



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD
Olgu Sunumu

10 Mart 2017 Cuma

Uzman Dr. Ayşe Tekin Yılmaz





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Olgu Sunumu

10 Mart 2017 Cuma

Uzman Dr. Ayşe Tekin Yılmaz

Olgu

- 7 günlük kız bebek
- Yakınması yok
- Anne gebelikte sifiliz tanısı ile tedavi edilmiş.
- Başka bir sağlık merkezinde bebek 7 gündür doğuştan sifiliz tanısıyla tedavi almakta

Olgu

Doğum öncesi öyküsü:

- Annenin gebeliğin 2. ayında rutin tetkiklerinde sifiliz testleri pozitif saptanmış
- Annede belirgin bir yakınma ya da klinik bulgu yok
- 1 hafta ara ile 2 defa penisilin tedavisi uygulanmış.
- 35. gebelik haftasında tekrarlanan tetkiklerinde sifiliz serolojisinin pozitif saptanması nedeniyle penisilin tedavisi tekrarlanmış
- Doğum öncesi USG değerlendirmelerinde bebekle ilgili sorun izlenmemiş.

Olgu

Doğum öyküsü:

- 38+5 gebelik haftasında sezaryanla 3650 gr olarak doğmuş
- Doğum sonrası sorunu olmamış
- Annenin sifiliz öyküsü nedeniyle değerlendirme, izlem ve tedavi amacıyla hastaneye yatırılmış.

Özgeçmiş:

- Anne, 34 yaşında, gebelikte sifiliz tanısı ile tedavi edilmiş
- Baba, 35 yaşında, diyabet ve hipertansiyon hastası

Olgu

Fizik bakı:

- Genel durumu iyi
- Fizik muayenesinde patolojik bulgu yok

Laboratuvar:

- Hbg: 14,7 g/dl, MCV:112
- Beyaz küre: 15000/mm³ (%51 nötrofil, %39 lenfosit)
- Trombosit: 289.000/mm³
- Biyokimyasal tetkiklerinde özellik yok

Olgu

- Transfontanel USG: Normal
- Karın USG: Normal
- EKO: Patent foreman ovale
- **Treponema pallidum hemaglutinasyon: 1/160 (pozitif)**
- Bebek 7 gündür damar yoluyla penisilin tedavisi almakta

**Tedavi
yeterli mi?**

•

?

Tanı?

**Ek
tetkik?**

izlem?

Sifiliz

- Hastalık ilk kez 15. yy da Avrupa da tanımlanmış.
- Bir frengi salgınına yönelik ilk yazılı kayıtlar 1494/1495 yıllarında bir Fransız işgali sırasında Napoli İtalya'da tutulmuştur.
- Geri dönen Fransız askeri birlikleri tarafından yayıldığından başlangıçta “Fransız hastalığı” olarak bilinmekteydi
- Türkçedeki “frengi” kelimesi de “Frenk hastalığı” anlamına gelmektedir.



Sifiliz

- 18. yy a kadar hastalığın cinsel yolla bulaştığı bilinmiyor.
- Hastalığa neden olan organizma *Treponema pallidum* ilk kez 1905 yılında tespit edilmiştir.
- 1900'lü yılların başında hastalığın farklı evreleri olduğu gösterilmiş.
- 1950 sonrasında penisilinlerin yaygın olarak kullanımıyla hastalığın görülme sıklığı azalmış, ancak 2000 sonrasında olgu sayılarında yeniden artış görülmüştür.

Sifiliz



- Etken *Treponema pallidum*, Spirochaetaceae ailesinden
- Gram boyama yöntemi ile boyanmaz.
- Klasik ışık mikroskobu ile görülemez.
- Kültürlerde laboratuvar ortamında üretilemez.
- Karanlık alan ya da faz kontrast mikroskobu ile gösterilebilir.
- İmmün-florasan boyama yöntemleri kullanılabilir.
- Bulaş doğrudan temas yoluyla
- Bulaştırıcılık oranı çok yüksek
- Etken ısıya, kimyasallara ve kuruluğa çok duyarlı olduğu için konak dışında uzun süre canlı kalamaz.

Sifiliz

Edinilmiş sifiliz

Etkenin cinsel yolla alınması ve hastalığın ortaya çıkması

- Birincil sifiliz
- İkincil sifiliz
- Latent (gizli) sifiliz
 - Erken gizli dönem
 - Geç gizli dönem
- Üçüncül sifiliz

Doğuştan sifiliz

Annede tanı almamış ya da yeterli ve etkin tedavi edilmemiş sifiliz hastalığı bebekte doğuştan sifiliz hastalığına neden olur

Birincil Sifiliz

- Kuluçka süresi ortalama 3 hafta (10-90 gün)
- Sınırları belirgin ve yüzeyden kabarık, ağrısız ve sert, kırmızı, ülserleşme gösteren genellikle tek bir lezyon (Şankır)
- Birkaç hafta içinde kendiğilinden düzelir.
- Kadınlarda genelde vajina duvarlarında ve servikte olması nedeniyle fark edilmeyebilir.
- Sistemik yakınma ve bulgular eşlik etmez.
- Lezyon bölgesindeki lenf düğümleğinde ağrısız büyüme görülebilir.



İkincil Sifiliz

- İlk lezyonun ortaya çıkmasından 2-10 hafta sonra yakınma ve bulgular görülür.
- Ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, yaygın lenf düğümlerinde büyüme ve döküntü gibi özgül olmayan yakınma ve bulgular
- İkinci dönemde görülen bütün deri ve mukoza lezyonları bulaştırıcıdır.
- Erken çocukluk döneminde görülen edinilmiş sifiliz olgularında dermatolojik bulgular belirgin değildir.
- Bu dönem tedavisiz 3-12 haftada kendiliğinden sonlanır.

İkincil Sifiliz



- Genellikle avuç içi ve ayak tabanlarında bulunan makülo-papüler döküntü

- Bedenin özellikle nemli bölgelerinde ortaya çıkan **kondiloma lata**



- Beyaz yama şeklinde plaklar



Gizli (latent) hastalık

- İlk 1 yıl: Erken gizli sifiliz dönemi
- Birinci yıldan sonra: Geç gizli sifiliz dönemi
- **Serolojik incelemeler pozitif, klinik bulgu yok**
- Özellikle erken dönemde kimi zaman yakınma ve bulgular yeniden ortaya çıkabilir.
- Geç gizli sifiliz döneminde aralıklı olarak kanda etken saptanabilir ve plasenta yoluyla anneden bebeğe bulaş gerçekleşebilir

Üçüncül Sifiliz

- Tedavi edilmemiş olguların %30'unda birincil hastalıktan 10-30 yıl sonra ortaya çıkar.
- Üçüncü dönem bulguları vücudun bağışıklık yanıtı ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkimesi sonucu oluşur
- Lezyonlar bulaştırıcı değildir ancak kalıcı doku hasarına neden olur.

Üçüncül Sifiliz

Nörosifiliz

Kişilik değişiklikleri, duygu durum bozuklukları, aşırı aktif refleksler, konuşma bozuklukları, halüsinasyonlar, işitme kaybı, inme, meningoensefalit, tabes dorsalis, Argyll Robertson pupilleri.....

Kardiyo-vasküler sifiliz

10-40 yıl sonra ortaya çıkan yakınmalar, hastaların %10'unda görülür: Çıkan aortada anevrizma, aort yetmezliği, koroner arter hastalığı

Gom

Deri, kemik ve seyrek olarak diğer organlarda ortaya çıkan süpüratif olmayan granülomatöz lezyonlar

Lezyonlar doku hasarına neden olabilir, kemik lezyonları ağrılı olabilir.

Doğuştan Sifiliz

- Dünyada hala yaygın olan bir halk sağlığı problemi
- Dünya sağlık örgütü(DSÖ) her yıl bir milyon gebenin sifilizden etkilenmiş olduğunu bildirmektedir.
- Anne karnındaki bebeğin plasenta yoluyla *T. pallidum*'u alması; düşük, erken doğum, hidrops fetalis ya da doğuştan sifiliz hastalığı ile sonuçlanabilir
- Annenin doğum kanalında ve perine bölgesinde etkin lezyonu varsa doğum eylemi sırasında bulaş olabilir.
- Memede etkin lezyon olmadığı sürece anne sütünden bulaş olmaz.

Doğuştan Sifiliz

Hastalığın evresi

- Erken sifiliz plasenta yoluyla bulaş riski daha yüksek
- Birincil ya da ikincil enfeksiyonun üzerinden ne kadar çok zaman geçerse bebeğin enfeksiyonu alma riski o kadar düşük
- Bebeğe enfeksiyonun geçişi için en yüksek risk annede birincil ya da ikincil sifiliz hastalığının olması (%60-90)
- Erken latent (gizli) sifilizde bulaş riski %40
- Geç latent dönemde ise bulaş riski %10'dan daha az

Doğuştan Sifiliz

Gebelik yaşı

- Gebeliğin herhangi bir döneminde anne karnındaki bebek enfeksiyonu alabilir. Gebelik yaşının büyümesi ile bulaş riski artar.
- Özellikle gebeliğin 20. haftasından sonra görülen düşüklerde sifiliz akla gelmelidir.
- Gebeliğin 9.-10. haftalarına ait düşük materyallerinde etken gösterilmiştir.

Doğuştan Sifiliz

- Etkilenen bebeklerin büyük bölümü (%60) doğumda belirtisiz
- Plasenta ve göbek kordonunda makroskopik ve mikroskopik değişiklikler görülebilir.
- Haftalar ya da aylar içinde klinik bulgular ortaya çıkar.
- Doğuştan sifiliz klinik olarak ikincil sifilizle benzerlik gösterir.

Doğuştan sifiliz

- İlk 2 yıl içinde ortaya çıkan belirtiler: **Erken belirtiler**
- İlk 2 dekatta ortaya çıkan belirtiler: **Geç belirtiler**

Doğuştan Sifiliz-Erken dönem klinik bulgular

- Karaciğer ve dalak büyümesi
- Sarılık
- Lenf düğümlerinde yaygın büyüme
- Osteokondrit ve periostit, yalancı paraliziler
- Mukoza ve deride döküntü
- Sürekli burun tıkanıklığı ve kanlı burun akıntısı
- Kondilomlar
- Merkezi sinir sistemi tutulumu
- Büyüme geriliği
- Koryoretinit , glukom
- Nefrit, nefrotik sendrom
- Gastroenterit
- Peritonit
- Pankraetit
- Pnömoni



Doğuştan Sifiliz-Erken dönem laboratuvar bulguları

- Akyuvar sayısında artış (monosit hakimiyetinde)
- Coombs negatif hemolitik anemi
- Trombositopeni (dalak büyümesine ikincil)
- Alkalen fosfataz ve transaminaz enzim düzeylerinde yükselme
- BOS incelemesinde;
 - Hücre ve protein artımı
 - VDRL pozitifliği
 - **Belirtisiz olguların %10'ununda, belirtili olguların %50'sinde BOS bulguları pozitif saptanır.**

Doğuştan Sifiliz-Erken dönem radyolojik bulgular

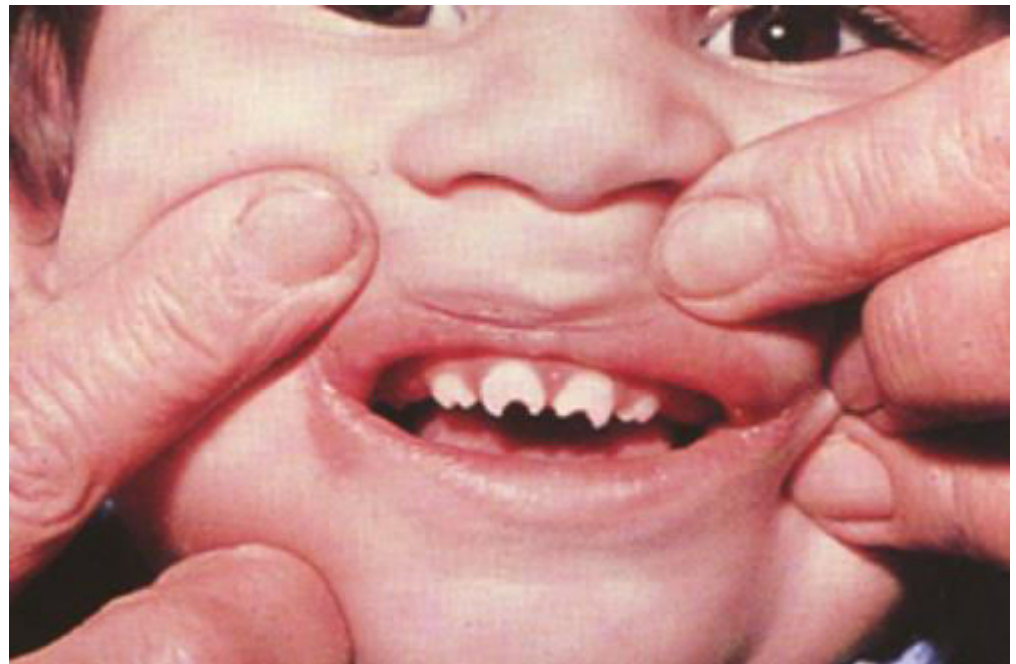
- Belirtili olguların %95'inde, belirtisiz olguların %20'sinde kemik değişiklikleri izlenir
- Uzun kemiklerde simetrik lezyonlar
- Alt ekstremitte kemikleri hemen hemen her zaman etkilenir.
- **Wimberger çizgileri** (tibianın proksimal medial yüzeyinde kemik yapısında bozulma)
- Kemik lezyonları ağrılıdır (pseudoparalizi)

Doğuştan Sifiliz-Geç dönem klinik bulgular

- Hayatın ikinci yılından sonra ortaya çıkan bulgular
- Kemiklerde, dişlerde ve merkezi sinir sisteminde kronik granülomatöz reaksiyon sonucu klinik belirtiler ortaya çıkar.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Hastalar bulaştırıcı değildir.

Doğuştan Sifiliz-Geç dönem klinik bulgular

- İntertisyel keratit (5-20 yaş)
 - Sinirsel tipte işitme kaybı (10-40 yaş)
 - Huchthinson dişleri
- } **HUCHTHINSON TRIADI**
- Clutton eklemleri
 - Semer burun ,kılıç kını tibia, alın kemiklerinde belirginleşme (olympian grow), klavikulanın sternoklavikular bölümünde kalınlaşma (Higoumenakia sign)
 - Seyrek olarak ergenlik döneminde kişilik değişiklikleri, fokal nöbetler ve bilişsel işlevlerde azalmayla seyreden meningovasküler sorunlar
 - Aortanın inflamasyonu
 - Spinal kanal etkilenimi, denge problemleri





Laboratuvar

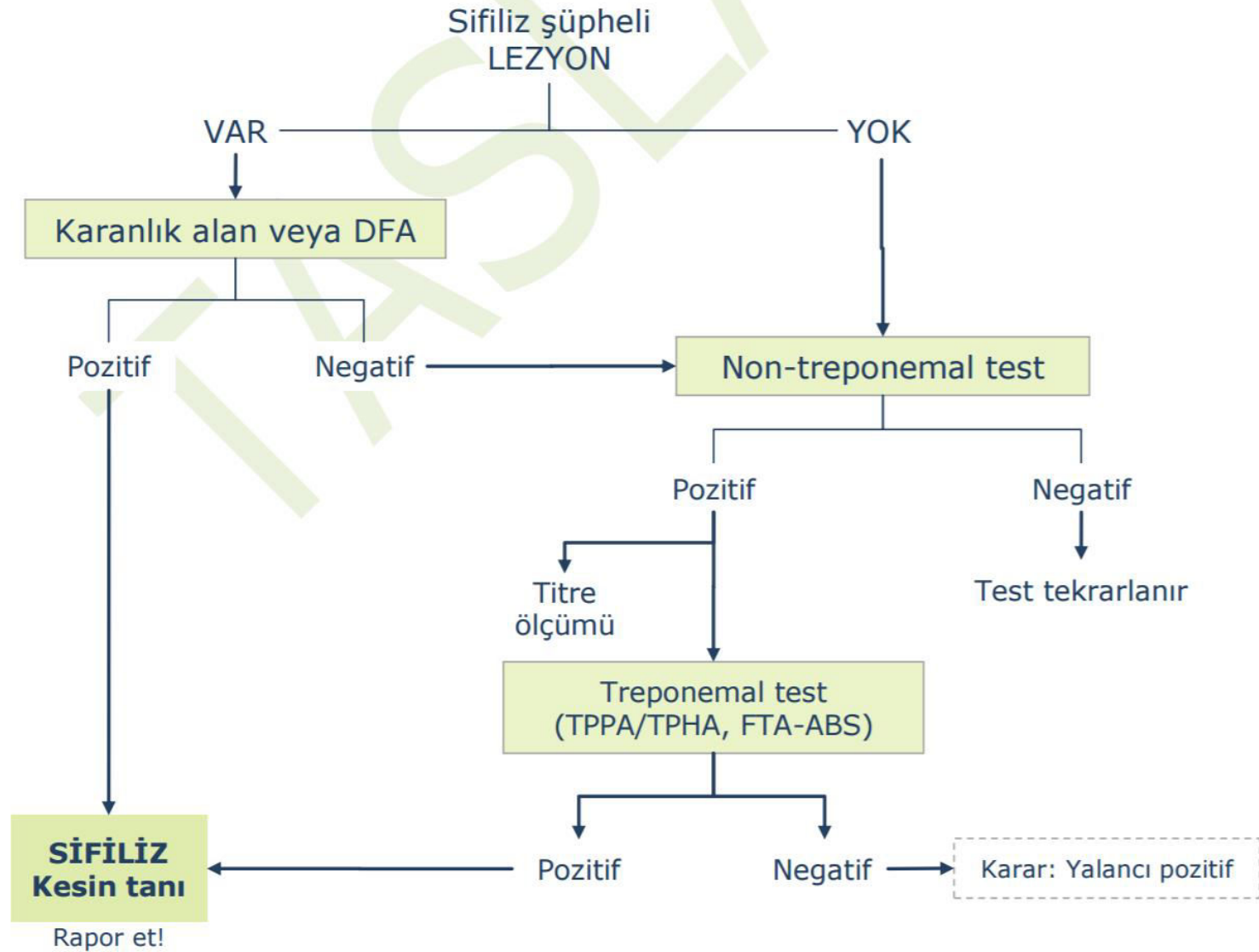
Treponemal olmayan testler

- Venereal Disease Research Laboratory (**VDRL**)
- Rapid Plasma Reagin (**RPR**)

Treponemal testler

- **TP-PA**, treponema pallidum particle agglutination
- **TP-HA**, treponema pallidum hemagglutination
- **FTA-ABS**

Serolojik testlerden (treponemal ve treponemal olmayan) sadece tek bir grubun kullanılması tanıda yetersiz kalmaktadır. Hastalığın tanısı için karar her iki testin de kullanılmasına dayanmalıdır.



Treponemal olmayan testler – VDRL, PRP

- *T. Pallidum*'un konak hücre yüzeyinde oluşturduğu hasar sonucu antijenik özellik kazanan lipid yapıdaki hücre zarı parçacıklarına karşı oluşan antikorların saptanması
- Etkenin alınmasından 4-8 hafta sonra pozitifleşir.
- İkincil evrede en yüksek titreye ulaşır
- **Duyarlılığı yüksek tarama testleridir.**
 - Pozitif sonuçlar titre edilerek verilmelidir.
 - Pozitif sonuçlar doğrulanmalıdır.
 - Titre takibinin aynı laboratuvarıda, aynı yöntemle yapılması
- Antikor titreleri, etkin hastalık döneminde, yeniden enfeksiyon ya da tedavi başarısızlığı durumunda yüksek saptanır.
- **Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve izleminde kullanılır**

Treponemal olmayan testler – VDRL, PRP

- Birincil sifiliz olgularında tedavi sonrası 1 yıl içinde
- İkincil sifiliz olgularında tedavi sonrası 2 yıl içinde
- Doğuştan sifiliz olgularında etkin tedavi sonrası birkaç ay içinde



Negatif

- Kimi zaman antikor titreleri düşük düzeyde uzun süre pozitif kalabilir

Yalancı pozitiflik

- Enfeksiyöz mononükleoz
- Virüs enfeksiyonları (hepatit, suçiçeği gibi)
- Oto-immün hastalıklar
- Gebelik

Yalancı negatiflik

- Erken birincil sifiliz
- Gizli (latent) sifiliz
- Doğuştan sifiliz – geç dönem
- Antikor titresinin çok yüksek olması (prozone etkisi)

Treponemal testler

- *T. pallidum*'a karşı oluşan IgM, IgG ve IgA yapısında antikorlar
- Treponemal olmayan testlerden daha erken pozitifleşir.
- Hayat boyu pozitif kalır.
- Antikor titrelerinin düzeyi hastalığın aktivitesiyle ilişkili değildir.
- Birincil sifiliz tanısında ve yalancı pozitif treponemal olmayan testlerin gösterilmesinde kullanılır.
- Diğer spiroket enfeksiyonlarında (*Borrelia burgdorferi* gibi) çapraz reaksiyon nedeniyle yalancı pozitif olarak saptanabilir. Bu durumda da treponemal olmayan testler negatif saptanır.

Doğuştan Sifiliz

- Erken gebelik döneminde ve doğumda tarama testi
- Anne yüksek riskli ise gebeliğin son 3 ayında serolojik olarak yeniden değerlendirilmeli
- Bebeğe pozitif saptanan testler anne kaynaklı olabilir.
- Bebeğe IgM antikor pozitifliği doğuştan sifiliz hastalığını gösterir ancak hasta bebeklerin tamamında IgM pozitif saptanmaz.
- Anne kaynaklı treponemal olmayan antikorlar genellikle ilk 6 ay içinde kaybolurken, treponemal antikorlar bazen 12 aydan daha uzun süre pozitif saptanabilir.

Doğuştan Sifiliz

- Doğumdan önceki 1 ay içinde tedavi edilmiş annelerin bebekleri yetersiz tedavi almış kabul edilir ve doğumdan hemen sonra bebeğe tedavi verilir.
- Doğumdan önceki 90 gün içinde annenin birincil ya da ikincil sifiliz hastalığı olan kişiyle karşılaşma öyküsü varsa ve uygun şekilde tedavi edilmediyse, bebek doğumda belirtisiz ve annede seroloji incelemeleri negatif bile olsa bebek tedavi edilmelidir.

Tanı

Kesin tanı

- Bebekteki herhangi bir lezyonda, plasentada, amniyon sıvısında, umbilikal kord kan örneklerinde karanlık saha mikroskopuyla etkenin gösterilmesi
- Serolojik incelemeler, fizik muayene, laboratuvar bulguları, kemik grafileri ve etkenin vücut sıvılarında gösterilmesi

Tanı

- Serolojik incelemeleri pozitif saptanan anneden doğan tüm bebeklerde treponemal olmayan testlerle antikor titresi bakılmalı, bebekle eş zamanlı olarak annede de antikor titresi ölçülmeli
- Fizik muayene bulgusu olmayan, antikor titresi annenin antikor titresinden 4 kat ya da daha çok yüksek saptanmayan bebeklerde **tedavi kararı annenin yeterli ve etkin tedavi edilip edilmediğine bakılarak verilir.**

Doğuştan sifiliz

Annede tedavinin yeterli kabul edilmediği durumlar

- Penisilin dışındaki ilaçlarla tedavi verilmesi
- Annenin HIV (+) olması
- **Tedavi sonrası treponemal olmayan antikor titrelerinin uygun şekilde izlenmemesi**
- Treponemal olmayan antikor titrelerinde tedavi sonrası 4 kat azalma izlenmemesi
- Treponemal olmayan antikor titrelerinde tedavi sonrası 4 kat artış görülmesi (yenilenen enfeksiyon? Tekrarlayan enfeksiyon ?)

➤ Fizik bakıda doğuştan sifiliz düşündürecek bulgular bulgularının olması

➤ Treponemal olmayan antikor titrelerinin annedeki titrelerden 4 kat daha fazla olması

➤ Bebekteki herhangi bir lezyonda, plasentada, amniyon sıvısında karanlık saha mikroskopuyla etkenin gösterilmesi



- Tam kan sayımı
- Karaciğer işlev testleri
- BOS incelemesi
- BOS VDRL
- Kemik grafileri
- Görme ve işitmenin değerlendirilmesi
- Beyin görüntülemesi

Tedavi

- **Kristalize penisilin G**

50.000 U/kg 12 saatte bir damar yoluyla (ilk 7 gün)

50.000 U/kg 8 saatte bir damar yoluya (>1 hafta)

Toplam tedavi süresi: 10 gün

- **Prokain penisilin G**

50.000 U/kg/doz IM

Toplam tedavi süresi: 10 gün

Bebekte;

- Fizik bakı normal
- Treponemal olmayan antikor titreleri annenin antikor titresine eş ya da daha düşük

Annenin tedavisi yeterli değil



- Tam kan sayımı
- BOS incelemesi(hücre sayısı, protein düzeyi, VDRL
- Uzun kemik grafileri



- **Kristalize penisilin G, toplam tedavi süresi 10 gün**
- **Tedaviye 1 günden fazla ara verilirse 10 günlük tedaviye en baştan başlanmalı.**
- Prokain penisilin G, IM, toplam tedavi süresi 10 gün
- Benzatin penisilin G, IM, tek doz

Bebekte;

- Fizik bakı normal
- Treponemal olmayan antikor titreleri annenin antikor titresine eş ya da daha düşük

Annenin tedavisi yeterli



Klinik ve serolojik izlem
Ek inceleme gerekli değil



50.000 U/kg IM, benzatin penisilin tek doz

Tedavi

- **Penisilin G**
- Tedavi süresi hastalığın evresine, klinik bulgulara göre farklılık göstermekte
- **Nörosifiliz, doğuştan sifiliz, gebelikte sifiliz ve HIV (+) hastada sifiliz tedavisinde kullanılabilecek tek etkin tedavi damar yoluyla penisilin G**
- Bu hastalarda penisilin alerjisi varsa, desensitizasyon yapılarak penisilin tedavisi verilmeli
- Diğer hastalarda 14 günlük tetrasiklin ya da doksisisiklin tedavisi penisilin alerjisi varlığında seçenek
- Erken edinilmiş sifiliz tedavisinde seftriakson?

Sifiliz tanılı annelerin bebeklerinin izlemi

Treponemal testler (TP-PA)

- 12. ayda yapılır, pozitif saptanırsa 18 ve 24. aylarda tekrarlanır.
- Enfeksiyonlu çocukların %30'unda 18. aydan sonra test pozitifleşir. Bu sonuç doğuştan sifiliz tanısı doğrular. Hasta daha önce tedavi almadıysa mutlaka tedavi edilmelidir.
- Anne kaynaklı antikorlar nedeniyle saptanan pozitifliğin 18. aya kadar ortadan kalkması beklenir.

BOS inceleme

- Tanı sırasında BOS bulguları saptanmışsa, 6. ayda BOS incelemesi tekrarlanır
- İkinci incelemede BOS bulguları devam ediyor ve başka bir nedenle açıklanamıyorsa hasta yeniden tedavi edilir.

İzlem

- Yıllık işitme, görme ve nörolojik muayene ile izlem
- Gelişimsel durumunun ve okul başarısının izlemi
- Bütün sifiliz hastalarında HIV taraması yapılmalı
- Cinsel istismar kuşkusunda sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından taranmalı
- Etkenin alınmasından sonraki ilk 3-6 ayda seroloji incelemeleri negatif saptanabilir.

Olgu

BOS incelemesi:

- Protein: 107,6 mg/dl
- Glikoz: 52 mg/dl, eş zamanlı kan glikozu: 72 mg/dl
- BOS VDRL: Negatif
- Bebek VDRL-RPR: Zayıf pozitif Anne VDRL-RPR: Zayıf pozitif
- Bebek TPHA: Pozitif Anne TPHA: Pozitif
- Bebek sifiliz ELİSA: 8.06 S/CO Anne sifiliz ELİSA: 8.06 S/CO

Olgu

- İşitme testi normal
- Göz muayenesinde patolojik bulgu yok
- Kristalize Penisilin G tedavisi 10 güne tamamlandı
- Çocuk enfeksiyon hastalıkları poliklinik izlemi



Teşekkürler....