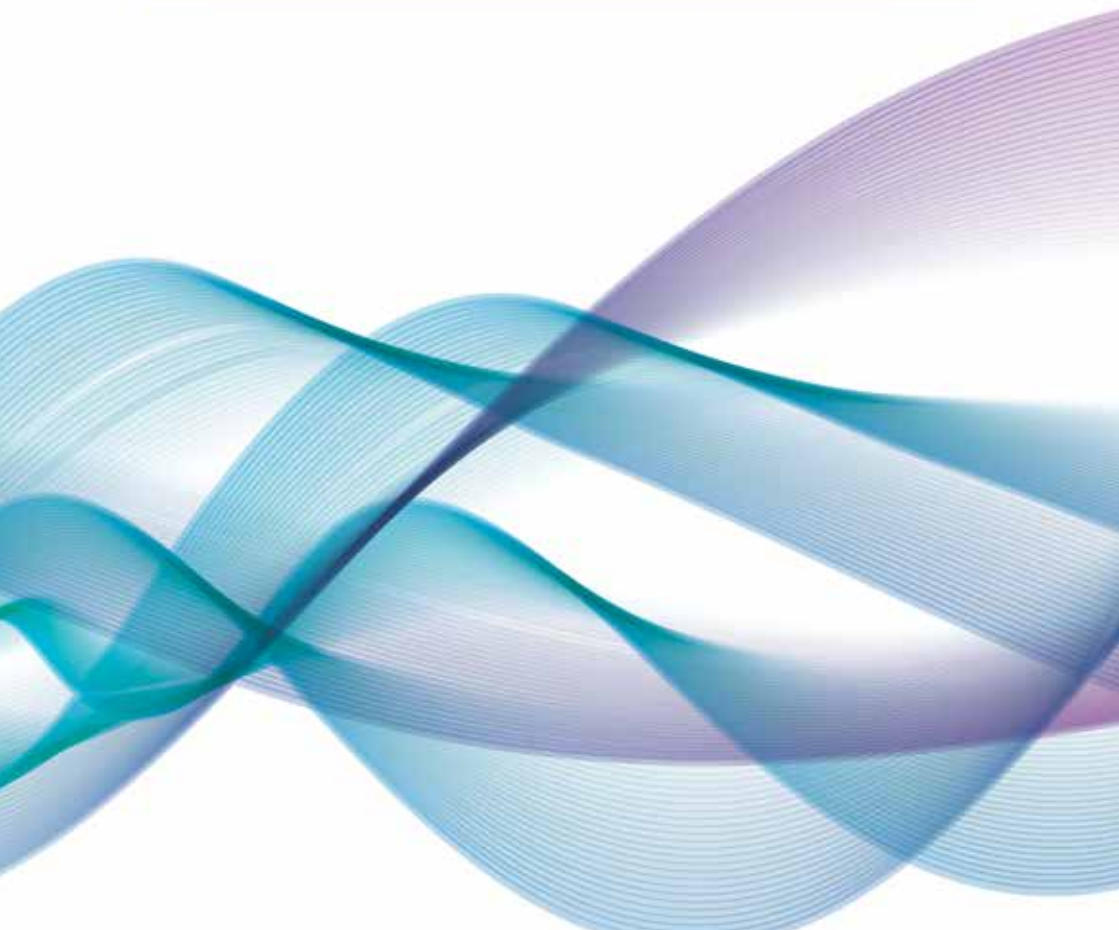


---

**CİNSEL YOLLA  
BULAŞAN HASTALIKLAR  
TEDAVİ REHBERLERİ,  
2015**

---



# CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR TEDAVİ REHBERLERİ, 2015\*

(Genital HSV Enfeksiyonları, Sifiliz, Klamidya Enfeksiyonları, Gonokokal Enfeksiyonlar, Bakteriye Vajinozis, Trikomoniazis ve HPV Enfeksiyonu)

*\*Aşağıdaki kaynaktan; Genital HSV Enfeksiyonları, Sifiliz, Klamidya Enfeksiyonları, Gonokokal Enfeksiyonlar, Bakteriye Vajinozis, Trikomoniazis ve HPV Enfeksiyonu alt başlıkları birebir Türkçe'ye çevrilmiştir.*

*Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64(RR-03):1-137.*

## ÇEVİRENLER\*\*

**Kenan Aydoğan**

(Gonokokal Enfeksiyonlar)

**Özlem Dicle**

(HPV Enfeksiyonu)

**Bilal Doğan**

(Genital Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonları, Bakteriye Vajinozis)

**Ayşegül Sevim Keçici**

(Klamidya Enfeksiyonları, Trikomoniazis)

**Osman Köse**

(Sifiliz)

**Server Serdaroğlu**

(Klamidya Enfeksiyonları, Trikomoniazis)

*\*\*Yazar sıralaması soyadına göre yapılmıştır.*

**Yayınevi:** Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 e-posta: info@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr

**Baskı:** Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Adres: Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4.Levent / İSTANBUL

Tel.: +90 212 280 00 09

**Baskı Tarihi:** Ağustos 2016/August 2016

**Yayın Türü:** Yerel Süreli/Local Periodical



Değerli meslektaşlarımız,

Sıklığı giderek artan cinsel yolla bulaşan hastalıkların (CYBH) kontrol altına alınmasında, konuyla ilgili uzmanlara tanı ve tedavi için tıbbi bilgi ve olanakların sağlanması ve riskli bireylere koruyucu uygulamaların aktarılması önemli bir yer tutar. Türk Dermatoloji Derneği (TDD) Venereoloji Çalışma Grubu da bu düşünceyle yola çıkarak CYBH'de hastalara yaklaşımı, tedavileri, hastalar ve partnerleri için korunma önlemlerini ve hastalıklarla ilgili riskli davranışlar ile hastalıklardan koruyucu önlemleri aktarmayı kapsayan bir dizi çalışma hedeflemişti. Bu bağlamda, klinik uygulamalarınıza katkı sağlayacağı düşüncesiyle, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin 2015 yılında yayınladığı CYBH Tedavi Rehberi'nde yer alan hastalıklar arasından sık görülenler, birebir Türkçe'ye çevrilerek kullanımınıza sunulmuştur.

Bu çeviri CYBH ile uğraşan Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanları için, hastaya özgü değişkenler ve hastalığın lokal prevalansı göz önünde tutularak iyi bir klinik rehber oluşturabilir. Her ne kadar ağırlıklı olarak tedaviye odaklanmış olsa da, içeriğinde aynı zamanda korunma stratejileri, tanısal yaklaşımlar ve danışmanlık öğeleri de yer almaktadır.

Diğer yandan, Türkiye'de Sifiliz hastalarının tanı, tedavi ve izlemleri sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan "Frengi Savaş Yönetmeliği"ne göre yapıldığından yönetmeliğin 1983 tarihli Resmi Gazete'de yayınlanan örneği de yine başka başvuru metni olarak ek olarak verilmiştir.

Çeviride yer alan bilgilerin pratik uygulamalarımızda başvuru kaynağı olarak faydalı olmasını ve kendi kapsamlı rehberlerimizi oluşturabilme açısından öncülük etmesini diliyor, çevirilere başlamadan önce sözü geçen tedavi rehberinin çevrilip yayınlanması konusunda gerekli yasal yazışmaları gerçekleştiren ve her türlü desteği sağlayan TDD'ye ve Türk Dermatoloji Dergisi Editörler Kurulu'na teşekkür ediyoruz.

**Türk Dermatoloji Derneği**

**Venereoloji Çalışma Grubu adına;**

**Özlem Dicle**

## İÇİNDEKİLER

GENİTAL HERPES SİMPEKS VİRÜS ENFEKSİYONLARI	4
SİFİLİZ	13
KLAMİDYA ENFEKSİYONLARI	39
GONOKOKAL ENFEKSİYONLAR	48
BAKTERİYEL VAJİNOZİS	62
TRİKOMONİYAZİS	67
HPV ENFEKSİYONU	73
KAYNAKLAR	88
KISALTMALAR	133

## GENİTAL HERPES SİMPEKS VİRÜS ENFEKSİYONLARI

Genital herpes, ömür boyu süren kronik bir enfeksiyondur. Genital herpes 2 tip herpes simpleks virüs (HSV) neden olur. HSV-1 ve HSV-2. Rekürren genital herpes olgularının çoğunda etken HSV-2'dir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık 50 milyon kişi bu tip genital herpes ile enfektedir (318). Bununla birlikte, özellikle genç kadınlar ve erkeklerle seks yapan erkekler (ESYE) arasında, anogenital herpetik enfeksiyonlar, artan bir oranda HSV-1'e bağlanmaktadır (319-321).

HSV-2 ile enfekte olmuş kişilerin çoğu ise durumlarından haberdar değildir. Bu tür hastaların enfeksiyonları çok hafiftir ve tanı konmamıştır, ama yine de anogenital alanda intermitan olarak virüs saçarlar. Sonuç olarak, genital herpes enfeksiyonlarının çoğu, enfekte olduklarını bilmeyen ya da bulaşma sırasında asemptomatik olan kişiler tarafından bulaştırılır. Genital HSV'nin tedavisinde, genital lezyonlarının sadece akut epizodlarının tedavisine odaklanmak yerine, hastalığın kronik doğası göz önüne alınmalıdır.

### Tanısal Yaklaşımlar

Genital herpesin klinik tanısı, HSV'de tipik olarak gözlenen ağırlı multipl veziküler ve ülseratif lezyonların birçok enfekte hastada bulunmaması nedeniyle, zor olabilir. Rekürrenler ve subklinik virüs saçılmaları genital HSV-2 enfeksiyonunda, HSV-1'e nazaran daha sıktır (322,323). Hastanın prognozu ve gerekli konsültasyon çeşidi enfeksiyona neden olan genital herpesin tipine (HSV-1 veya HSV-2) bağlıdır; dolayısıyla genital herpesin klinik tanısı tipe spesifik laboratuvar testleriyle doğrulanmalıdır (321,324). Tipe spesifik virolojik ve serolojik testlerin, cinsel yolla bulaşan hastalığı (CYBH) olan ya da olma olasılığı bulunan kişilere bakım hizmeti veren kliniklerde yapılabilmesi gereklidir. Genital herpesli hastalar insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) açısından da test edilmelidir.

### Virolojik Testler

Genital ülser ve diğer mukokutanöz lezyonları için medikal tedavi arayışında olan kişiler için, hücre kültürü ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tercih edilmesi gereken HSV testleridir. Virüs kültürünün sensitivitesi, özellikle tekrarlayan lezyonlar için düşüktür, ayrıca lezyonlar iyileşmeye başladığında da hızla azalır. HSV DNA'sı için, PCR dahil, nükleik asit amplifikasyon metodları daha duyarlıdır ve gün geçtikçe de kolay ulaşılabilir hale gelmektedir (325-327). Merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen HSV enfeksiyonlarında ve sistemik enfeksiyonlarda (Örneğin; menenjit, ensefalit, neonatal herpes) PCR tanıda ilk tercih edilecek testtir. Viral kültür izolatları ve PCR ampikonları, enfeksiyona neden olan HSV tipini belirlemek için tiplendirilmelidir. Kültür veya PCR ile, özellikle aktif lezyon yokluğunda HSV saptanamaması, viral saçılma intermittan olduğu için, HSV enfeksiyonunun yokluğunu göstermez. HSV enfeksiyonu ile birlikte görülebilen hücresel değişikliklerin sitolojik olarak saptanması genital lezyonların tanısında duyarlı ve nonspesifik bir metoddur (Örneğin; Tzanck preparatı), dolayısıyla güvenilmemelidir. Floresein ile işaretlenmiş

monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan direkt immüno Floresan ile genital lezyonlardaki HSV antijenini saptamak olanağı olsa da, sensitivitesi düşüktür (328).

### **Tipe Spesifik Serolojik Testler**

HSV'ye karşı oluşan tipe spesifik olan ya da olmayan antikorlar enfeksiyondan sonraki ilk birkaç hafta içinde oluşur ve sürekli kalırlar. Hatasız tipe spesifik HSV serolojik testler, HSV-spesifik glikoprotein (g) G2 (HSV-2) ve gG1 (HSV-1) temeline dayanır. Tipe spesifik gG temel alınarak yapılan testler, sadece hastalar için serolojik testler yapılırsa istenmelidir (329-331). Klinik ziyaret sırasında, kapiller kandan ya da serumdan HSV-2 antikorlarını saptayabilen, hem laboratuvar temelli hem de yatak başında yapılabilen testler mevcuttur. HSV-2 antikorlarını tespit etmede kullanılan gG tipe spesifik testlerin sensitivitesi %80 ve %98 aralığında değişmektedir, yalnızca negatif sonuçlar hastalığın erken dönemlerinde daha sık olabilir (330,332,333). En sık kullanılan test olan HerpeSelect HSV-2 ELISA, düşük indeksli değerlerde yalnızca pozitif olabilir (1,1-3,5) (334-336). Bu düşüklükte olan değerler, Biokit veya Western blot gibi başka bir test ile doğrulanmalıdır (337). HerpeSelect HSV-2 immüno blot, HSV-2 ELISA ile aynı antijeni kullandığından, doğrulama amacıyla kullanılmamalıdır. Test tekrarı sadece genital herpesin son zamanlarda bulaştığından şüphelenilirse yapılmalıdır. HerpeSelect HSV-1 ELISA HSV-1 antikor tespitinde duyarlı değildir. HSV-1 ve HSV-2 için immünglobulin (Ig) M testi yapmak, IgM testlerinin tipe spesifik olmaması ve rekürren genital ve oral herpes ataklarında pozitif olabilmelerinden dolayı yararlı değildir (337).

Bütün HSV-2 enfeksiyonlarının neredeyse tamamı cinsel yolla kazanıldığından, tipe spesifik HSV-2 antikor varlığı anogenital enfeksiyonu gösterir. Bu nedenle, genital enfeksiyonu olan kişilere, uygun eğitim ve konsültasyon sağlanmalıdır. Tek başına HSV-1 antikor varlığının yorumlanması zordur. HSV-1 antikorlu birçok hastanın çocukluk çağında geçirilmiş ve semptomsuz olabilen oral HSV enfeksiyonu vardır. Bununla birlikte genital HSV-1 bulaşması gittikçe artmakta ve genital HSV-1 de asemptomatik olabilmektedir (318-321,338). HSV-1 seropozitif bir hastanın semptomsuz olması, anogenital enfeksiyonu, orolabial ya da kutanöz enfeksiyondan ayırmaz, ayrıca enfekte alanın lokalizasyonundan bağımsız olarak bu kişiler HSV-2 bulaşması açısından hep risk altındadırlar.

Tipe spesifik HSV serolojik testleri aşağıdaki senaryolarda yararlı olabilir: 1) Rekürren genital semptomlar veya negatif HSV PCR veya kültür ile birlikte olan atipik semptomlar, 2) Laboratuvar doğrulama olmaksızın genital herpes klinik tanısı, 3) Partnerinde genital herpes olan hasta. HSV serolojik testleri, CYBH açısından değerlendirilmek üzere başvuran hastalarda (özellikle çoklu cinsel partneri olanlar), HIV enfeksiyonu olanlarda ve HIV bulaşma riski çok olan erkek homoseksüellerde düşünülmelidir. Genel olarak toplumun HSV-1 ve HSV-2 açısından taranması gereksizdir.

### **Genital Herpesin Tedavisi**

Antiviral tedavi birçok semptomatik hastada klinik yarar sağlar ve tedavinin temelidir. Genital herpesin doğal hikayesi, cinsel ve perinatal bulaşma ve bulaşmayı azaltacak metodlar konusundaki öğütler, eğitimler tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Sistemik antiviral ilaçlar, ilk klinik atak ya da

tekrarlayan ataklarda kullanıldıklarında ya da günlük baskılayıcı tedavi olarak kullanıldıklarında semptom ve belirtileri kısmen baskılayabilirler. Bununla birlikte bu ilaçlar ne latent virüsü eradike eder, ne de ilaç kesildikten sonra oluşan rekürrenslerin şiddetini, sıklığını ve riskini azaltır. Randomize çalışmalar 3 antiviral ilacın genital herpeste klinik yarar sağladığını göstermiştir: Asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir (339-347). Valasiklovir asiklovirin valin esteridir ve oral alımı takiben absorpsiyonu daha iyidir. Famsiklovirin de biyoyararlanımı yüksektir. Antiviral ilaçlarla topikal tedavi çok az klinik yarar sağlar ve kullanılmaması önerilir.

## İlk Klinik Atak Genital Herpes

Genital herpesin ilk atağı, ciddi genital ülserasyonlar ve nörolojik tutulmayla birlikte giden uzun bir hastalığa neden olabilir. Başlangıçta çok şiddetli olmayan klinik bulgularla seyreden ilk atak genital herpes, daha sonra şiddetli ve uzun süreli semptomlara neden olabilir. Dolayısıyla, ilk atak genital herpes hastalarının hepsine antiviral tedavi başlanmalıdır.

### Önerilen şemalar\*

Asiklovir 400 mg oral, 3x1, 7-10 gün veya

Asiklovir 200 mg oral, 5x1, 7-10 gün veya

Valasiklovir 1 g oral, 2x1, 7-10 gün veya

Famsiklovir 250 mg oral, 3x1, 7-10 gün

\*10 günlük tedaviden sonra iyileşme tam olmazsa süre uzatılabilir.

## Yerleşik HSV-2 Enfeksiyonu

Semptomatik ilk genital HSV-2 atağı geçiren hastaların hemen tamamı, takiben rekürren genital lezyon atakları geçirirler; ilk HSV-1 atağından sonraki rekürrensler daha az sıklıktadır. Kronik ve klinik olarak asemptomatik hastalarda bile asemptomatik viral saçılma intermitan olarak oluşabilir. Rekürren genital herpeste antiviral tedavi, ya rekürrens sıklığını azaltmak amacıyla süpresif olarak ya da lezyonları yok etmek, süresini kısaltmak amacıyla epizodik olarak verilebilir.

Hafif ya da daha az sıklıkla atakları olan hastalar dahil bazı hastalar, antiviral tedaviden yarar görürler, dolayısıyla tedavi opsiyonları tartışılmalıdır. Birçok hasta, duyarlı partnerlere genital HSV-2 bulaşması riskini de azalttığı için süpresif tedaviyi tercih ederler (348,349).

## Rekürren Genital Herpesde Süpresif Tedavi

Süpresif tedavi sık rekürrensleri olan hastalarda genital herpes rekürrens sıklığını %70-80 azaltır (345-348); bu tür tedavi alan birçok hasta semptomatik hiçbir atak yaşamadıklarını ifade etmişlerdir. Tedavi daha az sıklıkta atakları olanlarda da etkilidir. Günlük asiklovir alanlarda 6 yıl, valasiklovir ve famsiklovir alanlarda ise bir yıllık güvenlik ve etkinlik gösterilmiştir (350,351). Sık atağı olan hastaların çoğunda epizodik tedaviden çok süpresif tedavi alanlarda yaşam kalitesi artmıştır (352).

Genital herpes ataklarının sıklığı birçok hastada, potansiyel olarak hastalığa psikolojik uyum sağlama sonucu, zamanla azalmaktadır. Dolayısıyla süpresif tedaviye devamın gerekliliği periyodik olarak (Örneğin; yılda bir) gözden geçirilmelidir. Bununla birlikte, sağlıklı kişilerde ne tedavinin kesilmesi ne de laboratuvar takip gerekli değildir.

Bir partnerde genital HSV-2 enfeksiyon öyküsü olan uyumsuz heteroseksüel çiftlerde 500 mg/gün valasiklovir HSV-2 bulaşma riskini azaltır (349). Bu tür çiftler bulaşmayı engelleme stratejisinin bir parçası olarak, sürekli kondom kullanımı ve ataklar sırasında cinsel ilişkiyi kaçınmaya ek olarak da süpresif antiviral tedaviyi düşünmeleri için cesaretlendirilmelidir. Süpresif antiviral tedavi çoklu partneri olanlarda (erkek homoseksüeller dahil) ve genital herpes hikayesi olmayan HSV-2 seropozitiflerde de bulaşma riskini azaltır.

### Önerilen şemalar

Asiklovir 400 mg oral, 2x1 veya

Valasiklovir 500 mg oral, 1x1\* veya

Valasiklovir 1 g oral, 1x1 veya

Famsiklovir 250 mg oral, 2x1

\*Valasiklovir 500 mg/gün çok sık rekürrenleri olanlarda (>10 atak/yıl) diğer valasiklovir ve asiklovir doz şemalarından daha az etkili olabilir.

Asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir genital herpes atak tedavisinde eşit etkili gibi görülmekle birlikte (342-346), famsiklovir viral saçılmanın baskılanmasında biraz daha az etkilidir (353). Uygulama kolaylığı ve maliyet de uzun süreli tedavide göz önüne alınacak önemli faktörlerdir.

### Rekürren Genital Herpesin Epizodik Tedavisi

Rekürren herpesin etkili epizodik tedavisi, lezyonun birinci gününde ya da atakların takip ettiği prodrom döneminde başlanmasını gerektirir. Hastanın semptomlar başlar başlamaz tedaviyi başlatabilmesi için, ilaç ya da reçete desteğinin sağlanması gerekmektedir.

### Önerilen şemalar

Asiklovir 400 mg oral, 3x1, 5 gün veya

Asiklovir 800 mg oral, 2x1, 5 gün veya

Asiklovir 800 mg oral, 3x1, 2 gün veya

Valasiklovir 500 mg oral, 2x1, 3 gün veya

Valasiklovir 1 g oral, 1x1, 5 gün veya

Famsiklovir 125 mg oral, 2x1, 5 gün veya

Famsiklovir 1 g oral, 2x1, 1 gün veya

Famsiklovir 500 mg oral, 1x1, 1 gün, takiben 250 mg, 2x1, 2 gün



## Şiddetli Hastalık

İntravenöz (IV) asiklovir tedavisi, şiddetli HSV hastalığı olanlarda veya komplikasyonları hastaneye yatmayı gerektiren hastalarda (Örneğin; yaygın enfeksiyon, pnömoni veya hepatit) veya MSS komplikasyonu olanlarda (Örneğin; meningoensefalit) başlanmalıdır. Önerilen tedavi rejimi, asiklovir 5-10 mg/kg IV, 8 saatte bir, 2-7 gün veya klinik düzelme gözlenene kadar; takiben de toplam tedavi süresi en az 10 gün olacak şekilde oral antiviral tedaviyle tamamlanacak şekildedir. HSV ensefaliti 21 gün IV tedavi gerektirir. Bozuk böbrek fonksiyonları asiklovir dozunun ayarlanmasını gerektirir.

## Danışmanlık

Enfekte kişilerin ve onların cinsel partnerlerinin eğitilmesi genital herpesin tedavisi açısından kritiktir. Eğitimin amacı, hastaların enfeksiyonla başa çıkmalarına yardımcı olmak, cinsel ve perinatal bulaşmayı önlemektir. Başlangıç eğitimi ilk muayenede verilebilmesine rağmen, birçok hasta akut hastalık tablosu düzeldikten sonra hastalıklarının kronik yönünü öğrenmekten daha çok yararlanırlar. Web siteleri (<http://www.ashasexualhealth.org>) ve basılı materyalleri de içerecek şekilde birçok kaynak, hastalara, partnerlerine ve eğitime katılacak klinisyenlere yardımcı olmak üzere mevcuttur (354,355). Asemptomatik veya tanı konmamış genital herpesi olan kişilerde HSV-2 enfeksiyonunun serolojik tanısının psikolojik etkileri minimal ve geçici (356,357) olduğu halde, bazı HSV ile enfekte kişiler hastalık şiddetleriyle uyumlu olmayacak şekilde ciddi endişeler gösterebilirler; HSV enfeksiyonunun psikolojik etkileri önemli olabilir. Genital herpesle ilgili ortak endişeler, başlangıç klinik bulguların şiddeti, rekürren ataklar, cinsel ilişkiler ve cinsel partnerlere bulaşma ve sağlıklı çocuklar doğurma konusundaki endişeleri içerir. HSV'nin kanser yaptığına dair yanlış kanı giderilmelidir.

Genital HSV enfeksiyonu olan kişilerin eğitiminde aşağıdaki konular tartışılmalıdır:

- Rekürren ataklar, asemptomatik viral saçılma ve cinsel bulaşma riskleri vurgulanacak şekilde hastalığın doğal seyri,
- İlk genital herpes atak deneyimini yaşayanlarda semptomatik rekürren atakların önlenmesinde süpresif tedavinin etkinliği,
- Rekürren epizod süresini kısaltmak için epizodik tedavi kullanımı,
- Mevcut cinsel partnerlerin genital herpes konusunda bilgilendirilmesi ve gelecekteki partnerlerin de cinsel ilişki başlamadan önce bilgilendirilmesi,
- Asemptomatik periyotlarda da HSV'nin cinsel ilişki ile bulaşması potansiyeli (asemptomatik viral saçılma genital HSV-2 enfeksiyonunda, genital HSV-1 enfeksiyonunununkinden daha fazladır ve HSV-2'nin bulaşmasından sonraki 12 ay en siktir),
- Enfekte olmayan partnerlerle prodromal ya da lezyonlu dönemde cinsel aktiviteden sakınmak,
- Günlük valasiklovir kullanımının HSV-2 bulaşma riskini azaltmadaki etkisi, HIV ve HSV enfeksiyonu olanlarda ise HSV-2 bulaşma riski olan partnerlere bulaşma riskini azaltmada etkisiz olduğu,

- Doğru ve düzenli kullanıldığında, erkek lateks kondomların genital herpes bulaşma riskini azaltabileceği (elimine etmeyeceği) (27,358,359),
- Semptomların yokluğunda da HSV enfeksiyonu olabileceği (risk altındaki partnerlerin halen HSV seropozitif olup olmadıkları ya da HSV bulaşma riski altında olup olmadıklarını saptamak için, genital herpesli hastaların asemptomatik partnerlerine tipe spesifik serolojik testlerin yapılması önerilir),
- Neonatal HSV enfeksiyon riski,
- HIV'e maruz kalan HSV-2 seropozitif kişilerde HIV bulaşma riskinin arttığı (süpresif antiviral tedavi, HSV-2 ile enfekte kişilerde artmış HIV bulaşma riskini azaltmaz) (75,347).

Tipe spesifik serolojik testlerle tanı konan asemptomatik kişiler de semptomatik enfeksiyonu olanlarla aynı eğitici mesajları almalıdırlar. Ayrıca, bu kişiler genital herpesin klinik bulguları açısından da eğitilmelidirler.

Genital herpesi olan hamileler ve doğurgan yaşlarda olan kadınlar, hamileliklerinin takibindeki ve yenidoğan çocuklarının bakımı ile ilgilenecek görevlileri bu konuda bilgilendirmelidir. Daha detaylı eğitici mesajlar, 'Özel Önlemler', 'Hamilelikte Genital Herpes' bölümlerinde belirtilmiştir.

### **Cinsel Partnerlerin Yönetimi**

Genital herpesi olan kişilerin cinsel partnerleri de hastalık açısından değerlendirilme ve eğitimden fayda görürler. Semptomatik cinsel partnerler de genital herpesi olan hastalar gibi aynı şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Genital herpesi olan hastaların asemptomatik cinsel partnerleri genital lezyon hikayesi açısından sorgulanmalı ve HSV için tipe spesifik test yaptırması önerilmelidir.

### **Özel Durumlar**

#### **Allerji, İntolerans ve Yan Etkiler**

Oral asiklovir, valasiklovir ve famsiklovire karşı allerji ve yan etki nadirdir. Asiklovir desensitizasyonu tarif edilmiştir (360).

#### **HIV Enfeksiyonu**

İmmün yetersizliği olan hastaların uzun ve şiddetli oral, perianal ve genital herpes atakları olabilir. HIV enfeksiyonu olan kişiler arasında HSV'nin neden olduğu lezyonlara sık rastlanır ve lezyonlar şiddetli, ağrılı ve atipik olabilirler. HIV enfeksiyonlularda HSV saçılması daha fazla olur. Antiretroviral tedavi her ne kadar semptomatik genital herpesin sıklığını ve şiddetini azaltsa da, sık rastlanan subklinik saçılma hala devam eder (361,362). Genital herpesin klinik bulguları, immünitenin düzelmeye başladığı antiretroviral tedavi başlangıcının erken dönemlerinde kötüleşebilir.

Oral antiviral ajanlarla süpresif veya epizodik tedavi HIV enfeksiyonlularda HSV klinik bulgularını azaltmada etkilidir (363-365). HIV enfeksiyonu olan kişilerde ilk değerlendirildikleri dönemde HSV enfeksiyon durumları belli değilse, tipe spesifik serolojik testler önerilebilir ve HSV-2 enfeksiyonu

olanlarda süpresif antiviral tedavi düşünülebilir. HIV enfeksiyonlu kişilerde süpresif anti-HSV tedavi şüpheli cinsel partnerlere HIV ya da HSV-2 bulaşma riskini azaltmaz (71,366).

#### **HIV'lı kişilerde önerilen günlük süpresif tedavi şemaları**

Asiklovir 400-800 mg oral, 2-3x1 veya  
Valasiklovir 500 mg oral, 2x1 veya  
Famsiklovir 500 mg oral, 2x1

#### **HIV'lı kişilerde önerilen epizodik enfeksiyon tedavi şemaları**

Asiklovir 400 mg oral, 3x1, 5-10 gün veya  
Valasiklovir 1 g oral, 2x1, 5-10 gün veya  
Famsiklovir 500 mg oral, 2x1, 5-10 gün

Şiddetli HSV hastalığında asiklovirin 5-10 mg/kg IV, 8 saatte bir başlanması gerekebilir.

#### **Antivirale Dirençli HSV**

Antiviral bir tedavi alan hastada lezyonlar devam eder ya da tekrararlarsa, HSV direnci düşünülmeli ve duyarlılık testi için viral örnek alınmalıdır (367). Bu tip kişiler bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek tedavi edilmeli ve alternatif bir tedavi başlanmalıdır. Asiklovire dirençli tüm suşlar aynı zamanda valasiklovire ve çoğunlukla da famsiklovire dirençlidir. 'Foscarnet' (40-80 mg/kg IV, 8 saatte bir, klinik düzelmeye olana kadar) asiklovire dirençli genital herpes tedavisinde sıklıkla etkilidir (368,369). IV 'cidofovir'de 5 mg/kg, haftada bir olacak şekilde etkili olabilir. 'Imiquimod' (370) %1'lik topikal 'cidofovir' jel gibi topikal bir alternatiftir, fakat 'cidofovir' eczanede hazırlanmalıdır (371). Bu topikal preparatlar 5 gün süreyle lezyonlara günde bir kez uygulanmalıdır.

Antiviral direncinin üstesinden gelinmesi HIV enfeksiyonlu hastalarda zordur ve diğer önleyici yaklaşımları gerektirir. Bununla birlikte, başka bir immün yetmezlikli hasta grubundan (hematopoetik kök hücre alıcılarında) elde edilen deneyimler, asiklovire dirençli HSV'nin gelişmesi olasılığının, günlük süpresif antiviral tedavi alanlarda ataklar sırasında epizodik tedavi alanlarınkinden daha düşük olduğunu göstermiştir (372).

#### **Hamilelikte Genital Herpes**

Neonatal herpesle doğan çocukların annelerinin çoğunda klinik olarak belirgin genital herpes hikayesi yoktur (373,374). Enfekte bir anneden yenidoğana bulaşma riski, genital herpesin doğuma yakın bir dönemde bulaştığı annelerde yüksektir (%30-50), prenatal rekürrens hikayesi olanlarda veya genital HSV'nin hamileliğin ilk yarısında bulaştığı kadınlarda düşüktür (<%1) (375,376).

Neonatal herpesin önlenmesi, genital herpesin hamileliğin geç dönemlerinde bulaşmasının önlenmesi ve doğum sırasında yenidoğanın herpetik lezyonlardan ve viral saçılmaya maruz

kalmasından korunmasına bağlıdır. Genital HSV enfeksiyonunun hamileliğin geç döneminde bulaştığı annelerden doğan çocuklarda herpes riski yüksek olduğundan, bu kadınlar maternal-fetal tıp ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından konsülte edilerek takip edilmelidir.

Bilinen genital herpesi olmayan kadınların, üçüncü trimesterde, genital herpesi olan ya da şüphelenilen partnerleri ile vajinal ilişkiye girmemeleri önerilmektedir. Ayrıca, bilinen orolabial herpesi olmayan hamilelerin de orolabial herpesi olan ya da şüphelenilen partnerleri ile üçüncü trimesterde reseptif oral seksten kaçınmaları öğütlenmelidir. Tipe spesifik serolojik testler hamile kadınların HSV enfeksiyonu açısından risk altında olup olmadıklarını tespit etmek için yararlı olabilir ve hamilelik boyunca genital herpes bulaşması riski açısından eğitilmelerine rehberlik edebilir. Örneğin, böyle bir test cinsel partnerinde HSV enfeksiyonu olan ve kendinde genital herpes hikayesi olmayan kadınlara önerilebilir. Bununla birlikte, enfekte partnerlerinden hamilelere HSV bulaşma riskini azaltmak için antiviral tedavi etkinliği ile ilgili çalışma yoktur. Hamilelerde rutin HSV-2 serolojik taraması önerilmemektedir.

Bütün hamile kadınlar genital herpes hikayesi bakımından sorgulanmalıdır. Doğum sırasında, bütün kadınlar prodromal semptomlar dahil genital herpes semptomları açısından dikkatlice sorgulanmalı ve herpetik lezyonlar açısından yine dikkatlice muayene edilmelidir. Genital herpes ya da prodromal semptom ve belirtileri olmayan kadınlar vajinal olarak doğurabilirler. Sezaryen doğum yenidoğana HSV bulaşma riskini tamamen elimine etmese de, doğum sırasında rekürren herpes lezyonları olan kadınlar neonatal HSV enfeksiyon riskini azaltmak için sezaryen ile doğum yapmalıdırlar.

Her yıl birçok infant asiklovire maruz kalmaktadır ve bu ilacın yenidoğan ve fetüste, hamilelik boyunca kullanılmasına bağlanabilecek herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Asiklovir hamileliğin her döneminde ve laktasyon dönemlerinde güvenle kullanılabilir (317,377). Prenatal valasiklovir ve famsiklovir maruziyeti ile ilgili veriler sınırlı olmasına rağmen, hayvan çalışmalarından elde edilen veriler bu ilaçların da hamilelerde oldukça düşük risk oluşturduğunu göstermektedir. Asiklovir, hamilelere ilk atak ya da rekürren herpeste oral olarak verilebilir, şiddetli HSV enfeksiyonunda ise IV olarak uygulanabilir. Hamileliğin geç dönemlerinde uygulanan süpresif asiklovir tedavisi, doğum dönemindeki rekürrens sıklığının azalmasını sağlayarak sezaryen doğum sıklığını azaltır (378-380). Bununla birlikte bu tür bir tedavi tüm olgularda yenidoğanı bulaşmaya karşı koruyamaz (381). Genital herpes hikayesi olmayan HSV seropozitif kadınlarda antiviral kullanımını destekleyen veri yoktur.

#### **Rekürren genital herpesli hamilelerde önerilen süpresif tedavi şeması\***

Asiklovir 400 mg oral, 3x1 veya

Valasiklovir 500 mg oral, 2x1

\*Tedaviye hamileliğin 36. haftasında başlanması önerilir (Kaynak: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. Obstet Gynecol. 2007 Jun;109:1489-98).

## Neonatal Herpes

HSV'ye maruziyet, doğum sırasındaki maternal lezyonların görülmesi ya da maternal lezyonlardan yapılan virolojik testlerle dökümanite edilen yenidoğan infantlar pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilerek dikkatlice takip edilmelidir. Maternal genital HSV lezyonları varlığında vajinal doğum ile doğan yenidoğanın tedavisi ile ilgili rehber de vardır (382).

Neonatal herpes klinik belirtileri gelişmeden önce HSV enfeksiyonunun saptanması ve tedavinin başlatılabilmesi için, yenidoğanın mukozal yüzey takip kültürleri ya da PCR'nin yapılması düşünülmelidir. Ayrıca, doğuma yakın HSV bulaşan annelerin yenidoğanlarında neonatal herpes riski yüksek olduğundan asiklovir başlanması düşünülmelidir. Neonatal herpesi olan her infant çok iyi değerlendirilmeli ve sistemik asiklovir ile tedavi edilmelidir.

Bilinen ya da şüpheli neonatal herpesi olan infantlar için tedavi rejimi olarak, Asiklovir 20 mg/kg IV, 8 saatte bir, deri ve müköz membranlara sınırlıysa 14 gün, yaygın hastalık ve MSS tutulumunda 21 gün önerilir.

## SİFİLİZ

*Treponema pallidum* ile ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Primer Sifiliz döneminde şankr, sekonder Sifiliz döneminde deri döküntüleri, mukokutanöz lezyonlar, lenfadenopati ve tersiyer Sifilizde ise kardiyak bulgular, gomlar, tabes dorsalis, jeneralize parezi gibi bulgularla ortaya çıkar. Latent enfeksiyonlar klinik bulgular ortaya çıkmadan serolojik testlerle anlaşılır. İlk bir yıl içinde tanımlanırsa "erken latent Sifiliz", daha sonra ise "geç latent Sifiliz" olarak isimlendirilir. Etkenin MSS'yi tutması ile nörosifiliz ortaya çıkar ki her dönemde görülebilir. Erken nörolojik tutulumun klinik bulguları kraniyal sinir disfonksiyonu, menenjit, inme, mental durumda ani değişiklikler, işitme ve görme bozuklukları olup genellikle ilk ay/yıl içinde görülür. Geç nörolojik bulgular ise tabes dorsalis ve jeneralize parali olup enfeksiyondan 10-30 yıl sonra görülür. Primer veya sekonder Sifilizli tüm olgular HIV virüs serolojisi açısından da taranmalıdır.

### Tanısal Yaklaşımlar

Erken Sifilizin en kesin tanı metodu doku veya lezyondaki eksudadan alınan *T. pallidum* görülebildiği karanlık saha mikroskopisidir (395). Ticari olarak *T. pallidum* tanı testleri bulunmadığında bazı laboratuvarlar *T. pallidum* DNA'sını PCR ile saptayabilen testler geliştirmişlerdir. Sifilizin olası tanısı için nontreponemal [Örneğin; Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), ya da Rapid plasma reagin (RPR)] ve treponemal testler [floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTA-ABS) test, *T. pallidum* pasif parçacık aglütinasyon (TP-PA), değişik enzim immünoassay (EIA), kemilüminesans immünoassay (KIA), immünoblotting veya hızlı treponemal testler] kullanılır. Yanlış pozitif nontreponemal testler Sifilizle ilgisi olmayan birçok tıbbi durum ve faktörle ilgili olabilir ki bunlar enfeksiyonlar (Örneğin; HIV), otoimmün durumlar, immünizasyon, gebelik, uyuşturucu ilaç kullanımı, ileri yaştır (395,396). Bu nedenle nontreponemal testlerden sonra treponemal testlerle tanıyı doğrulamak gerekir.

Nontreponemal test antikor titresi hastalığın aktivitesi ile uyumlu olmalıdır. Bu titre tedavi takibinde de kullanılır. Aynı serolojik testte dörtte bir oranında değişim olması beklenmelidir (Örneğin; 1:16'dan 1:4 veya 1:8'den 1:32'ye). Ardışık serolojik testlerde aynı test yöntemi (VDRL veya RPR) mümkünse aynı laboratuvarda yapılmalıdır. VDRL ve RPR'nin tanısal değerleri aynıdır ancak testlerin kantitatif sonuçlarını RPR'nin titreleri sıklıkla hafif yüksek olduğu için karşılaştırılmaz. Nontreponemal test titreleri tedaviden sonra azalır zamanla uyumlu olmayabilir. Bununla beraber bazı kişilerde nontreponemal antikorlar uzun zaman düşmeyebilir buna "Serofast Reaksiyon" denilir. Birçok hastada reaktif treponemal testler tedavi veya hastalık aktivasyonundan bağımsız olarak yaşamları boyunca devam edebilir. Bununla beraber primer Sifiliz döneminde tedavi edilen hastaların %15-25'i tedaviden 2-3 yıl sonra serolojik olarak nonreaktiftir (397). Treponemal antikor titreleri tedaviye yanıtı göstermez, bu amaç için kullanılmaz. Bazı klinik laboratuvarları tarama testleri olarak treponemal testleri (tipik olarak EIA) kullanmaktadırlar (398,399). Bu geriye dönük tarama algoritmeleri daha önce Sifiliz tedavisi olan, tedavi olmayan veya eksik tedavi olan, yanlış pozitif reaksiyon veren düşük

enfeksiyon olasılığına karşı ayırım için kullanılabilirler. Hastaların tedavilerinde karar vermek için pozitif treponemal test sonucu olanlar standart nontreponemal testlerle de taranmalıdır. Treponemal testler negatif ise laboratuvar farklı bir treponemal testi ilk sonuçları doğrulamak için yapılmalıdır. İkinci bir treponemal test pozitif ise tedavi öyküsü olan hastalara cinsel yaşamında yeniden temas öyküsü olmadıkça bir tedavi gerekmez. Bu durumda nontreponemal testler, erken enfeksiyon evaluasyonu için 2-4 hafta içinde tekrar edilmelidir. Tedavi öyküsü olmayanlarda tedavi önerilir. Fizik muayene ve anamnez yeni bir enfeksiyonu düşündürmedikçe, daha önce tedavi edilmeyen hastalar geç latent Sifiliz gibi tedavi edilmelidir. Sekonder treponemal test negatif ve epidemiyolojik risk ve Sifiliz klinik olasılığı düşük ise ileri incelemeler gereksizdir. İki çalışmada, TPPA pozitifliğinin, treponemal EIA/CIA testlerdeki yüksek kantitatif indeks değerleri ile uyumlu olduğu gösterilmiş ise de optik yoğunluk değer oranlarının farklı treponemal immünoassaylarda değişebildiği bu bulguların klinik bulgularının araştırılması gerektiği belirtilmiştir (400,401).

HIV pozitif olan hastalar için serolojik testler Sifiliz tanısı ve tedavi takibi için tam ve güvenilirdir. Bununla beraber atipik nontreponemal test sonuçları (Örneğin; alışılmadık şekilde yüksek veya düşük, dalgalanan titreler) HIV enfeksiyonun devresi dikkate alınmadan oluşabilir. Erken Sifiliz döneminde serolojik testler klinik bulguları desteklemiyorsa Sifiliz için risk faktörü olan kişilerde olası tedaviler ve diğer testler (Örneğin; biyopsi ve PCR) dikkate alınmalıdır.

Nörosifiliz klinik belirtilerini taşıyan hastalarda (Örneğin; kranial sinir disfonksiyonu, işitme ve görme anormallikleri, menenjit, inme, akut/kronik mental durum değişiklikleri, duyu kayıpları) ileri tetkikler istenmelidir. Laboratuvar testleri nörosifilizin tanısına yardımcı olsa da her durumda nörosifiliz tanısı koyduracak bir test yoktur. Nörosifiliz tanısı reaktif serolojik test ve nörolojik belirti ve semptomların varlığında serebrospinal sıvı (SSS) testleri (hücre sayısı ve protein ve reaktif VDRL) ile kombine olarak konulabilir. SSS laboratuvar anormallikleri erken Sifilizde sık görülür ve nörolojik belirti ve semptomların yokluğunda değeri tam açık değildir (402). SSS-VDRL oldukça spesifik ama sensitif değildir. Nörolojik belirti ve semptomları olan bir kişide bir reaktif SSS-VDRL (kan kontaminasyonu olmadığında) nörosifilizi düşündürür. Nörosifiliz belirti ve semptomları, anormal serolojik test sonuçları ve anormal SSS hücre ve/veya protein varlığı olmasına karşın SSS-VDRL negatif olsa bile nörosifiliz düşünülmelidir. Bu durumda ek olarak SSS'de FTA-ABS testleri uygulanmalıdır. FTA-ABS testi SSS-VDRL testine göre daha az spesifik ama daha duyarlı bir testtir. Özellikle nonspesifik nörosifiliz belirti ve semptomu olan kişiler arasında negatif SSS FTA-ABS daha sık görülür (403).

HIV enfeksiyonu olan kişilerde, SSS lökosit sayısı genellikle yüksektir (>5 WBC sayısı/mm<sup>3</sup>). Yüksek değerler (>20 WBC/mm<sup>3</sup>) nörosifiliz tanı spesifikliğini güçlendirir (404).

## Tedavi

Penisilin G tüm dönem Sifiliz tedavisinde kullanılabilir. Kullanılacak tür (Benzatin, aköz prokain ve aköz kristalize) doz, tedavi süre klinik bulgulara ve döneme göre değişir. Geç latent Sifiliz ve tersiyer Sifiliz (organizma teorik olarak daha yavaş bölündüğünden) uzun süreli tedavi gerektirir. Süresi bilinmeyen latent Sifilizli hastalar, önceki yıllarda sonradan Sifiliz almış olmasalar bile daha

uzun süre tedavi gerektirirler. Seçilecek Penisilinin türü, *T. pallidum*'un bazı alanlarda (SSS ve aköz humorde) bulunabileceği için oraya ulaşmasındaki zorluk nedeniyle dikkatli seçilmelidir. Benzatin Penisilin, Prokain Penisilin ve oral Penisilin preparat kombinasyonları tedavide uygun değildir (405). Sifiliz tedavisi için Penisilin etkinliği yalnızca klinik ve gözlemsel çalışmalar ile değil uzun yılların deneyimi ile kanıtlanmıştır.

## Özel Durumlar

### Gebelik

Gebelikte parenteral Penisilin G önerilen tek tedavidir. Penisilin allerjisi olan gebeler Penisiline karşı desensitize edilmeli ve Penisilin ile tedavi edilmelidir.

### Jarish-Herxheimer Reaksiyonu

Jarish-Herxheimer reaksiyonu, sıklıkla baş ağrısı, miyalji, ateş ve diğer semptomlarla seyreden enjeksiyonu takip eden ilk gün içinde ortaya çıkan akut febril bir reaksiyondur. Hastalar bu durumdan bilgilendirilmeli ve gerekli tedaviler yapılmalıdır. Genellikle bakteriyel yoğunluğun fazla olduğu erken Sifiliz döneminde ortaya çıkar. Antipiretik ajanlar semptomları kontrol etmekte kullanılabilir ancak reaksiyonu önleyemezler. Bu reaksiyon gebelerde erken doğum ve fetal distrese neden olabilir ancak bu tedaviyi etkilememelidir.

### Cinsel Partnerin Yönetimi

*T. pallidum*'un seksüel geçişi sadece mukokutanöz Sifiliz lezyonları olduğunda gerçekleşir. Bu bulgular ilk yıldan sonra nadirdir. Primer, sekonder veya erken latent Sifilizli kişilerle temas eden, klinik ve serolojik testleri pozitif olan kişiler şöyle tedavi edilmelidir:

- Primer, sekonder veya erken latent Sifilizli bir kişi ile 90 gün içinde cinsel teması olan kişiler serolojik testler negatif bile olsa erken Sifiliz gibi tedavi edilmelidir,
- Primer, sekonder veya erken latent Sifilizli bir kişi ile 90 günü aşan bir süre içinde cinsel teması olan kişiler ise serolojik testler hemen yapılamaz ve takip koşulları belirsiz ise erken Sifiliz olarak tedavi edilmelidir. Serolojik testler negatif ise tedaviye gerek yoktur. Serolojik testler pozitif ise tedavi; klinik, serolojik durum ve Sifiliz dönemine göre planlanır,
- Sifilizin sık görüldüğü bazı yerlerde geç latent Sifilizi ve yüksek serolojik titreli kişilerde (>1/32), yüksek titre erken Sifiliz belirtisi olacağı için bu kişilerin partnerleri kayıt altına alınmalı ve önleyici tedaviler kullanılmalıdır,
- Uzun süreli partneri olan latent Sifilizli kişiler klinik ve serolojik olarak değerlendirilmeli ve bulgulara göre tedavi edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda bulunan partnerler enfeksiyon açısından risk altındadırlar temasın ne zaman olduğu bilinmeli ve ona göre değerlendirilmelidir: 1) Primer Sifiliz bulgularının ortaya çıkışından sonraki 3 ay, 2) Sekonder Sifiliz bulgularının ortaya çıkışından sonraki 6 ay ve 3) Erken latent Sifiliz bulgularının ortaya çıkışından sonraki 1 yıl içinde cinsel teması olan kişiler.



## Primer ve Sekonder Sifiliz

### Tedavi

Parenteral Penisilin G klinik düzelme ve geç sekellerden kurtulma için gereklidir. Bununla beraber optimal Penisilin rejimi seçimi ile rehber olacak karşılaştırmalı çalışma yapılmamıştır.

#### Erişkinlerde önerilen şema\*

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite IM tek doz

\*HIV enfeksiyonu olan veya hamilelerdeki tedavi önerileri bu yazıda başka bölümlerde tartışılmıştır (Bkz. HIV enfekte ve gebelikte Sifilizli kişiler bölümü)

Yapılan araştırmalar HIV durumuna bakılmaksızın, ek olarak Benzatin Penisilin G, Amoksisilin veya benzer antibiyotiklerin kullanılmasının tedavideki başarıyı değiştirmedini göstermiştir (406,407).

#### İnfant ve çocuklarda önerilen şema

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg IM, tek doz 2.4 milyon ünite erişkin dozuna kadar

Çocuklar doğumdan sonraki ilk bir ay içinde Sifiliz tanısı aldılarsa konjenital veya edinilmiş Sifiliz olarak kabul edilirlerken, 1 aydan sonra ortaya çıkanlar pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmeli ve cinsel taciz akıldan çıkarılmamalıdır (Örneğin; çocuk koruma servisleri ile konsültasyon) (Bkz. Çocuklara Cinsel Saldırı ve Taciz).

### Diğer Durumlar

Primer ve sekonder Sifilizi olan hastalar HIV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. HIV enfeksiyonlarının yoğun olduğu bölgelerde, ilk HIV testi negatifse primer/sekonder Sifilizli olgular ilk testten sonraki 3 ay içinde yeniden HIV testinden geçirilmelidir.

Sifilizi olan ve nörolojik hastalık (Örneğin; kraniyal sinir disfonksiyonu, menenjit, işitme kaybı) veya oftalmik hastalık (Örneğin; üveit, iritis, nöroretinit, optik nörit) bulguları olan kişiler SSS analizi, oküler biyomikroskop muayenesi ve otolojik muayeneden geçmek zorundadırlar. Tedavi bu bulgulara göre şekillendirilir.

Primer ve sekonder Sifilizi olan yetişkinlerde *T. pallidum*'un SSS'yi invaze etmesi ile SSS laboratuvar anormallikleri sıktır (402). Klinik nörolojik bulguların yokluğunda primer ve sekonder Sifiliz tedavi rejimleri arasında bilimsel olarak desteklenen bir fark yoktur. Primer ve sekonder Sifilizde Penisilin tedavilerini tamamlayan hastaların çok azında tedaviden sonra semptomatik nörosifiliz gelişir. Bu nedenle, primer/sekonder Sifilizli hastaların nörolojik veya oftalmik tutulumun klinik bulgu ve semptomları olmadıkça rutin SSS analizleri önerilmez.

## İzlem

Tedaviden 6 ve 12 ay sonra serolojik testler tekrar edilmelidir. Serolojik test titreleri başlangıç ile karşılaştırılmalıdır. Bununla beraber, tedaviye serolojik yanıtı saptamak çok kolay değildir. Daha önce Sifiliz tedavisi almış kişilerde, nontreponemal testler daha yavaş olarak düşerler (408,409).

Hastanın semptomları kaybolmaz ya da tekrar ederse nontreponemal testler 2 haftadan fazla bir süre aynı titrede kalırsa tedavi başarısızdır veya reenfeksiyon oluşmuştur. Bu kişiler HIV enfeksiyonu açısından yeniden değerlendirilmelidir. Çünkü tedavideki başarısızlık reenfeksiyonlarla karışabilir bu durumda SSS incelemesi ve bu bulgular tedaviyi şekillendirecektir.

Primer ve sekonder Sifilizde nontreponemal testlerde 4 katı düşme 6-12 ay içinde ortaya çıkmazsa bu tedavi yetersizliği anlamına gelir. Bununla beraber hastaların %20'sinde tedaviden sonraki 1 yıllık süreçte bile 4 kat düşme gerçekleşmeyebilir (406,409). Serolojik testlerin tedaviye yanıtı Sifilizin dönemi, başlangıç nontreponemal antikor titresi gibi birçok faktörle ilgilidir (409). Titreleri 4 kat aşağıya düşmemiş hastalarda optimal değerlendirme belirli değildir ve hastalar HIV açısından tetkik edilmelidir. Uzun süreli takip yapılamaz ise tedavi tekrarı önerilir. Çünkü tedavi başarısızlığı tanı konulamayan SSS enfeksiyonu olabilir. Bu durumda nörolojik tutulum ve SSS araştırılmalıdır. Tekrar tedavide SSS incelemesinde nörosifiliz bulguları yoksa haftalık Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite 3 hafta önerilir. Serolojik testler negatif SSS sonuçlarına karşın düşmeyebilir (410). Bu durumda, ek tedavi veya SSS analiz durumu net değildir ve genellikle önerilmez.

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerin Yönetimi

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

Penisilin dışındakiler alternatif ilaçlar konusunda bilgiler yeterli değildir. Buna karşın hamile olmayan primer ve sekonder Sifilizli kişilerde çok sayıda tedavi vardır. Doksisisiklin (100 mg, günde 2 kez, 14 gün) (411,412), tetrasiklin (500 mg, günde 4 kez, 14 gün) kullanılabilir. Doksisisiklin, gastrointestinal rahatsızlık yapan ve günde 4 kez alınması gereken tetrasikline göre daha kolay tolere edilir. Bunların dışında seftriakson 1-2 g/gün [intramüsküler (IM) veya IV olarak 10-14 gün] primer veya sekonder Sifiliz tedavisinde kullanılabilir (413). Azitromisin tek doz 2 gram primer ve sekonder Sifilizde bazı kişilerde etkilidir (414-416). Bununla beraber ABD'de, azitromisinle olan *T. pallidum* kromozomal mutasyonu ve diğer makrolidlere direnç gelişimi bildirilmiştir (417-419). Azitromisin ilk tedavi seçeneği değildir ve Penisilin ve doksisisiklin tedavisi mümkün olmadığı zaman kullanılır. Azitromisin, eşcinsellerde, gebelerde ve HIV pozitif kişilerde kullanılmamalıdır. Dikkatli klinik ve serolojik takip alternatif tedavi alan tüm hastalarda yapılmalıdır. Tedaviye uyumlu olan veya takiplerini yaptırmayan Penisilin allerjili kişilerde Benzatin Penisilin ile desensitizasyon ve tedavi yapılmalıdır. Penisilin allerjisi için deri testi, gereken testi yapmak için allergenlerin ve uzmanın olduğu bazı durumlarda yararlı olabilir (Bkz. Penisilin allerji öyküsü olan kişilerin yönetimi).

## Gebelik

Primer veya sekonder Sifilizi olan gebelerde Penisilin allerjisi saptanırsa bu hastalar Penisiline karşı desensitize edilirler ve akabinde Penisilin ile tedavi edilirler. Daha fazla bilgi için Bkz. Penisilin allerji öyküsü ile hamile Sifilizi olan kişilerin yönetimi.

## HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu taşıyan primer/sekonder Sifilizli hastalar HIV enfeksiyonu yokmuş gibi tedavi edilmelidir. Tedavi ve yönetimde daha fazla bilgi için HIV enfekte olan Sifilizli kişilere bakınız.

## Latent Sifiliz

Latent Sifiliz; primer, sekonder veya tersiyer dönem belirtileri olmadan seroaktif özelliklerle karakterize hastalık dönemidir. Latent Sifilizi veya önceki yıllarda edinilmiş Sifilizi olan kişiler latent Sifilizin bir alt grubu olarak erken latent Sifiliz olarak sınıflandırılırlar.

Erken latent Sifiliz demek için: 1) Hastanın önceki bir yıl içinde serolojik olarak 2 haftadan fazla süren 4 kat artmış nontreponemal test sonucu, 2) Belirgin primer veya sekonder Sifiliz semptomları veya 3) Cinsel partnerinde primer, sekonder veya erken latent Sifiliz belirtilerinin olması gerekir. Bunlara ek olarak geçen 12 ay içinde olası teması ve reaktif nontreponemal ve treponemal test sonucu olan kişilerde erken latent Sifiliz olarak kabul edilirler.

Bu bulguların olmadığı koşullarda asemptomatik kişiler ise latent Sifiliz olarak kabul edilirler.

Nontreponemal serolojik testler genellikle Sifilizin erken dönemlerinde yüksektir. Bununla beraber, erken Sifiliz döneminde yalnızca serolojik testlerle tanı konulmamalıdır. Latent Sifilizli tüm hastalarda mukoza lezyonlarını değerlendirmek için dikkatli bir şekilde tüm mukozalar muayene edilmelidir (Örneğin; oral kavite, perianal alan, perineum, kadınlarda vajina, erkeklerde sünnet derisi alt kısmı).

## Tedavi

Latent Sifiliz cinsel temasla geçmez. Bu dönemdeki hastanın tedavi edilmesindeki amaç; komplikasyonlardan korunmak ve gebe bir kadının fetüsü enfekte etmesine engel olmaktır. Penisilinle bu amaca ulaşmada klinik deneyimlere sahip olunmasına karşın halen belirgin bir tedavi rejimi veya süresi ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. HIV enfeksiyonunu dikkate almadan ek doz olarak Penisilin G, amoksisilin veya diğer antibiyotiklerle tedavi yapmanın etkinliği arttırdığına dair bilgi yoktur (406,407).

### Erişkinlerde önerilen şemalar\*

#### Erken latent Sifiliz

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite IM tek doz

#### Geç latent Sifiliz

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite her hafta, 3 hafta ara ile toplam 7.2 milyon ünite IM

\*HIV enfeksiyonu olan veya hamilelerdeki tedavi önerileri bu yazıda başka bölümlerde tartışılmıştır (Bkz. HIV enfekte ve gebelikte Sifilizli kişiler bölümü).

**Çocuk ve infantlar için önerilen şemalar****Erken latent Sifiliz**

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg IM, tek doz 2.4 milyon ünite erişkin dozuna kadar

**Geç latent Sifiliz**

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg IM, 2.4 milyon ünite erişkin dozuna kadar, 1 hafta aralarla 3 doz (Toplam 150.000 ünite/kg, 7.2 milyon ünite erişkin dozuna kadar).

≥1 yaş olan ve latent Sifiliz tanısı alan çocuklar pediatrik enfeksiyon uzmanları tarafından muayene edilmeli ve SSS incelemesi yapılmalıdır. Ek olarak gebelik ve doğum kayıtları incelenerek konjenital veya edinsel Sifilizli olup olmadığı araştırılmalıdır. Konjenital Sifiliz tedavisi ilgili bölümde anlatılmıştır. Edinilmiş latent Sifilizli olgular mutlaka cinsel taciz açısından değerlendirilmelidir. Bu tedavi önerileri Penisilin allerjisi olmayan edinilmiş Sifilizli ve SSS sonuçları normal olan çocuklar içindir.

**Diğer Durumların Yönetimi**

Latent Sifilizli tüm hastalar HIV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Latent Sifiliz tanısı alan kişilerde nörolojik tutulumu gösteren belirti ve semptomlar (kognitif disfonksiyon, motor veya duysal kayıp, oftalmik ve işitsel semptomlar, kraniyal sinir paralizileri, menenjit veya inme belirtileri) var ise hasta nörosifiliz olarak değerlendirilmelidir. Hasta tedavi sırasında tedavi seansını kaçırırsa nasıl bir yol izleneceği belirgin değildir. Klinik deneyimler 10-14 günlük bir aranın kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. Farmakolojik özellikler ise 7-9 günlük aranın optimal olduğunu göstermiştir (420-422). Gebe hastalar için doz atlanması kabul edilemez bir durumdur. Bu durumda tam tedavi baştan uygulanır (423).

**İzlem**

Kantitatif nontreponemal testler 6, 12 ve 24. aylarda tekrarlanmalıdır. SSS incelemeleri; 1) 2 hafta içinde titre 4 katına çıkarsa, 2) İlk titre (>1/32) 12-24 ay içinde 4 kat aşağıya düşmez ise ve 3) Sifiliz semptom ve bulguları ortaya çıkarsa yapılmalıdır. SSS abnormalitesi olursa nörosifiliz tedavisi yapılmalıdır. Anormallik yok ise latent Sifiliz tekrar tedavisi uygulanır. Başlangıç nontreponemal titre düşük (<1/8) olduğu durumlarda, SSS analizleri negatif olmasına karşın serolojik titreler düşmeyebilir. Bu durumda, ek tedavi veya yeniden SSS analizi genellikle önerilmez. Serolojik ve klinik takip HIV enfeksiyonu yeniden değerlendirilecek hastalarda hastalarında önerilir.

**Cinsel Partnerlerin Yönetimi**

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerinin Yönetimi

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

Latent Sifilizde, Penisilin alternatifi ilaçların etkinlikleri tam belirgin değildir. Penisiline allerjisi olan gebe olmayan kadınlarda, primer ve sekonder Sifilizli hastalarda alternatif ilaçlar kullanılır (Bkz. Primer ve sekonder Sifiliz tedavisi). Kabul edilen tek alternatif tedavi doksisisiklin (100 mg oral günde 2 kez) veya tetrasiklin (500 mg oral günde 4 kez) olmak üzere 28 gün önerilir. HIV enfeksiyonu olan kişilerde bu ilaçların etkinliği çalışılmamıştır. Bu tedaviler yakın serolojik ve klinik takip yapılan kişilerde kullanılabilir. Biyolojik ve farmakolojik özellikleri ile seftriakson latent Sifilizde etkili olabilir. Optimal doz ve süre belirgin değildir. Tedavi kararları uzman ile konsülte edilip tartışılmalıdır. Penisilin allerjisi olan ve takip edilmeyen hastalarda desensitizasyon yapılmalı ve Benzatin Penisilin kullanılmalıdır. Penisilin allerjisi için deri testi, gereken testi yapmak için allergenlerin ve uzmanın olduğu bazı durumlarda yararlı olabilir (Bkz. Penisilin allerji öyküsü olan kişilerin yönetimi).

### Gebelik

Gebelikteki Penisilin allerjisi durumunda desensitizasyon yapılmalı ve Penisilin ile tedavi edilmelidir. Daha fazla bilgi için Penisilin allerji öyküsü ve gebelikte Sifilizi olan kişilerin yönetimine bakınız.

### HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu olan kişiler enfeksiyon yokmuş gibi tedavi edilmelidir. Daha fazla bilgi için latent Sifilizin tedavi ve yönetimine HIV enfekte kişilerde Sifiliz bölümüne bakınız.

## Tersiyer Sifiliz

Tersiyer Sifiliz, gom ve kardiyovasküler Sifiliz olarak bilinir. Tüm nörosifiliz formları için rehberler (Örneğin; erken ve geç nörosifiliz) bu rehberde başka bölümde tartışılmıştır (Bkz. Nörosifiliz). Penisilin allerjisi olmayan ve nörosifiliz bulguları olmayan kişiler aşağıdaki şema ile tedavi edilmelidir.

### Önerilen şema

Serebrospinal sıvı incelemesi normal tersiyer Sifiliz

Benzatin Penisilin G toplam 7.2 milyon ünite olacak şekilde 3 kez haftada 2.4 milyon ünite IM

## Diğer Durumlar

Tersiyer Sifiliz olan hastalar HIV açısından test edilmeli ve tedaviye başlamadan önce SSS analizi yapılmalıdır. SSS anormalliği olan kişiler nörosifiliz tedavi rejimi almalıdır. Bazı hekimler kardiyovasküler Sifilizi, nörosifiliz gibi tedavi ederler. Bu kişiler enfeksiyon hastalıkları uzmanları ile konsülte edilerek yönetilmelidir. Tersiyer sifilizli kişilerin tedavi ve takibi ile ilgili sınırlı bilgi vardır.

**Cinsel Partnerlerin Yönetimi**

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerin Yönetimi

**Özel Durumlar****Penisilin Allerjisi**

Hastalara bilinen Penisilin allerjisi olup olmadığı sorulmalıdır.

Penisilin allerjisi olan kişiler enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak tedavi edilmelidir.

**Gebelik**

Gebelikte ise hasta desensitize edilir ve Penisilin ile tedavi edilir. Daha fazla bilgi için Penisilin allerji öyküsü ve gebelikte Sifilizi olan kişilerin yönetimine bakınız.

**HIV**

HIV enfeksiyonu olan kişiler olmayan hastalar gibi tedavi edilirler. HIV enfekte tersiyer Sifilizli kişilerin yönetiminde daha fazla bilgi için HIV enfekte kişilerde Sifilize bakınız.

**Nörosifiliz****Tedavi**

MSS bulguları, klinik nörolojik bulguları olmasa bile Sifilizin herhangi bir döneminde de ortaya çıkabilir. SSS tutulumu Sifilizin herhangi bir döneminde olabilir ve SSS anormallikleri klinik nörolojik bulgular olmasa bile erken Sifilizde yaygındır. Tersiyer Sifiliz haricinde, klinik nörolojik bulguları olmayan herhangi bir dönemdeki Sifiliz için önerilen tedavilerdeki varyasyonlar hakkında yeterli kanıt yoktur. Nörolojik tutulum bulguları var ise (kognitif disfonksiyon, motor veya duysal kayıp, oftalmik şikayetler, iştme bozukluğu, kraniyal sinir paralizisi, menenjit, inme) SSS analizi yapılmalıdır.

Sifilitik nöroretinit ve optik nörit, nörosifilizle beraber olabilir. Klinik nörolojik bulgular olmasa bile oküler Sifiliz durumunda SSS analizi yapılmalıdır. SSS normal olsa bile, oküler Sifilizli hasta takip ve tedavisinde göz hastalıkları uzmanı ile beraber hareket edilmelidir. Oküler Sifiliz ve anormal SSS test sonuçları olduğunda SSS sıvı analizleri tedavi yanıtının kontrol etmekte kullanılır.

**Önerilen şema****Nörosifiliz ve Oküler Sifiliz**

4 saatte bir 3-4 milyon ünite IV veya sürekli infüzyon şeklinde verilen aköz kristalize Penisilin G, toplam 18-24 milyon ünite her gün, 10-14 gün

Tedaviye uyum sağlandı ise aşağıdaki alternatif rejim önerilir.

### Alternatif şema

Prokain Penisilin G 2.4 milyon ünite IM günde bir kez

+

Probenesid 500 mg oral günde 4 kez, her ikisi de 10-14 gün

Nörosifilizde önerilen tedavi süreleri, latent Sifilizden kısadır. Bu nedenle, karşılaştırılabilir toplam tedavi süresini sağlamak için bu nörosifiliz tedavi rejimi tamamlandıktan sonra Benzatin Penisilin 2.4 milyon ünite IM 3 haftaya kadar her hafta uygulanabilir. Bundan dolayı, Benzatin Penisilin, 3 hafta boyunca her hafta 2.4 milyon ünite IM uygulanır.

## Diğer Durumlar

Nörosifilizi olan kişilerde diğer durumların yönetimi için şunlar yapılmalıdır.

- Nörosifilizli tüm hastalar HIV testinden geçirilmelidir.
- Otojenik Sifilizde sistemik kortikosteroid tedaviye eklenmelidir.

## İzlem

Başlangıçta, SSS'de pleositozis varsa analizler hücre sayımı normale dönene dek her 6 ayda bir tekrar edilmelidir. Takipte SSS analizi SSS-VDRL ve SSS protein kontrolü tedaviden sonra yapılmalıdır. Bu iki parametre hücre sayısından daha yavaş düşer ve daha az önemlidir (424,425). Tedavi etkinliğini ölçmede diğer bir yol lökosit sayımıdır. Hücre sayısı 6 aydan sonra düşmez ise ya da serebro spinal mayi hücre sayısı veya protein 2 yılda normale dönmez ise tedavi tekrarlanır. İmmün yetmezlikli veya HIV pozitif hastalarda oldukça aktif antiretroviral tedavi uygulaması RPR (rapid plasma reagin) titrelerinde normalizasyonu ve buda SSS parametrelerinin normalizasyonunu sağlar (425).

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerin Yönetimi

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

Nörosifilizli hastalarda seftriakson günde 2 gram IM veya IV 10-14 gün önerilir (426,427). Seftriakson ve Penisilin arasında çapraz reaksiyon oluşabilir, fakat 3. kuşak sefalosporin ile Penisilinler arası çapraz reaksiyon göz ardı edilebilir (Bkz. Penisilin allerji öyküsü olan kişiler yönetimi) (428-431). Nörosifilizli hastada seftriakson güvenilirliği şüpheli ise mümkünse Penisilin allerji testi yapılmalı Penisilin desensitizasyonu uygulanmalıdır. Diğer tedavi protokolleri nörosifiliz için değerlendirilmemiştir.

## Gebelik

Gebelikte ise hasta desensitize edilir ve Penisilin ile tedavi edilir. Daha fazla bilgi için gebelikte Sifilize bakınız.

## HIV

HIV enfeksiyonu olan kişiler, olmayan kişiler gibi tedavi edilirler. Nörosifilizde daha fazla bilgi için HIV enfekte kişilerde Sifilize bakınız.

### HIV ile Enfekte Hastalar

#### Tanısal Yaklaşımlar

Tanımda kullanılan testler HIV enfeksiyonu olmayan hastalar gibidir. Nadiren HIV enfekte kişilerde alışılmadık serolojik yanıtlar görülebilir. Bunlar serolojik testlerin beklenenden daha yüksek olması (yüksek serofast) veya dalgalanması, yanlış negatif serolojik testler, ya da seroaktivitenin gecikmesidir (432).

Klinik bulguların Sifiliz desteklediği ancak serolojik testlerin nonreaktif olduğu durumlarda alternatif testler (biyopsi, karanlık saha mikroskopisi, PCR analizi) tanı için yararlı olabilir. HIV'lı kişilerde nörolojik belirti ve semptomları varsa ayırıcı tanıda akla nörosifiliz gelmelidir.

#### Tedavi

Erken dönem Sifilizi olan hastalarda nörolojik komplikasyon riski artmıştır (433) ve önerilen tedavi rejimlerinde serolojik tedavi yetersizliği yüksek oranda görülür. Önceden tanımlanmayan bu risk düşük orandadır. HIV enfeksiyonu olan nörosifilizli kişilerde, HIV olmayan kişilere göre tedavilerin nörosifilizi önlemede etkili olduğuna dair 1 yılı aşan çalışmalarda karşılaştırmalı bir bilgi yoktur (406). Tedaviden sonraki dikkatli takip esastır. Antiretroviral tedaviler Sifiliz tedavisi sonuçlarını olumlu etkilemektedir (425,434,435).

### HIV Enfekte Kişilerde Primer ve Sekonder Sifiliz Tedavisi

#### Önerilen şema

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite IM tek doz

Eldeki bilgiler, ek doz Benzatin Penisilin G, amoksisilin ve diğer antibiyotiklerin primer ve sekonder Sifilizde etkinliği arttırma sonucunu değiştirmediğini göstermektedir (406,407).

#### Diğer Durumlar

HIV enfeksiyonu olan hastaların çoğu primer ve sekonder Sifiliz için önerilen tedavilere iyi yanıt verirler. SSS anormallikleri (mononükleer pleositozis ve yükselmiş protein düzeyleri) hasta Sifilizli olmasa bile HIV pozitif hastalarda sıktır. Nörolojik semptomları olmayan primer ve sekonder Sifilizli hastalarda SSS laboratuvar anormalliklerinin klinik ve prognostik önemi bilinmemektedir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki HIV pozitif ve Sifiliz olan hastalarda SSS anormallikleri CD4 sayısı <350 hücre/mL ve/veya RPR titresi  $\geq 1/32$ 'dir (404,436,437), bununla beraber nörolojik belirti ve bulguların olmadığı hastalarda SSS analizleri klinik sonuçlardaki



gelişmeleri göstermez. HIV enfeksiyonu ve Sifilizi olan hastalar çok dikkatli şekilde muayene edilmelidir (425,434,435).

## İzlem

HIV enfeksiyonu ile primer ve sekonder Sifilizi olan hastalar tedavi yetersizliğini değerlendirmek için klinik ve serolojik olarak 3, 6, 9, 12 ve 24. aylarda tekrar değerlendirilmelidir. Hastalık belirti ve semptomlarının devam veya tekrar etmesi veya 2 haftadan daha uzun süren titrelerde 4 kat veya daha fazla artış olması gibi tedavi yetersizliği durumlarında hastalar HIV negatif hasta gibi (SSS analizi ve SSS bulgularına göre yeniden tedavi) düşünülmelidir. Buna ek olarak, nontreponemal testler de 12-24 ay içinde 4 kat düşme olmayanlarda SSS analizi ve yeniden tedavi göz önüne alınmalıdır. SSS analizi normale, Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite olacak şekilde, her hafta, IM, 3 hafta yapılmalıdır. Serolojik testler, negatif SSS analizlerine karşın düşmeyebilir ve tekrar bir tedavi gerektirir (410). Bu durumlarda ek tedavi gerekliliği ya da SSS analiz tekrar gerekliliği net değildir. Serolojik ve klinik takip önerilir.

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partner Yönetimi

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

HIV pozitif primer/sekonder Sifiliz bulguları olan kişide Penisilin allerjisi varsa Penisilin allerjisi olan HIV negatif kişiler gibi değerlendirilmelidir. Penisiline alternatif ilaçlarla ilgili yeteri kadar araştırma yoktur. HIV pozitif primer/sekonder Sifilizli hastalarda azitromisin önerilmez. Alternatif tedaviler ancak yakın serolojik ve klinik takip olduğunda yapılmalıdır.

## HIV Enfekte Kişilerde Latent Sifiliz Tedavisi

### Erken latent Sifilizde önerilen şema

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite IM tek doz

### Geç latent Sifilizde önerilen şema

Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite IM haftalık dozlarda 3 hafta

## Diğer Durumlar

HIV enfeksiyonu olan Sifilizli hastalar dikkatli nörolojik muayeneden geçirilmelidir. Nörolojik bulguları olanlarla SSS analizi önerilir. Nörolojik bulgular yok ise SSS analizi klinik sonuçları değerlendirmede gerekli değildir.

## İzlem

Hastalar klinik ve serolojik olarak 6, 12, 18 ve 24. aylarda değerlendirilmelidir. Eğer takip sırasında herhangi bir zamanda klinik bulgular gelişir veya 2 haftadan fazla sürede 4 kat artmış nontreponemal test sonuçları bulunursa SSS analizi yapılır ve tedavi ona göre belirlenir. Eğer 24 ay sonrasında nontreponemal titreler 4 kat düşmemiş ise SSS analizleri yapılabilir başlangıç titresi  $<1/8'$ den aşağı düşmese bile tedavi buna göre planlanır.

Tekrar tedaviden sonra bile serolojik testlerde düşme olmayabilir. Bu durumda tekrar SSS analizi veya ek tedavi gereksinimi belli değildir. Serolojik ve klinik izlem önerilir.

### Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerin Yönetimi

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

Penisilin allerjisi olan HIV pozitif kişilerde yeterli çalışma yoktur ve bu tedaviler klinik ve serolojik takiple değerlendirilmelidir. Penisilin allerjisi bulunan hastalar tedavi ve takipte uyumlu olsalar bile bu durum onlarda Penisilin desensitizasyon yapılmasını ve Penisilin tedavisi uygulanmasını etkilemez.

### Nörosifilizi Olan HIV'lı Hastalar

HIV enfeksiyonu olan Sifilizli kişiler dikkatli bir nörolojik muayeneden geçirilmelidir. Nörosifilizi olan HIV'lı kişiler HIV negatif nörosifilizi kişiler gibi tedavi edilmelidir.

## İzlem

Bu hastalarda takip HIV negatif hastalardaki gibidir. HIV enfeksiyonu olan kişilerde SSS parametreleri özellikle ileri immünsüprese olan kişilerde daha yavaş olduğuna dair sınırlı bilgiler vardır (424,434).

### Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerin Yönetimi

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

Penisilin allerjisi olan nörosifilizli HIV pozitif hastalar, HIV negatif Penisiline allerjisi olan nörosifilizli hastalar gibi değerlendirilir. Ufak birkaç gözlemsel çalışmada bu durumda seftriakson 1-2 gram/gün IV olmak üzere 10-14 gün önerilmektedir (438-440). Penisilin-seftriakson arasında çapraz duyarlılık vardır. Üçüncü kuşak sefalosporinle olan çapraz reaksiyon ise ihmal edilebilir (428-431). Seftriaksonun HIV enfekte ve nörosifilizli bir hastada güvenilir bir ilaç olduğunu Penisilin allerji deri testi ile anlaşılır. Penisilin allerjisi varsa Penisilin desensitizasyonu yapılmalıdır.

## Gebelikte Sifiliz

Tüm kadınlar gebeliğin ilk döneminde Sifiliz için serolojik testten geçirilmelidir (106). Birçok merkezde bu zorunlu olup ilk prenatal muayenede yapılır (441). Gebelik tanısı konulduğunda RPR test ile tarama ve RPR test reaktif ise tedavi yapılmalıdır (442). Antepartum dönemde nontreponemal testler tipik olarak kullanılırsa da treponemal testler bazı durumlarda önerilir. Reaktif treponemal tarama testi olan gebelere titreri ile tedavi yanıtını değerlendirmek için kantitatif nontreponemal testler uygulanır. Sifiliz prevalansının yüksek olduğu, kadınların yüksek riskte olduğu toplumlarda serolojik testler son trimesterde ilki 28-32 hafta arası ve diğeri doğumda olmak üzere 2 kez uygulanmalıdır. Yirminci haftadan sonra ölü doğum yapan gebelerde mutlaka Sifiliz testleri uygulanmalıdır.

Gebelik sırasında maternal serolojik durumu dökümante edilmeyen anne ve bebekler ve doğumda yüksek riskli olduğu doğumda dökümante edilen gebeler hastaneden ayrılmamalıdır. Yapılan serolojik testlerle klinik tanısı konulan hastalara dönemine göre Penisilin verilmelidir. Penisilin allerjisi olan hastalarda diğeri antibiyotikler kontrendike olduğu için allerji için desensitizasyon yapılmalı ve tedavi yine Penisilin grubu ilaçlarla yapılmalıdır.

## Tanısal Yaklaşımlar

Seropozitif gebe kadınlar, tıbbi kayıtlarda açıkça yeterli tedavi öyküsü ya da serolojik antikor titreri Sifiliz dönemine göre uygun düşüşler gözlenmediği sürece enfekte kabul edilmelidir.

Genel olarak, antepartum fetal enfeksiyon veya doğumda konjenital Sifiliz riski, gebelikteki Sifiliz riski ile ilişkilidir ki bu da en sık 1. ve 2. trimesterde olur. Kantitatif maternal nontreponemal titreri özellikle  $>1/8$  ise bu erken Sifiliz ve bakteriyemi işareti olabilir. Bununla beraber, düşük titreri ve geç latent Sifilizli gebelerde fetal enfeksiyon riski hala belirgindir. Daha önce tedavi edilen stabil, serofast antikorları düşük gebelerde ek tedavi gerekmez. Ancak, yükselen ve sabit kalan yüksek antikor titreri reeneksiyon veya yetersiz tedaviyi gösterir ki bu durumda tedavi yapılmalıdır.

Treponemal testler (Örneğin; EIA veya CIA) antepartum taramada kullanılır ve pozitif bulunursa kantitatif treponemal testler (RPR veya VDRL) yapılmalıdır. Nontreponemal testler negatif ise sonuçlar tutarsız kabul edilmeli ve ikinci treponemal testler mümkünse aynı numuneden yapılmalıdır. İkinci treponemal test pozitif ise, güncel ve geçmiş Sifiliz enfeksiyonu doğrulanmış olur. Yeterli Sifiliz tedavisi alan hastalarda herhangi bir risk yoktur ve yeni tedavi gerekmez. Tedavi alma öyküsü olmayan hastada hastalık evresi belirlenmeli ve uygun Penisilin tedavisi yapılmalıdır. Sifiliz tedavi alma öyküsü olmayan düşük riskli kadınlarda, ikinci treponemal test negatif ise, pozitif olan EIA/CIA yanlı pozitif test sonucu olarak kabul edilmelidir (400). Sifiliz için düşük riskte olan kadınlarda, primer Sifilizin belirti ve semptomları yoksa partnerinde klinik veya serolojik olarak Sifiliz kanıtı yoksa takip uygun olacaktır. Serolojik testleri 4 hafta içinde tekrar ederek EIA/

CIA testinin pozitif veya RPR/VDRL ya da TPPA pozitif kalmasını beklemek gerekir. RPR/VDRL veya TP-PA negatif kalırsa, ek tedaviye gerek yoktur. Takip yapılamayacaksa, tedavi öyküsü olmayan kadınlarda hastalığın evresine göre tedavi uygulanır.

## Tedavi

Penisilin G, tek etkin antimikrobiyal olarak bilinir ve maternal transmisyonu ve fetal enfeksiyonu tedavide kullanılır (443). Önerilen optimal Penisilin tedavisi için kanıt yeterli değildir (444).

### Önerilen şema

Gebeler buldukları döneme uygun şekilde Penisilin şeması ile tedavi edilmelidirler.

## Diğer Durumlar

- Ek tedavilerin gebelerde faydalı olduğuna dair bulgular vardır. Primer, sekonder veya erken latent Sifilizi olan kadınlara, ikinci doz Benzatin Penisilin 2.4 milyon ünite IM olarak ilk dozdan bir hafta sonra verilebilir (445-447).
- Sifilize gebeliğin 2. döneminde tanı konulmuş ise konjenital Sifiliz için sonografik fetal değerlendirme yapılmalıdır. Fetal veya plasental Sifilizin sonografik bulguları (Örneğin; hepatomegali, asit, hidrops, fetal anemi veya plasental kalınlık) fetal tedavi yetersizliği için çok büyük risktir (448). Bu bulguları olan hastalar obstetrik uzmanı ile görüşmelidir. Bu durumlarda kullanılacak özgün tedavi rejimleri yoktur.
- Gebeliğin 2. trimesterinde tedavi edilen gebelerde, eğer tedavi Jarisch-Herxheimer reaksiyonuna neden olursa erken doğum ve/veya fetal distres görülebilir (449). Bu hastalarda, ateş, kasılma veya fetal hareketlerde azalma görülürse kadın-doğum uzmanına konsülte edilmelidir. Ölü doğum nadir bir komplikasyondur ancak bu durum tedaviyi etkilememelidir. Kortikosteroidlerin gebelikte tedavi ile ilgili komplikasyonları azalttığına dair bilgi yoktur.
- Geç latent Sifilizli hastalarda doz atlanması kabul edilemez (423). Gebe kadınlarda doz atlanması tedavi tam olarak baştan yapılmalıdır.
- Sifiliz tanısı alan tüm kadınlar HIV açısından tetkik edilmelidir.

## İzlem

Koordineli prenatal takip ve tedavi esastır. Serolojik testler, 28-32 haftalar arası ve doğumda tekrarlanmalıdır. Sifiliz prevalansı yüksek olan veya reenfeksiyon riski olan kadınlarda serolojik testler ayda bir kez tekrarlanmalıdır. Hekim, hastanın klinik ve antikor yanıtının hastalığın evresi ile uyumlu olduğundan emin olmalıdır, bununla beraber birçok kadın tedaviye alınan serolojik yanıt tam olarak değerlendirildikten sonra doğum yapacaktır. Tedaviden sonraki 30 gün içinde doğum olduysa, doğumda enfeksiyonun klinik bulguları var ise, maternal antikor titreleri, tedavi öncesi titrelerden 4 kat fazla ise yetersiz maternal tedavi söz konusudur.

## **Cinsel Partnerlerin Yönetimi**

Bkz. Sifiliz, Cinsel Partnerlerin Yönetimi

## **Özel Durumlar**

### **Penisilin Allerjisi**

Gebelikte Sifiliz tedavisinde, Penisilin alternatiflerinin etkisi kanıtlanmamıştır. Allerjisi olan hastalar desensitize edilmeli ve Penisilin ile tedavi edilmelidir. Deri testleri ve oral yükseltilen Penisilin dozları akut allerjik reaksiyonu için risk altındaki kadınların ayırımında kullanılır (Bkz. Penisilin allerji öyküsü olan kişilerin yönetimi).

Tetrasiklin ve doksisisiklin 2. ve 3. trimesterde kontrendikedir (317). Eritromisin ve azitromisin ise maternal enfeksiyonu veya enfekte fetüsü tedavi konusunda belirsiz olduğu için kullanılmamalıdır (444). Seftriaksona maternal enfeksiyonu veya konjenital Sifilizin tedavisinde kullanıldığına dair yeterli bilgi yoktur.

### **HIV Enfeksiyonu**

Konjenital enfeksiyondaki plasental inflamasyon HIV'in plasental geçiş riskini artırır. HIV enfeksiyonu olan her kadın Sifiliz açısından değerlendirilmeli ve dönemine uygun tedaviler almalıdır. Alternatif tedavi yöntemleri hakkında yeterli bilgi yoktur (Bkz. HIV enfekte Sifilizli hastalar).

### **Konjenital Sifiliz**

Konjenital Sifilizin etkin önlenmesi ve saptanması, Sifilizin gebe kadında saptanmasına bağlıdır. Bu nedenle, rutin serolojik taramalar ilk gebelik muayenesinde yapılmalıdır. Sifiliz için risk altında bulunan bölgelerdeki gebelerde ise gebeliğin 28. haftasında ve doğumda ek testler yapılabilir (442,450). Ek olarak, Sifilizli gebe kadınlar değerlendirilerek cinsel partnerlerinin tedavisi ve devam eden riskli davranışları konusunda, reenfeksiyonlarla karşılaşmama açısından bilgilendirilir. Yenidoğanın rutin tetkiki veya umbilikal kordon kanı taraması bu zamanda tanı kansa bile bazı yenidoğanlarda semptomatik konjenital Sifilizi önlemediğinden önerilmez. Gebelik sürecinde ya da risk varsa doğum sırasında maternal serolojik testi yapıp kayıt altına alınmayan anne ve bebeğin hastaneden ayrılmasına izin verilemez.

### **Neonatal Değerlendirme ve Tedavisi (30 Günden Küçük İnfantlar)**

Maternal nontreponemal ve treponemal IgG antikorları plasentadan fetüse geçebileceğinden ve reaktif serolojik testlerin yorumlanmasını zorlaştıracağından konjenital Sifiliz tanısı koymak zor olabilir. Tedavi kararı şu maddelere göre verilmelidir: 1) Annede Sifilizin saptanması, 2) Yeterli maternal tedavi, 3) Yenidoğanda klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak Sifiliz bulgularının olması ve 4) Maternal (doğum sırasında) veya neonatal nontreponemal testler aynı örnekten mümkünse aynı laboratuvarında çalışılarak.

Konjenital Sifiliz açısından risk altında bulunan yenidoğan bebekler HIV enfeksiyonu açısından tam bir değerlendirme ve testlerden geçirilmelidir.

Reaktif nontreponemal ve treponemal test sonuçları olan annelerden doğan yenidoğanlar, umbilikal kordon kanı maternal kanla kontamine olup yalancı pozitiflik göstereceğinden ve umbilikal kordondaki Wharton jeli yalancı negatiflik verebileceğinden hasta serumunda kantitatif nontreponemal serolojik testler (RPR veya VDRL) yapılmalıdır. Yenidoğan serumunda treponemal testlerin (TP-PA, FTA-ABS, EIA veya CIA) yapılması yorum zorluğu nedeniyle önerilmez. Ticari olarak satılmayan IgM testi önerilir.

Reaktif serolojik testi olan annelerden olan yenidoğanlar konjenital Sifiliz belirtileri (nonimmün hidrops, sarılık, hepatosplenomegali, rinit, deri döküntüsü, ekstremitelerde psödoparalizi) açısından muayene edilmelidir. Plasenta ve umbilikal kordon özel boyalarla (gümüş boyası) veya Klinik Laboratuvar Geliştirme Düzeltme (CLIA) geçerli test olan *T. pallidum* PCR testi önerilir: DFA-TP reaktifler kullanılamaz. Karanlık saha mikroskopisi veya PCR testi, şüpheli lezyonlardan ve vücut sıvılarından (büllöz döküntü ve nazal akıntı) yapılabilir. Bu testlere ek olarak ölü doğan bebeklerde, kemik grafileri tipik osseöz lezyonları ile konjenital Sifiliz tanısının konmasına yardımcı eder.

Aşağıdaki senaryolar reaktif serolojik testleri olan anneden doğan yenidoğandaki konjenital Sifiliz değerlendirmesini ve tedavisini anlatmaktadır. Konjenital Sifilizin kanıtlanmış olduğu ya da yüksek olasılıkla varolması dışında birçok senaryoda konjenital Sifilizli yenidoğanların *T. pallidum* ile maternal enfeksiyon öyküsü ve Sifiliz tedavisi göz önüne alınmalıdır (Senaryo 1'e bakınız).

Konjenital Sifiliz için 4 olası klinik tablo vardır.

#### **Senaryo 1: Kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı konjenital Sifiliz**

Burada 1. Neonatal bebekte anormal fizik muayene bulguları veya

2. Kantitatif nontreponemal serolojik titreler annenkilerden 4 kat fazla ise\* veya

3. Karanlık sahada etken görülürse

#### **Önerilen Değerlendirme**

- Serebrospinal mayide VDRL, hücre sayımı ve protein görülürse\*\*
- Tam kan ve platelet sayımı
- Diğer muayenelerde (kemik grafileri, karaciğer fonksiyon testleri, göz muayenesi vb.) anormallik varsa

\*Dört kat ya da daha fazla titre olmaması konjenital Sifiliz olmadığını dışlatmaz.

\*\*Neonatal dönemde SSS test sonuçlarını yorumlamak zor olabilir; normal değerler gestasyonel yaştan farklı ve preterm infanttan yüksek olabilir. Değerler mm de 25 beyaz küre hücresi veya protein 150 mg/dL kadar yüksek olabilir, en alt değerler (Örneğin; 5 beyaz küre hücresi/mL ve 40 mg/dL protein) normalin üst sınırı olarak değerlendirilmelidir. İnfant konjenital Sifiliz olarak değerlendirildiğinde yükselmiş değerlerin diğer nedenleri de değerlendirilmelidir.

### Önerilen şemalar

Aköz kristalize Penisilin G, hayatın ilk 7 gününde 12 saatte bir ve sonrasında 8 saatte bir 50.000 ünite/kg dozunda verilen IV 100.000-150.000 ünite/kg/gün, 10 gün veya

Prokain Penisilin G 50.000 ünite/kg günde tek doz IM 10 gün

Tedavi 1 gün atlanırsa, tüm tedavi tekrar edilmelidir. Diğer antimikrobiyal ajanların (Örneğin; ampisilin) kullanımı hakkında yeterli bilgi yoktur. Mümkün olursa 10 günlük Penisilin tedavisi tercih edilmelidir. Penisilin dışındaki ajanların kullanılması ile yeterli bir tedavi için yakın serolojik takip gereklidir.

### Senaryo 2: Olası Konjenital Sifiliz

Bebek normal fizik muayene bulgularına sahip ve serum kantitatif nontreponemal serolojik testler normal veya 4 kat yükseklikten daha az ise ve buna ek olarak

1. Anne tedavi edilmemiş, yetersiz tedavi edilmiş veya bununla ilgili doküman yok ise veya
2. Anne eritromisin ile veya bu rehberde yer almayan başka bir ilaçla tedavi edilmiş ise\* veya
3. Anne doğumdan önce 4 haftadan kısa süre tedavi almışsa

\*Burada önerilen rejimler dışında tedavi edilen kadın tedavisiz kabul edilir.

### Önerilen Değerlendirme

- SSS analizi: VDRL, hücre sayımı ve protein\*\*
- Tam kan sayımı, platelet sayımı
- Uzun kemik grafileri

Tam değerlendirme 10 günlük parenteral tedavi verildi ise gerekli değildir. Bu nedenle lomber ponksiyon SSS anormalliklerini dökümanate edip çabuk yakın takip sağlayabilir. Diğer testler (tam kan sayımı, platelet sayımı ve kemik grafileri) konjenital Sifiliz tanısını doğrulamak için konulabilir.

### Önerilen şemalar

Aköz kristalize Penisilin G, hayatın ilk 7 gününde 12 saatte bir ve sonrasında 8 saatte bir 50.000 ünite/kg dozunda verilen IV 100.000-150.000 ünite/kg/gün, 10 gün veya

Prokain Penisilin G 50.000 ünite/kg günde tek doz IM 10 gün veya

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg IM tek doz

Tek doz Benzatin Penisilin-G tedavisi verilmeden önce tam değerlendirme SSS, uzun kemik grafileri, platelet ile beraber tam kan sayımı normal olmalı, takip yapılmalıdır. İnfantın değerlendirmesi anormal ise ya da yapılmamışsa, SSS analizi kan kontaminasyonu nedeniyle açık değilse, takip net değilse: 10 gün Penisilin G önerilir. Eğer neonatal bebeğin nontreponemal testi nonreaktif ise ve annenin tedavi edilmemiş Sifilizi olma riski düşük ise bebek tek doz IM, Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg olası Sifiliz inkübasyonu için değerlendirme yapılmadan uygulanır.

Doğumda tedavi edilmemiş erken Sifilizli annenin yenidoğanında konjenital Sifiliz için artmış risk vardır ve tam değerlendirme yapılmış ve takip belirgin olsa bile 10 gün boyunca Penisilin G tedavisi verilir.

### Senaryo 3: Konjenital Sifiliz Olma Olasılığı Az Olgu

Bebek normal fizik muayene bulgularına sahip ve serum kantitatif nontreponemal serolojik testler normal veya 4 kat yükseklikten daha az ise aşağıdaki şartlar var ise,

Yenidoğan normal fizik muayene ve serum kantitatif serolojik titrelere normal ise;

1. Anne gebelikte tedavi edilmiştir tedavi hastalık evresine göre doğumdan 4 hafta evvel yapılmıştır,
2. Annede reenfeksiyon veya relaps kanıtı yoktur.

### Önerilen Değerlendirme

Bir değerlendirme yoktur.

#### Önerilen şemalar

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg tek doz IM\*

\*Diğer yaklaşım, annelerinin nontreponemal titrelere erken Sifiliz için uygun tedaviden sonra 4 kat azalan veya düşük titrede stabil kalan (Örneğin; VDRL<1/2; RPR<1/4) infantın tedavisiz bırakılması ve 6 ay süreyle 2-3 ay aralıklarla yakın serolojik takip sağlanmasıdır.

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory, RPR: Rapid plasma reagin

### Senaryo 4: Konjenital Sifiliz Olmayan Bebek

Bebek normal fizik muayene bulgularına sahip ve serum kantitatif nontreponemal serolojik testler normal veya 4 kat yükseklikten daha az ise aşağıdaki şartlar var ise,

Bunlara ek olarak;

1. Annenin tedavisi gebelik öncesi yapılmışsa,
2. Annenin nontreponemal serolojik titrelere gebelikten önce ve gebelik sırasında ve doğumda (VDRL <1/2, RPR <1/4) düşük ve stabil (Örneğin; serofast) kalıyorsa bu tablo vardır.

### Önerilen Değerlendirme

Bir değerlendirme yoktur.

#### Önerilen şema

Tedavi gerekmez fakat reaktif nontreponemal testi olan infantlar serolojik olarak nontreponemal testler normale dönen kadar serolojik olarak takip edilmelidir (Bkz. Takip).

Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg tek doz IM özellikle takibin belirsiz olduğu ve reaktif nontreponemal testi olan infantlara verilmelidir.



## **İzlem**

Reaktif nontreponemal testi olan tüm yenidoğanlar, dikkatli takip muayeneleri ve serolojik testleri (Örneğin; nontreponemal test) her 2-3 aylık periyodlarla testler non-reaktif olana dek yapılmalıdır. Konjenital Sifiliz olasılığı az olduğu ya da olmadığı için tedavi edilmeyen yenidoğanlarda nontreponemal antikor titresi 3 aylık iken, nonreaktif olanlar ise 6 aylık iken azalmalıdır. Reaktif test sonuçları, maternal IgG antikorlarının pasif transferi ile olur. Altıncı ayda, nontreponemal testler non reaktif ise, ileri değerlendirme ve tedavi gerekmemektedir. Nontreponemal testler hala reaktif ise yenidoğan olası enfektidir ve tedavi edilmelidir. Tedavi edilen yenidoğan 6-12. aylarda sabit nontreponemal titre gösterirse uzman muayenesi ve SSS analizi ile tekrar değerlendirilmelidir. Yeniden tedavide 10 günlük Penisilin G verilmesidir. Doğumda negatif nontreponemal testi olan ve annesi doğumda seroreaktif olan bebeğe 3. ayda doğumda serolojik negatif inkübe konjenital Sifilizi elimine etmek için yeniden test yapılmalıdır. Treponemal testler, kalitatif oldukları ve pasif transfer olan maternal IgG treponemal antikorları en az 15 ay pozitif kaldıkları için tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmazlar.

Başlangıç SSS değerlendirmeleri anormal olan yenidoğanlar tekrar lomber fonksiyonu her 6 ayda bir sonuçlar normal olana dek yaptırmalıdır. Reaktif SSS VDRL veya anormal SSS sonuçları, herhangi bir eşlik eden hastalık yok ise olası nörosifiliz için tekrar tedavi gerektirir ve konsültasyon için uzmana danışılmalıdır.

## **Özel Durumlar**

### **Penisilin Allerjisi**

Konjenital Sifiliz için tedavi gereksinimi olan ve Penisilin allerjisi öyküsü olan veya allerjik reaksiyonu gelişen hastalar desensitize edilmeli ve Penisilin ile tedavi edilmelidir (Bkz. Penisilin allerji öyküsü olan kişilerin yönetimine). İnfant ve çocuklar için deri testleri, bu yaş grubuna özgü standardize edilmediği için uygun değildir. İnfant ve çocuklarda diğer antimikrobiyal ajanların (Örneğin; Seftriakson) kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. NonPenisilin G ajanlar kullanılırsa, yakın klinik, serolojik ve SSS ve uzman konsültasyonu önerilir.

### **Penisiline Erişim Sıkıntısı**

Bu dönemlerde aköz kristalize Penisilin G'ye ulaşmada sıkıntı varsa aşağıdaki yollar izlenmelidir (Bkz. <http://www.cdc.gov/std/treatment/drugnotices/penicilling.htm>);

1. Klinik bulguları konjenital Sifiliz (Senaryo 1) olan yenidoğanlarda, aköz kristalize Penisilin (Sodyum veya Potasyum) lokal kaynaklarını kontrol edin. Eğer IV Penisilin G sınırlı ise günlük dozda Prokain Penisilin G (50.000 U/kg/doz) IM hergün olmak üzere 10 gün). Eğer aköz veya prokain Penisilin yok ise seftriakson (doz doğum ağırlığına uygun ise) konjenital Sifiliz tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli kanıt olmadığından dikkatli klinik ve serolojik takip ve uzman ile konsültasyonu yapılmalıdır. Başlangıçtaki SSS incelemesi anormal ise bu tetkik 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Seftriakson sarılığı olan yenidoğanda dikkatli kullanılmalıdır.

2. Konjenital Sifilizin klinik bulguları olmayan yenidoğanlar (Senaryo 2 ve Senaryo 3) Prokain Penisilin G, 50.000 U/kg/doz IM her gün olmak üzere 10 gün veya Benzatin Penisilin G, 50.000 U/kg IM tek doz önerilir. Konjenital Sifiliz değerlendirmesi yetersiz veya yapılmamışsa, serebro spinal sıvı incelemesi yorumlanamaz ise, takip yapılamıyorsa Prokain Penisilin G önerilir. Tek doz seftriakson yetersiz tedavidir.

3. Prematür infantta klinik konjenital Sifiliz bulguları taşıyorsa (Senaryo 2, Senaryo 3) ve düşük kas kitlesi nedeniyle IM enjeksiyon yapılamayacaksa IV Seftriakson dikkatli klinik ve serolojik takip ve uzman konsültasyonu ile yapılır. Doz doğum ağırlığına göre düzenlenir.

## HIV Enfeksiyonu

Annesi HIV enfeksiyonu olan, konjenital Sifiliz ve HIV enfeksiyonu konusunda yetersiz kanıtı olan yenidoğanlar farklı bir tedavi veya diğer yenidoğanlardan farklı bir klinik değerlendirme gerektirirler. Konjenital Sifiliz ve HIV'ı olan tüm yenidoğanlar, HIV'ı olmayan konjenital Sifilizli olgular gibi değerlendirilirler.

## Konjenital Sifilizli İnfant ve Çocukların Değerlendirilmesi ve Tedavisi

≥1 ay büyük infant ve çocuklar Sifiliz için reaktif serolojik testlere sahipse tam muayeneden geçirilmeli ve maternal seroloji ve kayıtlar gözden geçirilerek konjenital veya edinsel Sifiliz olup olmadığı anlaşılmalıdır (Bkz. Primer ve Sekonder Sifiliz ve Latent Sifiliz, Çocuklarda Cinsel Taciz). Konjenital Sifiliz için risk altında olan yenidoğan ve çocuklar tam bir değerlendirme ve HIV testinden geçmelidirler.

### Önerilen Değerlendirme

- SSS'de VDRL, hücre sayımı ve protein,
- Tam kan, platelet sayımı,
- Klinik olarak endikasyon var ise (uzun kemik grafileri, akciğer grafisi, karaciğer fonksiyon testleri, abdominal ultrason, göz muayenesi, nörolojik görüntüleme, odituar beyin sapı yanıtı).

### Önerilen şemalar

Aköz Kristalize Penisilin G 50.000 ünite/kg her 4-6 saate bir olarak 200.000-300.000 ünite/kg/gün IV 10 gün

Yenidoğan ve çocukta klinik bulgular yok ise ve değerlendirmeler (SSS incelemesi) normal ise tedavi 3 haftaya kadar Benzatin Penisilin G 50.000 U/kg IM olarak verilebilir. Klinik bulgusu olmayan normal SSS'li hastalarda tek doz Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg IM yetişkin dozu olan tek doz 2.4 milyon ünite dek çıkılarak, 10 günlük IV aköz Penisilin takiben verildiğinde tedavide karşılaştırılmalı bir süre sağlar. Yukarıdaki tüm tedaviler diğer treponemal enfeksiyonları olan çocuklar içinde geçerlidir.

## İzlem

Konjenital Sifiliz tedavisi alan yenidoğan ve çocuklar, neonatal periyoddan sonra (30 günden sonra) her 3 ayda bir, testler nonreaktif olana veya 4 kat yükseklikten az titre olana dek dikkatli yakın takip ve serolojik testlerden (Örneğin; nontreponemal testler) geçirilmelidir. Tedaviden sonraki serolojik yanıtlar, infant ve çocukluk döneminde neonatal bebeklere göre daha yavaştır. Bu titreler 2 haftadan uzun süre yüksek kalırsa ya da 12-18 ay içinde 4 kattan az düşmez ise infant veya çocuklar değerlendirilmeli (SSS analizi), 10 gün parenteral Penisilin G ile tedavi edilmeli ve uzman ile konsülte edilmelidir. Treponemal testler, kalitatif oldukları ve uzun süre sebat ettikleri için tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaz. Pasif maternal IgG treponemal antikor geçişi en az 15 ay kadar sürebilir.

Başlangıçta SSS incelemesi anormal olan infant veya çocuklar tekrar lomber incelemeyi her 6 ayda bir sonuçlar normale dönene dek sürdürmelidirler. İki yıllık takipten sonra, reaktif SSS VDRL testi veya anormal SSS sürüyorsa, eşlik eden başka bir hastalık yok ise olası nörosifiliz olarak değerlendirilmeli ve uzmana konsülte edilmelidir.

## Özel Durumlar

### Penisilin Allerjisi

Konjenital Sifiliz için tedavi gereksinimi olan ve Penisilin allerjisi öyküsü olan veya allerjik reaksiyonu gelişen hastalar desensitize edilmeli ve Penisilin ile tedavi edilmelidir. (Bkz. Penisilin allerji öyküsü olan kişilerin yönetimi). İnfant ve çocuklar için deri testleri, bu yaş grubuna özgü standardize edilmediği için uygun değildir. İnfant ve çocuklarda diğer antimikrobiyal ajanların (Örneğin; Seftriakson) kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. NonPenisilin G ajanlar kullanılırsa, yakın klinik, serolojik ve SSS ve uzman konsültasyonu önerilir.

### Penisiline Erişim Sıkıntısı

Periyodlar sırasında Penisiline erişim sıkıntısı varsa, yönetim seçenekleri neonatal seçeneklerle benzerdir (Bkz. Yaşamın ilk ayında infantların değerlendirilmesi ve tedavisi).

1. Konjenital Sifiliz klinik kanıtları olan infant ve çocuklar için, Prokain Penisilin G (50.000 U/kg IM olarak yetişkin doz olan 2.4 milyon üniteye kadar günde tek doz 10 gün) önerilir. Prokain Penisilin'in 10 günlük tedavisinden sonra tek doz Benzatin Penisilin G 50.000 ünite/kg IM toplamda 2.4 milyon ünite olana dek önerilir. Prokain veya Benzatin Penisilin yok ise seftriakson (yaş ve kiloya uygun olarak) dikkatli klinik ve serolojik takiple verilir. Seftriakson alan infantlar ve çocuklar eğer seftriakson kullanımı konusunda destek yetersiz ise uzmanla konsülte edilerek yönetilmelidir. Otuz günden büyük infantlarda, 75 mg/kg IV/IM seftriakson günde tek doz olarak 10-14 gün (güncel ağırlığına göre doz ayarlanması gereklidir). Çocuklarda doz 100 mg/kg tek doz seftriakson olarak verilmelidir.

2. Enfeksiyonun klinik bulguları olmayan infant ve çocuklar için (Bkz. Senaryo 2 ve Senaryo 3)

- a. Prokain Penisilin G 50.000 U/kg IM günde tek doz 10 gün veya,
- b. Benzatin Penisilin G 50.000 U/kg tek doz verilir.

Eğer konjenital Sifiliz için değerlendirme anormal veya yapılmamış ise SSS sonuçları yorumlanamaz ise veya takip belirsiz ise Prokain Penisilin G önerilir.

### **HIV Enfeksiyonu**

Annesi HIV enfeksiyonu olan, konjenital Sifiliz ve HIV enfeksiyonu konusunda yetersiz kanıtı olan yenidoğanlar farklı bir tedavi veya diğer yenidoğanlardan farklı bir tedavi ve klinik değerlendirme gerektirirler. Konjenital Sifiliz ve HIV'ı olan tüm yenidoğanlar, HIV'ı olmayan konjenital Sifilizli olgular gibi değerlendirilirler.

### **Penisilin Allerji Öyküsü Olan Kişilerin Değerlendirilmesi**

Gebe kadınlarda nörosilifiz, konjenital Sifiliz, veya Sifiliz için Penisiline alternatif ilaç bulunamamıştır. HIV enfekte kişilere Penisilin önerilir. Amerika'da bildirilen Penisilin allerji oranı %8-10 civarındadır (451-453) ve hastaneye başvuran kişi sayısı muhtemelen daha yüksektir (454). Gelişmekte olan ülkelerde Penisilin allerji prevalansı bilinmemekle beraber sınırlı bilgiler bazı ülkelerde en sık görülen allerji olduğunu göstermektedir (455,456). Penisilin allerjisi bildirilen kişilerin %10-15'inde pozitif deri testi saptanır ve bu kişiler Penisiline karşı IgE aracılıklı allerjik yanıtta örneğin ürtiker, anjiyoödem, veya anafilaksi gibi durumlar için risk altındadır (428-430,457,458). IgE aracılıklı hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan kişilerde Penisilin'in yeniden verilmesi hastalarda ani, şiddetli reaksiyonlara neden olabilir. Penisiline karşı anafilaktik reaksiyon fetal olabilir. Bu nedenle Penisilin allerjisi olan kişilere desantizasyon işlemi ile IgE aracılıklı hipersensitivite geçici eliminasyonu yapılmadıkça Penisilin verilmemelidir. Bununla beraber, Penisilin allerji öyküsü olan kişiler diğer ilaç allerjilerine sahip olabilirler ya da zamanla Penisiline karşı allerjileri azalabilir ve Penisilin ile tedavi edilebilirler. Penisilin majör ve minör belirleyicileri ile Penisilin deri testleri yüksek riskli Ig-E aracılıklı Penisilin reaksiyonlarının ayırımında kullanılır (458,459). Test materyalleri kolayca üretilebilse de ticari olarak majör belirleyici [benzilpenisilov poli-L-lisin (Pre-Pen)] ve Penisilin-G bulunur. Bu iki test, yaklaşık %90-99 hastanın tanısında yardımcı olur. Ancak minör belirleyiciler olmadan yapılan testlerde %1-10 oranında başarısızlık olmakta ve minör belirleyicilere allerjisi olan bu hastalarda ölümcül sonuçlara yol açabildiğinden test tam materyali olmadığında çok dikkatli davranmak gerekir (Kutu-2) (457-460). Üreticiler minör belirleyiciler için çalışmalarına devam etseler de bugün için Amerika'da FDA tarafından onaylanan bir ürün yoktur. Penisilin deri testleri, değişik setlerdeki kullanımı ile antibiyotik kullanımını geliştirmişlerdir (453,461-463).

Bazı çalışmalar sefalosporin alan hastaların %10'unda Penisilin allerjisi saptandığını bildirmişlerdir. Son çalışmalar ise çapraz reaktivitenin (<%2,5) olduğunu göstermişlerdir (428-431,464). İlk kuşak sefalosporinlerde ve Penisiline özgü R yan grubu olan sefalosporinlerde risk yüksektir (465,466).

İkinci kuşak sefalosporinler (sefoksitin) ve 3. kuşak sefalosporinler (sefiksim, seftriakson) gösterdiği çapraz reaksiyonlar ihmal edilebilir. Bu ilaçlar Penisilinin sahip olduğu R yan gruba sahip değildir (428-431).

### Öneriler

Şiddetli Non-IgE aracılıklı reaksiyon öyküsü olan hastalar (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, interstisyel nefrit ve hemolitik anemi) bu test için uygun değildirler. Eğer tam test malzemesi, majör ve minör belirleyiciler (Bkz. Penisilin Allerji Deri Testleri) dahil olmak üzere var ise Penisilin allerji öyküsü olan kişilerde negatif test sonucunda klasik Penisilin tedavileri uygulanabilir. Pozitif test sonucu olanlar ise desensitizasyon sonucu ilaç kullanabilirler.

#### Kutu 2. Penisilin allerjili kişileri saptamada kullanılan deri testi ajanları

##### Majör Belirleyiciler

Benzilpenisilov poli-L-lisin (Pre-Pen)  
(Allerquest, Plainville Conneticut) (6x10-5 M)

##### Minör Belirleyici Öncüleri\*

BenzilPenisilin G (10-2 M, 3,3 mg/mL, 10.000 ünite/mL)  
Benzilpenisilol (10-2 M, 3,3 mg/mL)  
Benzilpenisilol (veya penisilol propilamin) (10-2 M, 3,3 mg/mL)

##### Pozitif Kontrol

Ticari histamin (1,0 mg/mL)

##### Negatif Kontrol

Dilue (genellikle serum fizyolojik) ve allergen dilüsyon sıvısı

Kaynak: Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med. 1987 Aug;107:204-15'ten adapte edilmiştir.

\*Taze olmayan Penisilinler minör belirleyiciler için yeterli kaynak oluşturmazlar. Penisilin G taze hazırlanmalı veya taze dondurulmuş kaynak kullanılmalıdır.

Deri test materyallerinde minör belirleyiciler yok ise majör belirleyiciler (Pre-Pen) ve Penisilin G ile test yapılır. Pozitif test sonucu olanlar desensitize edilirler. Negatif test sonucu olanlar ise, takip edecek gözlemler sonucunda Penisilin alabilirler. Ek olarak, negatif deri testi olan şiddetli veya son zamanlarda şüpheli IgE aracılı reaksiyonu olanlarda, Penisilin seçimi dozu kademeli artırma ile olmalıdır. Deri testlerinde majör belirleyici ajan yok ise Penisiline karşı IgE aracılıklı reaksiyon öyküsü olan kişiler (Örneğin; anafilaksi, anjiyödem, bronkospazm veya ürtiker) hastane ortamında desensitize edilmelidir. IgE aracılıklı reaksiyon olmayan kişilerde ise hastalarda test dozu kademeli olarak artırılmalıdır.

### **Penisilin Allerji Deri Testleri**

Anafilaksi riski olan kişilerden, 1) Penisilinle ilişkili anafilaksi veya diğer IgE aracılıklı reaksiyon, astma veya diğer hastalık öyküsü olanlarda veya 2) Beta adrenerjik blok yapan ajanlarla tedavi edilenlerde tam test materyalleri kullanılmadan önce 100 kat dilue edilmelidir. Bu durumlarda test anafilaksiyi tedavi edebilecek koşullarda yapılmalıdır. Deri testinden 5 gün öncesine kadar antihistaminler (Örneğin; klorfeniramin maleat, feksofenadin, difenhidramin hidroklorik asit ve hidroksizin) alınmamalıdır.

### **Prosedürler**

Antijenler serum fizyolojik içinde ön test için ya 100 kat (eğer hasta IgE aracılı Penisilin allerjisi ise) ya da 10 kat (hasta Penisiline karşı diğer tip ani, generalize reaksiyonu bir önceki yıl gördü ise) dilue edilmelidir. Pre-Pen tam güçte (6x10<sup>-2</sup>-5 meq penisilol) tek doz ampulde hazırlanmalıdır. Penisilin G ise serum fizyolojik içinde 10.000 IU/mL steril şişelerde stabil halde ya da dondurulmuş ise 6 ay içinde kullanılabilir olmalıdır.

### **Epikutan (Prick) Test**

Önkolun volar yüzüne deri test solüsyonları iki damla olarak şekilde yerleştirilir. Epidermis 26 gauge iğne ile kanatılmadan iğnelenir. Derideki kabarıklık uygulamadan 15 dakika sonra negatif kontrollerden >4 mm ise test pozitifdir. Aksi takdirde negatifdir. Histamin kontrolü antihistaminik ilaç alımını göstermesi açısından pozitif olmalıdır.

### **Intradermal Test**

Eğer epikutan testler negatif ise çift 0.02 mL negatif kontrol ve antijen solüsyonu intradermal enjeksiyon halinde önkol volar yüze 26-27 gauge iğne ile uygulanır. Enjeksiyonla oluşturulan kabarıklığın kenarı kalemle işaretlenmelidir. Enjeksiyondan 15 dakika sonra enjeksiyon yerindeki başlangıç kabarıklığından >2 mm daha büyük ve hatta histamin kontrolü kabarıklığından >2 mm daha büyük ise test pozitifdir. Aksi takdirde test negatifdir. Sonuçlar uyumsuz ise, ikinci set test bu durumu gidermek üzere tekrarlanır.

### **Desensitizasyon**

Pozitif deri testi olan kişiler Penisilin belirleyicileri ile desensitize edilmelidir (Tablo 1). Bu test oral veya IV olarak yapılır. Modifiye protokoller semptomlara, ilaç seçimine ve verilmiş biçimine göre belirlenir (467-469). İki yöntem karşılaştırılmamış olsa da oral desensitizasyon daha güvenli ve kolay uygulanır. Desensitizasyon ciddi IgE aracılı allerjik reaksiyon oluşabileceği için hastane koşullarında yapılmalıdır. Prosedür 4-12 saat içinde tamamlanır. Desensitizasyon sonrası Penisilin tedavi boyunca Penisilin verilmesi uygundur. Tedavi tamamlandıktan sonra, gelecekte Penisilin kullanımı olacaksa desensitizasyon prosedürü tekrarlanmalıdır.

**Tablo 1. Pozitif deri testi olan kişilerde oral desensitizasyon\***

Penisilin V süspansiyon dozu <sup>k</sup>	Miktar (ünite/mL) <sup>a</sup>	mL	Ünite	Toplam doz (ünite)
1	1,000	0,1	100	100
2	1,000	0,2	200	300
3	1,000	0,4	400	700
4	1,000	0,8	800	1,500
5	1,000	1,6	1,600	3,100
6	1,000	3,2	3,200	6,300
7	1,000	6,4	6,400	12,700
8	10,000	1,2	12,000	24,700
9	10,000	2,4	24,000	48,700
10	10,000	4,8	48,000	96,700
11	80,000	1,0	80,000	176,700
12	80,000	2,0	160,000	336,700
13	80,000	4,0	320,000	656,700
14	80,000	8,0	640,000	1.296,700

\*Penisilin parenteral verilmesinden sonra gözlem süresi 30 dakikadır, <sup>k</sup>Dozlar arası 15-30 dakika, kaybolma 4-8 saat, toplam doz 1.3 milyon ünedir, <sup>a</sup>İlaç yaklaşık 30 mL su içinde dilue edildikten sonra oral olarak verilmelidir.

Kaynak: Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med. 1985 May 9;312:1229-32.

## KLAMİDYA ENFEKSİYONLARI

### Adölesan ve Erişkinlerde Klamidya Enfeksiyonları

Klamidya enfeksiyonları Birleşik Devletler'de en sık bildirilen enfeksiyon hastalıklarından olup, en sık 24 yaş altındaki genç popülasyonda görülür (118). Kadınlarda *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu sonrasında pelvik inflamatuvar hastalık (PİH), ektopik gebelik ve infertilite gibi pek çok komplikasyon görülebilir. Komplike olmayan servikal enfeksiyon tanısı alan birçok kadında klinik bulgu vermeyen üst üreme organlarının enfeksiyonu da mevcut duruma eşlik edebilir.

Asemptomatik enfeksiyon da kadın ve erkeklerde sıkça görülür. Bu gibi durumlarda klamidya enfeksiyonu tanısı koymada tarama testleri kullanılır. Yirmi beş yaş altındaki cinsel olarak aktif kadınların yıllık taramalarla kontrol edilmesi önerilir. Yirmi beş yaş üstü kadınlarda ise enfeksiyon riskinin arttığı durumlarda da (yeni partneri olan, birden çok partneri olan veya eş zamanlı birden çok partneri olan, partnerinde geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olması gibi) yıllık kontroller yapılmalıdır (108). Bazı toplumlarda 25 yaş üstü kadınlarda da klamidyal enfeksiyon sıklığı yüksek olsa da, genel olarak bakıldığında klamidya enfeksiyonunun en sık görüldüğü ve dolayısıyla en büyük risk altında olan grup 25 yaş altı cinsel olarak aktif kadınlardır.

Klamidya enfeksiyonlarının tarama programlarının kadınlardaki PİH sıklığını belirgin oranda düşürdüğü görülmüştür (497,498). Cinsel olarak aktif genç erkek hasta gruplarında rutin taramayı önermek için yeterli kanıt bulunmasa da (etkinlik, fayda-maliyet ilişkisi, uygulanabilirlik açısından), özellikle hastalık sıklığının yüksek olduğu yerlerde ve yüksek riskli kişilerde tarama yapılabilir (Örneğin; adölesan klinikleri, cezaevleri, cinsel yolla bulaşan hastalık klinikleri gibi). Kadınlarda arasında klamidya enfeksiyonlarının taranmasındaki esas amaç enfeksiyonu saptamak, komplikasyonları önlemek, partnerleri de test edip gerektiğinde tedavi etmek olmalıdır. Erkeklerdeki hedefe yönelik taramaların ise ancak yeterli kaynak varsa ve hastalık sıklığı yüksekse ve bu tarama kadınlardaki taramanın önünde bir engel oluşturmayacaksa yapılması önerilebilir (499,500). Bazı kadın (Örneğin; adölesanlar) ve erkeklerde (Örneğin; ESYE) daha sık tarama önerilebilir.

### Tanısal Yaklaşımlar

Kadınlardaki klamidya enfeksiyonlarının tanısını koymada ilk akım idrar testi veya endoserviks veya vajinadan alınan sürüntülerin incelenmesi kullanılabilir. Erkeklerdeki üretral enfeksiyonların tanısında ise yine ilk akım idrarı veya üretral sürüntüler kullanılır. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) alınan örneklerin incelenmesinde kullanılan en hassas testlerdendir ve klamidyal enfeksiyonu tanısını koymada kullanılması önerilir (394). FDA onaylı bu testler dağıtıcılardan temin edilerek klinik şartlarda veya hastalar tarafından kendi başlarına uygulanabilir. Hastaların kendi aldığı vajinal sürüntü örneklerinin tanı koymadaki sensitivite ve spesifisitesi klinisyenlerin aldıkları örneklerdekine benzer bulunmuştur (501,502) ve bu kadınlar arasında da oldukça fazla tercih edilen bir yöntem olmuştur (503,504). Klamidyal taramasında kullanılan optimal örneklemeler kadınlarda



vajinal sürüntü iken erkeklerde ilk akım idrarıdır (394). Anal veya oral cinsel ilişkiler sonrası bulaşabilen *C. Trachomatis* enfeksiyonuna da bu bölgelerden alınan örneklerle tanı koyulabilir. NAAT'ların rektal (505-507) ve orofaringeal (505-508) kullanımları için FDA onayı olmasa da, bu bölgelerde kültüre göre tanıda oldukça yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip oldukları bildirilmiştir. Bazı laboratuvarlar rektal ve orofaringeal sürüntü örneklerini CLIA tarafından belirlenen kriterlere göre değerlendirmektedir. Orofaringeal bölgede *C. Trachomatis* saptanan birçok hastada herhangi bir semptom bulunmaz. Orofaringeal bölgeden yapılan NAAT testleri tek örnekle hem gonore hem de klamidyayı saptayabilir. Klinisyen tarafından alınan örneklerle hastanın kendi aldığı örnekler arasında sonuç açısından anlamlı bir fark saptanmadığından, rektal klamidya enfeksiyonu için de hastanın kendi örneklem aldığı yol kullanılabilir. (509-511) NAAT yoluyla klamidya taraması yapılmasında özellikle klinisyene ulaşmada güçlük çekilen durumlarda, hastanın kendi aldığı örnekler klinisyen tarafından alınan örneklerle alternatif olabilir. Eski kanıtlara dayanarak Pap smear için kullanılan sıvı-bazlı sitolojik örneklemelerin NAAT testi için de kullanılabileceği düşünülse de, testin spesifisitesinin azaldığı yönünde şüpheler de oluşmuştur (512). Buna karşın bazı NAAT test kitleri sıvı-bazlı sitolojik örneklemelerde de kullanım açısından FDA onayı almıştır.

## Tedavi

*C. Trachomatis* ile enfekte olmuş kişileri ve partnerlerini tedavi etmek, üreme sağlığı ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi, hastalığın bireylere bulaşmasının durdurulması ve kişilerin yeniden enfekte olmasının önüne geçilmesi açısından büyük önem taşır. *C. Trachomatis* ile enfekte gebelerin tedavisi de doğum sırasında hastalığın yenidoğana bulaşmasını engeller. Tarama testlerinde klamidyal enfeksiyonu saptanan tüm bireylerin uygun şekilde tedavi edilmeleri gerekir. Tedavideki gecikmeler artmış komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (513).

### Önerilen şemalar

Azitromisin 1 gr oral tek doz veya  
Doksisisiklin 100 mg oral 2x1 7 gün süreyle

### Alternatif şemalar

Eritromisin baz 500 mg oral 4x1 7 gün süreyle veya  
Eritromisin etilsuksinat 800 mg oral 4x1 7 gün süreyle veya  
Levofloksasin 500 mg oral 1x1 7 gün süreyle veya  
Ofloksasin 300 mg 2x1 7 gün süreyle

On iki randomize klinik çalışmadan oluşan bir meta-analizde, ürogenital klamidya enfeksiyonlarının tedavisinde azitromisin ve doksisisiklinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Mikrobiyal iyileşme oranları azitromisin ve doksisisiklin için sırasıyla %97 ve %98 olarak saptanmış ve birbirlerine herhangi bir

üstünlükleri olmadığı kabul edilmiştir (514). Bu çalışmaların çoğunda hastaların primer üretral veya servikal enfeksiyonu olup, kontrollerde 7 günlük tedavinin etkinliğini değerlendirme amacıyla kültür veya EIA yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, azitromisin rektal *C. Trachomatis* enfeksiyonundaki etkinliği ile ilgili şüpheleri gündeme getirmiştir. Buna karşın bu çalışmaların pek çok sınırlamaları olup, rektal *C. Trachomatis* enfeksiyonunda azitromisin ve doksisisiklin tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Orofaringeal *C. Trachomatis* enfeksiyonunun klinik önemi belirsiz olmasına ve klamidya enfeksiyonu taraması sırasında rutinde orofaringeal örnekleme önerilmemesine karşın var olan kanıtlar orofaringeal klamidya enfeksiyonunun cinsel yolla genital alanlara bulaşabileceğini göstermiştir (152,517). Bu nedenle de, orofaringeal örnekleme *C. Trachomatis* saptanması durumunda hastaya azitromisin ve doksisisiklin tedavisi verilmesi gerekir. Orofaringeal *C. Trachomatis* enfeksiyonunda antimikrobiyallerin etkinliklerinin karşılaştırılmasıyla ilgili yeterli klinik bilgi bulunmamaktadır. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, geç salınımlı 200 mg doksisisiklin tabletin 7 gün kullanılması ile günde iki kez 100 mg doksisisiklin tabletin 7 gün kullanılması arasında erkek ve kadınlardaki ürogenital *C. Trachomatis* enfeksiyonunun tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark saptanmazken tek doz 200 mg alan grupta gastrointestinal yan etkiler daha az olmuştur. Buna karşın tek doz 200 mg'lık tabletin maliyeti daha yüksektir (518). Ürogenital *C. Trachomatis* enfeksiyonunun tedavisinde, 7 günlük geç salınımlı 200 mg doksisisiklin tablet (Doryx) tedavisi, 100 mg 2x1 rejimine alternatif olabilir. Eritromisin doksisisiklin veya azitromisine göre daha az etkili bulunmuş ve bu da çoğunlukla gastrointestinal yan etkilere bağlı tedavinin yarıda kesilmesine bağlanmıştır. Levofloksasin ve ofloksasin de etkili tedavi seçenekleri olmakla birlikte maliyetleri yüksektir ve doz rejiminde herhangi bir avantaj sağlamamaktadır. Diğer kinolon grubu ilaçlar ise ya yeterince etkili bulunmamış ya da üzerlerinde yeterli çalışma yapılmamıştır.

## Tedavideki Diğer Önemli Noktalar

Tedavi uyumunun düşük olabileceği hasta gruplarında, tedavide direkt tek doz azitromisin tercih edilmesi önerilir ve mümkünse hekimin gözetiminde hastanın ilacı aldığından emin olunmalıdır. Yine 7 günlük tedavi verileceği durumlarda da ilk doz hemen ve hekim gözetiminde verilmelidir. Hastalığın partnerlere bulaşmasını en aza indirmek için, hastanın tek doz tedavi aldıysa sonraki 7 gün süreyle, 7 günlük tedavi alıyorsa da tedavi süresince ve semptomlar tamamen gerileyene kadar cinsel ilişkiden kaçınması önerilmektedir. Re-enfeksiyon riskini en aza indirmede, birden çok partneri olan kişiler için, tüm partnerlerin tedavileri tamamlanana kadar ilişkiden kaçınılması önemlidir. Ürogenital klamidya enfeksiyonu tanısı alan tüm hastalar HIV, gonokok ve Sifiliz enfeksiyonları açısından da araştırılmalıdır.

## İzlem

Tedavi bitiminden 3-4 hafta sonra tekrar test yapılması hastanın tedavi uyumuyla ilgili şüphe olan durumlar, semptomların devam ettiği veya re-enfeksiyondan şüphelenilen durumlar

haricinde önerilmez. Tedavi bittikten sonra 3 haftadan daha erken NAAT testi yapılması ise cansız mikroorganizmaların halen vücutta bulunabilmeleri nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle iyileşmeden emin olunmayan ve yeniden test yapılmasını gerektiren durumlarda test için ilk tedavinin üzerinden en az 3 hafta geçmiş olması gerekir (394,395,519). Önceki aylarda klamidyal enfeksiyon nedeniyle tedavi edilmiş kadın ve erkeklerde yüksek oranda *C. Trachomatis* enfeksiyonu saptanmıştır (480,481,520-522). Bu durumun sebebi araştırıldığında ise tedavi başarısızlığı ile ilgili herhangi bir veri bulunamazken, yüksek oranda pozitif olan serolojilerin tedavi almamış eski partnerlerden veya enfekte yeni partnerlere bağlı gelişen re-enfeksiyonlardan kaynaklandığı saptanmıştır. Bu bağlamda, hastalara gerekli eğitimin verilmesi ve partnerlerin de titizlikle tedavi edilmesinin önemi anlaşılabilir. Tekrarlı enfeksiyonlar kadınlarda PİH ve diğer komplikasyonlar için artmış risk oluşturur. Klamidya enfeksiyonu için tedavi edilmiş kadın ve erkekler, tedaviden ortalama 3 ay sonra tekrar serolojik olarak test edilmelidir (480,481). Hastaya 3 ay sonra yeniden test yapmanın mümkün olmadığı durumlarda ise, ilk tedaviden sonraki 12 aylık sürede herhangi bir zaman test yapılabilir.

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Hastalığın semptomlarının başlamasından 60 gün önceye kadar, hastayla cinsel ilişkide bulunmuş tüm partnerler klamidya enfeksiyonu açısından test edilmelidir. İlişki sıklığı ve en son ilişki üzerinden geçen süre hastalığın bulaşma riskini etkilese de, en son cinsel ilişkide bulunulan partnerin (son cinsel ilişkinin üzerinden 60 günden daha fazla süre geçmiş olsa dahi) mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Partnerlerin doktora ve tıbbi hizmetlere direkt olarak ulaşamadıkları durumda, reçetenin veya bizzat ilaçların hastanın partnerine gönderilmesi de bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu tür uygulamaların persistan veya rekürren enfeksiyon riskini belirgin oranda düşürdüğü gösterilmiştir (93-95). Sağlık hizmeti sağlayıcıların aynı zamanda hastalar aracılığıyla partnerlere klamidya enfeksiyonlarının tanı ve tedavi yöntemleriyle ilgili yazılı bilgilendirme broşürleri göndermeleri de faydalı olacaktır. Bu broşürler hem hastaları hem de partnerlerini tedavi alınmadığı takdirde görülebilecek komplikasyonlar (kadınlarda pelvik veya abdominal ağrı, erkeklerde testis ağrısı gibi), tedavi ile ilişkili komplikasyonlar ve yan etkiler açısından da bilgilendirici nitelikte olmalıdır. Homoseksüel bireylerde ise klamidyal enfeksiyona diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların (özellikle tanı konulmamış HIV enfeksiyonu) da eşlik etme ihtimali yüksek olduğundan, partnerlerin mutlaka tedavi edilmeden önce hekim tarafından kapsamlı şekilde değerlendirilmeleri gerekir. Kontrol ziyaretlerinde hastalara partnerleriyle birlikte gelmelerinin önerilmesi de, partner tedavisinin daha etkili bir şekilde yapılmasını sağlayabilir. Re-enfeksiyonun önüne geçmek için, hastaların partnerlerine hastalık tamamen tedavi edilene (tek doz tedaviden sonraki 7 gün veya 7 günlük tedavilerde tedavi bitene kadar) ve semptomlar tamamen gerileyene kadar cinsel ilişkiden kaçınmaları önerilmelidir.

## Özel Durumlar

### Gebelik

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde doksisisiklin kontrendikedir. Yapılan insan çalışmaları, ofloksasinin gebelik sırasında fetus üzerinde düşük risk oluşturduğu ve emzirmede toksisite ihtimali olduğunu bildirilmektedir. Buna karşın ofloksasin ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında yenidoğanlarda kıkırdak hasarı yaptığına dair veriler vardır (317). Dolayısıyla gebelikte klamidya tedavisinde alternatif ilaçlar kullanılmalıdır. Klinik deneyim ve yapılan çalışmalar doğrultusunda azitromisin kullanımının gebelikte görülen klamidya enfeksiyonları için etkili ve güvenli bir seçenek olduğu söylenebilir. Klamidya enfeksiyonları yenidoğanda ve annede çok sayıda komplikasyona neden olabileceğinden, tedavi bitiminden 3-4 hafta sonra eradikasyondan emin olmak için NAAT testinin yapılması önerilir. Buna ek olarak, klamidya tedavisi almış tüm gebeler, tedaviden 3 ay sonra re-enfeksiyon açısından test edilmelidir. Özellikle adolesan ve genç kadınlarda gebeliğin üçüncü trimesterinde yapılan taramalarda *C. Trachomatis* saptanması nadir değildir. Bu hastaların bir kısmı prenatal taramalarında klamidyal enfeksiyon açısından negatif de olabilir (526,527). Yirmi beş yaşın altındaki gebelere ve klamidyal enfeksiyon için artmış risk altında olanlara (yeni bir partneri olan, birden çok partneri olan veya partnerinin birden çok partneri olan, partnerinde cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan gebeler) doğum sonrası maternal komplikasyonları ve yenidoğanın klamidyal enfeksiyonunu önlemek amacıyla, üçüncü trimesterde tekrar tarama testi yapılmalıdır (108).

#### Önerilen şemalar

Azitromisin 1 gr oral tek doz

#### Alternatif şemalar

Amoksisilin 500 mg oral, 3x1, 7 gün süreyle veya  
 Eritromisin baz 500 mg oral 4x1, 7 gün süreyle veya  
 Eritromisin baz 250 mg oral 4x1, 14 gün süreyle veya  
 Eritromisin etilsuksinat 800 mg oral 4x1, 7 gün süreyle veya  
 Eritromisin etilsuksinat 400 mg oral 4x1, 14 gün süreyle

İn vitro deneylerde ve hayvan çalışmalarında Penisilin grubu antibiyotiklerden sonra klamidyal enfeksiyonun persiste etmesi nedeniyle gebelerdeki *C. Trachomatis* enfeksiyonu için amoksisilin yeni bir alternatif olarak düşünülmüştür (528,529). Eritromisine karşı gelişen gastrointestinal yan etkiler, özellikle gebelikte bu ilaca uyumun düşük olmasına neden olabilir. Gastrointestinal şikayeti olan hastalarda düşük dozlu 14 günlük eritromisin tedavisi uygulanabilir. İlaça bağlı hepatotoksisite riski nedeniyle eritromisin estolat gebelikte kontrendikedir.

## HIV Enfeksiyonu

HIV pozitif bireylerde klamidy enfeksiyonları görülürse, bu kişiler HIV negatif hastalar gibi tedavi edilmelidir. Daha fazla bilgi için Bkz. Klamidya Tedavisi.

## Yenidoğanda Klamidya Enfeksiyonları

Prenatal tarama ve gebe kadınların uygun tedavisi yenidoğanda görülen klamidy enfeksiyonları önlemenin en önemli yoludur. Yenidoğanda görülen *C. Trachomatis* enfeksiyonu bebeğin doğum sırasında annenin enfekte serviksine teması sonucu gelişir. Oftalmik eritromisin damlalarının yenidoğanda oküler klamidy enfeksiyonu önlediğine dair yeterli veri bulunmasa da, gonokokkal oftalminin önüne geçmesi açısından mutlaka uygulanmalıdır (*N. Gonorrhoeae* tarafından oluşturulan oftalmia neonatorum).

*C. Trachomatis* ilk olarak göz, orofarinks, ürogenital traktus ve rektumun mukozal membranlarını tutar. Diğer lokasyonlardaki enfeksiyonlar asemptomatik olabilir de, doğumdan 5-12 gün sonra görülen konjunktivit sıklıkla tanı koydurucudur. *C. Trachomatis*, 1-3 aylar arasında subakut, afebril pnömoniyle de kendini gösterebilir. Oftalmia neonatorumun en sık enfeksiyöz sebebi *C. Trachomatis* olmasına rağmen, yaygın prenatal taramalar ve gebelerin uygun tedavileri sonucunda, neonatal klamidy enfeksiyon sıklığında (oftalmik enfeksiyonlar ve pnömoni) belirgin azalma görülmüştür.

### **C. Trachomatis Kaynaklı Oftalmia Neonatorum**

Otuz günden küçük tüm yenidoğanlarda konjunktivit varlığında, özellikle annede şüpheli enfeksiyon öyküsü varsa klamidyal sebepler akla getirilmelidir. Bu bebeklere uygun değerlendirme yapılmalı ve tedavileri gecikmeden başlanmalıdır.

### **Tanısal Yaklaşımlar**

Yenidoğanlardaki klamidyal oftalmi tanısında kültür testleri ve diğer testler [direkt floresan antikor (DFA) ve NAAT] kullanılabilir. DFA klamidy tanısında konjunktival sürüntüden yapılan, kültür testleri haricinde FDA tarafından onaylanmış tek tanısal testtir. Kültür testleri ve kültür haricindeki testler için örnekler ters çevrilmiş göz kapağından sürüntü çubukları yardımıyla alınır. Kültür ve DFA inceleme için örneklemeler sadece eksuda değil konjunktival hücreleri de içermelidir. Klamidyal konjunktivit için alınan örnekler mutlaka *Neisseria gonorrhoeae* için de test edilmelidir.

### **Oftalmia Neonatorum Tedavisi**

#### **Önerilen şema**

Eritromisin baz veya etilsuksinat 50 mg/kg/gün oral, 4 doza bölünmüş şekilde, 14 gün\*

**Alternatif şema**

Azitromisin süspansiyon, 20 mg/kg/gün oral, günde tek doz, 3 gün süreyle\*

\*Oral eritromisin ve azitromisin kullanımı ile 6 haftadan küçük bebeklerde infantil hipertrofik pilor stenozu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu iki ilaçtan biriyle tedavi edilen bebeklerde bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Yenidoğanın klamidyal enfeksiyonunda azitromisin tedavisi kullanımı ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte kısa süreli tedavinin etkili olabileceğini destekleyen görüşler vardır (530). Klamidyanın sebep olduğu oftalmia neonatorumda topikal antibiyotikler tek başına yetersizdir, sistemik tedavi başlanan hastalarda da topikal tedaviye gerek duyulmaz.

**İzlem**

Eritromisin oftalmia neonatorum tedavisindeki etkinliği %80 civarında olduğu için, ikinci bir tedavi kürü gerekebilir (531). Azitromisin oftalmia neonatorum tedavisindeki etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Dolayısıyla ilk tedavinin etkin olup olmadığını belirlemek için yenidoğanların düzenli takip edilmeleri önemlidir. Eşlik edebilen klamidyal pnömoni ihtimali de akılda tutulmalıdır.

**Annelerin ve Onların Cinsel Partnerlerinin Yönetimi**

Oftalmia neonatorumu olan bebek doğuran annelerin ve bu annelerin partnerlerinin de vakit kaybedilmeden klamidyal enfeksiyon açısından değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir.

**C. Trachomatis'in Yol Açtığı Yenidoğan Pnömonisi**

Bebeklerdeki pnömoni çoğunlukla 1-2 aylar arasında görülür ve subakut başlangıçlıdır. Klamidyal pnömoninin karakteristik klinik özellikleri; 1) Takipneye eşlik eden tekrarlı kesik kesik öksürük, 2) Hiperinflasyon ve göğüs filminde bilateral difüz infiltrasyon. Buna ek olarak periferik eozinofili de (400 hücre/mm<sup>3</sup> ve fazlası) görülebilir. Klinik görünüm çok değişken olabileceğinden 1-3 ay arasındaki bebeklerde pnömoniden şüphelenildiğinde (özellikle annede geçirilmiş klamidyal enfeksiyon öyküsü varsa) mutlaka *C. Trachomatis* için test yapılmalıdır.

**Tanısal Yaklaşımlar**

Klamidyal değerlendirme için örnekler nazofarinksten alınmalıdır. Klamidyal pnömoni için altın standarttaki tanısal test doku kültürüdür. Kültür haricindeki testler de (DFA, NAAT gibi) kullanılabilir. Nazofaringeal örneklemeden *C. Trachomatis* tanısı koymak için FDA tarafından onaylanmış tek kültür dışı test DFA'dır. Buna karşın DFA'nın kültüre oranla sensitivite ve spesifitesi düşüktür. NAAT testinin ise nazofaringeal örneklemeden *C. Trachomatis* tanısı koymada FDA onayı bulunmamaktadır. Trakeal aspirasyon materyalleri veya akciğer biyopsi örnekleri de *C. Trachomatis* açısından test edilmelidir.

**Tedavi**

Klamidya enfeksiyonu şüphesinde test sonuçlarının çıkması zaman aldığından, çoğu zaman klinik ve radyolojik bulgulara, bebeğin yaşına (1-3 ay arası), annenin klamidyal enfeksiyon risk durumuna

(25 yaş altı, çok sayıda partner, klamidyal enfeksiyon öyküsü) göre ampirik tedavi başlanması gerekebilir. Test sonuçlarının da pozitif gelmesi tanıyı destekleyip tedaviyi yönlendirecektir.

#### Önerilen şemalar

Eritromisin baz veya etilsuksinat 50 mg/kg/gün oral, 4 doza bölünmüş halde, 14 gün süreyle

#### Alternatif şema

Azitromisin 20 mg/kg/gün oral, 3 gün süreyle, günde tek doz

## İzlem

Eritromisin'in *C. Trachomatis*'in neden olduğu pnömoni tedavisindeki etkinliği %80 civarında olduğu için, ikinci bir tedavi kürü gerekebilir (532). Azitromisin'in pnömoni tedavisindeki etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Dolayısıyla pnömoninin düzeldiğinden emin olmak için yenidoğanların düzenli takip edilmeleri önemlidir. Bebekliğinde klamidyal pnömoni geçiren bazı çocuklarda ileri dönemlerde de anormal solunum fonksiyon testi sonuçları görülebilir.

## Annelerin ve Onların Cinsel Partnerlerinin Yönetimi

Klamidyal pnömoni geçiren bebeklerin anneleri ve bu annelerin partnerleri de klamidyal enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir.

## Klamidyal Enfeksiyonu Olan Annelerin Bebekleri

Tedavi edilmemiş klamidyal enfeksiyonu olan annelerin bebeklerinde klamidyal enfeksiyon görülme riski yüksektir. Buna karşın etkinliği henüz kanıtlanmadığından, profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez. Bebekler yakın takipte olmalı ve semptomlar gelişirse tedavi edilmelidir.

## İnfantlar ve Çocuklarda Klamidyal Enfeksiyon

Bebek ve çocuklarda klamidyal enfeksiyon görülmesi durumunda cinsel istismar olasılığı akla getirilmelidir. Buna karşın enfeksiyonun perinatal bulaşı sonrasındaki 2-3 yıl süre boyunca nazofarinks, ürogenital traktus ve rektumdan mikroorganizma izole edilebilir.

## Tanısal Yaklaşımlar

NAAT testi kızların vajinal ve idrar örneklerinde kullanabilirken, erkeklerde kullanımı için yeterli çalışma bulunmamaktadır. NAAT testinin kızlarda ve erkeklerde rektum ve farinks gibi genital dışı kullanımıyla ilgili de yeterli veri yoktur. DFA gibi kültür dışı testler spesifisiteyi düşük olduğundan önerilmez. Kültür erkek çocuklarındaki ürogenital *C. Trachomatis* ve kız ve erkek çocuklarda görülen ekstrapenital klamidyaya için halen ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir.

#### **45 kg'ın altındaki infant ve çocuklar için önerilen şema**

Eritromisin baz veya etilsuksinat 50 mg/kg/gün oral, 4 doza bölünmüş halde, 14 gün süreyle  
45 kg'ın altındaki bebek ve çocuklarda azitromisinin etkinlik ve güvenle ilgili yeterli veri yoktur.

#### **45 kg veya üzerinde ancak 8 yaşın altındaki çocuklar için önerilen şema**

Azitromisin 1 gr oral tek doz

#### **8 yaş ve üzerindeki çocuklar için önerilen şemalar**

Azitromisin 1 gr oral tek doz veya  
Doksisiklin 100 mg oral 2x1, 7 gün süreyle

### **Diğer Tedavi Önerileri**

Bkz. Çocuk Saldırı ve İstismarı

### **İzlem**

Tedavi başarısızlığından şüphelenildiğinde, klamidyal testlerin tekrarlanması önerilir. Tedavi bitiminden sonraki 2. haftada kültür yapılabilir.



## GONOKOKAL ENFEKSİYONLAR

### Adölesanlarda ve Erişkinlerde Gonokok Enfeksiyonları

ABD'de her yıl tahmini 820,000 yeni *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu saptanmaktadır (533). Gonore en sık bildirilen ikinci bulaşıcı hastalıktır (118). Erkeklerdeki *N. gonorrhoeae* üretral enfeksiyonları, sekelleri ve bulaşı önlemek için küratif tedavi arayışına yol açan semptomlara neden olabilir. Kadınlarda, gonokok enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir veya komplikasyonlar (Örneğin; PİH) ortaya çıkana kadar semptom vermeyebilir. PİH, tubal skar ile sonuçlanarak infertilite ve dış gebeliğe yol açabilir.

*N. gonorrhoeae* enfeksiyonu için yıllık tarama; cinsel açıdan aktif <25 yaşındaki kadınlar ve enfeksiyon riski yüksek (Örneğin; yeni bir cinsel partneri, birden fazla cinsel partneri, CYBH'ye sahip bir cinsel partneri veya CYBH'ye sahip kişiyle kesişen cinsel partnerleri olan) >25 yaş kadınlar için önerilir (108). Gonore için ek risk faktörleri; tek eşli ilişkileri olmayan, para ya da uyuşturucu karşılığında cinsel ilişkiye giren, önceden veya o sırada cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları olan düzensiz kondom kullanan kişilerdir. Klinisyenler hizmet ettikleri toplulukları düşünmeli ve artan risk altındaki grupları belirleme konusunda rehberlik için yerel halk sağlığı yetkililerine danışmalıdır. Gonokok enfeksiyonları, özellikle, belirli bir coğrafi konum ve toplulukta konsantredir. Homoseksüel erkekler gonore enfeksiyonu için yüksek risk altındadır ve temas alanları taranmalıdır. Enfeksiyon riski düşük olan yaşlı kadınlarda ve erkeklerde gonore taraması tavsiye edilmez (108). Son zamanlarda ABD dışına seyahat öyküsü olan biriyle cinsel temas gonore değerlendirilmesinin bir parçası olmalıdır.

### Tanısal Yaklaşımlar

*N. gonorrhoeae* enfeksiyonunun özgül mikrobiyolojik tanısı, gonore enfeksiyonu riski veya şüphesi bulunan tüm kişilere yapılmalıdır; spesifik bir tanı olası komplikasyonları, re-enfeksiyon ve bulaşı azaltabilir. Kültür ve NAAT, *N. gonorrhoeae* genitoüriner enfeksiyonunun saptanması için kullanılabilir; kültür endoservikal (kadın) veya üretral (erkek) sürüntü örnekleri gerektirir (394). NAAT, endoservikal sürüntü, vajinal sürüntü, üretral sürüntü (erkek), idrar (hem erkek hem de kadınlardan) dahil FDA'nın onayladığı örnek türü çeşitliliğine olanak sağlar. Ancak, toplama yöntemleri ve örnek türleri değişiklik gösterebildiğinden her NAAT ürününün, ürün ekleri dikkatle kontrol edilmelidir. Rektal, orofaringeal, konjonktival gonokok enfeksiyonlarının saptanması için kültür kullanılabilir, ancak NAAT yönteminin bu örnekler ile kullanımı için FDA onayı yoktur. Bazı laboratuvarlar, klinik yönetimi bilgilendirmek amacıyla rektal ve orofaringeal sürüntü örnekleri ile NAAT kullanmak için CLIA mevzuatı gerekliliklerini ve belirlenen performans özelliklerini karşılamıştır. *N. gonorrhoeae* için orofaringeal örnekler test edilirken, komensal *Neisseria* türlerini tespit etmek için ortaya konmuş bazı NAAT'lar da benzer ölçüde düşük özgüllükte olabilir (394). Ürogenital ve nongenital anatomik bölgelerde *N. gonorrhoeae* tespiti için NAAT hassasiyeti kültüre üstündür, fakat NAAT tipine göre

değişir (394,505-508). Şüpheli veya belgelenmiş tedavi başarısızlığı durumlarında klinisyenler kültür ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin ikisini de yapmalıdır, çünkü kültür dışı testler antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını sağlayamaz. *N. gonorrhoeae*'nin beslenme ve çevresel büyüme gereksinimleri nedeniyle numuneler doğrudan, anında yüksek CO<sub>2</sub>'li ortama ekildiğinde optimum üreme oranları elde edilir. Çevre sıcaklığında, 48 saate kadar gonokok canlılığını koruyabilen besin değeri olmayan birkaç sürüntü taşıma sistemi mevcuttur (534-536).

Yüksek özgülüğü (>%99) ve duyarlılığı (>%95) nedeniyle, üretral sekresyonda gram boyamaya hücre içi gram negatif diplokoklar polimorfonükleer lökositlerin gösterilmesi semptomatik erkeklerde *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu için tanısal kabul edilebilir. Ancak, düşük hassasiyet nedeniyle, negatif gram boyama asemptomatik erkeklerde enfeksiyon ekartasyonu için yeterli kabul edilmemelidir. Endoservikal, farenks, ve rektal örneklerde gram boyama yetersizdir ve önerilmemektedir. Üretral salgıların MB/GV boyaması, gram boyamaya benzer performans özellikleri ile alternatif tanı testleridir. Varlığından şüphe edilen gonokok enfeksiyonu, MB/GV simirlerinde hücre içi mor diplokok içeren polimorfonükleer lökositlerin varlığı ile belirlenir.

### **Antimikrobiyal Dirençli *N. Gonorrhoeae***

Gonore tedavisi *N. gonorrhoeae*'nin antimikrobik direnç geliştirme yeteneği ile karmaşıklaşır (537). 1986 yılında, gonokokal izole gözetim projesi (GISP), ulusal surveians sistemi, ABD'de üretral *N. gonorrhoeae* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık eğilimlerini izlemek için kurulmuştur (538). Antimikrobiyal direnç epidemiyoloji kılavuzlarının gonokok tedavi önerileri hakkındaki kararları, antimikrobiyal direnç paternlerindeki değişimler ile gelişmiştir. 2007 yılında ABD'de fluorokinolon dirençli *N. gonorrhoeae*'nin ortaya çıkması, gonore tedavisinde kullanılabilir tek antimikrobiyal sınıf olarak sefalosporinleri bırakarak, gonore tedavisi için tavsiye edilen fluorokinolonların kullanımının durdurulması Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından istendi (539). Gelişmekte olan gonokok direnci hakkındaki endişelerini yansıtarak, CDC 2010 CYBH tedavi kılavuzlarında *C. Trachomatis* için NAAT tedavi sırasında negatif olsa bile, sefalosporin ile azitromisin veya doksisiskin ile gonore için ikili tedavisi önerildi (1). Bununla birlikte, 2006-2011 yılları arasında ABD ve birçok başka ülkede in vitro *N. gonorrhoeae* suşlarının büyümesini inhibe etmek için gerekli sefiksimum minimum konsantrasyonu, sefiksimum etkinliğinin azalmakta olabileceğine işaret etmektedir (118,540). Buna ek olarak, sefiksimum veya diğer oral sefalosporinler ile tedavi başarısızlığı Asya (541-544), Avrupa (545-549), Güney Afrika (550), ve Kanada'da (551,552) rapor edilmiştir. Farengial enfeksiyonlar için seftriakson tedavi başarısızlığı, Avustralya (553,554), Japonya (555), ve Avrupa'da (556,557) rapor edilmiştir. Bunun bir sonucu olarak, CDC artık ABD'de gonore tedavisi için birinci basamak şeması olarak sefiksimumun rutin kullanılmasını önerir (540). Ek olarak, ABD gonokok suşlarının sefiksimum yükseltmiş minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ile tetrasiklinlere de dirençli olması muhtemeldir fakat azitromisin duyarlıdırlar (540). Sonuç olarak, ABD'de seftriakson ve azitromisin ile ikili tedavi, gonore tedavisi için önerilir. CDC (<http://www.cdc.gov/std/GISP>) ve devlet sağlık departmanları gonokok duyarlılığı ile ilgili en güncel bilgileri verebilir.

Sefiksım ve seftriakson direnç kriterleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından henüz belirlenmemiştir. Ancak, izole olarak sefiksım veya seftriakson  $MİK \geq 0,5$  ug/mL olması azalmış duyarlılık olarak kabul edilir (558). ABD'de, seftriakson veya sefiksım duyarlılık azalışını gözteren GISP izolatların oranı düşüktür; 2013 yılında, seftriakson veya sefiksım duyarlılığının azaldığı ( $MİK \geq 0,5$  ug/mL) izolat saptanmadı (118). MİK artışının direnç için uyarıcı olması nedeniyle GISP, gözetim amaçlı, azalan gonokok duyarlılıklarını saptama daha sensitif olması için CLSI tarafından belirlenenden daha düşük sefalosporin MİK değerleri belirlendi. Sefiksım  $MİK \geq 0,25$  mcg/mL olan izolat yüzdesi 2006 yılında %0,1 iken 2011'de %1,4, yükselirken (118,540), 2013 yılında %0,4'e gerilemiştir (118). Yüksek seviye sefiksım ve seftriakson MİK değerli izolatlar (sefiksım MİK 1,5-8 mg/mL ve seftriakson MİK 1,5-4 mg/mL) Japonya (555), Fransa (549) ve İspanya'da (559,560) tespit edilmiştir. *N. gonorrhoeae*'nin sefalosporin ve diğer antibiyotiklere duyarlılığının azalarak devam etmesi beklenmektedir; lokal terapi önerileri rehberliğinde antimikrobiyal direnç için devlet ve yerel denetim önemlidir (537). Gonokok enfeksiyonlu tüm ABD erkeklerinin yaklaşık %3'ü GISP aracılığıyla örneklenmiş olmasına rağmen, klinisyenler tarafından gözlemi de önemlidir. Şüpheli sefalosporin tedavi başarısızlığı olan *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu tanılı kişilerde, klinisyenler, kültür ve ilgili klinik örneklerle antimikrobiyal duyarlılık testi yapmalıdır, klinik yönetimde rehberlik için bulaşıcı hastalıklar uzmanına başvurmalı, devlet ve yerel kamu sağlığı yetkilileri yoluyla olgu CDC'ye raporlanmalıdır. İzolatların kaydedilmesi ve yerel ve devlet halk sağlığı laboratuvarı mekanizmalarıyla CDC'ye gönderilmesi gerekmektedir. *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu olan kişilerin cinsel partneri (partnerleri) nedeniyle sefalosporin tedavi başarısızlığının ya da sefalosporin duyarlılığı azalmış kişilerin gösterilmesi için sağlık departmanları bildirimine ve kültür değerlendirmesine öncelik vermelidir.

## Gonokokal Enfeksiyonlar için İkili Tedavi

Hızla antimikrobiyal direnç geliştirmiş diğer mikroorganizma deneyimlerine dayanılarak, tedavi etkinliğini artırmak, potansiyel olarak sefalosporinlere direnç ortaya çıkmasını ve yayılmasını yavaşlatmak için kullanılan farklı etki mekanizmaları olan iki antibiyotik (Örneğin; sefalosporin artı azitromisin) tedavisiyle, teorik temel kombinasyon terapisi mevcuttur. Tek doz tedavinin konfor ve uyum avantajı, özellikle yüksek sefiksım MİK suşları olan GISP izolatları arasında tetrasiklinin azitromisine göre daha yüksek gonokok direnç prevalansı nedeniyle ikinci antimikrobiyal olarak azitromisin kullanımı doksisikline tercih edilir (118,540). Buna ek olarak, klinik çalışmalar komplike olmayan 3 için azitromisin 1 g etkinliğini göstermiştir (561,562).

Sınırlı veriler oral sefalosporinler kullanırken azitromisin ile ikili tedavinin faringeal enfeksiyonun tedavi etkinliğini arttırabileceğini göstermektedir (563,564). Ek olarak *N. gonorrhoeae* ile enfekte kişilerin sık sık *C. Trachomatis* ile enfekte olması uzun süredir devam eden, azitromisin içeren ikili tedavi kullanımını destekleyen, gonokok enfeksiyonu nedeniyle tedavi alan kişilerin komplike olmayan genital *C. Trachomatis* enfeksiyonuna karşı etkili bir şema ile tedavi önerisine yol açmıştır (565).

## Serviks, Üretra ve Rektumun Komplike Olmayan Gonokokal Enfeksiyonları

### Önerilen şema

IM tek doz 50 mg seftriakson

+

Oral tek doz 1 g azitromisin

İkili tedavide, seftriakson ve azitromisin aynı gün, tercihen aynı anda ve gözlem altında verilmelidir. Seftriakson 250 mg tek doz enjeksiyonu kanda yüksek bakterisidal seviyeleri sağlar. Geniş kapsamlı klinik deneyimler tüm anatomik bölgelerde komplike olmayan gonore tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu gösterir, klinik çalışmalarda komplikasyonsuz ürogenital ve anorektal enfeksiyonların %99,2'si ve faringeal enfeksiyonların %98,9'u seftriakson ile tedavi edilmiştir (566,567). Seftriaksonun >250 mg dozunda kullanımını destekleyen hiçbir klinik veri bulunmamaktadır.

Komplikasyonsuz ürogenital ve anorektal gonokok enfeksiyonlara karşı seftizoksim (500 mg IM), sefoksitin (probenesid 1 oral g 2 g IM) ve sefotaksimi (500 mg IM) içeren tek doz enjektabl sefalosporin şemaları (seftriakson 250 mg IM hariç) güvenli ve genellikle etkilidir. Ürogenital ve farengeal enfeksiyonlarda önerilen hiçbir enjektabl sefalosporinin seftriaksondan daha avantajlı olduğu gösterilmemiştir (566,567). Diğer birçok antimikrobik *N. gonorrhoeae*'ye karşı etkindir, ama önerilen şemanın üzerinde avantajlara ve etkinliğe (özellikle farengeal enfeksiyon için) sahip olduklarına dair veriler sınırlıdır.

### Alternatif şemalar

Seftriakson mevcut değilse:

Oral tek doz 400 mg sefiksım

+

Oral tek doz 1 g azitromisin

Sefiksım 400 mg oral doz sadece alternatif bir sefalosporin şeması olarak kabul edilmelidir, çünkü, seftriakson 250 mg kadar yüksek ve devamlı bakterisidal kan seviyeleri sağlamaz, ayrıca, farengeal gonore tedavisinde sınırlı etkinlik gösterir [%92,3 kür, %95 güven aralığı (CI)=%74,9-%99,1], daha önceki klinik çalışmalarda, sefiksım komplike olmayan ürogenital ve anorektal gonokok enfeksiyonlarında %97,5 kür sağlamıştır (%95 CI=%95,4-%99,8) (566,567). GISP aracılığıyla elde edilen yüksek sefiksım MİK değerli izolatların prevalansında artış sefalosporinlere klinik olarak anlamlı gonokok direnç gelişiminin erken aşamalarına işaret edebilir. CDC yükselen sefiksım MİK değerlerinin artışı sonucunda ürogenital gonore tedavisi için kullanılan sefiksımın etkinliğinin yakında azalacağını düşünmektedir. Ayrıca sefiksım daha az etkin hale gelene kadar, sefiksım devamlı kullanımı, güvenli, iyi tolere edilen, enjekte edilebilir bir sefalosporin ve tüm anatomik bölgelerdeki gonore tedavisi

için bilinen tek doz halinde oldukça etkili antimikrobiyal olan, seftriakson direnci gelişimini de hızlandırabilir. Diğer oral sefalosporinler (Örneğin; sefpodoksım ve sefuroksim) etkinliklerinin ve farmakodinami uygunluklarının daha az olması nedeniyle tavsiye edilmezler (566-568).

Özellikle yüksek sefiksim MİK değerine sahip olan GISP izolatları arasında tetrasiklin direnci prevalansı nedeniyle ikinci antimikrobiyal olarak azitromisin kullanımı tercih edilir. Bununla birlikte, azitromisin allerjisi durumunda, doksisisiklin (100 mg 7 gün süreyle oral yoldan günde iki kez) ikinci bir alternatif olarak azitromisin yerine seftriakson veya sefiksim ile kombinasyon halinde kullanılabilir (118).

Son klinik çalışmada, komplike olmayan ürogenital gonore de oral gemifloksasin 320 mg ile oral azitromisin 2 g tek doz ikili tedavisinde %99,5 kür oranı (düşük tek taraflı %95 CI bağılı=%97,6) bulunmuştur ve IM gentamisin 240 mg ve oral azitromisin 2 g tek doz ikili tedavisi ile olgular %100 tedavi edilmiştir (düşük tek taraflı %95 CI bağılı=%98,5) (569). Bu çalışmada, rektal veya farengeal enfeksiyonunun tedavisinde bu şemaların etkinliği açısından güvenilir tahminler sağlanamadı, ancak çalışmaya katılanlar arasında her iki şema birkaç ekstragenital enfeksiyonu tedavi etmiştir. Bu şemalar sefalosporin allerjisi varlığında alternatif tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir. Ancak, gastrointestinal advers olaylar kullanımlarını kısıtlayabilir; hastaların %7,7 gemifloksasin artı azitromisin ile tedavi edildi ve bu hastaların %3,3, seftriakson ve azitromisin ile yeniden tedavi gerektirecek şekilde, ilaç alımından sonra 1 saat içinde kustu.

Spektinomisin, sefalosporinleri tolere edemeyen kişilerde yararlı olmasına rağmen daha pahalıdır, farengeal enfeksiyona karşı zayıf etkinliğe sahiptir (%51,8; %95 CI=%38,7-%64,9) (566) ve ABD'de üretilmemektedir (570). Bununla birlikte, komplike olmayan ürogenital ve anorektal gonokok enfeksiyonlarının %98'inde kür sağlayarak klinik çalışmalarda etkili olmuştur (566). Temin edilebilirse, spektinomisin ürogenital ve anorektal enfeksiyonların tedavisi için etkili bir alternatiftir.

## Farinksin Komplike Olmayan Gonokokal Enfeksiyonları

Gonokokal (GK) farens enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir ve bazı toplumlarda oldukça yaygın olabilir (505,506,575,576). Farenksin gonokok enfeksiyonlarının eradikasyonu ürogenital ve anorektal enfeksiyonlardan daha zordur (551). Oral sefalosporinler de dahil olmak üzere birkaç antimikrobiyal şema, GK farengeal enfeksiyonlarının >%90'ını güvenilir bir şekilde tedavi edebilir (566,567). Klinisyenler ürogenital veya rektal gonoreli hastalarda oral cinsel maruziyeti sorgulamalıdır, eğer varsa hasta farengeal gonore enfeksiyonuna karşı etkili bir şema ile tedavi edilmelidir.

### Önerilen şema

IM tek doz 250 mg seftriakson

+

Oral tek doz 1 g azitromisin

## Diğer Tedavi Önerileri

Önerilen tedaviler ile uyumu en üst düzeye çıkarmak, komplikasyonları ve bulaşı azaltmak için, gonokok enfeksiyonu tedavisi yerinde sağlanmalı ve direkt gözlenmelidir. Tedavi endikasyonu olduğunda ilaçlar mevcut değilse, bir CYBH tedavi merkezi ile bağlantı kurularak aynı gün içinde tedavi sağlanmalıdır. Hastalık bulaşını en aza indirmek için, gonore tedavisi alan kişilere tedavi sonrası 7 gün cinsel aktiviteden kaçınma talimatı verilmelidir ve tüm cinsel partnerleri gerektiği gibi tedavi edilmelidir (varsa, tedavi aldıktan ve semptomları geriledikten 7 gün sonra). Gonore tanısı alan tüm kişiler klamidya, Sifiliz, HIV'e dahil olmak üzere diğer CYBH için test edilmelidir.

## İzlem

Komplike olmayan ürogenital veya rektal gonore tanısı alan kişiler önerilen veya alternatif şemalardan herhangi biriyle tedavi edildiye kür testi gerekli değildir; bununla birlikte, alternatif bir şema ile muamele edilen farengeal gonoreli herhangi bir hastaya tedaviden 14 gün sonra kültür veya NAAT ile kür test uygulanmalıdır. NAAT pozitif ise, yeniden tedavi öncesinde doğrulayıcı kültür yapılmalıdır. Kür testlerde kültür pozitifse antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır.

Tedaviden sonra semptomların devam etmesi durumunda *N. gonorrhoeae* için kültür yapılmalı (eş zamanlı ± NAAT), herhangi bir gonokok izole edilirse antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır. Kalıcı üretrit, servisit veya proktitte aynı zamanda diğer organizmalar da neden olabilir (Bkz. üretrit, servisit ve proktit bölümleri).

Daha önce gonore için tedavi alan erkek ve kadınlarda *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu yüksek prevalansı gözlenmektedir (86,480,481,577). Bu durum, tedavi başarısızlığını işaret etmek yerine; enfeksiyonlarının birçoğunun cinsel partnerin tedavi başarısızlığı nedeniyle re-enfeksiyon sonucu veya yeni bir enfekte partner ile cinsel aktivite başlatılması ile geliştiğinden, hasta eğitimi ve cinsel partnerlerinin tedavisinin gerekliliğine işaret eder. Gonore için tedavi edilen erkek ya da kadın, cinsel partnerlerinin tedavi edildiğine inanılsa bile ne olursa olsun tedaviden 3 ay sonra yeniden test edilmelidir. Üçüncü ayda yeniden test mümkün değilse, klinisyenler, hastayı tedaviyi takiben ilk 12 ay içindeki başvurusunda yeniden test etmelidir.

## Cinsel Partner Tedavisi

Yeni cinsel partnerleri (yani, kişilerin semptomları veya gonore teşhisi başlangıcından önceki 60 gün içinde enfekte hasta ile cinsel teması olan) değerlendirme, test ve muhtemel ikili tedavi için sevk edilmelidir. Eğer hastanın son potansiyel seksüel maruziyeti semptomların başlangıcından veya tanıdan >60 gün önce ise, en son cinsel partneri tedavi edilmelidir. Re-enfeksiyonu önlemek için, eğer varsa, cinsel partnerleri, kendilerinin ve cinsel partnerlerinin tedaviyi tamamladıktan ve semptomlar geriledikten sonra 7 gün korunmasız cinsel ilişkiden uzak durması konusunda eğitilmelidir.

Sağlık Bakanlığı'nın partner tedavi stratejileri, gonoreli heteroseksüel kadın ve erkekler için uygulaması güç yöntemlerdir. Bazı klinisyenler hızlı klinik değerlendirme ve tedaviye partnerlerin

erişimi hakkında endişe duymaktalar, sefiksim 400 mg ve azitromisin 1 gr ile yapılan hasta tarafından verilen partner tedavisi (HVPT), hasta, hastalık soruşturma uzmanı veya bir işbirlikçi eczane tarafından yasaların izin verdiği şekilde, partnere teslim edilebilir (Bkz. partner hizmetleri). Bu yaklaşımda partnerlere, ilaçların yanında, gonore bulaşı, tedavinin önemi, tedavi yan etkileri veya komplikasyonlarının klinik değerlendirilmesi hakkında yazılı materyallerin de birlikte verilmesi gerekmektedir (93,95). Kadın partnerlerin eğitim materyalleri, PİH (özellikle semptomatik ise) için tıbbi değerlendirmenin, tedavinin önemi ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanı fırsatının kaçırılması hususunda endişeleri belirten bilgileri içermelidir. Homoseksüel erkeklerde HVPT, gonore ile yandaş enfeksiyon (özellikle HIV enfeksiyonu) yüksek riski ve bu toplumda tedavi etkinliği üzerine yeterli veri bulunmaması nedeniyle rutin partner tedavi stratejisi olarak kabul edilmemelidir.

## Özel Durumlar

### Allerji, İntolerans ve Advers Etkiler

Birinci kuşak sefalosporinlere karşı allerjik reaksiyonlar Penisiline karşı allerjisi öyküsü olan kişilerin <math>2,5\%</math> görülür ve üçüncü kuşak sefalosporin ile nadirdir (Örneğin; seftriakson ve sefiksim) (428,430,464). Seftriakson veya sefiksim kullanılması, Penisiline karşı IgE aracılı allerjisi öyküsü (Örneğin; anafilaksi, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz) olan kişilerde kontrendikedir (428,431). Sefalosporin veya IgE aracılı Penisilin allerjisine sahip kişilerde gonore alternatif tedavisinde şemalar konusunda veriler sınırlıdır. Oral gemifloksasin 320 mg ile oral azitromisin 2 g tek doz veya IM gentamisin 240 mg ve oral azitromisin 2 g tek doz ikili tedavisi potansiyel tedavi seçenekleridir (569).

### Gebelik

*N. gonorrhoeae* ile enfekte hamile kadınlar seftriakson 250 mg tek doz IM ve tek doz oral azitromisin 1 gr'dan oluşan ikili şema ile tedavi edilmelidir. Allerji ya da diğer durumlar bu sefalosporin şemasına engel olduğunda ve spektinomisin bulunamıyorsa bulaşıcı hastalıklar uzmanı ile konsültasyon önerilmektedir.

### HIV Enfeksiyonu

Gonore ve HIV enfeksiyonu olan kişiler HIV negatif olanlar ile aynı tedavi şemasını almalıdır. Daha fazla bilgi için, gonokok enfeksiyonunda uygun tedavi bölümlerine bakın.

### Şüpheli Sefalosporin Tedavi Başarısızlığı

Sefalosporin tedavi başarısızlığı, uygun sefalosporin tedavisine rağmen *N. gonorrhoeae* enfeksiyonunun devam etmesidir ve re-enfeksiyon riski düşük, partnerleri yeterli tedaviyi almış kişilerde sefalosporinlere dirençli gonore enfeksiyonun göstergesidir.

Şüpheli tedavi başarısızlığı oral ve parenteral sefalosporin tedavisi alan kişilerde bildirilmiştir (541-557,578). Tedavi başarısızlığı; 1) Semptomları uygun tedavi sonrası 3-5 gün içinde

gerilemeyen ve tedavi sonrası takip sürecinde cinsel temas bildirmeyen kişilerle, 2) Tedavi sonrası takip sürecinde cinsel temas bildirilmediği durumlarda pozitif kür testine (Örneğin; önerilen tedavi alındıktan sonra  $\geq 72$  saat kültür pozitifliği ya da  $\geq 7$  gün NAAT pozitifliği) sahip kişilerde akla getirilmelidir (579). Tedavi başarısızlığı, antimikrobiyal duyarlılık testinde sefalosporin duyarlılığında azalma tespit edilirse, tedavi sonrası takip sürecinde cinsel temas olup olmamasından bağımsız, kür testinde (temin edilirse) pozitif kültüre sahip olan kişilerde de akla getirilmelidir.

ABD'de çoğu tedavi başarısızlığı, gerçek tedavi başarısızlığı olmaktan ziyade muhtemelen tekrarlayan enfeksiyonlara bağlıdır (86,480,481,577). Ancak, re-enfeksiyon olasılığı düşük, tedavi başarısızlığı düşünülen olgularda tedavi öncesi, kültür (tercihen NAAT ile birlikte) ve *N. gonorrhoeae* izole edilebilirse antimikrobiyal duyarlılık testi için uygun klinik örnekler elde edilmelidir. Fenotipik antimikrobiyal duyarlılık testi, disk difüzyon, etest ya da agar dilüsyonu kullanılarak yapılmalıdır. GK antimikrobiyal direnciyle ilişkili genetik mutasyonların tespiti için DNA amplifikasyon ve sekanslama kullanımına yönelik veriler sınırlıdır. Şüpheli tedavi yetmezlikli tüm izolatlar agar dilüsyonuyla antimikrobiyal duyarlılık testi için CDC'ye gönderilmeli, yerel laboratuvarlar gerekebilecek olası ileri testler için izolatları depolamalıdır. Örnek ve izolatların testi veya depolanması, yerel toplum sağlığı protokolüne göre, devlet ya da yerel sağlık departmanı tarafından kolaylaştırılmalıdır.

Sefalosporin tedavi başarısızlığından şüphelenilen kişiler için klinisyen, kültür temini, antimikrobiyal duyarlılık testi ve tedavi hakkında öneriler için, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, CYBH/HIV Önleme Eğitim Merkezi klinik uzmanı (<http://www.nnptc.org>), yerel ya da devlet sağlık departmanı CYBH programı ya da CDC'ye danışmalıdır. Şüpheli tedavi başarısızlığı, tanı sonrası ilk 24 saat içinde yerel ya da devlet sağlık departmanları aracılığıyla CDC'ye bildirilmelidir.

Re-enfeksiyonlar, gerçek tedavi başarısızlığından daha olası olduğundan, şüpheli tedavi başarısızlığı önce önerilen tedavi şemasıyla (seftriakson 250 mg IM + azitromisin 1 g po) yeniden tedavi edilmelidir. Ancak; tedavi başarısızlığının re-enfeksiyondan daha olası olduğu durumlarda, tedavi öncesi, kültür (tercihen NAAT ile birlikte) için uygun klinik örnekler temin edilmeli ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalıdır. Özellikle, izolatlarda sefalosporin MİK yüksek bulunduğu, tek doz oral gemifloksasin 320 mg + oral azitromisin 2 g ya da tek doz IM gentamisin 240 mg + oral azitromisin 2 g ikili tedavileri düşünülebilir. Alternatif şema ile (sefiksime ve azitromisin) tedavi sonrası şüpheli tedavi başarısızlığı olan hastalar, tek doz IM seftriakson 250 mg ve tek doz oral azitromisin 2 g ile tedavi edilmelidir. İlgili klinik alanlarda kür testi, tedavi sonrası 7-14 gün içinde temin edilmelidir. Kültür, tercihen NAAT ile birlikte ve *N. gonorrhoeae* izole edilirse antimikrobiyal duyarlılık testi önerilen testlerdir. Klinisyenler, hastanın son 60 gün içindeki cinsel partnerlerinin kültür ile hızla değerlendirildiğinden ve hasta için uygulanan aynı şemayla tedavi edildiğinden emin olmalıdırlar.



## Gonokokal Konjonktivit

Yetişkinlerde GK konjonktivit tedavisine yönelik yayınlanmış tek çalışmada (1989), çalışmadaki 12 katılımcının hepsi tek doz IM 1 g seftriakson tedavisine yanıt verdi (580). Hızla antimikrobiyal direnç geliştiren diğer mikroorganizmalardaki deneyimlere göre değişik etki mekanizmalarına sahip iki antimikrobiyal ajanın kullanıldığı kombinasyon tedavilerinin (Örneğin; sefalosporin+azitromisin) tedavi etkinliğini arttırdığı, sefalosporin direnç oluşum ve yayılımını yavaşlattığına dair teorik bir temel bulunmaktadır. GK konjonktivit nadir görüldüğünden ve yetişkinlerdeki tedavisine yönelik veriler sınırlı olduğundan, bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.

### Önerilen şema

IM tek doz 1 g seftriakson  
+  
Oral tek doz 1 g azitromisin

Enfekte göz bir kez SF ile yıkanmalıdır.

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Hastalar, cinsel partnerlerini değerlendirme ve tedavi için yönlendirmeleri konusunda eğitilmelidir.

## Disemine Gonokokal Enfeksiyon

Disemine gonokokal enfeksiyon (DGE), sıklıkla peteşial ya da püstüler akral deri lezyonları, asimetrik poliartralji, tenosinovit ya da oligoartiküler septik artrit ile sonuçlanır (581). Enfeksiyon, bazen perihepatitle ve nadiren endokardit ya da menenjitte komplike olur. DGE'ye yol açan bazı *N. gonorrhoeae* suşları minimal genital inflamasyona neden olabilir. DGE'den şüpheleniliyorsa, disemine enfeksiyon alanlarından [Örneğin; deri, sinovyal sıvı, kan, beyin omurilik sıvısı (BOS)] alınan örneklerle ek olarak, ürogenital ve ekstragenital alanlardan NAAT ya da kültür örnekleri toplanmalı ve işlenmelidir. Tüm *N. gonorrhoeae* izolatları antimikrobiyal duyarlılık için test edilmelidir.

Özellikle tedaviye uyum sağlayamayacak, kesin tanısı olmayan, pürülan sinovyal efüzyon ya da diğer komplikasyonlara sahip kişilerin hospitalizasyonu ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsültasyonu başlangıç tedavisi için önerilmektedir. Endokardit ve menenjit klinik bulguları açısından muayene edilmelidir.

## Artrit ve Artrit-Dermatit Sendromu Tedavisi

### Önerilen şema

24 saatte bir IM veya IV 1 g seftriakson  
+  
Oral tek doz 1 g azitromisin

**Alternatif şemalar**

8 saatte bir IV 1 g sefotaksim veya  
 8 saatte bir IV 1 g seftizoksım  
 +  
 Oral tek doz 1 g azitromisin

Artrit-dermatit sendromu tedavisinde, en az 7 günlük bir tedavi süreci için, klinik yanıtta 24-48 saat sonra yapılan antimikrobiyal duyarlılık testi doğrultusunda oral bir ajana geçilebilir.

**Gonokokal Menenjit ve Endokardit Tedavisi****Önerilen şema**

12-24 saatte bir 1-2 g IV seftriakson  
 +  
 Oral tek doz 1 g azitromisin

DGE tedavisinde güncel bir çalışma yayınlanmamıştır. DGE tedavi süresi sistematik olarak çalışılmamış olup, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile beraber kararlaştırılmalıdır. DGE tedavisi, antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları doğrultusunda yönlendirilmelidir. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçlanıncaya kadar tedavi kararı klinik tabloya göre yapılmalıdır. Menenjit tedavisine, 10-14 gün boyunca önerilen parenteral tedaviyle devam edilmelidir. Endokarditte parenteral antimikrobiyal tedavi en az 4 hafta süreyle uygulanmalıdır.

**Cinsel Partnerin Yönetimi**

DGE'si olan hastaların cinsel partnerlerinde GK enfeksiyon sıklıkla asemptomatiktir. Hastalar, son 60 gün içinde cinsel temasta buldukları partnerlerini değerlendirme, test ve tedavi için yönlendirmeleri konusunda eğitilmelidir.

**Yenidoğanlarda Gonokokal Enfeksiyonlar**

Yenidoğanlarda GK enfeksiyonunu önlemede en iyi yöntem gebe kadınların prenatal tarama ve tedavisidir. Yenidoğanlarda GK enfeksiyonu, annenin enfekte serviksine perinatal maruz kalma sonucu oluşur. Genellikle doğum sonrası 2-5 gün içinde ortaya çıkan akut bir hastalıktır. İnfantlarda enfeksiyon prevalansı, gebe kadının gonoreye yönelik tarama ve tedavisi ile yenidoğanın oftalmi profilaksisi alıp almamasından bağımsız olarak, gebe kadınlardaki enfeksiyon prevalansına bağlıdır. Yenidoğanlarda en ciddi *N. gonorrhoeae* enfeksiyonu tabloları artrit ve menenjiti de içerebilen oftalmia neonatorum ve sepsistir. Daha az ciddi klinik tablolar; rinit, vajinit, üretrit ve fetal monitörizasyon alanlarının enfeksiyonlarıdır.

## Oftalmia Neonatorum Profilaksisi

GK oftalmia neonatorumu önlemek için tüm yenidoğanlarda her iki göze profilaktik ajan damlatılmalıdır. Bu prosedür pek çok ülkede yasal olarak gerekmektedir. Görmeyi tehdit edici GK oftalmiyi önleyebilmesi, mükemmel güvenlik kayıtlarının olması, kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle oküler profilaksi gerekmektedir. Önerilen profilaktik şema GK oftalmiyi önler; ancak, klamidyal oftalmiyi önlemedeki etkinliği kesin değildir ve *C. trachomatis*'in nazofaringeal kolonizasyonunu ortadan kaldırmaz.

### Önerilen şema

Eritromisin (%0,5) oftalmik pomad, her iki göze, doğumda tek uygulama

Bu ilaç, doğumun vajinal ya da sezaryen ile olmasından bağımsız olarak, doğum sonrası mümkün olan en kısa sürede tüm yenidoğanların her iki gözüne damlatılmalıdır. Pomad, çok kullanımlık tüpler yerine tek kullanımlık tüp ya da ampüller kullanılarak uygulanmalıdır. Eğer profilaksi gecikirse (Örneğin; doğum odasında uygulanmazsa), tüm bebeklerin profilaksi aldığından emin olmak için bir monitör sistemi oluşturulmalıdır.

Eritromisin, yenidoğanlarda kullanım için önerilen tek antibiyotikli pomadtır. Gümüş nitrat ve tetrasiklin oftalmik pomadları ABD'de artık üretilmemektedir. Basitrasin etkili değildir ve povidon iyot yeterli çalışmaya sahip değildir (582,583). Gentamisin oftalmik pomad, yenidoğanda ciddi oküler reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir ve oküler profilakside kullanılmamalıdır (584,585). Eritromisin pomad ulaşılabilir değilse, *N. gonorrhoeae* açısından risk altında olan infantlara (özellikle GK enfeksiyonu açısından riskli ya da prenatal bakımı olmayan annelerden doğanlar) seftriakson 25-50 mg/kg IV/IM, tek dozda 125 mg'ı aşmayacak şekilde uygulanabilir.

*N. gonorrhoeae* ABD'de göreceli olarak nadiren oftalmia neonatoruma neden olur. Ancak; bu enfeksiyonun tanı ve tedavisi, oftalmia neonatorum göz perforasyonu ve körlükle sonuçlanabileceği için özellikle önemlidir.

## Tanısal Yaklaşımlar

GK oftalmia için yüksek riskli infantlar; oftalmia profilaksisi almamış, prenatal bakımı olmayan, CYBH veya madde kullanım öyküsü olan anneye sahip olanlardır. Konjonktival eksudanın gram boyamasında intraselüler gram negatif diplokoklar görüldüğünde GK oftalmiden şüphelenilir ve uygun kültürler ve *N. gonorrhoeae* için antimikrobiyal duyarlılık testi sonrası gonore için olası tedavi uygulanır. Konjonktival eksudanın gram boyalı yaymasında artmış lökosit sayısı (intraselüler gram negatif diplokok olmadan) olan, GK oftalmi için yüksek riskli yenidoğanlarda *N. gonorrhoeae* için olası tedavi endike olabilir. Neonatal oftalminin nongonokokal nedenleri, *Morexella catarrhalis* ve diğer *Neisseria* türlerini içerir. Bu türler, gram boyalı yaymada *N. gonorrhoea*'dan ayırt edilemez, ama mikrobiyoloji laboratuvarında ayırt edilebilir.

## Tedavi

### Önerilen şema

Seftriakson 25-50 mg/kg IV/IM tek doz, 125 mg'yi aşmayacak

GK konjonktivit tedavisinde tek doz seftriakson yeterlidir. Özellikle prematür doğan, hiperbilirubinemisi olan infantlarda seftriakson dikkatli şekilde uygulanmalıdır. GK oftalmide ikili tedavi kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır. Topikal antibiyotik tedavisi tek başına yeterli değildir ve eğer sistemik tedavi veriliyorsa gereksizdir.

### Diğer Tedavi Önerileri

Ters çevrilmiş göz kapağı örneğinden aynı zamanda uygun klamidyal test yapılmalıdır. GK oftalmisi olan infantlar, disemine enfeksiyon (sepsis, artrit, menenjit) bulguları açısından değerlendirilmelidir. GK oftalmisi olan infantlar enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir.

### İzlem

Oftalmia neonatorumu olan infantlar, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir.

### Anne ve Annenin Cinsel Partnerlerinin Yönetimi

N. Gonorrhoea'nın neden olduğu oftalmia neonatorumlu infantların anneleri, cinsel partnerleriyle birlikte değerlendirilmeli, test ve gonoreye yönelik tedavi edilmelidirler.

### Yenidoğanlarda DGE ve Gonokokal Saçlı Deri Abseleri

DGE, sepsis, artrit ya da menenjit şeklinde ortaya çıkabilir. DGE, yenidoğan GK enfeksiyonunun nadir görülen bir komplikasyonudur. Saçlı derinin lokalize GK enfeksiyonu, skalp elektrodları aracılığıyla fetal monitörizasyondan kaynaklanabilir. Sepsis, artrit, menenjit ya da saçlı deri absesi olan yenidoğanlarda GK enfeksiyon tespiti, kan, BOS ve eklem aspirasyon sıvısı kültürü gerektirir. Konjonktiva, vajina, orofarinks ve rektumdan elde edilen örnekler primer enfeksiyon odağını belirlemede yararlıdır. Tüm izolatlarda antimikrobiyal duyarlılık testi uygulanmalıdır. Eksuda, BOS ya da eklem aspirasyon sıvısının gram (+) yaymaları *N. gonorrhoea*'ya yönelik başlangıç tedavisi için olası bir temel sağlar.

### Önerilen şemalar

Seftriakson 25-50 mg/kg/gün IV veya IM, günde bir kez, 7 gün süreyle (menenjit varsa 10-14 gün süreyle) veya

Sefotaksim 25 mg/kg IV/IM, günde 2 kez, 7 gün boyunca (menenjit varsa 10-14 gün süreyle)

Özellikle prematür doğan, hiperbilirubinemisi olan infantlarda seftriakson dikkatli şekilde uygulanmalıdır. DGE ya da saçlı deri abselerinde ikili tedavi kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır.

## Diğer Tedavi Önerileri

GK enfeksiyonu olan yenidoğanlarda aynı zamanda uygun klamidyal testler yapılmalıdır.

## Anne ve Annelerin Cinsel Partnerlerinin Yönetimi

*N. gonorrhoea*'nın neden olduğu DGE ya da saçlı deri absesi olan infantların anneleri, cinsel partnerleriyle birlikte değerlendirilmeli, test ve gonoreye yönelik tedavi edilmelidirler.

## Gonokokal Enfeksiyonu Olan Anneden Doğan Yenidoğanlar

Tedavi edilmemiş gonoresi olan annelerden doğan yenidoğanlar enfeksiyon için yüksek risk taşıyor. Yenidoğanlar, maruz kalan alanlarda gonoreye yönelik test edilmeli ve bu klavuzlarda önerildiği gibi gonoreye yönelik tedavi edilmelidir. GK enfeksiyonu olan anneden doğan yenidoğanlarda ikili tedavi kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır.

### Gonokokal enfeksiyon bulgusu olmadığında önerilen şema

Seftriakson 25-50 mg/kg IV/İM tek doz, 125 mg'yi aşmayacak şekilde

## Diğer Tedavi Önerileri

GK enfeksiyonu olan yenidoğanlarda aynı zamanda uygun klamidyal testler yapılmalıdır.

## Anne ve Annelerin Cinsel Partnerlerinin Yönetimi

Gonoresi olan anneler ve cinsel partnerleri değerlendirilmeli, test ve gonoreye yönelik tedavi edilmelidirler.

## İnfant ve Çocuklarda Gonokokal Enfeksiyonlar

Cinsel istismar, infant ve çocuklarda GK enfeksiyonunun en sık nedenidir. Preadölesan kızlarda vajinit enfeksiyonunun en sık bulgusudur. Vajinal enfeksiyon sonrası gonokok ilişkili PİH, preadölesanlarda yetişkinlerden daha az sıklıkta olabilir. Cinsel istismara uğramış çocuklarda, *N. gonorrhoeae* ile oluşan anorektal ve faringeal enfeksiyonlar sıklıkla asemptomatiktir.

## Tanısal Yaklaşımlar

Erkeklerde, erkek ve kızlarda ekstragenital alanlarda (rektum, farinks) kullanımını öneren verilerin azlığına rağmen NAAT kızlardan alınan vajinal ve idrar örneklerinde kullanılabilir. Kültür, erkeklerde tanı koymada ve cinsiyetten bağımsız ekstragenital alanlardan alınan örneklerde enfeksiyonu belirlemede halen tercih edilen methodur. Gram boyama prepubertal çocuklarda gonore değerlendirmesinde

yetersizdir, tanıda ya da gonoreyi dışlamada kullanılmamalıdır. Eğer DGE bulguları varsa, gonore kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testi uygun klinik alanlardan elde edilmelidir.

**≤45 kg ve komplike olmayan gonokokal vulvovajinit, servisit, üretrit, farenjit, proktiti olan infant ve çocuklar için önerilen şema**

Seftriakson 25–50 mg/kg IV veya IM tek doz, 125 mg'yi aşmayacak şekilde

**>45 kg ve komplike olmayan gonokokal vulvovajinit, servisit, üretrit, farenjit, proktiti olan çocuklar için önerilen şema**

Yetişkinler için önerilen şemalardan biri ile tedavi

**≤45 kg ve bakteremi ya da artriti olan çocuklarda önerilen tedavi şeması**

Seftriakson 50 mg/kg (maksimum doz: 1 g) IV veya IM günde bir kez, 7 gün süreyle

**>45 kg ve bakteremi ya da artriti olan çocuklarda önerilen tedavi şeması**

Seftriakson 1 g IM veya IV, günde bir kez, 7 gün süreyle

GK enfeksiyonu olan çocuklarda ikili tedavi kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır.

## **Diğer Tedavi Önerileri**

Takip kültürleri gereksizdir. Sadece parenteral sefalosporinler (Örneğin; seftriakson) çocuklarda kullanım için önerilmektedir. GK enfeksiyonu olduğu bulunan tüm çocuklar *C. trochomatis*, Sifiliz ve HIV'e yönelik test edilmelidir.

## BAKTERİYEL VAJİNOZİS

Bakteriyel vajinozis (BV), vajinada normal hidrojen peroksit üreten *Lactobacillus* sp. yerine, yüksek konsantrasyonda anaerobik bakteri (Örneğin; *Prevotella* sp. ve *Mobiluncus* sp.), *G. vaginalis*, üreplazma, mikoplazma ve çok sayıda zor ve kültüre edilemeyen anaerobların yerleşmesinden kaynaklanan polimikrobiyal klinik bir sendromdur. Bazı kadınlar geçici vajinal mikrobiyal değişiklikler deneyimlerken, bir kısmında ise çok daha uzun bulunabilir. Bakım amacıyla başvuran kadınlar arasında BV, vajinal akıntı veya kötü koku nedenlerinin başında gelir; bununla birlikte ulusal bir çalışmada BV'si olan birçok kadının asemptomatik olduğu bildirilmiştir (203).

BV, çoklu erkek ya da kadın partner, yeni bir cinsel partner, antisepsi amaçlı yıkama, kondom kullanımının olmaması ve vajinal laktobasil eksikliğiyle birliktelik gösterir; kesin olarak seksüel aktif olmayan kadınlar çok nadir etkilenirler (589). BV'ye neden olan mikrobiyal değişikliğin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ayrıca BV'nin cinsel yolla bulaşan tek bir patojenden kaynaklanıp kaynaklanmadığı da bilinmemektedir. Ama yine de, BV'si olan kadınlarda diğer bazı CYBH (Örneğin; HIV, *N. gonorrhoeae*, *C. Trachomatis* ve HSV-2) bulaşması, jinekolojik cerrahi sonrası komplikasyon, hamilelik komplikasyonları ve BV'nin rekürrens riskleri yüksektir (590-593). BV ayrıca erkek cinsel partnerlere HIV bulaşma riskini de arttırır (594). Her ne kadar BV ile ilişkili bakteri erkek cinsel organında bulunsun da erkek cinsel partnerlerin tedavisinin BV'nin rekürrensini engelleme açısından yararı yoktur (595).

### Tanısal Yaklaşımlar

BV tanısı, klinik kriterler [yani, Amsel ve ark.'nın (596) Diagnostik Kriterleri] ve Gram boyası kullanılarak konabilir. Gram boya (BV tanısında altın standart laboratuvar metodu olarak kabul edilir), BV'nin karakteristiği olan eğri Gram negatif çubuklar (yani; *Mobiluncus*), Gram negatif ve Gram değişken çubuk ve koklar (yani; *G. vaginalis*, *Prevotella*, *Porphyromonas* ve *Peptostreptococcus*) ve laktobasilin rölatif konsantrasyonunu (yani; uzun Gram-pozitif çubuklar) belirlemek için kullanılır. Klinik kriter, aşağıdaki semptom ve belirtilerden üçünün bulunmasını gerektirir:

- Vajina duvarlarını düzgünce kaplayan homojen, ince ve beyaz akıntı;
- Mikroskopik muayenede ipucu (clue) hücreler (Örneğin; kokobasil yapışmış vajinal epitelyal hücreler);
- Vajinal sıvı pH'ının >4,5 veya
- Vajinal akıntının %10 potasyum hidrosit eklenmeden veya eklendikten sonra balık gibi kokması (yani, 'whiff' testi).

Bu kriterlerin üçünün bulunması Gram boyanın sonuçları ile koreledir (597). Yüksek konsantrasyondaki *G. vaginalis* tespit eden bir DNA hibridizasyon prob testi olan 'Affirm VP III' (Becton Dickinson, Sparks, MD) ve vajinal sıvıdaki sialidaz aktivitesini tespit eden 'OSOM BV Blue test'i de (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA) içeren diğer testler de Gram boya ile karşılaştırılabilecek kabul edilebilir performans karakteristiklerine sahiptir. Yüksek pH'ı ve trimetilamini saptayabilen bir prolinaminopeptidaz kart testi olmasına rağmen sensitivite ve spesifitesi düşük olduğundan

önerilmemektedir. BV ile birlikte olan farklı organizmaların tespitinde, araştırma alanında PCR kullanılmıştır, klinik yararının değerlendirilmesi devam etmektedir. PCR ile spesifik organizmaların tespit edilmesi BV için işaret olabilir (598,599). Bu testlerin BV tanısında önerilebilmesinden önce ek doğrulamalar gereklidir. *G. vaginalis* kültürü, spesifik olmadığından tanı aracı olarak önerilmez. Servikal pap testleri düşük spesifite ve sensitivite nedeniyle klinik yararı olmadığından tanıda önerilmemektedir.

## Tedavi

Tedavi, semptomları olan kadınlara önerilmektedir. Hamile olmayan kadınlarda tedavinin gösterilmiş yararı, enfeksiyonun vajinal semptom ve belirtilerini yok etmektir. Tedavinin diğer potansiyel yararı, *C. Trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, HIV ve herpes simpleks tip 2 bulaşma risklerini azaltmaktır (592,593,600).

### Önerilen Şemalar

Metronidazol 500 mg oral, 2x1, 7 gün veya  
Metronidazol jel %0,75, intravajinal, bir tam aplikatör (5 g), 1x1, 5 gün veya  
Klindamisin krem %2, intravajinal, bir tam aplikatör, yatarken, 7 gün

Nitroimidazoller ile tedavi sırasında alkol tüketiminden sakınılmalıdır. Disülfiram benzeri reaksiyon olasılığını azaltmak için, metronidazol tedavi bitiminden sonraki 24 saat sonuna kadar alkol tüketilmemelidir. Klindamisin krem, yağ bazlıdır ve lateks kondom ve diyaframları kullanımdan sonra 5 gün süreyle gevşetebilir (ek bilgiler için klindamisin ürün etiketine bakın).

Kadınlarda tedavi süresince cinsel aktiviteden sakınılmalı veya sürekli ve doğru bir şekilde kondom kullanılmalıdır. Temizlik amacıyla yıkamak (douche) relaps riskini artırır ve semptomların azaltılması ya da tedavi amacıyla yıkamanın kullanılmasını destekleyen veri yoktur.

### Alternatif Şemalar

Tinidazol 2 g, oral, 1x1, 2 gün veya  
Tinidazol 1 g, oral, 1x1, 5 gün veya  
Klindamisin 300 mg, oral, 2x1, 7 gün veya  
Klindamisin ovül 100 mg, intravajinal, yatarken, 3 gün\*

\*Klindamisin ovüller, lateks veya kauçuk ürünleri (Örneğin; kondom, vajinal kontraseptif diyaframlar) gevşetebilecek yağlı bir baza sahiptirler. Bu tür ürünlerin klindamisin ovül tedavisini takibeden 72 saate kadar kullanılması önerilmemektedir.

Nitroimidazoller ile tedavi süresince alkol tüketiminden sakınılmalıdır. Disülfiram benzeri reaksiyon olasılığını azaltmak için, tinidazol tedavi bitiminden sonraki 72 saat sonuna kadar alkol tüketilmemelidir.



Alternatif rejimler birkaç tinidazol tedavi şemasını veya klindamisini (oral veya intravajinal) içerir (602). Metronidazolü içeren ayrı bir tedavi şeması da vardır (750 mg uzamış salınımlı oral tablet, 1x1, 7 gün); bununla birlikte bu alternatif rejimle ilgili performans verileri sınırlıdır.

Bazı çalışmalar, BV'yi tedavi için intravajinal laktobasil formüllerinin kullanımının klinik ve mikrobiyolojik etkilerini değerlendirmiştir (603-607). Genelde hiçbir çalışma, mevcut laktobasil formülleri veya probiyotiklerin BV'li kadınlarda tedavi veya destek amaçlı kullanımını desteklememiştir. BV'nin tedavisi ve önlenmesinde bu rejimlerin rollerini belirleme ile ilgili araştırma çabaları devam etmektedir.

## **Diğer Tedavi Yaklaşımları**

BV'li tüm kadınlar HIV ve diğer CYBH açısından test edilmelidirler.

## **İzlem**

Semptomlar düzeldiyse takibe gerek yoktur. İnatçı ve rekürren BV sık olduğundan, eğer semptomlar tekrarlarına muayeneye gelmeleri önerilmelidir. BV ile ilişkili belirli organizmaların saptanması antimikrobiyal direnç ile ilişkili olabilir ve bu da sonraki tedavi başarısızlık riskini işaret edebilir (608-613). İnatçı ve rekürren BV'li kadınların optimal tedavi stratejileri ile ilgili veriler sınırlıdır. Rekürrensi olan bir kadına farklı bir tedavi rejimi düşünülebilir, fakat tekrarlayan ve inatçı BV'yi tedavi ederken, ilk tekrarlama aynı rejim ile tekrar tedavi edilmesi kabul edilen bir yaklaşımdır (614). Önerilen tedavinin uygulanmasına rağmen çoklu rekürrensi olan kadınlarda, %0,75 metronidazol jelin haftada iki kere olacak şekilde 4-6 ay kullanılmasının rekürrensi azalttığı gösterilmiştir, fakat süpresif tedavi kesildiğinde yarar devam etmeyebilir (615). Sınırlı veriler, rekürren BV'si olan kadınlarda, oral bir nitroimidazolü (metronidazol veya tinidazol 500 mg, 2x1, 7 gün) takiben intravajinal borik asit, 600 mg, 1x1, 21 gün ve bunu takiben de remisyondaki kadınlara süpresif %0,75'lik metronidazol jel, haftada iki, 4-6 ay rejiminin bir seçenek olabileceğini önermektedirler (616). Ayda bir oral 2 g metronidazolün 150 mg flukonazol ile birlikte verilmesi de süpresif tedavi açısından değerlendirilmiştir, bu rejim BV insidensini azaltmış ve normal vajina kolonizasyonu oluşumunu desteklemiştir (617).

## **Cinsel Partnerlerin Yönetimi**

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, cinsel partnerin (partnerlerin) tedavisinin kadının tedaviye yanıtını veya relaps olasılığını etkilemediğini göstermiştir (595). Dolayısıyla cinsel partnerlerin rutin tedavisi önerilmemektedir.

## **Özel Durumlar**

### **Allerji, İntolerans veya Yan Etkiler**

Metronidazol veya tinidazole intolerans veya allerji durumunda intravajinal klindamisin krem tercih edilir. Metronidazol allerjik olmayıp oral formu tolere edemeyen kadınlarda metronidazol

jel düşünülebilir. Nitroimidazol tedavisi boyunca alkol tüketiminden kaçınılması önerilmelidir. Disülfiram benzeri reaksiyon olasılığını azaltmak için, metronidazol tedavi bitimini takip eden 24 saat, tinidazol tedavisini takiben ise 72 saat alkol tüketilmemelidir.

### Hamilelik

Semptomatik bütün hamile kadınlarda tedavi önerilir. Bu popülasyonda BV tedavisinin etkinliğini belirlemek için çalışmalar yapılmıştır, bunların ikisi metronidazolün 250 mg'lık rejiminin (618,619) hamilelikte etkili olduğunu göstermiştir; bununla birlikte 500 mg, 2x1 dozunda da kullanılabilir. Sınırlı sayıda katılımcıyla yapılan bir çalışmada 500 mg 2x1 oral metronidazolün, metronidazol jel ile aynı etkide ve %70 kür oranına sahip olduğu gösterilmiştir, kür belirlemede Amsel kriterleri kullanılmıştır (620). Bir başka çalışma oral klindamisin tedavisiyle, Gram boyama kriterleri kullanılarak %85 kür oranı bildirmiştir (621). Birçok çalışma ve metaanaliz, metronidazolün hamilelikte kullanımı ile yenidoğanlarda teratojenik veya mutajenik etkiler arasında bir ilişki gösterememişlerdir (622,623). Eski çalışmalar hamilelikte vajinal klindamisin kullanımı ile yenidoğandaki ters etkiler arasında olası bir linke işaret ederken, yeni veriler bu tedavi yaklaşımının hamile kadınlar için güvenli olduğunu göstermiştir (624). Semptomatik BV'li hamileler, yan etkilerin önlenmesi ya da kürü etkileyecek şekilde, oral tedavinin topikal tedaviye üstünlüğünün gösterilmemiş olması nedeniyle, hamile olmayan kadınlara önerilen oral ya da vajinal rejimlerle tedavi edilebilirler. Bazı gözlemsel çalışmalarda, prematür membran rüptürü, preterm doğum, intraamniyotik enfeksiyon ve postpartum endometrit gibi hamilelik ile ilgili sorunların semptomatik BV ile birlikteliği gösterildiği halde, hamilelerde BV'nin tedavisi vajinal enfeksiyon semptom ve belirtilerini azaltabilmektedir. Bir metaanalizde hiçbir antibiyotik rejiminin, BV'li (septomatik veya asemptomatik) kadınlarda preterm (erken veya geç) doğumu önlemediği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte bir çalışma da, oral BV tedavisinin geç düşük riskini azalttığı, iki başka çalışmada da benzer tedavinin yenidoğandaki ters etkileri azalttığı gösterilmiştir (625).

Yüksek preterm doğum riski bulunan (yani; daha önce preterm doğum yapmış olanlar) hamilelerdeki asemptomatik BV tedavisi birkaç çalışmada değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yüksek preterm doğum riski olan asemptomatik BV'li hamilelerdeki tedavi 7 çalışmada değerlendirilmiş; birinde zararlı olduğu (626), ikisinde yararlı olmadığı (627,628) ve dördünde de (618,619,629,630) yararlı olduğu gösterilmiştir.

Benzer olarak, preterm doğum riski düşük olan hamilelerde asemptomatik BV'nin tedavisinin hamilelikteki ters etkileri azaltıp azaltmadığına dair veriler de uyumsuzdur. Bir çalışmada hamileliğin 13-22. haftaları arasında oral klindamisin kullanan kadınlar arasında spontan preterm doğumda %40 azalma gösterilmiştir (630). Birkaç başka çalışma hamileliğin 20. haftasından önce verilen intravajinal klindamisin preterm doğum olasılığını azaltmadığını göstermiştir (628,631-633). Dolayısıyla preterm doğumu önlemek amacıyla düşük ya da yüksek preterm doğum riski olan asemptomatik hamilelere rutin BV taraması yapılmasının önerilmesi için veriler yetersizdir (111).

Metronidazol plasentayı geçmesine rağmen, hamilelerde yapılan örnekleme ve topluluk çalışmalarında infantlar üzerinde teratojenik veya mutajenik etkiler olduğuna dair herhangi bir veri yoktur (634). Veriler metronidazol tedavisinin hamilelikte düşük risk oluşturduğunu göstermektedir (317).

Metronidazol süte de geçer. Maternal oral tedavi sonucu meme ile beslenen infantlar, infantların tedavi edildiği dozdan daha düşük bir doz metronidazol almış olurlar, aktif metabolitte toplam infant maruziyetine eklenir. İlaç ve metabolitin plazma seviyeleri ölçülebilir, fakat maternal plazma seviyelerinin altında kalırlar (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>). Birkaç olgu serisinde meme emen infantlarda metronidazole bağlı herhangi bir yan etki bulgusuna rastlamamış olmasına rağmen, bazı klinisyenler, annenin tek doz 2 g metronidazol ile tedavisini takiben emzirmeye 12-24 saat ara vermelerini önermektedirler (635). Daha düşük dozlar, anne sütünde daha düşük konsantrasyonlara neden olacağından, bu durumun da emzirmeyle uyumlu olacağı ve sorun yaratmayacağı düşünülür (636,637). Tinidazolün hamilelikte kullanımıyla ilgili insan çalışmalarından elde edilen veriler sınırlıdır; bununla birlikte hayvan verileri bu tür tedavinin riskinin orta derecede olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla hamilelikte tinidazolden kaçınılmalıdır (317).

## TRIKOMONİYAZİS

Trikomoniyazis, virüsler tarafından oluşturulmayan cinsel yolla bulaşan hastalıklar içinde en sık görülen enfeksiyondur ve ABD'de ortalama 3,7 milyon kişiyi etkiler (533). *T. vaginalis*'in ABD'deki epidemiyolojik tahminleri; siyah kadınların %13'ü etkilenmişken, beyaz kadınlarda bu oran %1,8'dir (639). *T. vaginalis* enfeksiyonu 40 yaş üzeri kadınların %11'inden fazlasını etkilerken en yüksek prevalansa cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniklerinde rastlanmaktadır (641) (semptomatik kadınların %26'sı, asemptomatik kadınların %6,5'i test edilmiştir). Yine hapishanelerdeki prevalans da oldukça yüksektir (erkeklerin %2-9'u, kadınların %9-32'si) (136,137,644,645). Homoseksüellerdeki trikomoniyazis sıklığı ise düşüktür (646,647).

Enfekte erkeklerde üretrit, epididimit veya prostatit gibi semptomlar görülürken, enfekte kadınlarda çok miktarda, kötü kokulu, sarı-yeşil vajinal akıntı ve eşlik eden vulvar irritasyon bulguları görülebilir. Buna karşın enfekte kişilerin büyük çoğunluğunda (%70-85) ya hiç semptom görülmez ya da çok minimal semptomlar vardır ve tedavi edilmeyen enfeksiyonlar aylar veya yıllar boyu devam edebilir (86,639,648,649). Kişiler enfeksiyonlarının farkında olmasa bile penil-vajinal seks yoluyla partnerlerine bulaştırabilirler (650). Cinsel olarak aktif kişilerde trikomoniyazisten korunmanın en iyi yolu tüm cinsel birleşmeler sırasında sürekli ve doğru kondom kullanımıdır (22).

Sünnetli erkeklerin *T. vaginalis* enfeksiyonuna karşı azalmış riski bulunur (56,651). Vajinal dış trikomoniyazis de dahil birçok vajinal enfeksiyon riskini arttırdığından önerilmez (652).

*T. vaginalis* enfeksiyonu HIV bulaşma riskini 2-3 kata kadar artırmaktadır (653-656). Bunun yanında preterm doğum ve gebelikte ilgili diğer riskleri de artırır. HIV pozitif kadınlardaki *T. vaginalis* enfeksiyonu artmış PİH riski ile ilişkilidir (657-659). Tüm bu komplikasyonlardan ötürü asemptomatik HIV enfeksiyonu olan kadınların rutin olarak *T. vaginalis* açısından test edilmeleri önerilir.

Vajinal akıntı şikayeti ile başvuran kadınlara *T. vaginalis*'e ait tanısal testler yapılmalıdır. Taramalar özellikle hapishane veya cinsel yolla bulaşan hastalık klinikleri gibi yüksek riskli bölgelerde ve birden çok partneri olan, IV ilaç kullanan, para karşılığı seks yapan kişilerde rutin haline getirilmelidir. Buna karşın tarama ve asemptomatik kişilerin tedavisinin halk sağlığı açısından faydası ve hastalığın genel prevalansını düşürmedeki etkisiyle ilgili veriler yetersizdir. Dolayısıyla bölgesel hastalık sıklığına göre rutin tarama kararı verilebilir.

Rektumun *T. vaginalis* için rezervuar bir bölge olup olmadığı kesin değildir. Yapılan çalışmalarda anal seks öyküsü olan kişilerde görülen %5'lik *T. vaginalis* görülme sıklığının rektal kontaminasyona bağlı olup olmadığı bilinmemektedir (660,661). Rektal taramanın etkinlik, fayda ve maliyet açısından gerekliliği kanıtlanmadığından, rutin tarama önerilmez. Benzer şekilde oral enfeksiyonlardaki *T. vaginalis* rolü kesin bilinmediğinden oral test de rutinde önerilmez. *T. vaginalis* enfeksiyonu ABD'de bildirilmesi zorunlu bir hastalık değildir (118,662).

## Tanısal Yaklaşımlar

*T. vaginalis* tanısı için yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip testler önerilir. NAAT testi kadınlarda tanı koymada oldukça hassastır ve sensitivitesi %51-65 arasında olan ıslak mikroskopiye oranla 3-5 kat daha hassas bir testtir (663,664). *T. vaginalis* testi olan APTIMA (Hologic Gen-Probe, San Diego, CA) kadınlardaki endoservikal veya ürinal örneklerden hastalık tayini yapmada FDA onayına sahiptir. Bu yöntem RNA'yı transkripsiyon aracılı amplifikasyon ile saptar ve klinik sensitivitesi %95,3 ile %100 arasındayken spesifisitesi %95,2-100 civarındadır (665,666). Kadınlarda vajinal ve ürinal örnekler birbirleriyle %100 oranında örtüşür (663). Bu yöntem erkeklerde de idrar örneklerinde veya üretral sürüntü materyalleri üzerinde kullanılabilir. Erkeklerdeki *T. vaginalis* enfeksiyonu tanısında hastanın kendi aldığı penil-meatal sürüntü örneklerinin sensitivitesi bazı çalışmalarda idrar örneğinden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %80 ve %39) (667). BD Probe Tec TV Qx Amplified DNA testi (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey) kadınlarda endoservikal, vajinal veya idrar örneklerinden *T. vaginalis* enfeksiyonu tanısı koymada FDA onayına sahiptir. Bu testleri klamidya veya gonore için alınan örneklerin üzerinden yapmak uygulama açısından daha pratiktir ve trikomoniyazisin sıklığı oldukça yüksek olup erişkinlerde gözden kaçmaması gerekir.

FDA tarafından *T. vaginalis* tanısı için onay almış diğer testler arasında vajinal sekresyonlardan bakılan OSOM Trichomonas Hızlı Testi (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA), immünokromatografik kapiller akım teknolojisini kullanan antijen saptama testi ve *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, ve *Candida albicans* tanısında kullanılan DNA hibridizasyon testi sayılabilir. OSOM testi 10 dakikada sonuçlanır ve hassasiyeti %82-95, spesifisitesi %97-100 arasındadır (666,668).

Hastaların kendi kendilerine test yapmaları da bir seçenek olup, 14-22 yaş arası 209 genç kadının katıldığı bir çalışmada OSOM testi kullanılmış, hastaların %99'undan fazlası testi doğru uygulayıp sonuçlarını da doğru yorumlayabilmiştir. Klinik sonuçlarla test sonuçları da %96 oranında uyumlu gelmiştir ( $\kappa=0,87$ ) (669). Affirm VP III testinin sonuçları da 45 dakika içinde çıkar. Kültür ve transkripsiyon aracılı amplifikasyonla karşılaştırıldığında hassasiyeti %63, spesifisitesi ise %99,9'dur. Testin hassasiyeti semptomatik kadınlarda daha yüksektir (670,671). OSOM ve Affirm VP III testinin erkeklerden alınan örneklerdeki tanısal kullanımı ile ilgili FDA onayı bulunmamaktadır. Kültür *T. vaginalis* enfeksiyonu tanısında moleküler yöntemler geliştirilmeden önce altın standart olarak kabul ediliyordu. Kültürün sensitivitesi %75-96 arasında olup spesifisitesi %100'e yakındır (475). Kadınlarda kültür için tercih edilen örneklem vajinal sekresyonlardır ve idrar kültürünün tanısal anlamda hassasiyeti daha düşüktür (475,672,673). Erkeklerde kültür örnekleme olarak üretral sürüntü, idrar sedimenti veya semen kullanılabilir. Hassasiyeti artırmak için tek kültüre birden çok örneklem ekimi de yapılabilir.

Pratik olması ve düşük maliyeti nedeniyle *T. vaginalis* tanısında genital sekresyonların ıslak preparatlarının mikroskopik incelemesi en sık kullanılan yöntemdir. Buna karşın bu yöntemin sensitivitesi vajinal örneklerde düşüktür (%51-65 arasında), erkeklerde ise bu oran daha da düşer (üretral örnekler, idrar sediment ve semen gibi).

Islak preparat yöntemini kullanan hekimlerin mikroskop incelemesini hızlıca yapması önemlidir çünkü inceleme geciktikçe sensitivite düşer (1 saat içinde %20 düşer) (674,675). Örnekler üzerinde NAAT gibi yüksek sensitivitesi olan testlerin yapılamadığı durumlarda, mikroskopik incelemesi negatif gelen sonuçların NAAT testine tabi tutulması şeklinde bir algoritma izlenebilir. Bu şekilde tanısal hassasiyet artırılabilir (475). Pap testinde *T. vaginalis* saptanması rastlantısal bir bulgu olarak karşımıza çıkabilse de, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar sık olduğundan, klasik Pap testi de sıvı-bazlı Pap testi de trikomonyazis için tanısal test olarak değerlendirilmez.

## Tedavi

Tedaviyle *T. Vaginalis* enfeksiyonunun belirti ve bulguları geriler ve bulaştırıcılık azalır. HIV pozitif kadınlardaki görülmesi yüksek olan komplikasyon oranı da düşer.

### Önerilen şema

Metronidazol 2 gr oral, tek doz veya  
Tinidazol 2 gr oral, tek doz

### Alternatif şema

Metronidazol 500 mg oral, günde iki kez, 7 gün süreyle

Nitroimidazollerle tedavi süresince alkol kullanımından kaçınılmalıdır. Disülfiram benzeri reaksiyonu önlemek amacıyla metronidazol tedavisi bittikten sonraki 24 saat boyunca ve tinidazol tedavisi bittikten sonraki 72 saat boyunca alkol kullanılmamalıdır. Nitroimidazoller *T. Vaginalis* enfeksiyonuna karşı etkili olan tek antimikrobiyallerdir. Bu gruptan metronidazol ve tinidazolün trikomonyazisin tedavisinde oral veya parenteral kullanım için FDA onayı vardır. Tinidazol daha yüksek maliyetli bir ilaç olup serum ve genitöüriner sistemde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir ve yarı ömrü metronidazolden daha uzundur (sırasıyla 12,5saat ve 7,3 saat). Tinidazolün gastrointestinal yan etkileri de daha hafiftir (676-678). Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, tavsiye edilen metronidazol rejimiyle %84-98 arasında kür oranları elde edilmiştir (679-681) ve tinidazolde bu oranlar %92-100 arasında olmuştur (680,682-685). 2 gr tek doz metronidazol ve tinidazolü karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalarda, parazitolojik kür oranlarında ve semptomların giderilmesinde tinidazolün metronidazol eşdeğer veya daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (686). Metronidazolün jel formu ise üretra ve perivajinal bezlerde istenen terapötik konsantrasyonlara ulaşamamıştır. Oral metronidazol oranla daha düşük etkinlik gösterdiğinden rutinde topikal kullanım önerilmez.

## Diğer Tedavi Önerileri

*T. vaginalis* ile enfekte olan kişilerin kendilerinin ve partnerlerinin tedavileri tamamlanana kadar cinsel ilişkiden uzak durmaları önerilir (tedavi bitene ve semptomlar tamamen gerileyene kadar).

*T. vaginalis* ile enfekte olan kişilerin HIV'de dahil olmak üzere diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından test edilmeleri önemlidir.

## İzlem

Trikomoniyazis geçirmiş ve tedavi edilmiş kadınlarda re-enfeksiyon riski oldukça yüksek olduğundan (bir çalışmaya göre ilk 3 ayda %17) (86), cinsel olarak aktif tüm kadınlara, partnerlerinin tamamen tedavi edilmiş olup olmadığına bakılmaksızın *T. vaginalis* için ilk tedavi bitiminden sonraki 3. ayda tekrar test yapılması önerilir. Nükleik asit amplifikasyon testleri tedavi bitiminden sonraki 2. haftada bile yapılabilir (687,688).

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Semptomatik iyileşme, mikrobiyolojik kür ve bulaşma ile re-enfeksiyonun önlenmesi açısından partnerlerin eş zamanlı tedavi edilmeleri büyük önem taşır. *T. vaginalis* enfeksiyonu tanısı alan tüm hastaların partnerleri de derhal değerlendirme ve tedavilerinin yapılması amacıyla ilgili merkezlere yönlendirilmelidir. Partnerlerin tedavileri bitene kadar ve semptomlar gerileyene kadar cinsel ilişkiden uzak kalmaları da tekrarlı bulaşmaları önleme açısından önemlidir. Tekrar eden enfeksiyon durumlarında veya re-enfeksiyon görülen hastalarda partnerlerin tedavi edilmesinin belirgin fayda sağladığı bildirilmiştir.

## İnatçı veya Tekrarlayan Trikomoniyazis

İnatçı veya tekrarlı enfeksiyon durumlarında antimikrobiyallere dirençli *T. vaginalis* suşları veya diğer sebepler tedavi edilmemiş partnere bağlı görülen re-enfeksiyon durumlarından ayırt edilmelidir. Birçok tekrarlı trikomoniyazis olgusu re-enfeksiyon sonucu görülse de, bazı durumlarda antimikrobiyal direnç de söz konusu olabilir. Metronidazol direnci vajinal trikomoniyazis olgularının %4 ile 10'unda görülürken (690,691) tinidazol direnci ise sadece %1 oranında görülür (691). Genel olarak tinidazolün *T. vaginalis* için minimum letal konsantrasyonu metronidazol göre daha düşüktür (692). Alternatif tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan, yeni ortaya çıkmaya başlayan nitroimidazol dirençli trikomoniyazis olguları endişe vericidir. Re-enfeksiyona bağlı olmayan tekrarlayan trikomoniyazis olgularında tek doz tedaviden kaçınılmalıdır. 2 gr tek doz metronidazol tedavisi ile başarısız olunmuşsa ve re-enfeksiyon ihtimali düşünülmüyorsa, hasta ve partneri 500 mg, günde iki kez oral metronidazol ile 7 gün süreyle tedavi edilebilir. Bu tedavi de başarısız olursa metronidazol veya tinidazol 2 gr oral tedavinin 7 gün süreyle verilmesi düşünülebilir. Tedavi uyumsuzluğu olan veya re-enfeksiyon görülen hastalarda bir haftalık tedavilerde pek çok kez başarısız olunması halinde, mikroorganizmanın metronidazole ve tinidazole karşı duyarlılık testi yapılabilir (693). CDC sitesinde bu konuyla ilgili deneyim ve görüşler bulunabilir. Websitesi: <http://www.cdc.gov/std>). Nitroimidazol dirençli olgularda uzmanlar ile konsülte edilerek 2-3 gr gibi yüksek dozlarda tinidazol 14 gün süreyle oral yolla verilerek intravajinal tinidazol ile kombine edilebilir. Alternatif tedaviler de etkili olabilir ancak sistematik olarak değerlendirilmediğinden olguların enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile konsülte edilmesi önerilir. Yapılan çalışmalardan birinde

intravajinal paromomisin yüksek doz tinidazol ile kombine edilmiş (694–696) farklı çalışmalarda ise intravajinal borik asit (697,698) ve nitazoksanid (699) kullanılmış ve hepsinde de klinik yanıt alınmıştır. Aşağıdaki ajanlar ise topikal kullanımda %50'nin altında klinik başarı gösterdiğinden kullanımları önerilmez; intravajinal betadin (povidon iyot), klotrimazol, asetik asit, furazolidon, jansiyen moru, nonoksinol-9, potasyum permanganat (700). Trikomonyazis tedavisinde etkili bulunan başka topikal mikrobisit bulunmamaktadır (701).

## Özel Durumlar

### Allerji, Aşırı Duyarlılık ve Yan Etkiler

Metronidazol ve tinidazol nitroimidazol grubu ilaçlardır. Nitroimidazollere karşı IgE aracılı allerjik reaksiyonu olan hastalara uzman konsültasyonu istenerek metronidazol desensitizasyonu uygulanabilir (702).

### Gebelik

Gebelikte görülen *T. vaginalis* enfeksiyonu erken membran rüptürü, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek gibi istenmeyen gebelik komplikasyonlarına yol açabilir (658,703-705). Metronidazol tedavisi parazitolojik kür sağlasa da, yapılan çalışmalarda tedavi ile perinatal komplikasyon oranında belirgin düşüş görülmemiştir.

Yapılan bir çalışmada, *T. vaginalis* enfeksiyonu için metronidazol tedavisi alan gebelerde artmış preterm doğum riski görülmüştür (706). Buna karşın aynı çalışmada tedavi riskleriyle ilgili yeterli veri bulunamamıştır. Son yapılan çalışmalarda gebelik sırasında metronidazol kullanımının gebeliğin seyri üzerinde pozitif veya negatif herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (634,707-710). Eğer tedavi verilmesi düşünüüyorsa, önerilen şema 2 gr tek doz metronidazol kullanımındadır. Semptomatik gebe kadınlar, gebelik yaşına bakılmaksızın test edilmeli ve tedavi başlanması açısından değerlendirilmelidir. *T. vaginalis* enfeksiyonu tedavisiyle gebelerde vajinal akıntıda belirgin azalma ve partnere bulaşma riskinde düşme görülür. Trikomonyazisin perinatal bulaşma riski düşük de olsa tedavi yenidoğandaki respiratuvar ve genital enfeksiyonları önleyebilir (711,712). Hekimler trikomonyazisi olan semptomatik gebe kadınları tedavinin yarar ve zararları açısından değerlendirmeli ve kondom kullanımı ile partner tedavisinin önemi üzerinde durmalıdır.

Asemptomatik gebelerin *T. vaginalis* açısından rutin olarak test edilmelerinin faydası ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Buna karşın HIV pozitif gebelerde ilk prenatal vizitte tarama yapılması ve enfeksiyon varlığı durumunda hemen tedavi edilmesi şiddetle önerilmektedir çünkü trikomonyazis HIV enfeksiyonunun vertikal bulaşma riskini artırır (713). Trikomonyazis için tedavi edilen HIV pozitif kadınlar tedavi bitiminden 3 ay sonra tekrar test edilmelidir.

Metronidazol plasentayı geçse de gebe kadınlarda kullanımında yüksek risk bulunmaz (317). Gebe kadınlar üzerinde yapılan çok sayıda kohort çalışmasında metronidazolün teratojenik veya mutajenik etkisi saptanmamıştır (708-710,714). Gebeliğin herhangi bir evresinde tek doz 2 gr metronidazol tedavisi güvenli kabul edilmektedir. Metronidazol anne sütüne de geçebilir.



Annenin oral yoldan tedavi alması ile anne sütü alan bebeklerin kanında görülen metronidazol düzeyleri terapötik dozun altında kalmakla birlikte ilacın aktif metabolitleri kümülatif doza eklenir. İlacın ve metabolitlerinin bebekteki plazma düzeyleri ölçülebilir seviyede olmakla birlikte annenin plazma seviyesinden daha düşüktür. Anne sütü yoluyla metronidazole maruz kalmış bebeklerde yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etki saptanmamış olsa da, bazı hekimler 2 gr tek doz tedaviyi takip eden 12-24 saat içinde bebeği emzirmekten kaçınmayı önerir (635). Annenin 400 mg günde 3 kez 7 gün süreyle metronidazol tedavisi aldığı durumlarda ise anne sütünde daha düşük oranlarda ilaç konstantrasyonu saptanır ve tedavi süresince emzirmeyi kesmeyi gerektirmez (636,637).

Tinidazolün gebelikte kullanımıyla ilgili insan çalışmaları sınırlı sayıdadır. Buna karşın hayvan çalışmalarında ilacın orta düzey risk taşıdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla gebelikte tinidazol kullanımından kaçınılmalıdır ve emzirme sırasındaki kullanımlarda 2 gr'lık tek doz tedavi sonrası 72 saat süt verilmemelidir.

## HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu olan kadınların %53'üne yakını eş zamanlı olarak *T. vaginalis* ile enfektedir (715,716). Bu kadınlardaki trikomonas enfeksiyonu çoğunlukla da PİH ile ilişkilidir (659). Dolayısıyla trikomonyazisin tedavisi genital traktustaki HIV viral yükünün ve viral saçılımın azalmasını sağlar (717,718). Tüm bu nedenlerden ötürü, HIV enfeksiyonu olan tüm kadınların ilk muayenede ve sonrasında yıllık olarak trikomonyazis açısından test edilmesi önemlidir.

HIV enfeksiyonu ve *T. vaginalis* enfeksiyonu olan kadınlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tek doz 2 gr metronidazol tedavisinin 7 gün süreyle günde iki kez 500 mg metronidazol tedavisinden daha az etkili olduğu saptanmıştır (719). Dolayısıyla tedavi başarısını artırmak için HIV enfeksiyonu olan kişilerdeki *T. vaginalis* enfeksiyonları 7 gün süreyle günde iki kez 500 mg metronidazol ile tedavi edilmelidir (2 gr tek doz tedavi yerine). Standart tek doz tedavinin etkinliğinin düşük olmasının sebepleri arasında ko-enfeksiyonların varlığı, antiretroviral tedaviler, vajinal ortamdaki değişiklikler ve bağışıklık sisteminin bozulması sayılabilir (656,720,721).

## Tedavi

*T. vaginalis* enfeksiyonunun belirti ve bulgularının gerilemesini sağlar ve bulaşmayı önler. HIV pozitif kişilerde görülmesi muhtemel olan komplikasyon riski de tedaviyle düşer.

HIV pozitif kişilerde *T. vaginalis* tedavisi bitiminden sonraki 3 ay içinde yeniden test yapmak gerekir.

### HIV enfeksiyonu olan kadınlarda önerilen şema

Metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez, 7 gün süreyle

Yüksek sensitiviteye sahip olması sebebiyle NAAT testi önerilir. Erkeklerde ise tarama, alternatif tedavi şemaları veya yeniden test yapma gerekliliği ile ilgili eldeki veriler yetersizdir.

## HPV ENFEKSİYONU

En az 40 tanesi genital bölgeyi enfekte edebilen, yaklaşık 100 kadar human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu tanımlanmıştır (758). Birçok HPV enfeksiyonu kendini sınırlar ve asemptomatiktir ya da bilinmemektedir. Cinsel aktif kişilerin çoğu, hayatları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olmuştur (533,759). Onkojenik yüksek riskli HPV enfeksiyonları (Örneğin; HPV tip 16 ve 18) daha çok servikal, penil, vulvar, vajinal, anal ve orofaringeal kanserler ve prekansellere neden olurken (760), onkojenik olmayan düşük riskli HPV enfeksiyonları (Örneğin; HPV tip 6, 11), genital siğillere ve rekürren respiratuvar papillomatoza neden olmaktadır. Dirençli onkojenik HPV enfeksiyonu, HPV ilişkili prekanserler ve kanserlerin gelişimindeki en güçlü risk faktörüdür. ABD'de, önemli miktarda kanser ve anogenital siğiller HPV'ye dayanır: 2009'da, tahmini yeni 34,788 HPV'ye bağlı kanser olgusu (761,762) ve yaklaşık 355,000 yeni anogenital siğil olgusu HPV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (763).

### Korunma

#### HPV Aşıları

ABD'de çeşitli HPV aşıları ruhsatlanmıştır; 2 değerli aşı (Cervariks) HPV tip 16 ve 18'e karşı, 4 değerli aşı (Gardasil) HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı ve 9 değerli aşı ise HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruma sağlar. İki değerli ve 4 değerli aşılar tüm servikal kanserlerin %66'sının nedeni olan HPV tip 16 ve 18'e karşı koruma sunar ve 9 değerli aşı ise servikal kanserlerin %15'inden sorumlu olan ek 5 HPV tipine karşı da korur. Dört ve 9 değerli HPV aşıları ayrıca genital siğillerin %90'ından sorumlu olan tip 6 ve 11'e karşı da korur.

Tüm HPV aşıları 6 aylık süre içinde 2. ve 3. dozlar, ilk dozdan sonra sırasıyla 1-2 ve 6 ay sonra olacak şekilde birbirini takip eden 3 doz IM enjeksiyon olarak uygulanır. Üç doz için de aynı aşı ürünü kullanılmalıdır. Her iki aşı da kız çocuklar için rutin olarak 11-12 yaşlarında önerilir ve 9 yaşından itibaren uygulanabilir (16); 13-26 yaş arası olup aşıya başlanmamış veya seriyi tamamlamamış kız çocuklar ve kadınlar aşılanmalıdır. Dört veya 9 değerli HPV aşısı rutin olarak 11-12 yaş erkek çocuklara önerilir; erkek çocuklar 9 yaşından itibaren aşılanabilirler (<http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>). On üç-21 yaş arası olup aşıya başlanmamış veya seriyi tamamlamamış erkek çocuklar ve erkekler aşılanmalıdır (<http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>) (16). Önceden aşılanmamış, immün yetmezliği olan kişiler (HIV enfeksiyonu olan kişiler dahil) ve ESYE için aşılama 26 yaşına kadar önerilir (16). ABD'de, aşılar 26 yaş üzerindeki kadın ve erkek kullanımında ruhsatlanmamış veya önerilmemiştir (16). HPV aşıları gebe kadınlarda önerilmez. HPV aşıları anogenital siğil, anormal Pap/HPV testi veya anogenital prekanser öyküsüne bakılmaksızın uygulanabilir. Yirmi bir yaş ve üzerindeki kadınlar HPV aşısı olsalar da rutin servikal kanser taramalarına devam etmelidirler. HPV aşısı hak sahibi 19 yaş altı çocuk ve adölesanlarda Çocukları Aşılama Programı yoluyla sağlanabilir [aranarak bilgiye ulaşılabilir numara CDC INFO (800-232-4636)]. On dokuz-26 yaş arası sigortası bulunmayan kişiler için, aşı üreticilerinden hasta destek programları mevcuttur. Ruhsat öncesi ve ruhsat sonrası güvenlik değerlendirmeleri aşının toleransını iyi bulmuştur (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/>

index.html) (764). ABD'de etkinlik izleme çalışmaları 4 değerli aşının içerdiği HPV tiplerinde olduğu gibi genital siğillerde de azalmalar olduğunu göstermiştir (765,766). HPV aşıları için şu anki öneriler <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html> adresinde mevcuttur.

CYBH hizmeti sağlayan düzenlemeler, aşığı ya aşı serisine başlamamış ya da tamamlamamış hak sahiplerine uygular veya bu kişileri aşığı sağlayacak başka bir olanağa yönlendirir. Çocuk, adölesan ve genç yetişkinlere hizmet sağlayan klinisyenler HPV ve HPV aşıları ile ilgili bilgi sahibi olmalıdır (<http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/for-hcp/hpv-resources.html>). HPV aşılması cinsel aktivitenin başlangıcı veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla ilgili algılar ya da cinsel riskli davranışlarla ilişkilendirilmemiştir (128).

Cinsel aktiviteden kaçınmak genital HPV enfeksiyonundan korunmada en güvenilir yöntemdir. Kişiler tutarlı ve doğru kondom kullanımıyla ve cinsel partner sayısını sınırlı tutarak enfeksiyon olasılığını azaltabilirler. Bu önlemler HPV'ye karşı tam koruma sağlamasa da, HPV alma ve başkasına iletme olasılığını azaltabilir.

## Tanısal Yaklaşımlar

HPV enfeksiyonunun onkojenik tiplerini taramak için HPV testleri mevcuttur ve bunlar servikal kanser taraması ve yönetimi veya anormal servikal sitoloji veya histoloji izlemi gibi durumlarda kullanılır (Bkz. Servikal Kanser, Tarama Önerileri). Bu testler HPV enfeksiyonu olan kadınların erkek partnerlerinde veya 25 yaş altı kadınlarda genital siğil tanısı için veya genel CYBH testi olarak kullanılmamalıdır.

HPV ile enfekte olmuş genital mukozanın belirlenmesinde bazı klinisyenler tarafından etkilenmiş bölgenin beyaza dönmesine neden olabilen %3-%5 asetik asit uygulaması kullanılmıştır. HPV enfeksiyonuna bağlanabilecek mukozal değişikliklerin belirlenmesinde bu prosedürün rutin kullanımı, sonuçlar klinik değerlendirmeyi etkilemediğinden önerilmez.

## Tedavi

Tedavi, HPV'nin neden olduğu makroskopik (Örneğin; genital siğil) veya patolojik prekanseröz lezyonlara yöneliktir. Subklinik genital HPV enfeksiyonu tipik olarak kendiliğinden düzelir, bu nedenle HPV enfeksiyonunu yok etmek için spesifik antiviral tedavi önerilmez. Prekanseröz lezyonlar servikal kanser taraması ile belirlenir (Bkz. Servikal Kanser, Tarama Önerileri); HPV'ye bağlı prekanserler, var olan rehberlere göre değerlendirilmelidir.

## Danışmanlık

### HPV Enfeksiyonu Olan Kişilere Önemli Bilgiler

#### Genel

- Anogenital HPV enfeksiyonu çok sıktır. Genellikle anogenital bölgeyi enfekte eder ama, ağız ve boğaz gibi diğer bölgeleri de enfekte edebilir. Cinsel aktif kişilerin çoğu hayatlarının bir döneminde HPV'yi kapmışsa da birçoğu bunu hiç bilmez.

- Birlikte olunan partnerler HPV'yi bulaştırabilir ve asıl enfeksiyonu hangi partnerin aktardığını bilmek mümkün değildir. HPV'li olmak o kişinin veya partnerinin ilişki dışı seks yaptığı anlamına gelmez.
- HPV kapan çoğu kişide enfeksiyon kendiliğinden düzelir ve HPV ile ilişkilendirmiş sağlık problemleri olmaz. Düzelmediğinde ise genital siğil, prekanserler ve serviks, anus, penis, vulva, vajina, baş ve boyun kanserleri gelişebilir.
- Genital siğillere neden olan HPV tipleri kansere neden olan tiplerden farklıdır.
- Çoğu HPV tipi esasen vajinal ve anal seks sırasında anogenital temasla cinsel yolla bulaşır. HPV aynı zamanda oral seks ya da penetrasyon olmaksızın genital bölge temasıyla da geçer. Nadir olgularda, doğum sırasında gebe kadından infanta HPV geçişi olabilir.
- HPV almış olmak bir kadın için gebe kalmayı veya gebeliği sürdürmeyi zorlaştırmaz. Ancak, HPV'nin neden olduğu prekanser ve kanserlerin bazıları ve tedavileri, kadının gebe kalma veya komplikasyonsuz doğum yapma yetisini düşürebilir. HPV'nin neden olduğu durumların tedavileri mevcuttur ancak virüsün kendisinin tedavisi yoktur.
- Hiçbir HPV testi hangi HPV enfeksiyonunun düzeleceği ve ilerleyeceğini tanımlayamaz. Ancak bazı durumlarda HPV testleri kadında servikal kanser riskinin artıp artmadığını belirleyebilir. Bu testler ne HPV'ye bağımlı diğer durumları saptamak için ne de 25 yaş altı kadınlar ve herhangi bir yaştaki erkekler için kullanışlıdır.

## HPV'den Korunma

- HPV'ye bağlı hastalıkları ve kanserleri 2 HPV aşısı engelleyebilir. Cervariks ve Gardasil aşıları servikal kanserlerin çoğuna karşı korur; Gardasil ayrıca çoğu genital siğillere karşı da koruma sağlar. HPV aşıları 11-12 yaşlarındaki erkek ve kız çocuklar için rutin olarak önerilir; her iki aşı da kız çocukları ve kadınlar için önerilirken, erkek çocuklar ve erkekler için yalnızca tek bir aşı (Gardasil) önerilir (<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv>). Bu aşılar güvenli ve etkilidir.
  - Tutarlı ve doğru kondom kullanımı, HPV kapma ve bulaştırma olasılığını ve HPV ile bağlantılı hastalık (Örneğin; genital siğil ve servikal kanser) gelişimi olasılığını azaltabilir. Ancak, HPV kondom ile kaplı alan dışını da enfekte edebileceğinden, kondom HPV'ye karşı tam koruma sağlamaz.
  - Cinsel partner sayısını sınırlamak HPV riskini azaltır. Ancak, hayatları boyunca tek bir cinsel partneri olan kişiler de HPV alabilir.
- Cinsel aktiviteden kaçınmak genital HPV enfeksiyonundan korunmak için en geçerli yöntemdir.

## Anogenital Siğiller

Anogenital siğillerin %90'ı onkojenik olmayan HPV tip 6 ve 11 ile oluşur, bu tipler sıklıkla anogenital siğil saptanmasından önce veya saptanması sırasında belirlenebilir (767). HPV tip 16, 18, 31, 33 ve 35'de bazen anogenital siğillerde bulunur (genellikle HPV 6 ve 11 ile birlikte) ve özellikle HIV enfeksiyonu olanlarda yüksek derece skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) odaklarıyla

ilişkilendirilebilirler. Anogenital siğillere ek olarak, HPV tip 6 ve 11 konjonktival, nazal, oral ve laringeal siğillerle de ilişkilendirilmiştir.

Anogenital siğiller genellikle asemptomatiktir. Fakat yerleştiği anatomik bölge ve boyutuna bağlı olarak ağrılı ya da kaşıntılı olabilirler. Genellikle genital mukozada düz yüzeyle, papüller veya sapsı büyürler. Anogenital siğiller sıklıkla vajina girişi çevresinde, sünnetsiz penis sünnet derisi altında ve sünnetli peniste şaftta olmak üzere belirli anatomik bölgelerde belirirler. Siğiller ayrıca anogenital epitelde birçok bölgede veya anogenital yol boyunca (Örneğin; serviks, vajina, üretra, perine, perianal deri, anus ve skrotum) belirebilir. İntra-anal siğiller ağırlıklı olarak anal ilişkiye girmiş kişilerde görülür, ancak anal cinsel temas öyküsü olmayan erkekler ve kadınlarda da oluşabilirler.

## Tanısal Yaklaşımlar

Anogenital siğillerin tanısı sıklıkla görsel muayene ile konur. Eğer lezyonlar atipik ise (Örneğin; pigmente, endüre, alttaki dokuya fiks, kanamalı veya ülsere lezyonlar) anogenital siğil tanısı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Biyopsi aynı zamanda, özellikle kişi immün yetmezlikli ise (HIV ile enfekte kişiler dahil) aşağıdaki durumlarda gerekli olabilir: 1) Tanı kesin değilse; 2) Lezyon standart tedaviye yanıt vermiyorsa veya 3) Hastalık tedavi sırasında ilerliyorsa. HPV testi anogenital siğil tanısında önerilmez, zira test sonuçları doğrulayıcı değildir ve genital siğil yönetimine rehberlik etmez.

## Tedavi

Tedavinin amacı siğilin yok edilmesi ve eğer varsa semptomların iyileştirilmesidir. Ayrıca siğilin görüntüsü belirgin psikososyal strese neden olabilir ve yok edilmesi kozmetik endişeleri rahatlatılabilir. Hastaların çoğunda tedavi siğil ya da siğillerin rezolüsyonu ile sonuçlanır. Tedavi edilmeyen anogenital siğiller kendiliğinden düzelebilir, değişmeksizin kalabilir veya sayı ya da boyut olarak artabilir. Siğiller 1 yıl içinde kendiliğinden gerileyebildiğinden, tedaviden vazgeçmek ve kendiliğinden rezolüsyonu beklemek bazı kişiler için kabul edilebilir bir alternatiftir. Geçerli anogenital siğil tedavileri HPV bulaştırıcılığını azaltabilmekte ancak muhtemelen yok edememektedir. Tedavi sonucu HPV viral DNA'sındaki azalmanın gelecekteki bulaştırıcılığı azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.

## Önerilen Şemalar

Anogenital siğil tedavisinde, siğilin boyutu, sayısı ve anatomik bölgesi, hastanın tercihi, tedavi maliyeti, uygunluk, yan etkiler ve klinisyenin deneyimi göz önünde tutulmalıdır. Önerilen herhangi bir tedavinin diğerine üstünlüğünü gösteren kesin bir kanıt yoktur ve tüm siğiller ve tüm hastalar için ideal tek bir tedavi yoktur. Lokal geliştirilmiş, monitörize tedavi algoritmalarının kullanımı klinik gidişatın düzeltilmesi ile ilişkili olup teşvik edilmelidir. Mevcut tedavilerin hepsinin eksiklikleri olduğundan, bazı klinisyenler kombinasyon tedavisi kullanırlar (Örneğin; klinisyen tarafından uygulanan kriyoterapi ile birlikte kontroller arasında hastanın uyguladığı topikal tedavi). Ancak, etkinlik ve kombinasyon tedavisine

bağlı komplikasyon riski açısından sınırlı veri mevcuttur. Tedavi şemaları hasta tarafından uygulanan ve klinisyen tarafından uygulanan yaklaşımlar olarak sınıflanır. Hastaların bazıları kendi uygulayabilecekleri tedavileri tercih eder çünkü bunu kendi evlerinde, özellerinde uygulayabilirler. Hasta tarafından uygulanan tedavilerin etkin olduğundan emin olmak için hastalar klinikteyken açıklamalar yapılmalı ve tüm anogenital siğiller ulaşılabilir olup, muayeneler sırasında tanımlanmış olmalıdır. Tedaviden birkaç hafta sonraki kontroller ilacın kullanımıyla ilgili veya gelişen bir yan etkiye dair herhangi bir soruyu yanıtlama olanağı sağlar, kontroller aynı zamanda tedaviye yanıtı değerlendirmeyi de kolaylaştırır.

### **Dış anogenital siğiller için önerilen şemalar (Örneğin; penis, kısık, skrotum, vulva, perine, dış anüs ve perianüs\*)**

#### **Hasta tarafından uygulanan:**

İmikimod %3,75 veya %5 krem<sup>†</sup> veya  
Podofiloks %0,5 solüsyon veya jel veya  
Sinekatekin %15 merhem<sup>†</sup>

#### **Klinisyen tarafından uygulanan:**

Sıvı nitrojen sprey veya prob ile kriyoterapi veya  
Tanjansiyel makas eksizyon ya da tanjansiyel "shave" eksizyon ile cerrahi, küretaj, lazer veya elektrocerrahi veya  
TCA veya BCA %80-%90 solüsyon

\*Dış anal siğilli olan birçok kişinin aynı zamanda intraanal siğilli de vardır. Bu nedenle dış anal siğilli olanlar anal kanalın dijital inceleme, standart anoskopi veya yüksek çözünürlüklü anoskopi ile görüntülenmesinden fayda görebilirler. <sup>†</sup>Kondom ve vajinal diyaframın etkisini zayıflatabilir. TCA: Trikloroasetik asit, BCA: Bikloroasetik asit

İmikimod interferon ve diğer sitokinlerin üretimini uyaran, hasta tarafından uygulanan, aktif topikal bir immün modülatördür. %5 imikimod krem 16 haftaya kadar, yatmadan önce bir kez, haftada 3 kez uygulanmalıdır (768). Benzer şekilde %3,75 imikimod krem yatmadan önce bir kez uygulanmalıdır, ancak her gün uygulanır (769). Her iki formülasyonla da tedavi alanı uygulamadan 6-10 saat sonra sabun ve suyla yıkanmalıdır. İmikimod kullanımında kızarıklık, iritasyon, endürasyon, ülserasyon/erozyon ve veziküller içeren lokal inflamatuvar reaksiyonlar gelişebilir, hipopigmentasyon da tanımlanmıştır (770). Az sayıda olgu bildirimi, imikimod krem tedavisiyle inflamatuvar ve otoimmün deri hastalıklarının (Örneğin; psoriasis, vitiligo ve likenoid dermatozlar) alevlenmesi arasında ilişki göstermiştir (771-773). İmikimodun gebelikte kullanımıyla ilgili insan çalışması verileri sınırlıdır, fakat hayvan verileri riskin düşük olduğunu göstermektedir (317).

Podofiloks (podofilotoksin) hasta tarafından uygulanan, siğilde nekroze neden olan bir antimitotiktir. Podofiloks solüsyon (pamuk uçu çubuk kullanılarak) veya podofiloks jel (parmak kullanılarak) anogenital siğillere günde 2 kez, izleyen 4 gün tedavi uygulamaksızın 3 gün kullanılmalıdır. Bu uygulama gerektiğinde 4 kez tekrar edilebilir. Tedavi edilecek toplam siğil alanı 10 cm<sup>2</sup>'yi geçmemelidir ve toplam podofiloks hacmi günde 0,5 mL ile sınırlandırılmalıdır. Eğer mümkünse klinisyen, düzgün uygulama tekniğini göstermek ve tedavi edilecek siğilleri tanımlamak

için ilk tedaviyi uygulamalıdır. Tedaviden sonra hafif orta şiddette ağrı ve iritasyon gelişebilir. Podofiloks gebelikte kontrendikedir (317).

Sinecatekin hasta tarafından uygulanan aktif ürün (catechins) içeren yeşil çay ekstresidir. %15 sinecatekin merhemi, siğil tamamen yok oluncaya kadar ince bir tabaka sürüldüğünden emin olmak için parmakla, günde 3 kez (her siğil için 0,5 cm'lik bir miktar) uygulanmalıdır. Bu ürün 16 haftadan fazla kullanılmamalıdır (774-776). İlaç kullanım sonrası yıkanmamalıdır. Merhem varken genital, anal ve oral cinsel temastan kaçınılmalıdır. Sinecatekinin sık görülen yan etkileri eritem, kaşıntı/yanma, ağrı, ülserasyon, ödem, indürasyon ve veziküler döküntüdür. Tedavinin güvenlik ve etkinliği değerlendirilmediğinden ilacın HIV enfeksiyonu, diğer immün yetmezliği veya genital herpesi olan kişilerde kullanımı önerilmemektedir. Sinecatekinin gebelikte kullanımının güvenilirliği bilinmemektedir.

Kriyoterapi termal sitoliz ile siğillerin tahrip edildiği, klinisyen tarafından uygulanan bir tedavidir. Aşırı ya da az uygulamalar komplikasyon ya da etkinlik azalmasına neden olacağından bu tedavinin doğru kullanımı ile ilgili eğitimi olunmalıdır. Sıvı nitrojen uygulaması sırasında ağrı, sonrasında nekroz ve bazen bül oluşumu sıktır. Eğer siğiller birçok alanda ya da geniş bir bölgedeyse lokal anestezi (topikal veya enjeksiyonla) tedaviyi kolaylaştırabilir.

Rekürrens olabileceği de, cerrahi tedavi siğillerin çoğunun aynı vizitte yok edilmesi avantajına sahiptir. Cerrahi tedavi belli bir klinik deneyim, ek ekipman ve bazen daha uzun işlem süresi gerektirir. Anogenital siğiller lokal anestezi uygulandıktan sonra ek hemostaz gereksizdir elektrokoter ile fiziksel olarak tahrip edilebilir. Skar oluşmaması için elektrokoter derinliği kontrol edilmelidir. Alternatif olarak siğiller bir çift ince makas ile veya bistüri ile tanjansiyel eksizyonla, karbondioksit (CO<sub>2</sub>) lazer ile veya küretajla da ortadan kaldırılabilir. Siğillerin çoğu ekzofitik olduğundan bu prosedür sadece üst dermisi ilgilendiren yara ile tamamlanabilir. Hemostaz elektrokoter ünitesi ile veya çok küçük kanamalarda kimyasal stiptik (Örneğin; alüminyum klorid solüsyon) ile sağlanabilir. Olguların çoğunda dikiş gerekmez. Geniş, yaygın siğilleri olan kişilerde CO<sub>2</sub> lazer etkili tedavi olabilir, bu tedavi aynı zamanda intraüretal siğillerde ve diğer tedavilere yanıt alınamayan kişilerde de iyi olabilir. Anogenital ve oral siğillerin tedavisi uygun bir şekilde havalandırılmış bir odada standart önlemler alınarak (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf#page=2>) ve lokal dış ventilasyonla (Örneğin; duman tahliyesi) (777) (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/hazardcontrol/hc11.html>) yapılmalıdır.

Trikloroasetik asit (TCA) ve bikloroasetik asit (BCA) klinisyen tarafından uygulanan, siğillerin proteinlerini kimyasal koagülasyon ile yok eden kostik maddelerdir. Her ne kadar bu maddeler çok kullanılsa da iyice araştırılmamışlardır. TCA solüsyonu suya benzer düşük viskoziteye sahip olup hızla yayılabilir ve çok uygulanırsa bitişik dokuları hasarlayabilir. Az bir miktar sadece siğil üzerine uygulanmalı ve hastanın oturma ya da kalkmasından önce kurumaya (Örneğin; dokuda beyaz buzlanma gelişmesi) bırakılmalıdır. Eğer ağrı çoksa ya da fazla miktarda asit uygulandıysa, bölge sodyum bikarbonat (Örneğin; karbonat) ile kaplanır, sıvı sabunla yıkanır veya asidi nötralize etmek ya da reaksiyona girmemiş asidi ortamdan uzaklaştırmak için talk pudrası uygulanır. TCA/BCA tedavisi gerekli görülürse haftalık tekrar edilir.

## Eksternal Genital Siğiller için Alternatif Tedavi Şemaları

Anogenital siğillerin tedavisinde, podofilin reçinesi, intralezyonel interferon, fotodinamik tedavi ve topikal sidofovir gibi alternatif tedavilerle ilgili daha az veri mevcuttur. Üstelik alternatif tedaviler daha çok yan etki ile ilişkili olabilir. Podofilin reçinesi, güvenli çok sayıda başka tedaviler bulunduğu ve reçine hassas alanlara, geniş alanlara uygulandığında ve 4 saat içinde yıkanmadığında ciddi sistemik toksik etkiler rapor edildiğinden (778-780) bir süredir önerilmemektedir. Benzoin tentürü içinde %10-25 podofilin reçinesi önerilere tamamen uyularak klinisyen tarafından uygulanması gereken bir tedavi olarak düşünülmelidir. Podofilin her bir siğile uygulanmalı daha sonra giysilerle temas etmeden önce kurutulmaya bırakılmalıdır. Fazla uygulama veya yeterince kurutulmaması maddenin bitişik alanlara yayılıp lokal iritasyon yapmasına ve muhtemelen sistemik toksisiteyle sonuçlanabilir. Tedavi gerekirse haftalık olarak tekrar edilmelidir. Sistemik emilim ve toksisiteyle ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak için; 1) Uygulama 0,5 mL podofilin olacak şekilde veya her seansda 10 cm<sup>2</sup>'den daha az alan olacak şekilde sınırlandırılmalıdır, 2) Uygulama yapılacak alanda hiç açık yara veya hassas doku bulunmamalıdır ve 3) Preparasyon uygulamadan 1-4 saat sonra iyice yıkanmalıdır. Podofilin reçine preparasyonu, aktif ürün ve kontaminantların konsantrasyonu açısından farklılıklar gösterir. Podofilin preparasyonunun raf ömrü ve stabilitesi bilinmemektedir. Podofilinin gebelikte kullanımının güvenilirliği bilinmemektedir.

### Üretral meatus siğilleri için önerilen şemalar

Sıvı nitrojen ile kriyoterapi veya  
Cerrahi

### Vajinal siğiller için önerilen şemalar

Sıvı nitrojen ile kriyoterapi. Vajinaya kriyoprob uygulaması vajinal perforasyon ve fistül oluşumu riski nedeniyle önerilmez veya

Cerrahi veya

%80-90 TCA veya BCA solüsyonu

TCA: Trikloroasetik asit, BCA: Bikloroasetik asit

### Servikal siğiller için önerilen şemalar

Sıvı nitrojen ile kriyoterapi veya

Cerrahi veya

%80-90 TCA veya BCA solüsyonu

Servikal siğillerin tedavisi, uzmanı ile konsültasyon içermelidir.

Ekzofitik servikal siğilleri olan kadınlarda tedaviye başlamadan önce yüksek derece skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanması için biyopsi ile değerlendirme yapılmalıdır.

TCA: Trikloroasetik asit, BCA: Bikloroasetik asit



### Intraanal siğiller için önerilen şemalar

Sıvı nitrojen ile kriyoterapi veya

Cerrahi veya

%80-90 TCA veya BCA solüsyonu

İntraanal siğillerin tedavisi, uzmanı ile konsültasyon içermelidir.

TCA: Trikloroasetik asit, BCA: Bikloroasetik asit

## İzlem

Anogenital siğillerin çoğu 3 ay içerisinde tedaviye yanıt verir. Tedaviye yanıtı etkileyebilen faktörler immün süpresyon ve tedavi uyumudur. Topikal tedavilere en iyi yanıtı genelde, nemli ortamlarda veya intertriginöz alanlara yerleşmiş siğiller verirler. Tam bir tedavi süresinde belirgin bir yanıt görülmemişse veya ciddi yan etkiler oluşmuşsa, yeni bir tedavi seçilmelidir; tedavi yanıtı ve tedaviye bağlı yan etkiler tedavi süresince izlenmelidir. Tedavi doğru verildiğinde komplikasyonlar nadiren gelişir. Ablatif tedavilerden (Örneğin; kriyoterapi ve elektrokoter) sonra kalıcı hipo veya hiperpigmentasyon gelişebilir, bu durum immünmodülatör tedavilerden (Örneğin; imikimod) sonra da tanımlanmıştır. Deprese veya hipertrofik skar gelişimi nadirdir, ancak özellikle hastanın tedaviler arasında yeterli iyileşme zamanı olmamışsa görülebilirler. Tedavi, nadiren kronik ağrı sendromuna (Örneğin; vulvodini ve tedavi alanında hiperestezi) veya anal siğillerde, ağrılı defekasyona veya fistüle neden olabilir.

## Danışmanlık

### Anogenital Siğili Olanlara Önemli Bilgiler

- Genital siğiller tedavisiz bırakılırsa; yok olabilir, aynı kalabilir ya da sayı veya boyut olarak büyüyebilir. Genital siğillere neden olan HPV tipleri kansere neden olan tiplerden farklıdır.
- Genital siğili olan kadın, diğer kadınlardan daha sık Pap testi yaptırmak zorunda değildir.
- HPV bulaştığı zamanı tam olarak saptamak mümkün değildir. Genital siğiller HPV bulaştıktan aylar yıllar sonra gelişebilir. Genital siğile neden olan HPV tipleri, kişiden kişiye, siğile ait görünür bir bulgu olmaksızın bulaşabilir. HPV bulguları (Örneğin; siğiller) bulunsun ya da bulunmasın cinsel partnerler HPV kapmaya yatkındır.
- Her ne kadar anogenital siğiller benign olup sık görülseler de bazı kişilerde bu tanıyı aldıktan sonra önemli psikososyal etkilenme olur.
- Her ne kadar anogenital siğiller tedavi edilebilse de bu tedaviler virüsün kendini yok edemez. Bu nedenle özellikle ilk 3 ayda tedavi sonrası siğilin tekrarlama sıklığı.
- Genital siğiller cinsel yolla bulaştığından siğili olan hastaların diğer CYBH yönünden testler yaptırmaları faydalıdır. Siğiller yok oluncaya kadar yeni bir partnerle cinsel aktiviteden kaçınılmalıdır. HPV kalmış olabilir ve siğil yok olsa da hala partnere geçebilir.

- Kondom tutarlı ve doğru kullanıldığında genital siğil geçiş olasılığını azaltır ancak HPV kondomla örtülmeyen alanları enfekte edebileceğinden HPV'ye karşı tam koruma sağlamaz.
- Erkek ve kadınlar için genital siğillerden koruyucu aşı (Gardasil) vardır, fakat var olan HPV veya siğilleri tedavi etmez. Bu aşı daha önce HPV tiplerinin neden olduğu genital siğillerle henüz karşılaşmamış kişilerde genital siğillerin çoğundan koruyabilir.

### **Cinsel Partnerlerin Yönetimi**

Siğile neden olan HPV tipleri partnerden partnere geçebildiği için kişiler o anki partnerlerini genital siğilleri olduğu hakkında bilgilendirmelidir. Partnerler görünür genital siğil olmasa da HPV olabileceğini bilmelidir, dolayısıyla genital siğili olan kişilerin cinsel partnerlerinin HPV testi yaptırması önerilmez. Partner ya da partnerler fizik muayene ile genital siğil taramasından ve diğer CYBH için yapılan testlerden fayda görebilirler. Siğil yok olduktan sonra viral direncin süresi bilinmediğinden, genital siğil tanısı ile ilgili gelecekteki cinsel partnerlerin bilgilendirmesi konusunda bir tavsiyede bulunulamaz.

## **Özel Durumlar**

### **Gebelik**

Podofiloks (podofilotoksin), podofilin, ve sinekatekin gebelik boyunca kullanılmamalıdır. İmikumod düşük riskli görünmektedir, fakat daha çok veri elde edilinceye kadar gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır. Anogenital siğiller gebelik boyunca çoğalabilir ve kolay parçalanır hale gelebilir. Her ne kadar siğillerin tedavisi gebelik süresince yapılabilse de, gebelik tamamlanıncaya kadar rezolüsyon inkomplet veya zayıf olabilir. Nadiren, HPV tip 6 ve 11, geçiş yolu tam olarak anlaşılmaşı da (Örneğin; transplasental, perinatal veya postnatal) infant ve çocukta respiratuvar papillamatoza neden olabilir. Sezaryen seksiyonun infanti ve çocuğu respiratuvar papillamatozdan koruyup korumadığı belirsizdir (781), dolayısıyla sezaryen doğum sadece yenidoğana HPV geçişini engellemek için yapılmamalıdır. Anogenital siğili olan kadınlarda sezaryen doğum, eğer pelvik çıkış tıkanmış veya vajinal doğum fazla kanamaya neden olacaksa yapılmalıdır. Anogenital siğili olan gebe kadınlar, bebek veya çocuklarında larenksde siğil (rekürren respiratuvar papillamatoz) riski az da olsa, olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

### **HIV Enfeksiyonu ve Diğer İmmünsüpresyon Nedenleri**

HIV enfeksiyonu olanlar ya da başka yönlerden immün baskılanmış olan kişiler HIV enfeksiyonu olmayanlara göre daha sık anogenital siğil geliştirirler (782). Üstelik bu kişiler daha geniş ve daha çok sayıda lezyona sahip olabilirler, immün yeterli kişilerin yanıt verdiği tedavilere yanıt vermeyebilirler ve tedavi sonrası daha sık rekürrensler olabilir (782-785). Tüm bu faktörlere rağmen HIV enfeksiyonu olan kişilere alternatif tedavi yaklaşımını destekleyecek veriler yoktur. İmmün baskılanmış kişilerde anogenital siğilden kaynaklanan veya anogenital siğile benzeyen skuamöz hücreli karsinoma daha sık görülür, bu nedenle şüpheli olgularda tanının doğrulanması için biyopsi daha çok gerekir (786-788).

## **Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (HSIL)**

Atipik bir siğilin biyopsisi HSIL veya anogenital sistem kanserini açığa çıkarabilir. Bu durumda kişinin ilgili uzmana yönlendirilmesi önerilir.

## **HPV İlişkili Kanser ve Prekanserler**

HPV'nin onkojenik tipleriyle olan dirençli enfeksiyonlar; servikal kanserlerin hemen tamamında ve vulvar, vajinal, penil, anal ve orofaringeal kanserlerin çoğunda nedensel rol oynar (789). Bununla birlikte, rutin taramanın önerildiği HPV ilişkili tek kanser servikal kanserdir.

### **Servikal Kanser**

#### **Tarama Önerileri**

ABD'de servikal kanser tarama önerileri sistematik kanıt derlemelerine dayanmaktadır ve ACS, ACOG ve USPSTF (124-126) gibi önemli medikal organizasyonlarla büyük ölçüde uyumludur (<http://www.cdc.gov/cancer/cervical/index.htm>). Rutin servikal tarama, invaziv servikal kanseri önlemek için 21 yaşında başlamalı ve 65 yaşına kadar devam etmelidir. Konvansiyonel veya sıvı bazlı sitolojik test (Örneğin; Pap test) uygulanabilir. Otuz ve üzeri yaş kadınlarda tarama, FDA onaylı onkojenik veya yüksek riskli HPV (HR-HPV) testlerini içerebilir. Sitopatolojik testler ve HR-HPV testleri için laboratuvarlar uygun terminoloji (Bethesda 2001 veya LAST terminolojisi) kullanıp CLIA sertifikalı olmalıdır (790,791). Yıllık servikal kanser taraması artık tüm kadınlar için önerilmemektedir. Onun yerine 21-29 yaş arasında 3 yılda bir Pap testi önerilir. Otuz-65 yaş arasında kadınlara ya 3 yılda bir Pap testi ya da 5 yılda bir kez Pap test ile beraber HPV testi (eş zamanlı test) yapılmalıdır. Eş zamanlı test, ya Pap testi için bir örnek ve HPV testi için ayrı bir örnek alınarak ya da sıvı sitoloji materyalinden kalanı HPV testi için de kullanarak yapılır. Bu iki testin yüksek negatif prediktif değeri yüzünden hem HPV hem de Pap testi negatif olan kadınların 5 yıl boyunca tekrar test edilmesi önerilmez. Servikal tarama programı HPV aşısı uygulanmış kadınlarda da uygulanmamışlar gibi sürdürülür. Tüm önemli medikal organizasyonlar Pap testin 21 yaşından önce önerilmemesi konusunda hem fikirdir.

Kadınlara test sonuçlarının (Pap ve eğer yapılmışsa HPV) bir kopyası verilmelidir. Sonuçları normal çıkanlar da, takip programı ve servikal kanser taramasının önemi göz önünde tutularak genel önerilerden faydalanmalıdır. Test sonuçları anormal olanlar, bu olguların değerlendirilmesinde deneyimli klinisyenlere yönlendirilmelidir (Bkz. İzlem). Kadınlara servikal kanser tarama testlerinde çıkan anormallikler için güven ve tavsiye verilmeli ve cinsel partneri veya partnerleri için olan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Aşağıda Pap testi uygulanması ile ilişkili ek öneriler bulunmaktadır:

- Pap testi CYBH tarama testi olarak düşünülmemelidir.
- Cinsel tercihi ne olursa olsun (Örneğin; lezbiyen, biseksüel ya da heteroseksüel olarak tanımlanan kadınlar) tüm kadınlar servikal kanser taramasına alınmalıdır.

- Pap testinin menstrüasyonun birinci gününden sonra 10-20 gün içinde yapılması idealdir. Yine de bu test, menstrüel akım ve kullanılan sitoloji tipine (sıvı bazlı sitoloji kan ve mukus hücrelerini ayıt edebilir; konvansiyonel Pap testi edemeyebilir) bağlı olarak menstrüasyon sırasında da yapılabilir.
- Muayenede HPV dışında bir spesifik enfeksiyon (Örneğin; klamidyaya veya gonore) saptanırsa, bu enfeksiyonların tam olarak tedavisinden sonra Pap testinin tekrar edilmesine gereklidir. Yine de birçok durumda (bazı ciddi enfeksiyonların varlığında bile) Pap testi değerlendirme için yeterli olabilir ve raporda tedavi sonrası testin tekrarının gerekmediği belirtilebilir.
- Mukopürülan akıntının varlığı Pap testinin ertelenmesini gerektirmez. Test serum fizyolojik emdirilmiş pamuk çubukla akıntının temizlenmesi sonrasında yapılabilir.
- Servikal hassasiyet varlığında (Bkz. Servisit) sıvı bazlı sitoloji kullanılmalıdır, konvansiyonel Pap testinin, yoğun kanama varlığında servisit tedavisi edilinceye kadar ertelenmesi gerekebilir.
- Başka endikasyonlar yoksa eksternal genital siğili olan kadınlarda siğili olmayan kadınlardan daha sık Pap testi gerekmez.
- Diğer endoservikal etkenlere ilişkin Pap testi sekansı, Pap testi sonuç ve yorumlarını etkilemez (792). Genelde kadınlarda klamidyaya ve gonore için örnekler vajinadan tercih edilir ancak CYBH testlerinde pelvik inceleme için öncelikle endoservikal örnek toplanmalıdır.
- Total histerektomi olan kadınlarda histerektomi servikal kanser veya öncü lezyonları nedeniyle yapılmamışsa rutin Pap testi gerekmez. Histerektomi sonrası serviksi intakt kalan kadınlarda Pap testi programa uygun yapılmalıdır (793-795).
- Servikal geçiş bölgesinden örnek almak için tasarlanan araçların (Örneğin; sitofırçalar) kullanımı Pap testinin hassasiyetini arttırmıştır (796).
- Sıvı bazlı sitoloji benzer test performans özellikleri olduğundan konvansiyonel Pap testine iyi bir alternatiftir.
- İlk muayenede klinisyen kadına en yeni Pap testini ve sonuçlarını, değerlendirme öyküsü ve tedavilerini (Örneğin; loop elektrocerrahi eksizyon, kolposkopi) sormalıdır, son sonuçlarının birer kopyasının sağlanması için çaba sarf edilmelidir. Pap testi veya eş zamanlı testin (Pap ve HPV testi) sıklığı ve önemi pekiştirilmelidir.

## Servikal Kanser Taramasında HPV Testleri

Onkojenik HPV tiplerini saptayan klinik testler; 1) Pap testi ile birlikte servikal kanser taraması, 2) Anormal servikal sitoloji sonuçlarının triajı ve 3) Servikal prekanserlerin tedavisinden sonra izlemi için kullanılmaktadır. Bu testler sadece servikal örneklerde kullanılmak için onaylıdır, oral veya anal örnekler için değildir. Onkojenik olmayan HPV tiplerini (Örneğin; 6 ve 11) test etmenin önemi net değildir, önerilmez.

Güncel olarak FDA HPV testlerini DNA veya mRNA saptamak için onaylamıştır. ABD'de kullanımda birkaç adet FDA onaylı HPV testi vardır ancak onkojenik olmayan tiplerin (Örneğin; 6 ve 11)

testlerinin kullanımı önerilmemektedir (110). Hibrid Capture 2 (HC2) HR-HPV DNA test (Qiagen, Gaithersburg, Maryland) ve Cervista HR-HPV DNA test (Hologic, Bedford, Massachusetts) 13-14 onkojenik HPV tipinin varlığını saptamaktadır. Cervista HPV 16/18 DNA test sadece onkojenik HPV tip 16 ve 18'i saptarken Digene HC2 HPV DNA test (Qiagen, Gaithersburg, Maryland) 13 onkojenik veya 5 onkojenik olmayan HPV tipini saptamaktadır. APTIMA HR-HPV (Gen Probe, San Diego CA) test 14 onkojenik HPV tipinin HPV mRNA'sını saptarken Cobas 4500 (Roche, Pleasanton California) test 14 onkojenik HPV DNA tipini ve HPV tip 16 ve 18'i saptar. Aptima HPV 16/18/45 testi aynı zamanda hiçbir klinik rehberde HPV 16/18/45'i test etmek için bir algoritma olmamasına rağmen Aptima YR HPV testin triajı için de FDA onaylıdır. HPV analizleri FDA onaylı olmalıdır ve sadece uygun endikasyonlarda kullanılmalıdır (110).

ABD'de, HPV enfeksiyonunun onkojenik tiplerini saptamak için olan HPV testleri, sıklıkla 25 yaş ve üzeri kadınlarda önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) olduğunu belirten Pap testi sonuçlarının triajı için kullanılmaktadır (110). Onkojenik tipler için olan HPV testi günümüzde servikal kanser tarama önerilerinde 30 yaş ve üzeri kadınların kontrol sayılarını azaltmak için Pap testi ile birleştirilmiştir (Örneğin; eş zamanlı test). HPV testi için örnek, Pap testi için kullanılan aynı pamuklu çubukla veya tedarik edilmiş ayrı bir pamuklu çubukla alınır; sıvı bazlı sitoloji örneğinin rezidüel materyalinin kullanımı bir başka seçenektir. On altı ve 18 için HPV testi aynı zamanda uyuşmayan test sonuçlarının (Örneğin; negatif Pap test ve pozitif HPV test) triajı için de kullanılmaktadır. Gelecekte, onkojenik (yüksek risk) HPV testleri servikal kanser taramasında öncelikle düşünülebilir, ancak herhangi bir medikal organizasyondan henüz böyle bir öneri yapılmamıştır.

HPV testleri (onkojenik HPV ve HPV 16/18 testlerini de içeren) aşağıdaki durumlarda yapılmamalıdır:

- HPV aşısı yaptırmaya karar verirken,
- CYBH açısından riskli kadın ve erkeklerde CYBH taramasını yürütürken,
- Genital siğili olan kişiye veya partnerine bakım sağlarken,
- Servikal kanser taraması yürütürken tek test olarak (beraberinde Pap testi olmaksızın),
- 30 yaş altındaki kadınlarda rutin servikal kanser taramasının bir parçası olarak veya,
- Oral veya anal örnekleri test etmek için.

## **İzlem**

Eğer Pap testi sonuçları anormal ise 'ASCCP 2012 Consensus Guidelines for Management of Abnormal Cervical Cytology'ye (110) uygun olarak izlem yapılmalıdır. Eğer klinik kaynaklar anormal test sonuçları olan kadının izlemine olanak vermiyorsa izlem ve tedavinin birleştirilmesi protokölü gündeme gelmelidir. Aşağıdakiler ASCCP rehberinde önemli noktalarıdır.

- 21-24 yaş arası kadınlara diğerlerine göre kanser riskinin daha düşük olması ve aşırı tedavinin muhtemel zararları nedeniyle daha konservatif yaklaşılar. ASC-US veya düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) olan bu yaş grubundaki kadınlar için sitoloji 12 ayda tekrar edilmelidir.

- ASC-US sitolojisi olan kadınlarda hem sitoloji 12 ayda tekrar edilebilir (her yaştaki kadınlarda) hem de refleks HPV testi uygulanabilir (25 yaş ve üzeri kadınlarda).
- ASC-US olup HPV negatif kadınlarda HPV ve Pap testi tekrarı 3 yıl içinde önerilir.
- Normal sitolojisi olan fakat endoservikal hücreler yetersiz olanlarda Pap testi tekrarı gerekmez. Yetersiz sitolojisi olan kadınlarda HPV testi negatif sonucuna bakılmaksızın 2-4 ay içinde sitoloji tekrarı gerekmektedir.
- HPV 16/18 testi uyumsuz sonuçları olan kadınlarda (pozitif HPV testine eşlik eden normal Pap testi) izlem seçeneklerinden biridir. Eğer HPV 16/18 test pozitif ise hemen kolposkopi yapılmalıdır. Eğer negatif ise bu kadın HPV eş zamanlı testi 1 yıl içinde tekrar etmelidir.
- LSIL veya HSIL'si olan kadınlarda, tedavi var olan rehberlere göre uzman tarafından sağlanmalıdır (<http://www.asccp.org>).

Kadınlara hizmet veren klinikler, izlem önerilerine bağlı kalamayan, ilişkinin sürdürülemeyeceği kadınlarda farklı olarak evde kolposkopi ve biyopsi hizmetinin sunulması düşünülmelidir. Anormal sitolojik ve histolojik sonuçların tedavisi için ASCCP'nin satın alınabilir ve indirilebilir uygulaması mevcuttur. Her ne kadar bu uygulama güncel sonuçlar değerlendiriliyorsa da klinisyenlerin geçmiş anormal Pap veya servikal işlemler hakkında bilgi sahibi olması tedavi önerliği için gereklidir (<http://www.asccp.org/Bookstore/ASCCP-Algorithms-Mobile-App>).

## Danışmanlık

Kadınlara Pap testinin servikal kanserden farklı durumları taradığına inanıyor olabilir veya anormal sonuçlardan dolayı kafaları karışmış olabilir (797-799). HPV ve anormal Pap test sonuçları hakkında bilgi sahibi güvenilir kaynak olan klinisyenler, kadınların HPV'nin yüksek riski hakkındaki eğitiminde kritik bir yeri vardır ve anormal sonuçların psikososyal etkisini yönetebilir (1,735,800,801). Kadınlara riskler, belirsizlikler ve taramanın faydaları hakkında danışmanlık sağlanmalıdır (126,802). Eğitim, danışmanlık ve kontrollerin telefon, mesaj veya e-posta yoluyla hatırlatılması taramanın etkinliğini ve takibe uyumu arttırabilir (803). Çoklu iletişim (Örneğin; kişisel danışmanlık ve basılı veya çevrimiçi bilgi) tek bir iletişimden daha etkili olabilir (804). Basılı materyal ve çevrimiçi kaynaklar şu adreslerde mevcuttur; [http://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic\\_info/screening.htm](http://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm); <http://www.cdc.gov/std/HPV/common/>; <http://www.ashasexualhealth.org/stdsstis/hpv/hpv-cervical-cancer>.

Anormal Pap test ve/veya HPV test sonuçları kadının bilgi elde etme ve anlama yetisini düşürecek ve muhtemelen izlemlere bariyer oluşturacak şekilde kısa süreli endişe, stres, korku ve karışıklığa neden olabilir (798,805-807). Pozitif HPV testi bu duyguları alevlendirebilir ve partner veya partnerlerle ilgili ifşa olma endişesi, suçluluk duygusu, öfke ve damgalanma gibi endişeleri ortaya çıkarır (800-806). Klinisyenler, onkojenik HPV pozitifliğini tarafsız, damgalamayan bağlamda çerçevelendirmeli ve durumun sık, asemptomatik ve geçici doğasını vurgulamalıdır. Aynı zamanda klinisyenler HPV'nin partnerler arasında sıkça paylaşıldığını vurgulamalıdır (800).

## Kadınlara Servikal Kansere Taraması Açısından Önemli Bilgiler

- Servikal kanser Pap testi ve HPV DNA testi (HPV testi) gibi düzenli tarama testleri ile önlenir. Tüm kadınlar 21 yaşından itibaren Pap testlerini düzenli olarak yaptırmalıdır.
- Pap testi, kadının serviksinde zaman içerisinde servikal kansere yol açabilecek anormal hücreler bulabilir ve HPV testi servikte HPV enfeksiyonunu tarar. Otuz yaş ve üzeri kadınlarda HPV testi Pap testi ile aynı zamanda yapılabilir (eş zamanlı test olarak bilinir). HPV testi aynı zamanda 25 yaş ve üzeri kadınlar arasında kesin bir sonuç elde edilmeyen Pap testi sonrasında da kullanılabilir; bu amaçla yapılan test "refleks HPV testi" olarak bilinir.
- Pozitif Pap ve HPV testleri, ilerleyinceye kadar semptom vermeyen servikal kanserin erken bulgularının belirteçleridir. Servikal kanser gelişmediğine emin olmak için uygun izlem gereklidir. Kendini sağlıklı hissedenler dahil tüm kadınlar servikal kanser taraması olmalıdır.
- HPV sık görülen bir enfeksiyondur ve sıklıkla herhangi bir medikal müdahale olmaksızın vücuttan temizlenir. Pozitif HPV testi kişinin kanser olduğu anlamına gelmez.
- HPV sıklıkla partnerler arasında paylaşılır ve yıllarca uykuda kalabilir; HPV'si olmak ne sadakatsizlik anlamına gelir ne de partnerin sağlığıyla ilgili mutlaka endişelerin artmasını gerektirir ([http://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic\\_info/screening](http://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/screening)).

## Cinsel Partnerlerin Yönetimi

Güncel veya gelecekteki cinsel partnere pozitif onkogenik HPV testin ifşasının faydası belirli değildir. Aşağıdaki danışmanlık bilgileri cinsel partnerlerle paylaşılabilir:

- Cinsel partner HPV testi yaptırmak zorunda değildir.
- Her ne kadar anormal Pap testi sonucu gibi HPV bulguları sadece bir partnerde çıkabilse de, cinsel partnerler HPV'yi paylaşmaya yatkındır. HPV enfeksiyonlu kişilerin cinsel partnerleri de HPV kapmaya yatkındır.
- Tutarlı ve doğru kullanıldığında kondomlar HPV enfeksiyon riskini azaltabilir ve HPV enfeksiyonlu kadında düzelleme süresini kısaltabilir. Ancak, kondom ile kaplı olmayan alanları enfekte olabilir ve kondom HPV'ye karşı tam olarak korumayabilir.

Partnerler için ek bilgiler HPV'li kişiler için bilgileri içerir (Bkz. HPV Enfeksiyonu Olan Kişilere Önemli Bilgiler).

## Özel Durumlar

### Gebelik

Gebe kadınlar gebe olmayan kadınlarla aynı aralıklarla taramalıdır. Ancak, tarama testleri anormal olan gebe kadınlar bu popülasyonda tedavi önerileri farklı olduğundan uzmana yönlendirilmelidir (808-810). Pap testleri alınması için gebe kadında 'Ayre' spatulası veya sitofırça kullanılabilir (811-813).

## HIV Enfeksiyonu

Bazı çalışmalar HIV enfeksiyonu olan kadınlarda servikal prekanser ve kanserlerde artmış risk belgelenmiştir (814,815). HIV enfeksiyonu olan kadınlar konvansiyonel veya sıvı bazlı sitoloji (Pap testi) kullanılarak cinsel aktivitenin 1 yılı içinde veya ilk HPV tanısında taranmalıdır; testler 6 ay sonra tekrar edilmelidir. HIV enfeksiyonu olan kadınlar için tedavi önerileri başka yerde detaylandırılmıştır (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>) (247).

## Adölesanlar

Onkojenik HPV tiplerinin prevalansı 21 yaş altı adölesanlar arasında yüksektir (816) ve adölesan kızlarda onkojenik HPV ve HPV'nin neden olduğu skuamöz intraepitelyal lezyon daha ileri yaşlardaki kadınlara göre gerilemeye daha yatkındır. Bu nedenlerle adölesanlarda servikal kanser taraması ve HPV testi önerilmez. Ancak, HIV enfeksiyonu olan adölesanlarda, kinisyenler seksüel aktivitenin başlamasından 1 yıl sonra, HIV enfeksiyonunun geçiş şekline (Örneğin; akiz perinatal veya akiz cinsel) ve yaşa bakmaksızın (247) tarama yapılmalıdır; böyle bir tarama, HIV enfeksiyonu olan adölesanlarda rapor edilen yüksek anormal sitolojiye geçiş oranı nedeniyle yetkilendirilmiştir.

## Anal Kanser

HIV enfeksiyonu olan kişilerde, HIV enfeksiyonu olmayan ESYE ve genel popülasyonda anal sitoloji ile rutin anal kanser taramasının önerilmesi için veriler yeterli değildir. HIV enfeksiyonu olan kişilerde ve muhtemelen HIV negatif alıcı anal ilişki öyküsü olan ESYE'lerde, yıllık dijital anorektal inceleme, palpasyonda anal kanser olabilecek kitlelerin saptanmasında yararlı olabilir (247). Tarama rutin olarak önerilmeden önce, anal intraepitelyal neoplazinin doğal gidişatına, en iyi tarama metodları ve hedef kitlelere, güvenlik ve tedavi yanıtlarına ve diğer program niteliğinde düşüncelere ilişkin daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Ancak, bazı klinik merkezler yüksek riskli popülasyonlarda (Örneğin; HIV enfeksiyonu olan kişiler, ESYE ve alıcı anal ilişki öyküsü) anal kanser taraması için anormal sitolojik sonuçları olanlarda (Örneğin; ASCUS veya daha ileri yüksek rezolüsyonlu anoskopi'nin devam edecek şekilde anal sitoloji yapmaktadırlar. HPV testleri yüksek anal HPV enfeksiyonu prevalansı nedeniyle ESYE'ler arasında anal kanser taramasında klinik olarak faydalı değildir (817,818).



## KAYNAKLAR

1. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers of Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and Reports June 5, 2015/64(RR3);1-137.
2. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers of Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and Reports May 19, 2006/55(RR07);1-23.
3. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. Centers of Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and Reports December 8, 2006/55(RR16);1-25.
4. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. Centers of Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and Reports December 23, 2005/54(RR16);1-23.
5. Centers of Disease Control and Prevention. A guide to taking a sexual history. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. Available at <http://www.cdc.gov/std/treatment/SexualHistory.pdf>.
6. O'Connor EA, Lin JS, Burda BU, et al. Behavioral sexual risk-reduction counseling in primary care to prevent sexually transmitted infections: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;161:874-83.
7. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: US. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:894-901.
8. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr, et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. *JAMA* 1998;280:1161-7.
9. Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, et al. Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1701-10.
10. Patel P, Bush T, Mayer K, et al. Routine brief risk-reduction counseling with biannual STD testing reduces STD incidence among HIV-infected men who have sex with men in care. *Sex Transm Dis* 2012;39:470-4.
11. Warner L, Klausner JD, Rietmeijer CA, et al. Effect of a brief video intervention on incident infection among patients attending sexually transmitted disease clinics. *PLoS Med* 2008;5:e135.
12. CDC, Health Resources and Services Administration, National Institutes of Health, American Academy of HIV Medicine, Association of Nurses in AIDS Care, International Association of Providers of AIDS Care, the National Minority AIDS Council, and Urban Coalition for HIV/AIDS Prevention Services. Recommendations for HIV Prevention with Adults and Adolescents with HIV in the United States, 2014. Available at. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/26062>.
13. Gilbert P, Ciccarone D, Gansky SA, et al. Interactive "Video Doctor" counseling reduces drug and sexual risk behaviors among HIV-positive patients in diverse outpatient settings. *PLoS One* 2008;3:e1988.
14. Richardson JL, Milam J, McCutchan A, et al. Effect of brief safer-sex counseling by medical providers to HIV-1 seropositive patients: a multi-clinic assessment. *AIDS* 2004;18:1179-86.

15. Fisher JD, Cornman DH, Osborn CY, et al. Clinician-initiated HIV risk reduction intervention for HIV-positive persons: Formative Research, Acceptability, and Fidelity of the Options Project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(Suppl 2):S78-S87.
16. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1182.
17. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58:e1-34.
18. Anderson C, Gallo MF, Hylton-Kong T, et al. Randomized controlled trial on the effectiveness of counseling messages for avoiding unprotected sexual intercourse during sexually transmitted infection and reproductive tract infection treatment among female sexually transmitted infection clinic patients. *Sex Transm Dis* 2013;40:105-10.
19. Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. *Contraceptive Technology*, 20th Edition. New York: Ardent Media; 2012.
20. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003255.
21. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, et al. Condom efficacy by consistency of use among MSM. <http://www.aidsmap.com/Consistent-condom-use-in-anal-sex-stops-70-of-HIV-infections-study-finds-but-intermittent-use-has-no-effect/page/2586976/>. Paper presented at: US 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta; 2013.
22. Crosby RA, Charnigo RA, Weathers C, et al. Condom effectiveness against non-viral sexually transmitted infections: a prospective study using electronic daily diaries. *Sex Transm Infect* 2012;88:484-9.
23. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004;82:454-61.
24. Warner L, Stone KM, Macaluso M, et al. Condom use and risk of gonorrhoea and Chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis* 2006;33:36-51.
25. Ness RB, Randall H, Richter HE, et al. Condom use and the risk of recurrent pelvic inflammatory disease, chronic pelvic pain, or infertility following an episode of pelvic inflammatory disease. *Am J Public Health* 2004;94:1327-9.
26. Koss CA, Dunne EF, Warner L. A systematic review of epidemiologic studies assessing condom use and risk of syphilis. *Sex Transm Dis* 2009;36:401-5.
27. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. *Arch Intern Med* 2009;169:1233-40.
28. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
29. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;107:804-10.
30. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.

31. Bernabe-Ortiz A, Carcamo CP, Scott JD, et al. HBV infection in relation to consistent condom use: a population-based study in Peru. *PLoS One* 2011;6:e24721.
32. Minuk GY, Bohme CE, Bowen TJ, et al. Efficacy of commercial condoms in the prevention of hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;93:710-4.
33. Hernández-Romieu AC, Siegler AJ, Sullivan PS, et al. How often do condoms fail? A cross-sectional study exploring incomplete use of condoms, condom failures and other condom problems among black and white MSM in southern U.S.A. *Sex Transm Infect* 2014;90:602-7.
34. D'Anna LH, Margolis AD, Warner L, et al. Condom use problems during anal sex among men who have sex with men (MSM): findings from the Safe in the City study. *AIDS Care* 2012;24:1028-38.
35. Steiner MJ, Cates W Jr, Warner L. The real problem with male condoms is nonuse. *Sex Transm Dis* 1999;26:459-62.
36. Gallo MF, Kilbourne-Brook M, Coffey PS. A review of the effectiveness and acceptability of the female condom for dual protection. *Sex Health* 2012;9:18-26.
37. Mantell JE, Kelvin EA, Exner TM, et al. Anal use of the female condom: does uncertainty justify provider inaction? *AIDS Care* 2009;21:1185-94.
38. Rosenberg MJ, Davidson AJ, Chen JH, et al. Barrier contraceptives and sexually transmitted diseases in women: a comparison of female-dependent methods and condoms. *Am J Public Health* 1992;82:669-74.
39. de Bruyn G, Shiboski S, van der Straten A, et al. The effect of the vaginal diaphragm and lubricant gel on acquisition of HSV-2. *Sex Transm Infect* 2011;87:301-5.
40. Ramjee G, van der Straten A, Chipato T, et al. The diaphragm and lubricant gel for prevention of cervical sexually transmitted infections: results of a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008;3:e3488.
41. Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G, et al. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. *Lancet Infect Dis* 2002;2:613-7.
42. McCormack S, Ramjee G, Kamali A, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2010;376:1329-37.
43. Skoler-Karppoff S, Ramjee G, Ahmed K, et al. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1977-87.
44. Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM, et al. Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel for the prevention of vaginal HIV transmission. *N Engl J Med* 2008;359:463-72.
45. Feldblum PJ, Adeiga A, Bakare R, et al. SAWY vaginal gel (C31G) for prevention of HIV infection: a randomized controlled trial in Nigeria. *PLoS One* 2008;3:e1474.
46. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis* 1994;19:274-8.
47. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996;144:512-20.
48. Polis CB, Curtis KM. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence. *Lancet Infect Dis* 2013;13:797-808.
49. World Health Organization. Hormonal contraception and HIV. World Health Organization: Geneva; 2012.
50. CDC. Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection or infected with HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:449-52.

51. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:657-66.
52. Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.
53. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005;2:e298.
54. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009;360:1298-309.
55. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis* 2009;199:14-9.
56. Sobngwi-Tambekou J, Taljaard D, Nieuwoudt M, et al. Male circumcision and *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis*: observations after a randomised controlled trial for HIV prevention. *Sex Transm Infect* 2009;85:116-20.
57. Gray R, Kigozi G, Kong X, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS* 2012;26:609-15.
58. Mehta SD, Moses S, Parker CB, et al. Circumcision status and incident herpes simplex virus type 2 infection, genital ulcer disease, and HIV infection. *AIDS* 2012;26:1141-9.
59. WHO/UNAIDS. New data on male circumcision and HIV prevention: policy and programme implications. WHO/UNAIDS Technical Consultation on Male Circumcision and HIV Prevention: Research Implications for Policy and Programming, March 6-8, 2007; Montreux. 2007.
60. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Circumcision policy statement. *Pediatrics* 2012;130:585-6. 61. American Urological Association. Circumcision policy statement, 2007. Available at <http://www.auanet.org/about/policy-statements.cfm>.
61. American Urological Association. Circumcision policy statement, 2007. Available at <http://www.auanet.org/about/policy-statements.cfm>.
62. Wiyongse CS, Kongnyuy EJ, Shey M, et al. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD007496.
63. CDC. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. *MMWR Recomm Rep* 2013 Jun 21;62(RR-05):1-60.
64. Fine P, Mathé H, Ginde S, et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:257-63.
65. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555-62.
66. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27:1994-2000.
67. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001324.
68. Myer L, Kuhn L, Stein ZA, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect Dis* 2005;5:786-94.
69. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.

70. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents; 2013. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
71. Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010;362:427-39.
72. Celum C, Wald A, Hughes J, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:2109-19.
73. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:79-86.
74. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
75. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
76. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
77. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.
78. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:112-4.
79. van der Straten A, Van Damme L, Haberer JE, et al. Unraveling the divergent results of pre-exposure prophylaxis trials for HIV prevention. *AIDS* 2012;26:F13-9.
80. Golden MR, Dombrowski JC, Kerani RP, et al. Failure of serosorting to protect African American men who have sex with men from HIV infection. *Sex Transm Dis* 2012;39:659-64.
81. Philip SS, Yu X, Donnell D, et al. Serosorting is associated with a decreased risk of HIV seroconversion in the EXPLORE Study Cohort. *PLoS One* 2010;5:e12662.
82. Vallabhaneni S, Li X, Vittinghoff E, et al. Seroadaptive practices: association with HIV acquisition among HIV-negative men who have sex with men. *PLoS One* 2012;7:e45718.
83. Jin F, Prestage GP, Templeton DJ, et al. The impact of HIV seroadaptive behaviors on sexually transmissible infections in HIV-negative homosexual men in Sydney, Australia. *Sex Transm Dis* 2012;39:191-4.
84. Hotton AL, Gratz B, Mehta SD. Association between serosorting and bacterial sexually transmitted infection among HIV-negative men who have sex with men at an urban lesbian, gay, bisexual, and transgender health center. *Sex Transm Dis* 2012;39:959-64.
85. Turner AN, Feldblum PJ, Hoke TH. Baseline infection with a sexually transmitted disease is highly predictive of reinfection during follow-up in Malagasy sex workers. *Sex Transm Dis* 2010;37:559-62.
86. Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Ann Intern Med* 2006;145:564-72.
87. Trelle S, Shang A, Nartey L, et al. Improved effectiveness of partner notification for patients with sexually transmitted infections: systematic review. *BMJ* 2007;334:354.

88. Wilson TE, Hogben M, Malka ES, et al. A randomized controlled trial for reducing risks for sexually transmitted infections through enhanced patient-based partner notification. *Am J Public Health* 2009;99(Supp1):S104-10.
89. Yu YY, Frasure-Williams JA, Dunne EF, et al. Chlamydia partner services for females in California family planning clinics. *Sex Transm Dis* 2011;38:913-8.
90. Mickiewicz T, Al-Tayyib A, Thrun M, et al. Implementation and effectiveness of an expedited partner therapy program in an urban clinic. *Sex Transm Dis* 2012;39:923-9.
91. Golden MR, Hogben M, Handsfield HH, et al. Partner notification for HIV and STD in the United States: low coverage for gonorrhea, chlamydial infection, and HIV. *Sex Transm Dis* 2003;30:490-6.
92. Vest JR, Valadez AM, Hanner A, et al. Using e-mail to notify pseudonymous e-mail sexual partners. *Sex Transm Dis* 2007;34:840-5.
93. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med* 2005;352:676-85.
94. Schillinger JA, Kissinger P, Calvet H, et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated Chlamydia trachomatis infection among women: a randomized, controlled trial. *Sex Transm Dis* 2003;30:49-56.
95. Kissinger P, Mohammed H, Richardson-Alston G, et al. Patient-delivered partner treatment for male urethritis: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005;41:623-9.
96. Cameron ST, Glasier A, Scott G, et al. Novel interventions to reduce re-infection in women with chlamydia: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24:888-95.
97. Kissinger P, Schmidt N, Mohammed H, et al. Patient-delivered partner treatment for Trichomonas vaginalis infection: a randomized controlled trial *Sex Transm Dis* 2006;33:445-50.
98. Schwabke JR, Desmond RA. A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. *Sex Transm Dis* 2010;37:392-6.
99. Stephens SC, Bernstein KT, Katz MH, et al. The effectiveness of patient-delivered partner therapy and chlamydial and gonococcal reinfection in San Francisco. *Sex Transm Dis* 2010;37:525-9.
100. Kerani RP, Fleming M, DeYoung B, et al. A randomized, controlled trial of inSPOT and patient-delivered partner therapy for gonorrhea and chlamydial infection among men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011;38:941-6.
101. Stekler J, Bachmann L, Brotman RM, et al. Concurrent sexually transmitted infections (STIs) in sex partners of patients with selected STIs: implications for patient-delivered partner therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:787-93.
102. McNulty A, Teh MF, Freedman E. Patient delivered partner therapy for chlamydial infection--what would be missed? *Sex Transm Dis* 2008;35:834-6.
103. Chou R, Cantor AG, Zakher B, et al. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2012;157:719-28.
104. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;159:51-60.
105. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf>.

106. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:705-9.
107. US Prevention Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:869-73.
108. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:902-10.
109. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013;159:349-57.
110. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(Suppl 1):S1-27.
111. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:214-9.
112. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care, 6th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.
113. Lampe M, Branson B, Paul S, et al. Rapid HIV antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status: a practical guide and model protocol. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA: CDC; 2004.
114. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:941-56.
115. Public Health Agency of Canada. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. 2006 ed. Centre for Communicable Diseases and Infection Control; 2010; Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/>.
116. Meyers D, Wolff T, Gregory K, et al. USPSTF recommendations for STI screening. *Am Fam Physician* 2008;77:819-24.
117. Forhan SE, Gottlieb SL, Sternberg MR, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among female adolescents aged 14 to 19 in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1505-12.
118. Sexually transmitted disease surveillance 2013. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
119. English A, Benson GR, Nash E, et al. Confidentiality for individuals insured as dependents: a review of state laws and policies. New York: Guttmacher institute and public health solutions; 2012. Available at: <http://www.guttmacher.org/pubs/confidentiality-review.pdf>. 2012.
120. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;147:128-34.
121. Male Chlamydia Consultation, March 28-29, 2006. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA. Meeting report, May 22, 2007.
122. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-17.
123. US Preventive Services Task Force. USPSTF: Screening for HIV: final recommendation statement. AHRQ Publication No. 12-05173-EF-3. 2013. Available at: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/hiv/hivfinals.htm>.

124. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-72.
125. Committee on Practice Bulletins- Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:1222-38.
126. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156:880-91.
127. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968.
128. Mayhew A, Mullins TL, Ding L, et al. Risk perceptions and subsequent sexual behaviors after HPV vaccination in adolescents. *Pediatrics* 2014;133:404-11.
129. CDC. Evaluation of large jail STD screening programs, 2008 - 2009. Atlanta, GA: CDC, NCHHSTP; 2011. Available at. <http://www.cdc.gov/std/publications/JailScreening2011.pdf>. 2011.
130. Pathela P, Hennessy RR, Blank S, et al. The contribution of a urine-based jail screening program to citywide male Chlamydia and gonorrhea case rates in New York City. *Sex Transm Dis* 2009;36(2 Suppl):S58-61.
131. Joesoef MR, Weinstock HS, Kent CK, et al. Sex and age correlates of Chlamydia prevalence in adolescents and adults entering correctional facilities, 2005: implications for screening policy. *Sex Transm Dis* 2009;36(Suppl):S67-71.
132. Kahn RH, Voigt RF, Swint E, et al. Early syphilis in the United States identified in corrections facilities, 1999-2002. *Sex Transm Dis* 2004;31:360-4.
133. Kahn RH, Peterman TA, Arno J, et al. Identifying likely syphilis transmitters: implications for control and evaluation. *Sex Transm Dis* 2006;33:630-5.
134. Owusu-Eduesei K Jr, Gift TL, Chesson HW, et al. Investigating the potential public health benefit of jail-based screening and treatment programs for chlamydia. *Am J Epidemiol* 2013;177:463-73.
135. Sutcliffe S, Newman SB, Hardick A, et al. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among female US federal prison inmates. *Sex Transm Dis* 2010;37:585-90.
136. Freeman AH, Katz KA, Pandori MW, et al. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* among incarcerated persons assessed using a highly sensitive molecular assay. *Sex Transm Dis* 2010;37:165-8.
137. Sosman J, Macgowan R, Margolis A, et al. Sexually transmitted infections and hepatitis in men with a history of incarceration. *Sex Transm Dis* 2011;38:634-9.
138. Mayer KH, Bekker LG, Stall R, et al. Comprehensive clinical care for men who have sex with men: an integrated approach. *Lancet* 2012;380:378-87.
139. Chesson HW, Sternberg M, Leichliter JS, et al. Changes in the state-level distribution of primary and secondary syphilis in the USA, 1985-2007. *Sex Transm Infect* 2010;86 (Suppl 3):58-62.
140. Patton ME, Su JR, Nelson R, et al. Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:402-6.
141. Kerani RP, Handsfield HH, Stenger MS, et al. Rising rates of syphilis in the era of syphilis elimination. *Sex Transm Dis* 2007;34:154-61.
142. Zetola NM, Bernstein KT, Wong E, et al. Exploring the relationship between sexually transmitted diseases and HIV acquisition by using different study designs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:546-51.
143. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1020-6.



144. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, et al. A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association With HIV infection. *Sex Transm Dis* 2004;31:581-7.
145. Pathela P, Braunstein SL, Schillinger JA, et al. Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:408-16.
146. Chew Ng RA, Samuel MC, Lo T, et al. Sex, drugs (methamphetamines), and the Internet: increasing syphilis among men who have sex with men in California, 2004-2008. *Am J Public Health* 2013;103:1450-6.
147. Bernstein KT, Stephens SC, Strona FV, et al. Epidemiologic characteristics of an ongoing syphilis epidemic among men who have sex with men, San Francisco. *Sex Transm Dis* 2013;40:11-7.
148. Cohen SE, Chew Ng RA, Katz KA, et al. Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002-2006: implications for syphilis elimination efforts. *Am J Public Health* 2012;102:e1-8.
149. Newman LM, Dowell D, Bernstein K, et al. A tale of two gonorrhea epidemics: results from the STD surveillance network. *Public Health Rep* 2012;127:282-92.
150. Kim AA, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for rectal gonococcal infection amidst resurgence in HIV transmission. *Sex Transm Dis* 2003;30:813-7.
151. Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. Acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. *Sex Transm Dis* 1997;24:272-8.
152. Bernstein KT, Stephens SC, Barry PM, et al. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae transmission from the oropharynx to the urethra among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2009;49:1793-7.
153. Park J, Marcus JL, Pandori M, et al. Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men who have sex with men--San Francisco, 2010. *Sex Transm Dis* 2012;39:482-4.
154. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinic-based testing for rectal and pharyngeal Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections by community-based organizations--five cities, United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:716-19.
155. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, et al. Rectal gonorrhea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:537-43.
156. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, et al. HIV incidence among men with and those without sexually transmitted rectal infections: estimates from matching against an HIV case registry. *Clin Infect Dis* 2013;57:1203-9.
157. Scott KC, Philip S, Ahrens K, et al. High prevalence of gonococcal and chlamydial infection in men who have sex with men with newly diagnosed HIV infection: an opportunity for same-day presumptive treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:109-12.
158. Chesson HW, Bernstein KT, Gift TL, et al. The cost-effectiveness of screening men who have sex with men for rectal chlamydial and gonococcal infection to prevent HIV Infection. *Sex Transm Dis* 2013;40:366-71.
159. Ackers ML, Greenberg AE, Lin CY, et al. High and persistent HIV seroincidence in men who have sex with men across 47 U.S. cities. *PLoS One* 2012;7:e34972.
160. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV infection among young black men who have sex with men--Jackson, Mississippi, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:77-81.
161. Wall KM, Khosropour CM, Sullivan PS. Offering of HIV screening to men who have sex with men by their health care providers and associated factors. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2010;9:284-8.

162. Hoover KW, Butler M, Workowski K, et al. STD screening of HIV-infected MSM in HIV clinics. *Sex Transm Dis* 2010;37:771-6.
163. Carter JW Jr, Hart-Cooper GD, Butler MO, et al. Provider barriers prevent recommended sexually transmitted disease screening of HIV-infected men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2014;41:137-42.
164. Makadon HJ. *The Fenway guide to lesbian, gay, bisexual and transgender health*. 2009.
165. Moskowitz DA, Melton D, Owczarzak J. PowerON: the use of instant message counseling and the Internet to facilitate HIV/STD education and prevention. *Patient Educ Couns* 2009;77:20-6.
166. Mimiaga MJ, Reisner SL, Tetu AM, et al. Partner notification after STD and HIV exposures and infections: knowledge, attitudes, and experiences of Massachusetts men who have sex with men. *Public Health Rep* 2009;124:111-9.
167. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1705-8.
168. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
169. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20.
170. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010;52:1497-505.
171. Frederick T, Burian P, Terrault N, et al. Factors associated with prevalent hepatitis C infection among HIV-infected women with no reported history of injection drug use: the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:915-23.
172. Hershov RC, Kalish LA, Sha B, et al. Hepatitis C virus infection in Chicago women with or at risk for HIV infection: evidence for sexual transmission. *Sex Transm Dis* 1998;25:527-32.
173. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzler A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clin Infect Dis* 2012;55:1408-16.
174. Palacios R, Mata R, Aguilar I, et al. High seroprevalence but low incidence of HCV infection in a cohort of patients with sexually transmitted HIV in Andalusia, Spain. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2009;8:100-5.
175. Garg S, Taylor LE, Grasso C, et al. Prevalent and incident hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men engaged in primary care in a Boston community health center. *Clin Infect Dis* 2013;56:1480-7.
176. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, et al. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2012;55:279-90.
177. Taylor LE, DeLong AK, Maynard MA, et al. Acute hepatitis C virus in an HIV clinic: a screening strategy, risk factors, and perception of risk. *AIDS Patient Care STDS* 2011;25:571-7.
178. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:362-5.
179. Muzny CA, Sunesara IR, Martin DH, et al. Sexually transmitted infections and risk behaviors among African American women who have sex with women: does sex with men make a difference? *Sex Transm Dis* 2011;38:1118-25.
180. Eisenberg M. Differences in sexual risk behaviors between college students with same-sex and opposite-sex experience: results from a national survey. *Arch Sex Behav* 2001;30:575-89.

181. Koh AS, Gómez CA, Shade S, et al. Sexual risk factors among self-identified lesbians, bisexual women, and heterosexual women accessing primary care settings. *Sex Transm Dis* 2005;32:563-9.
182. Lindley LL, Barnett CL, Brandt HM, et al. STDs among sexually active female college students: does sexual orientation make a difference? *Perspect Sex Reprod Health* 2008;40:212-7.
183. Goodenow C, Szalacha LA, Robin LE, et al. Dimensions of sexual orientation and HIV-related risk among adolescent females: evidence from a statewide survey. *Am J Public Health* 2008;98:1051-8.
184. Schick V, Rosenberger JG, Herbenick D, et al. Sexual behaviour and risk reduction strategies among a multinational sample of women who have sex with women. *Sex Transm Infect* 2012;88:407-12.
185. Richters J, Prestage G, Schneider K, et al. Do women use dental dams? Safer sex practices of lesbians and other women who have sex with women. *Sex Health* 2010;7:165-9.
186. Rowen TS, Breyer BN, Lin TC, et al. Use of barrier protection for sexual activity among women who have sex with women. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;120:42-5.
187. Lindley LL, Friedman DB, Struble C. Becoming visible: assessing the availability of online sexual health information for lesbians. *Health Promot Pract* 2012;13:472-80.
188. Fethers K, Marks C, Mindel A, et al. Sexually transmitted infections and risk behaviours in women who have sex with women. *Sex Transm Infect* 2000;76:345-9.
189. Marrazzo JM, Koutsky LA, Eschenbach DA, et al. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis* 2002;185:1307-13.
190. Kellock D, O'Mahony CP. Sexually acquired metronidazole-resistant trichomoniasis in a lesbian couple. *Genitourin Med* 1996;72:60-1.
191. Muzny CA, Rivers CA, Mena LA, et al. Genotypic characterization of *Trichomonas vaginalis* isolates among women who have sex with women in sexual partnerships. *Sex Transm Dis* 2012;39:556-8.
192. Chan SK, Thornton LR, Chronister KJ, et al. Likely female-to-female sexual transmission of HIV--Texas, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:209-12.
193. Kwakwa HA, Ghobrial MW. Female-to-female transmission of human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:e40-1.
194. Diamant AL, Schuster MA, McGuigan K, et al. Lesbians' sexual history with men: implications for taking a sexual history. *Arch Intern Med* 1999;159:2730-6.
195. Xu F, Sternberg MR, Markowitz LE. Women who have sex with women in the United States: prevalence, sexual behavior and prevalence of herpes simplex virus type 2 infection--results from national health and nutrition examination survey 2001-2006. *Sex Transm Dis* 2010;37:407-13.
196. Marrazzo JM, Stine K, Wald A. Prevalence and risk factors for infection with herpes simplex virus type-1 and -2 among lesbians. *Sex Transm Dis* 2003;30:890-5.
197. Marrazzo JM, Koutsky LA, Stine KL, et al. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women. *J Infect Dis* 1998;178:1604-9.
198. Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, et al. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health* 2001;91:947-52.
199. Bailey JV, Kavanagh J, Owen C, et al. Lesbians and cervical screening. *Br J Gen Pract* 2000;50:481-2.
200. Ferris DG, Batish S, Wright TC, et al. A neglected lesbian health concern: cervical neoplasia. *J Fam Pract* 1996;43:581-4.
201. O'Hanlan KA, Crum CP. Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasia following lesbian sex. *Obstet Gynecol* 1996;88:702-3.

202. Singh D, Fine DN, Marrazzo JM. Chlamydia trachomatis infection among women reporting sexual activity with women screened in Family Planning Clinics in the Pacific Northwest, 1997 to 2005. *Am J Public Health* 2011;101:1284-90.
203. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis* 2007;34:864-9.
204. Evans AL, Scally AJ, Wellard SJ, et al. Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect* 2007;83:470-5.
205. Marrazzo JM, Antonio M, Agnew K, et al. Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners. *J Infect Dis* 2009;199:680-3.
206. Marrazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2012;205:1580-8.
207. Mitchell C, Manhart LE, Thomas K, et al. Behavioral predictors of colonization with Lactobacillus crispatus or Lactobacillus jensenii after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012:706540.
208. Mitchell C, Manhart LE, Thomas KK, et al. Effect of sexual activity on vaginal colonization with hydrogen peroxide-producing lactobacilli and Gardnerella vaginalis. *Sex Transm Dis* 2011;38:1137-44.
209. Fethers K, Twin J, Fairley CK, et al. Bacterial vaginosis (BV) candidate bacteria: associations with BV and behavioural practices in sexually-experienced and inexperienced women. *PLoS One* 2012;7:e30633.
210. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis* 2013;56:777-86.
211. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, et al. Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study. *PLoS One* 2010;5:e11139.
212. Vodstrcil LA, Walker SM, Hocking JS, et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis* 2015;60:1042-53.
213. Marrazzo JM, Thomas KK, Ringwood K. A behavioural intervention to reduce persistence of bacterial vaginosis among women who report sex with women: results of a randomised trial. *Sex Transm Infect* 2011;87:399-405.
214. Herbst JH, Jacobs ED, Finlayson TJ, et al. Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States: a systematic review. *AIDS Behav* 2008;12:1-17.
215. Operario D, Soma T, Underhill K. Sex work and HIV status among transgender women: systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:97-103.
216. Baral SD, Poteat T, Strömdahl S, et al. Worldwide burden of HIV in transgender women: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:214-22.
217. Clements-Nolle K, Marx R, Guzman R, et al. HIV prevalence, risk behaviors, health care use, and mental health status of transgender persons: implications for public health intervention. *Am J Public Health* 2001;91:915-21.
218. Nuttbrock L, Hwahng S, Bockting W, et al. Lifetime risk factors for HIV/sexually transmitted infections among male-to-female transgender persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:417-21.
219. CDC. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data-United States and 6 U.S. dependent areas 2010. Published June 2012.

220. Sevelius J. "There's no pamphlet for the kind of sex I have": HIV-related risk factors and protective behaviors among transgender men who have sex with nontransgender men. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2009;20:398-410.
221. Reisner SL, Perkovich B, Mimiaga MJ. A mixed methods study of the sexual health needs of New England transmen who have sex with nontransgender men. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:501-13.
222. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med* 2014;160:293-300.
223. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013;57:881-9.
224. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis* 2012;54:1167-78.
225. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 1992;80:540-3.
226. Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus between spouses: the important role of exposure duration. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2087-90.
227. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003;79:160-2.
228. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:821-4.
229. Vandelli C, Renzo F, Romano L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-9.
230. Feldman JG, Minkoff H, Landesman S, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C, hepatitis B, and HIV-1 in a sample of inner city women. *Sex Transm Dis* 2000;27:338-42.
231. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2008;198:683-6.
232. Fierer DS, Mullen MP, Dieterich DT, et al. Early-onset liver fibrosis due to primary hepatitis C virus infection is higher over time in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2012;55:887-9.
233. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H, et al. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis* 2009;9:775-83.
234. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009;136:1609-17.
235. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009;23:1-7.
236. Hammer GP, Kellogg TA, McFarland WC, et al. Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection among sexually active nonintravenous drug-using adults, San Francisco, 1997-2000. *Sex Transm Dis* 2003;30:919-24.
237. Roy KM, Goldberg DJ, Hutchinson S, et al. Hepatitis C virus among self declared non-injecting sexual partners of injecting drug users. *J Med Virol* 2004;74:62-6.
238. Mele A, Stroffolini T, Tosti ME, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C in Italy. *J Med Virol* 1999;57:111-3.

239. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2005;41:395-402.
240. van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;196:230-8.
241. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect* 2004;80:326-7.
242. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21:983-91.
243. Ghosn J, Pierre-François S, Thibault V, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004;5:303-6.
244. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, et al. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med* 2009;150:33-9.
245. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-32.
246. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:109-13.
247. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
248. Briat A, Dulioust E, Galimand J, et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfecting with HIV-1: prevalence and origin. *AIDS* 2005;19:1827-35.
249. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, et al. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981;1:1288-91.
250. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:498-514.
251. Huppert JS, Mortensen JE, Reed JL, et al. *Mycoplasma genitalium* detected by transcription-mediated amplification is associated with *Chlamydia trachomatis* in adolescent women. *Sex Transm Dis* 2008;35:250-4.
252. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, et al. *Mycoplasma genitalium* infections in asymptomatic men and men with urethritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. *Clin Infect Dis* 2002;35:1167-73.
253. Falk L. The overall agreement of proposed definitions of mucopurulent cervicitis in women at high risk of *Chlamydia* infection. *Acta Derm Venereol* 2010;90:506-11.
254. Anagrus C, Lore B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81:458-62.
255. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect* 2005;81:73-8.
256. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003;187:650-7.
257. Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, et al. *Mycoplasma genitalium* as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2009;36:598-606.

258. Mobley VL, Hobbs MM, Lau K, et al. *Mycoplasma genitalium* infection in women attending a sexually transmitted infection clinic: diagnostic specimen type, coinfections, and predictors. *Sex Transm Dis* 2012;39:706-9.
259. Lusk MJ, Konecny P, Naing ZW, et al. *Mycoplasma genitalium* is associated with cervicitis and HIV infection in an urban Australian STI clinic population. *Sex Transm Infect* 2011;87:107-9.
260. Casin I, Vexiau-Robert D, De La Salmoniere P, et al. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in the lower genitourinary tract of women attending a sexually transmitted disease clinic in Paris, France. *Sex Transm Dis* 2002;29:353-9.
261. Korte JE, Baseman JB, Cagle MP, et al. Cervicitis and genitourinary symptoms in women culture positive for *Mycoplasma genitalium*. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:265-75.
262. Bjartling C, Osseer S, Persson K. The association between *Mycoplasma genitalium* and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy. *BJOG* 2010;117:361-4.
263. Cohen CR, Manhart LE, Bukusi EA, et al. Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 2002;359:765-6.
264. Cohen CR, Mugo NR, Astete SG, et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Sex Transm Infect* 2005;81:463-6.
265. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, et al. *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, nonchlamydial pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006:30184.
266. Irwin KL, Moorman AC, O'Sullivan MJ, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2000;95:525-34.
267. Short VL, Totten PA, Ness RB, et al. Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* Infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2009;48:41-7.
268. Simms I, Eastick K, Mallinson H, et al. Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2003;79:154-6.
269. Taylor-Robinson D, Jensen JS, Svenstrup H, et al. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2012;23:18-24.
270. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn L, et al. *Mycoplasma genitalium* is it a pathogen in acute pelvic inflammatory disease (PID)? STI & AIDS World Congress 2013 (Joint Meeting of the 20th ISSTD and 14th IUSTI Meeting); July 14-27, 2013; Vienna, Austria.
271. Bjartling C, Osseer S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in laparoscopically diagnosed pelvic inflammatory disease. STI & AIDS World Congress 2013 (Joint Meeting of the 20th ISSTD and 14th IUSTI Meeting); July 14-17, 2013; Vienna, Austria.
272. Vandepitte J, Bukkenya J, Hughes P, et al. Clinical characteristics associated with *Mycoplasma genitalium* infection among women at high risk of HIV and other STI in Uganda. *Sex Transm Dis* 2012;39:487-91.
273. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, et al. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010;340:c1642.
274. Edwards RK, Ferguson RJ, Reyes L, et al. Assessing the relationship between preterm delivery and various microorganisms recovered from the lower genital tract. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:357-63.
275. Hitti J, Garcia P, Totten P, et al. Correlates of cervical *Mycoplasma genitalium* and risk of preterm birth among Peruvian women. *Sex Transm Dis* 2010;37:81-5.

276. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, et al. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009;48:1649-54.
277. Schwelbe JR, Rompalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:163-70.
278. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:934-42.
279. Björnelius E, Anagrus C, Bojs G, et al. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect* 2008;84:72-6.
280. Jernberg E, Moghaddam A, Moi H. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *International journal of STD and AIDS* 2008;19:676-9.
281. Anagrus C, Lore B, Jensen JS. Treatment of *Mycoplasma genitalium*. Observations from a Swedish STD clinic. *PLoS One* 2013;8:e61481.
282. Totten PA, Jensen NL, Khosropour CM, et al. Azithromycin and doxycycline resistance profiles of recent clinical isolates of *Mycoplasma genitalium*. *STI & AIDS World Congress Joint Meeting of the 20th International Society of Sexually Transmitted Disease Research*; July 14-17, 2013; Vienna, Austria.
283. Bradshaw CS, Chen MY, Fairley CK. Persistence of *Mycoplasma genitalium* following azithromycin therapy. *PLoS One* 2008;3:e3618.
284. Terada M, Izumi K, Ohki E, et al. Antimicrobial efficacies of several antibiotics against uterine cervicitis caused by *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Chemother* 2012;18:313-7.
285. Manhart LE, Khosropour CM, Gillespie CW, et al. Treatment outcomes for persistent *Mycoplasma genitalium*-associated NGU: evidence of moxifloxacin treatment failures. *STI & AIDS World Congress Joint Meeting of the 20th International Society for Sexually Transmitted Disease Research*; July 14-17, 2013, 2013; Vienna, Austria.
286. Couldwell DL, Tagg KA, Jeffreys NJ, et al. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS* 2013;24:822-8.
287. Tagg KA, Jeffreys NJ, Couldwell DL, et al. Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2013;51:2245-9.
288. Ross JD, Cronjé HS, Paszkowski T, et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomised trial. *Sex Transm Infect* 2006;82:446-51.
289. Smit C, Geskus R, Walker S, et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006;20:741-9.
290. Wada N, Jacobson LP, Cohen M, et al. Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008. *Am J Epidemiol* 2013;177:116-25.
291. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis* 2014;58:1312-21.
292. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8:e81355.
293. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* 2008;198:687-93.
294. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:1403-9.



295. Miller WC, Rosenberg NE, Rutstein SE, et al. Role of acute and early HIV infection in the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:277-82.
296. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1785-92.
297. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003;163:2097-100.
298. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-64.
299. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV/AIDS Surveillance report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2011.
300. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: HIV testing and diagnosis among adults--United States, 2001-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1550-5.
301. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Previous HIV testing among adults and adolescents newly diagnosed with HIV infection - National HIV Surveillance System, 18 jurisdictions, United States, 2006-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:441-5.
302. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Persons tested for HIV--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:845-9.
303. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, et al. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol* 2011;52(Suppl 1):S17-22.
304. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>.
305. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV-2 Infection Surveillance--United States, 1987-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:985-8.
306. Pilcher CD, Eron JJ Jr, Vemazza PL, et al. Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection. *JAMA* 2001;286:1713-4.
307. Wingood GM, DiClemente RJ, Mikhail I, et al. A randomized controlled trial to reduce HIV transmission risk behaviors and sexually transmitted diseases among women living with HIV: The WILLOW Program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(Suppl 2):S58-67.
308. Richardson JL, Milam J, Stoyanoff S, et al. Using patient risk indicators to plan prevention strategies in the clinical care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37(Suppl 2):S88-94.
309. Myers JJ, Shade SB, Rose CD, et al. Interventions delivered in clinical settings are effective in reducing risk of HIV transmission among people living with HIV: results from the Health Resources and Services Administration (HRSA)'s Special Projects of National Significance initiative. *AIDS Behav* 2010;14:483-92.
310. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, et al. Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:446-53.
311. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-83.
312. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-20.

313. DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997;25:292-8.
314. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
315. Lockett AE, Dance DA, Mabey DC, et al. Serum-free media for isolation of *Haemophilus ducreyi*. *Lancet* 1991;338:326.
316. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003;79:68-71.
317. Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
318. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014;209:325-33.
319. Ryder N, Jin F, McNulty AM, et al. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85:416-9.
320. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30:797-800.
321. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW 3rd, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013;56:344-51.
322. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994;121:847-54.
323. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003;30:174-7.
324. Scoular A. Using the evidence base on genital herpes: optimising the use of diagnostic tests and information provision. *Sex Transm Infect* 2002;78:160-5.
325. Scoular A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78:21-5.
326. Wald A, Huang ML, Carrell D, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003;188:1345-51.
327. Van Der Pol B, Warren T, Taylor SN, et al. Type-specific identification of anogenital herpes simplex virus infections by use of a commercially available nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol* 2012;50:3466-71.
328. Caviness AC, Oelze LL, Saz UE, et al. Direct immunofluorescence assay compared to cell culture for the diagnosis of mucocutaneous herpes simplex virus infections in children. *J Clin Virol* 2010;49:58-60.
329. Song B, Dwyer DE, Mindel A. HSV type specific serology in sexual health clinics: use, benefits, and who gets tested. *Sex Transm Infect* 2004;80:113-7.
330. Whittington WL, Celum CL, Cent A, et al. Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2001;28:99-104.
331. Zimet GD, Rosenthal SL, Fortenberry JD, et al. Factors predicting the acceptance of herpes simplex virus type 2 antibody testing among adolescents and young adults. *Sex Transm Dis* 2004;31:665-9.

332. Turner KR, Wong EH, Kent CK, et al. Serologic herpes testing in the real world: validation of new type-specific serologic herpes simplex virus tests in a public health laboratory. *Sex Transm Dis* 2002;29:422-5.
333. Eing BR, Lippelt L, Lorentzen EU, et al. Evaluation of confirmatory strategies for detection of type-specific antibodies against herpes simplex virus type 2. *J Clin Microbiol* 2002;40:407-13.
334. Golden MR, Ashley-Morrow R, Swenson P, et al. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) Western blot confirmatory testing among men testing positive for HSV-2 using the focus enzyme-linked immunosorbent assay in a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2005;32:771-7.
335. Morrow RA, Friedrich D, Meier A, et al. Use of "biokit HSV-2 Rapid Assay" to improve the positive predictive value of Focus HerpeSelect HSV-2 ELISA. *BMC Infect Dis* 2005;5:84.
336. Ngo TD, Laeyendecker O, La H, et al. Use of commercial enzyme immunoassays to detect antibodies to the herpes simplex virus type 2 glycoprotein G in a low-risk population in Hanoi, Vietnam. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:382-4.
337. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:463-9.
338. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-73.
339. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:958-62.
340. Wald A, Carrell D, Remington M, et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:944-8.
341. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006;42:8-13.
342. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:818-24.
343. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valacyclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. *International Valacyclovir HSV Study Group. Genitourin Med* 1997;73:110-6.
344. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, et al. Valacyclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *The Valacyclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. Sex Transm Dis* 1997;24:481-6.
345. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. JAMA* 1998;280:887-92.
346. Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. Arch Intern Med* 1997;157:343-9.
347. Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *International Valacyclovir HSV Study Group. J Infect Dis* 1998;178:603-10.
348. Romanowski B, Marina RB, Roberts JN, et al. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sex Transm Dis* 2003;30:226-31.

349. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
350. Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, et al. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. A 5-year benchmark. *Acyclovir Study Group. Arch Dermatol* 1993;129:582-7.
351. Fife KH, Crumacker CS, Mertz GJ, et al. Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of > or = 6 years of chronic suppression with acyclovir. *Acyclovir Study Group. J Infect Dis* 1994;169:1338-41.
352. Bartlett BL, Tyring SK, Fife K, et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: the RELIEF trial. *J Clin Virol* 2008;43:190-5.
353. Wald A, Selke S, Warren T, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006;33:529-33.
354. Gilbert LK, Wyand F. Genital herpes education and counselling: testing a one-page 'FAQ' intervention. *Herpes* 2009;15:51-6.
355. Rosenthal SL, Zimet GD, Leichter JS, et al. The psychosocial impact of serological diagnosis of asymptomatic herpes simplex virus type 2 infection. *Sex Transm Infect* 2006;82:154-7.
356. Miyai T, Turner KR, Kent CK, et al. The psychosocial impact of testing individuals with no history of genital herpes for herpes simplex virus type 2. *Sex Transm Dis* 2004;31:517-21.
357. Ross K, Johnston C, Wald A. Herpes simplex virus type 2 serological testing and psychosocial harm: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2011;87:594-600.
358. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med* 2005;143:707-13.
359. Wald A, Langenberg AG, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001;285:3100-6.
360. Henry RE, Wegmann JA, Hartle JE, et al. Successful oral acyclovir desensitization. *Ann Allergy* 1993;70:386-8.
361. Posavad CM, Wald A, Kuntz S, et al. Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004;190:693-6.
362. Tobian AA, Grabowski MK, Serwadda D, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2013;208:839-46.
363. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valacyclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13:12-21.
364. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, et al. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. *Collaborative Famciclovir HIV Study Group. AIDS* 2000;14:1211-7.
365. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2003;188:1009-16.
366. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, et al. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2013;208:1366-74.
367. Reyes M, Shaik NS, Graber JM, et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2003;163:76-80.
368. Safrin S, Crumacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. *The AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med* 1991;325:551-5.

369. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 5):S248-57.
370. Perkins N, Nisbet M, Thomas M. Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sex Transm Infect* 2011;87:292-5.
371. McElhiney LF Pharmd Rph. Topical cidofovir for treatment of resistant viral infections. *Int J Pharm Compd* 2006;10:324-8.
372. Erard V, Wald A, Corey L, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007;196:266-70.
373. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509-15.
374. Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol* 2013;30:113-9.
375. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-9.
376. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-52.
377. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201-7.
378. Sheffield JS, Hollie LM, Hill JB, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-403.
379. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836-43.
380. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, et al. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:71-7.
381. Pinninti SG, Angara R, Feja KN, et al. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr* 2012;161:134-8.
382. Kimberlin DW, Baley J; Committee on Infectious Diseases, et al. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* 2013;131:383-6.
383. O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect* 2002;78:452-7.
384. Bowden FJ; National Donovanosis Eradication Advisory Committee. Donovanosis in Australia: going, going. *Sex Transm Infect* 2005;81:365-6.
385. Velho PE, Souza EM, Belda Junior W. Donovanosis. *Braz J Infect Dis* 2008;12:521-5.
386. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 2002;78:90-2.
387. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:57-66.
388. Ward H, Martin I, Macdonald N, et al. Lymphogranuloma venereum in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2007;44:26-32.
389. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:917-25.

390. Pallawela SN, Sullivan AK, Macdonald N, et al. Clinical predictors of rectal lymphogranuloma venereum infection: results from a multicentre case-control study in the U.K. *Sex Transm Infect* 2014;90:269-74.
391. de Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:697-704.
392. Koper NE, van der Sande MA, Gotz HM, et al. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in the Netherlands: regional differences in testing rates lead to underestimation of the incidence, 2006-2012. *Euro Surveill* 2013;18:20561.
393. Haar K, Dudareva-Vizule S, Wisplinghoff H, et al. Lymphogranuloma venereum in men screened for pharyngeal and rectal infection, Germany. *Emerg Infect Dis* 2013;19:488-92.
394. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1-19.
395. CDC, Association of Public Health Laboratories. Laboratory diagnostic testing for *Treponema pallidum*, Expert Consultation Meeting Summary Report, January 13-15, 2009, Atlanta, GA. Available at: [http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/std/Documents/ID\\_2009Jan\\_Laboratory-Guidelines-Treponema-pallidum-Meeting-Report.pdf](http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/std/Documents/ID_2009Jan_Laboratory-Guidelines-Treponema-pallidum-Meeting-Report.pdf). 2009.
396. Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS* 1995;6:241-8.
397. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, et al. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991;114:1005-9.
398. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:872-5.
399. CDC. Discordant results from reverse sequence syphilis screening five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:133-7.
400. Park IU, Chow JM, Bolan G, et al. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management *J Infect Dis* 2011;204:1297-304.
401. Wong EH, Klausner JD, Caguin-Grygiel G, et al. Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. *Sex Transm Dis* 2011;38:528-32.
402. Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-62.
403. Jaffe HW, Larsen SA, Peters M, et al. Tests for treponemal antibody in CSF. *Arch Intern Med* 1978;138:252-5.
404. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369-76.
405. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Inadvertent use of Bicillin C-R to treat syphilis infection--Los Angeles, California, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:217-9.
406. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:307-14.
407. Taiwan HIV and Syphilis Study Group. Comparison of effectiveness of 1 dose versus 3 doses of benzathine penicillin in treatment of early syphilis in HIV-infected patients: multicenter, prospective observational study in Taiwan [Abstract# S-119]. Presented at: the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013); March 3-6, 2013; Atlanta, GA.

408. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, et al. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect* 2007;83:97-101.
409. Seña AC, Wolff M, Martin DH, et al. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 2011;53:1092-9.
410. Seña AC, Wolff M, Behets F, et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clin Infect Dis* 2013;56:420-2.
411. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW, et al. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e45-e9.
412. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med* 2008;121:903-8.
413. Hook EW 3rd, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J Infect Dis* 1988;158:881-4.
414. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005;353:1236-44.
415. Hook EW 3rd, Martin DH, Stephens J, et al. A randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* 2002;29:486-90.
416. Hook EW 3rd, Behets F, Van Damme K, et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J Infect Dis* 2010;201:1729-35.
417. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004;351:154-8.
418. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, et al. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2006;42:337-45.
419. A2058G Prevalence Workgroup. Prevalence of the 23S rRNA A2058G point mutation and molecular subtypes in *Treponema pallidum* in the United States, 2007 to 2009. *Sex Transm Dis* 2012;39:794-8.
420. Collart P, Poitevin M, Milovanovic A, et al. Kinetic study of serum penicillin concentrations after single doses of benzathine and benethamine penicillins in young and old people. *Br J Vener Dis* 1980;56:355-62.
421. Hagdrup HK, Lange Wantzin G, Secher L, et al. Penicillin concentrations in serum following weekly injections of benzathine penicillin G. *Chemotherapy* 1986;32:99-101.
422. Frentz G, Nielsen PB, Espersen F, et al. Penicillin concentrations in blood and spinal fluid after a single intramuscular injection of penicillin G benzathine. *Eur J Clin Microbiol* 1984;3:147-9.
423. Nathan L, Bawdon RE, Sidawi JE, et al. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;82:338-42.
424. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis* 2004;38:1001-6.
425. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 2008;47:893-9.
426. Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, Moskovitz BL, et al. Ceftriaxone therapy for asymptomatic neurosyphilis. Case report and Western blot analysis of serum and cerebrospinal fluid IgG response to therapy. *Sex Transm Dis* 1986;13(3 Suppl):185-8.
427. Shann S, Wilson J. Treatment of neurosyphilis with ceftriaxone. *Sex Transm Infect* 2003;79:415-6.

428. Ahmed KA, Fox SJ, Frigas E, et al. Clinical outcome in the use of cephalosporins in pediatric patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:405-10.
429. Park MA, Koch CA, Klemawesch P, et al. Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin allergy patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:268-73.
430. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
431. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
432. Kingston AA, Vujevich J, Shapiro M, et al. Seronegative secondary syphilis in 2 patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 2005;141:431-3.
433. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men--four cities, United States, January 2002-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:625-8.
434. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008;22:1145-51.
435. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2008;47:258-65.
436. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis* 2007;34:141-4.
437. Yang CJ, Chang SY, Hung CC. Sensitivity and specificity of lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms reply. *Clin Infect Dis* 2009;49:162.
438. Marra CM, Boutin P, McArthur JC, et al. A pilot study evaluating ceftriaxone and penicillin G as treatment agents for neurosyphilis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2000;30:540-4.
439. Dowell ME, Ross PG, Musher DM, et al. Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992;93:481-8.
440. Smith NH, Musher DM, Huang DB, et al. Response of HIV-infected patients with asymptomatic syphilis to intensive intramuscular therapy with ceftriaxone or procaine penicillin. *Int J STD AIDS* 2004;15:328-32.
441. Hollier LM, Hill J, Sheffield JS, et al. State laws regarding prenatal syphilis screening in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1178-83.
442. Newman L, Kamb M, Hawkes S, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 2013;10:e1001396.
443. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:5-8.
444. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001143.
445. Wendel GD Jr, Sheffield JS, Hollier LM, et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S200-9.
446. Zhu L, Qin M, Du L, et al. Maternal and congenital syphilis in Shanghai, China, 2002 to 2006. *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 3):e45-8.
447. Hawkes S, Matin N, Broutet N, et al. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011;11:684-91.



448. Hollier LM, Harstad TW, Sanchez PJ, et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics. *Obstet Gynecol* 2001;97:947-53.
449. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:375-80.
450. Krüger C, Malleyeck I. Congenital syphilis: still a serious, under-diagnosed threat for children in resource-poor countries. *World J Pediatr* 2010;6:125-31.
451. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009;122:e1-7.
452. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:489-94.
453. Gadde J, Spence M, Wheeler B, et al. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456-63.
454. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819-22.
455. Hsu MH, Yen JC, Chiu WT, et al. Using health smart cards to check drug allergy history: the perspective from Taiwan's experiences. *J Med Syst* 2011;35:555-8.
456. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:282-9.
457. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, et al. Penicillin skin testing in patients with a history of beta-lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:355-9.
458. Wong BB, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:169-74.
459. Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.
460. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-polylysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:258-63.
461. Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VV, et al. Introduction of a practice guideline for penicillin skin testing improves the appropriateness of antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1685-90.
462. Park M, Markus P, Matesic D, et al. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:681-7.
463. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, et al. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. *Annals Emerg Med* 2009;54:72-7.
464. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:994-9.
465. Blanca M, Perez E, Garcia J, et al. Anaphylaxis to amoxicillin but good tolerance for benzyl penicillin. In vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies. *Allergy* 1988;43:508-10.
466. Vega JM, Blanca M, Garcia JJ, et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 1994;49:317-22.
467. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985;312:1229-32.

468. Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:314-9.
469. Legere HJ 3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T, et al. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros* 2009;8:418-24.
470. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, et al. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007;97:1118-25.
471. Ross JD, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. *Sex Transm Infect* 2006;82:269-71.
472. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, et al. *Mycoplasma genitalium* in chronic non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2004;15:21-5.
473. Dupin N, Bijaoui G, Schwarzing M, et al. Detection and quantification of *Mycoplasma genitalium* in male patients with urethritis. *Clin Infect Dis* 2003;37:602-5.
474. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, et al. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996;34:3120-8.
475. Nye MB, Schwebke JR, Body BA. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e181-7.
476. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis* 2006;193:336-45.
477. Rietmeijer CA, Mettenbrink CJ. Recalibrating the Gram stain diagnosis of male urethritis in the era of nucleic acid amplification testing. *Sex Transm Dis* 2012;39:18-20.
478. Taylor SN, DiCarlo RP, Martin DH. Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men. *Sex Transm Dis* 2011;38:995-6.
479. Geisler WM, Yu S, Hook EW 3rd. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis* 2005;32:630-4.
480. Hosenfeld CB, Workowski KA, Berman S, et al. Repeat infection with Chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2009;36:478-89.
481. Fung M, Scott KC, Kent CK, et al. Chlamydial and gonococcal reinfection among men: a systematic review of data to evaluate the need for retesting. *Sex Transm Infect* 2007;83:304-9.
482. Lusk MJ, Konecny P. Cervicitis: a review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:49-55.
483. Marrazzo JM, Martin DH. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S102-10.
484. Taylor SN, Lensing S, Schwebke J, et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. *Sex Transm Dis* 2013;40:379-85.
485. Marrazzo JM, Wiesenfeld HC, Murray PJ, et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2006;193:617-24.
486. Moi H, Reinton N, Moghaddam A. *Mycoplasma genitalium* in women with lower genital tract inflammation. *Sex Transm Infect* 2009;85:10-4.
487. Bjartling C, Osser S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:e471-8.
488. Geisler WM, Yu S, Venglarik M, et al. Vaginal leucocyte counts in women with bacterial vaginosis: relation to vaginal and cervical infections. *Sex Transm Infect* 2004;80:401-5.

489. Steinhandler L, Peipert JF, Heber W, et al. Combination of bacterial vaginosis and leukorrhea as a predictor of cervical chlamydial or gonococcal infection. *Obstet Gynecol* 2002;99:603-7.
490. Manhart LE. Has the time come to systematically test for *Mycoplasma genitalium*? *Sex Transm Dis* 2009;36:607-8.
491. Manhart LE, Broad JM, Golden MR. *Mycoplasma genitalium*: should we treat and how? *Clin Infect Dis* 2011;53(Suppl 3):S129-42.
492. Coleman JS, Hitti J, Bukusi EA, et al. Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts. *AIDS* 2007;21:755-9.
493. Johnson LR, Starkey CR, Palmer J, et al. A comparison of two methods to determine the presence of high-risk HPV cervical infections. *Am J Clin Pathol* 2008;130:401-8.
494. McClelland RS, Wang CC, Mandaliya K, et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *AIDS* 2001;15:105-10.
495. Gatski M, Martin DH, Theall K, et al. *Mycoplasma genitalium* infection among HIV-positive women: prevalence, risk factors and association with vaginal shedding. *Int J STD AIDS* 2011;22:155-9.
496. Gitau RW, Graham SM, Masese LN, et al. Effect of acquisition and treatment of cervical infections on HIV-1 shedding in women on antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;24:2733-7.
497. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996;334:1362-6.
498. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, et al. Decreasing incidences of gonorrhea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis* 1996;23:384-91.
499. Gift TL, Blake DR, Gaydos CA, et al. The cost-effectiveness of screening men for *Chlamydia trachomatis*: a review of the literature. *Sex Transm Dis* 2008;35(Suppl11):S51-60.
500. Gift TL, Gaydos CA, Kent CK, et al. The program cost and cost-effectiveness of screening men for *Chlamydia* to prevent pelvic inflammatory disease in women. *Sex Transm Dis* 2008;35(Suppl11):S66-75.
501. Masek BJ, Arora N, Quinn N, et al. Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. *J Clin Microbiol* 2009;47:1663-7.
502. Knox J, Tabrizi SN, Miller P, et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction among women living in remote areas. *Sex Transm Dis* 2002;29:647-54.
503. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005;32:725-8.
504. Doshi JS, Power J, Allen E. Acceptability of chlamydia screening using self-taken vaginal swabs. *Int J STD AIDS* 2008;19:507-9.
505. Schachter J, Moncada J, Liska S, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008;35:637-42.
506. Mimiaga MJ, Mayer KH, Reisner SL, et al. Asymptomatic gonorrhea and chlamydial infections detected by nucleic acid amplification tests among Boston area men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2008;35:495-8.
507. Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections. *J Clin Microbiol* 2010;48:1827-32.

508. Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* oropharyngeal infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:902-7.
509. Sexton ME, Baker JJ, Nakagawa K, et al. How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? *J Fam Pract* 2013;62:70-8.
510. van der Helm JJ, Hoebe CJ, van Rooijen MS, et al. High performance and acceptability of self-collected rectal swabs for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men who have sex with men and women. *Sex Transm Dis* 2009;36:493-7.
511. Dodge B, Van Der Pol B, Reece M, et al. Rectal self-sampling in non-clinical venues for detection of sexually transmissible infections among behaviourally bisexual men. *Sex Health* 2012;9:190-1.
512. Chernesky M, Freund GG, Hook E 3rd, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in North American women by testing SurePath liquid-based Pap specimens in APTIMA assays. *J Clin Microbiol* 2007;45:2434-8.
513. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, et al. The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sex Transm Dis* 2008;35:119-23.
514. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002;29:497-502.
515. Hathorn E, Opie C, Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal *Chlamydia trachomatis* in men and women? *Sex Transm Infect* 2012;88:352-4.
516. Steedman NM, McMillan A. Treatment of asymptomatic rectal *Chlamydia trachomatis*: is single-dose azithromycin effective? *Int J STD AIDS* 2009;20:16-8.
517. Marcus JL, Kohn RP, Barry PM, et al. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* transmission from the female oropharynx to the male urethra. *Sex Transm Dis* 2011;38:372-3.
518. Geisler WM, Koltun WD, Abdelsayed N, et al. Safety and efficacy of WC2031 versus vibramycin for the treatment of uncomplicated urogenital *Chlamydia trachomatis* infection: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 2012;55:82-8.
519. Renault CA, Israelski DM, Levy V, et al. Time to clearance of *Chlamydia trachomatis* ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection. *Sex Health* 2011;8:69-73.
520. Dunne EF, Chapin JB, Rietmeijer CA, et al. Rate and predictors of repeat *Chlamydia trachomatis* infection among men. *Sex Transm Dis* 2008;35(11 Supp):S40-4.
521. Kjaer HO, Dimcevski G, Hoff G, et al. Recurrence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection evaluated by mailed samples obtained at home: 24 weeks' prospective follow up study. *Sex Transm Infect* 2000;76:169-72.
522. Whittington WL, Kent C, Kissinger P, et al. Determinants of persistent and recurrent *Chlamydia trachomatis* infection in young women: results of a multicenter cohort study. *Sex Transm Dis* 2001;28:117-23.
523. Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1352-4.
524. Kacmar J, Choh E, Montagno A, et al. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:197-202.
525. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006;33:106-10.
526. Aggarwal A, Spitzer RF, Caccia N, et al. Repeat screening for sexually transmitted infection in adolescent obstetric patients. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:956-61.

527. Hood EE, Nerhood RC. The utility of screening for chlamydia at 34–36 weeks gestation. *W V Med J* 2010;106:10–1.
528. Phillips Campbell R, Kintner J, Whittimore J, et al. Chlamydia muridarum enters a viable but non-infectious state in amoxicillin-treated BALB/c mice. *Microbes Infect* 2012;14:1177–85.
529. Wyrick PB. Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview. *J Infect Dis* 2010;201(Suppl 2):S88–95.
530. Hammerschlag MR, Gelling M, Roblin PM, et al. Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1049–50.
531. Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER, et al. Longitudinal studies on chlamydial infections in the first year of life. *Ped Infect Dis* 1982;1:395–401.
532. Beem MO, Saxon E, Tipple MA. Treatment of chlamydial pneumonia of infancy. *Pediatrics* 1979;63:198–203.
533. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:187–93.
534. Drake C, Barenfanger J, Lawhorn J, et al. Comparison of Easy-Flow Copan Liquid Stuart's and Starplex Swab transport systems for recovery of fastidious aerobic bacteria. *J Clin Microbiol* 2005;43:1301–3.
535. Wade JJ, Graver MA. Survival of six auxotypes of *Neisseria gonorrhoeae* in transport media. *J Clin Microbiol* 2003;41:1720–1.
536. Arbique JC, Forward KR, LeBlanc J. Evaluation of four commercial transport media for the survival of *Neisseria gonorrhoeae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:163–8.
537. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148:606–13.
538. Schwarcz SK, Zenilman JM, Schnell D, et al. National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. The Gonococcal Isolate Surveillance Project. *JAMA* 1990;264:1413–7.
539. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:332–6.
540. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:590–4.
541. Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T, et al. Outbreak of cefozopran (penicillin, oral cepheims, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3603–6.
542. Deguchi T, Yasuda M, Yokoi S, et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother* 2003;9:35–9.
543. Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, et al. Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1275–7.
544. Lo JY, Ho KM, Leung AO, et al. Cefitibuten resistance and treatment failure of *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3564–7.
545. Unemo M, Golparian D, Syversen G, et al. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010;15:19721.
546. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16:19833.

547. Forsyth S, Penney P, Rooney G. Cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the UK: a time to reflect on practice and recommendations. *Int J STD AIDS* 2011;22:296-7.
548. Unemo M, Golparian D, Sary A, et al. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 2011;16:19998.
549. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1273-80.
550. Lewis DA, Sriruttan C, Müller EE, et al. Phenotypic and genetic characterization of the first two cases of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in South Africa and association with cefixime treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1267-70.
551. Ota KV, Fisman DN, Tamari IE, et al. Incidence and treatment outcomes of pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections in men who have sex with men: a 13-year retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2009;48:1237-43.
552. Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013;309:163-70.
553. Y Chen M, Stevens K, Tideman R, et al. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1445-7.
554. Tapsall J, Read P, Carmody C, et al. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. *J Med Microbiol* 2009;58:683-7.
555. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:148-9.
556. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16.
557. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, et al. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 2012;17:20200.
558. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved Standard M100-S20 performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
559. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, et al. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:218-9.
560. Cámara J, Serra J, Ayats J, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1858-60.
561. Steingrímsson O, Ólafsson JH, Thorarínsson H, et al. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):109-14.
562. Waugh MA. Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and women. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):193-8.
563. Sathia L, Ellis B, Phillip S, et al. Pharyngeal gonorrhoea - is dual therapy the way forward? *Int J STD AIDS* 2007;18:647-8.
564. Barbee LA, Kerani RP, Dombrowski JC, et al. A retrospective comparative study of 2-drug oral and intramuscular cephalosporin treatment regimens for pharyngeal gonorrhoea. *Clin Infect Dis* 2013;56:1539-45.

565. Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, et al. Chlamydia trachomatis among patients infected with and treated for Neisseria gonorrhoeae in sexually transmitted disease clinics in the United States. *Ann Intern Med* 2003;139:178-85.
566. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):S47-65.
567. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S84-101.
568. Yu RX, Yin Y, Wang GQ, et al. Worldwide susceptibility rates of Neisseria gonorrhoeae isolates to cefixime and cefpodoxime: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e87849.
569. Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis* 2014;59:1083-91.
570. Notice to Readers: Discontinuation of Spectinomycin. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Weekly* April 7, 2006/55;370.
571. Soge OO, Harger D, Schafer S, et al. Emergence of increased azithromycin resistance during unsuccessful treatment of Neisseria gonorrhoeae infection with azithromycin (Portland, OR, 2011). *Sex Transm Dis* 2012;39:877-9.
572. Waters LJ, Boag FC, Betournay R. Efficacy of azithromycin 1 g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2005;16:84.
573. McLean CA, Wang SA, Hoff GL, et al. The emergence of Neisseria gonorrhoeae with decreased susceptibility to Azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. *Sex Transm Dis* 2004;31:73-8.
574. Chisholm SA, Neal TJ, Alawattagama AB, et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in Neisseria gonorrhoeae in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:353-8.
575. Mayer KH, Klausner JD, Handsfield HH. Intersecting epidemics and educable moments: sexually transmitted disease risk assessment and screening in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2001;28:464-7.
576. Linhart Y, Shohat T, Amitai Z, et al. Sexually transmitted infections among brothel-based sex workers in Tel-Aviv area, Israel: high prevalence of pharyngeal gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2008;19:656-9.
577. Kissinger PJ, Reilly K, Taylor SN, et al. Early repeat Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections among heterosexual men. *Sex Transm Dis* 2009;36:498-500.
578. Lo JY, Ho KM, Lo AC. Surveillance of gonococcal antimicrobial susceptibility resulting in early detection of emerging resistance. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1422-6.
579. CDC. Cephalosporin-resistant Neisseria gonorrhoeae public health response plan. Available at <http://www.cdc.gov/std/treatment/Ceph-R-ResponsePlanJuly30-2012.pdf>.
580. Haimovici R, Roussel TJ. Treatment of gonococcal conjunctivitis with single-dose intramuscular ceftriaxone. *Am J Ophthalmol* 1989;107:511-4.
581. Belkacem A, Caumes E, Ouanich J, et al. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. *Sex Transm Infect* 2013;89:613-5.
582. Scott WJ, Eck CD. Povidone-iodine and ophthalmia neonatorum. *Ophthalmology* 2012;119:653-4.
583. David M, Rumelt S, Weintraub Z. Efficacy comparison between povidone iodine 2.5% and tetracycline 1% in prevention of ophthalmia neonatorum. *Ophthalmology* 2011;118:1454-8.
584. Binenbaum G, Bruno CJ, Forbes BJ, et al. Periocular ulcerative dermatitis associated with gentamicin ointment prophylaxis in newborns. *J Pediatr* 2010;156:320-1.

585. Nathawad R, Mendez H, Ahmad A, et al. Severe ocular reactions after neonatal ocular prophylaxis with gentamicin ophthalmic ointment. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:175-6.
586. CDC. CDC Guidance on shortage of erythromycin (0.5%) ophthalmic ointment-September 2009. Atlanta, GA 2010.
587. MacDonald N, Mailman T, Desai S. Gonococcal infections in newborns and in adolescents. *Adv Exp Med Biol* 2008;609:108-30.
588. Laga M, Meheus A, Piot P. Epidemiology and control of gonococcal ophthalmia neonatorum. *Bull World Health Organ* 1989;67:471-7.
589. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2009;200:1662-70.
590. Laxmi U, Agrawal S, Raghunandan C, et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:64-7.
591. Nelson DB, Hanlon A, Hassan S, et al. Preterm labor and bacterial vaginosis-associated bacteria among urban women. *J Perinat Med* 2009;37:130-4.
592. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010;202:1907-15.
593. Cherpes TL, Wiesenfeld HC, Melan MA, et al. The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* 2006;33:747-52.
594. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. *PLoS Med* 2012;9:e1001251.
595. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacteria vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Dis* 2012;39:822-30.
596. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
597. Schwabke JR, Hillier SL, Sobel JD, et al. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1996;88:573-6.
598. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, et al. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:3270-6.
599. Cartwright CP, Lembke BD, Ramachandran K, et al. Development and validation of a semiquantitative, multitarget PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2012;50:2321-9.
600. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e1-6.
601. Livengood CH 3rd, Ferris DG, Wiesenfeld HC, et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:302-9.
602. Sobel J, Peipert JF, McGregor JA, et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:9-15.
603. Antonio MA, Meyn LA, Murray PJ, et al. Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous *Lactobacilli*. *J Infect Dis* 2009;199:1506-13.



604. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother* 2009;21:243-52.
605. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, et al. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006289.
606. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:67-74.
607. Hemmerling A, Harrison W, Schroeder A, et al. Phase 2a study assessing colonization efficiency, safety, and acceptability of Lactobacillus crispatus CTV-05 in women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2010;37:745-50.
608. Ferris MJ, Maszta A, Aldridge KE, et al. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2004;4:5.
609. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis* 2006;194:828-36.
610. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, et al. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann Intern Med* 2008;149:20-8.
611. Meltzer MC, Desmond RA, Schwebke JR. Association of Mobiluncus curtisii with recurrence of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2008;35:611-3.
612. Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1124-9.
613. Nyirjesy P, McIntosh MJ, Steinmetz JI, et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2007;34:197-202.
614. Bunge KE, Beigi RH, Meyn LA, et al. The efficacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009;36:711-3.
615. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Suppressing antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1283-9.
616. Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009;36:732-4.
617. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, et al. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis* 2008;197:1361-8.
618. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995;333:1732-6.
619. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-7.
620. Yudin MH, Landers DV, Meyn L, et al. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:527-34.
621. Ugwumadu A, Reid F, Hay P, et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004;104:114-9.
622. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-9.

623. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993;82:348-52.
624. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:177-90.
625. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000262.
626. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, et al. Preterm labour--is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002;92:231-4.
627. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000;342:534-40.
628. Vermeulen GM, Bruinse HW. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:652-7.
629. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1391-7.
630. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.
631. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101:516-22.
632. McGregor JA, French JI, Jones W, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1048-59.
633. Joesoef MR, Hillier SL, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1527-31.
634. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4800-5.
635. Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol* 1981;57:48-50.
636. Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, et al. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:45-51.
637. Golightly P, Kearney L. Metronidazole- is it safe to use with breastfeeding? United Kingdom National Health Service, UKMI; 2012.
638. Jamieson DJ, Duerr A, Klein RS, et al. Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. *Obstet Gynecol* 2001;98:656-63.
639. Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, et al. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007;45:1319-26.
640. Ginocchio CC, Chapin K, Smith JS, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *J Clin Microbiol* 2012;50:2601-8.

641. Meites E, Llata E, Braxton J, et al. *Trichomonas vaginalis* in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: testing, screening, and prevalence. *Sex Transm Dis* 2013;40:865-9.
642. Willers DM, Peipert JF, Allsworth JE, et al. Prevalence and predictors of sexually transmitted infection among newly incarcerated females. *Sex Transm Dis* 2008;35:68-72. 643.
643. Nijhawan AE, DeLong AK, Celentano DD, et al. The association between *Trichomonas* infection and incarceration in HIV-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *Sex Transm Dis* 2011;38:1094-100.
644. Shuter J, Bell D, Graham D, et al. Rates of and risk factors for trichomoniasis among pregnant inmates in New York City. *Sex Transm Dis* 1998;25:303-7.
645. Sosman JM, MacGowan RJ, Margolis AD, et al. Screening for sexually transmitted diseases and hepatitis in 18-29-year-old men recently released from prison: feasibility and acceptability. *Int J STD AIDS* 2005;16:117-22.
646. Mayer KH, Bush T, Henry K, et al. Ongoing sexually transmitted disease acquisition and risk-taking behavior among US HIV-infected patients in primary care: implications for prevention interventions. *Sex Transm Dis* 2012;39:1-7.
647. Kelley CF, Rosenberg ES, O'Hara BM, et al. Prevalence of urethral *Trichomonas vaginalis* in black and white men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2012;39:739.
648. Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, et al. Persistent, undetected *Trichomonas vaginalis* infections? *Clin Infect Dis* 2009;48:259-60.
649. Gatski M, Kissinger P. Observation of probable persistent, undetected *Trichomonas vaginalis* infection among HIV-positive women. *Clin Infect Dis* 2010;51:114-5.
650. Seña AC, Miller WC, Hobbs MM, et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2007;44:13-22.
651. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e1-7.
652. Tsai CS, Shepherd BE, Vermund SH. Does douching increase risk for sexually transmitted infections? A prospective study in high-risk adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e1-8.
653. McClelland RS, Sangare L, Hassan WM, et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. *J Infect Dis* 2007;195:698-702.
654. Van Der Pol B, Kwok C, Pierre-Louis B, et al. *Trichomonas vaginalis* infection and human immunodeficiency virus acquisition in African women. *J Infect Dis* 2008;197:548-54.
655. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* 2012;205:358-65.
656. Kissinger P, Adamski A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect* 2013;89:426-33.
657. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:965-72.
658. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24:353-60.
659. Moodley P, Wilkinson D, Connolly C, et al. *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:519-22.

660. Cosentino LA, Campbell T, Jett A, et al. Use of nucleic acid amplification testing for diagnosis of anorectal sexually transmitted infections. *J Clin Microbiol* 2012;50:2005-8.
661. Francis SC, Kent CK, Klausner JD, et al. Prevalence of rectal *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma genitalium* in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005-2006. *Sex Transm Dis* 2008;35:797-800.
662. Hoots BE, Peterman TA, Torrone EA, et al. A Trich-y question: should *Trichomonas vaginalis* infection be reportable? *Sex Transm Dis* 2013;40:113-6.
663. Hollman D, Coupey SM, Fox AS, et al. Screening for *Trichomonas vaginalis* in high-risk adolescent females with a new transcription-mediated nucleic acid amplification test (NAAT): associations with ethnicity, symptoms, and prior and current STIs. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:312-6.
664. Roth AM, Williams JA, Ly R, et al. Changing sexually transmitted infection screening protocol will result in improved case finding for *trichomonas vaginalis* among high-risk female populations. *Sex Transm Dis* 2011;38:398-400.
665. Schwebke JR, Hobbs MM, Taylor SN, et al. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011;49:4106-11.
666. Huppert JS, Mortensen JE, Reed JL, et al. Rapid antigen testing compares favorably with transcription-mediated amplification assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in young women. *Clin Infect Dis* 2007;45:194-8.
667. Dize L, Agreda P, Quinn N, et al. Comparison of self-obtained penile-meatal swabs to urine for the detection of *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* and *T. vaginalis*. *Sex Transm Infect* 2013;89:305-7.
668. Campbell L, Woods V, Lloyd T, et al. Evaluation of the OSOM *Trichomonas* rapid test versus wet preparation examination for detection of *Trichomonas vaginalis* vaginitis in specimens from women with a low prevalence of infection. *J Clin Microbiol* 2008;46:3467-9.
669. Huppert JS, Hesse E, Kim G, et al. Adolescent women can perform a point-of-care test for trichomoniasis as accurately as clinicians. *Sex Transm Infect* 2010;86:514-9.
670. Andrea SB, Chapin KC. Comparison of Aptima *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification assay and BD affirm VP111 for detection of *T. vaginalis* in symptomatic women: performance parameters and epidemiological implications. *J Clin Microbiol* 2011;49:866-9.
671. Brown HL, Fuller DD, Jasper LT, et al. Clinical evaluation of affirm VP111 in the detection and identification of *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Candida* species in vaginitis/vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:17-21.
672. Mohamed OA, Cohen CR, Kungu D, et al. Urine proves a poor specimen for culture of *Trichomonas vaginalis* in women. *Sex Transm Infect* 2001;77:78-9.
673. Lawing LF, Hedges SR, Schwebke JR. Detection of trichomonosis in vaginal and urine specimens from women by culture and PCR. *J Clin Microbiol* 2000;38:3585-8.
674. Stoner KA, Rabe LK, Meyn LA, et al. Survival of *Trichomonas vaginalis* in wet preparation and on wet mount. *Sex Transm Infect* 2013;89:485-8.
675. Kingston MA, Bansal D, Carlin EM. 'Shelf life' of *Trichomonas vaginalis*. *Int J STD AIDS* 2003;14:28-9.
676. Wood BA, Monro AM. Pharmacokinetics of tinidazole and metronidazole in women after single large oral doses. *Br J Vener Dis* 1975;51:51-3.
677. Viitanen J, Haataja H, Männistö PT. Concentrations of metronidazole and tinidazole in male genital tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:812-4.

678. Männistö P, Karhunen M, Mattila J, et al. Concentrations of metronidazole and tinidazole in female reproductive organs after a single intravenous infusion and after repeated oral administration. *Infection* 1984;12:197-201.
679. Spence MR, Harwell TS, Davies MC, et al. The minimum single oral metronidazole dose for treating trichomoniasis: a randomized, blinded study. *Obstet Gynecol* 1997;89:699-703.
680. Gabriel G, Robertson E, Thin RN. Single dose treatment of trichomoniasis. *J Int Med Res* 1982;10:129-30.
681. Thin RN, Symonds MA, Booker R, et al. Double-blind comparison of a single dose and a five-day course of metronidazole in the treatment of trichomoniasis. *Br J Vener Dis* 1979;55:354-6.
682. O-Prasertsawat P, Jetsawangsi T. Split-dose metronidazole or single-dose tinidazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 1992;19:295-7.
683. Apte VV, Packard RS. Tinidazole in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amoebiasis. Report of a multicentre study. *Drugs* 1978;15(Suppl 1):43-8.
684. Anjaeyulu R, Gupte SA, Desai DB. Single-dose treatment of trichomonal vaginitis: a comparison of tinidazole and metronidazole. *J Int Med Res* 1977;5:438-41.
685. Mati JK, Wallace RJ. The treatment of trichomonal vaginitis using a single dose of tinidazole by mouth. *East Afr Med J* 1974;51:883-8.
686. Forna F, Gülmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD000218.
687. Van Der Pol B, Williams JA, Orr DP, et al. Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect Dis* 2005;192:2039-44.
688. Williams JA, Van Der Pol B, Ofner S, et al. Time from Treatment to Negative PCR Results for *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *T. Vaginalis*. National STD Prevention Conference; Chicago IL; March 2008;10-13.
689. Mohammed H, Leichter JS, Schmidt N, et al. Does patient-delivered partner treatment improve disclosure for treatable sexually transmitted diseases? *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:183-8.
690. Kirkcaldy RD, Augostini P, Asbel LE, et al. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18:939-43.
691. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4209-10.
692. Crowell AL, Sanders-Lewis KA, Secor WE. In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1407-9.
693. Bosserman EA, Helms DJ, Mosure DJ, et al. Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure. *Sex Transm Dis* 2011;38:983-7.
694. Nyirjesy P, Gilbert J, Mulcahy LJ. Resistant trichomoniasis: successful treatment with combination therapy. *Sex Transm Dis* 2011;38:962-3.
695. Tayal SC, Ochogwu SA, Bunce H. Paromomycin treatment of recalcitrant *Trichomonas vaginalis*. *Int J STD AIDS* 2010;21:217-8.
696. Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1341-6.
697. Muzny C, Barnes A, Mena L. Symptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in the setting of severe nitroimidazole allergy: successful treatment with boric acid. *Sex Health* 2012;9:389-91.
698. Aggarwal A, Shier RM. Recalcitrant *Trichomonas vaginalis* infections successfully treated with vaginal acidification. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:55-8.

699. Dan M, Sobel JD. Failure of nitazoxanide to cure trichomoniasis in three women. *Sex Transm Dis* 2007;34:813-4.
700. Seña AC, Bachmann LH, Hobbs MM. Persistent and recurrent *Trichomonas vaginalis* infections: epidemiology, treatment and management considerations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:673-85.
701. Obiero J, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for prevention of sexually transmitted infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007961.
702. Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, et al. Management of trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e371-7.
703. Mann JR, McDermott S, Gill T. Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina women insured by Medicaid. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:563-8.
704. Mann JR, McDermott S, Barnes TL, et al. Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann Epidemiol* 2009;19:891-9.
705. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord* 2011;15:667-73.
706. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487-93.
707. Kigozi GG, Brahmabhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1398-400.
708. Mann JR, McDermott S, Zhou L, et al. Treatment of trichomoniasis in pregnancy and preterm birth: an observational study. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:493-7.
709. Gülmezoglu AM, Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD000220.
710. Stringer E, Read JS, Hoffman I, et al. Treatment of trichomoniasis in pregnancy in sub-Saharan Africa does not appear to be associated with low birth weight or preterm birth. *S Afr Med J* 2010;100:58-64.
711. Trintits J, Epie N, Boss R, et al. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection: a case report and review of literature. *Int J STD AIDS* 2010;21:606-7.
712. Carter JE, Whithaus KC. Neonatal respiratory tract involvement by *Trichomonas vaginalis*: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:17-9.
713. Gumbo FZ, Duri K, Kandawasvika GQ, et al. Risk factors of HIV vertical transmission in a cohort of women under a PMTCT program at three peri-urban clinics in a resource-poor setting. *J Perinatol* 2010;30:717-23.
714. Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:650-61.
715. Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, et al. Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:1406-11.
716. Miller M, Liao Y, Wagner M, et al. HIV, the clustering of sexually transmitted infections, and sex risk among African American women who use drugs. *Sex Transm Dis* 2008;35:696-702.
717. Anderson BL, Firnhaber C, Liu T, et al. Effect of trichomoniasis therapy on genital HIV viral burden among African women. *Sex Transm Dis* 2012;39:638-42.
718. Kissinger P, Amedee A, Clark RA, et al. *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. *Sex Transm Dis* 2009;36:11-6.

719. Kissinger P, Mena L, Levison J, et al. A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:565-71.
720. Balkus JE, Richardson BA, Mochache V, et al. A prospective cohort study comparing the effect of single-dose 2 g metronidazole on *Trichomonas vaginalis* infection in HIV-seropositive versus HIV-seronegative women. *Sex Transm Dis* 2013;40:499-505.
721. Kissinger P, Adamski A, Clark RA, et al. Does Antiretroviral Therapy Interfere With the Treatment of *Trichomonas vaginalis* Among HIV+ Women? *Sex Transm Dis* 2013;40:506-7.
722. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009;48:1441-58.
723. Shahid Z, Sobel JD. Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:354-6.
724. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 2012;120:1407-14.
725. Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans *Candida* Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:465-70.
726. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, et al. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1297-300.
727. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1069-75.
728. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2005;32:400-5.
729. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:929-37.
730. Burnett AM, Anderson CP, Zwank MD. Laboratory-confirmed gonorrhea and/or chlamydia rates in clinically diagnosed pelvic inflammatory disease and cervicitis. *Am J Emerg Med* 2012;30:1114-7.
731. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:585-90.
732. Jurstrand M, Jensen JS, Magnuson A, et al. A serological study of the role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *Sex Transm Infect* 2007;83:319-23.
733. Oakeshott P, Aghaizu A, Hay P, et al. Is *Mycoplasma genitalium* in women the "New Chlamydia?" A community-based prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1160-6.
734. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104:761-9.
735. Peipert JF, Ness RB, Blume J, et al. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:856-64.
736. Gaitán H, Angel E, Diaz R, et al. Accuracy of five different diagnostic techniques in mild-to-moderate pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:171-80.
737. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1088-98.

738. Sellors J, Mahony J, Goldsmith C, et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:113-20.
739. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, et al. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:407-14.
740. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012;120:37-43.
741. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:561909.
742. Smith KJ, Ness RB, Wiesenfeld HC, et al. Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies. *Sex Transm Dis* 2007;34:960-6.
743. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A, et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:141-8.
744. McGregor JA, Crombleholme WR, Newton E, et al. Randomized comparison of ampicillin-sulbactam to cefoxitin and doxycycline or clindamycin and gentamicin in the treatment of pelvic inflammatory disease or endometritis. *Obstet Gynecol* 1994;83:998-1004.
745. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003;31:45-54.
746. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:53-60.
747. Heystek M, Ross JD; PID Study Group. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2009;20:690-5.
748. Boothby M, Page J, Pryor R, et al. A comparison of treatment outcomes for moxifloxacin versus ofloxacin/metronidazole for first-line treatment of uncomplicated non-gonococcal pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2010;21:195-7.
749. Judlin P, Liao Q, Liu Z, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *BJOG* 2010;117:1475-84.
750. Bukusi EA, Cohen CR, Stevens CE, et al. Effects of human immunodeficiency virus 1 infection on microbial origins of pelvic inflammatory disease and on efficacy of ambulatory oral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1374-81.
751. Mugo NR, Kiehlbauch JA, Nguti R, et al. Effect of human immunodeficiency virus-1 infection on treatment outcome of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 2006;107:807-12.
752. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000;356:1013-9.
753. Viberga I, Odland V, Lazdane G, et al. Microbiology profile in women with pelvic inflammatory disease in relation to IUD use. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:183-90.
754. Tepper NK, Steenland MW, Gaffield ME, et al. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. *Contraception* 2013;87:655-60.
755. Tracy CR, Steers WD, Costabile R. Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am* 2008;35:101-8.
756. Tracy CR, Costabile RA. The evaluation and treatment of acute epididymitis in a large university based population: are CDC guidelines being followed? *World J Urol* 2009;27:259-63.
757. Trojan TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009;79:583-7.



758. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
759. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
760. Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
761. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:175-201.
762. Patel H, Wagner M, Singhal P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013;13:39.
763. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine* 2012;30:6016-9.
764. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:591-5.
765. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis* 2013;208:385-93.
766. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013;103:1428-35.
767. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:805-14.
768. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, et al. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008;35:346-51.
769. Baker DA, Ferris DG, Martens MG, et al. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:806105.
770. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:74-6.
771. Domingues E, Chaney KC, Scharf MJ, et al. Imiquimod reactivation of lichen planus. *Cutis* 2012;89:276-7.
772. Patel U, Mark NM, Machler BC, et al. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol* 2011;164:670-2.
773. Kumar B, Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect* 2011;87:432.
774. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, et al. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1371-9.
775. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, et al. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1329-38.

776. Gross G, Meyer KG, Pres H, et al. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1404-12.
777. CDC. Control of smoke from laser/electric surgical procedures. In: DHHS, (ed). 2013: NIOSH Publication Number 96-128. Available at. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/hazardcontrol/hc11.html>.
778. Filley CM, Graff-Richard NR, Lacy JR, et al. Neurologic manifestations of podophyllin toxicity. *Neurology* 1982;32:308-11.
779. Conard PF, Hanna N, Rosenblum M, et al. Delayed recognition of podophyllum toxicity in a patient receiving epidural morphine. *Anesth Analg* 1990;71:191-3.
780. Karol MD, Conner CS, Watanabe AS, et al. Podophyllum: suspected teratogenicity from topical application. *Clin Toxicol* 1980;16:283-6.
781. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645-52.
782. Dolev JC, Maurer T, Springer G, et al. Incidence and risk factors for verrucae in women. *AIDS* 2008;22:1213-9.
783. Silverberg MJ, Ahdieh L, Munoz A, et al. The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts. *Sex Transm Dis* 2002;29:427-35.
784. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, et al. Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Transm Dis* 2002;29:121-5.
785. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:108-13.
786. Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK, et al. Frequency of occult high-grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer within anal condylomata in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2010;51:107-10.
787. Maniar KP, Ronnett BM, Vang R, et al. Coexisting high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condyloma acuminatum: independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients. *Am J Surg Pathol* 2013;37:53-60.
788. Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 2011;118:831-9.
789. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F12-23.
790. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1266-97.
791. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
792. Ghanem KG, Koumans EH, Johnson RE, et al. Effect of specimen order on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae test performance and adequacy of Papanicolaou smear. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:23-30.
793. Saraiya M, Lee NC, Blackman D, et al. Self-reported Papanicolaou smears and hysterectomies among women in the United States. *Obstet Gynecol* 2001;98:269-78.

794. Sirovich BE, Welch HG. Cervical cancer screening among women without a cervix. *JAMA* 2004;291:2990-3.
795. Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, et al. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG* 2006;113:1354-65.
796. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007;18:133-9.
797. Daley E, Perrin K, Vamos C, et al. Confusion about Pap smears: lack of knowledge among high-risk women. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:67-74.
798. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, et al. The psychosocial impact of an abnormal cervical smear result. *Psychooncology* 2012;21:1071-81.
799. Ogbechie OA, Hacker MR, Dodge LE, et al. Confusion regarding cervical cancer screening and chlamydia screening among sexually active young women. *Sex Transm Infect* 2012;88:35-7.
800. Dunne EF, Friedman A, Datta SD, et al. Updates on human papillomavirus and genital warts and counseling messages from the 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2011;53(Suppl 3):S143-52.
801. Fry AM, Ferries-Rowe EA, Learman LA, et al. Pap smear versus speculum examination: can we teach providers to educate patients? *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:1715-9.
802. Adab P, Marshall T, Rouse A, et al. Randomised controlled trial of the effect of evidence based information on women's willingness to participate in cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:589-93.
803. Han HR, Kim J, Lee JE, et al. Interventions that increase use of Pap tests among ethnic minority women: a meta-analysis. *Psychooncology* 2011;20:341-51.
804. Dyson S, Pitts M, Lyons A, et al. Providing high quality information about human papillomavirus for women after treatment for high-grade cervical dysplasia. *Sex Health* 2010;7:49-54.
805. McCaffery KJ, Irwig L, Turner R, et al. Psychosocial outcomes of three triage methods for the management of borderline abnormal cervical smears: an open randomised trial. *BMJ* 2010;340:b4491.
806. Daley EM, Perrin KM, McDermott RJ, et al. The psychosocial burden of HPV: a mixed-method study of knowledge, attitudes and behaviors among HPV+ women. *J Health Psychol* 2010;15:279-90.
807. Pirotta M, Ung L, Stein A, et al. The psychosocial burden of human papillomavirus related disease and screening interventions. *Sex Transm Infect* 2009;85:508-13.
808. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004;291:2100-6.
809. Serati M, Uccella S, Laterza RM, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1296-300.
810. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.
811. Stillson T, Knight AL, Elswick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J Fam Pract* 1997;45:159-63.
812. Foster JC, Smith HL. Use of the Cytobrush for Papanicolaou smear screens in pregnant women. *J Nurse Midwifery* 1996;41:211-7.
813. Paraiso MF, Brady K, Helmchen R, et al. Evaluation of the endocervical Cytobrush and Cervex-Brush in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1994;84:539-43.

814. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-10.
815. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, et al. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1120-30.
816. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health* 2008;43(4 Suppl):S41-51.
817. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487-500.
818. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS* 2010;24:1307-13.
819. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985;313:1059-67.
820. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1080-4.
821. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States-implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579-84.
822. Bower WA, Nainan OV, Han X, et al. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 2000;182:12-7.
823. CDC. Update to: CDC viral hepatitis surveillance, United States 2010. Available at. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2010Surveillance/PDFs/2010HepSurveillanceRpt.pdf>.
824. Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE, et al. Persistence of hepatitis A vaccine induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody status: 10-year follow-up. *Hepatology* 2012;56:516-22.
825. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine* 2012;31:3-11.
826. Racznik GA, Bulkow LR, Bruce MG, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis A virus vaccine in Alaska 17 years after initial childhood series. *J Infect Dis* 2013;207:493-6.
827. Winokur PL, Stapleton JT. Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1992;14:580-6.
828. Klevens RM, Kruszon-Moran D, Wasley A, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep* 2011;126:522-32.
829. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL, et al. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infect Immun* 1977;16:928-33.
830. Villarejos VM, Visoná KA, Gutiérrez A, et al. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974;291:1375-8.
831. Busch K, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:5-10.
832. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000.
833. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-39.

834. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989;1:889-93.
835. Martinson FE, Weigle KA, Royce RA, et al. Risk factors for horizontal transmission of hepatitis B virus in a rural district in Ghana. *Am J Epidemiol* 1998;147:478-87.
836. CDC. Healthcare-associated hepatitis B and C outbreaks reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 2008-2013. CDC; c2010. Available at. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Outbreaks/HealthcareHepOutbreakTable.htm>.
837. Spradling PR, Xing J, Williams R, et al. Immunity to hepatitis B virus (HBV) infection two decades after implementation of universal infant HBV vaccination: association of detectable residual antibodies and response to a single HBV challenge dose. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:559-61.
838. Lu PJ, Byrd KK, Murphy TV, et al. Hepatitis B vaccination coverage among high-risk adults 18-49 years, U.S., 2009. *Vaccine* 2011;29:7049-57.
839. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, et al. Two decades after vaccine license: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001;91:965-71.
840. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1-52.
841. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
842. Mendy M, Peterson I, Hossin S, et al. Observational study of vaccine efficacy 24 years after the start of hepatitis B vaccination in two Gambian villages: no need for a booster dose. *PLoS One* 2013;8:e58029.
843. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:896-904.
844. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-19.
845. Klausner JD, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004;38:300-2.
846. Rompalo AM. Diagnosis and treatment of sexually acquired proctitis and proctocolitis: an update. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 1):S84-90.
847. McLean CA, Stoner BP, Workowski KA. Treatment of lymphogranuloma venereum. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S147-52.
848. Van der Bij AK, Spaargaren J, Morrè SA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006;42:186-94.
849. Galiczynski EM Jr, Elston DM. What's eating you? Pubic lice (*Phthirus pubis*). *Cutis* 2008;81:109-14.
850. Meinking TL, Serrano L, Hard B, et al. Comparative in vitro pediculicidal efficacy of treatments in a resistant head lice population in the United States. *Arch Dermatol* 2002;138:220-4.
851. Yoon KS, Gao JR, Lee SH, et al. Permethrin-resistant human head lice, *Pediculus capitis*, and their treatment. *Arch Dermatol* 2003;139:994-1000.
852. Burkhart CG, Burkhart CN. Oral ivermectin for *Phthirus pubis*. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:1037-8.
853. Scott GR, Chosidow O; IUSTI/WHO. European guideline for the management of pediculosis pubis, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22:304-5.

854. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, et al. Comparing the efficacy of oral ivermectin vs malathion 0.5% lotion for the treatment of scabies. *Skinmed* 2014;12:284-7.
855. Nolan K, Kamrath J, Levitt J. Lindane toxicity: a comprehensive review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2012;29:141-6.
856. Shimose L, Munoz-Price LS. Diagnosis, prevention, and treatment of scabies. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:426-31.
857. Monsel G, Chosidow O. Management of scabies. *Skin Therapy Lett* 2012;17:1-4.
858. Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med* 2010;362:717-25.
859. Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. *Lancet* 1997;349:1144-5.
860. Mounsey KE, Holt DC, McCarthy J, et al. Scabies: molecular perspectives and therapeutic implications in the face of emerging drug resistance. *Future Microbiol* 2008;3:57-66.
861. Mounsey KE, Holt DC, McCarthy JS, et al. Longitudinal evidence of increasing in vitro tolerance of scabies mites to ivermectin in scabies-endemic communities. *Arch Dermatol* 2009;145:840-1.
862. Mounsey KE, McCarthy JS, Walton SF. Scratching the itch: new tools to advance understanding of scabies. *Trends Parasitol* 2013;29:35-42.
863. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, et al. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect* 2005;50:375-81.
864. Ortega-Loayza AG, McCall CO, Nunley JR. Crusted scabies and multiple dosages of ivermectin. *J Drugs Dermatol* 2013;12:584-5.
865. Bouvresse S, Chosidow O. Scabies in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:111-8.
866. Ackerman DR, Sugar NF, Fine DN, et al. Sexual assault victims: factors associated with follow-up care. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1653-9.
867. Parekh V, Brown CB. Follow up of patients who have been recently sexually assaulted. *Sex Transm Infect* 2003;79:349.
868. Unger ER, Fajman NN, Maloney EM, et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics* 2011;128:e658-65.
869. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1444-51.
870. Claydon E, Murphy S, Osborne EM, et al. Rape and HIV. *Int J STD AIDS* 1991;2:200-1.
871. Murphy S, Kitchen V, Harris JR, et al. Rape and subsequent seroconversion to HIV. *BMJ* 1989;299:718.
872. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, et al. Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sex Transm Dis* 2002;29:38-43.
873. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
874. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:875-92.
875. Du Mont J, Myhr TL, Husson H, et al. HIV postexposure prophylaxis use among Ontario female adolescent sexual assault victims: a prospective analysis. *Sex Transm Dis* 2008;35:973-8.

876. Neu N, Heffernan-Vacca S, Millery M, et al. Postexposure prophylaxis for HIV in children and adolescents after sexual assault: a prospective observational study in an urban medical center. *Sex Transm Dis* 2007;34:65-8.
877. Loutfy MR, Macdonald S, Myhr T, et al. Prospective cohort study of HIV post-exposure prophylaxis for sexual assault survivors. *Antivir Ther* 2008;13:87-95.
878. Jenny C, Crawford-Jakubiak JE; Committee on Child Abuse and Neglect, et al. The evaluation of children in the primary care setting when sexual abuse is suspected. *Pediatrics* 2013;132:e558-67.
879. Girardet RG, Lahoti S, Howard LA, et al. Epidemiology of sexually transmitted infections in suspected child victims of sexual assault. *Pediatrics* 2009;124:79-86.
880. Black CM, Driebe EM, Howard LA, et al. Multicenter study of nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in children being evaluated for sexual abuse. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:608-13.
881. Schwandt A, Williams C, Beigi RH. Perinatal transmission of *Trichomonas vaginalis*: a case report. *J Reprod Med* 2008;53:59-61.
882. Bell TA, Stamm WE, Wang SP, et al. Chronic *Chlamydia trachomatis* infections in infants. *JAMA* 1992;267:400-2.
883. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, et al. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*. *JAMA* 1986;255:3374-7.
884. Jones V, Smith SJ, Omar HA. Nonsexual transmission of anogenital warts in children: a retrospective analysis. *ScientificWorldJournal*. 2007;7:1896-9.
885. Smith EM, Swarnavel S, Ritchie JM, et al. Prevalence of human papillomavirus in the oral cavity/oropharynx in a large population of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:836-40.
886. Gavril AR, Kellogg ND, Nair P. Value of follow-up examinations of children and adolescents evaluated for sexual abuse and assault. *Pediatrics* 2012;129:282-9.
887. Banda CI, Joseph K, Secor EW, et al. Development of PCR assays for detection of *Trichomonas vaginalis* in urine specimens. *J Clin Microbiol* 2013;51:1298-300.
888. Gallion HR, Dupree LJ, Scott TA, et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in female children and adolescents evaluated for possible sexual abuse: a comparison of the InPouch TV culture method and wet mount microscopy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:300-5.
889. Lalor K, McElvaney R. Child sexual abuse, links to later sexual exploitation/high-risk sexual behavior, and prevention/treatment programs. *Trauma Violence and Abuse* 2010;11:159-77.
890. Girardet RG, Lemme S, Biason TA, et al. HIV post-exposure prophylaxis in children and adolescents presenting for reported sexual assault. *Child Abuse Negl* 2009;33:173-8.
891. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>.
892. Havens PL; American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Postexposure prophylaxis in children and adolescents for nonoccupational exposure to human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 2003;111:1475-89.

**KISALTMALAR**

- AIDS: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu  
ASC-US: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler  
BCA: Bikloroasetik asit  
BV: Bacterial vaginosis  
CLIA: Clinical Laboratory Improvement  
MSS: Merkezi sinir sistemi  
CYBH: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar  
DIF: Direkt immünofloresan  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
ESYE: Erkeklerle seks yapan erkekler  
FTA-ABS: Absorbe floresan treponemal antikor  
gG: Glikoprotein G  
HIV: Human immunodeficiency virus  
HSV: Herpes simpleks virüsü  
HVPT: Hasta tarafından verilen partner tedavisi  
HSIL: Yüksek derece skuamöz intraepitelyal lezyon  
IM: İntramüsküler  
IV: İntravenöz  
LSIL: Düşük derece skuamöz intraepitelyal lezyon  
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu  
NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi  
NGU: Nongonokokal üretrit  
Pap: Papanicolaou  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
PIH: Pelvik inflamatuvar hastalık  
RNA: Ribonükleik asit  
RPR: Rapid plasma reagin  
SIL: Skuamöz intraepitelyal lezyon  
SSS: Santral sinir sistemi  
TCA: Trikloroasetik asit  
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory



## FRENGİ SAVAŞ YÖNETMELİĞİ

### BİRİNCİ BÖLÜM

#### Genel Hükümler

#### Amaç, Kapsam

#### Amaç;

**Madde 1-** 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun 103-112'ye kadar olan 122-123 maddeleri uyarınca çıkarılan evlenme muayenesi hakkında Nizamname'nin 6. maddesine dayanılarak hazırlanan bu yönetmeliğin amacı ülkemizde, frengi hastalığı ile mücadele ederek, sağlıklı bir neslin yetişmesini sağlamaktır.

#### Kapsam;

**Madde 2-** Frengi hastalığına yakalanmış veya bu hastalığa yakalandığından şüpheli olanların yurt düzeyinde bilimsel olarak aynı usullerle teşhis, tedavi ve kontrollerinin usul ve esaslarını kapsar.

#### Kısaltmalar;

#### Madde 3-

SSYB:	Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
VDRL:	Venereal Disease Research Laboratory
TPHA:	Fluoresoent Treponemal Antibody Absorption
MGR:	Miligram
TANTİTATİF:	Nisbi-Miktarı-Nicel
IgM:	İmmünglobulin M

### İKİNCİ BÖLÜM

#### Teşhis ve Haber Verme

**Madde 4-** Frengi teşhisi klinik belirtiler ve laboratuvar bulgularla yapılır.

- 1) Erken frengide en iyi teşhis deri ve mukoza belirtilerinde Treponema pallidum saptanmasıyla (ultramikropkopi) konulur. Bu muayene yetmişmiş elemanlarca birkaç kez tekrarlanarak yapılır. Yaraya antibiyotik sürülmüşse treponemlerin bulunamayacağı unutulmamalı ve muayene ertesi gün tekrarlanmalıdır.

2) Serolojik muayene ile frengi tanısı, nontreponemal testler olan VDRL, yapılıyorsa Kolmer veya RPR testlerinin biriyle birlikte treponemal testlerden olan TPHA, [treponema pallidum indirekt hemaglütinasyon (TPIHA)] FTA-ABS, yapılıyorsa treponema pallidum immobilizasyon (TPI) testlerinden birinin birlikte müsbet olmasıyla konulur.

Elde kesin bulgular olmadan frengi tanısı konmamalıdır.

3) Kesin frengi tanısı için aşağıdaki yöntem izlenir:

- A) Belirtilerde spiroket müsbetse,
- B) Belirtilerde spiroket müsbet ve VDRL veya RPR, (ve yapılıyorsa Kolmer) müsbetse,
- C) VDRL veya RPR ve yapılıyorsa Kolmer ile birlikte TPHA (veya TPIHA) veya FTA-ABS veya yapılıyorsa TPI müsbetse,
- D) Sinir sistemi frengisi aranıyorsa testler omurilik sıvısında yapılır ve aynı esaslar içinde değerlendirilir.

**Madde 5-** Belirtileri olmayan ve yalnızca nontreponemal testler VDRL, yapılıyorsa Kolmer veya RPR testlerinden biri veya hepsi müsbet çıkan kimselerin frengili olup olmadığına karar vermek için treponemal testlerden TPHA veya TPIHA veya FTA-ABS, yapılıyorsa TPI testlerinden birinin müsbet olması gerekir. Sadece nontreponemal testleri müsbet fakat hiçbir klinik belirtisi olmayan kimselerde yalancı pozitif reaksiyonlara neden olan diğer hastalıklar düşünölmeli ve kesin teşhis ve incelemeler için hasta bir hastaneye sevk edilmelidir.

**Madde 6-** Belirtileri olmayan, nontreponemal testleri menfi, treponemal testlerden biri veya hepsi (TPHA, TPIHA, FTA-ABS veya TPI) müsbet olan kimse frengiye yakalanmış kabul edilir fakat hastalığın aktif olup olmadığı veya tedaviye gerek olup olmadığı hakkında bilgi vermez. Treponemal testler frengiye yakalanan kimsede bir bez müsbetleştikten sonra, tedaviye rağmen uzun süre, bazen hayat boyu müsbet kalırlar.

**Madde 7-** Nontreponemal VDRL, yapılıyorsa Kolmer ve RPR testleri müsbet, TPHA'sı veya TPIHA'sı menfi bulunan ve frengi aranan kimselere FTA-ABS veya TPI testi yapılarak karar verilir.

**Madde 8-** Frengi teşhisinde sınıflama aşağıdaki şekilde yapılır:

- 1) **Ergen Frengi:** Primer (Şankr) ve sekonder frengi: 1. ve 2. dönem belirtili frengi.
- 2) **Geç Frengi:** Geç latent frengi: İki yıldan fazla belirtisiz frengi.  
Semptomatik geç enfeksiyonlar: Geç benign deri frengisi, organ frengilerinin tümü, kardiyovasküler ve nörosifiliz.
- 3) **Konjenital Frengi:** İki yaşından küçüklerde görölen frengi (prekoks frengi).

**Madde 9-** Frengi tespitinde yapılacaklar:

1) Frengi tespit edilen hastaya derhal bildirme doldurulur.

Klinik ve laboratuvar bulgular, teşhis belirtilir. Nüfus kağıdından bakılarak nüfus kaydı bildirmeye aktarılır. Kesin adresi dikkatle saptanır ve kaydedilir. Tedavi görüp görmediği belirtilir. Hastalığı kimden ve/veya nereden aldığı sorulur ve yazılır. Eşi veya birlikte yaşadığı kişi ve hastalık sırasında veya sonra doğan çocukları varsa incelenir. Konjenital frengi söz konusu ise ailenin diğer bireyleri kontrol edilir. Hasta iken cinsel ilişkide bulunduğu kişiler araştırılır. Alınan sonuçlar bildirmeye eklenir. Üç nüsha olarak doldurulan bu bildirgelerin ikisi ilgili resmi makama iletmek üzere o ilin Sağlık Müdürlüğü'ne gönderilir, biri ise teşhis konan ve tedavi yapılan kuruluşta kalır.

2) Frengi tedavisinin yapılacağı yerler:

A- Gerekli donanımı olan sağlık ocakları,

B- İl ve ilçe hastaneleri,

C- Diğer resmi sağlık kuruluşları,

3) Frengi teşhisi konan hastaya durumu açıklanır. Soruları cevaplanır, tedavi ve kontrole ilgili bilgiler verilir, yanlış bilgileri ve korkuları varsa giderilir. Tedavisi yapılır ve belli sürelerde kontrole gelmesi için eline resmi bir kart veya defter verilir. Tedavi ve kontroller bu deftere kaydedilir. Belli sürelerde kontrole gelmeyen hastalar adreslerinden aranır. Nakillerde gerekli yazışmalar yapılır.

## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### Tedavi

**Madde 10-** Frengi teşhisi konular konmaz hasta hiç vakit kaybetmeden tedavi edilir. Aynı tedavi hastanın eşine de uygulanır. Hasta birden fazla kişiyle cinsel temasta bulunmuşsa onlar da araştırılıp tedavi edilir.

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

	Benzatin Penisilin G		Prokain Penisilin G	
	Toplam doz milyon ünite	Enjeksiyon sayısı haftada bir olarak	Toplam doz milyon ünite	600,000'i (yoksa 800,000'i) enjeksiyon sayısı (günde bir olarak)
Erken frengi (1 ve 2. devir, 2 yıldan fazla olmayan erken Latent frengi)	4,8	1	6,0 (8,0)	10
Geç frengi (2 yılı aşkın Latent frengi ve Geç benign frengi)	7,2	3	9,0 (12,0)	15
Kardiyovasküler ve nörosifiliz	--	--	12,0 (16,0)	20

**Madde 12-** Penisiline allerjisi olduğu bilinen veya tedaviye başlarken yapılan deri testinde Penisiline hassas olduğu saptanan hastalara şu yöntem uygulanır.

	Tetrasiklin hidroklorid 2 gr. günde 4 defa ağızdan Toplam Doz	Gün	Eritromisin (estolat değil) 500 mgr. günde 4 defada ağızdan Toplam Doz	Gün
Erken frengi	30 gr	15	30 gr	15
Geç frengi	60 gr	30	60 gr	30

**Madde 13-** Gebelik ve Frengi: Dünya Sağlık Örgütü her gebe kadında frengi testlerinin yapılmasını öngörmektedir.

Kendinin veya eşinin frengiye yakalanma riski büyük olan gebelerde (genel kadın, konsomatris) dört hafta arayla kontrolleri yenilenmeli ve şüpheli bir durum varsa ve destlerin menfi olmasına rağmen şüphe giderilemiyorsa mutlaka tedavi yapılmalıdır.

Geçmişte frengiye yakalanıp yeterli tedavi görmüş halen hiçbir belirtisi olmayan, serolojik testleri menfi ve yakın dönemde frengili biriyle temas olmamış bir gebeye yeniden tedavi gerekmez.

Gebelerde frengi teşhisi klinik belirtilerine ve serolojik reaksiyonlarına göre Bölüm 2'deki gibi konur ve devresine göre şemadaki gibi tedavi uygulanır.

Frengi tanısı gebeliğinin erken aylarında konmuş ve bir kür tedavi görmüş hastaya gebeliğinin 5. ayından sonra bir kür erken frengi tedavisi daha uygulanır.

Gebenin Penisiline allerjisi kesinse yerine eritromisin verilir. Eritromisin estolat ve tetrasiklinler toksik etkileri nedeniyle gebelere verilmez. Gebelerin mümkün olduğu kadar Penisilinle tedavi etmekte yarar olduğundan gerçek Penisilin allerjisini saptamak önem taşır.

Gebelerin frengi tedavisi yapıldıktan sonra doğuma kadar her ay serolojik testler tekrarlanır, doğumdan sonra ise kontroller diğer frengilerdeki gibi yapılır.

**Madde 14-** Gebelikten önce veya gebelik sırasında yeterli frengi tedavisi gören annelerin doğurduğu çocuklar doğumda ve üçer ay ara ile kontrol edilirler. Genellikle frengili anneden antikorlar çocuğa geçen ve ilk ay serolojik testler müsbet olabilir. Bir ay sonra bu durum kendiliğinden kaybolur. Eğer aksine serolojik testlerin titrajında artma saptanır, klinik ve radyolojik bulgular gelişirse konjenital frengi tedavisi yapılır.

**Madde 15-** Erken veya geç, tedavi görmemiş veya yeterli tedavi görmemiş frengili annelerin çocukları erken veya geç konjenital frengi belirtileri gösterebilirler. Teşhis klinik belirtiler ve Bölüm 2'deki yöntemlerle konur.

**Madde 16-** Konjenital frengi tedavisi aşağıdaki şekilde yapılır:

	Kristalize Penisilin C 50,000'i kilo başına/günde	Prokain Penisilin G 50,000'i kilo başına/günde
Erken konjenital frengi (2 yaşa kadar)	10 gün süreyle (adaleye veya 'IM ise bir defada' IV ise günde 2 defa)	10 gün süreyle (günde 1 enjeksiyon)
Geç konjenital frengi (2 yaşın üstünde)	geç frengi şeması uygulanır.	30

Yenidoğan frengisinde eritromisin veya tetrasiklin önerilmemektedir. Yenidoğan döneminden sonra, Penisiline allerjik olanlarda geç frengiye uygulanan dozlar verilir. Sekiz yaşın altında asla tetrasiklin kullanılmamalıdır.

**Madde 17-** Hiç tedavi edilmemiş veya eksik tedavi edilmiş, konjenital frenginin tipik belirtilerini (Hutchinson belirtileri, tipik kemik değişiklikleri, burun çökmesi, damak defekti vb.) gösteren fakat serolojik reaksiyonları menfi olan hastalara bir kür geç Sifiliz tedavisi uygulanır. Bildirge fişlerine ayrıntılı açıklama yapılır. Ailenin diğer bireyleri de klinik ve serolojik olarak kontrol edilir.

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### Serolojik Kontroller

**Madde 18-** Belli şemalara göre tedavi edilmiş hastaların serolojik kontrolleri aşağıdaki şekilde yapılır.

- 1) Erken ve geç frengide 3, 6 ve 12. ayda nontreponemal testler tekrarlanır. Genellikle bunlar 3. veya 6. ayda menfileşirler.
- 2) Penisilinden başka bir antibiyotikle tedavi edilmiş hastalarda kontrol 2 yıl sonunda bir kontrol daha yapılır.
- 3) Kardiyovasküler ve nörosifiliz tedavisinden sonra kontroller uzun süre devam ettirilir. Klinik, radyolojik ve kan ve omurilik sıvısında serolojik kontrollerle hastalığın gelişimi gözlenir.

**Madde 19-** Bir yıllık sürenin sonunda serolojik kontrolleri menfileşmiş hastalar iyileşmiş sayılır, kontroller biter ve kayıttan düşülür (Penisilinden başka bir antibiyotikle tedavi edilenler ikinci yıl sonunda kayıttan düşülür).

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### Nüksler ve Yeniden Tedavi

**Madde 20-** Aşağıda belirtilen durumlarda nüks düşünülerek bir kür daha tedavi yapılır.

- 1) Aktif frengi belirtileri kaybolmaz veya yeniden ortaya çıkarsa,
- 2) Nontreponemal testler birden şiddetli müsbetleşme gösterirse,
- 3) Başlangıçta yüksek titrede olan nontreponemal testler bir yıl sonra hala aynı derecede müsbetliğini koruyorsa.

**Madde 21-** Nüks durumlardaki tedavide geç frengi şemasındaki dozlar bir kere daha uygulanır ve hasta iyileşmiş kabul edilir. Nontreponemal testler yeterli tedaviye rağmen düşük titrelerde müsbet kalabilirler.

**Madde 22-** İki kür tedaviye rağmen nontreponemal serolojik testlerin müsbet kalması halinde hasta irredüktible (irca edilemez, geriye döndürülemez) serolojili kabul edilerek tedavi ve kontrolden çıkarılır. Bu konuda bir tereddüt olursa ilgili uzmanlardan görüş alınır ve karara resmi rapor eklenir.

## ALTINCI BÖLÜM

### Evlenme ve Çalışma Koşulları

**Madde 23-** Evlenme işlemleri sırasında frengili oldukları tespit edilen kimselere durumuna uygun şemadaki tedavi yapılır ve evlenmesine izin verilir. Bu kimseler, diğer hastalar gibi kontrol ve takip edilir.

**Madde 24-** Evlenme girişiminden önce frengi teşhisi konmuş ve yeterli tedavi görmüş kimselere serolojik reaksiyonları menfileşmiş veya menfileşmemiş olsun evlenme izni verilir ve kontrol ve takiplerine devam edilir.

**Madde 25-** Erken veya geç frengi teşhisi konarak durumuna uygun şemalara göre yeterli tedavi edilen genel kadınlara tedaviden 1 ay sonra çalışma izni verilir ancak tedavinin bir resmi sağlık kuruluşunda ve hekim kontrolünde yapıldığının kanıtlanması gerekir. Tedavi edildikten sonraki kontrol ve takip diğer hastalardaki gibi yapılır.

**Madde 26-** Genel kadın olarak çalışmak için başvuranlarda muayeneler sırasında frengi saptanırsa 25. maddede belirtilen yöntem izlenir.

**Madde 27-** Bölüm altında belirtilen hastaların kontrol ve takipleri 18. 19. veya 22. maddeye göre sonuçlandırılır.

## YEDİNCİ BÖLÜM

### Düzenli Tedavi ve Kontrole Gelmeyen Hastalara Uygulanacak İşlem

**Madde 28-** Frengi bildirimi ve tedavisi mecburi bir hastalıktır, hastaların yönetmeliğe göre tedavilerini yaptırılmaları ve belirtilen sürelerde kontrollere gelmeleri, sonunda kayıtlarını sildirmeleri şarttır. Bunu uygulamayan ve belirtilen günlerde frengi tedavisi gördüğü yere başvurmayanların adreslerine kendilerini teşhir etmemeye özen göstererek bir davet mektubu yazılır, bir ay içinde cevap alınmazsa resmi bir görevli adresine yollanır, yine sonuç alınmazsa diğer yasal yollara başvurulur. İntizamsız tedavilerin tekrerrüü halinde, hastanın mahalli sağlık merkezlerinde veya hastanelerde yatırılarak tedavi altına alınması mecburi utulur.

**Madde 29-** Kontrol ve takipleri hastaların adres değişikliklerini frengi tedavisi gördükleri kuruluşlara bildirmeleri şart koşulur ve hastaya takip ve kontrolünün önemi hakkında ayrıntılı bilgi verilir.

## SEKİZİNCİ BÖLÜM

### Penisilin Yan Etkileri ve Tedavisi

**Madde 30-** Frengide Herxheimer reaksiyonu erken frengi tedavisinden hemen sonra %50-80 olguda bütün treponem öldürücü ilaçlarla ortaya çıkabilir. Genellikle zararsızdır ve 12-48 saatte kaybolur. Sıklıkla tedavisi gerekmez. Şiddetli reaksiyonlarda steroid uygulanabilir, Penisilin tedavisi kesilmez.

**Madde 31-** Penisilin allerjisi.

Tedavi sırasında anafaktik şoktan ölüm çok önderdir. Penisilin tedavisi sırasında ürtikere benzer veya soyulma gösteren deri döküntüsü, anjiyonötik ödem, kaşıntı, purpura, serum hastalığı kan tablosunda bozukluklar, anafaktik şok ve astım krizi gibi allerjik reaksiyonlar olabilir. Bu durumda Penisilin tedavisi kesilir.

Hastaya adrenalın (deri altı veya damara), yüksek doz kortizon (adaleye veya damara), antihisteminikler yapılır. Şokla mücadele edilir (Serum, içine tansiyon yükseltici aminler ve kardiotonikler), çok ciddi durumlarda intübasyon veya trakeotomi gerekebilir. Allerjik reaksiyon geçtikten sonra frengi tedavisi için bir başka antibiyotik kullanılır.

**Madde 32-** Penisilin allerjisini önlemek için iyi bir anamnez almak, zeminde allerjik bir yapı veya hastalık olup olmadığını araştırmak, deri testi yaparak duyarlılık olup olmadığını saptamak gerekir. Deri testleri sırasında da tehlikeli allerjik reaksiyon gelişebileceğini unutmamalıdır. Enjeksiyondan sonra hastanın 15-30 dakika gözlem altında tutulması uygundur.

**Madde 33-** Küçük çocuklarda prokainli Penisilin yerine kristalize Penisilin kullanımı önerilir. Prokaine bağlı allerjik reaksiyonlar antiallerjik ilaçlarla tedavi edilir. Prokainle akut psikotik belirtilere rastlanabilir.

## DOKUZUNCU BÖLÜM

### Çeşitli Hükümler

#### Eski Kayıtlar Tanımlar

**Madde 34-** Çeşitli frengi kuruluşlarında kayda alınmış ve dosyası kapatılmamış (kayıttan düşülmemiş) hastalar için aşağıdaki yöntem izlenir:

- 1) Frengi tanısı konmuş, bir kür (yeterli) tedavi görmüş ve sonra birkaç kontrole gelmiş veya gelmemiş 3 yıldan eski bütün hastaların engeli kaldırılır, illerine yazılır, işlemin kesin sonuçlanması ve ailenin diğer bireylerine ilerde sorun çıkarmaması için yazışmalara özen gösterilir.
- 2) Üç yıldan eski olup ihbarı yapılmış fakat tedavi görmeden kaybolmuş hastaları bulmak için gerekli yazışma ve araştırmalar yapılır. Bulunanlara geç frengi şeması uygulanır ve diğer hastalar gibi kontrole ve takibe alınır.
- 3) Son üç yıl içinde ihbarı yapılmış fakat tedaviye gelmemiş hastalar için de 2. şıktaki yöntem izlenir.
- 4) Son üç yıl içinde ihbarı ve tedavisi yapılmış fakat kontrolleri gelmemiş hastalara VDRL yapılır, menfilemişse engelleri kaldırılır, 1. şıktaki yazışmalar yapılır. VDRL müsbet ise 21. ve 22. madde uygulanır.

#### **Madde 35-**

a) Treponema pallidum 1 ve 2. devir deri ve mukoza belirlerinden aranır. Lezyon kanatılmamaya çalışılarak bistüri ile kazınır, biraz beklenir, çıkan serozite lama alınır, üzerine lamel kapatılır. Alt ve üste sedir yağı damlatılır. Kondansörü karanlık saha haline getirilmiş bir mikroskopta bakılır. Treponemler karanlık bir alanda, beyaz ve parlak spiraller halinde görülür. Treponema pallidum çok hareketli oluşu, sarkaç, burğu ve iki ucun sabit kalıp ortasının kıvrılması gibi özel hareketleri yapmasıyla diğer saprofit spirillerden ayırt edilir.

b) Nontreponemal (non spesifik) testler:

**VDRL:** Venereal Disease Research Laboratory testi.

Belli oranlarda sulandırılmış VDRL antijeniyle inaktive hasta serumunun bir cam tablanın çukurlarında karşılaştırılması ve müsbet durumlarda flokülasyon (kümelenme, toplanma) oluşmasıdır.

**RPR:** Rapid Plazma Reagin testi, üzerine halkalar çizilmiş özel karton plakalarda yapılan VDRL'ye benzer bir işlemdir.

**Kolmer reaksiyonu:** Koyun eritrositleri, hazır antijen (kardiyolipin) ve kompleman olarak kobay kanının kullanıldığı bir kompleman birleşmesi yöntemidir. Hasta serumunda antikor



varsa, kompleman kullanılır ve hemoliz olur. Yetmiş elemanlarca yapılabilir. Giderek terk edilmektedir.

Nontreponemal testler frengi dışında da yalancı pozitif olabilirler. Bu durumda şu hastalıkları araştırmak gerekir:

Lepa, Tüberküloz, Pnömoni, Endokardit, Yumuşak Şankr, Kızıl, Sıtma, Tifus, Lenfogranülomatoz inguinale, Enfeksiyöz hepatit, Enfeksiyöz mononükleoz, Grip, Sistemik Lupus, eritematozus, diğer kallagenozlar, Romatoid artrit ve diğer hastalıklar.

c) **Treponemal testler:** Spiroketli hastalıklar için spesifiktir. Ülkemizde ise sadece frengi hastalığı görülür.

**TPHA:** Treponema pallidum hemaglutinasyon,

**TPIHA:** Treponema pallidum indirekt hemaglutinasyon.

(Bu ikisi VDRL'ye benzeyen basit flokülasyon testleridir. Hazır antijenle hasta sendromu karşılaştırılır)

**FTA–ABS:** Floresan treponemal antikor–absorbsiyon, sonuçları floresan mikroskopuyla okunan bir testtir. Ölü spiroketlere serumdaki antikorun yapıştığı floresan madde eklenmesiyle görünür hale getirilir.

**TPİ:** Tropenema Pallidum immobilizasyon.

Tavşan testisinde üretilen spiroketlerle hasta serumunun karşılaştırılması ve ölen spiroketlerin %'sinin saptanması şeklindeki bu test zorluğu ve pahalılığı nedeniyle birçok ülkede terk edilmektedir.

d) Muayene için bir başka kuruluşa serum yollanması için damardan 5 cc. kan alınır, bekletilir, santrifüje edilir, serumu dikkatle kapatılarak postalanır. İmkan oldukça hastanın kendisinin gönderilmesi daha iyidir.

## ONUNCU BÖLÜM

### Yürürlük ve Kaldırılan Hükümler

**Madde 36-** Bu yönetmeliğin yayımı tarihinde 01 Haziran 1966 gün ve 12311 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Frengi Tedavi Yönetmeliği ile bu yönetmeliğin bazı maddelerini değiştiren 05.05.1977 gün ve 15928 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Frengi Tedavi Yönetmeliği'nin bazı maddelerinin değiştirilmesine ve bir maddenin kaldırılmasına dair Yönetmelik" hükümleri yürürlükten kaldırılmıştır.

**Madde 37-** Bu yönetmelik yayımı tarihinden itibaren yürürlüğe girer.

**Madde 38-** Bu yönetmelik hükümlerini Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yürütür.

**DÜZELTME**

12.04.1983 tarihli ve 18016 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Frengi Savaş Yönetmeliği aşağıdaki şekilde düzeltilmiştir.

Sayfa	Madde	Satır	Yanlış	Doğru
15	25	9	3 ay	1 ay

**T.C.**  
**SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI**  
**Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü**

Sayı : Fr. Lep. 3790/5674

Ankara

Konu: Frengi Savaş Yönetmeliği

01.07.1983

Yeni Frengi Savaş Yönetmeliği 12 Nisan 1983 tarihli ve 18061 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Yönetmeliğin uygulanmasında aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir.

- 1- Frengi tespit edilen kişiye standart bildirge fişi doldurulur.
- 2- Bildirge fişi 4 nüsha olarak düzenlenir. Biri hastanın nüfusa kayıtlı olduğu yerin Sağlık Ocağı Tabipliği'ne, ikincisi hastanın tedavi edildiği ilin Frengi Lepra Savaş Başkanlığı'na, üçüncüsü hastanın tedavi edildiği sağlık ünitesine, dördüncüsü ise o ayın 28 no.lu aylık frengi çalışma cetveline dahil edilmek üzere 28 no.lu cetvelle birlikte Bakanlığa gönderilir.
- 3- Frengi tespit edilip tedavisi biten ve bir yıl sonunda serolojik reaksiyonları negatifleşerek takipten çıkarılan veya testleri negatifleşmediği için bir kür daha tedavi görüp ikinci yıl sonunda takipten çıkarılan her hastanın frengi kaydından düşürülmesi için,
  - a) Nüfus kaydının bulunduğu yerin Sağlık Ocağı Tabipliği'nce,
  - b) Tedavi edildiği ilin Frengi Lepra Savaş Başkanlığı'na yazılır.

Takip bitirilip kaydı silinen hastanın durumuna ait bilgi aylık 28 no.lu cetvele işlenerek Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne gönderilir.

Bu yazışmaların zamanında çok düzenli ve süratle yapılması şarttır.

- 4- Erken frengide (1. ve 2. devir belirtili frengi ve 2 yıldan fazla olmayan erken latent frengi) 4.800.000 ünite Benzatin Penisilin 2.400.000 ünitelik iki eşit doza bölünerek haftada bir olmak üzere ardi ardına adaleye yapılır. Prokain Penisilin kullanılacaksa 800.000'lik flakonlardan 10 enjeksiyon her gün adaleye uygulanır.

Penisilin allerjisi söz konusu ise 500 mgr'lık tetrasiklin hidroklorid veya eritromisin kapsül veya drajelerinden günde 4 adet (2 gr) 15 gün süreyle ağızdan verilir.

- 5- Geç frengide (2 yılı aşkın latent frengi) (geç benign frengi) 7.200.000 Benzatin Penisilin, 2.400.000 ünitelik üç eşit doza bölünerek haftada bir olmak üzere ardi ardına adaleye yapılır. Prokain Penisilin kullanılacaksa 800.000 ünitelik flokonlardan 15 enjeksiyon her gün adaleye yapılır.

6- 2.400.000 ünitelik Benzatin Penisilin yoksa 1.200.000 ünitelik flokanlardan ikişer enjeksiyon adaleye yapılır.

7- Organ frengilerinde depo Penisilin kullanılmaz. 800.000 ünitelik prokain Penisilinden adaleye 20 enjeksiyon yapılır. Nörosifilizde ise omurilik içi zerkler uygulanabilir.

8- Ergen konjenital frengide kilo başına 50.000 ünite kristalize Penisilin 10 gün süreyle adaleye, günlük doz bir defada veya damara, günlük doz iki eşit doza bölünerek yapılır. Erken konjenital frengide prokain Penisilin kullanılacaksa, kilo başına 50.000 ünite 10 gün süreyle, günde bir olarak adaleye yapılır.

Geç konjenital frengide, geç frengi şeması uygulanır.

9- Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ve Evlenme Muayenesi hakkındaki Nizamname gereğince evlenmek isteyen vatandaşların sağlık raporu almaları zorunludur. Bu raporun tanzimi için evlenme adaylarının özellikle frengi yönünden geçmişteki durumunun öğrenilmesi amacıyla yapılan soruşturmalarda gecikme ve karışıklıklar olduğu görülmektedir.

Bu bakımdan;

a) Evlenme adayına nüfusa kayıtlı olduğu yerden soruşturma yapılmadan evlenme raporunun verilebilmesi için adayların resmi bir laboratuvarında frengi teşhisi için gerekli araştırması yapılır. VDRL veya RPR testleri menfi olan ve klinik frengi bulguları olmayan adaylara evlenme raporu verilecektir.

b) Serolojik testlerin yapılamadığı durumlarda evlenme adayının engelinin olup olmadığı nüfusa kayıtlı bulunduğu yerden yazı ile sorulur.

10- Bir kişinin frengi yönünden engelli sayılabilmesi için,

a) Kişinin teşhis edilmiş fakat tedavi görmemiş veya tedavisini tamamlamamış frengili olması,

b) Anne veya babasının teşhis edilmiş fakat tedavi görmemiş veya tedavisini tamamlamamış frengili olması gerektir.

Bu iki şık dışında hiçbir nedenle engel belirtilmez ve isim benzerlikleri dikkate alınmaz.

11- Evlenme muamelesi ve evlenme muayenesi hakkındaki nizamnamenin 9. maddesi gereğince evlenmeler acil işlerden sayılır ve evrak bekletilmeden tamamlanır.

Soruşturma;

a) Ankara, İstanbul ve İzmir'de Deri ve Tenasül Hastalıkları Dispanserlerinde,

b) Sağlık hizmetlerinin sosyalleştiği yerlerde; illerde, Frengi Lepra Savaş Başkanlığı'ndan, ilçelerden ilçe 1 no.lu Merkez Sağlık Ocağı Tabipliği'nden yapılır.

c) Sağlık hizmetlerinin sosyalleştirildiği bölgelerdeki köy sağlık ocakları işlemlerle ilgili kayıtları tutmakla yükümlüdürler, ancak bu yerlerde posta teşkilatı olmadığından ve evlenme işlemlerinin aciliyeti nedeniyle soruşturmanın 1 no.lu Merkez Sağlık Ocağı'ndan yapılması gerekir. Bu durum dikkate alınarak Köy Sağlık Ocağı kayıt örneklerinin 1 no.lu Merkez Sağlık Ocağı'nda da bulundurulması gerekir.

12- Lepra yönünden evlenme muayenesi ve işlemi 121 sayılı Lepra Savaş Yönetmeliği'ne göre yapılır.

13- Frengi Savaş Yönetmeliği'nin 31. maddesinde sözü edilen Penisilin allerjisi tedavisi için gereken ilaçların frengi tedavisinin yapıldığı sağlık ünitesinde bulundurulması zorunludur.

Gereğini rica ederim.

Daimi Genelge  
EK: 1 Frengi Bildirge Fişi

Müsteşar Yardımcısı  
Dr. Ertuğrul EKER

## FRENGİ BİLDİRGE FİŞİ

### HASTANIN KİMLİĞİ

Adı ve Soyadı: .....

Baba Adı: .....

Ana Adı: .....

Doğum Tarihi: .....

### NÜFUSA KAYITLI OLDUĞU YER

İli: .....

İlçesi: .....

Köy-Mah.: .....

Hane: .....

Sahife: .....

Cilt: .....

### KİŞİSEL BİLGİLER

Cinsiyeti: .....

Medeni Hali: .....

Filyasyon: .....

Eşi veya beraber yaşadığı kişiler: .....

### HASTANIN YAKINLARININ DURUMU

Adı ve Soyadı: .....

Doğum Tarihi: .....

Akrabalık Derecesi: .....

Seyri ve Klinik durumu: .....

Hastalığı hakkındaki bilgiler: .....

Teşhis ve ihbarı yapan yer: .....

Klinik muayene sonucu: .....

Serolojik muayene sonucu: .....

### TEŞHİS:

Karar: .....

Uygulama Tedavi: .....