



# SIFİLİZ

DR. ESRA TANYEL  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

# Sifiliz

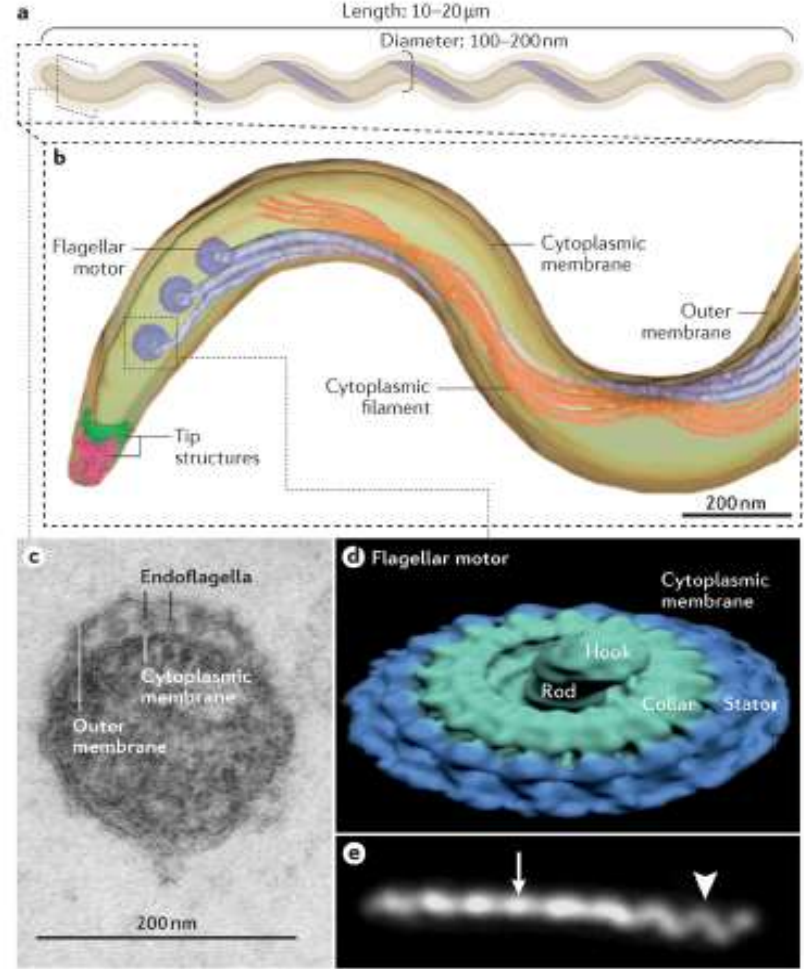
- DSÖ (2020),
  - Dünyada 15-49 yaş, 7,1 milyon erişkin sifilize yakalandı
- 2020'den 2021'e kadar olan dönemde, sifiliz vakalarında %28'lik bir artış yaşandı

# Sifiliz

- Düşük-orta gelirli ülkelerde;
  - endemik ve dünyadaki sifiliz vakalarının %90'ından fazlası
- Gelişmiş ülkelerdeki vakaların %80'inden fazlası MSM popülasyonda ve HIV pozitiflerde
  - Antiretroviral tedavinin etkinliği, PrEP, HIV enfeksiyonundan hayatta kalma oranının artması ve tespit edilemeyen = aktarılamaz (U=U) gösterilmesiyle birlikte, gözlemlenen sifiliz oranları son yirmi yılda artmaktadır

# Sifiliz

- *Treponema pallidum subs.pallidum*
- Dış membranı lipopolisakkaritten yoksun
  - Tipik Gram-negatif bakterilerin dış membranından farklı bir fosfolipid bileşimine sahip
  - Zorunlu insan patojeni
  - Düşük yüzey antijenitesi nedeniyle kazanılmış bağışıklıktan kaçır



# Sifiliz

- Bulaş:
  - Başlıca cinsel yolla- lezyonla temasla bulaşır
  - Anneden bebeğe transplasental, perinatal
  - Kan transfüzyonu
    - Bulaşta 10 tane mikroorganizma bile yeter
- *T pallidumun* bulaşması erken sifilizde en yüksektir

# Sifiliz

- 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
  - Endotel şişmesi ve proliferasyonu endarteritis obliterans'a ilerleyebilir
  - Bu durum arterlerin tıkanmasına ve meningovasküler sifilizin felç sendromları gibi ciddi klinik belirtilere yol açabilir.

# 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
- Başlıca deri döküntüleri ile karakterizedir
  - Deri döküntüleri tedavi edilmese bile skarsız iyileşir
  - Maküler veya papüler olabilir, sıklıkla pul pul dökülür, tipik olarak avuç içlerini ve ayak tabanlarını etkiler ve kaşınmaz
  - Koltuk altı ve perine gibi nemli bölgelerde kondiloma lata





# Sekonder sifiliz

- Ayrıca;
  - Oral ülserasyon, yaygın lenfadenopati
  - Ateş, baş ağrısı,
  - Hepatosplenomegali, hepatit
  - Göz tutulumu -posterior üveit veya panüveit

# Sekonder sifiliz

- Sekonder sifiliz lezyonları tedavi edilmezse hastaların% 25'inde ilk yıl içinde nüks gelişebilir
- Bu dönemden sonra hastalık hiçbir semptom veya belirti olmaksızın **latent aşamaya** girer, ancak hasta gelecekte üçüncül sifiliz gelişme riski altındadır.

# 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): ( $\leq 1$  yıl, ECDC) ( $\leq 2$  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**



Gummatous cutaneous syphilis.

# 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

# Ayırıcı tanı

Genital ülser	Genital herpes, şankroid, Behçet hastalığı, LGV, 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, akut retroviral sendrom

# Konjenital sifiliz

- 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**

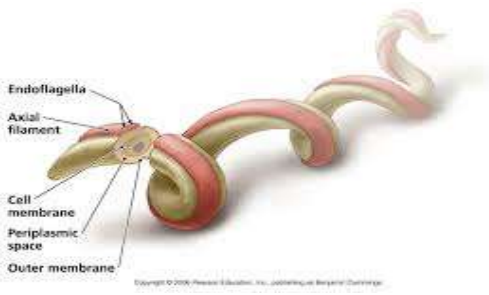


# Konjenital sifiliz

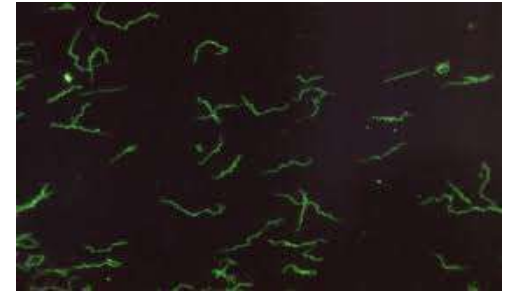
- Sifilizin annedeki evresi ne kadar erkense, bulaşma olasılığı o kadar yüksektir;
  - primer ve sekonder sifilizde: %60-100,
  - erken latent sifilizde: %40-80
  - geç latent sifilizde: <%10
- Mikroorganizma gebeliğin 9-10. haftasında transplasental olarak geçer
- Embriyoda immün yanıt 18-20. haftadan sonra gelişir

# Konjenital sifiliz

- Yaşamın ilk 2 yılındaki sifilizin klinik belirtileri-  
**erken konjenital sifiliz**
- Bundan sonraki dönem **geç konjenital sifiliz**
  - **Erken konjenital sifiliz**; deskuamasyon, hepatosplenomegali, osteokondrit, nezle (burun akıntısıyla birlikte grip benzeri sendrom) ve iritis ile ilerleyen makülopapüler döküntü
  - **Geç konjenital sifiliz**; Hutchinson dişleri, interstisyel keratit ve sekizinci sinir sağırlığından oluşan klasik üçlüyle ortaya çıkabilir



# Tanı



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

# Tanı

- Kültür;
  - *T. pallidum* rutin laboratuvar kültür ortamında üremez
  - Canlı tavşanların testislerine enfeksiyöz doku veya sıvının intratestiküler enjeksiyonunu

# PCR

- Erken, primer sifilizde
  - Genital veya mukokutanöz lezyondan çalışılır
    - Şankr da daha duyarlı iken makülopapüler lezyon ve kondiloma lata da duyarlılık azalır
    - Kan örneklerinden PCR çalışılması önerilmez
  - 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 olanığı
    - Heymans R et al, J Clin microb 2010
    - Gayet-Ageron A et al, Sex Transm Infect 2013
- BOS'da *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

# Non treponemal testler

- Hasarlı konakçı hücrelerden ve bakterilerden salınan kardiyolipin ve lesitin gibi lipoidal antijenlere karşı oluşan toplam antikorları (IgM ve IgG) tespit etmek için seri olarak seyreltilmiş serumda çalışılır
- **VDRL**; nörosifiliz tanısı için beyin omurilik sıvısı (BOS) üzerinde yapılabilecek kabul edilebilir tek nontreponemal testtir
- **RPR**; VDRL'ye benzer görselleştirme maddesi olarak kömür parçacıklarını kullanır
- **TRUST**; RPR'ye benzer görselleştirme maddesi olarak kömür yerine toluidin kırmızısını kullanır

Nicelikselidir ve titrelerle raporlanır

# Non treponemal testler

- Hastalık aktivitesini izlemek için kullanılır
  - Takip titresinde (aynı test kullanılarak) başlangıç titresinden 4 kat veya daha fazla bir azalma, örneğin 1:8'den 1:2'ye veya seroreversiyon başarılı tedaviyi gösterir



# Non treponemal testler

## yalancı pozitiflik

- **Akut (<6 ay dönem)**
  - Viral enfeksiyonlar (Hepatitler, EMN)
  - Sıtma, kızamık
  - Aşılama
  - Gebelik
  - İnfektif endokardit
- **Kronik (>6 ay dönem)**
  - Lepre
  - 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

# Treponemal testler

- Çeşitli *T. pallidum* antiijenlerine karşı antikorları (genellikle IgG, bazen IgM) saptamak için serumdan çalışılan kalitatif testler
- Antikorlar maruziyetten 2-4 hafta sonra tespit edilebilir
- Sonuçlar **titre olmadan reaktif veya non-reaktif** olarak rapor edilir
- Erken enfeksiyonda daha hassas

# Treponemal testler

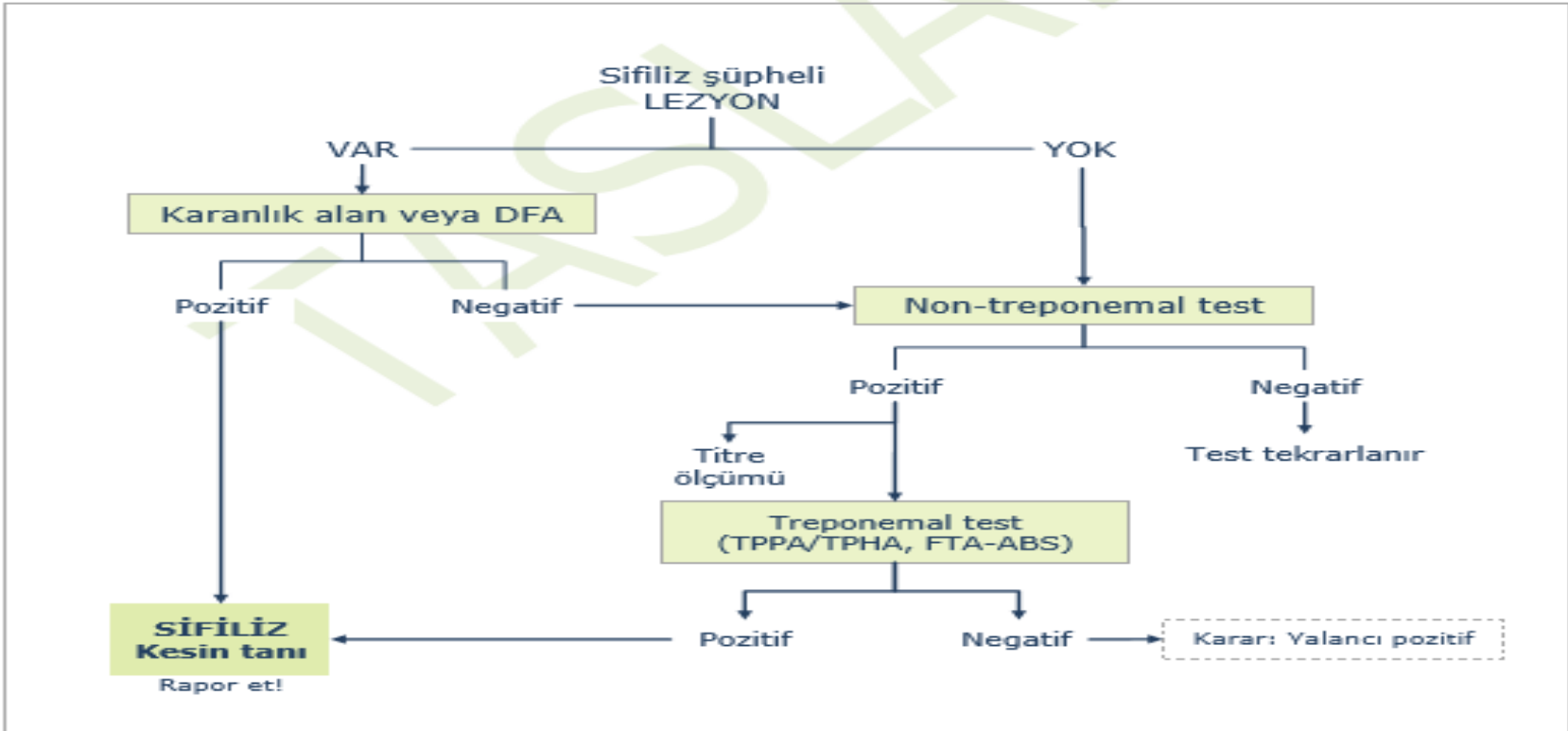
- Fluorescent Treponemal Antibody Absorbed (FTA-ABS)
- Microhaemagglutination Assay for Antibodies to *T. Pallidum* (MHA-TP)
- *T. pallidum* Passive Particle Agglutination (TPPA)
- *T. pallidum* haemagglutination (TPHA)
- Enzyme immunoassay and chemiluminescence immunoassay IgG/IgM (EIA)
- Immunoblot assay
- Fluorescent antibody-absorption IgG/M
- Multiplex flow immunoassay.
- Anti-treponemal IgM

# Treponemal testler

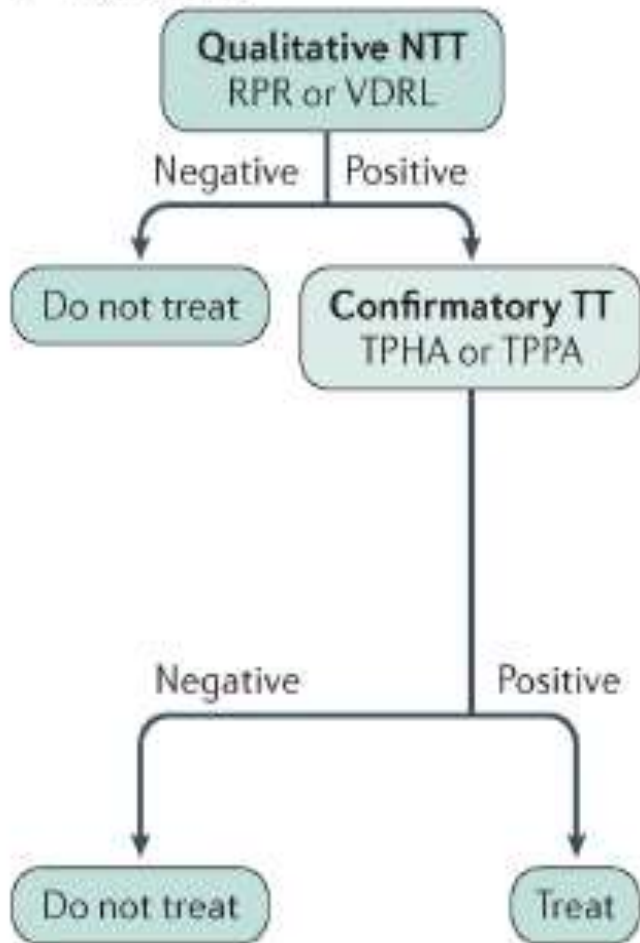
- Hastalık aktivitesi ile zayıf korelasyon nedeniyle tedaviye yanıtı izlemek veya yeniden enfeksiyonu teşhis etmek için kullanılamazlar
- Genellikle ömür boyu pozitif
- Primer sifiliz sırasında tedavi edilen bazı kişilerde iki ile üç yıl sonra seronegatif hale gelebilir.

**Sifilizin**  
(*Treponema pallidum* enfeksiyonunun)  
**Mikrobiyolojik Tanısı**

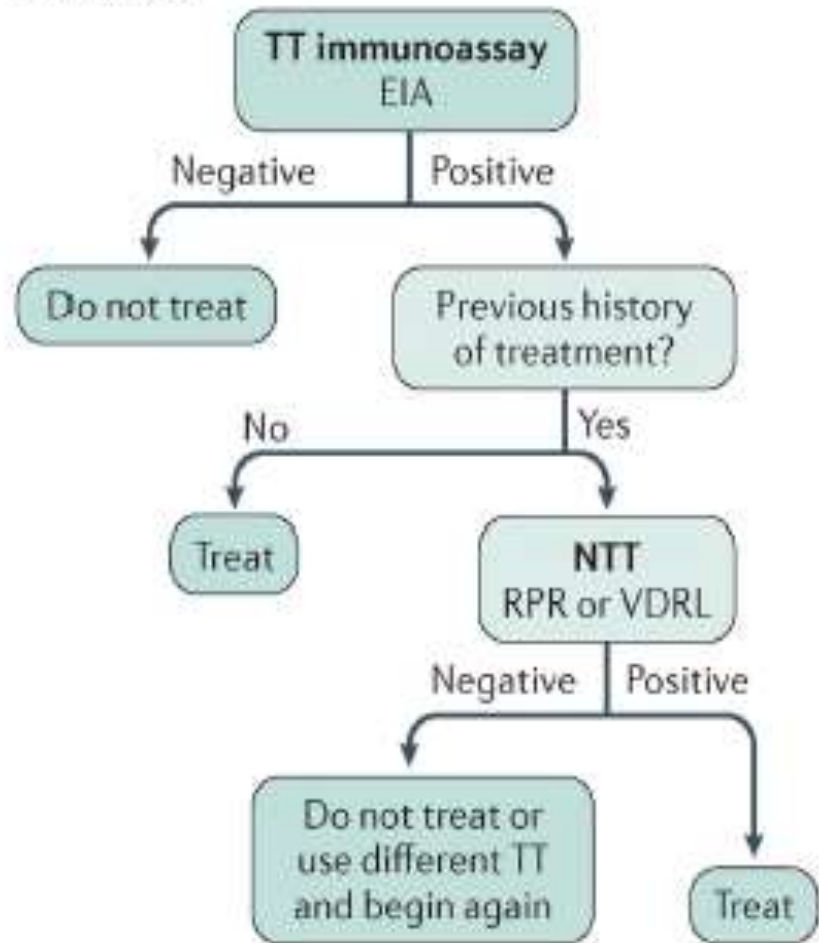
Erken sifilizde rutin tanı akış şeması



**a Traditional**



**b Reverse**



# Konjenital sifiliz tanısı

- Konjenital sifiliz, doğru tanı ve etkili tedaviyle önlenabilir bir durumdur.
  - Tüm treponemal bazlı IgG testlerinin, IgG'nin anneden aktarılması nedeniyle yenidoğanda çok az değeri vardır
- Hem yenidoğanın hem de annenin serumlarından NTT (VDRL veya RPR) eş zamanlı testi,
  - yenidoğan titresinin anne titresine kıyasla minimum 4 kat veya daha yüksek olmasıyla tanı konur
    - WHO guideline on Syphilis screening and treatment for pregnant women

# Nörosifiliz tanısı

- BOS'da pleositoz (lenfosit) ve protein artışı
- VDRL altın standart
  - Spesifite (%99.8) sensitivite (%50)
    - RPR'nin sensitivitesi VDRL'den düşük



# Nörosifiliz tanısı

- **BOS'da FTA-ABS;**
  - BOS-VDRL'nin reaktif olmadığı durumlarda önerilir
    - Ancak anti-treponemal antikörlerin kandan BOS'a pasif transferinden dolayı **düşük özgüllüğe** sahiptir
    - Negatif olduğunda nörosifiliz tanısı dışlanmaz
- **BOS PCR:**
  - Diğer yöntemlere göre duyarlılık %42,5'lik, özgüllük %97
  - PCR negatifliği nörosifiliz tanısını dışlamaz

# Lomber ponksiyon

## Sifilizde lomber ponksiyon

- Konjenital sifiliz
- Nörolojik ve oftalmolojik bulgu varlığı
- Tersiyer sifiliz
- Tedaviye yanıtızsızlık
- Nörosifilizde tedaviye yanıtı değerlendirme
- HIV+ bireylerde
  - Serum RPR $\geq$ 1/32
  - CD4 $<$ 350 mm<sup>3</sup>

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 mm<sup>3</sup>
- Serolojik yanıt alınamaması
- Geç sifilizde tetrasiklin kullanılmışsa

2014 European guideline on the management of syphilis

# Kimlere Test Yapalım?

## Semptomatik hastalar

- Ağrısız genital ülser
- Tüm gövde ve ekstremiteleri içeren diffüz, simetrik maküler veya papüler erüpsiyon
- Genel parezi
- Genital ülseri veya avuç içi ve tabanları içeren bir döküntüsü olan cinsel aktif herhangi bir hasta
- Sifiliz için daha az spesifik olan belirti ve semptomlarla başvuran hastalar, özellikle alternatif bir etiyoloji tanımlanmamışsa

# Kimlerde Tarama Yapalım?

- Tüm gebe kadınlar mümkün olduğu kadar erken dönemde
- Erken dönem sifilizli cinsel partneri olanlar
- Erkeklerle seks yapan cinsel olarak aktif erkekler (MSM)
- HIV'li bireyler
- HIV + olup PrEP alan bireyler

# 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 veya İM prokain penisilin
  - Penisilin alerjisinde doksisiklin veya seftriakson
- WHO; makrolid direncinin düşük olduğu bilinen bölgelerde **azitromisini öneriyor-erken sifilizde**

**HIV pozitiflerde tedavi farklı değil**

	<b>Tedavi seçeneği 1</b>	<b>Tedavi seçeneği 2</b>	<b>Tedavi seçeneği 3</b>
<b>HIV'li yetişkinler de dahil olmak üzere hamile olmayan yetişkinlerde birincil ve ikincil sifiliz</b>	Penisilin G benzatin, IMi tek dozda 2.4 MIU	Doksisiklin, 14 gün 2x100 mg	Seftriakson, günde 1 g, intramüsküler veya intravenöz, 10-14 gün süreyle
<b>HIV'li yetişkinler de dahil olmak üzere hamile olmayan yetişkinlerde erken latent sifiliz</b>	Penisilin G benzatin, kas içi tek dozda 2.4 milyon ünite	Doksisiklin, 28 gün 2x100 mg	..
<b>HIV'li yetişkinler de dahil olmak üzere hamile olmayan yetişkinlerde geç latent sifiliz</b>	Penisilin G benzatin, toplam 7,2 milyon ünite, her biri 1 hafta aralıklarla 2,4 milyon ünitelik 3 kas içi dozda uygulandı	Doksisiklin, 28 gün 2x100 mg	..
<b>Geç sifiliz (diş eti ve kardiyovasküler belirtiler) ancak nörosifiliz değil</b>	Penisilin G benzatin, toplam 7,2 milyon ünite, her biri 1 hafta aralıklarla 2,4 milyon ünitelik 3 kas içi dozda uygulandı	..	..
<b>Nörosifiliz ve oküler sifiliz</b>	kristalize penisilin G, günde 18-24 milyon ünite, her 4 saatte bir 3-4 milyon ünitelik İNTRAVENÖZ dozlarda veya 10-14 gün boyunca sürekli infüzyon halinde uygulanır.	Penisilin G prokain, 10-14 gün	..
<b>Hamilelikte birincil ve ikincil sifiliz</b>	Penisilin G benzatin, IM tek dozda 2.4 milyon ünite	..	..
<b>Hamilelikte erken latent sifiliz</b>	Penisilin G benzatin, IM tek dozda 2.4 milyon ünite	..	..
<b>Hamilelikte geç latent sifiliz</b>	Penisilin G benzatin, toplam 7,2 milyon ünite, her biri 1 hafta aralıklarla 2,4 MIÜX3	..	..
<b>Konjenital sifiliz</b>	Sulu kristal penisilin G Günde 100.000–150.000 ünite/kg, doz başına 50.000 ünite/kg olarak yaşamın ilk 7 günü boyunca her 12 saatte bir ve daha sonra toplam 10 gün boyunca her 8 saatte bir intravenöz olarak uygulanır.	Prokain penisilin G	..

## FRENGİ SAVAŞ YÖNETMELİĞİ

**Madde 11-** Frengide Penisilin tedavisi aşağıdaki şemaya göre yapılır:

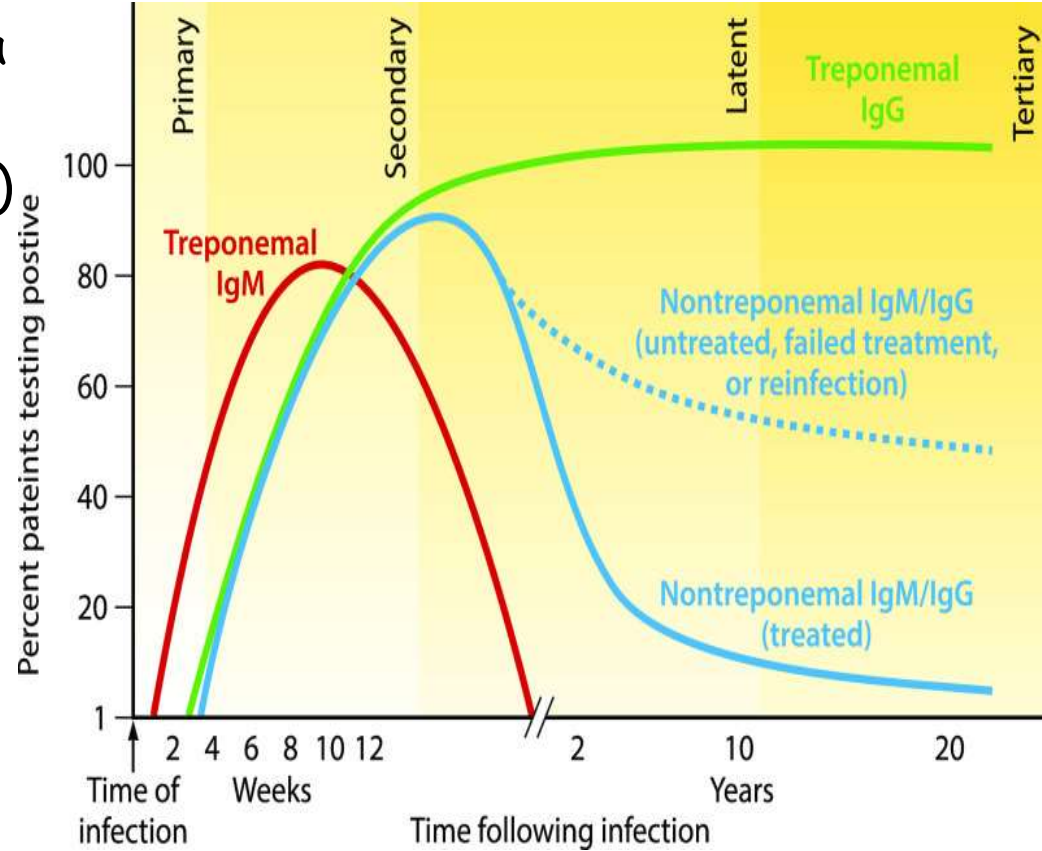
	Benzatin Penisilin G		Prokain Penicilin G	
	Toplam doz milyon ünite	Enjeksiyon sayısı haftada bir olarak	Toplam doz milyon ünite	600,000'i (yoksa 800,000'i) enjeksiyon sayısı (günde bir olarak)
Erken frengi (1 ve 2. devir, 2 yıldan fazla olmayan erken Latent frengi)	4,8	1	6,0 (8,0)	10
Geç frengi (2 yılı 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

# 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
- $\geq 2$  dilüsyon (4 kat) titre artması-reinfeksiyon veya reaktivasyon
- Düşük titrede uzun süre pozitif-Serofast reaksiyon





# Gebelerde tedavi takip

- Tedaviden sonra hamile kadınların;
- 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda **NNT** ile takibi gerekir
  - Titrenin 6. ayda 4 kat azalması ve 12-24 ayda negatif olması gerekir
  - Aksi olarak kalıcı semptomları olan veya NTT 4 kat artış olan hastalarda tedavinin başarısızlığı veya yeniden enfeksiyon olabilir
    - Her iki durumda da hastanın başka bir tedavi yöntemiyle yeniden tedavi edilmesi gerekir.

# Tedaviye yanıtı değerlendirirken

- Bebekler, NTT ile takip edilmeli, 3.ayda titrede azalma ve 6.ayda negatiflik beklenir
  - TT test önerilmez (anneden geçen antikorlar persistan kalacağı için)

# Gebelerde tedavi takip

- Anne ve fetüsün yeterli tedavisi için anne tedavisinin doğumdan en az 4 hafta önce bitmiş olması gerekli

- New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. Curr Opin Infect Dis. 2022

# Testleri yorumlayalım

NNT (+)

TT (+)

## Sifiliz öyküsü yoksa;

Yeni ortaya çıkan enfeksiyon

Semptomlarına göre evreye karar verilir

Semptom yoksa erken/ geç latent sifiliz

## Sifiliz öyküsü varsa;

Yeni enfeksiyon

Uygun bir rejimle tedavi edilmiş ve tedaviye yanıtın belgelenmiş olması

Primer veya sekonder Sifilizin klinik belirtilerinin varlığı

Yeni risk faktörleri

Tedavi başarısızlığı

Yeni NNT titresini tedavi öncesi titre ile kıyaslamak gerekir-aynı test metodu ile

Yanlış pozitiflik

# Testleri yorumlayalım

NTT (+)

TT (-)

Yanlış pozitiflik?

Ancak bu durum 6 ayı geçmez

# Testleri yorumlayalım

NTT (-)

TT (+)

Başarılı tedavi edilmiş hasta  
Tedavi öyküsü yoksa

## Çok erken dönem sifiliz

Humoral antikorlar henüz yeteri kadar sentezlenmemiş olabilir

Prozon fenomeni-antikor titrelerinin çok yüksek olması

## Geç dönem sifiliz

HIV (+) lerde B hücre yetmezliği

Doğal seyir sırasında, pozitif NTT, tedavi olmazsa bile zamanla non-reaktife dönebilir—TT ile tarama yapılmalı

Erken sifilize uygun fizik muayene bulguları varsa (şankr, döküntü..) test tekrarlanmalı veya tedavi başlanmalı---risk faktörleri varsa tedaviyi değerlendir!!!

Nörosifiliz bulguları varsa LP yapılmalı

# 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.....