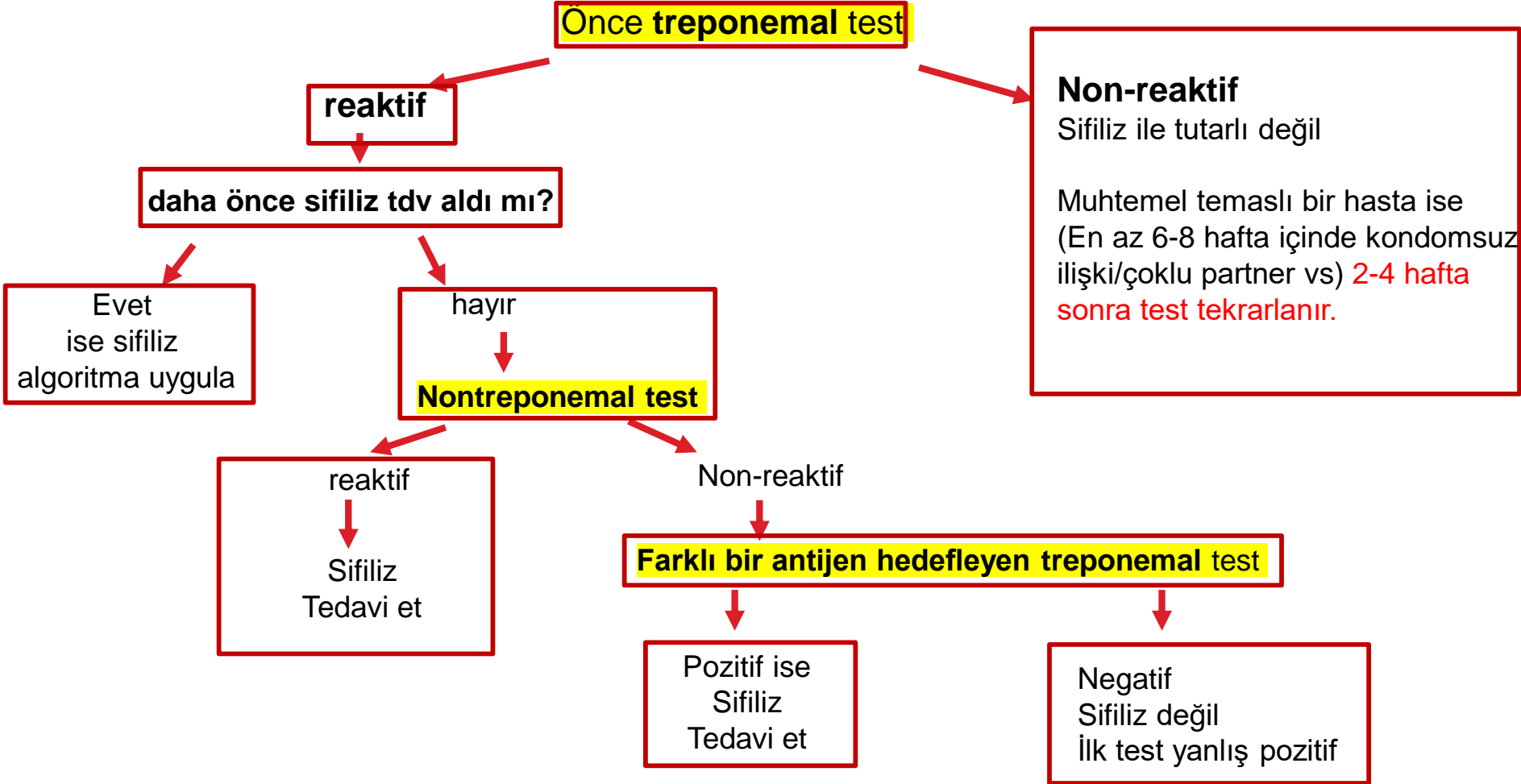
- Erken evre sifilizi atlayabilir; primer sifilizde %30 negatif olabilir
- Tersiyer sifilizde negatif
- Prozon fenomeni



Ters algoritma önerilir

Daha Önce Enfeksiyonu Olmayan Yetişkinlerde Sifiliz Taraması

Ters algoritma



Daha Önce Enfeksiyonu Olmayan Yetişkinlerde Sifiliz Taraması

Geleneksel algoritma

Önce non-treponemal test

reaktif

daha önce sifiliz tdv aldı mı?

Evet ise
sifiliz yaklaşım
algoritma uygula

hayır

treponemal test

reaktif

Sifiliz
Tedavi et

Non-reaktif

Şüpheli cinsel temas?
(En az 6-8 hafta içinde kondomsuz ilişki/çoklu partner vs)

Evet ise
2-4 hf sonra testi tekrarla

pozitifse
sifiliz

negatifse

Yalancı pozitiflik sebeplerini araştır

Non-reaktif

Sifiliz ile tutarlı değil

Muhtemel temaslı bir hasta ise
(En az 6-8 hafta içinde kondomsuz ilişki/çoklu partner vs)
2-4 hafta sonra test tekrarlanır.

Hayır
Sifiliz değil
Muhtemelen İlk test yalancı pozitif

Daha Önce Enfeksiyonu Olan Yetişkinlerde Sifiliz Taraması

Önce **non-treponemal** test

Reaktif

Doğru ve yeterli doz tedavi aldı mı?

Non-reaktif

Sifiliz ile tutarlı değil

Muhtemel temaslı bir hasta ise
(En az 6-8 hafta içinde kondomsuz
ilişki/çoklu partner vs) **2-4 hafta
sonra test tekrarlanır.**

Evet

Önceki non-treponemal
titreler?

- Yetersiz tedavi veya
- Re-enfeksiyon
düşündürüyor mu?

hayır

Uygun tedavi verilir

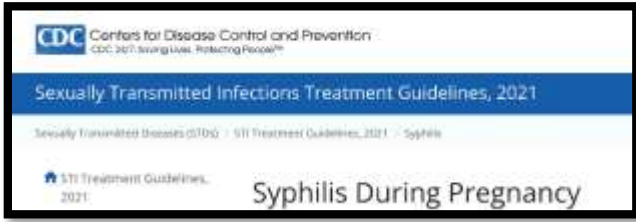
Evet

- Tedavi öncesi başlangıç NTT titresi
- Tedavi sonrası geçen süre, en son test titresi
- Mevcut non-treponemal titre
- Yakın temas riskine göre karar verilir

Gebelerde sifiliz

Nasıl yönetelim?

Gebelerde Sifiliz Taraması



Gebelikte yüksek riskli hastalar

Ticari seks işçisi
Uyuşturucu ile seks
Geç başvuru (2. trimester ve sonrası)
Kondomsuz birden fazla kişiyle seks
Gebelikte CYBE

Yüksek riskli gebeler ilk vizitte, 28. haftada ve doğum sırasında taramalı

- ▶ Tedavi edilmeyen olgularda bebek %70 infekte; %30 ölü doğumla sonuçlanır.
- ▶ Bebeğe geçiş daha çok **>28. hf**
Öncesinde tedavi → bulaş büyük ölçüde önlenir
- ▶ Pozitif NTT → yalancı pozitiflik olabileceğinden
→ doğrulama testi yapılmalı
- ▶ BYP → doğumdan en az 4-6 hafta sonra takip testi yapılmalı

Gebelerde Sifiliz Taraması



- ▶ En yüksek bulaş riski primer ve sekonder sifilizde (geç latent sifilizde de bulaş mevcut)
- ▶ >1:8 titreler → erken infeksiyon ve yüksek bakteriyemi öngörücüsü olabilir.
- ▶ Gebeliğin **ikinci yarısında sifiliz** tanısı → ek fetal ultrason
- ▶ **Jarisch-Herxheimer dikkat** → Prematür doğum ve fetal distres

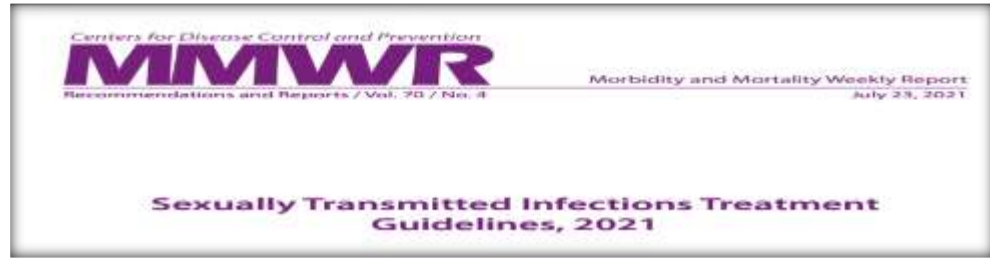
< 24 hf tedavi → > 8 hf sonra titre → sonrasında doğumda

> 24 hf tedavi → doğumda titre kontrolü

Doğuma kadar titre > 4 kat azalmayabilir; takip

BOS İncelemesi Kimlerde





- ▶ Sifiliz her dönemde SSS tutabilir.
- ▶ Erken sifilizde nörolojik bulgu olmaksızın BOS anormallikleri olabilir.
 - **Nörolojik semptom veya bulgu varsa;**
 - Kognitif disfonksiyon
 - Motor/duysal defisit,
 - Kraniyal sinir felci
 - Menenjit
 - İnme
- ▶ İzole oküler veya otitik tutulum → LP şart değil

BOS incelenmeli

**Sexually Transmitted Infections Treatment
Guidelines, 2021**

VDRL/RPR ve TPHA pozitif

+

▶ Oküler sifiliz + **kranial sinir defisiti veya nörolojik bulgu**

▶ Nörolojik bulgu veya semptom

▶ Tersiyer sifiliz

**LP
YAP**

▶ Herhangi bir evrede tedavi başarısızlığı

NTT;

2 yıl içinde düşme olmaması veya >2 hafta x 4kat ↑

LP önerilebilir

**HIV ile infekte bireylerde (HİB)
yaklaşım farklı mı?**



HİB (NS olmasa da)

BOS anormallikleri (protein yüksek, mononükleer pleositoz)

- ❖ Özellikle **CD4 \leq 350/mm³** ve/veya
- ❖ Serum **VDRL/RPR >1:32**
- ▶ Nörolojik bulgu yoksa BOS bulgularının anlamı??

Nörolojik bulgu olan hastalar için LP düşünülebilir

2020 European guideline on the management of syphilis

M Janier ¹, M Unemo ², N Dupin ³, G S Tiplica ⁴, M Potočnik ⁵, R Patel ⁶

Affiliations + expand

PMID: 33094521 DOI: 10.1111/jdv.16946

AVRUPA REHBERİ

- ▶ Erken sifilizde nörolojik semptom yoksa LP önermiyor (A1)
- ▶ Nörolojik, oküler ve otitik tutulumda sifiliz evresine bakılmaksızın (1C) → LP öneriyor

Asemptomatik hastalarda (2D)

- HiB → $CD4 \leq 350/mm^3$ ve/veya Serum VDRL/RPR $>1:32$
- Serolojik yanıtsızlık veya serofast
- Geç sifiliz olup alternatif tedavi alanlarda (tetrasiklin vs)

LP öneriyor

**Sexually Transmitted Infections Treatment
Guidelines, 2021**

**2020 European guideline on the management of
syphilis**

M Janler ¹, M Unemo ², N Dupin ³, G S Tiplica ⁴, M Potočník ⁵, R Patel ⁶

Affiliations + expand

PMID: 33094521 DOI: 10.1111/jdv.16946

Sifiliz tedavisi Alternatif tedaviler?

Erişkinlerde Primer/Sekonder ve Erken Latent Sifiliz Tedavisi

Primer tedavi	Benzatin penisillin G 2.4 milyon ünite IM in tek doz	Penisilin allerjisinde önce desensitizasyon uygulanmalı
Alternatif tedavi (penisilin allerjisi vs)	Doksisiklin 2x100 mg PO 14 gün	
	Tetrasiklin 4X500 mg PO 14 gün	GİS yan etki (daha az tercih edilir)
	Seftriakson 1x1 gr IV/IM 10-14 gün	Optimal doz ve süre tanımlanmamış <i>WHO, CDC, Avrupa rehberi (1C)</i>
	Azitromisin 2 gr PO tek doz	<i>T. pallidum</i> kromozomal mutasyonlar → makrolid direnci Önerilmiyor !! <i>WHO; lokal duyarlılığa göre verilebilir</i>

Gebelerde penisilin desensitizasyonu ile yine penisilin G uygulanmalı

Erişkinlerde **Geç Latent** ve **Tersiyer** Sifiliz Tedavisi

Tüm hastalarda ve gebelerde önce penisilin desensitizasyonu ile yine penisilin G düşünülmeli

Geç latent sifiliz	Benzatin penisillin G 2.4 milyon ünite IM haftada bir gün (toplam 3 hf)	
Penisilin allerjisi	Doksisiklin 2x100 mg PO 28 gün	HiB → yakın takip <i>WHO düşük kanıt düzeyi</i>
	Tetrasiklin 4X500 mg PO 28 gün	HiB → yakın takip
	Seftriakson	Optimal doz ve süre bilinmiyor
Tersiyer sifiliz LP ile nörosifiliz dışlandıktan sonra	Benzatin penisillin G 2.4 milyon ünite IM haftada bir gün (toplam 3 hf)	

Latent sifilizde doz atlanırsa?

- **10-14 günlük** ara geçilmediyse; tedaviye kalındığı yerden devam edilebilir
- Çalışmalar mümkünse 7-9 günün geçilmemesini öneriyor
- **Gebeler** → Optimal ara süresi bilinmiyor. Dozlar arası **>9 günü** geçmişse yeniden tedaviye başlanması öneriliyor.



HHS Public Access

Author manuscript

Sex Transm Dis. Author manuscript; available in PMC 2020 October 01.

Published in final edited form as:

Sex Transm Dis. 2019 October ; 46(10): 637–640. doi:10.1097/OLQ.0000000000001050.

Alternative Treatments for Syphilis During Pregnancy

Chelsea P Roberts, MD¹, Aishwarya Raich¹, Chrysovalantis Stafylis, MD MPH¹, Jeffrey D Klausner, MD MPH^{1,2}

Limitli sayıda çalışma mevcut (20 hastada alternatif tedaviler denenmiş)

- **Makrolidler** → plasental geçişi <5%; Önerilmiyor

- 3 hastada **amoksisilin+probenesid** devar

denenmiş → titre düşüşü (+); bebeklerde k

- 11 hastada **Seftriakson**

Primer sifiliz için 7 gün 250 mg; sekonder

haftasında tekrarlanmış); konjenital sifiliz

- **Oral sefiksim** yüksek plasental geçiş

Gebe olmayan primer sifilizde faz 2 çalış

olumlu; gebeler için de umut vadedebilir.

WHO (çok düşük kanıt); (dikkatli kullanım)

Gebe primer/ sekonder/ erkan latent sifiliz

- Eritromisin 4x500 mg 14 gün veya

- Azitromisin 1x2 gr

Veya

- Seftriakson 1x1 gr İM 10–14 gün

Eritromisin ve azitromisin bebekte enfeksiyonu önlemez; doğum sonrası bebeğin tedavisi önerilir

	Primer tedavi şeması	Alternatif tedavi şeması
Nörosifiliz, Oküler Sifiliz, Otitik sifiliz	Aköz kristalize Penisilin G 4 saatte bir 3-4 milyon ünite IV /sürekli infüzyon Toplam 18-24 milyon ünite /gün, 10-14 gün	Prokain Penisilin G 2.4 milyon ünite IM günde bir kez + Probenesid 4X500 mg po her ikisi de 10-14 gün
Penisilin allerjisi	Seftriakson 1X2 gram IM/IV 10-14 gün (sınırlı data)	<i>CDC ve Avrupa rehberi öneriyor</i>
Yüksek doz doksisisiklin (2x200 mg)	21-28 gün Daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç var	<u>CDC ve Avrupa rehberleri önermiyor</u>
HIV (+)	HIV (-) ile aynı	
Gebe	Aköz kristalize Penisilin G 4 saatte bir 3-4 milyon ünite IV/sürekli infüzyon Toplam 18-24 milyon ünite her gün, 10-14 gün	

- ▶ Nörosifilizde tedavi süreleri < latent Sifiliz
- ▶ Toplam tedavi süresini sağlamak için nörosifiliz tedavi bitiminde;

▶ Benzatin penisilin, 1-3 hafta (haftada bir)

Sifiliz
Tedavi yanıtını nasıl
izleyelim?

STAGE OF INFECTION	HIV NEGATIVE	HIV INFECTED
	Follow up Serologies	
Primary and Secondary		3 months
	6 months	6 months
		9 months
	12 months	12 months
		24 months
Early Latent, Late Latent, and Latent Syphilis of Unknown Duration	6 months	6 months
	12 months	12 months
		18 months
	24 months	24 months

- ▶ 4 kat titre düşüşü (örn 1/8 → 1/2) tedavi yanıtı (aynı laboratuvar, aynı yöntem)

Pillay A. 2018. Centers for Disease Control and Prevention Sex Transm Dis 45:S13–S16.

- ▶ Tipik olarak fosfolipid antikor titresinde tedavinin 3. ayında 4 kat (1:32 → 1:8); 6. ayında 8 kat düşüş beklenir (1:32 → 1:4)

Ratnam. Sam. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 16 (2005): 45-51.

- ▶ Bazı hastalarda düşüş daha yavaş olabilir (özellikle HİB)

Serolojik kür

Primer sifilizde **6-12. ayda**, latent sifilizde **24. ayda** RPR'nin negatifleşmesi ve/veya titrede ≥ 4 kat azalma (2 kat seyreltme) olarak tanımlanır.

Ren RX, et al. No improvement in serological response among serofast latent patients retreated with benzathine penicillin. Int J STD AIDS. 2016;27:58–62

Tedavi başarısızlığı

Persiste eden ya da tekrarlayan semptom veya
NTT titresinde 2 hafta arayla x4 kat ↑

Re-infeksiyonu sorgula, HIV için tekrar değerlendir

HIV - / +

Primer / sekonder sifilizde **3-6 ay** içinde
Latent sifilizde **1 yıl** içinde cinsel temas yoksa

veya

nörolojik bulgu/semptom varsa



Cinsel temas öyküsü varsa **yeniden tedavi**

NTT tedavi sonunda 4 kat azalmaz ise??

Serofast? Yetersiz tedavi?

Tedavi sonrası primer sifilizde 6-12. ayda; latent sifilizde 12-24. ayda

- RPR titresinin **sebat etmesi** veya
- Veya titrede **2 kata kadar** azalma (1 dilüsyon) (<4 kat azalma)

Janier M., et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2021) 35:574–88.

- Primer ve sekonder sifiliz: %20 hastada 4 kat titre düşüşü sağlanamayabilir.

- Geç sifiliz evresi
- İleri yaş
- Başlangıç titresinin düşük olması (<1:8)

> 4kat titre düşüşü ile ilişkili bulunmuş

Zhang RL, et al. PLoS One 2017;12:e0175477.
Seña AC, et al. BMC Infect Dis 2015;15:479.

Serofast durum;

Konakçı antikor yanıtındaki değişkenlikten veya devam eden sifilitik olmayan inflamatuvar koşullardan kaynaklanabilir.

PAIJ J. G. et al. Predictors of serofast state after treatment for early syphilis in HIV-infected patients. *HIV medicine*, 2021, 22.3: 165-171.

Is repeated retreatment necessary for HIV-negative serofast early syphilis patients?

[Yong Liu](#),^{1,2,3,4} [Queqiao Bian](#),^{1,2,3,4} [Shuhuan Zhang](#),^{1,2,3,4} [Jun Wang](#),^{1,2,3,4} [Zhenming Wang](#),^{2,3,4,5} and [Junyue Li](#)^{2,3,4,5}

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [PMC Disclaimer](#)

Tanımlama

Serofast Tedavi sonrası erken sifilizde 6. ayda RPR titresinde değişiklik olmaması veya titrede 2 kata kadar azalma (1 dilüsyon)

- İlk tedavi sonrası serofast kalan 114 hasta (primer/sekonder/erken latent)
- **Yeniden tedavi** verilmiş (benzatin penisilin haftada bir toplam 3 hafta; penisilin alerjisi varsa doksisisiklin veya prokain penisilin 14 gün)

• Yeniden tedavi sonrasında;

- ✓ **Latent sifilizde** serofast durum devamı > primer ve sekonder sifiliz ($p < 0.05$)
- ✓ **Düşük RPR titresi** → serofast durum devamı daha fazla ($p < 0.05$)

serofast durumda
tekrarlayan
tedaviler etkili
bulunmamış

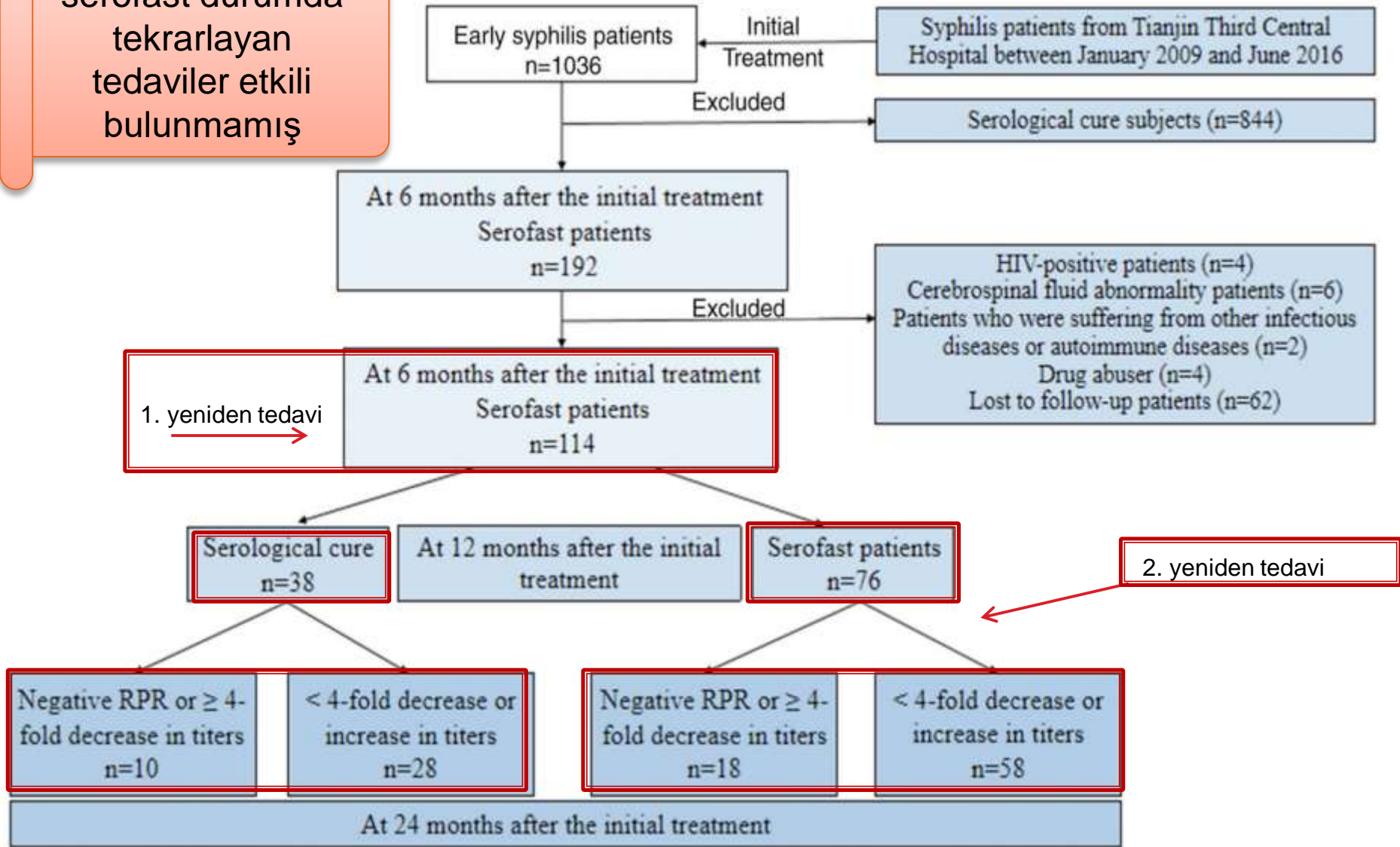


Figure 1. Enrolment and follow-up. RPR, rapid plasma reagin.

Serofast; Primer/sekonder sifiliz

Yeniden tedavide 1 hafta
arayla

3 doz penisilin

HIV (-)

Hasta 12. ayda serofast kaldı?

- Yıllık titre takibi ve nörolojik semptom sorgulanır
- Yıllık takip edilemeyecekse **yeniden tedavi veya LP önerilebilir**

HIV (+)

24. ayda yetersiz yanıt?

- **LP**
- LP normal ise yeniden tedavi

Yeniden tedaviye rağmen titre düşmeyebilir

Yıllık takip

Serofast; Latent sifiliz

HIV (-) / HIV (+)

24. ayda serofast (özellikle başlangıç titre <1/8) ???

- Nörolojik semptom varsa LP → nörosifiliz yoksa
- Nörolojik bulgu yok, **takibi belirsiz hasta**

} **Yeniden tedavi**

Başlangıç titre >1/32 ve tedavi ile <4 kat düşüş

- Takip edilebilecek hasta → **Yeniden tedavi**
- Takibi belirsiz olan hasta → **LP** önerilebilir.

HIV için yeniden değerlendirilmeli

Nörosifiliz Tedavi Sonrası Takip?

- Etkili ART kullanan HIV (+)
- İmmunkompetan kişilerde

Serum RPR titresinde düşüşü; NS tedavisi sonrası BOS bulgularının da normalleşmesini öngörüyor



Serolojik takip

Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;47:893–9_6

Xiao Y, Tong ML, Lin LR, et al. Serological response predicts normalization of cerebrospinal fluid abnormalities at six months after treatment in HIV-negative neurosyphilis patients. *Sci Rep* 2017;7:9911_.

Teşekkürler

