T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

HIV/AIDS HASTALARINDA SİFİLİZ KOENFEKSİYONU VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİZEM YAPAR

DANIŞMAN
DOÇ. DR. HAYRİYE KIRKOYUN UYSAL

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2023

İTHAF

Her zaman beni desteklediğini bildiğim anneme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bölümdeki bütün hocalarıma, arkadaşlarıma ve danışmanım Doç. Dr. Hayriye KIRKOYUN UYSAL' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İTHAF ..... İİ
TEŞEKKÜR ..... İİİ
İÇİNDEKİLER ..... İV
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ÖZET ..... İX
ABSTRACT X
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HIV Epidemiyolojisi 3
2.2. Sifiliz 4
2.3. Etiyoloji 4
2.4. Bulaş Yolu 5
2.5. Klinik Dönemler 7
2.5.1. Primer Sifiliz 8
2.5.2. Sekonder Sifiliz 9
2.5.3. Gizli Sifiliz 10
2.5.4. Tersiyer Sifiliz 10
2.6. Tarihçe 11
2.7. Epidemiyoloji 12
2.8. Tanı 14
2.8.1. Doğrudan Tespit Yöntemleri 15
2.8.1.1. Karanlık Alan Mikroskopisi 15
2.8.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) 15
2.8.1.3. T. Pallidum Doğrudan Floresan Antikor Testi (DFA-TP) 15
2.9. Treponemal Olmayan Testler (NTT) 15
2.9.1. Zührevi Hastalık Araştırma Laboratuvarı Testi (VDRL) 16
2.9.2. Hızlı Plazma Reaktif Testi (RPR) 16
2.10. Treponemal Testler (TT) 16

2.10.1. Enzim İmmün Testi (EIA) ve Kemilüminesans İmmün Testi IgG/IgM (CIA) 17
2.10.2. Treponema Pallidum Hemaglütinasyon Testi (TPHA) ve Treponema Pallidum Parçacık Aglütinasyon Testi (TPPA) 17
2.10.3. Treponema Pallidum Floresan Antikor Absorbsiyon Testi (FTA-ABS) 17
2.11. Nörosifiliz Tanı 17
2.12. Tanı Algoritmaları 18
2.12.1. Geleneksel Algoritma 18
2.12.2. Ters Algoritma 19
2.13. Tedavi 19
2.14. Patogenez 21
2.15. HIV ve Sifiliz 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Yöntem 23
3.1.1.1. RPR-Hızlı Plazma Reaktif Testi (Spinreact, İspanya) 23
3.1.1.2. TPHA-Treponema Pallidum Hemaglütinasyon Testi (Spinreact, İspanya) .24
3.1.1.3. Architect Syphilis TP Kemilüminisans Testi (CMIA,ELISA) (Abbot Diagnostic, Almanya) 25
4. BULGULAR 26
4.1. İki Farklı Algoritma ile Sifiliz Tanısının Değerlendirilmesi 28
4.2. Sifiliz Seropozitif Saptanan Hastalar ile Seropoziftik Saptanmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi 30
5. TARTIŞMA 33
KAYNAKLAR 38
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 43

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1-1 Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet-yaş dağılım tablosu..... 26
Tablo 3.1-2 Çalışmaya dahil eden hastaların $CD4^+$, $CD8^+$, CD4/CD8 ve HIV RNA miktarı verileri 27
Tablo 4.1-1 RPR, TPHA ve CMIA testlerinin pozitiflik ve negatiflik sayıları 28
Tablo 4.1-2 Geleneksel ve ters algoritmaya göre pozitif saptanan hasta sayıları 29
Tablo 4.1-3 Geleneksel algoritmayla pozitif saptanan hastaların yaş cinsiyet dağılımı. 30
Tablo 4.1-4 Ters algoritmaya göre pozitif saptanan hastaların yaş cinsiyet dağılımı 30
Tablo 4.2-1 Sifiliz pozitif saptanan hastaların CD4+ T lenfosit ve HIV RNA değerleri dağılımı 31
Tablo 4.2-2 Sifiliz pozitiflik saptanmayan hastaların CD4+ T hücre sayıları ve HIV RNA değerleri dağılımı 31
Tablo 4.2-3 Sifiliz pozitiflik saptanan ve saptanmayan hastaların CD4/CD8 oranı dağılımı 32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1-1: DSÖ verilerine göre HIV epidemiyoloji özeti [5] 3
Şekil 2.1-2: UNAIDS verilerine göre HIV ile yaşayan insanların bölgesel olarak dağılımı [6] 4
Şekil 2.4-1 Konjenital sifiliz sonucu Hutchinson dişleri [14] 6
Şekil 2.4-2 Hepatosplenomegalisi olan bir çocuk [15] 7
Şekil 2.5-1 Sifiliz evreleri 7
Şekil 2.5-2 Peniste görülen primer şankr [14] 8
Şekil 2.5-3 Sekonder sifilizin yayılmış lezyonları [14] 9
Şekil 2.5-4 El ve ayağı tutmuş sekonder sifiliz lezyonları [14] 10
Şekil 2.5-5 Tersiyer dönem sifiliz lezyonu-gumma [14] 11
Şekil 2.7-1 DSÖ'nün 2012 yılındaki sifiliz vakalarının bölgelere göre tahminleri [11]. 13
Şekil 2.7-2 Türkiye'de yıllara göre sifiliz vaka dağılımı [30] 13
Şekil 2.7-3 Türkiye'de 2022 yılında bildirilen sifiliz vakalarının yaş-cinsiyet dağılımı [30] 14
Şekil 2.12-1 Geleneksel algoritma 18
Şekil 2.12-2 Ters algoritma 19
Şekil 3.1-1 RPR testinin çalışılmış kart görüntüsü 23
Şekil 3.1-2 TPHA testinin çalışılmış mikroplak görüntüsü 24

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

CYBE: Cinsen Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

T. pallidum: Treponema pallidum

UNAIDS: Birleşmiş Milletler AIDS Örgütü

Bp: Baz çifti

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RPR: Hızlı Plazma Reaktifi Testi

TPHA: Treponema Pallidum Hemaglütinasyon Testi

TPPA: Treponema Pallidum Parçacık Aglütinasyon Testi

TRUST: Toluidin Kırmızısı Isıtılmamış Serum Testi

FTA-ABS: Absorbe Edilen Treponemal Antikor Testi

VDRL: Zührevi Hastalık Araştırma Laboratuvarı Testi

DFA-TP: Treponema Pallidum Doğrudan Floresan Antikor Testi

EIA: Enzim İmmuno Testi

CMIA: Kemilümisan Mikropartikül İmmüno Testi

NTT: Non-treponemal Test

TT: Treponemal test

T. phagedenis: Treponema phagedenis

Tpr: Treponema pallidum Tekrar Genleri

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

ART: Antriretroviral Tedavi

ECDC: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

ÖZET

Yapar G. HIV/AIDS Hastalarında Sifiliz Koenfeksiyonu ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2023.

Etkeni Treponema pallidum olan sifiliz, günümüzde hala ciddi klinik tablolara ve ölümlere yol açarak halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. HIV ve sifilizin ortak bulaş yollarına sahip olması nedeniyle ko-enfeksiyon sık görülmektedir. HIV infekte hastalarda sifiliz gibi ko-enfeksiyonlar, $CD4^+$ T hücre sayısında düşüşe ve HIV RNA miktarında artışa sebebiyet vererek hastalığın gidişatını olumsuz olarak etkileyebilir ve bulaşı arttırabilir. Bu hastalarda erken tanı ve tedavi hayati öneme sahiptir. Bu yüzden HIV tanısı konulmuş hastalar sifiliz, sifiliz tanısı almış olan hastalar da HIV taramasından geçirilmesi önerilmektedir. Günümüzde sifiliz tanısı için belirlenmiş altın standart kabul edilen bir tanı yöntemi yoktur ve bunun birçok yolu bulunmaktadır. Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında bulunan HIV referans laboratuvarında doğrulanmış, HIV RNA miktarı 10.000 kopya/ml'nin üzerinde ve 18 yaşının üstünde olan 80 naive HIV enfekte hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda sifiliz ko-enfeksiyonunu RPR, TPHA ve CMIA yöntemleriyle araştırmayı, ko-enfeksiyonun $CD4^+$ T hücre sayısı ve HIV RNA miktarı gibi laboratuvar parametlerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Sifiliz ko-enfeksiyon sıklığını saptamak ve iki algoritma arasındaki tanı koyma performansını belirlemek için geleneksel ve ters algoritmayı kullandık. Çalışma sonucunda ters algoritma 15, geleneksel algoritma 5 hastada sifiliz ko-enfeksiyonu saptamıştır. Kullanılan TPHA ve CMIA yöntemlerinin arasında yüksek uyum görülmüştür. Ko-enfeksiyon saptanan hastalar ve saptanmayan hastalar arasında laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler : Sifiliz, HIV/AIDS, ko-enfeksiyon, immünoloji, tanı algoritmaları

ABSTRACT

Yapar G. Evaluation of Syphilis Co-infection and Laboratory Parameters in HIV/AIDS Patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Medical Microbiology Department. Master's Thesis. Istanbul. 2023.

Syphilis, the causative agent of which is Treponema pallidum, still continues to be a public health problem by causing serious clinical status and deaths. Co-infetionis common because HIV and syphilis share common tranmission routes. Co-infections, such as syphilis, in HIV-infected patients may adversely affect the course of the disease and increase transmission by causing a decrease in $CD4^+$ T cell count and an increase in the amount of HIV RNA. Early diagnosis and treatment are vital in these patients. Therefore, it is recommended that patients diagnosed with HIV be screened for syphilis, and patients diagnosed with syphilis should be screened for HIV. Currently, there is no established gold standard diagnostic method for the diagnosis of syphilis and there are many ways to diagnose it. This study was validated in the HIV reference laboratory in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, and included 80 naive HIV-infected patients with HIV RNA over 10.000 copies/ml and over 18 years of age. We aimed to investigate syphilis coinfection in the patients with RPR, TPHA, and CMIA methods, and to evaluate the effect of co-infection on laboratory parameters such as $CD4^+$ T cell count and HIV RNA amount. We used the traditional and inverse algorithm to determine the frequency of syphilis co-infection and to determine the diagnostic performance between the two algorithms. As a result of study, the reverse algorithm detected syphilis co-infection in 15 patients and the conventional algorithm in 5 patients. There was a high agreement betwen the TPHA and CMIA methods used. There was no significant difference in laboratory parameters between patients with and witouth co-infection.

Key Words: Syphilis, HIV/AIDS, co-infection, immünology, diagnostic algorithms

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 pandemisi sırasında cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) için önleme, test ve tadavi hizmetlerinde yaşanan aksamalar CYBE'lerin yeniden canlanmasına neden olmuştur. CYBE sürveyansının iyi olduğu bilinen Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkeler CYBE'lerin arttığını bildirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her gün yaklaşık 1 milyon insan cinsel yolla bulaşan hastalığa yakalanmaktadır [1].

Sifiliz için DSÖ, konjenital sifiliz dahil yükselişte olduğunu ve yaşanan benzatin penisilin eksikliğinin sifilizin etkili bir şekilde tedavi edilmesinde zorluklara sebep olduğunu bildirmektedir [1].

Sifiliz, çoğunlukla cinsel temas sonucu bulaşır. Bunun yanında anneden bebeğe bulaş da yaygın olarak görülmektedir. Hamilelik sırasında bulaş vakalarının çoğunun rahimde transplasental olduğu düşünülmektedir ancak nadir de olsa doğum sırasında da bulaşma mümkündür. Bildirilen vaka sayısı az olsa da kan ve organ bağışı yoluyla da bulaş olduğu rapor edilmiştir. Bu yüzden sifiliz kapma riski yüksek bireylerin, hamilelerin ve donörlerin sifiliz taramasından geçmesi önem arz etmektedir [2].

Şu anda sifiliz tanısında laboratuvarda en yaygın kullanılan testler serolojik testlerdir ve sifilizin teşhisi için kullanılan iki algoritma vardır; geleneksel ve ters algoritma. Geleneksel algoritmada önce tarama amaçlı Hızlı Plazma Reaktif (İngilizcesi;RPR) testi veya Zührevi Hastalık Araştırma Laborutuvarı (İngilizcesi; VDRL) testi gibi treponemal olmayan bir test kullanılır. Ardından pozitif saptanan sonuçlar treponemal olan bir test ile doğrulanır. Ters algoritmada ise önce treponemal test uygulanır ve bunu treponemal olmayan bir test takip eder. Sonuçlar arasında uyumsuzluk olan numunelere tekrar ikinci bir treponemal test uygulanır. İki algoritmanında avantajları ve zorlukları vardır. Günümüzde genel kabul görmüş bir algoritma bulunmamaktadır. Hiçbir serolojik test tek başına tanı koyamaz bu yüzden bütün sonuçlar klinik verilerle desteklenmelidir [3].

Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve sifiliz ortak bulaş yoluna sahip olduklarından benzer grupları etkiler ve ko-enfeksiyon riski yüksektir. Sifiliz enfeksiyonu sonucu oluşan ülserler HIV'in bulaşını arttırabilir. Tespit ve tedavi bulaş açısından önemli olduğundan HIV enfekte hastalar sifiliz taramasından, sifiliz tanısı almış hastalar da HIV taramasından geçmelidir. Sifiliz, HIV pozitif hastalarda farklı klinik durumlarla kendini gösterebilir. Primer sifiliz semptomsuz olabilirken sekonder sifiliz daha şiddetli semptomlar gösterebilir. Bunun yanında HIV pozitif bireylerde nörolojik ve oftalmik tutulum daha erken dönemlerde gelişebilir [4].

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi,İstanbul Tıp fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HIV referans laboratuvarında doğrulanmış HIV pozitif hastalarda sifiliz ko-enfeksiyonunun seropozitifliğini ve ko-enfeksiyonun laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

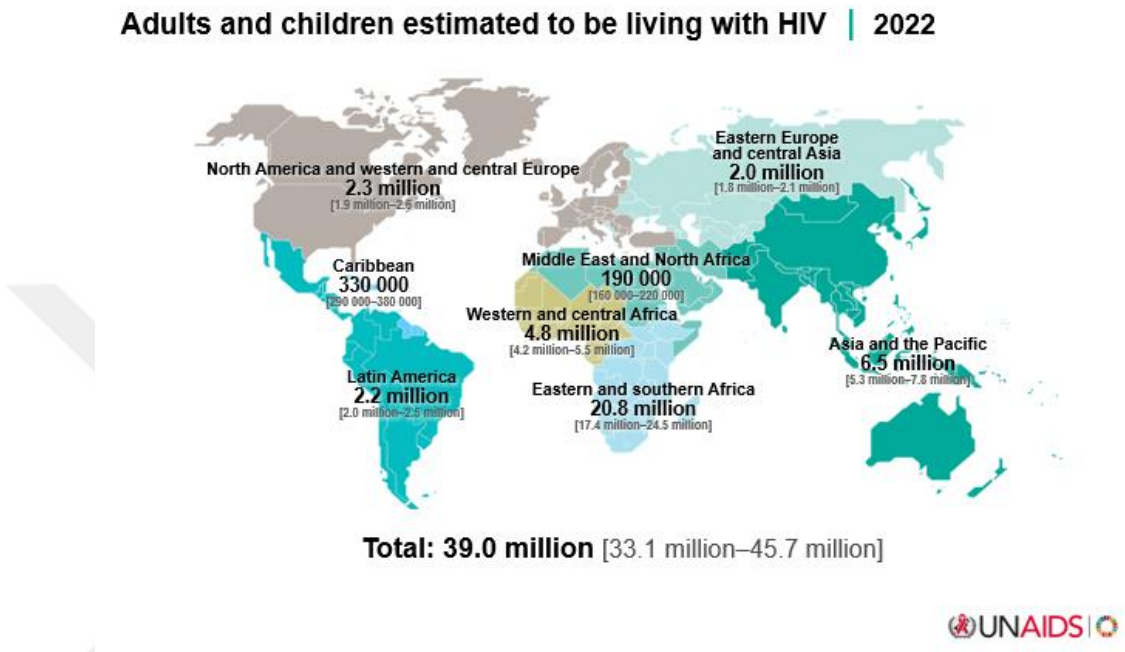
2.1. HIV Epidemiyolojisi

DSÖ'nün verilerine göre salgının başlamasından bu yana toplam 85,6 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş ve yaklaşık 40,4 milyon kişi bu sebeple hayatını kaybetmiştir. 2022'in sonunda küresel olarak 39,0 milyon insan HIV ile yaşıyordu ve 540.000 kişi hayatını kaybetmiştir [5].

Şekil 2.1-1: DSÖ verilerine göre HIV epidemiyoloji özeti [5]

	HIV İLE YAŞAYANLAR	HIV İLE YENİ ENFEKTE OLANLAR	HIV SEBEBİYLE HAYATINI KAYBEDENLER
Toplam	39,0 milyon (33.1-45.7 milyon)	1,3 milyon (1.0-1.7 milyon)	540.000 (410.000-770.000)
Yetişkin (+15 yaş)	37,5 milyon (31.8-43.6 milyon)	1,2 milyon (900.000-1.6 milyon)	560.000 (430.000-740.000)
Kadın (+15 yaş)	20,0 milyon (16.9-23.4 milyon)	540.000 (400.000-740.000)	230.000 (170.000-340.000)
Erkek (+15 yaş)	1,4 milyon (14.7-20.4 milyon)	640.000 (490.000-850.000)	310.000 (230.000-440.000)
Çocuk (<15 yaş)	1,5 milyon (1.2-2.1 milyon)	130.000 (90.000-210.000)	84.000 (56.000-120.000)

Veriler ülkeler ve bölgeler arasında büyük ölçüde değişiklik göstermekte olup, dünya çapında 15-49 yaş arası yetişkinlerin %0,7'si HIV ile yaşamaktadır. Afrika enfekte insanların üçte ikisinden fazlasını barındırmasıyla en çok etkilenen bölge olmaya devam etmektedir [5].



Şekil 2.1-2: UNAIDS verilerine göre HIV ile yaşayan insanların bölgesel olarak dağılımı [6]

2.2. Sifiliz

Sifiliz, *Treponema pallidum* bakterisinn etken olduğu, çeşitli klinik dönemlere sahip cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyondur.

2.3. Etiyoloji

T. pallidum (Treponema pallidum), dört insan patojeni ve en az altı non-patojeni içeren *Spirochaetales* takımının, *Spirochaetaceae* familyasının ve *Treponema* cinsine ait gram negatif bir üyesidir. Birbirleriyle %99 DNA homolojisi gösteren patojenik türleri; *T. pallidum subsp. pallidum* zührevi frengiye, *T. pallidum subsp. endemicum* endemik frengiye (bejel), *T. pallidum subsp. pertenue* yaws'a ve *T. pallidum subsp. carateum* pinta'ya neden olur [7].

T. pallidum subsp. pallidum'un sifiliz ile ilişkisi ilk olarak 1905 yılında sekonder sifilitik lezyonlardan alınan sıvının Giemsa lekeli yaymalarında spiroketleri gösteren Schaudinn ve Hoffman tarafından tanımlanmıştır [7].

T. pallidum yaklaşık 0,2 µm genişliğinde ve 5-15 µm uzunluğunda, çok ince olmaları sebebiyle immunfloresan boyama ya da karanık alan ışıklandırması olmaksızın kolaylıkla görülemeyen, mikroaerofil ve devamlı kültürü yapılamayan ince spirallerdir. Spiral sarmalları birbirlerine yaklaşık 1 µm uzaklıkta konumlanırlar. Anilin boyalarıyla iyi boyanmazlar ancak gümüşleme yöntemiyle boyandıklarında dokularda görülebilirler [8].

T. pallidum genomu diğer bakterilere kıyasla küçük, 1.138.006 bp'lik çembersel bir kromozomdur. Transpozabl elemanlara sahip olmaması genomun ileri derecede korunduğunu göstermektedir ve penisiline duyarlılığının sürmesini açıklamaktadır. Genom dizisinin analizi lipopolisakkarit ve lipid biyosentez gibi enerji ve besin senteziyle ilgili mekanizmalarının eksikliğini doğrulamaktadır. Metabolik kapasiteleri ve uyarlanabilirliği minimum düzeydedir ve bu eksiklik trikarboksilik asit döngüsü, oksidatif fosforilasyon bileşenleri ve çoğu biyosenteik yol dahil olmak üzere birçok yolun olmamasıyla yansıtılır [7,8,9].

2.4. Bulaş Yolu

Birincil bulaşma yolu cinsel temastır ve sonraki en yaygın yol plasentadan geçiştir. Öpüşme, kan transfüzyonu ve kazara aşılama da bulaşma yolları olarak rapor edilmiştir, ancak günümüzde çok az öneme sahiptir. Partner bildirim çalışmaları, birincil, ikincil ve erken latent sifiliz bulaşma oranını %18 ila %80 olarak tahmin ederken, ileriye dönük profilaktik tedavi denemeleri bulaşma oranını %9 ile %63 arasında tahmin etmiştir [7].

Hastalık, özellikle enfekte kişilerin genito-anal veya oral mukozası ile doğrudan temas yoluyla, yani cinsel temas yoluyla bulaşır [10].

Zührevi sifilizin bulaşması, aktif olarak enfekte olmuş bir partnerle cinsel temas sırasında meydana gelir; en az 10 organizma içeren eksüda hastalığı bulaştırabilir. Spiroketler doğrudan mukoza zarlarına nüfuz eder veya peri-genital ve peri-anal bölgelerde başka yerlerdeki deriye göre daha az keratinize olan sıyrıklardan girer. Enfeksiyon oluşturmak için *T. pallidum'*un epitel hücrelerine ve hücre dışı matris bileşenlerine yapışması gerekir; in vitro bağlanma çalışmaları, fibronektin ve lamininin bu etkileşimler için anahtar substratlar olduğunu düşündürmektedir [11].

Konjenital sifiliz, dünyanın birçok yerinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Maternal sifiliz enfeksiyonuyla ilişkili perinatal mortalite ve morbidite, diğer enfeksiyonlardan daha fazladır. Konjenital sifilitik bebeğin klasik tanımı,

marasmus, şiş göbek, 'yaşlı adam yüzü' ve solmuş cilt ile kendini gösteren enfekte olmuş bir prematüre bebektir. Konjenital sifiliz, genç yaşta ölümcül olmasa bile, bu durumla ilişkili zayıflığa ve şekil bozukluğuna neden olabilen ciddi bir durumdur. Iki yaşından küçük bir çocukta hepatosplenomegali, döküntü, kondiloma lata, enfiye, sarılık (viral olmayan hepatit), psödoparaliz, anemi veya ödem gibi belirtiler olabilir. Iki yaşından büyük bir çocukta ise interstisyel keratit, sinir sağırlığı, inciklerin öne doğru eğilmesi, Hutchinson dişleri, eyer burun, ragades veya Clutton eklemleri gibi durumlar olabilir. Konjenital sifiliz vakalarının çoğu rahim içi enfeksiyondan kaynaklanır ve özellikle enfeksiyonun ilk 2 yılında olasıdır. Ancak anne nadiren enfeksiyonu bebeğine doğum sırasında da bulaştırabilir. Erken sifilizli annelerden doğan bebeklerin yaklaşık üçte biri enfeksiyonsuz ve üçte biri doğuştan sifilizli olarak doğar. Gebeliklerin üçte biri dise düşük veya ölü doğumla sonuçlanmaktadır. Dünya çapında her yıl yarım milyon ile bir milyon arasında konjenital sifiliz vakası meydana gelmektedir ve bazı fakir ülkelerde neonatal ölümlerin beşte birine kadarı doğrudan sifilize atfedilemektedir [12,13].



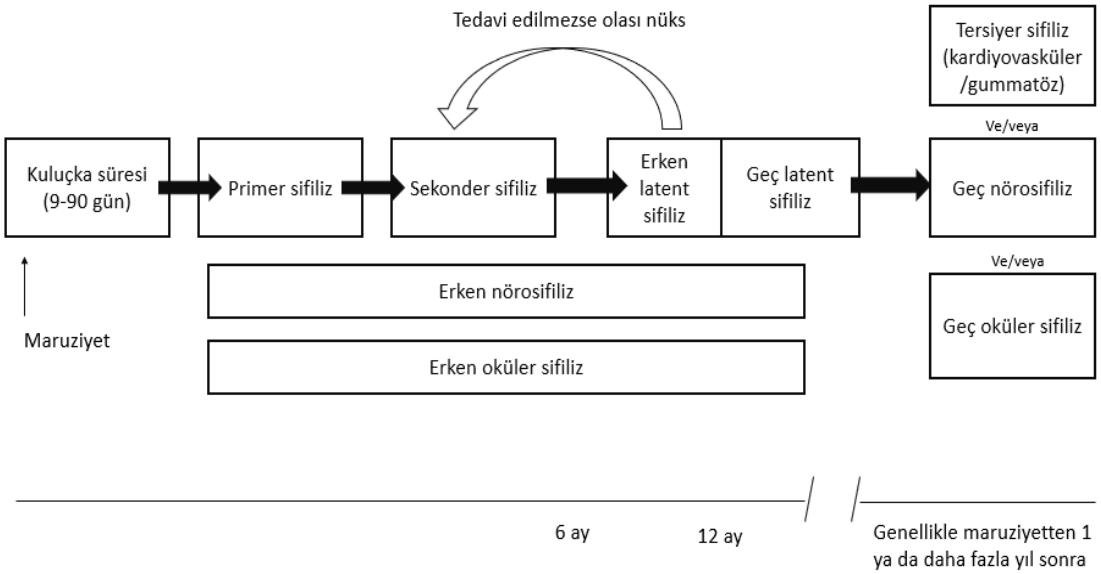
Şekil 2.4-1 Konjenital sifiliz sonucu Hutchinson dişleri [14]



Şekil 2.4-2 Hepatosplenomegalisi olan bir çocuk [15]

2.5. Klinik Dönemler

T. pallidum enfeksiyonu, hastalığın evresine ve zamanlamasına bağlı olarak çeşitli klinik belirtiler gösterir. Edinilmiş sifilizin 3 aşamaya ayrıldığı bilinmektedir [16].



Şekil 2.5-1 Sifiliz evreleri

2.5.1. Primer Sifiliz

Enfeksiyon, *T. pallidum* dermal mikro sıyrıklara veya bozulmamış mukoza zarlarına nüfuz ettiğinde başlar ve tipik olarak aşılama bölgesinde evrenin ayırt edici belirtisi olan tek bir şankrla sonuçlanır. Ancak bazı kişilerde hiç gelişmeyebilir. HIV ile enfekte kişilerde ise birden fazla şankr gelişebilir [17,18].

Şankr klasik olarak, ülseratif, endura ve kabarık kenarlı, ağrısızdır. Maruziyetten 9-90 gün sonra ortaya çıkar ve tedavi edilmez ise 4-6 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. İnsan gönüllülerin dereceli dozlarda *T. pallidum* ile intradermal inokülasyonuna dayanarak , %50 enfeksiyöz dozun 57 organizma olduğu tahmin edilmektedir. Bu lezyonlar pembe, kırmızı veya grimsi, tipik olarak temiz bir tabana sahiptir ve boyutları 0,5 ile 3 cm arasında değişir [17,18].

Heteroseksüel erkeklerde birincil şankr en sık peniste görülür ancak eşcinsel erkeklerin %32 ila 36'sında rektum, anal kanal ve ağız boşluğu dahil olmak üzere diğer bölgelerde birincil şankrlar bulunabilir. Kadınlarda, birincil şankr genellikle labia veya servikste meydana gelir. Şankr ağrısız olduğundan ve göze çarpmayan bir anatomik bölgede bulunabileceğinden, kadınlarda ve eşcinsel erkeklerde sifiliz tanısı bazen daha sonraki hastalık belirtileri ortaya çıkana kadar konulamayabilir [17].

Ekstragenital şankrlar nadiren meydana gelir ve %40-70'i ağızda oluşur ve bunların yaklaşık beşte biri dudakta bulunur [7].



Şekil 2.5-2 Peniste görülen primer şankr [14]

2.5.2. Sekonder Sifiliz

Sekonder sifilizin klasik olarak primer sifilizin şankrının iyileşmesinden sonra veya şankrın ortaya çıkışından 8 hafta sonra ortaya çıktığı kabul edilse de , primer ve sekonder sifiliz arasında gerçek anlamda keskin bir sınır yoktur. Sifilizin bu en gösterişli formu, simetrik mukokutanöz makülopapüler döküntü, ateş, halsizlik ve diğer sistemik enfeksiyon belirtileri ile birlikte yaygın, hassas olmayan lenf düğümü büyümesi ile karakterizedir. Deri lezyonları, genellikle avuç içleri, ayak tabanları ve yüz dahil olmak üzere gövde ve ekstremitelere dağılır, çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan deri döküntülerini taklit edebilir [19,20,21].

Sekonder lezyonların çıkmasıyla eş zamanlı olarak hastaların %10'unda kondiloma lata denilen lezyonlar gelişir. Perine ve anüs dahil olmak üzere sıcak ve nemli bölgelerde görülen bu genişlemiş lezyonlar oldukça bulaşıcıdır. Birkaç gün veya birkaç hafta sonra kendiliğinden düzelebilir ancak enfeksiyonun kendisi hastaların sadece üçte birinde düzelmektedir. Kalan üçte ikisinde ise hastalık latent duruma girmektedir [17].

Sekonder sifiliz, yaygın vaskülit, baş ağrısı ve özellikle işitsel sinir olmak üzere kranial sinirlerin tutulumu ile birlikte hepatit, iritis, nefrit ve nörolojik problemler gibi çok çeşitli sendromlara yol açabilir. Sekonder sifilizin bu komplikasyonları nispeten nadirdir ve bireylerin %10'undan daha azında görülür [13] .



Şekil 2.5-3 Sekonder sifilizin yayılmış lezyonları [14]



Şekil 2.5-4 El ve ayağı tutmuş sekonder sifiliz lezyonları [14]

2.5.3. Gizli Sifiliz

Yaygın lezyonlar ve sekonder sifilizin diğer belirtileri genellikle ortaya çıktıktan sonraki 3 ay içinde kendiliğinden düzelir ve tedavi edilmeyen bireylerde bir süre semptomlar görülmez. Gizli sifiliz, yaklaşık enfeksiyon zamanına bağlı olarak iki aşamaya ayrılır [17].

İlk relapsların yaklaşık %90'ı 1 yıl içinde, %94'ü 2 yıl içinde ve geri kalanı 4 yıl içinde ortaya çıkar. Bu nedenle, erken latent sifiliz, enfeksiyondan sonraki 1 yıl içinde ortaya çıkarken geç latent sifiliz, 1 yıl sonra ortaya çıkar. Erken latent sifilizli bir hasta, sekonder sifilize dönüşme riskinin %25 olması nedeniyle bulaşıcı olarak kabul edilir. Geç latent aşamadaki serolojik testler pozitiftir, ancak cinsel yolla bulaşma olasılığı düşüktür. Organizmalar, latent sifiliz sırasında aralıklı olarak kan dolaşımına geçebilir ve hamilelik sırasında gelişmekte olan fetüse bulaşabilir. Gizli sifiliz, küratif antibiyotik tedavisi uygulandığında veya tersiyer sifliz belirtileri geliştiğinde sona erer [7, 17].

2.5.4. Tersiyer Sifiliz

Tersiyer sifiliz, gummatöz sifiliz, kardiyovasküler sifiliz ve nörosifiliz olarak sınıflandırılır. Gummalar granülomatöz benzeri lezyonlardır; lokal yıkıma neden oldukları için klinik olarak önemlidirler. Bu lezyonlar herhangi bir organ sistemini etkileyebilir ancak en yaygın olarak deri, mukoza ve kemiklerde görülür [22].



Şekil 2.5-5 Tersiyer dönem sifiliz lezyonu-gumma [14]

Kardiyovasküler sifiliz, genellikle primer sifilizden 15-30 yıl sonra ortaya çıkar ve herhangi bir büyük damarda ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, genellikle proksimal aortu etkileyen aortit ile karakterizedir. Aort yetmezliğine, koroner ostiyal stenoza ve aort anevrizmasına yol açan aort medial nekrozuna neden olabilir. Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %11'i kardiyovasküler sifilize ilerlemektedir [22,23].

Nörosifiliz, nedensel spiroket *T. pallidum*'un sinir sitemine bakteriyemik yayılmasından kaynaklanır ve sifilizin her evresinde ortaya çıkması mümkündür. Olası belirtiler arasında üveit, retinit, işitme kaybı, kişilik ve davranış değişiklikleri ve aseptik menenjit; ilerlemiş durumda ise, genel parezi ve tabes dorsalis gibi klinik sendromları içerebilir [24].

2.6. Tarihçe

Sifilizin kökeni yüzyıllardır tartışılmaktadır ve onu açıklamaya çalışan birçok teori bulunmaktadır. Ancak üstünde yoğunlaşılan iki hipotez vardır: Birincisi, sifilizin 1493'te Amerika'dan Avrupa'ya ünlü denizci Kristof Kolomb'un mürettebatı tarafından taşındığını öne süren Kolomb teorisi, ikincisi ise hastalığın Avrupa'da Hipokrat döneminden beri var olduğunu, ancak sıklıkla yanlış teşhis konulduğunu ve tanımlanmadığını öne süren Kolomb öncesi hipotezidir. Her iki durumda da savaş olayları, ticari deniz trafiğinin yoğunlaşması ve istikrarsız sosyal ve sağlık koşulları hastalığın hızla yayılmasına katkıda bulunmuştur [16,25].

Hastalığın ilk tanımı 1495'te VIII. Charles'ın orduları ve Venedik Birlikleri arasında gerçekleşen Fornova Savaşı sırasında Venedikli askeri cerrah olan Marcello Cumano tarafından yapılmıştır. Bu dönemde riskli cinsel davranışlar benimsenmiş ve

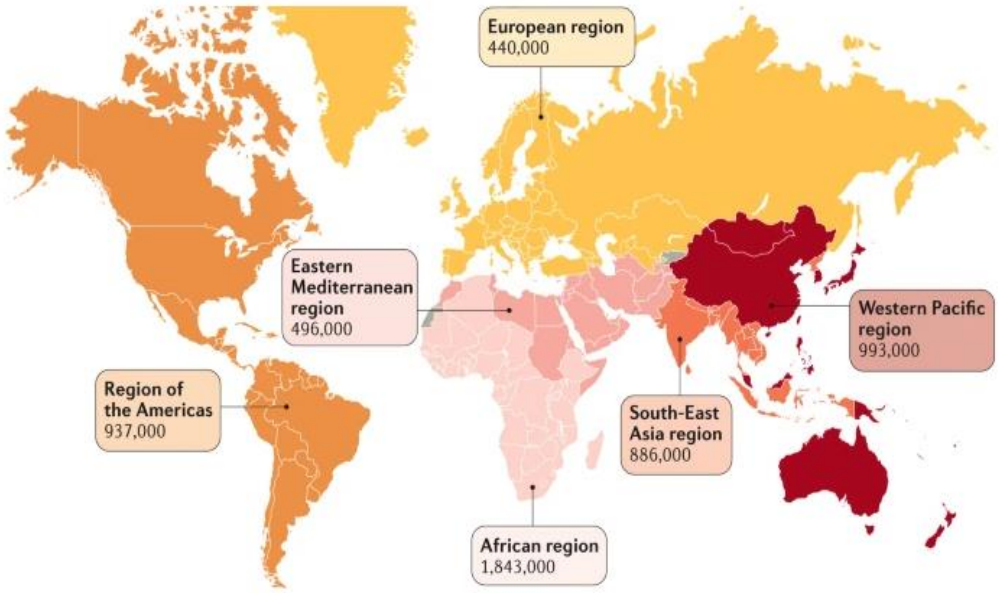
Marcello Cumano hastalığın ilk belirtisinin peniste lokalize ağrısız bir ülser görünümü olduğunu, daha sonra eklem ağrısı ve hafif kaşıntı ile birlikte tüm vücutta yara ve püstüllerin çıktığını gözlemlemiştir. Hastalığa yakalanmış askerlerin geri dönüşü hastalığın dünyaya yayılmasına büyük katkıda bulunmuştur. Frenginin tartışılan bu kaynağına göre, Fransızlar bu hastalığa Napoliten hastalığı, İtalyanlar ise Fransız hastalığı adını vermişlerdir [16].

Sifiliz adını ise ilk defa hekim ve filozof olan Girolamo Fracastoro hastalığın kökeni ve tedavisi hakkında yazdığı 3 kitaplık ‘’syphilis sive morbus gallicus’’ adlı latince şiirinde kullanmıştır. Şiirde Syphilus adlı genç güneş tanrısına sadakatsizlik ettiğini ve tüm vücudunun ülserlerle cezalandırıldığını anlatmıştır [27].

2.7. Epidemiyoloji

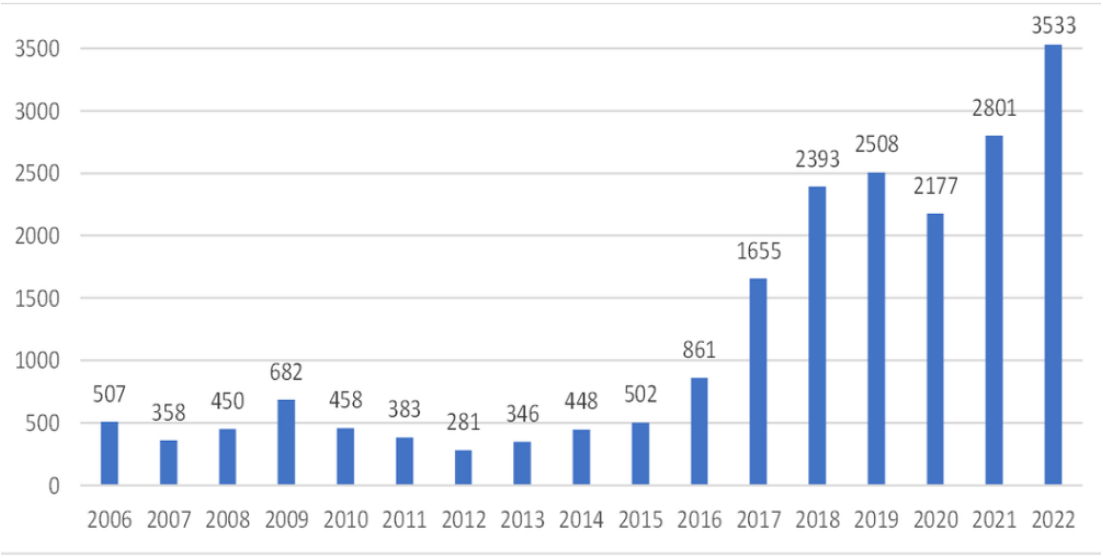
Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri’ne (İngilizcesi; CDC) göre 2021 yılında 176.713 sifiliz vakası bildirilmiştir. Bu rakama ulaşılmasıyla 2020 ve 2021 yılları arasındaki artış %28,6 olarak belirtilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında sifiliz insidansının 2000 yılından bu yana üç kattan fazla arttığını göstermektedir. Aşırı yoksulluğun olduğu ve gelişmemiş bölgelerde, sifiliz oldukça yaygın olarak görülmektedir. Sifilizin tahmini prevalansı ve insidansı, bölge veya ülkeye göre büyük ölçüde değişmektedir; en yüksek prevalans ve maternal sifiliz vakalarının >%60 oranıyla en çok Afrika’da görülmektedir [11,27,28].

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (İngilizcesi; ECDC) verilerine göre, 2019’da 29 ülkede toplam 35.039 doğrulanmış sifiliz vakası bildirilmiştir. Bildirim oranı 100.000 nüfus başına 7,4 vaka olduğu rapor edilmiştir. Değerlendirmeye göre sifiliz oranlarının erkeklerde kadınlara oranla 9 kat daha yüksek olduğunu ve 25-34 yaş arası erkek yaş grubunda zirveye ulaştığını bildirmektedir [29].



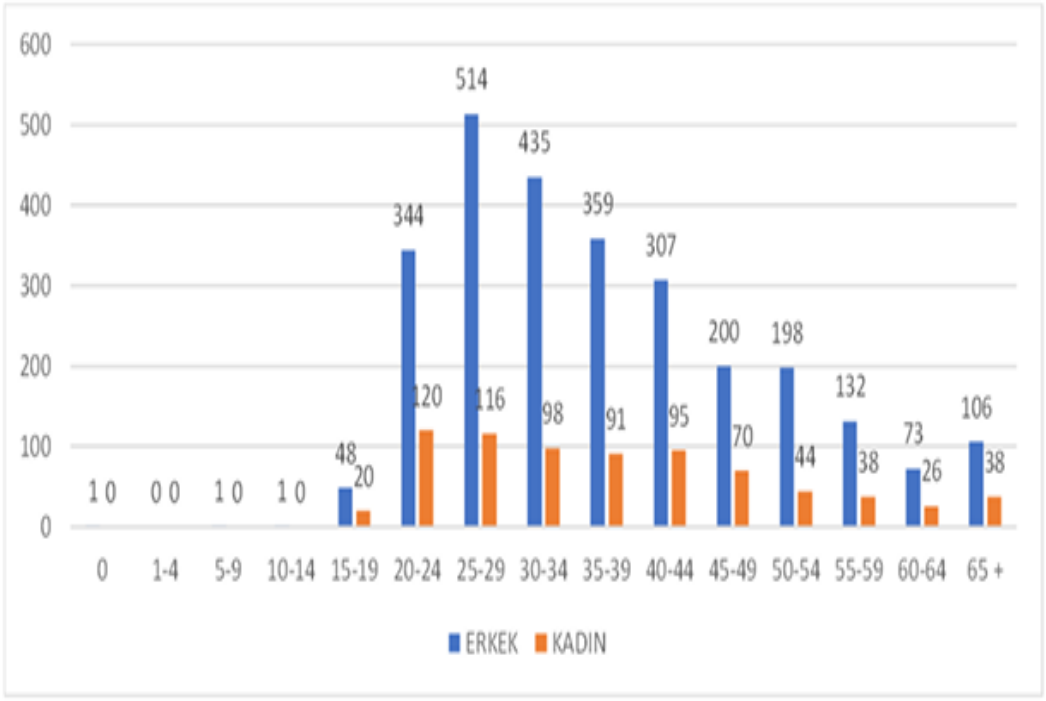
Şekil 2.7-1 DSÖ'nün 2012 yılındaki sifiliz vakalarının bölgelere göre tahminleri [11]

Ülkemizde ise sifiliz sıklığı ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre 2016 yılında 861 vaka bildirilmiştir. Bu sayı 2017 yılında neredeyse iki katına çıkarak 1655 olmuştur. 2020 yılında 2018 ve 2019 yıllarına göre bir düşüş yaşansa da diğer yıllarda sifiliz vakalarında düzenli olarak artış görülmüştür [30].



Şekil 2.7-2 Türkiye'de yıllara göre sifiliz vaka dağılımı [30]

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verilerine göre 31 Aralık 2022 itibari ile bildiren vakaların çoğunluğu erkektir ve 25-29 yaş aralığında bulunmaktadır. Kadınlarda ise küçük farklar olmakla birlikte en çok 120 vaka ile 20-24 yaş aralığında bulunmaktadır. Vakaların çoğunluğunun gençlerde görülmesi dikkat çekmektedir [30]. Aşağıdaki grafikte Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2022 yılında bildirilen sifiliz vakalarının yaş-cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 2.7-3 Türkiye'de 2022 yılında bildirilen sifiliz vakalarının yaş-cinsiyet dağılımı [30]

2.8. Tanı

T. pallidum'un varlığını kültürleme ile gösterecek bir yöntemin olmaması alternatif yöntemlerin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Geleneksel olarak bu yöntemler, doğrudan tespit yöntemleri (hayvan aşılaması, karanlık alan mikroskobisi vb.) ve serolojik testler olarak ikiye ayrılır [31].

Serolojik testler , treponemal ve treponemal olmayan testlerden oluşur. Bunlar, hastalık aktivitesinin taranması, teşhisi ve izlenmesi için ana yöntem olmuştur [32].

2.8.1. Doğrudan Tespit Yöntemleri

2.8.1.1. Karanlık Alan Mikroskopisi

Şankr, serolojik yanıttan 1 ile 3 hafta önce ortaya çıkabileceğinden hastalığın bu evresinde patojenin doğrudan tespiti önemlidir. Bu anlamda karanlık alan mikroskobisi anında teşhis ve tedaviye izin veren önemli bir laboratuvar testidir. Ancak güvenilir bir değerlendirme için çok fazla deneyim gerekmektedir. Bu tirbuşon şeklindeki organizmalar kendilerine özgü hareketleriyle mikroskop altınla tanımlanabilmektedir. Görselleştirme için yaklaşık 10^5 organizma/ml gerektiğinden negatif karanlık alan mikroskopisi sifilizi ekarte etmez. Patojen olmayan, kommensal spiroketlerin olabilmesi sebebiyle karanlık alan mikroskopisinin oral lezyonlarda kullanımını sınırlandırmaktadır. Deneyimli incelemeciler için karanlık alan mikroskobunun duyarlılığı %79-97, özgüllüğü %77-100 arasında değişir. Yanlış negatif sonuçlar genellikle topikal antibiyotik kullanımına veya az miktarda sistemik antibiyotik alınmasına bağlıdır [33].

2.8.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

T. pallidum rutin kültürde yetiştirilemediğinden, *T. pallidum* DNA'sını doğrudan saptamak için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) gibi moleküler tahlilleri kullanılır . En sık kullanılan ve değerlendirilen hedef genler, *T. pallidum*'un moleküler ağırlığı 47-kDa olan lipoprotein (tpp47) ve DNA polimeraz I genidir (*T. pallidum* polimeraz A geni [polA]). Ancak bu analizlerin henüz hiçbiri ticari olarak mevcut değildir. PCR, erken sifiliz, yeniden enfeksiyon ve konjenital sifiliz tanısında serolojiyi tamamlayıcıdır. Spesifiklik %97 ile %100 arasında değişir, ancak duyarlılık örnek tipine ve enfeksiyonun aşamalarına göre değişir. *T. pallidum* için NAAT'nin en yüksek genel duyarlılığı, tpp47 hedefiyle %75 ila %95 ve polA hedefiyle %72 ila %87 arasında değişen birincil lezyonlarda görülmüştür [32].

2.8.1.3. T. Pallidum Doğrudan Floresan Antikor Testi (DFA-TP)

T. pallidum doğrudan floresan antikor (DFA-TP) testi, *T. pallidum* antijenlerini direkt olarak numuneden saptamak için monoklonal veya poliklonal antikorları kullanan bir immünofloresan testidir. Vücut sıvılarının fiksasyondan önce bakterileri yoğunlaştırmak için santrifüjlenmesi gerekebilir. Yorum için immünofloresan mikroskopi gereklidir. Ticari monoklonal veya poliklonal antikorların mevcudiyetine rağmen, bunlar klinik kullanım için onaylanmamıştır ve FDA onaylı değildir [32].

2.9. Treponemal Olmayan Testler (NTT)

RPR, toluidin kırmızısı ısıtılmamış serum testi (İngilizcesi; TRUST) ve VDRL testi dahil olmak üzere treponemal olmayan testler (NTT), hasarlı konak hücreden salınan

lipodial materyale yanıt olarak üretilen spesifik olmayan anti-lipid immünoglobin M veya G antikorlarının seviyelerini ölçer [34].

Yayınlanan raporlara göre, serum NTT'lerinin duyarlılığı birincil sifiliz tanısı için %62-78, ikincil sifiliz için %97-100 ve erken gizli sifiliz için %82-100'dür. Serum NTT'lerinin tersiyer sifiliz için duyarlılığı, %47 ila %64 arasında olup, tatmin edici değildir. Erken evrede pencere periyodu nedeniyle nispeten düşük duyarlılık olmasına veya yüksek titreli serumlarda uygun olmayan antijen ve antikor oranı olarak bir prozon etkisi oluşabilmesine rağmen, NTT'ler etkili ve basit oldukları için rutin olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hamilelik, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar gibi nedenlerle yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir [34].

NTT'ler hem kalitatif hem de kantitatif yapılabilir. Kantitaf test, mevcut treponemal olmayan antikor miktarını belirlemek için serum örneklerinin seri seyreltilmesini gerektirir. Yapılan her bir seyreltme, 2 katlık bir değişikliği temsil eder. Daha önce sifiliz tedavisi gören bir hastada kantitatif treponemal olmayan sonuçları zaman içinde karşılaştırırken, RPR/VDRL titresinde 2 dilüsyon yani 4 kat artış veya düşüş klinik olarak anlamlı bir değişikliği temsil eder. [35].

2.9.1. Zührevi Hastalık Araştırma Laboratuvarı Testi (VDRL)

VDRL, hastaların serumlarında reaktife, yani kardiyolipin, lesitin ve kolesterolün bir kombinasyonundan oluşan bir antijene karşı antikorları saptayan bir mikroflokülasyon testidir [32].

2.9.2. Hızlı Plazma Reaktif Testi (RPR)

RPR, bir karbon parçacığına bağlı olması dışında VDRL ile aynı antijeni kullanan ve görselleştirme maddesi olarak kömür parçacıklarını kullanan makroflokülasyon kartı tabanlı bir testtir. Pozitif bir reaksiyon, beyaz bir arka plan üzerinde siyah bir küme olarak görünür. RPR, en sık uygulanan treponemal olmayan testlerden biridir. TRUST, RPR'ye benzer, ancak görselleştirme maddesi olarak toluidin kırmızısı kullanır [32].

2.10. Treponemal Testler (TT)

Absorbe edilen floresan treponemal antikor (İngilizcesi; FTA-ABS) testi, *T. pallidum* parçacık aglütinasyonu (İngilizcesi; TPPA), *T. pallidum* hemaglutinasyon (İngilizcesi; TPHA) tahlilleri, enzim immünolojik testi (İngilizcesi; EIA) ve kemilüminesans immüno testi (İngilizcesi; CIA) dahil olmak üzere treponemal testler (TT), spesifik *T. pallidum* proteinlerine karşı oluşan antikorları tespit eder. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. Tüm immünolojik testler sekonder sifilizde neredeyse %100, erken latent sifilizde %95,2-100 ve geç latent sifilizde %86,8-98,5 duyarlıdır. Ne yazık ki, TT'lerin hiçbiri tedavi etkinliğini değerlendirmede yardımcı değildir ve sifilizli

hastalarda treponemal antikorlar yaşam boyu devam edebileceğinden, aktif evreyi daha önce tedavi edilmiş bir enfeksiyondan ayırt edemezler [34].

2.10.1. Enzim İmmün Testi (EIA) ve Kemilüminesans İmmün Testi IgG/IgM (CIA)

Enzim immün testi (EIA), otomatik bir tarama testi olarak yaygın şekilde kullanılan bir treponemal testtir. Birçok ticari tahlil, IgM, IgG veya her ikisini saptamak için rekombinant treponemal antijenleri (Tp15, Tp17 ve Tp47) kullanır. Kemilüminesans immün testi (CIA), EIA'nın bir varyasyonudur. IgM ve/veya IgG'yi yakalamak için rekombinant antijenle kaplanmış paramanyetik partikülleri kullanan, ardından bağlı antijen-antikor kompleksinin miktarıyla orantılı olarak sinyal oluşturmak için bir kemilüminesans substratın eklenmesini kullanan hızlı, yüksek verimli otomatik bir testtir. Hem EIA hem de CIA'da otomasyonun bulunması, onları yoğun bir tanı laboratuvarında sifiliz taramasının temel dayanağı haline getirir [32].

2.10.2. Treponema Pallidum Hemaglütinasyon Testi (TPHA) ve Treponema Pallidum Parçacık Aglütinasyon Testi (TPPA)

T. pallidum hücrelerinden ekstrakte edilen yüzey antijenlerinin kırmızı hücreler (TPHA) veya jelatin partikülleri (TPPA) üzerine kaplandığı ve test serumu ile karıştırıldığı dolaylı aglütinasyon testleridir. Spesifik *T. pallidum* antikorları içeren serum, antijene duyarlı kırmızı hücreler veya jel partikülleri ile reaksiyona girerek aglütinasyona neden olur. Bununla birlikte, her iki testin duyarlılığı ve özgüllüğü birincil vakalar için optimal değildir. TPPA ve TPHA'nın hassasiyeti %82 ila %100 arasında değişir ve özgüllüğü %99'dur [34,36].

2.10.3. Treponema Pallidum Floresan Antikor Absorbsiyon Testi (FTA-ABS)

FTA-ABS, *T. pallidum'un* Nichols suşunun sabit hücrelerinin, serum bir sorbentle emildikten sonra test serumuna maruz bırakıldığı dolaylı bir immünofloresan boyama testidir. Buradaki sorbent, patojenik olmayan bir *T. phagedenis* suşundan oluşan (bazen Reiter suşu olarak anılır) bir ekstrakttır. Bağlanmayan antikoru uzaklaştırmak için yıkandıktan sonra reaksiyon karışımları, floresan-konjüge edilmiş anti-insan globulin ile inkübe edilir. Pozitif bir sonuçta, *T. pallidum'*a karşı antikorların mevcudiyeti, floresan mikroskopisi ile görülebilmektedir [34,36].

2.11. Nörosifiliz Tanı

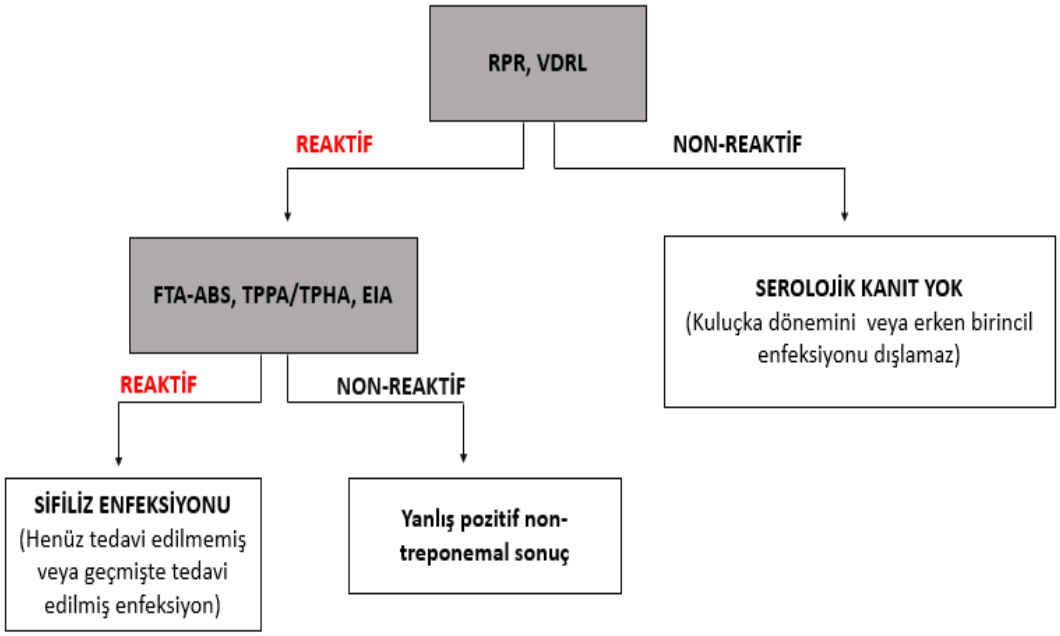
Nörosifilizde, genellikle pleositoz ve hafif yükselmiş beyin omurilik sıvısı protein konsantrasyonu gözlenir. Beyin omurilik sıvısından çalışılan pozitif bir VRDL sonucu, nörolojik semptomları olan bir hastada nörosifilizi doğrular, ancak negatif bir VRDL sonucu nörosifilizi dışlamaz [24].

2.12. Tanı Algoritmaları

İki ana frengi testi algoritması vardır: "geleneksel" ve "ters" algoritma.

2.12.1. Geleneksel Algoritma

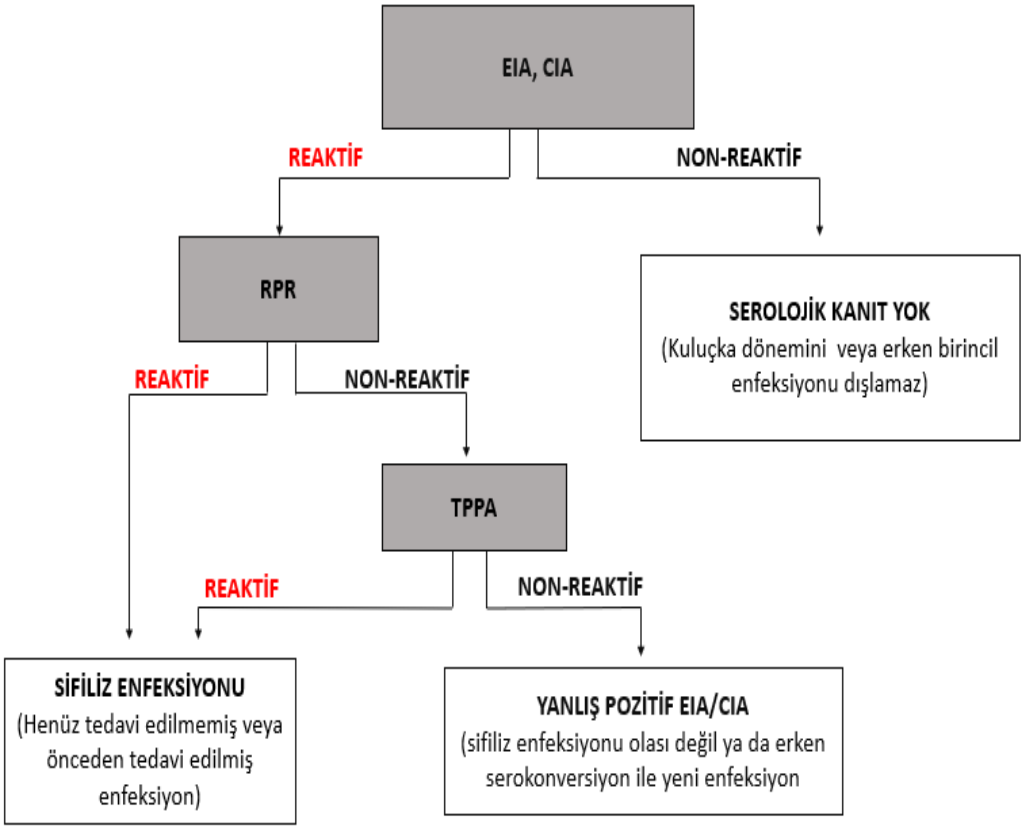
Geleneksel algoritmada, birincil değerlendirme için treponemal olmayan bir test ve ardından reaktif numuneler için doğrulayıcı treponemal bir test kullanır. Treponemal olmayan tahliller erken ve gizli hastalıkta daha az duyarlı olduğundan, potansiyel olarak eksik teşhis riski vardır. Bu nedenle, reaktif olmayan bir treponemal teste rağmen enfeksiyonun bu aşamalarından şüphelenildiğinde bir treponemal test yapılmalıdır. Bu algoritmanın diğer sınırlamaları, özgüllüğünün düşük olması, manuel işlem ve sonucun sübjektif yorumlanmasıdır. Bununla birlikte, daha uygun maliyetli olaması sebebiyle sınırlı kaynaklara dahip ve düşük hacimli laboratuvarlarda kullanımı uygundur [32].



Şekil 2.12-1 Geleneksel algoritma

2.12.2. Ters Algoritma

Ters algoritmada ise, numuneler için önce bir treponemal tahlil, ardından treponemal olmayan bir tahlil kullanır. Uyumsuz bir sonuç elde edildiğinde (yani, negatif non-treponemal test ile pozitif treponemal test), doğrulama için farklı bir platform kullanılarak ikinci bir treponemal test yapılır [32].



Şekil 2.12-2 Ters algoritma

2.13. Tedavi

Sifilizin tedavisinde penisilinin Fleming tarafından 1929'da keşfedilmesinden ve 1943'te Mahoney tafından sifilizde kullanımının denenmesine kadar birçok yöntem kullanılmıştır [37].

16.yüzyılın başlarında, sifiliz için ana tedaviler arasında kutsal ağaç denilen Guaiacum ve cıvalı deri merhemleri vardı. Bunun yanında terlemenin sifiliz zehirini de ortadan kaldırdığı düşünüldüğünden ter banyoları da kullanılıyordu. Ancak cıvanın nöropati, böbrek yetmezliği, şiddetli ağız ülserleri ve diş kaybı gibi çok ciddi yan etkileri

vardı ve çoğu insan hastalıktan ziyade cıva zehirlenmesi sebebiyle ölmüştür. 1900'lerin başlarında bir arsenik formu olan bileşik 606'nın (salvarsan) keşfedilmesine kadar cıva kullanımda kalmaya devam etti. 1908'de Ehrlich, arseniğin sifilitik etkisini keşfetmesi üzerine Nobel ödülüne layık görülmüştür [37].

Penisilinin sifiliz tedavisinde kullanılmasıyla birlikte diğer tedavi yöntemleri gölgede kalmıştır ve 1950'lerin ortalarında ABD'de sifiliz oranları belirgin şekilde düşmüştür. Penisilin G, günümüzde hala sifiliz için tercih edilen birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir [37].

DSÖ cinsel yolla bulaşan hastalıklar kılavuzunda sifilizin primer, sekonder, erken ve geç döneminde benzatin penisilin G 2,4 milyon ünite tek doz kas içi uygulamasını önerilmektedir. Bu uygulama geç latent durumda haftada bir olacak şekilde ardışık 3 haftayı kapsamaktadır. Erken dönemde benzatin penisilin kullanılamaması durumunda (penisilin alerjisi, stok yetersizliği) 14 gün boyunca günde 2 kere 100 mg doksisiklin veya 10-14 gün boyunca günde bir kere 1 g kas içine seftriakson uygulaması ya da özel durumlarda oral olarak 2 g azitromisin uygulaması önerilmektedir. Latent dönemde ise uygulanamama durumunda 30 gün boyunca günde 4 kere oral yoldan 500 mg eritromisin önerilmektedir. Doğrulanmış konjenital sifilizli veya klinik olarak normal olan bebeklerde, anne tedavi edilmemiş sifilize sahip, yetersiz tedavi görmüş ya da penisilin ile tedavi edilmemiş ise kılavuz sulu benzil penisilin veya prokain penisilin önermektedir. Dozajı ise şu yolla belirlenmektedir :

- 10-15 gün süreyle intrevenöz olarak sulu benzil penisilin 100.000-150.000U/kg/gün
- 10-15 gün süreyle kas içi olarak prokain penisilin 50.000U/kg/gün [38].

Gummatöz ve kardiyovasküler sifiliz için antibiyotik tedavisi, nörolojik tutulum kanıtı olmaması koşuluyla, geç latent sifiliz ile aynıdır. Merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan tersiyer sifilizli hastalarda uygun takip konusunda fikir birliği yoktur. Tedaviye verilen klinik yanıt, gummatöz veya kardiyovasküler lezyonların tipine ve konumuna göre değişir ve buna bağlıdır [22].

Nörosifiliz için tercih edilen tedavi 10-14 gün intravenöz penisilin uygulamasıdır. İmmünoglobulin E aracılı olması penisilin alerjisi olan hastalarda deri testi veya desensitizasyon yapılmalıdır [24].

Jarisch-Herxheimer Reaksiyonu: Jarisch Herxheimer reaksiyonu genellikle sifiliz tedavisine başlandıktan sonraki ilk 24 saat içinde (çoğunlukla 2 ila 8 saat içinde) ortaya çıkar. Semptomlar, sekonder sifilizin dermatolojik bulgularının şiddetlenmesini ve ateş, halsizlik, miyaljiler, bulantı, kusma ve baş ağrısını içerir. Reaksiyonun öldürülmüş spiroketlerden endotoksinlerin, lipoproteinlerin ve sitokinlerin salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir[38].

2.14. Patogenez

Cinsel maruziyetten sonra, *T. pallidum,* vücudu mukoza zarları veya aşınmış deri yoluyla istila eder. Konak hücrelere hızla tutunur ve her 30-33 saatte bir çoğalmaya başlar. Saatler içinde, organizmalar bölgesel lenf düğümlerinde ulaşır ve tirbuşon hareketlerini kullanarak dolaşım yoluyla çok sayıda organa yayılır. İlk enfeksiyondan yaklaşık 3-6 hafta sonra ağrısız bir ülserle sonuçlanan lokal bir inflamatuar yanıt gelişir. Her şankrda çoğalan spiroketler, IL-2 ve IFN-y sitokinleri üreten $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri, plazma hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri ile çevrilidir. Küçük damar vasküliti nedeniyle doku nekrozu ve ülserasyon meydana gelir ve bağışıklık hücreleri, bölgesel lenfadenopatiye neden olur. 3-8 hafta içinde şankr iyileşir ve bu da *T. pallidum'*un lokal olarak temizlendiğini gösterir. Bununla birlikte, bu zamana kadar, *T. pallidum* sistemik olarak birçok doku ve organa yayılarak ikincil sifilize zemin hazırlamıştır [39,40].

T. pallidum, dış, iç zarlara ve bir periplazmik boşluğa sahip olmak gibi klasik gram-negatif bakterilerle ortak yapısal özelliklere sahip olsa da, güçlü bir proinflamatuar glikolipid olan lipopolisakaritten yoksundur ve nispeten az sayıda transmembran proteinine sahiptir. Bu durum spiroketin bağışıklık sisteminden kaçabilme yeteneğinin temelini oluşturmaktadır. *T. Pallidum'*un bilinen herhangi bir toksik proteini yoktur. Bu nedenle, sifilize bağlı semptomların ve doku hasarının çoğu, konakçının inflamatuar ve immün yanıtlarının aktivasyonundan kaynaklanmaktadır [40,41].

TP tekrar genleri (Tpr), konakçı dokuya bağlanmaya aracılık eden ve porinler olarak işlev gören proteinleri kodlar. Bunlardan biri olan Tpr K , opsonik antikorlar için bir hedef olarak tanımlanmıştır. Tpr K izolatlar arasında ve izolatlar içinde dikkate değer dizi çeşitliliği gösterir ve bu çeşitlilik yedi ayrı değişken bölgede bulunur (V1-V7). Tavşan modelinde yapılan bir çalışma, V1-V7'deki bu varyasyonun enfeksiyon boyunca biriktiğini, enfekte izolatın TprK'nın çoklu heterojen kopyalarını taşımasına sebep olduğunu ve bu durumun güçlü bir konak yanıtı durumunda bile uzun süreli enfeksiyona ve kalıcılığa izin verdiğini, *T. pallidum'*un konak immün yanıtından kaçındığı mekanizmalardan biri gibi olduğunu düşündürmektedir [42,43].

2.15. HIV ve Sifiliz

Sifiliz cinsel yolla bulaşan ülseratif bir hastalık olduğundan, sifilizli bireylerin HIV kapma ve bulaştırma riski yüksektir. Bu nedenle sifiliz teşhisi konulan hastalara HIV testi yapılmalı ve HIV takibi olanlar düzenli olarak sifiliz taramasından geçirilmelidir. Sifiliz ko-enfeksiyonu olan HIV infekte bireyler ile ko-enfekte olmayan hastalar arasında klinik sunum, serolojik testler ve tedaviye yanıt neredeyse aynıdır ancak bazı farklılıklar vardır. Bazı uzmanlar, doğal seyir ve tedavi yanıtındaki olası bir farklılığın varlığında (özellikle nörosifilizin ko-enfekte olan bireylerde daha büyü bir risk oluşturma olasılığı) yeterli tedavi için daha yüksek dozlarda antibiyotik kullanımının ve daha uzun kürlerin kullanılmasını savunmaktadır [13].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen örnekler 2021-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında bulunan HIV Referans Laboratuvarına gönderilen ve HIV pozitifliği doğrulanan serumlar arasından seçildi.

Kriterlere uygun ve çalışmaya alınan 80 hasta serumuna RPR, TPHA ve CMIA testleri uygulanmış, sonuçlar hem geleneksel algoritma hem de ters algoritma kullanılarak değerlendirilmiştir.

18 yaşın altında olanlar ve HIV RNA yükleri 10.000 kopya/ml altında olan hastalar çalışmaya alınmadı.

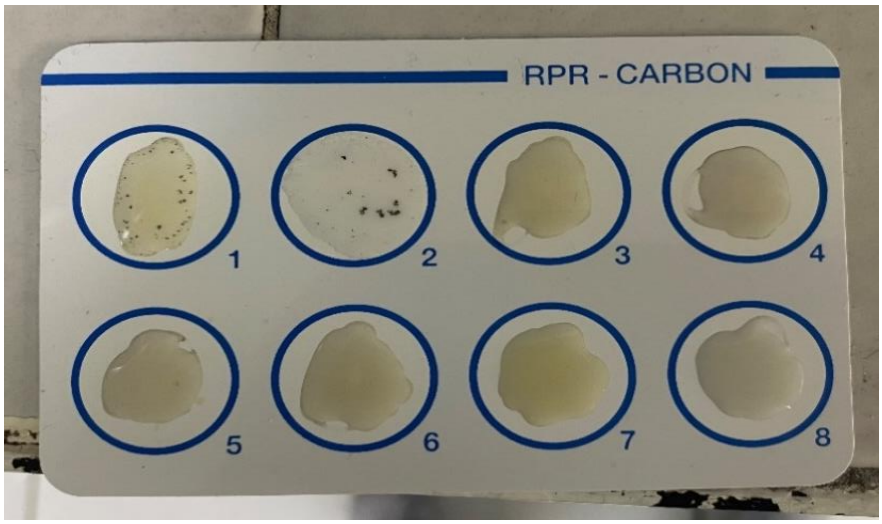
3.1. Yöntem

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 80 HIV enfekte hastaya RPR, TPHA ve CMIA yöntemleri çalışılmıştır.

3.1.1.1. RPR-Hızlı Plazma Reaktif Testi (Spinreact, İspanya)

RPR-karbon insan serumundaki plazma reaktiflerinin kalitatif ve yarı kantitatif tespiti için kullanılan treponemal olmayan bir aglütinasyon testidir.

Testin yapılışı: Test kartının üzerinden bulunan halkalara 20 µl karbon partikülü eklenmiştir. Daha sonra üzerine 50 µl serum eklendikten sonra karıştırılmıştır. 8 dakika boyunca çeviriciye koyulmuş ve değerlendirilmiştir. Aglütinasyon gözlemlenen örnekler pozitif olarak kabul edilmiştir.

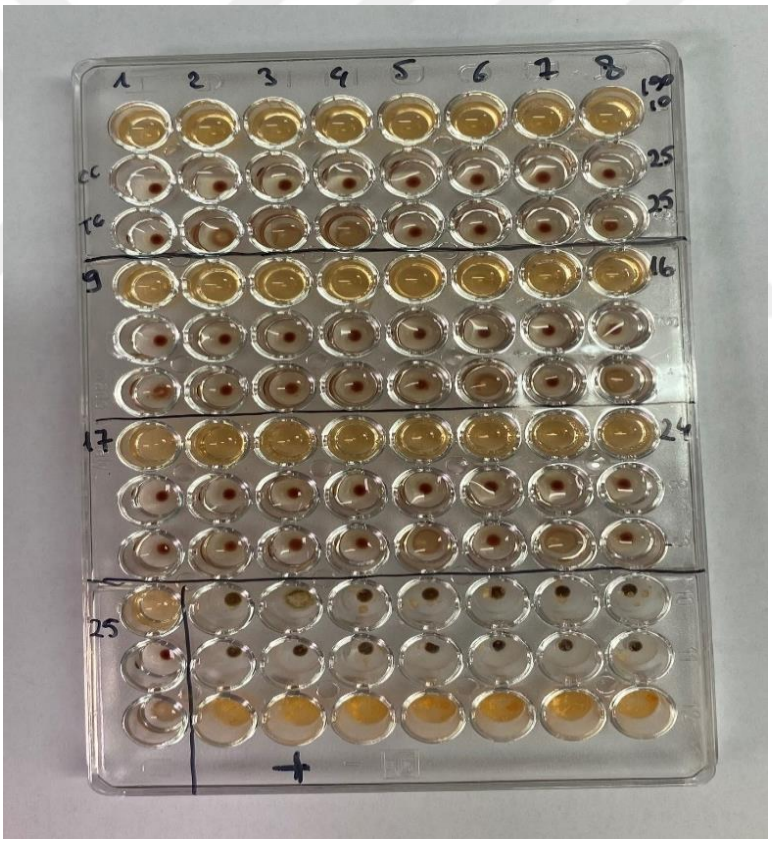


Şekil 3.1-1 RPR testinin çalışılmış kart görüntüsü

3.1.1.2. TPHA-Treponema Pallidum Hemaglütinasyon Testi (Spinreact, İspanya)

TPHA, insan serumunda spesifik anti-T.pallidum antikorlarını kalitatif ve yarı kantitaif olarak saptamaya yarayan indirekt bir hemaglütinasyon testidir.

Testin yapılışı: Her hasta için 3 kuyucuk kullanılmıştır. İlk kuyucuğa 190 µl dilüent eklendikten sonra üzerine 10 µl hasta serumu eklenmiştir ve 1:20 dilue olmuş serum elde edilmiştir. Bu ilk kuyucuktan 25er µl serum örneği alarak 2. ve 3. kuyucuklara koyulmuştur. Sonrasında 2. kuyucuğa 75 µl kontrol hücresi eklenirken 3. kuyucuğa da 75 µl test hücresi eklenmiştir. Bunun sonucunda 1/80 oranında dilüsyon elde edilmiştir. Mikroplak üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 45 dakika inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1-2 TPHA testinin çalışılmış mikroplak görüntüsü

3.1.1.3. Architect Syphilis TP Kemilüminisans Testi (CMIA,ELISA) (Abbot Diagnostic, Almanya)

Architect Syphilis TP testi sifiliz insan serum veya plazmasında bulunan TP antikorlarının kalitatif espitinde kullanılan bir kemilümisan mikropartikül immünolojik tetkiktir (CMIA).

Testin yapılışı: Bu testte, çalışma örneği önce rekombinant *T.pallidum* antijenleri (TpN15, TpN17 ve TpN47) kaplı mikropartiküller ve tetkik dilüenti ile birleştirilir. Örnekte bulunan anti-T.pallidum antikorları, *T.pallidum* kaplı mikropartüküllere bağlanır. Yıkamanın ardından akridinyum işaretli anti-insan IgG ve IgM konjugatı eklenir. İkinci bir yıkamanın ardından reaksiyon karışımına Pre-Trigger ve Trigger çözeltileri eklenir. Ortaya çıkan kemilüminesan reaksiyon bağıl ışık birimleri (RLU-relative light units) olarak ölçülür ve numunedeki antikor miktarı ile saptanan RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki vardır.

- S/CO değeri < 1.00 olan numuneler, ARCHITECT Syphilis TP tetkiki ile non reaktif kabul edilmiştir.
- S/CO değeri ≥ 1.00 olan numuneler, ARCHITECT Syphilis TP tetkiki ile reaktif kabul edilmiştir.

Cutoff (CO) = Kalibratör 1 Ortalama RLU x 0.20

S/CO = Numune RLU/Cutoff RLU

4. BULGULAR

2021-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında bulunan HIV Referans Laboratuvarımıza gönderilen HIV/AIDS açısından doğrulanmış serumlar, RPR, TPHA ve CMIA testleri çalışılarak sifiliz seropozitfiliği araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 11'i (%13,75) kadın, 69'i (%86,25) erkek olarak saptanmıştır. Kadınların yaş ortalaması 41,5, erkeklerin yaş ortalaması ise 42,3 olarak bulunmuştur. En çok hasta bulunan yaş grubu 26 (%32,5) hasta ile 40-49 yaş aralığında yer almıştır. Hastaların cinsiyet-yaş dağılımı aşağıdaki Tablo 4-1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1-1 Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet-yaş dağılım tablosu

		n (80)	%
Cinsiyet	Kadın	11	13,75
	Erkek	69	86,25
Yaş	18-29	13	16,25
	30-39	23	28,75
	40-49	26	32,5
	50-59	9	11,25
	60-69	8	10
	>70	1	1,25

Dahil edilen HIV/AIDS pozitif hastaların ortalama $CD4^+$ T lenfosit sayısı 341,9 hücre/µl, ortalama $CD8^+$ T lenfosit sayısı 1119,1 hücre/µl bulunmuştur. Ortalama CD4/CD8 oranı 0,35 olarak belirlenmiştir. Ortalama HIV RNA yükü 1.102.206 kopya/ml belirlenirken hastaların 35'inin (%45,7) HIV RNA yükü 100.000-500.000 kopya/ml arasında olduğu saptanmıştır.

Tablo 3.1-2 Çalışmaya dahil eden hastaların $CD4^+$, $CD8^+$, CD4/CD8 ve HIV RNA miktarı verileri

$CD4^+$ mutlak değer	**Kişi sayısı**
0-200 hücre/IL	26
201-350 hücre/IL	16
351-500 hücre/IL	19
501-700 hücre/IL	12
>700 hücre/IL	7
$CD8^+$ mutlak değer	
0-350 hücre/IL	9
351-600 hücre/IL	12
601-900 hücre/IL	16
901-1500 hücre/IL	33
>1500 hücre/IL	10
CD4/CD8 oranı	
<0.3	39
0.3-0.5	24
0.51-0.7	8
0.71-1.0	7
>1.0	2
HIV RNA	
10.000-100.000 kopya/ml	22
100.001-500.000 kopya/ml	35
500.001-1.000.000 kopya/ml	10
>1.000.000 kopya/ml	13

4.1. İki Farklı Algoritma ile Sifiliz Tanısının Değerlendirilmesi

Bütün numuneler RPR, TPHA ve CMIA testlerinin çalışmasının ardından geleneksel ve ters algoritma kullanılarak değerlendirilmiştir. 80 hastanın 5'i (%6,25) RPR pozitif, 15'i (%18,75) TPHA pozitif ve 16'sı (%20) CMIA pozitif olarak değerlendirilmiştir. CMIA pozitif saptanan 16 hastadan 1 tanesinin TPHA sonucu negatif saptanırken diğer 15 hastanın TPHA sonucu da CMIA sonucu ile paralellik gösterip pozitif olarak saptanmıştır. CMIA pozitif TPHA negatif saptanan 1 hasta tek bir serolojik test pozitifliğinin tanıda yetersiz kalmasından dolayı sifiliz pozitif olarak değerlendirilmemiştir. TPHA ve CMIA arasında tanı koyma kapasitesinin birbirleriyle yüksek oranda uyumlu olduğu görülmektedir.

Tablo 4.1-1 RPR, TPHA ve CMIA testlerinin pozitiflik ve negatiflik sayıları

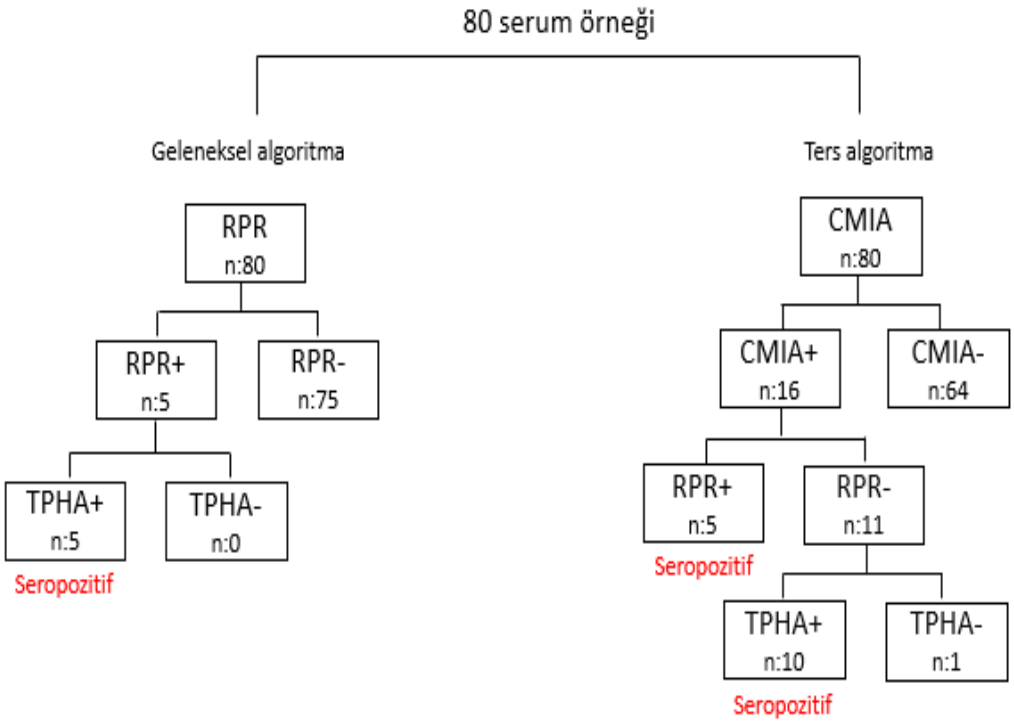
	POZİTİF	NEGATİF
RPR	5	75
TPHA	15	65
CMIA	16	64

Geleneksel algoritmaya göre 80 hastadan 5'inin (%6,25) RPR testi pozitif, 74'ünün (%93,75) negatif saptanmıştır. Pozitif saptanan 5 hasta doğrulama amaçlı TPHA testi ile çalışılmıştır ve 5'i (%100) pozitif bulunurken negatiflik saptanmamıştır.

Ters algoritmaya göre ise 80 hastanın 16'sının (%20) CMIA testi pozitif, 64'ünün (%80) negatif bulunmuştur. Pozitif bulunan 16 hastaya RPR testi çalışılmıştır ve 5 hasta (%31,2) pozitif bulunurken 11 hasta (%68,8) negatif bulunmuştur. Daha sonra negatif saptanan 11 hastaya ikinci bir treponemal test olarak TPHA testi uygulanmıştır. 11 hastadan 10'u (%90,9) pozitif saptanırken 1 (%9,1) tanesi negatif saptanmıştır.

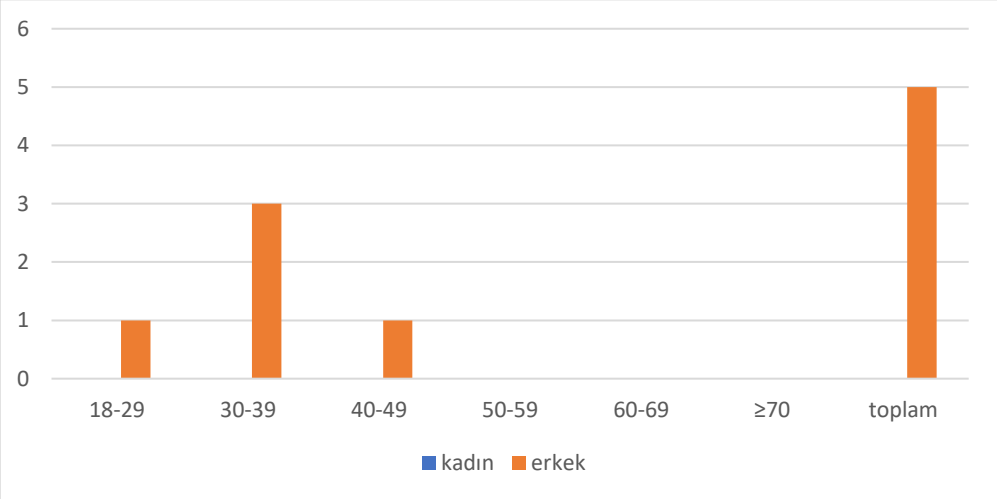
Elde edilen tüm bu sonuçlara göre geleneksel algoritma 5 (%6,25) sifiliz seropozitfiliği, ters algoritma ise 10 seropozitiflik daha yakalayarak 15 (18,75) seropozitiflik saptamıştır. Böylece ters algoritma geleneksel algoritmaya göre %12,5 farkla daha fazla pozitif sifiliz tanısı vermiştir. Geleneksel ve ters algoritma değerlendirmesi sonucu elde edilen pozitiflikler aşağıdaki Tablo 4.1-2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1-2 Geleneksel ve ters algoritmaya göre pozitif saptanan hasta sayıları

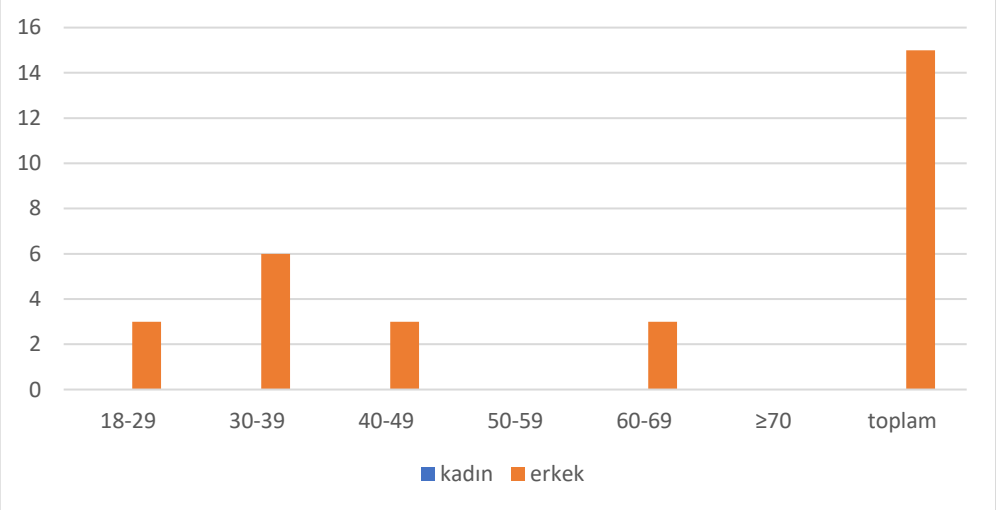


Iki algoritma ile de pozitif saptanan bütün hastalar erkek olaeak bulunmuştur. Her iki algoritmada da en çok hasta bulunan yaş aralığı 30-39 olarak belirlenmiştir. aşağıdaki Tablo 4.1-3 ve Tablo 4.1-4'da algoritmalarda saptanan pozitif hastaların yaş-cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.1-3 Geleneksel algoritmayla pozitif saptanan hastaların yaş cinsiyet dağılımı



Tablo 4.1-4 Ters algoritmaya göre pozitif saptanan hastaların yaş cinsiyet dağılımı



4.2. Sifiliz Seropozitif Saptanan Hastalar ile Seropoziftik Saptanmayan Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sifiliz ko-enfeksiyonu saptanan hastaların ortalama HIV RNA yükü 473.649 kopya/ml olarak bulunmuştur. Hastaların 12'sinin (%80) HIV RNA değerleri 10.000 ile 500.000 arasında olduğu belirlenmiştir. Ortalama $CD4^+$ sayısı 453,6 hücre/ml bulunurken hastaların %60'ının (9/15) $CD4^+$ T lenfosit değeri 200-500 hücre/ml arasında kalırken %6,25'inin (5/15) 500 hücre/ml üzerinde saptanmıştır. Sadece 1 hastanın (%1,25) $CD4^+$ T hücre sayısı 200 hücre/ml'nin altında bulunmuştur.

Tablo 4.2-1 Sifiliz pozitif saptanan hastaların CD4+ T lenfosit ve HIV RNA değerleri dağılımı

		N	%
CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/ml)	<200	1	6,7
	200-500	9	60
	>500	5	33,3
HIV RNA (Kopya/ml)	10.000-500.000	12	80
	>500.000	3	20

Sifiliz ko-enfeksiyonu saptanmayan hastaların ortalama $CD4^+$ T hücre sayısı 316,1 hücre/ml olarak hesaplanmıştır. 26 hastanın (%40) $CD4^+$ hücre sayısı 200 hücre/ml altında kalırken 35 hastanın (%53,8) 200-500 hücre/ml aralığında olduğu belirlenmiştir. 19 hastanın (%29,2) ise $CD4^+$ hücre sayısı 500 hücre/ml olarak bulunmuştur. Hastaların 45 tanesinin (%69,2) HIV RNA yükü 10.000 İle 500.000 kopya/ml arasında olduğu belirkenirken 20 hastanın da (%30,8) HIV RNA miktarı 500 kopya/ml'nin üzerinde bulunmuştur.

Tablo 4.2-2 Sifiliz pozitiflik saptanmayan hastaların CD4+ T hücre sayıları ve HIV RNA değerleri dağılımı

		N	%
CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/ml)	<200	26	40
	200-500	35	53,8
	>500	19	29,2
HIV RNA (Kopya/ml)	10.000-500.000	45	69,2
	>500.000	20	30,8

Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında CD+ T hücre sayısında ve HIV RNA miktarında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir.

Geleneksel algoritmayla 5, ters algoritma 15, sifiliz pozitiflik saptanan 15 hastanın ortalama CD4/CD8 oranı 0,43 olarak bulunurken sifiliz pozitfliği saptanmayan 65 hastanın CD4/CD8 oranı 0,25 olarak saptanmıştır. Elde edilen gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Gruplar arasındaki CD4/CD8 oranı dağılımı aşağıdaki Tablo 4.2-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2-3 Sifiliz pozitiflik saptanan ve saptanmayan hastaların CD4/CD8 oranı dağılımı

		N	%
HIV+ Sifiliz +	<0,5	9	60
	0,51-1,0	6	40
	>1,0	0	0
Sifiliz- HIV+	<0,5	54	83,1
	0,51-1,0	9	13,8
	>1,0	2	3,1

5. TARTIŞMA

T. pallidum bakterisinin neden olduğu cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon olan sifiliz, HIV ile enfekte olmuş kişilerde sıklıkla görülür. HIV ve sifiliz ile ko-enfeksiyon prevalansı, hem toplum içindeki enfeksiyonların prevalansına hem de çalışılan hasta grubuna bağlı olarak %8 ila %25 arasında değişmektedir [44].

HIV ve sifiliz ko-enfeksiyonu tehlikeli bir kombinasyon olarak kabul edilir. Sifiliz, bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebileceği için HIV bulaşma olasılığını artırır. HIV enfekte hastalarda sifiliz ko-enfeksiyonunun HIV viral yüklerini artırdığı ve $CD4^+$ T hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir [44].

Jarzebowski ve ark. 1998 ve 2006 yılları arasında Pariste yaptığı çalışmada HIV enfekte hastalarda sifiliz enfeksiyonunun $CD4^+$ T hücre sayısına ve HIV RNA viral yük miktarına etkisi incelenmiştir. Çalışmaya primer veya sekonder sifiliz teşhisi konmuş 282 erkek hasta ve sifiliz ile enfekte olmayan 1233 HIV pozitif erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 38 olarak belirlenmiştir. Hastaların %85'i ART almaktaydı. Çalışma sonucunda ilk 6 ay içinde sifiliz ile ko-enfekte olan grupta 77 (%27,3) ve sifiliz ile enfekte olmayan grupta ise 205 hastada (%16,6) viral yük artışı meydana geldiği görülmüştür. Viral yük artışı yaşayan hastalar arasında, artış anında ortalama viral yük sifiliz ile ko-enfekte olan grupta 54.000 kopya/mL ve sifiliz ile enfekte olmayan grupta 11.318 kopya/mL olarak saptanmıştır. Sifilizin $CD4^+$ T hücre sayısı üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, sifiliz epizodu sırasında ılımlı bir düşüş (yaklaşık -30/µL) gözlenmiştir. $CD4^+$ T hücre sayısındaki bu azalma, bağımsız olarak HIV RNA düzeylerindeki artış ve sifiliz enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek HIV viral yük, bağışıklık aktivasyonunun ve HIV replikasyonunun amplifikasyonunun bir sonucu olabilir. Hücre aktivasyonu, HIV girişini kolaylaştırarak HIV reseptörlerinin ve ortak reseptörlerinin (CD4, CCR5 ve CXCR4) yüzey ekspresyonunu artırabilir. Ek olarak, viral genlerin transkripsiyonu, ko-enfeksiyona yanıt olarak eksprese edilen sitokinler tarafından yukarı regüle edilebilir [45].

Buchacz ve ark. Ocak 2001'den Nisan 2003'e kadar San Francisco ve Los Angeles'taki üç klinikte görülen HIV ile enfekte erkek sifiliz hastalarının sifiliz enfeksiyonu sırasındaki plazma HIV RNA düzeylerini ve $CD4^+$ T hücre sayılarını sifiliz enfeksiyonu öncesi ve sifiliz enfeksiyonu sonrası ile karşılaştırdıkları çalışmaya primer veya sekonder sifilizli 52 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 30'u (%58) ART almaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 36 olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda viral yük sifiliz enfeksiyonu sırasında sifiliz öncesi döneme göre ortalama 0,22 RNA $\log_{10}$ kopya/ml daha yüksek saptanmıştır. $CD4^+$ T hücre sayıları ise sifiliz enfeksiyonu sırasında önceki dönemden ortalama -62 hücre/mm3 ile daha düşük

saptanmıştır. Sonuç olarak Buchacz ve ark. yaptığı bu çalışmada HIV enfekte bireylerde sifiliz ko-enfeksiyonunu HIV RNA miktarındaki artışa ve $CD4^+$ T hücre sayısındaki azalmayla ilişkilendirmiştir. HIV ve sifiliz bulaşmasına sebebiyet veren ortak riskli davranışların varlığı sebebiyle sifiliz, HIV viral yükünü arttırarak HIV bulaşmasını arttırabilir. Sifiliz enfeksiyonlarını önlemeye ve tedavi etmeye yönelik entegre halk sağlığı çalışmaları ile her iki hastalığın da toplulukta yayılmasının önüne geçilebilir [46].

Fan ve ark.'nın yaptığı antiretroviral tedavinin (ART) başlatılmasının ardından HIV ile enfekte hastalarda sifilizin immün yanıt ve virolojik başarısızlık üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlayan çalışmaya sifiliz ile ko-enfekte olduğu bilinen 1539 (%40,2) hasta olmak üzere toplam 3829 HIV pozitif hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sifiliz ile ko-enfekte olan hastalar sifiliz ile infekte olmayan hastalara göre daha yaşlıydı (medyan yaş 34'e karşı 31). HIV/sifiliz ko-enfekte olan hastaların $CD4^+$ T hücre sayısı, sifiliz enfeksiyonu olmayan hastaların $CD4^+$ T sayısıyla karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır (258'e karşı 276). Buna ek olarak CD4/CD8 oranı karşılaştırıldığında da benzer sonuç görülmüştür (0,22'ye karşı 0,25). $CD4^+$, HIV/AIDS ilerlemesinin ana immünolojik belirtecidir ve CD4/CD8 oranının, AIDS dışı hastalık riskinin bir belirteci olduğu kabul edilir. Hastalara ART başlanmasından sonraki 7 yıllık takip dönemini içeren değerlendirmeler sonucunda sifiliz ile ko-enfekte olan HIV pozitif hastalarının CD4 T hücre sayısında ve CD4/CD8 oranında küçük artışlar gözlemlenmiştir. Bütün bilgiler birlikte ele alındığında sifiliz ile birlikte enfeksiyonunun zayıf bağışılık iyileşmesine katkıda bulunduğu ve virolojik başarısızlık olasılığını arttırdığı ortaya koyulmuştur [47].

Kotsafti ve ark.'nın yaptığı erken sifiliz enfeksiyonunun HIV belirteçleri üzerinde etkisini gösteren çalışmaya 111'i ART alan ve 49'u ART almayan toplam 160 hasta dahil edildi. Hastaların sifiliz tanısı sırasında ve tanıdan 12 hafta sonra ölçülen $CD4^+$ T hücre sayısı ve HIV RNA miktarı değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda ART alan ve ART almayan gruptada sırasıyla %84,6'sında (99/111) ve %79,5'inde (39/49) $CD4^+$ T hücre sayısında azalma görülmüştür. Erken sifiliz, $CD4^+$ T hücre seviyelerini olumsuz etkileme eğilimindeydi ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın gruplar kendi içinde değerlendirildiği zaman ART alan hastalarda frengi ko-enfeksiyonundan önce $CD4^+$ T hücre sayısı 637±484 iken enfeksiyon sırasında 534±484'e düşmüştür. Bu değer sifiliz tedavisinden sonra 680±394' yükselmiştir. Aynı durum ART almayan grupta da görülmüş olup ortalama $CD4^+$ T lenfosit sayısı koinfeksiyondan önce 604±35 iken enfeksiyon sırasında 451±222' düşmüş, tedaviden sonra ise 495±260'e yükseiş göstermiştir. Bu farklılılar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Viral yüklerin karşılaştırılması sonucunda ise, ART alan hastalarda almayan hastalara göre daha az artış görülmüştür. ART alan hastaların %27'si (30/111)

viral yük seviyesinde artış gösterirken ART almayan hastaların %71,4'ünde (35/49) viral yük seviyesinde artış görülmüştür. Sonuç olarak sifilizin $CD4^+$ T hücre miktarı ve viral yük üzerindeki etkisi genellikle hafif, geçici ve tedavi ile geri dönüşümlü olduğu kanısına varılmıştır. Ancak sifilizin erken tanısının ve tedavisinin önemli olduğu unutulmamalıdır. HIV enfeksiyonu sırasında tedavi edilmeyen sifiliz sonucu ciddi lezyonlar gelişebilir ve daha sıklıkla nörosifiliz gelişmesine sebep olabilir [48].

Sten H. Vermund'un yaptığı kohort çalışmasında primer veya sekonder sifiliz vakası ile teşhisi konan çalışmaya uygun 282 HIV pozitif erkek, sifiliz teşhisi olmayan 1233 HIV pozitif erkek ile karşılaştırıldı. Bu kohort çalışmasının sonucunda sifiliz enfeksiyonu öncesinde ART ile tamamen baskılanmış viral yüke sahip olan hastalarda ko-enfeksiyon sonrası HIV RNA miktarında 500 kopya/ml'den fazla artış görülmüştür. Dolayısıyla viral yük saptanamaz seviyelerde olsa bile ko-enfeksiyonlarla birlikte yükselme gösterebildiği görülmüştür. Hastaların $CD4^+$ T hücre sayısı karşılaştırıldığında, sifiliz ko-enfeksiyonu olan grupta sifiliz olmayan gruptan daha fazla azaldığı görülmüştür (ortalama fark -28/µL). Sifiliz gibi ko-enfeksiyonlar birçok kişide viral yükü ve bulaşıcılığı önemli ölçüde arttırabilir. Ko-enfeksiyon önleme ve kontrol yoluyla viral yükün azaltılması ve optimize edilmiş biricil bakımla birleştiğinde HIV'in önlenmesi ve tedavisi için uygulanabilir ve hayati bir bileşen olarak görülmelidir [49].

Ülkemizde yapılan Sarıgül ve ark. yaptığı çalışmada 384 HIV ile infekte hastanın 97'sinde (%25) sifiliz birlikteliği saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 384 HIV pozitif hastanın %85'i erkek olarak saptanmıştır. HIV/Sifiliz ko-enfeksiyonu olan 97 hastanın ise %93'ü erkek olarak belirlenmiştir. HIV ile enfekte hastaların yaş ortalaması 37 olarak hesaplanmıştır. Ko-enfeksiyon saptanan hastaların yaş ortalaması ise 41 olarak hesaplanmıştır. Yapılan bu çalışmada, HIV/sifiliz ko-enfekte olan ve ko-enfekte olmayan hastaların hem $CD4^+$ T lenfosit sayısında hem de viral yük arasında iki grupta da anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Ve bu durum hastaların çoğunun erken dönem sifiliz olmamasıyla açıklanmıştır. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz HIV pozitif hastaların yaş ortalaması 42,2 olup ko-enfeksiyon saptadığımız hastaların ortalama yaşı 40,3 olarak belirlenmiştir. Sarıgül ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada ko-enfekte olan hastaların daha yaşlı olduğu görülürken bizim çalışmamzda tersi bir durum görülmüştür. Buna karşın Sarıgül ve ark.'nın yaptığı çalışmada ko-enfekte olan hastaların ko-enfekte olmayan hastalara kıyasla yüksek sayıda erkek olması bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda HIV pozitif hastalarımızın %69'u erkek iken ko-enfeksiyon saptanan hasta grubumuzun hepsi erkek olarak saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada ko-enfeksiyon varlığının $CD4^+$ T lenfosit ve HIV RNA viral yüküne anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Biz bunu hasta sayımızın az olmasına bağlamaktayız [50].

Frengi taraması, treponemal ve treponemal olmayan antikorları saptayan serolojik analizler kullanılarak yapılır. Bu testlerin gerçekleştirilme sırası, geleneksel algoritmayı ters algoritmadan ayırır. Geleneksel algoritmada, ilk ekran olarak treponemal olmayan bir test (örn. hızlı plazma reaktifi [RPR] veya Venereal Disease Research Laboratory testi [VDRL]) kullanılır ve reaktif numuneler bir treponemal testi ile onaylanır. Tersine, ters algoritma, reaktif numunelerle tarama için bir treponemal testi ve ardından treponemal olmayan bir testi kullanır. Treponemal tarama ve treponemal olmayan test arasındaki uyumsuz sonuçlar, ikinci bir doğrulayıcı treponemal testle çözülür. Ne yazık ki, serolojik sifiliz testi için altın bir standart yoktur ve bu nedenle, sifiliz tanısı için tüm tarama sonuçlarının klinik tablo ile ilişkilendirilmesi gerekir (51).

Chen ve ark. yaptığı çalışmada 865 HIV pozitif hasta geleneksel ve ters algoritma ile değerlendirilerek sifiliz seropozitifliği araştırılmıştır. Çalışmada geleneksel algoritma ile %14,2 pozitiflik saptanırken ters algoritma, geleneksel algoritmayla tespit edilmeyen 92 hasta daha yakalayıp %24,9 oranında pozitiflik saptamıştır. Yapılan bu çalışmada ters algortimanın HIV pozitif bireylerde geleneksel algoritmadan daha fazla seropozitfilik yakaladığını göstermiştir (52).

Simčič ve ark. farklı algoritmaları karşılaştırdığı çalışmada 437 serum numunesinin test edilmesinin ardından CIA sonuçları ve TPHA sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. 180 kişinin TPHA ve CIA sonuçları pozitif ve 247 kişinin TPHA ve CIA sonuçları negatif saptanmıştır. 7 kişi TPHA negatif / CIA pozitif, 3 kişi de TPHA pozitif / CIA negatif saptanmıştır. Bu veriler TPHA ve CIA arasında çok iyi bir uyum gücü olduğunu göstermiştir (53). Bizim çalışmamızda 15 hastanın TPHA ve CMIA sonuçları pozitif saptanırken, 64 hastanın TPHA ve CMIA test sonuçları negatif saptanmıştır. 1 kişi de CMIA pozitif / TPHA negatif sonucu görülmüştür. Bu veriler ele alındığında iki test arasında yüksek uyum görülmüştür ve çalışmamız Simčič ve ark. yaptığı çalışmadan elde edilen verileri desteklemektedir.

Ülkemizde Dinç ve ark. yaptığı çalışmada 2014-2019 yılları arasında aynı merkezde art arda kullanılan geleneksel ve ters algoritma verileri ile HIV infekte hastalarda sifiliz enfeksiyonu değerlendirilmiştir. Geleneksel algoritmanın kullanıldığı dönemde değerlendirilmeye dahil edilen 98 olgunun 5'inde (%5,2) sifiliz saptanmıştır ve yaş ortalaması 37,02 olarak hesaplanmıştır. Sifiliz pozitifliği saptanan tüm hastaların erkek olduğu görülmüştür. Ters algoritmanın kullanıldığı dönemde ise 97 HIV pozitif hastada 16 sifiliz pozitifliği saptanmıştır. Pozitiflik saptanan bütün olguların erkek olduğu ve yaş ortalamasının 37,9 hesaplandığı görülmüştür (54). Bizim çalışmamızda geleneksel algoritma ile saptanan sifiliz pozitifliği Dinç ve ark.'larının yaptığı bu çalışmayla

uyumluluk gösterip 5'tir. Aynı şekilde sifiliz pozitiflik saptadığımız bütün hastalar erkektir. Geleneksel algoritmayla pozitiflik saptadığımız hastaların ortalama yaşı 33,8 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ters algoritmayla değerlendirme sonucu 15 HIV pozitif hastada sifiliz birlikteliği saptanmıştır. Pozitiflik saptanan bütün hastalarımız erkekti ve yaş ortalaması 40,3 olarak hesaplanmıştır. Bütün bu değerlendirmeler sonucu çalışmamız Dinç ve ark. yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, sifiliz ko-enfeksiyonun HIV enfekte hastaların $CD4^+$ T hücre sayısı, HIV RNA viral yükü ve CD4/CD8 oranı üzerinde bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Bu sonucun hasta sayımızın az olmasından ileri geldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda karşılaştırdığımız geleneksel ve ters algoritma sonuçlarına göre, ters algoritma %12,5 daha fazla seropozitflik saptamıştır. Dolayısıyla ters algoritmanın sifiliz teşhisine daha fazla katkı yaptığı gösterilmiştir. Ters algoritmanın daha başarılı sonuç vermesi sebebiyle, ko-enfeksiyonların hayati önem taşıdığı HIV enfekte hastalarda kullanılması gerektiğini kanaatindeyiz. Ancak, her laboratuvar kendi kapasitesine, bütçesine ve ihtiyaçlarına göre uygun algoritmayı seçmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO releases new guidance to improve testing and diagnosis of sexually transmitted infections. (internet). World Health Organization. [erişim 15 Ağustos 2023]. https://www.who.int/news/item/24-07-2023-who-releases-new-guidance-to-improve-testing-and-diagnosis-of-sexually-transmitted-infections
2. Stoltey, J. E., & Cohen, S. E. (2015). Syphilis transmission: a review of the current evidence. *Sexual health*, *12*(2), 103–109. https://doi.org/10.1071/SH14174
3. Luo Y, Xie Y, Xiao Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;**10**:574806. Published 2021 Feb 8. doi:10.3389/fcimb.2020.574806
4. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;**4**(7):456-466. doi:10.1016/S1473-3099(04)01061-8
5. Global stuation and trends. (internet). World Health Organization. [erişim 10 Ağustos 2023]. https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids
6. Core epidemiology slides. UNAIDS. [erişim 10 Ağustos 2023]. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/core-epidemiology-slides
7. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*. 1999;**12**(2):187-209. doi:10.1128/CMR.12.2.187
8. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA., (2015), ‘’Spiroketler ve Diğer Spiral Mikroorganizmalar’’, Jawetz, Melnick, Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji, içinde (327-340), Palme Yayınevi, İstanbul.
9. Norris SJ, Cox DL, Weinstock GM. Biology of Treponema pallidum: correlation of functional activities with genome sequence data. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2001;**3**(1):37-62.
10. Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;**113**(1-02):11-22. doi:10.3238/arztebl.2016.0011
11. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;**3**:17073. Published 2017 Oct 12. doi:10.1038/nrdp.2017.73

12. Walker GJ, Walker D, Molano Franco D, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for newborns with congenital syphilis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;**2**(2):CD012071.
13. French P. Syphilis [published correction appears in BMJ. 2007 Sep 1;335(7617):0]. *BMJ*.
14. Syphilis. (internet). The Primary Care Dermatology Society. [erişim 13 nisan 2023]. https://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/syphilis
15. Congenital syphilis. Centers for Disease Control and Prevention. [erişim 13 nisan 2023]. https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/quick-reference-handbook/congenital-syphilis.html
16. Mercuri SR, Moliterni E, Cerullo A, et al. Syphilis: a mini review of the history, epidemiology and focus on microbiota. *New Microbiol*. 2022;**45**(1):28-34.
17. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;**19**(1):29-49. doi:10.1128/CMR.19.1.29-49.2006
18. Tsimis ME, Sheffield JS. Update on syphilis and pregnancy. *Birth Defects Res*. 2017;**109**(5):347-352. doi:10.1002/bdra.23562
19. Whiting C, Schwartzman G, Khachemoune A. Syphilis in Dermatology: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2023;**24**(2):287-297. doi:10.1007/s40257-022-00755-3
20. Carlson JA, Dabiri G, Cribier B, Sell S. The immunopathobiology of syphilis: the manifestations and course of syphilis are determined by the level of delayed-type hypersensitivity. *Am J Dermatopathol*. 2011;**33**(5):433-460. doi:10.1097/DAD.0b013e3181e8b587
21. Ahmad N., Alspaugh JA., Drew WL., Lagunoff M., Pottinger P., Reller LB., Reller ME., Sterling CR., Weissman S., (2018), ‘’Spirochetes’’, Sherris Medical Microbiology, içinde (679-200), McGraw-Hill Education.
22. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician*. 2003;**68**(2):283-290.
23. Ávila-Nieto C, Pedreño-López N, Mitjà O, Clotet B, Blanco J, Carrillo J. Syphilis vaccine: challenges, controversies and opportunities. *Front Immunol*. 2023;**14**:1126170. Published 2023 Apr 6. doi:10.3389/fimmu.2023.1126170

24. Peermohamed S, Kogilwaimath S, Sanche S. Neurosyphilis. *CMAJ*. 2020;**192**(29):E844. doi:10.1503/cmaj.200189

25. Koundanya VV, Tripathy K. Syphilis Ocular Manifestations. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2023.

26. Maatouk I, Moutran R. History of syphilis: between poetry and medicine. *J Sex Med*. 2014;**11**(1):307-310. doi:10.1111/jsm.12354

27. National Overview of STDs, 2021., Syphilis., (internet)., Centers for Disaese Dontrol and Prevention. [erişim 14 Ağustos 2023]. https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/overview.htm#Syphilis

28. Tao YT, Gao TY, Li HY, et al. Global, regional, and national trends of syphilis from 1990 to 2019: the 2019 global burden of disease study. *BMC Public Health*. 2023;**23**(1):754. Published 2023 Apr 24. doi:10.1186/s12889-023-15510-4

29. European Center for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC;2022

30. Sifiliz istatistikleri. (internet). Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [erişim 14 Ağustos 2023]. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/dokumanlar-bulasicihastaliklar.html

31. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 1995;**8**(1):1-21. doi:10.1128/CMR.8.1.1

32. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol*. 2021;**59**(10):e0010021. doi:10.1128/JCM.00100-21

33. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;**4**(12):1058-1075. doi:10.1111/j.1610-0387.2006.06072.x

34. Luo Y, Xie Y, Xiao Y. Laboratory Diagnostic Tools for Syphilis: Current Status and Future Prospects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;**10**:574806. Published 2021 Feb 8. doi:10.3389/fcimb.2020.574806

35. https://www.nycptc.org/x/Syphilis_Monograph_2019_NYC_PTC_NYC_DOHMH.pdf

36. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol. 2015 Feb;**22**(2):137-47. doi: 10.1128/CVI.00681-14. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25428245; PMCID: PMC4308867.

37. Dayan L, Ooi C. Syphilis treatment: old and new. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;**6**(13):2271-2280. doi:10.1517/14656566.6.13.2271

38. https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf

39. Sutton M., Dorell C. Syphilis. The Global Library of Women's Medicine. (*ISSN: 1756-2228)* 2009; DOI 10.3843/GLOWM.10030

40. Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest*. 2011;**121**(12):4584-4592. doi:10.1172/JCI57173.

41. Hawley KL, Montezuma-Rusca JM, Delgado KN, et al. Structural Modeling of the Treponema pallidum Outer Membrane Protein Repertoire: a Road Map for Deconvolution of Syphilis Pathogenesis and Development of a Syphilis Vaccine. *J Bacteriol*. 2021;**203**(15):e0008221. doi:10.1128/JB.00082-21

42. Tiecco G, Degli Antoni M, Storti S, et al. A 2021 Update on Syphilis: Taking Stock from Pathogenesis to Vaccines. *Pathogens*. 2021;**10**(11):1364. Published 2021 Oct 21. doi:10.3390/pathogens10111364

43. Addetia A, Tantalo LC, Lin MJ, et al. Comparative genomics and full-length Tprk profiling of Treponema pallidum subsp. pallidum reinfection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;**14**(4):e0007921. Published 2020 Apr 6. doi:10.1371/journal.pntd.0007921

44. Fan L, Yu A, Zhang D, Wang Z, Ma P. Consequences of HIV/Syphilis Co-Infection on HIV Viral Load and Immune Response to Antiretroviral Therapy. *Infect Drug Resist*. 2021;**14**:2851-2862. Published 2021 Jul 24. doi:10.2147/IDR.S320648

45. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, et al. Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Arch Intern Med*. 2012;**172**(16):1237-1243. doi:10.1001/archinternmed.2012.2706

46. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, Klausner JD. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-

infected patients with new syphilis infections. AIDS. 2004 Oct 21;18(15):2075-9. doi: 10.1097/00002030-200410210-00012. PMID: 15577629; PMCID: PMC6763620.

47. Marchese V, Tiecco G, Storti S, et al. Syphilis Infections, Reinfections and Serological Response in a Large Italian Sexually Transmitted Disease Centre: A Monocentric Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022;**11**(24):7499. Published 2022 Dec 18. doi:10.3390/jcm11247499
48. Kotsafti O, Paparizos V, Kourkounti S, et al. Early syphilis affects markers of HIV infection. *International Journal of STD & AIDS*. 2016;**27**(9):739-745. doi:10.1177/0956462415592326
49. Vermund SH. Prevention, Detection, and Treatment of Coinfections: A Priority in Human Immunodeficiency Virus–Infected Persons to Reduce Viral Load and Consequent Disease Progression and Transmission : Comment on "Effect of Early Syphilis Infection on Plasma Viral Load and CD4 Cell Count in Human Immunodeficiency Virus–Infected Men". *Arch Intern Med*. 2012;**172**(16):1243–1244. doi:10.1001/archinternmed.2012.3770
50. Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. [Seroprevalence and risk factors in HIV/AIDS patients coinfected with syphilis]. Klimik Derg. 2019; **32**(2): 161-4.
51. Ortiz DA, Shukla MR, Loeffelholz MJ. The Traditional or Reverse Algorithm for Diagnosis of Syphilis: Pros and Cons. *Clin Infect Dis*. 2020;**71**(Suppl 1):S43-S51. doi:10.1093/cid/ciaa307
52. Chen B, Peng X, Xie T, Jin C, Liu F, Wu N. The tradition algorithm approach underestimates the prevalence of serodiagnosis of syphilis in HIV-infected individuals. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;**11**(7):e0005758. Published 2017 Jul 20. doi:10.1371/journal.pntd.0005758
53. Simčič S, Potočnik M. Serological diagnosis of syphilis: a comparison of different diagnostic methods. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;**24**(2):17-20. doi:10.15570/actaapa.2015.6
54. Dinç HÖ, Alkan S, Özbey D, et al. [Evaluation of syphilis coinfection in HIV-infected individuals]. Klimik Derg. 2020; **33**(3): 292-6

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

HIV/AIDS HASTALARINDA SİFİLİZ KOENFEKSİYONU VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%6	%2	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	www.klimik.org.tr İnternet Kaynağı	%1
4	YARDIMCI, Ahmet Cem and F?NCANCI, Muzaffer. "HIV ?nfeksiyonlu Hastalarda F?rsat&#65533;? Hastal?klar?n Viral Y&#65533;k ve CD4+ T H&#65533;cre Say?lar?yla ?li?kisi", T&#65533;rk Klinik Mikrobiyoloji ve ?nfeksiyon Hastal?klar? Derne?i, 2015. Yayın	<%1
5	Submitted to Koc University Öğrenci Ödevi	<%1
6	issuu.com İnternet Kaynağı	<%1
7	toad.halileksi.net İnternet Kaynağı	<%1