



Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların

Epidemiyolojisi ve Tedavisinde Değişim

Dr. Figen KAPTAN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

8 Mart 2024, Antalya

CYBİ Etkenleri

Bakteriyel	Viral	Paraziter
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HBV	<i>Phitirus pubis</i>
Granuloma inguinale (<i>Klebsiella inguinale</i>)	HSV	<i>Sarcoptes scabei</i> (uyuz)
<i>Haemophilus ducreyi</i> (şankroid)	HIV	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>	HPV	
<i>Mycoplasma hominis</i>	Molluscum contagiosum	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Zika virüs	
<i>Treponema pallidum</i>	HAV , HEV: Fekal-oral yolla bulaş	
<i>Ureoplasma</i>	HCV: Nadiren cinsel yolla bulaş	

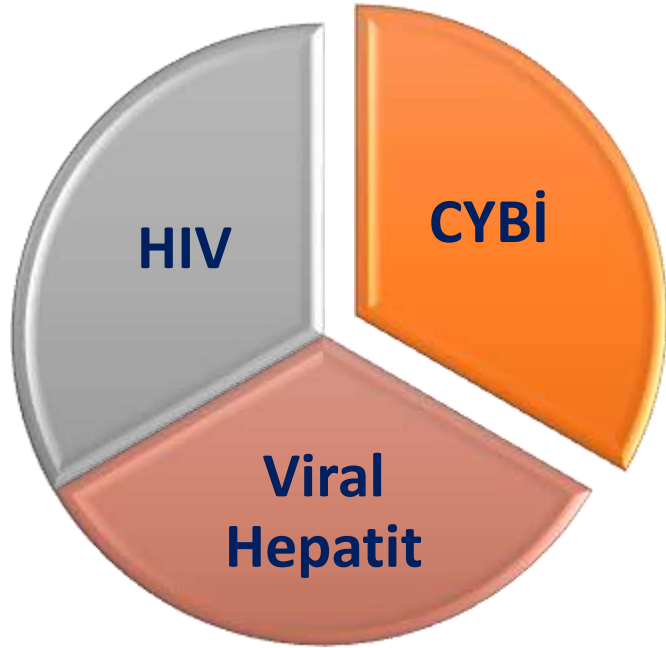
DSÖ

Cinsel temas ile gelişen yeni infeksiyonlara bağlı salgınlar

- Monkeypox
- *Shigella sonnei*
- *Neisseria meningitidis*
- Ebola

HIV, viral hepatit ve CYBİ'lar

Halk sağlığı açısından dünya genelinde önemli bir tehdit



- Günde **>1 milyon** yeni infeksiyon
- Yılda **1.2 milyon** kişide kanser
- Yılda **2.3 milyon** ölüm → →
 - İnfeksiyöz ve paraziter hastalıklar, sindirim hastalıkları ve kansere bağlı ölümlerin **%14**'ü
- CYBİ sürveyansı
 - DSÖ: Matematiksel modeller, tahmini
 - CDC, ECDC, Birleşik Krallık, Türkiye: Olgu bildirimine dayalı

HIV
0.7 million

Hepatitis B
0.8 million

Hepatitis C
0.3 million

HPV-related
cervical cancer
0.3 million

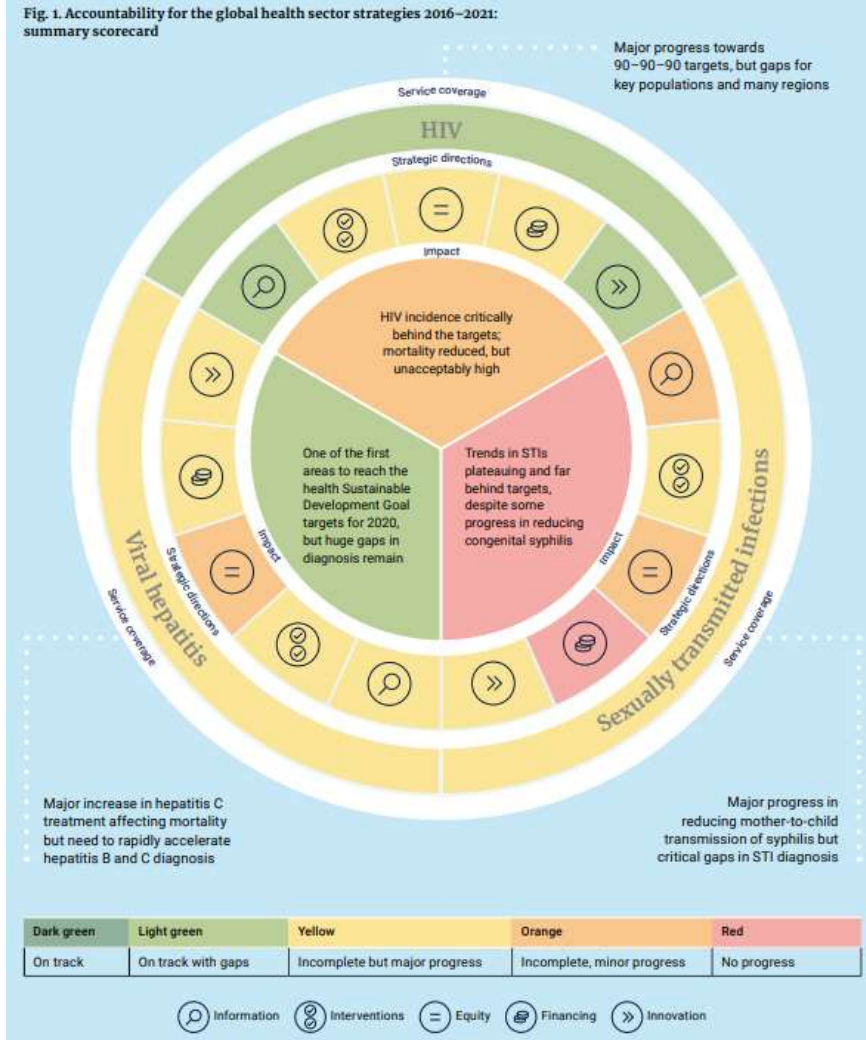
Syphilis
0.2 million

CYBİ

Epidemiyolojideki değişikliklerin, zorlukların ve yeni sorunların saptanması önemli

Bildirim	MSM	Yeni zorluklar
<p>Bölgesel farklar büyük (sürveyans performansı, test politikaları, teste erişim)</p> <p>Artmakta (DSÖ Avrupa Bölgesi)</p> <p>Prevalans ve bulaş açısından farkları açıklamada yetersiz</p>	<p>Genital ve rektal CYBİ taraması ↑</p> <p>MSM</p> <p>PrEP kullanan (vs multi-partner)</p> <ul style="list-style-type: none">• 8X daha fazla sifiliz testi, anal sürüntü <p>Gonore bildiriminde yoğunluk</p> <ul style="list-style-type: none">• Test sayısında ↑ (daha fazla kişi, daha yüksek sıklık)• Testin genişletilmesi (havuzlanmış dahil daha fazla sürüntü)	<p>Akıllı telefon kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none">-Partner sayısı, eşzamanlılık ≈ CYBİ bulaşı ↑-Yoğun ağ bağlantısı-Cinsel uygulamalardaki değişikliklerin etkisi <p>Genç heteroseksüel</p> <p>Madde etkisi altında anal ilişki ↑</p> <p>HAV, mPOX</p> <p>Halk sağlığı politikaları, aşuların etkin kullanılamaması</p> <p>Asemptomatik infeksiyon taraması</p> <p>Kar/zarar?</p>

DSÖ 2020-2030 hedefleri: CYBİ açısından çalışmalarda progresyon yok



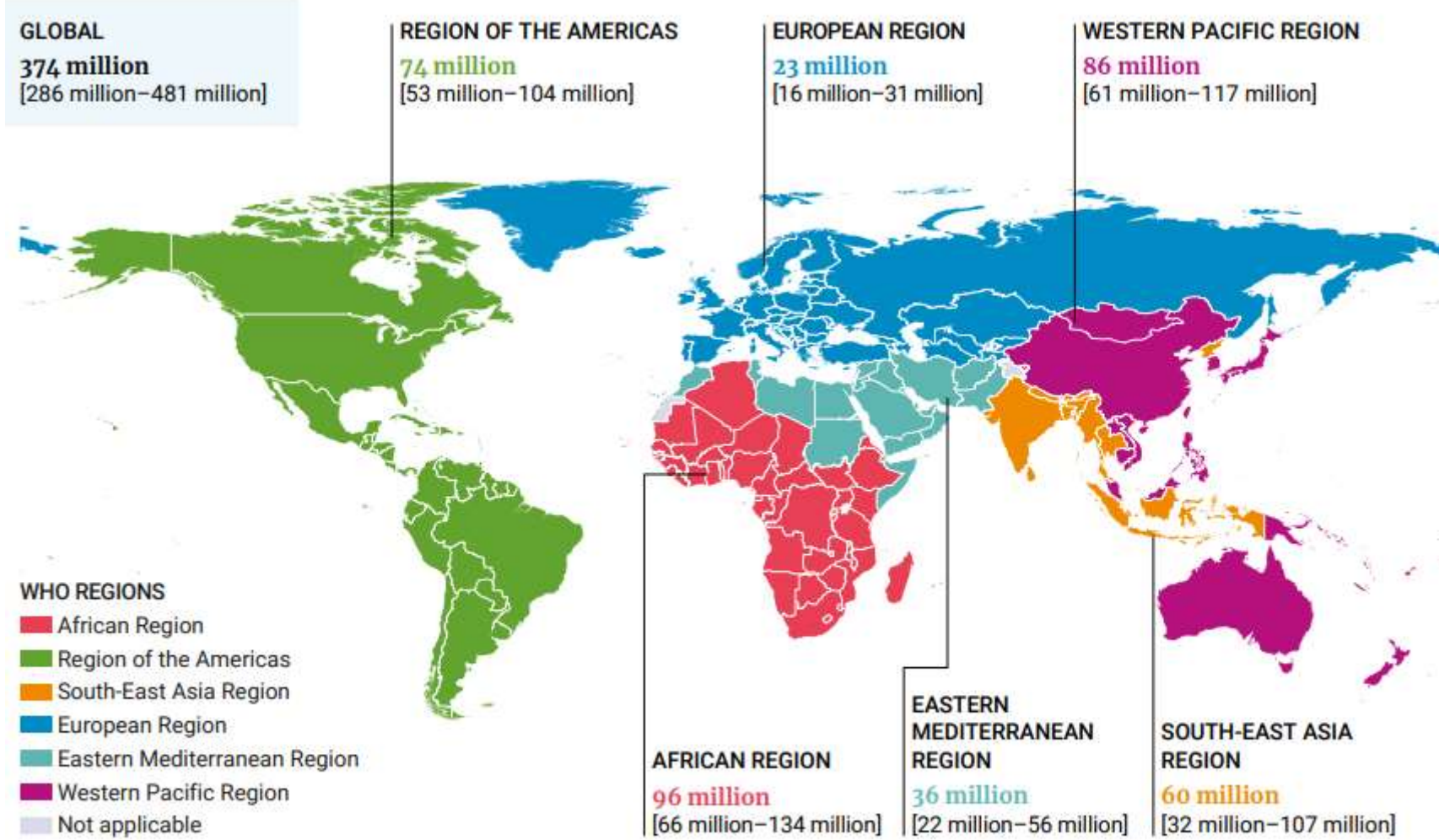
- ✓ Anneden bebeğe sifiliz bulaşının azaltılması
 - Hedef: <50/100,000 canlı doğum
 - 2016'dan itibaren **%14**↓

- CYBİ tanısında önemli boşluklar var
- CYBİ insidansları azaltılamadı
 - Hedef gonore ve sifilizde %90 azalma ↓
- HPV aşı hedefine ulaşamadı

Tedavi edilebilir dört CYBİ

Erişkinlerde (15-49 y), DSÖ bölgelerine göre dağılımı, 2020

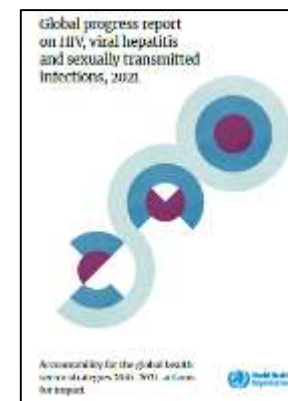
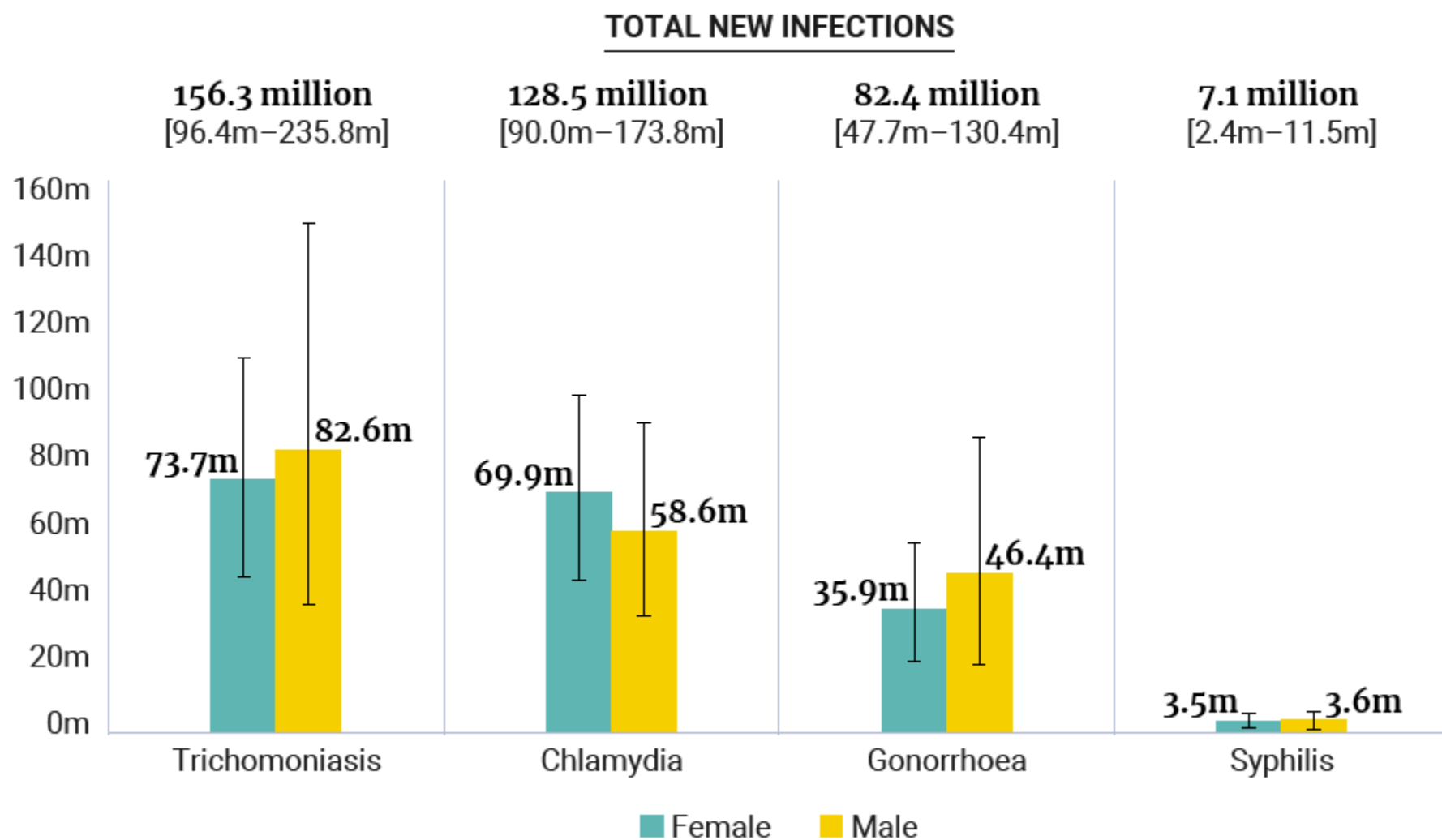
Trichomonas
Chlamydia
N. gonorrhoeae
Sifiliz



Source: WHO, 2021.

Adölesan kızlar ve genç kadınlar: Hem HIV, hem CYBİ açısından savunmasız

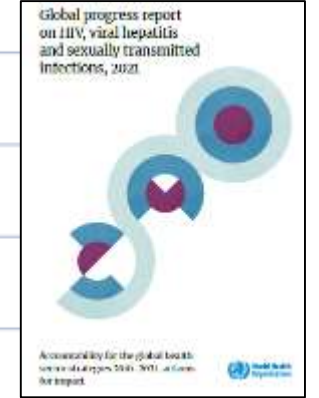
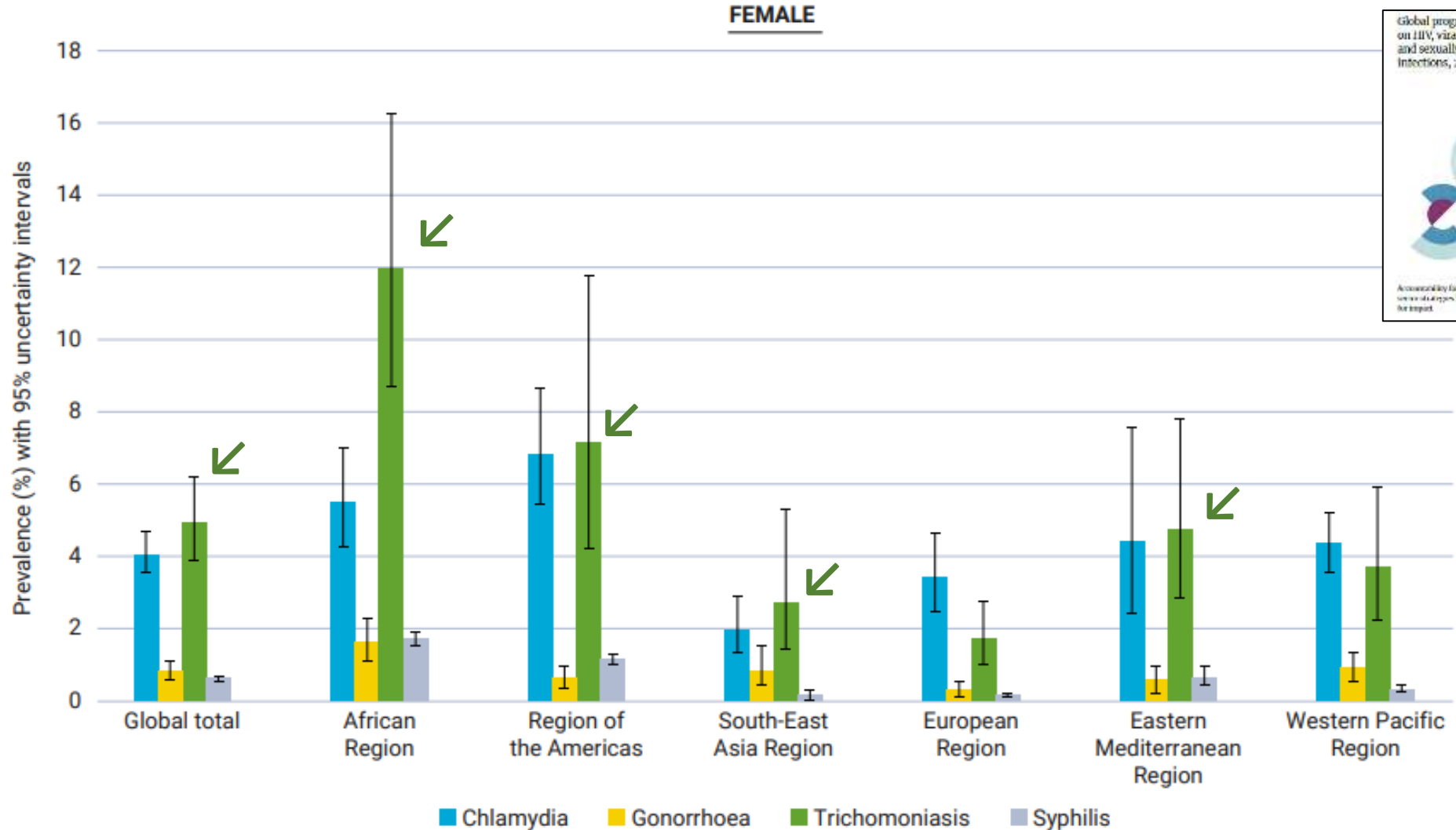
Fig.3. New cases of four curable STIs among adults (15–49 years old) per year, by sex, global, 2020



Source: WHO, 2021.

CYBİ prevalansı

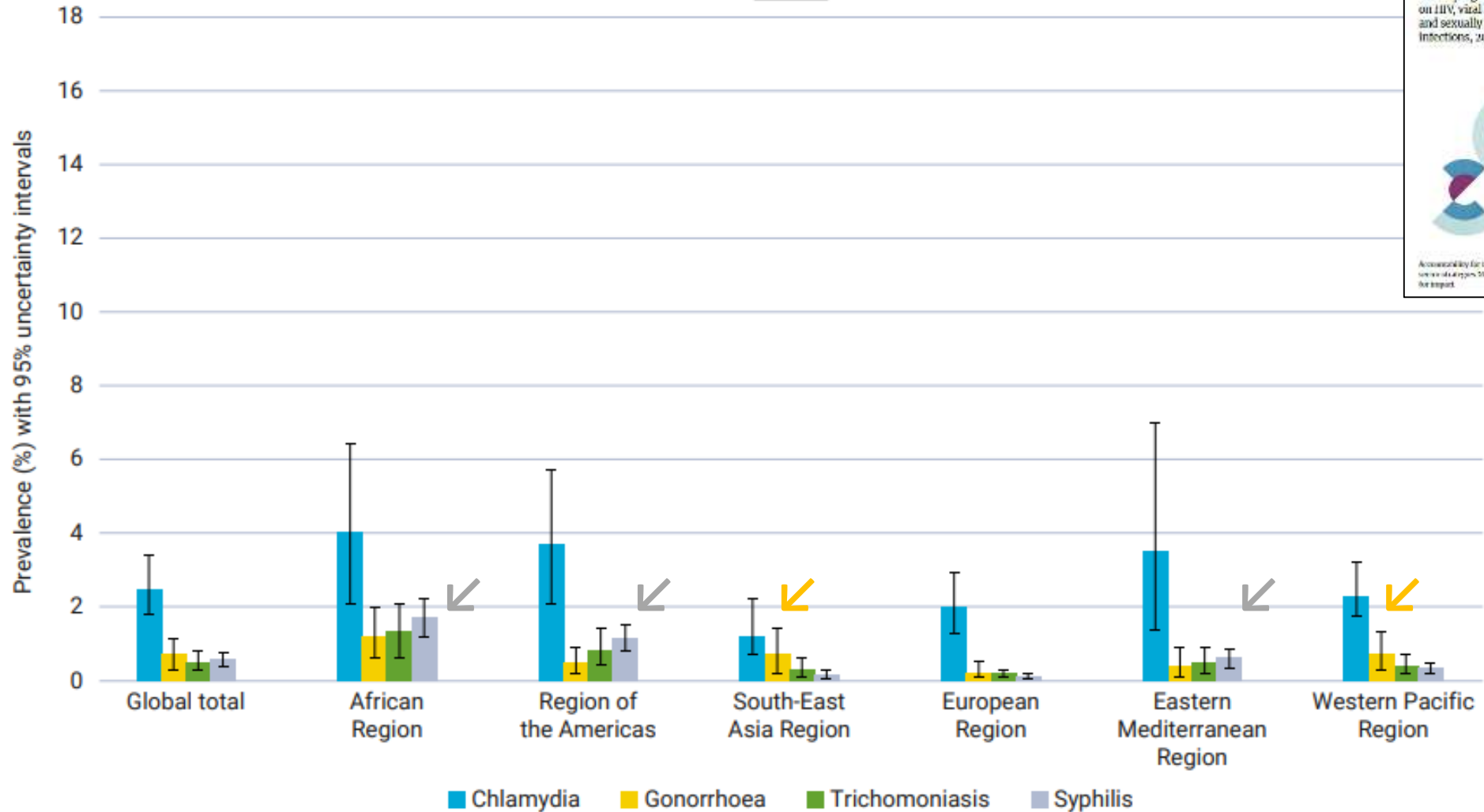
Kadınlarda (15-49 y), DSÖ bölgelerine göre dağılımı, 2020



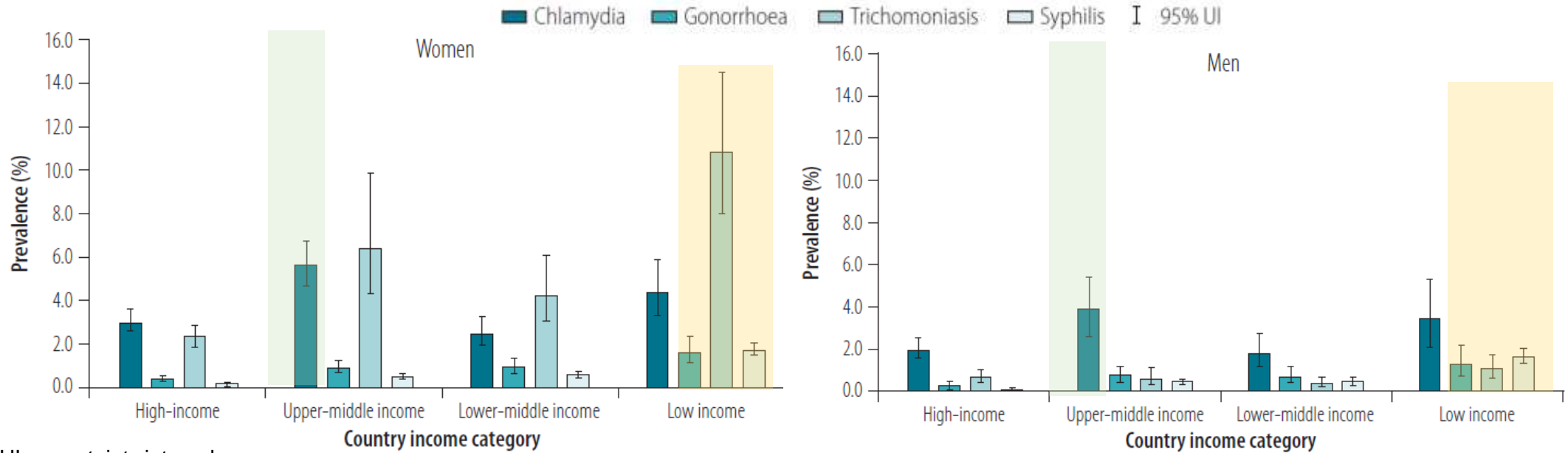
CYBİ prevalansı

Erkeklerde (15-49 y), DSÖ bölgelerine göre dağılımı, 2020

MALE



Dünya Bankası 2016 sınıflamasına göre tahmini prevalans Erişkinlerde, *Chlamydia*, gonore, *Trichomonas*, ve sifiliz



UI: uncertainty interval.

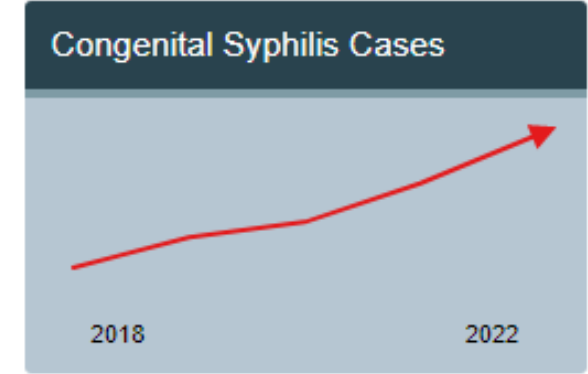
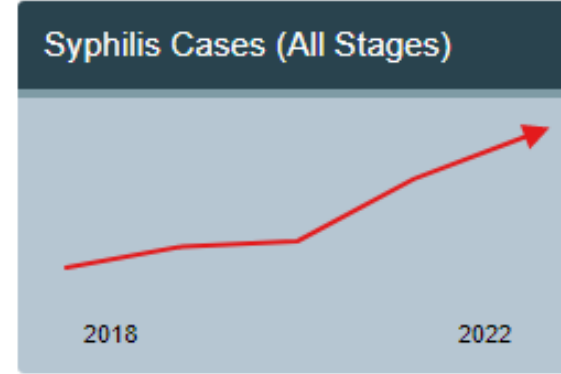
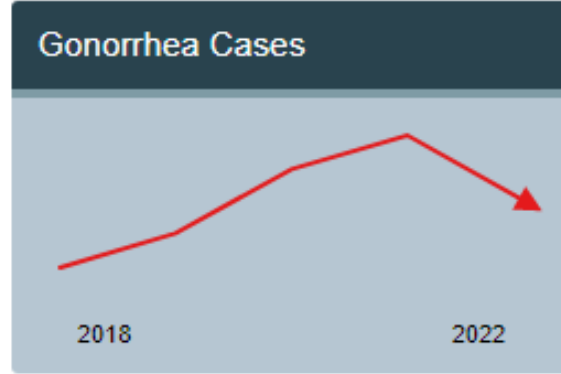
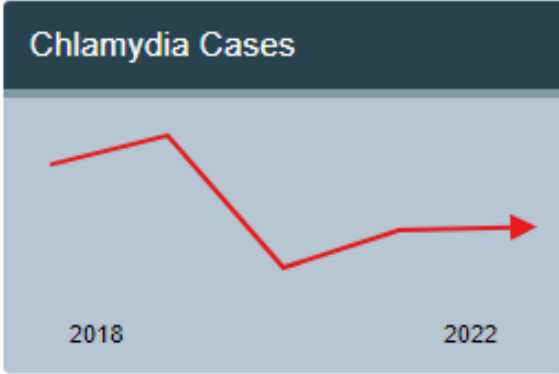
Notes: We defined adults as 15–49 years of age and used year 2016 income classification from the World Bank.

Sifiliz, <i>Trichomonas</i> ve gonore prevalansı	<i>Chlamydia</i> prevalansı
Düşük gelir: En yüksek prevalans Yüksek gelir: En düşük prevalans	Üst-orta gelir*: En yüksek prevalans

* Bazı Latin Amerika ülkelerinde tahminler yüksek saptanmış. Metodolojik faktör veya bulaş yolu farklılığı ile ilgili olup olmadığı bilinmiyor.



CDC, CYBİ Sürveyansı, 2022



Disease	Cases					Percent Change	
	2018	2019	2020	2021	2022	5 Year	1 Year
Chlamydia	1,758,668	1,808,703	1,579,885	1,644,416	1,649,716	-6.2	0.3
Gonorrhea	583,405	616,392	677,769	710,151	648,056	11.1	-8.7
Syphilis (All Stages)	113,739	127,943	131,797	173,858	203,500	78.9	17.0
Congenital Syphilis	1,325	1,882	2,162	2,875	3,755	183.4	30.6
Total Reported STIs	2,457,137	2,554,920	2,391,613	2,531,300	2,505,027	1.9	-1.0

Sifiliz: 1950'den sonra en yüksek sayı



ABD: 2022 yılında bildirilen CYBI'larda önemli eşitsizlik/farklılık

Yaş	Cinsel tercih	İrk
Klamidya Gonore Sifiliz	Gonore P&S sifiliz HIV koinfeksiyonu MSM orantısız etkileniyor	Klamidya Gonore P&S sifiliz
%49.8 Adölesan ve genç erişkinlerde* 15-24 y	MSM ve P&S sifiliz varsa %36.4 'ünde HIV tanısı var	%31.1 Non-Hispanik Siyahi veya Afrikalı-Amerikalı**

*ABD nüfusunun ¼'ü

**ABD nüfusunun %12.6'sı

- Cinsel davranış farkından kaynaklanmıyor
- Kaliteli cinsel sağlık hizmetlerine erişim farkı
- Cinsel ağ özellikleri



Avrupa Birliđi/Avrupa Ekonomik Alanı:

1990'lardan itibaren bakteriyel CYBİ'lar artmakta, **2015-2019** yılları arasında anlamlı artış

<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	LGV
%9 artış	%25 artış	%55 artış	%75 artış

- **LGV:** Uygun tanı araçları eksik
Özellikle DSÖ Orta ve Doğu Avrupa bölgelerinde olduğundan daha az tanı konmakta
- **Yeni** veya **yeniden** ortaya çıkan infeksiyonlar *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, Mpox
- AB dışındaki Avrupa bölgeleri, özellikle **Orta** ve **Doğu Avrupa** ile ilgili sorunlar
Sürveyans sistemi heterojen, tanı ve bildirim yetersiz, anahtar grupların test ve tedaviye ulaşması yetersiz, modern test yöntemleri eksik
- Ulusal sağlık sistemleri üzerine yük



Avrupa: EU/EEA: 2021, ECDC

	2021	2022
<i>Chlamydia</i>	184,542	
Gonore	46,728	70,871
Sifiliz	25,270	35,241
LGV	1,124	
Toplam	257,664	

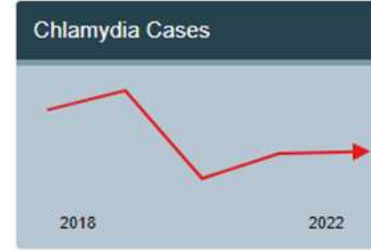
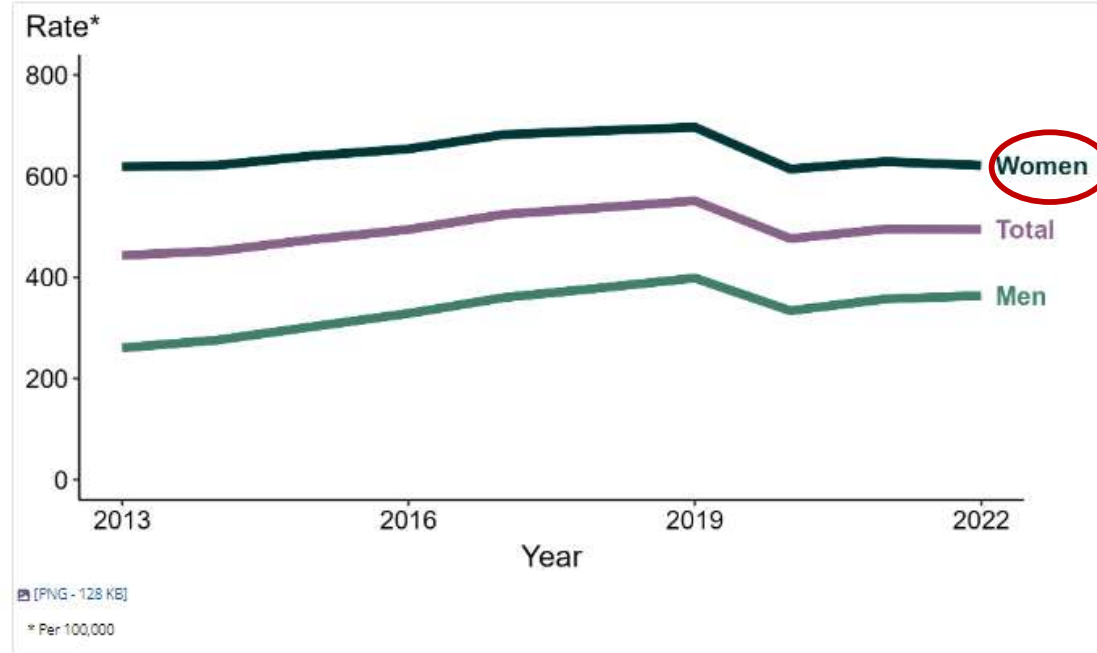
Tarihi rekor



ABD: *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia — Rates of Reported Cases by Sex, United States, 2013–2022

Print



2022: 1,649,716 olgu

En sık saptanan bildirimini zorunlu CYBI

Oran 2021 ile benzer (495.0/100,000)

Kadın: Oran daha yüksek, ama azalma eğiliminde:

%1.2↓ (20-24 y grubunda en belirgin: %6.5↓)

Erkek: %1.8 ↑

Çoğu asemptomatik

- Oran \approx Tarama kapsamı ile ilişkili
- 2019'a göre oran daha düşük

Tarama tam kapsamına henüz ulaşamamış

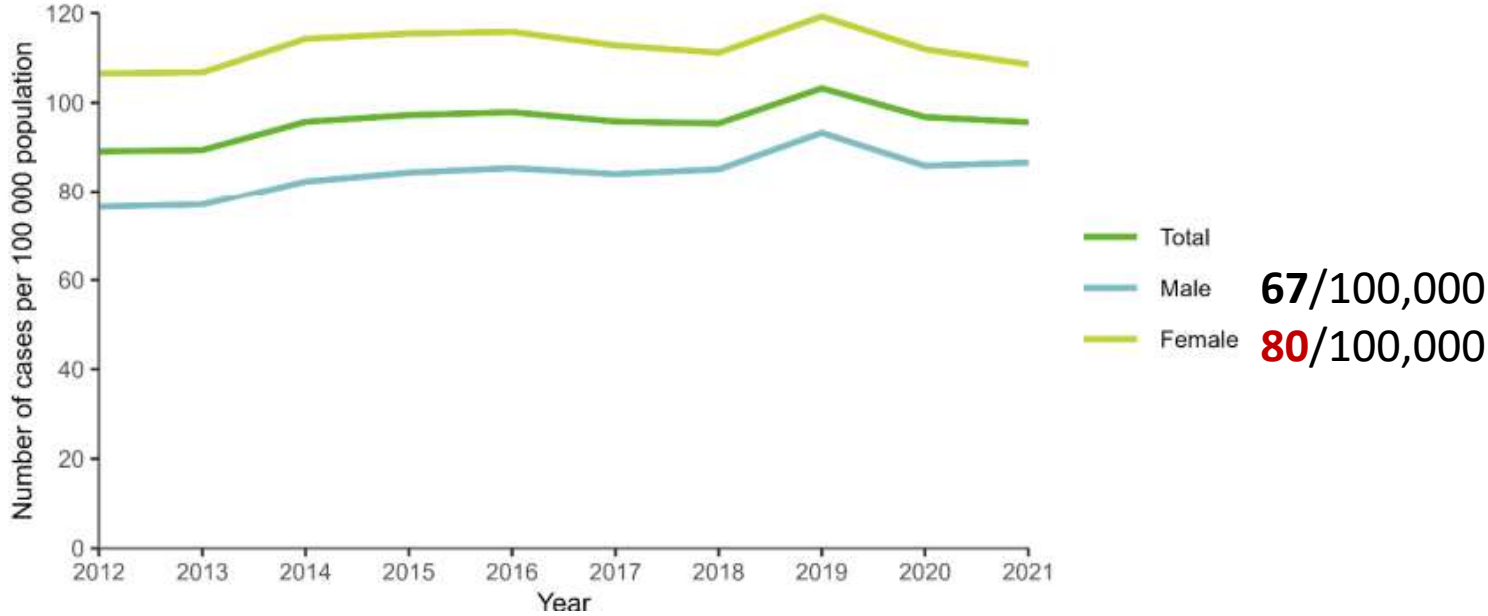
15-24 yaş arası: Olguların %57.7'si

Avrupa ECDC: *Chlamydia trachomatis*



2021
184,542;
74/100,000

Figure 4. Notification rates of confirmed chlamydia cases per 100 000 population by gender and year in EU/EEA countries reporting consistently, 2012–2021



Tanı testlerine erişim, test politikaları
ülkeler arasında farklı

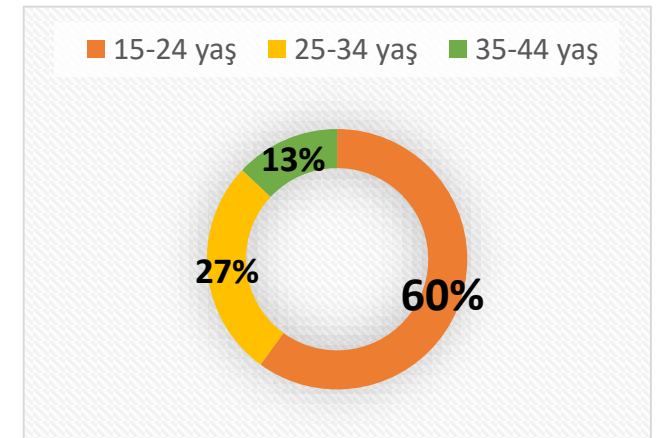
Yüksek >250

Düşük <3

Danimarka
Finlandiya
İzlanda
Norveç
İsveç

Bulgaristan
Hırvatistan
Kıbrıs
Yunanistan
Polonya
Romanya

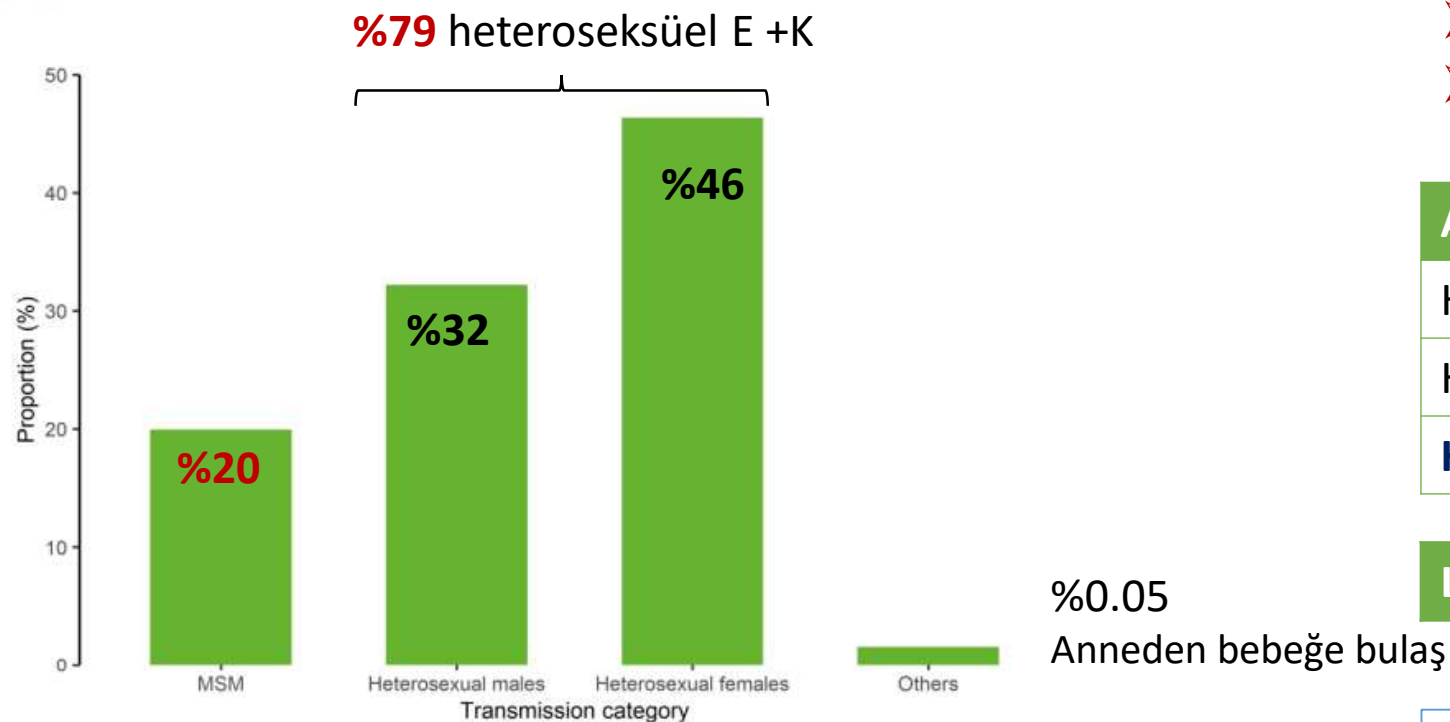
Çoğu infeksiyon asemptomatik: Geç tanı, devam eden bulaş!





Avrupa ECDC: *Chlamydia trachomatis*

Figure 3. Percentage of cases of chlamydia infection by transmission category and gender, EU/EEA, 2021



MSM

- Son 5 yılda ↑
- Özellikle HIV negatif MSN

Almanya 2018	Prevalans
HIV pozitif	%1.1
HIV negatif	%7.2
HIV negatif, PrEP alıyor	%13.8

Londra	HIV negatif MSM ↑
---------------	--------------------------

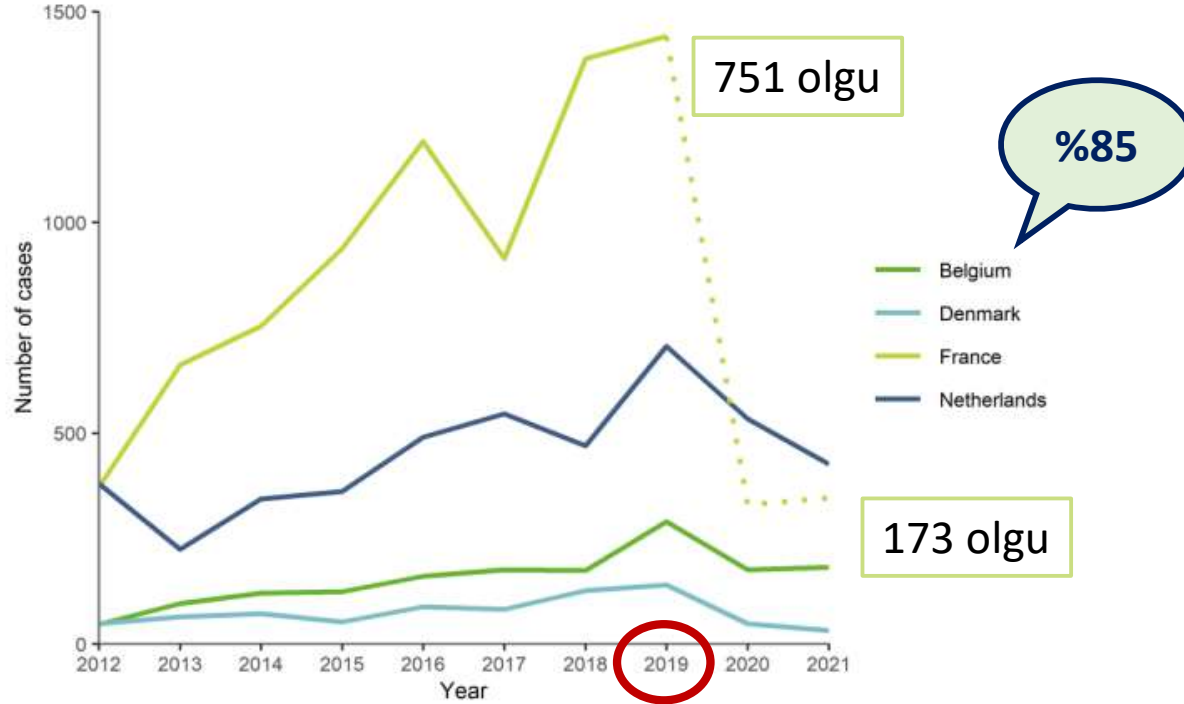
Kondomsuz ilişki
Cinsel partner sayısı
Taramanın artması
Başvurunun artması





Avrupa ECDC: LGV

Figure 1. Number of confirmed lymphogranuloma venereum cases in the four EU/EEA Member States with the highest number of cases in 2021, and which reported consistently 2012-2021



2019: En yüksek olgu sayısı, en fazla Fransa'dan
2020-2021: Fransa bildirim sistemini değiştirdi, rapor edilen veriler daha küçük bir laboratuvar örneğine dayanmakta

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/lymphogranuloma-venereum-annual-epidemiological-report-2021>

de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(10):1821-8.

1,124



1,118 MSM + 15 kadın
%70'i 25-44 yaş; %43'ü HIV+

2017-2021: HIV-neg oranında ↑
%40 → %60

Avrupa:

- Rektal ülser, kanama, müköz akıntı
- Perirektal abse, fissür
- Sistemik semptom
- Reaktif poliartropati, konjunktivit

MSM: Anorektal örnek CT+ ise LGV testi

**Semptomdan bağımsız
HIV+ ve PrEP alanlar öncelikli**

Gonore: “Yüzyıllardır insan ile birlikte evrimleşen bir bakteri”

İnsidans: 1980’lerin sonu ... azalma

1990’ların sonu ... artış

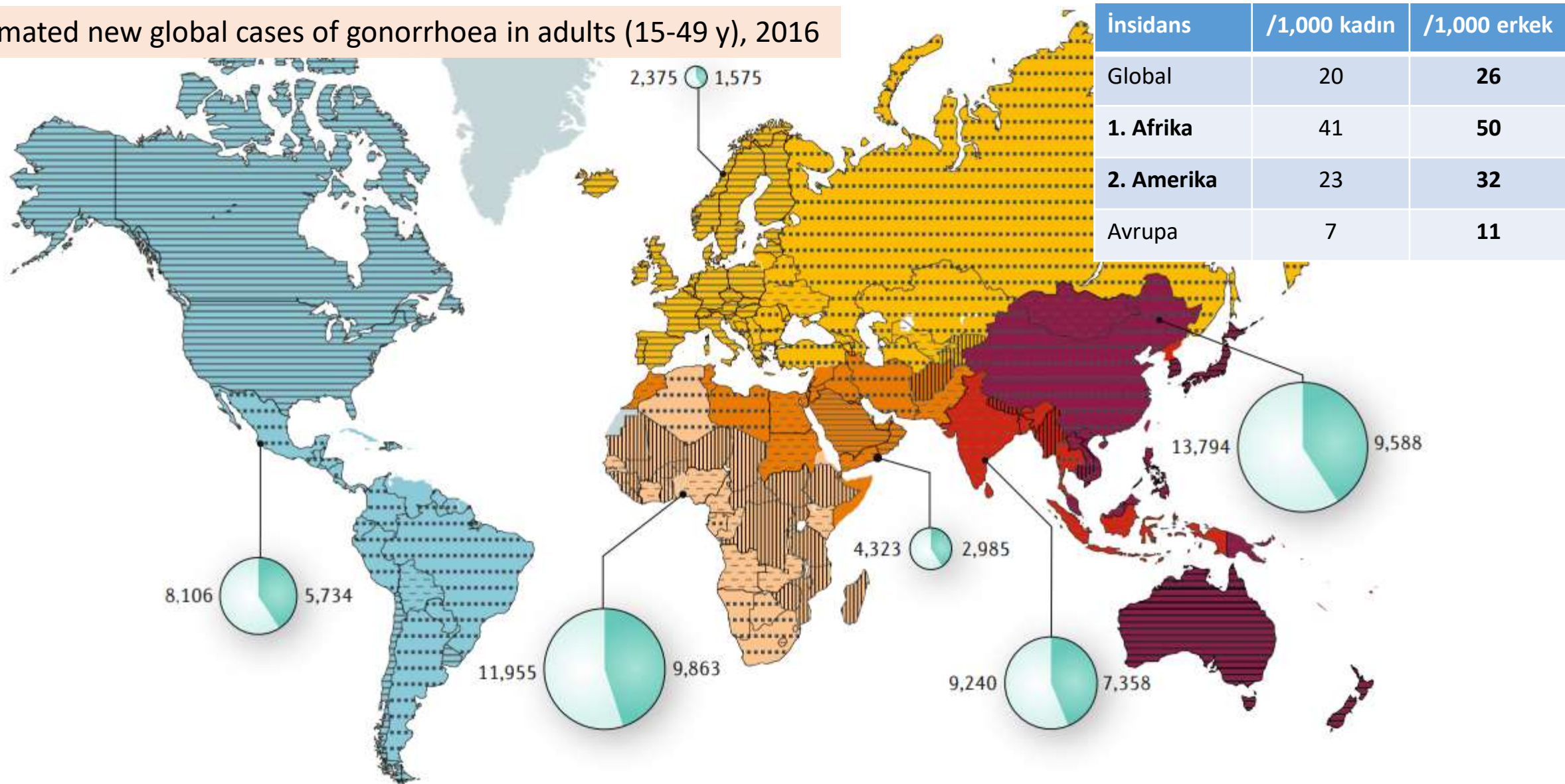
Anahtar popülasyon:

Risk daha yüksek

Orantısız olarak etkileniyor

- MSM
- Gençler
- Seks çalışanları
- Göçmen

Estimated new global cases of gonorrhoea in adults (15-49 y), 2016



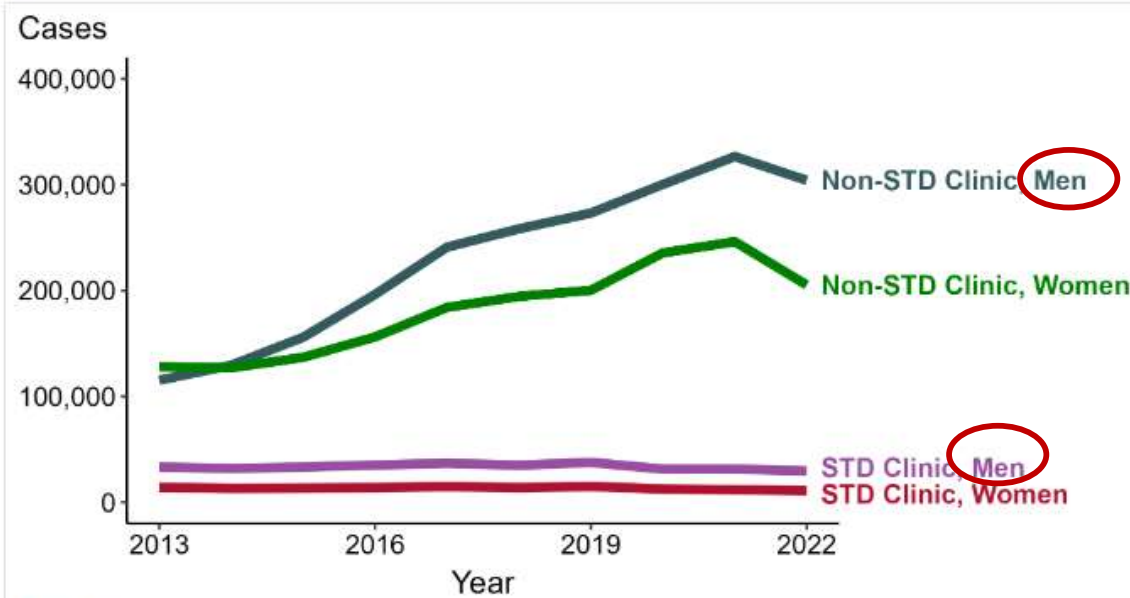
WHO region			World Bank income classification			Cases of gonorrhoea		
■ Americas	■ Eastern Mediterranean	■ South-East Asia	■ No data	 High	 Lower middle	 No data	○ Men	● Women
■ African	■ European	■ Western Pacific		 Upper middle	 Low			



ABD: Gonore

Gonorrhea — Reported Cases by Reporting Source and Sex, United States, 2013–2022

[Print](#)



[PNG - 128 KB]

NOTE: During 2013 to 2022, the proportion of all cases with unknown reporting source was 13.9%, from a low of 12.5% (n = 41,579) in 2013 to a high of 14.8% (n = 96,035) in 2022.



2022: 648,056 olgu

En düşük oran 2009 yılında; takiben artmaktaydı

2021 → 2022: **%9.2↓**

- ✓ Her iki cinste, kadınlarda daha belirgin (**%14.5↓**)
 - 20-24 y kadın %18.1↓
 - CYBH dışındaki kliniklerde %16.7↓
- ✓ Tüm yaş gruplarında
- ✓ Birçok ırksal/Hispanik etnik köken grubu
- ✓ Birçok eyalette

2013'den itibaren oran erkeklerde daha yüksek

- MSM + MSW
- 2022: **%40** olgu **MSM**

MSM: Erkekle seks yapan erkek. MSW: Kadınlara seks yapan erkek



ABD: Gonore



2022: GISP Gonococcal Isolate Surveillance Project

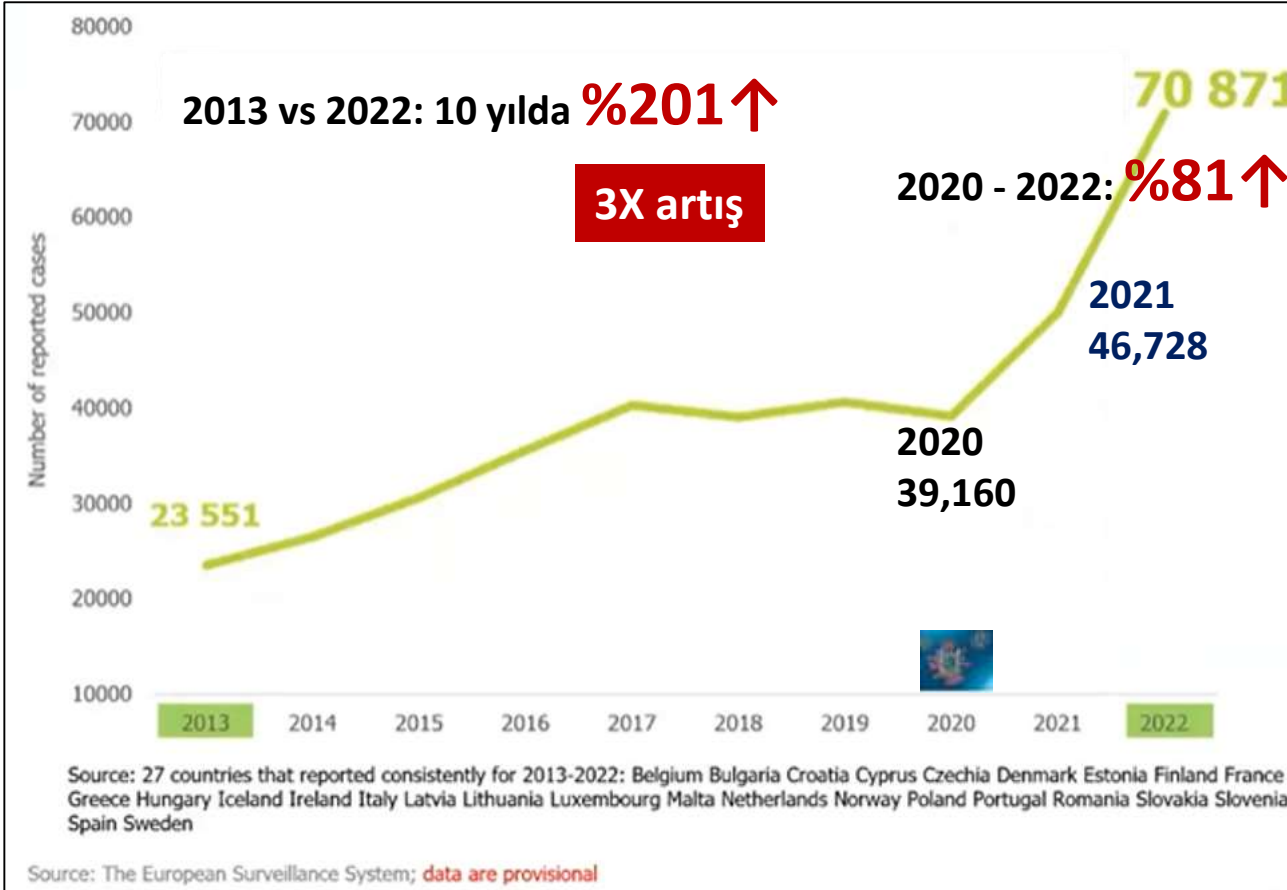
İnfeksiyonların yaklaşık yarısı ≥ 1 antibiyotiğe dirençli veya MIC artmış

Seftriakson: Dolaşımdaki suşlar duyarlı
<%0.1 izolat: MIC artmış

>%80 olgu uygun tedavi almış

Avrupa ECDC

COVID-19 pandemisinden sonra gonore bildiriminde ciddi artış, özellikle genç kadınlarda



2020 vs 2022

Increases 2022 vs 2020	Countries
<25%	Czechia, Lithuania, Slovakia
25 - 49%	Sweden, Latvia, Bulgaria, Denmark
50 - 99%	Luxembourg, Netherlands, Slovenia, France, Croatia, Iceland, Cyprus, Norway, Ireland
100 - 200%	Finland, Portugal, Spain, Greece, Poland, Romania, Malta, Belgium
>200%	Estonia, Italy

Heteroseksüel kadın %56 ↑
MSM (HIV negatif) %48 ↑
Heteroseksüel erkek %41 ↑

Artış en keskin 20-24 yaş kadınlarda

31 Ocak 2020: Birleşik Krallık AB'den ayrıldı.

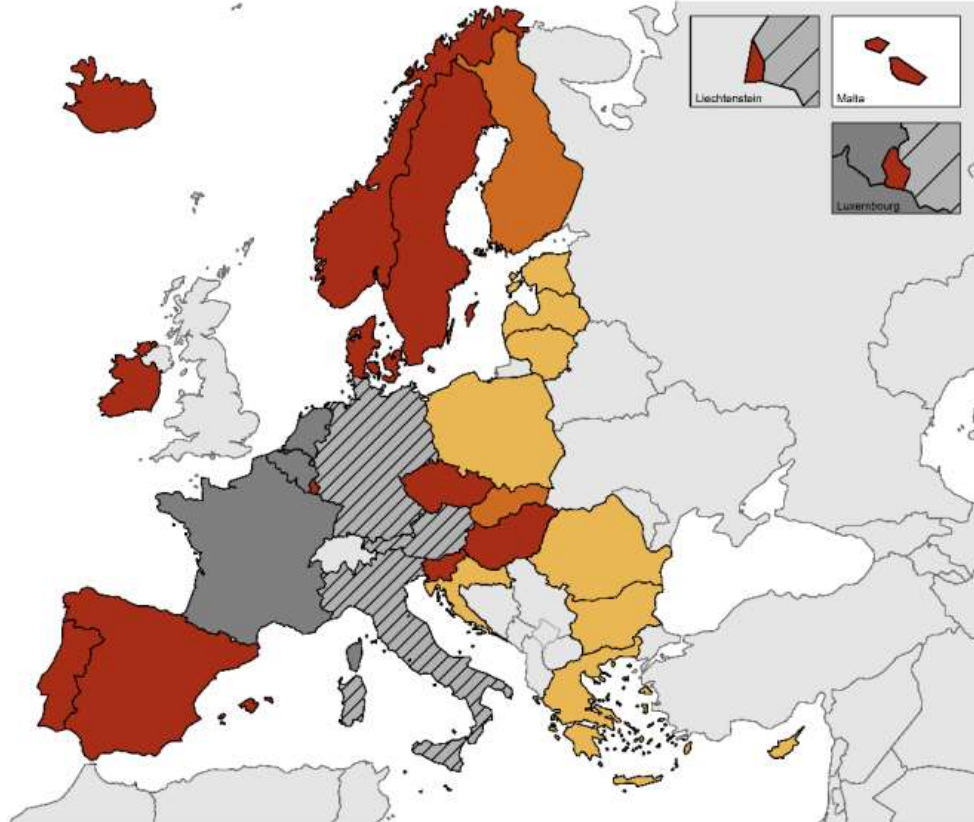
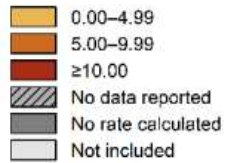
Avrupa ECDC: Gonore



Figure 1. Confirmed gonorrhoea cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2021



Notification rate
(per 100 000 population)



Administration boundaries: © Eurographics
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. ECDC. Map produced on 11 October 2023.



46,728

100,000'de 13.7

Erkek: 23 - Kadın: 5

Yüksek >30

Düşük <3

Lüksemburg

Bulgaristan

Danimarka

Hırvatistan

Malta

Kıbrıs

İrlanda

Polonya

Romanya

Yaş	Olgu Oranı, %
20-24	19
25-34	35
35-44	19

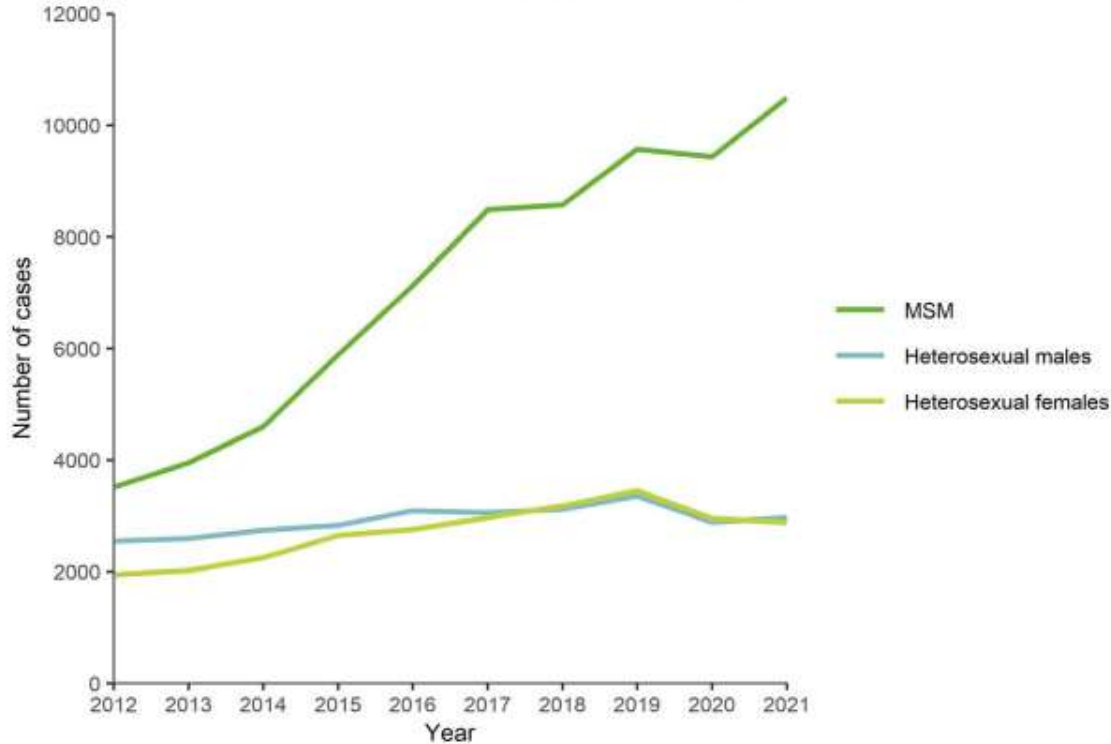
57/100,000

E, 25-34 y ise
94.8/100,000



Avrupa ECDC: Gonore

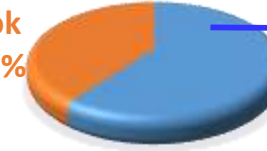
Figure 6. Number of confirmed gonorrhoea cases by gender, transmission category and year in EU/EEA countries reporting consistently, 2012–2021



Source: Country reports from Czechia, Denmark, Finland, Greece, the Netherlands, Norway, Romania, Slovenia and Sweden

BULAŞ YOLU

Veri
yok
40%



Veri
var
60%

%62 MSM*
%37 Heteroseksüel
%1 Diğer

*PrEP: Yüksek riskli cinsel davranış, daha sık test (rehber önerisi), NAAT kullanımı, asemptomatik olguların bildirimini



HIV pozitifliği: **%11**

MSM popülasyonunda **%16**



Genç heteroseksüel popülasyon Gonokok bulaşma dinamikleri değişiyor mu?



IUSTI Europe 2023, Malta

EU/EEA, 15-24 y, **heteroseksüel kadın**,
enfeksiyon bölgesi 2020-2022

Site of infection	% 2020 n=1536	% 2021 n=1573	% 2022 n=2654
anorectal	2.6	2.8	2.2
anorectal; genital	7.4	6.6	7.1
anorectal; genital; pharyngeal	2.9	3.5	4.2
anorectal; pharyngeal	0.7	0.6	0.5
genital	74.2	69.2	69.0
genital; pharyngeal	3.7	7.8	4.0
other	0.6	1.1	1.2
pharyngeal	8.0	8.4	11.8

Source: reports from Czechia Estonia Finland France Greece Hungary Iceland Ireland Latvia Malta Netherlands Norway Slovakia Slovenia Spain

Source: The European Surveillance System; **data are provisional**

Syphilis, Gonorrhoea, Chlamydia European Hot Spot
Prof. Otilia Mardh (ECDC) IUSTI Webinars

GBMSM ile benzerlik var mı?
Oral seks/faringeal gonore?

P077 - Incidence of pharyngeal gonorrhoea at PrEP consultation of a tertiary hospital during 2021 and 2022.

Dr Nicolás de Loredo, Dr Francisco Montoya Conesa, Dr David García-Hernández, Dr Guillermo Del

Barcelona, n=1396, **%96 erkek**

En sık saptanan CYBİ gonore (%68)

%15 farinks tutulumu

(P99-LB) Large surge in gonorrhoea diagnoses among heterosexual young people with a high proportion of throat infections

Tuesday, July 25, 2023 16:00 – 18:00 CST

Primary Presenter(s)



John A. White, MBBS, FRCP (he/him/his)

Medical Director, Preventx
Preventx
Sheffield, England, United Kingdom



Kuzey İrlanda, 2021 vs 2022: 390 gonore

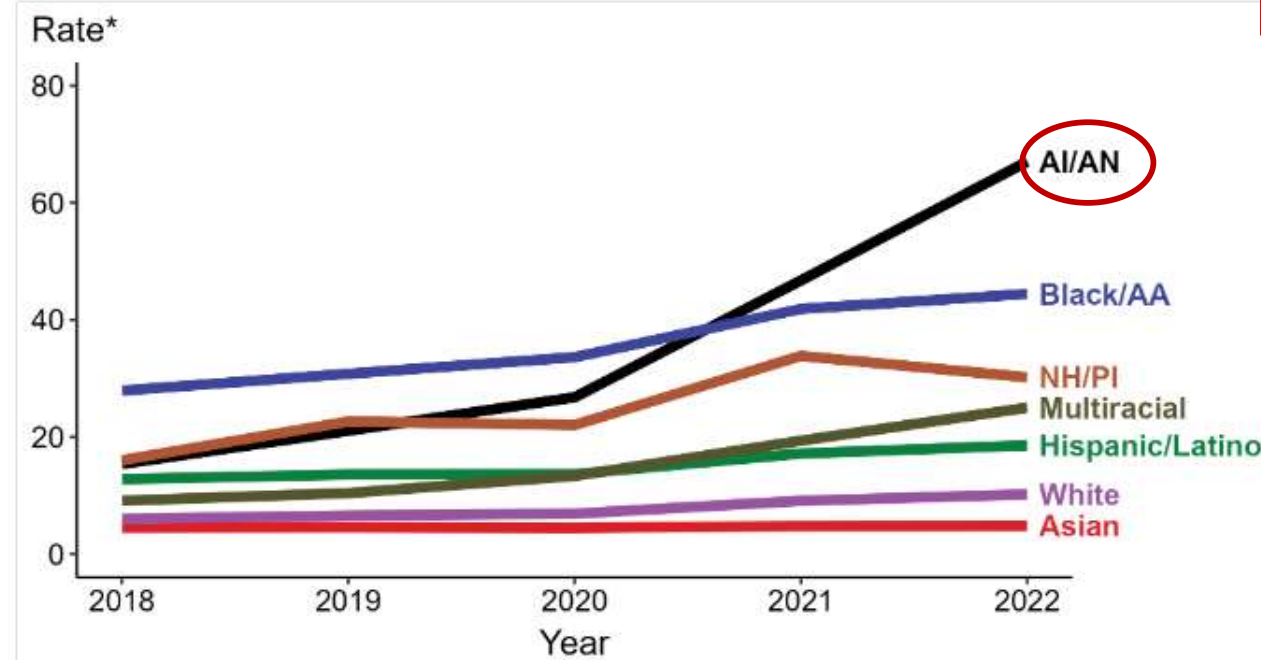
- Heteroseksüel grupta gonokok daha fazla
- **16-19 y %894↑**, 20-24 y **%305↑**
- Boğaz sürüntüsü alınanların **%67'si** pozitif **%11** (n=22) sadece farinks tutulumu



ABD: Sifiliz

Primary and Secondary Syphilis — Rates of Reported Cases by Race/Hispanic Ethnicity, United States, 2018–2022

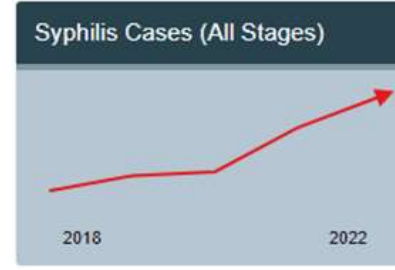
[Print](#)



[PNG - 128 KB]

* Per 100,000

ACRONYMS: AI/AN = American Indian or Alaska Native; Black/AA = Black or African American; NH/PI = Native Hawaiian or other Pacific Islander



2022: **207,255** olgu

- Sifilizin tüm evreleri + konjenital sifiliz
- 1950'den sonra **en yüksek** sayı

• 2021 → 2022: **%17.3** ↑

• **59,016 P&S sifiliz; %9.3** ↑

- Bulaşıcılık yüksek!
- Hem erkek, hem kadınlarda artmış
- Tüm yaş gruplarında artmış
- Birçok bölgede artmakta
- Irksal/Hispanik etnik köken
- **AI/AN** en yüksek oran: **67/100,000**

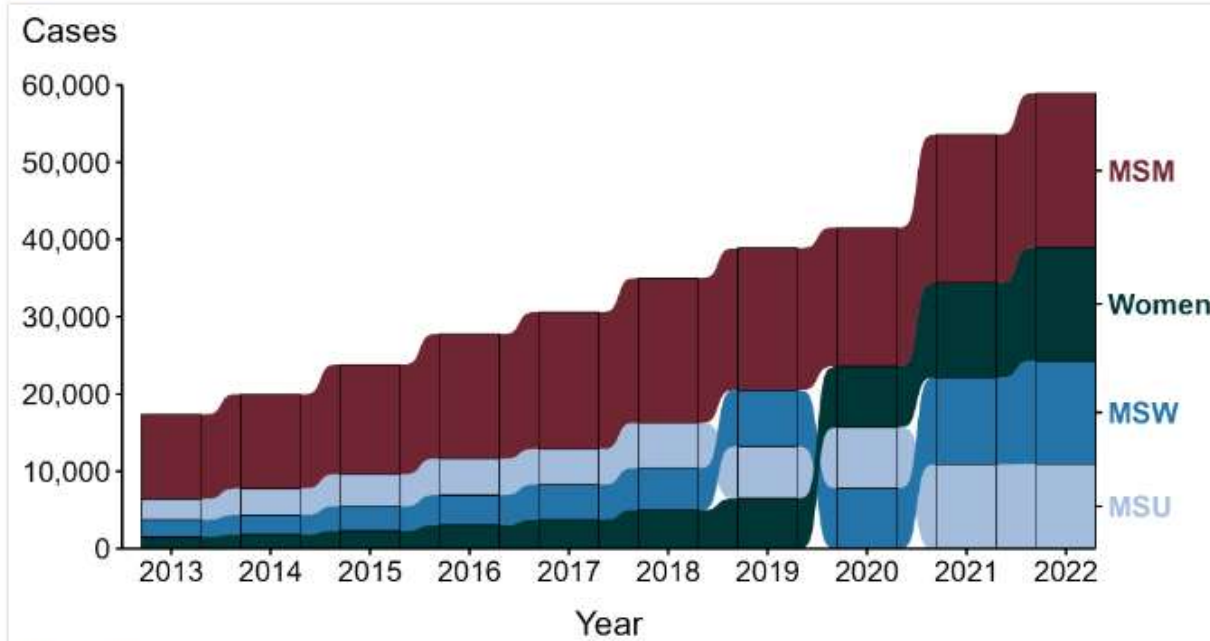
P&S: Primer ve sekonder sifiliz. Amerikalı Kızılderili/Alaska Yerlisi



ABD: Sifiliz

Primary and Secondary Syphilis — Reported Cases by Sex and Sex of Sex Partners, United States, 2013–2022

[Print](#)



[PNG - 128 KB]

* Per 100,000

ACRONYMS: AI/AN = American Indian or Alaska Native; Black/AA = Black or African American; NH/PI = Native Hawaiian or other Pacific Islander

2021 → 2022

MSM orantısız etkilendi
2022 tüm P&S sifiliz olgularının **%45'i**
%4↑

Kadın P&S sifiliz **%19.2**↑
Eş zamanlı olarak **MSW** grubunda↑
Heteroseksüel sifiliz epidemisinin
genişlemesi

MSM: Erkekle seks yapan erkek.

MSW: Kadınlı seks yapan erkek

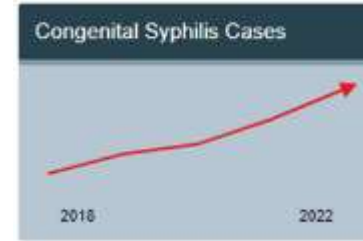
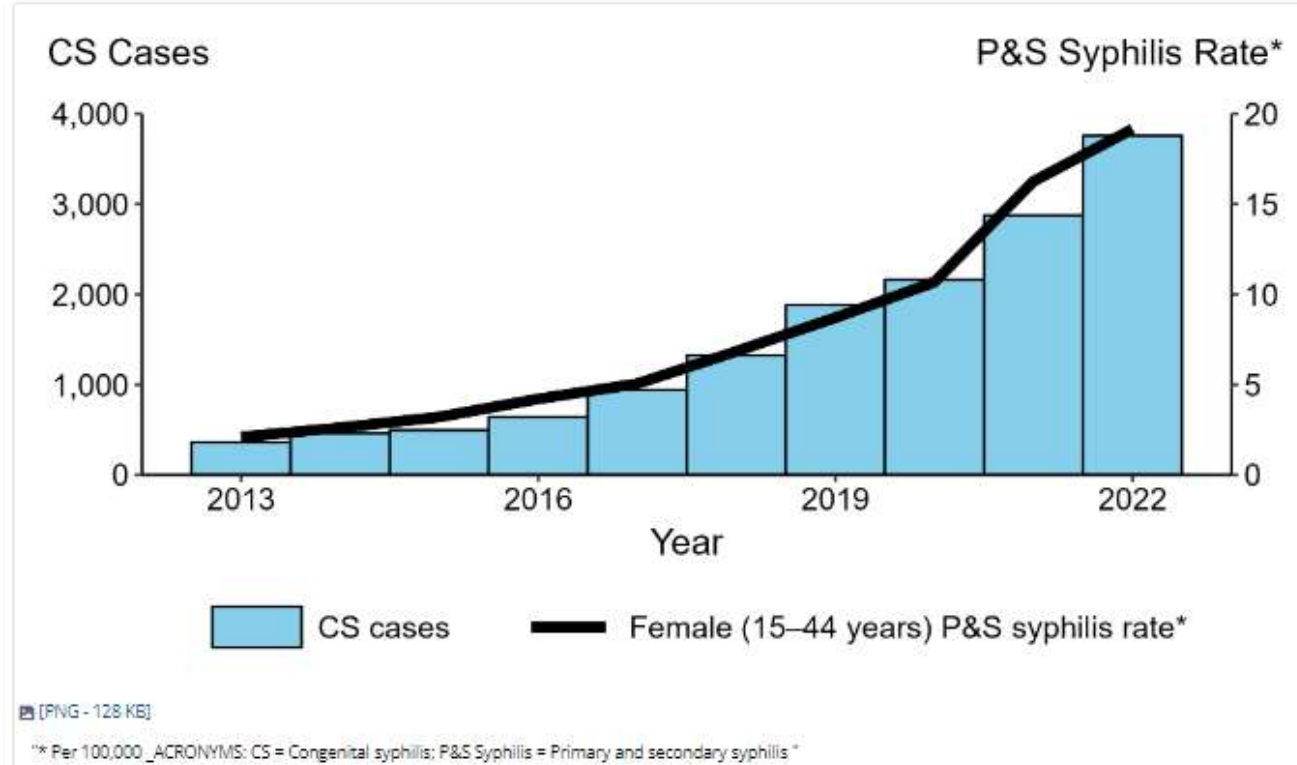
MSU: Cinsiyeti bilinmeyen kişi ile seks yapan erkek



ABD: Konjenital sifiliz

Congenital Syphilis — Reported Cases by Year of Birth and Rates of Reported Cases of Primary and Secondary Syphilis Among Women Aged 15–44 Years, United States, 2013–2022

[Print](#)



2022: **3,755 KS**

282'si ölü doğum, infant ölümü

2021 → 2022 **%30.6** artış

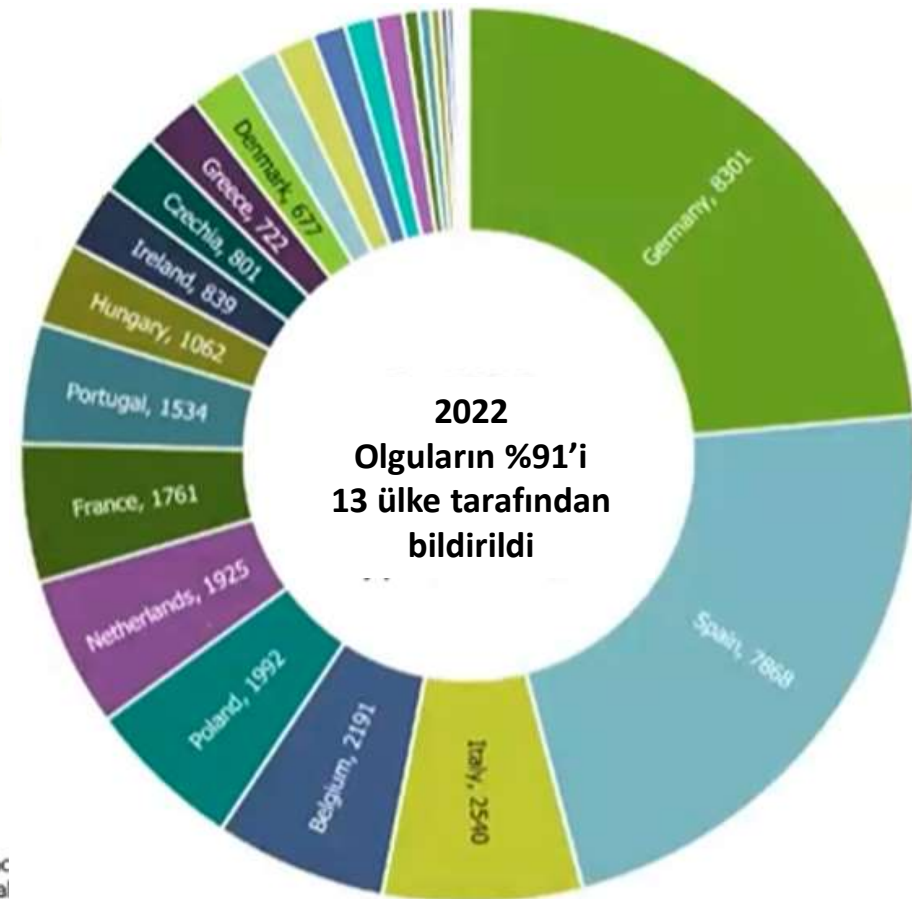
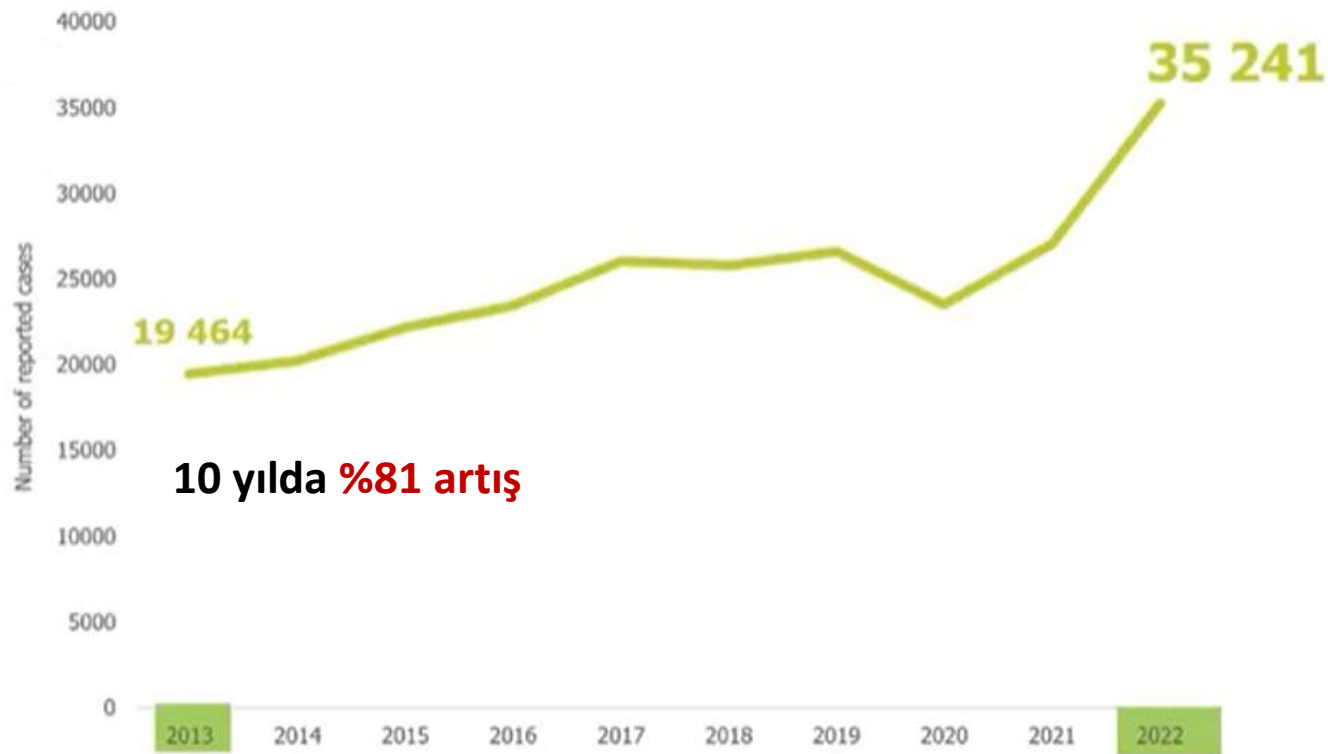
- **102.5** KS/100,000 canlı doğum
- 1991'den beri en yüksek rakam

Doğurganlık yaşındaki kadınlarda sifiliz sayısındaki artışını yansıtıyor

- 15-44 yaş, 2021 → 2022: **%17.2** artış
- Sağlıklı İnsan 2030 Hedefi:
15-44 yaş kadınlarda 4.6/100,00'un altına indirmek



Avrupa ECDC: 2022 yılında sifiliz tarihi rekor sayıya ulaştı



Source: 28 countries that reported consistently for 2013-2022: Belgium Bulgaria Croatia Cyprus Czechia Denmark Estonia Finland France Germany Greece Hungary Iceland Ireland Italy Latvia Lithuania Luxembourg Malta Netherlands Norway Poland Portugal Romania Slovakia

Source: The European Surveillance System; data are provisional



Avrupa ECDC: Sifiliz

2021

Erkek **11.2**/100,000

Kadın **1.4**/100,000

15-24 yaş	25-34 yaş	35-44 yaş	>45 yaş
%12	%32	%26	%30
2012-2021 %66 artış			
Erkek 30 /100,000 Kadın 4 /100,000			

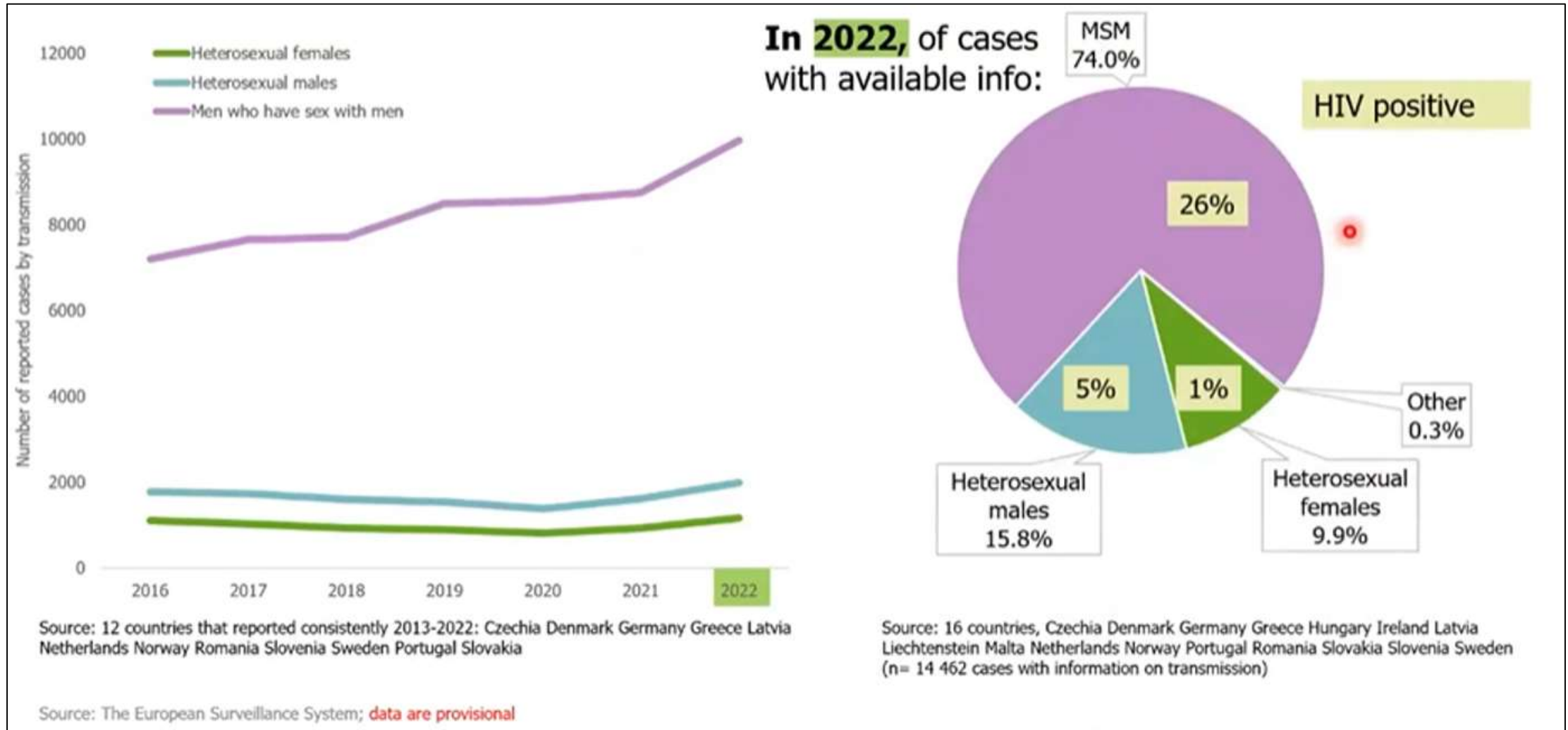


NEJM



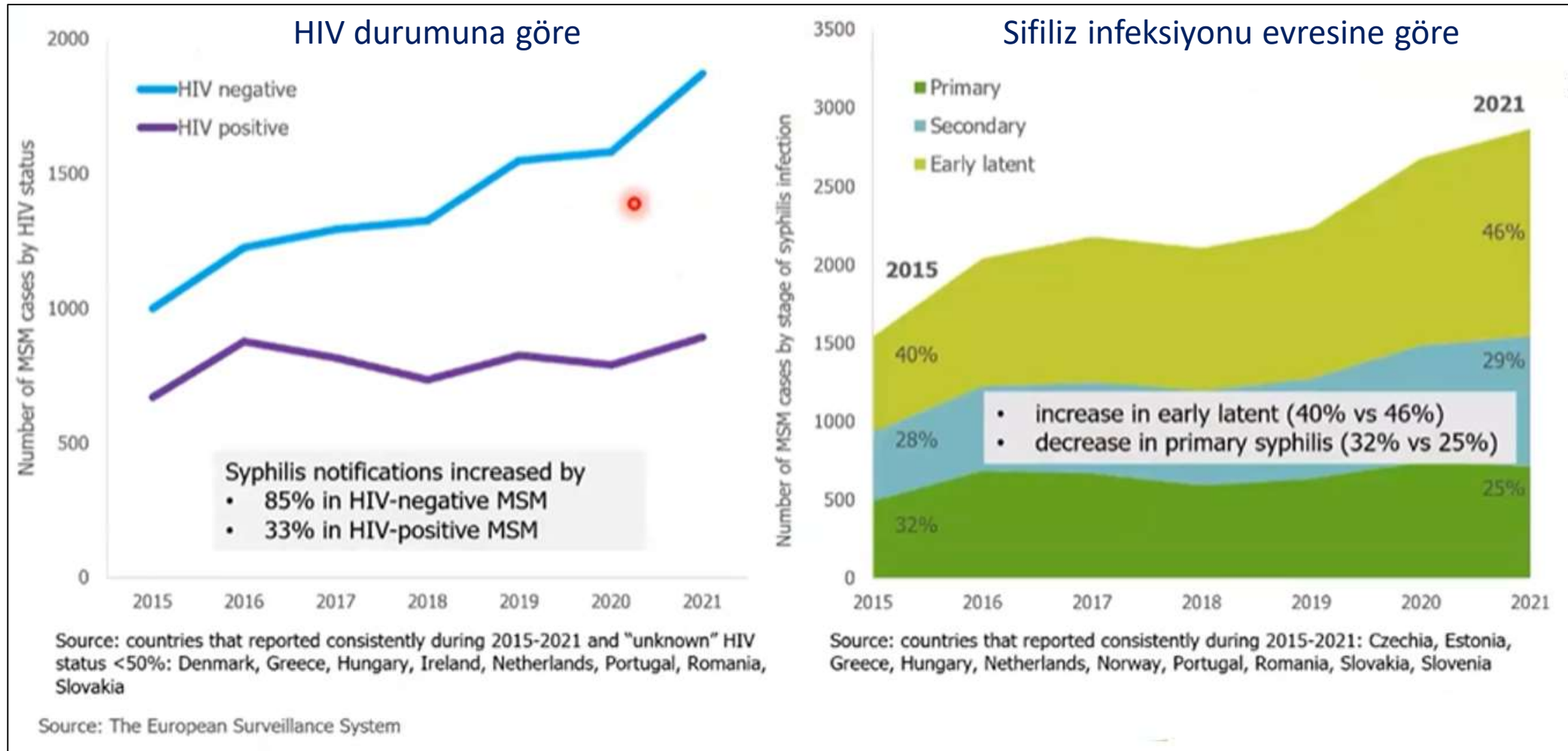
Avrupa ECDC 2022

Bulaş yolu açısından MSM ile heteroseksüel erkek ve kadınlar arasındaki fark açılmaya devam etti





Avrupa ECDC: 2015-2021 MSM popülasyonunda sifiliz





Türkiye, 31 Aralık 2022

	Sifiliz			Gonore			Klamidya		
Yıl	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
n	2177	2801	3533	78	57	133	530	62	31
/100,000	2.6	3.35	4.14	0.09	0.07	0.16	0.63	0.07	0.04

%78 erkek
%47 20-34 yaş

%80 erkek
%47 20-29 yaş

CYBI'ların Tedavisindeki Değişim



Tedavi

Klamidya

Doksisiklin 100 mg 2*1/G 7-10 gün

Azitromisin 1 g → 500 mg/Gün 2 gün

Eritromisin 4*500 mg/G 10-14 gün

Levofloksasin 500 mg/G 7 gün



LGV

Doksisiklin 100 mg 2*1/G 21 gün

Eritromisin 4*500 mg/G **21 gün**



Doksisiklin 200 mg geç salınımlı tb

- Günde tek doz
- Pahalı, GIS y.e. daha az

Sifiliz

Birinci basamak tedavi **penisilin** veya **doksisiklin**



**İnjesiyon
İlaç kıtlığı
İlaç allerjisi
Nörosifiliz, gebe: Alternatif tedavi?**

Gebelik

Azitromisin: Alternatif tedavi olmaktan çıktı

- Direnç artmakta
- Azitromisin-R: 2019: **%5.1**'e ulaştı (GISP izolatları)

- Seftriakson MIC 0-0.0025 mg/L
- Tedizolid MIC 0.0025 mg/L



WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed

27 February 2017 | News release | GENEVA |

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

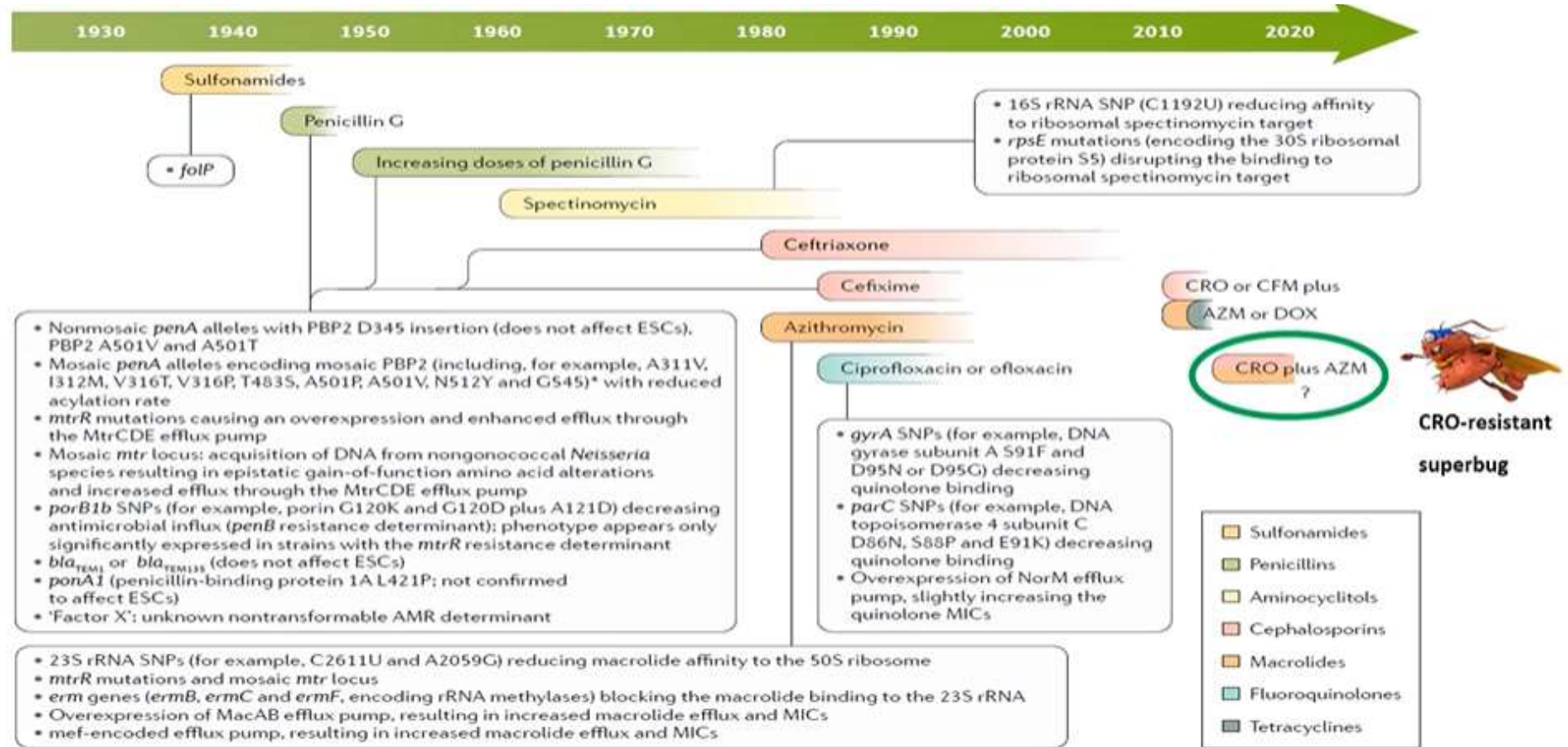
Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

***N. gonorrhoeae* 80 yıl içinde tedavide kullanılan tüm antibiyotiklere direnç geliştirdi: sülfonamid, penisilin, tetrasiklin, florokinolon, makrolit direnci**
Tedavi için kalan seçenek: Seftriakson ve azitromisin



Countries with reported decreased susceptibility/resistance (DS/R) to ceftriaxone in *N. gonorrhoeae*, WHO GASP 2017-2018



73 ülke, 794 bölge →AMD bildirimini yapan %26-36'sı

Direnç, ülkelerin oranı (n/N)

- Azitromisin: **%84** (51/61) ülke
- Amerika kıtaları
- Siprofloksasin **%100** (70/70) ülke
- Tüm DSÖ Bölgeleri'nde

Azalmış duyarlılık/direnç, % (n/N)

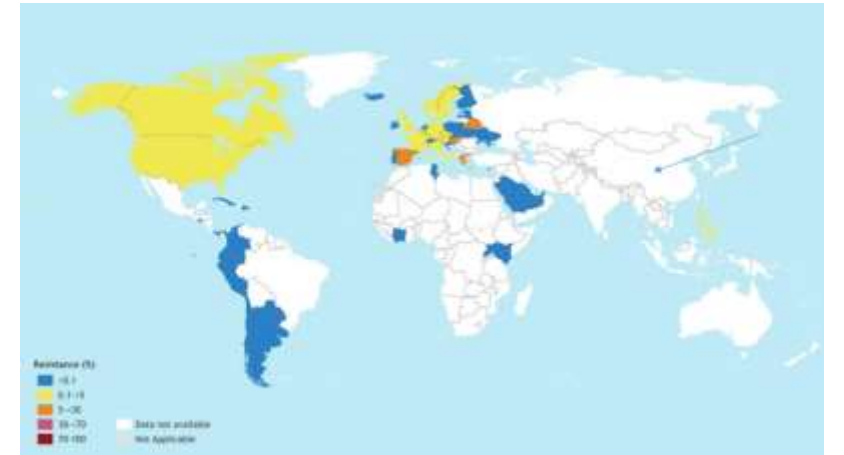
- Sefiksim: **%47** (24/51) ülke
- Doğu Akdeniz
- Seftriakson: **%31** (21/68) ülke
- Batı Pasifik

6 (%9) ülkede **≥%5-R***
15 (%22) ülkede **≤%5-R**

GRASP: Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Program: İngiltere ve Galler, 2000–2018 verilerine göre **seftriakson direnci gelişmesinin projeksiyonu (2030)**

- Heteroseksüel K & E: **%13.2** (95% CrI: 0.7-44.8%)
- MSM: **%19.6** (95%CrI: 2.6-54.4%)'inde

Riou J, BMC Infect Dis 2023



Komplike olmayan gonore:

Birçok tedavi rehberinde, geniş spektrumlu sefalosporinler birinci basamak tedavide yer almakta

	Seftriakson	Azitromisin
Seftriakson 250 mg - 1 g + Azitromisin 1-2 g	DSÖ Global 250 mg +	1 g
	Avrupa 1 g + 1 g anorektal, kontrol iyi, CTR-R yok	2 g
	İngiltere ve Japonya 1 g	
Seftriakson 1 g Monoterapi	ABD 500 mg	
	Avustralya 500 mg + 500 mg +	1 g anogenital 2 g faringeal
	Kanada 250 mg +	1 g
	Sefiksım 800 mg + anogenital	1 g
	Çin 1 g veya	
	Spektinomisin 2 g - Servisit varsa 4 g	

Gonore: Tedavi başarısızlığı (TB)

- Ürogenital infeksiyon: Uygun tedaviden sonra ortanca **1-3 gün** içinde gonokok DNA klirensi olur
- TB: Uygun tedaviye rağmen persistan infeksiyon (reinfeksiyon dışlandıktan sonra)
- İzolat yok, duyarlılık testi yok
 - Tedaviden sonra semptomatik ise
 - Asya-Pasifik ile epidemiyolojik bağlantı varsa
 - Direnç akla gelmeli!

CLSI:

Seftriakson direnci: Kriter tanımlanmamış

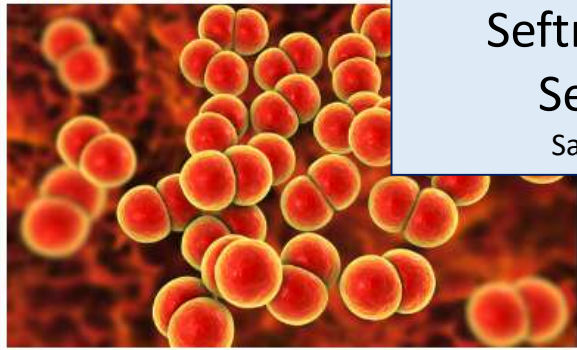
Azalmış duyarlılık: Seftriakson MIC **≥0.125** µg/mL

Yüksek düzey direnç: Seftriakson **1.5-4.0** µg/mL

CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2019 [Internet]. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021.

Characteristics of confirmed gonorrhoea treatment failures with **ceftriaxone (250–1000 mg × 1)** or **ceftriaxone (250–1000 mg × 1) plus azithromycin or doxycycline**, and the gonococcal strains causing the failures

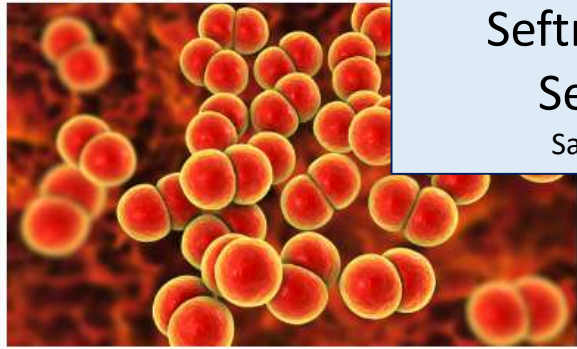
N=15

Country (no. cases; country of infection), year	Therapy	MIC of CRO/AZM (mg L ⁻¹)	CRO <i>f</i> T _{>MIC} (h) ^A	ML ST ST/NG-MAST ST/NG-STAR type/PBP2 allele	Site of failure	Final successful treatment
Australia (<i>n</i> = 2; Australia), 2007 ²⁸	CRO 250 mg × 1	0.016– 0.03/ND	41.4– 50.3	ND/5, 2740/ND/ND	Pharynx	CRO 500 mg × 1/CRO 1 g × 1
Japan (<i>n</i> = 1; Japan), 2009 ⁹	CRO 1 g × 1	4.0/1	0	7363/4220/226/37.001 (mosaic)	Pharynx	None ^B
Sweden (<i>n</i> = 1; Japan), 2010 ³⁰	CRO 250 mg × 1 and CRO 500 mg × 1	0.125– 0.25/0.5	15.6– 32.8	1901/2958/1399/71.001 (mosaic)	Pharynx	CRO 1 g × 1
Australia (<i>n</i> = 1; Australia), 2010 ²⁹	CRO 500 mg × 1	0.03– 0.06/0.25–0.5	41.3– 49.9	ND/4950 (genogroup 140)	Pharynx	AZM 2 g × 1
Slovenia (<i>n</i> = 1; Serbia), 2011 ²⁶	CRO 250 mg × 1	0.125/0.5	24.3	UK man has world-first case of super- strength gonorrhoea	Pharynx	CRO 250 mg × 1 plus AZM 1 g × 1
Australia (<i>n</i> = 2; Australia), 2011 ²⁷	CRO 500 mg × 1	0.03–0.06	41.3 49.9	Public Health England say case is first global report resilient to main antibiotic care	Pharynx	CRO 1 g × 1 plus AZM 2 g × 1
Sweden (<i>n</i> = 3; Sweden), 2013–2014 ²⁵	CRO 500 mg × 1	0.064– 0.125/1–2	32.8 41.3		Pharynx	Lost to follow-up
UK (<i>n</i> = 1; Japan), 2014 ³⁵	CRO 500 mg × 1 plus AZM 1 g × 1	0.25/1	24.3		Pharynx	ETP 1 g × 1, 3 days
France (<i>n</i> = 1; France), 2017 ¹⁹	CRO 250 mg × 1 plus DOX 100 mg × 2 daily, 7 days	0.5/0.5	6.6		Pharynx	ETP 1 g × 1, 3 days
UK (<i>n</i> = 1; Thailand), 2018 ²²	CRO 1 g × 1 plus DOX 100 mg × 2 daily, 7 days	0.5/>256	24.3	12039/16848/996/60.001 (mosaic)	Pharynx	ETP 1 g × 1, 3 days
UK (<i>n</i> = 1; UK ^C), 2018 ²¹	CRO 1 g × 1	1/0.5	15.6	1903/1614/233/60.001 (mosaic)	Rectum, urogenital tract	ETP 1 g × 1, 3 days



UK man has world-first case of super-
strength gonorrhoea

Public Health England say case is first global report
resilient to main antibiotic care



Genomik sürveyans çalışması, Avrupa
Seftriakson duyarlılığı artmakta
Sefiksim direnci azalmakta
Sanchez-Buso L, The Lancet Microbe 2022

Seftriakson tedavi başarısızlığında *N. gonorrhoeae* tedavi önerileri

	Rejim	Alternatif rejim(ler)
DSÖ	Azitromisin 2 g PO + gentamisin 240 mg IM	Spektinomisin 2 g IM + azitromisin 2 g PO
ABD, CDC	Azitromisin 2 g PO + gentamisin 240 mg IM	
BASHH	Azitromisin ^A 2 g PO + gentamisin 240 mg IM	Ertapenem ^B
Avrupa Rehberi	Seftriakson 1 g IM + azitromisin 2 g PO	Spektinomisin 2 g IM + azitromisin 2 g PO Gentamisin 240 mg IM + azitromisin 2 g PO Ertapenem 1 g IM 3 gün süreyle
Çin CDC	Seftriakson 1-2 g IM veya IV, 3 gün süreyle	
Australasian SHA ^{C, D}	Spektinomisin 2 g IM + azitromisin 2 g PO	Gentamisin 240 mg IM + azitromisin 2 g PO Ertapenem 1 g IM 3 gün süreyle + azitromisin 2 g PO

^A İzolat duyarlı ise

^B Uzman konsültasyonu ile. Doz belirtilmemiş.

^C Farinks tutulumu için + rifampisin 600 mg q12h 2 gün süreyle.

^D Azitromisin direnci varsa atlanır.

Zoliflodasin

Kar amacı
gütmeyen
işbirliği

- Bakteriyel tip II topoizomeras inhibitörü
- Farinks tutulumunda etkinlik daha düşük
- **Komplike olmayan ürogenital gonore tedavisi**
- Faz 3 çalışma: 5 ülke ABD, Belçika, Hollanda, Güney Afrika, Tayland

Zoliflodasin 3 g PO

**Seftriakson 500 mg İM veya
Azitromisin 1 g PO**

- In-vitro modelleme çalışması: **Hollow fiber infection model**

Zoliflodasin tek doz

**Zoliflodasin 0.5-4 g tek doz +
Doksisiklin 2x100 mg 7 gün***

*Klamidya için

Gepotidacin

Bakteriyel DNA replikasyonunu inhibe eder.
Çalışmaları devam etmekte.

Ürogenital bölgede kür: **Eşdeğer** etkinlik
İyi tolere edilmiş

Kombine tedavi ile etkinlikte hafif↑

- *N. gonorrhoeae* -sidal etki açısından
- Zoliflodasin direncinin önlenmesi açısından

Gonore – Farinks tutulumu

Asemptomatik, persistan (**16 hf**),
Prevalans MSM grubunda yüksek (CC 168/63
klonal kompleks ile ilişkili)
Diğer bakterilerden direnç geni aktarımı

Pharmacokinetic considerations regarding the treatment of bacterial sexually transmitted infections with azithromycin: a review

Fabian Yuh Shiong Kong^{1*}, Patrick Horner^{2,3}, Magnus Unemo⁴ and Jane S. Hocking¹

Sefalosporin, pK

J Antimicrob Chemother 2019; **74**: 1157–1166

Table 1. Comparative pharmacokinetics of antimicrobials commonly used for treatment of STIs

Antimicrobial	Activity	Bioavailability (%)	T_{max} (h)	Serum $t_{1/2}$ (h)	V (L/kg)	Protein binding (%)	Predominant excretion
Azithromycin ^{19,20}	bacteriostatic	37 (oral)	2–3	68	31.1	concentration dependent: 51% at 0.02 µg/mL to 7% at 2 µg/mL	bile/faeces
Ceftriaxone ²¹	bactericidal	100 (im)	2–3	6–8; im: 8.2 ²²	0.19 ²³	83–96	bile/faeces (44% of dose)
Doxycycline ²¹	bacteriostatic	~100 (oral)	2–3	12–16	50	82–93	urine (30%–65% of dose)
Ciprofloxacin ²¹	bactericidal	60–70 (oral)	1–2	5	3.2	20–40	urine (40%–50% of dose)
Cefixime ^{21,24}	bactericidal	40–50 (oral)	2–6	3–4	1.1	70	urine (50% of dose)

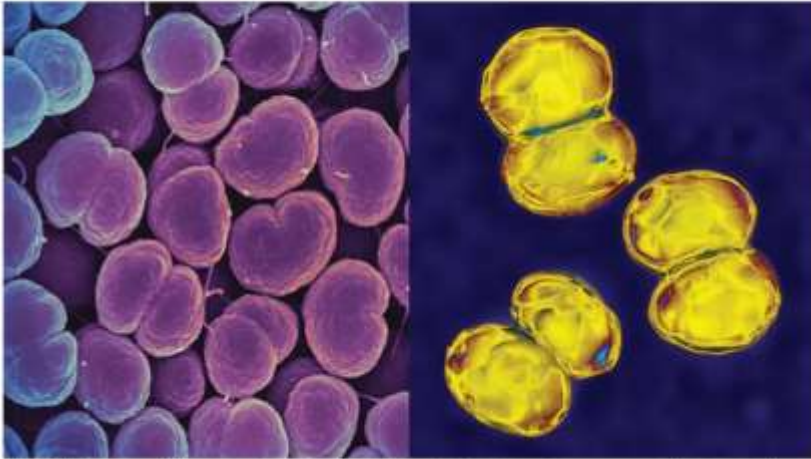
Seftriakson

- ✓ Enjekte edilebilir
 - ✓ Bakterisidal
 - ✓ İdrar düzeyi yeterli
 - ✓ Biyoyararlanım iyi
- Vd düşük (suboptimal hücre penetrasyonu)
Proteine bağlanma yüksek
Jinekolojik dokuda dağılımı zayıf
Tükrük konsantrasyonu düşük



Gonoreden korunmak için serogroup B meningokok aşısı

Shot that curbs meningitis also appears to reduce infections of the sexually transmitted disease



TWO-FOR-ONE *Gonorrhoea culprit* *Neisseria gonorrhoeae* (left, in false color) is genetically similar to bacteria that can cause meningitis, *Neisseria meningitidis* (right, in false color). That close relationship might explain why a vaccine that curbed meningitis in New Zealand also seemed to reduce gonorrhoea infections. FROM LEFT: NABIT/FUCHS (CC BY 3.0); JAMES CRIVELLO/SCIENCE SOURCE

N. gonorrhoeae – *N. meningitidis*
Genom sekans benzerliği %80-90

Science News 2017; Ruiz García, Y., *npj Vaccines* 2021; Peouis-Harris H, *Lancet* 2017; Abara WE *Lancet ID* 2022; Wang B, *Lancet ID* 2022; Bruxvoort KJ *CID* 2023; Raccagni AR, *STD* 2023; Craig AP, *Vaccine* 2015; Looker KJ, *BMJ Public Health* 2023

MenB aşısı olan vs aşısız, gonokok saptanan vs saptanmayan

Aşı etkinliği: **%31-44**

- Yeni Zelanda: 15-30 yaş
- Avustralya: Adölesan ve genç erişkinler
- ABD: 16-23 yaş
- İtalya: HIV ile yaşayanlar



4CMenB vs MenACWY

- ABD: 4CMenB olanlarda gonokok insidans oranı **%46** daha düşük

Modelleme çalışmaları

- 13 yaşta aşı → 20 yıl sonra heteroseksüel popülasyonda gonokok prevalansında ↓ (Avustralya)
- %25 infeksiyon önlenir (İngiltere)

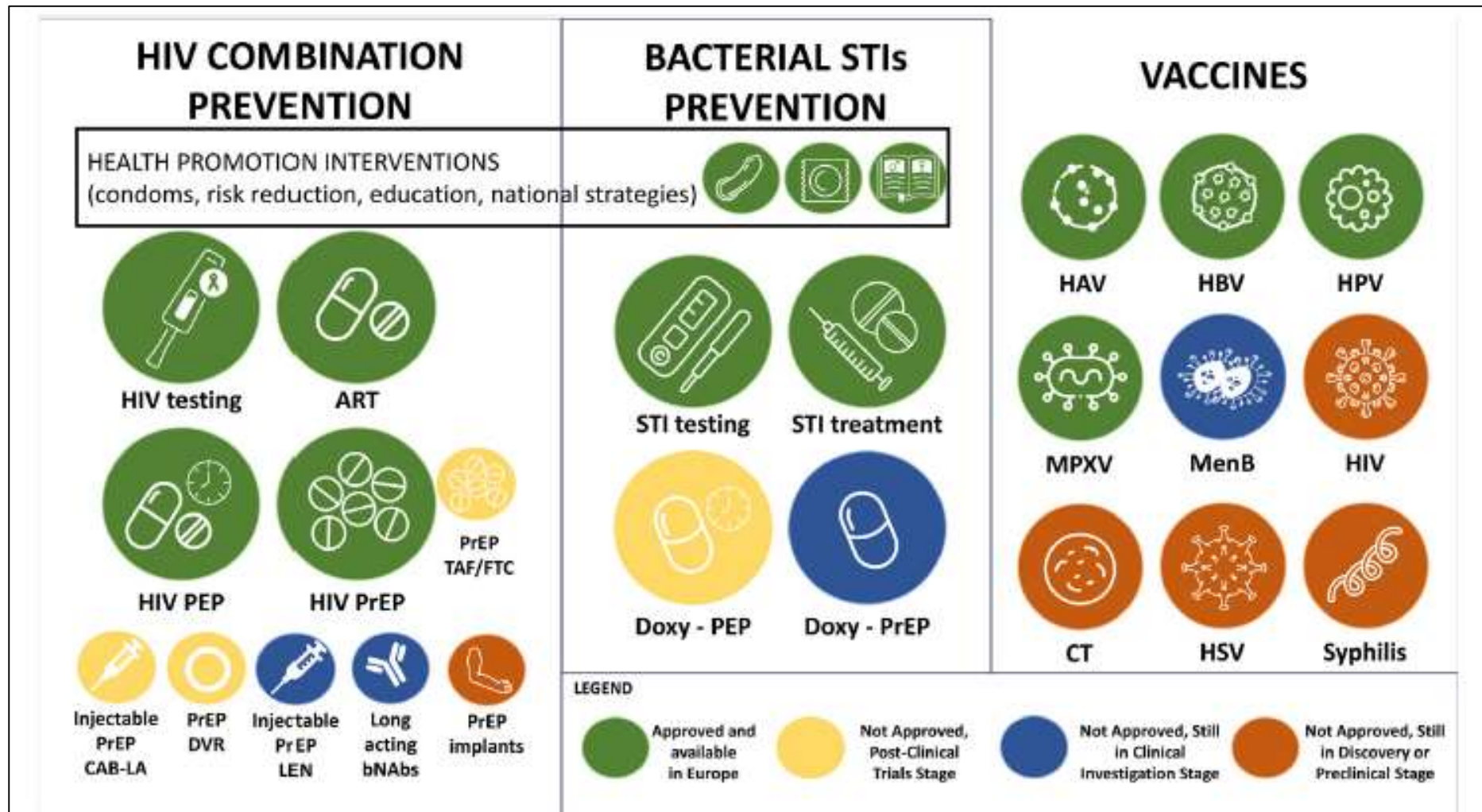
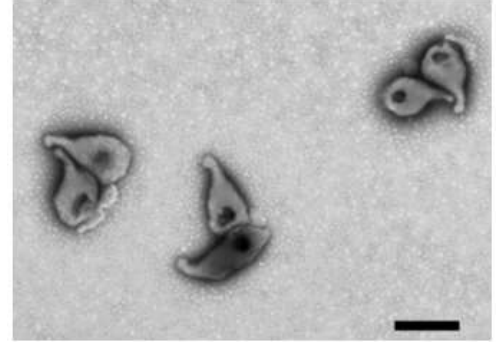


Fig. 2: Prevention strategies for STIs: HIV combination prevention, prevention for bacterial STIs and vaccines. ART: antiretroviral treatment; bNABs: broadly neutralizing antibodies; CAB-LA: long-acting cabotegravir; CT: *Chlamydia trachomatis*; Doxy: doxycycline; DVR: dapivirine vaginal ring; HAV: hepatitis A virus; HBV: hepatitis B virus; HIV: human immunodeficiency virus; HPV: human papillomavirus; LEN: lenacapavir; MenB: serogroup B meningococcal vaccine; MPXV: monkeypox virus; PEP: post-exposure prophylaxis; PrEP: pre-exposure prophylaxis; STI: sexually transmitted infection; HSV: herpes simplex virus.

Mycoplasma genitalium



- Epidemiyolojik çalışmalar: **Risk gruplarında** daha çok sayıda (vs genel popülasyon)



Cinsel sağlık kliniğine **üretit** ile başvuran erkek: Prevalans **%10-35**

- Meta-analiz: Gelişmiş ülkelerde %1.3; daha az gelişmiş ülkelerde %3.9

Gebe: %0.9; MSM %3.2; **kadın seks çalışanı**: %15.9

- Prevalans: **HIV pozitif MSM** > HIV negatif MSM
- **Persistan** infeksiyon (1-21 ay); **spontan klirens** görülebilir (klamidya ve gonore ile benzer)
- **Asemptomatik** infeksiyon: %56 (kadın) - %94 (erkek)



LB2.1 - Evolving antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium*: an updated global systematic review and meta-analysis



Teck-Phui Chua
PhD student
University of Melbourne, Australia

23S rRNA
Tek nükleotid polimorfizmi

parC ve *gyrA*
genleri

2015-2017 vs 2018-2020	Sonuç
• Makrolid direnci	Global olarak stabil, %44.8 (%95 GA 37.3-52.4) Bazı bölgelerde, artmaya devam etmekte (Avrupa)
• Florokinolon direnci	%10.5 (7-14.5) → %17 (11.2-23.5) Batı Pasifik'te en yüksek
• 2 sınıfa direnç	%5.3 (2.7-8.5) → %9.7 (3.5-18.1) Batı Pasifik'te en yüksek
• <i>parC</i> a.a. değişikliği	S83I prevalansı artmış* %0.0 (0.0-0.4) → %9.3 (4.7-14.9)

*Siprofloksasin MIC artar. Moksifloksasin ile tdv başarısızlığı %40
S83I + *gyrA* mutasyonu: Kinolon ile tdv başarısızlığı >%80



Mycoplasma genitalium: Makrolid ve kinolon direnci artmakta

Direnç testine erişimin olduğu yerlerde **Direnç Rehberliğinde Tedavi** ile *M. genitalium* tedavisi bireyselleştirilebilir

Ardışık
Tedavi

1

CYBİ sendromik yaklaşım
Doksisisiklin 2*100 mg/gün
7 gün

2

M. genitalium
Makrolid direnci testi

3

Yüksek doz uzatılmış
azitromisin
VEYA
Kinolon 7 gün

Azitromisin yerine doksisisiklin kullanılması ile:

- *M. genitalium* bakteri yükünde ↓ (-2.60 log)
- İkinci antimikrobiyalin etkinliğinin artması

Azitromisin: 1 gr → 500 mg 3 gün.
Siprofloksasin veya moksifloksasin

Güncel Birleşik Krallık, Avustralya ve Avrupa Rehberleri
M. genitalium tedavi önerisi

Diğer seçenekler

- Minosiklin 14 gün
- Pristinamisin 10 gün

Gereksiz test yapılmaması

Florokinolon-R saptayan testlerin geliştirilmesi

Yeni tedavi alternatifleri

Sonuçlar

- CYBİ'lar dünya çapında en yaygın akut durumlar arasında yer almakta ve toplum sağlığını tehdit etmektedir.
- CYBİ yükü, küresel olarak artmaktadır.
- Prevalans ve insidansı ülke, bölge ve alt gruplar arasında büyük farklılıklar göstermektedir.
- Gelişmekte olan veya düşük gelirli bölgeler daha fazla etkilenmektedir.
- HIV koinfeksiyonu, özellikle MSM popülasyonda klamidyada %1.1, gonorede %16, sifilizde %26 ve LGV'da %43'e varan oranlarda görülmektedir.
- Küresel insidansı yüksek olmasına rağmen ihmal edilen araştırma alanıdır.
- Kontrol altına alınması için primer korunma stratejilerinin uygulanması, sürveyans çalışmaları ve CYBİ saptanan olguların zamanında ve uygun tedavisi önemlidir.



İlginiz için teşekkürler