

## Günlük Pratikte Sifiliz Tanısı - Bir Olgu Sunumu ve Güncel Literatürün Derlenmesi

### Syphilis Diagnosis in Daily Practice - A Case Report and Review of Current Literature

Saniye Gezegen<sup>1</sup>

1.Özel Yedigün Tıp Merkezi, Türkiye  
<https://orcid.org/0000-0002-8275-7343>

#### Özet

Sifiliz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında sık rastlanan ve bu nedenle de toplum sağlığını etkileyen önemli bir hastalıktır. Latent enfeksiyonlar (yani klinik belirtileri olmayanlar) serolojik testlerle tespit edilir. Önceki yıl içinde edinilen latent sifiliz, erken latent sifiliz olarak anılır; diğer tüm latent sifiliz vakaları, geç latent sifiliz veya süresi bilinmeyen latent sifiliz olarak sınıflandırılır.

Tarama amaçlı olarak en sık flokülasyon temelli Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) ve aglütinasyon temelli Rapid Plazma Reagin (RPR) kullanılmaktadır. Spesifik testlerle karşılaştırıldığında yalnızca pozitiflik oranları daha yüksektir. Treponemal testler treponemalara özgü antikorları gösterir ve enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren ortaya çıkar. En sık kullanılanları TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay) ve FTA-ABS (Floresanlı Treponema Antikor-Absorbsiyon Testi)'dir. TPHA, tedavi olmuş hastalarda ömür boyu pozitif kalmaktadır.

Spesifik klinik durumlar alternatif tedavilere izin vermesine rağmen, penisilin tercih edilen farmakolojik tedavi olmaya devam etmektedir. Cinsel partner yönetimi, sifilizin enfektif aşaması tanısı konmuş bir kişiye maruz kalan kişilerin değerlendirilmesini ve tedavi edilmesini içerir. Tedaviye uygun yanıt sağlamak için yakın klinik takip ve testlerin tekrarlanması önerilir.

Bu olgu sunumunda kliniğimize başvuran 24 yaşındaki bir kadın hastanın tanı ve tedavi sürecini inceleyerek, sifiliz ile ilgili güncel literatürü derlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Sifiliz, VDRL, RPR, Penisilin, Cinsel Partner.

#### Abstract

Syphilis is an important disease common among sexually transmitted diseases, affecting public health. Serological tests detect latent infections (i.e., those without clinical symptoms). Latent syphilis acquired within the previous year is referred to as early latent syphilis; all other cases of latent syphilis are classified as late latent syphilis or latent syphilis of unknown duration.

For screening purposes, flocculation-based Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and agglutination-based Rapid Plasma Reagin (RPR) are most commonly used. False positivity rates are higher compared to specific tests. Treponemal tests show antibodies specific to treponemas and appear from the second week of infection. The most commonly used ones are TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay) and FTA-ABS (Fluorescent Treponema Antibody-Absorption Test). TPHA remains positive for life in treated patients.

Penicillin remains the preferred pharmacological treatment, although specific clinical situations allow alternative treatments. Sexual partner management involves evaluating and treating people exposed to a person diagnosed with the infective stage of syphilis. Close clinical monitoring and repeat testing are recommended to ensure an appropriate response to treatment.

In this case report, we aimed to compile the current literature on syphilis by examining the diagnosis and treatment process of a 24-year-old female patient who applied to our clinic.

**Keywords:** Syphilis, VDRL, RPR, Penicillin, Sexual Partner.

**Sorumlu Yazar:** Saniye Gezegen, e-mail: [drsgezegen@gmail.com](mailto:drsgezegen@gmail.com)

**Geliş Tarihi:** 13.10.2023, **Kabul Tarihi:** 27.11.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 20.12.2023

**Atf:** Gezegen S. Günlük Pratikte Sifiliz Tanısı - Bir Olgu Sunumu ve Güncel Literatürün Derlenmesi. Acta Medica Ruha. 2023;1(4):590-597. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10205010>



## GİRİŞ

Sifiliz görülme sıklığı 2000 yılından bu yana sürekli artan bir hastalıktır. Özellikle, 2019'daki koronavirüs hastalığı salgını, sifiliz ve konjenital sifiliz de dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını kontrol altına almaya yönelik halk sağlığı çabalarını olumsuz etkilemiştir. Sifilizin klinik belirtileri ağırlıklı olarak mukokutanöz lezyonlardır, ancak hekimler yine de bu hastalığın sayısız belirtilerini tanımaya hazırdır. Primer sifiliz klasik olarak çoğunlukla genital bölgede yerleşen ağrısız bir lezyonla karakterizedir. Sekonder sifiliz tipik olarak klinik olarak çeşitli formları bulunan mukokutanöz döküntüye ek olarak sistemik semptomlarla kendini gösterir (1).

Sifiliz, cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında sık rastlanan ve bu nedenle de toplum sağlığını etkileyen önemli bir hastalıktır. Latent enfeksiyonlar (yani klinik belirtileri olmayanlar) serolojik testlerle tespit edilir. Önceki yıl içinde edinilen latent sifiliz, erken latent sifiliz olarak anılır; diğer tüm latent sifiliz vakaları, geç latent sifiliz veya süresi bilinmeyen latent sifiliz olarak sınıflandırılır (2).

**Tablo 1.** Sifiliz Tedavisi İçin DSÖ Kılavuzları (15)

<b>Erken Sifiliz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intra-musküler benzatin penisilin G (tek doz)</li> <li>▪ Veya kas içi prokain penisilin (10 – 14 gün boyunca günlük dozlar)</li> <li>Penisilin bazlı tedavi kullanılmıyorsa, oral doksisisiklin (10 – 14 gün süreyle günde iki doz) * veya intramusküler seftriakson (10 – 14 gün süreyle günlük doz)</li> </ul>
<b>Latent Sifiliz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kas içi benzatin penisilin G (3 hafta boyunca haftalık dozlar) veya kas içi prokain penisilin (20 gün boyunca günlük dozlar)</li> <li>▪ Penisilin bazlı tedavi kullanılmıyorsa oral doksisisiklin (30 gün boyunca günlük dozlar) *</li> </ul>
<b>Konjenital Sifiliz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Altı saatte bir intravenöz benzil penisilin (10-15 gün boyunca)</li> <li>▪ Veya günlük kas içi prokain penisilin (10-15 gün boyunca)</li> </ul>
	*Gebelikte kontrendikedir.

Sifilizin fiziksel muayenede tanınmasına ek olarak, enfeksiyonu doğrulamak için çeşitli tanı araçları kullanılabilir. Treponema pallidum spiroketleri histopatolojik boyama, karanlık alan mikroskobu, doğrudan floresan antikor ve polimeraz zincir reaksiyonu analizleri kullanılarak doğrudan tespit edilebilir. Sifiliz enfeksiyonlarını taramak ve tanı koymak için serolojik testler, treponemal olmayan ve treponemal testler tercih edilen yöntemdir (3). Pozitif sifiliz enfeksiyonunun tanısında klinisyenlere yardımcı olmak için iki serolojik test algoritması mevcuttur. Sifiliz enfeksiyonunun doğru evresinin belirlenmesi serolojik testlerin sonuçlarını, hasta öyküsünü ve fizik muayene bulgularını birleştirir (4).

Tarama amaçlı olarak en sık flokülasyon temelli Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) ve aglütinasyon temelli Rapid Plazma Reagin (RPR) kullanılmaktadır. Spesifik testlerle karşılaştırıldığında yalancı pozitiflik oranları daha yüksektir (5). Treponemal testler treponemalara özgü antikorları gösterir ve enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren ortaya çıkar. En sık kullanılanları TPHA (Treponema Pallidum Hemaglutinasyon Assay) ve FTA-ABS (Floresanlı Treponema Antikor-Absorbsiyon Testi)'dir. TPHA, tedavi olmuş hastalarda ömür boyu pozitif kalmaktadır (6).

Spesifik klinik durumlar alternatif tedavilere izin vermesine rağmen, penisilin tercih edilen farmakolojik tedavi olmaya devam etmektedir. Cinsel partner yönetimi, sifilizin enfektif aşaması tanısı konmuş bir kişiye maruz kalan kişilerin değerlendirilmesini ve tedavi edilmesini içerir. Tedaviye uygun yanıtı sağlamak için yakın klinik takip ve testlerin tekrarlanması önerilir (7).

Bu olgu sunumunda kliniğimize başvuran 24 yaşındaki bir kadın hastanın tanı ve tedavi sürecini inceleyerek, sifiliz ile ilgili güncel literatürü derlemeyi amaçladık.

## OLGU

Yirmi dört yaşındaki nulligravid hasta akıntı, koku labiada şişlik over kisti şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın jinekolojik muayenesinde vajinanın serviks bölgesinde doğal miks tip akıntı mevcuttu. Sol labiada 5x5 mm boyutunda aftöz lezyon gözlemlendi (Şekil 1). Hastanın vulva ve genital bölgesinde kaşıntı şikâyeti yoktu.



Şekil 1. Hastanın Labiasında Tespit Edilen Sifiliz Gomu

Hastanın genel fizik muayenesinde inguinal lenf adenopatiye rastlanmadı. Batın muayenesinde anomal bir bulguya saptanmadı.

Hasta labia majördeki lezyonun büyümesi üzerine kontrole geldi. Endure ağrılı ve akıntılı 4x5 cm büyüklüğünde krater görünümünde bir lezyon izlendi.

Hastaya yapılan transvajinal ultrasonda (USG) uterus antevort doğal konumda gözlemlendi. Endometrium kalınlığı 5.6 mm olarak saptandı. Her iki adneks polikistik over sendromu (PKOS) ile uyumlu bulundu. Douglas boşluğunda bir anomaliye rastlanmadı.

Hastadan alınan kan analizinde C reaktif protein (CRP) 6 mg/dL, beyaz kan hücresi  $8.800 \times 10^9/L$  olarak bulundu. Yapılan VDRL – RPR testi ve TPHA testi 1/320 pozitif gözlenmesi üzerine hastaya sifiliz tanısı kondu.

Hastaya tedavi olarak 2.400.000 Ü penisilin (deposilin) başlandı. Olası sistemik bulguların incelenmesi amacıyla hasta üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna yönlendirildi.

## TARTIŞMA

Sifiliz, klinik tanıyı zorlaştıran ve fark edilmeyen enfeksiyonlara yol açan çeşitli ve çoğu zaman incelikli belirtilere sahiptir. Primer sifilizin klasik olarak ağrısız lezyonları, özellikle serviks veya rektum gibi gizli maruz kalma bölgelerinde gözden kaçabilir. Döküntü ve ikincil sifilizin diğer semptomları hafif olabilir veya başka durumlarla karıştırılabilir. Sifiliz, tanısı genellikle düşündürücü bir klinik öyküye ve destekleyici laboratuvar (serodiagnostik) testlere dayanır. Serolojik testler, sifiliz semptomları olan kişilerde veya hiçbir semptomu olmayan ancak tarama yoluyla tespit edilen kişilerde sifilizi teşhis etmenin en yaygın yolu haline geldi. Tüm sifiliz serolojik testlerinin bir sınırlaması, T. pallidum subsp. ile enfeksiyonu ayırt edememeleridir (8).

Etkili tedavinin yaygın olarak bulunması ve bunun sonucunda sifiliz prevalansında meydana gelen düşüş, prevalansın düşük olduğu ortamlarda tarama veriminin düşük olmasına yol açmıştır; bu nedenle, düşük riskli yetişkinlerde tarama çoğu yerde terk edilmiştir. Bununla birlikte, sistematik incelemeler, enfeksiyon riski yüksek olan hamile kadınlarda, yetişkinlerde ve ergenlerde ve kan, kan ürünleri veya katı organ bağışlayan bireylerde sifiliz taraması yapıldığına dair ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Bazı ülkeler aynı zamanda açıklanamayan ani görme kaybı, sağırılık veya menenjit yaşayan kişilerde de frengi testi yapılmasını önermektedir; çünkü bunlar erken nörosifilizin belirtileri olabilir (9).

Artan enfeksiyon riski, sifiliz enfeksiyonuna yol açan kişisel veya partner davranışlarıyla veya sifiliz prevalansının yüksek olduğu bir toplumda yaşamakla ilişkili olabilir. Enfeksiyon riski yüksek olan kişiler için optimal tarama aralığı tam olarak belirlenmemiştir; ancak bazı kılavuzlar, HIV'li kişilerin, sifiliz riski taşıyan diğer bireylere göre daha sık taramadan (örneğin, yıllık tarama yerine 3 aylık tarama) fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir (10).

Her ne kadar sifiliz, kan bağıışı için tanımlanan ilk bulaşıcı riskler arasında yer alsın ve kan yoluyla bulaştığı belgelenmiş olsa da giderek daha fazla ülke donör seçim süreçlerini, evrensel serolojik taramayı benimsedikçe, son 60 yılda kan nakli yoluyla bulaşan sifiliz son derece nadir hale gelmiştir (11). Donörlerin sayısı ve taze kan bileşenleri yerine soğutulmuş ürünlerin kullanımı *T. pallidum*'un farklı kan bileşenlerinde hayatta kalmasının saklama koşullarına göre değiştiği gösterilmiştir; taze kan veya <5 gün süreyle saklanan kan bileşenleri, daha uzun süre saklanan kandan daha bulaşıcıdır. Kanın, kan bileşenlerinin veya katı organların sifiliz taraması birçok ülkede tavsiye edilmeye devam etmektedir. Sifiliz prevalansının yüksek olduğu ortamlarda, özellikle taze kan transfüzyonu sırasında, ara sıra transfüzyonla bulaşan sifiliz vakaları hala rapor edilmektedir (12).

Sifiliz tedavisinde önemli faktörler erken tanı, etkili bir antibiyotik rejimiyle hızlı tedavi ve bulaşıcı hastalığı olan bir kişinin partnerlerinin (birincil, ikincil veya erken latent enfeksiyonlar) tedavisidir. Yetişkinlerde erken sifiliz tedavisine yönelik DSÖ kılavuzları ve Avrupa kılavuzları aynıdır. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) kılavuzları bir tedavi olarak prokain penisilini önermemektedir ancak diğer açılardan aynıdır. Geç sifiliz hastaları artık bulaşıcı değildir. Bu nedenle tedavinin amacı, asemptomatik (yani geç latent sifilizi olan) kişilerde komplikasyonları önlemek veya hastada üçüncül hastalığın belirtileri varsa bunların gelişimini durdurmaaktır. Geç sifilizin tedavisi, erken hastalığa göre daha uzun antimikrobiyal tedavi kürleri gerektirir (13).

Penisilin, 1940'ların sonlarında ilk kez yaygın olarak kullanıma sunulduğundan beri sifiliz tedavisinin temel dayanağı olmuştur. Etkinliği hiçbir zaman randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmemesine rağmen, önceki tüm tedavilerden açıkça çok daha üstündü ve *T. pallidum*'un penisiline direnci hiçbir zaman bildirilmemiştir. *T. pallidum* çoğu bakteriden daha yavaş bölündüğü için kandaki penisilin seviyelerini en az 10 gün boyunca minimum inhibitör konsantrasyonun (MIC) üzerinde tutmak gerekir. Bu, uzun etkili benzatin penisilin G'nin tek bir kas içi enjeksiyonu yapılarak başarılabilir (bu, hastanın uzun süreli bir ilaç rejimine bağlı kalmasını gerektirmemesinden yararlanır) (14). CDC ve Avrupa (Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlara Karşı Uluslararası Birlik tarafından yazılmıştır) kılavuzları tarafından erken sifiliz için önerilen birinci basamak tedaviler, maruz kalan partnerlerinin tedavisine yönelik tavsiyeler gibi çok benzerdir. Geç sifilizli veya süresi bilinmeyen sifilizli hastalar daha uzun tedavi kürleri almalıdır. Nörosifiliz veya oküler tutulumu düşündüren semptomları olanlarda, daha yoğun tedavi gerektiren nörosifiliz varlığını doğrulamak veya dışlamak için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Bununla birlikte, CDC ve Avrupa kılavuzları latent sifilizi enfeksiyondan 1 yıl sonra ortaya çıkan olarak tanımlarken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) latent

sifilizin 2 yıldan itibaren ortaya çıkacağını tanımlamaktadır ve bu da tedavide bazı farklılıklara yol açmaktadır; yani Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki bazı hastalar için daha uzun tedavi süresi gerekmektedir (15).

Tedaviden sonra canlı *T. pallidum*'un varlığının doğrulanması veya dışlanması mümkün olmadığı göz önüne alındığında, tedavi etkinliği seroloji kullanılarak dolaylı olarak ölçülür. Tedavi genellikle non-treponemal test (NTT) titresinin negatife dönmesi veya dört kat azalması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, daha önce belirtildiği gibi, neredeyse kesin olarak tedavi edilmiş olmasına ve ilerleyici hastalık kanıtı olmamasına rağmen (serofast durumu olarak adlandırılan durum) hastaların az bir kısmı, NTT titresinde dört kattan daha az bir azalma ile seropozitif kalmaktadır. Bu hastaların yönetimi, yeniden enfeksiyon olasılığını dışlamak için dikkatli bir cinsel öykü alınmasına bağlıdır. Bu, hastalar yeni enfeksiyonları tanımayabileceğinden zorlayıcı olabilir (16). Serofast durumu daha yaygın olarak geç sifilizli ve düşük NTT titreli hastalarda ve anti-retroviral tedavi görmeyen insan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) pozitif hastalarda ortaya çıkar. Serofast hastalarında uzun vadeli klinik sonuçlar hakkında çok az veri mevcut olduğundan, CDC kılavuzları klinik takibe devam edilmesini ve takip sağlanamıyorsa yeniden tedaviyi önermektedir (15).

Penisilin alerjisi olan hastalar doksisisiklin veya seftriakson ile tedavi edilmeli (ancak sefalosporin alerjisi penisiline alerjisi olanlarda daha sık görülür) ve takipte NTT serolojisi tekrarlanmalıdır. Doksisisiklin gebelikte kontrendikedir. Afrika'da erken sifiliz tedavisinde yapılan iki çalışma, tek bir oral azitromisin dozunun benzatin penisilin G'ye eşdeğer olduğunu gösterdi. Ne yazık ki, azitromisine ve diğer makrolid antibiyotiklere direnç kazandıran mutasyona sahip *T. pallidum* türleri Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Çin ve Avustralya'da yaygındır. Sifilizli HIV pozitif hastalarda yapılan bir araştırma, fırsatçı enfeksiyonları önlemek için azitromisinin daha iyi serolojik sonuçlara yol açtığını gösterdi. DSÖ, azitromisinin sifiliz tedavisi için yalnızca makrolide dirençli *T. pallidum* prevalansının çok düşük olduğunun bilindiği ortamlarda kullanılmasını önermektedir (17).

Erken sifiliz hastalarında, HIV enfeksiyonu olan hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS), HIV ile enfekte olmayan hastalara kıyasla yüksek BOS hücre sayısı ve proteini daha sık bulunur ve erken semptomatik nörosifilizin HIV pozitif hastalarda daha yaygın olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (8). Tek doz benzatin penisilin G, BOS'ta treponemisidal düzeylere güvenilir bir şekilde yol açmadığından, bazı uzmanlar HIV ile ko-enfekte olmuş erken sifilizli hastaların gelişmiş tedavi alması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (8, 10). Bununla birlikte, randomize kontrollü bir çalışma (n=541) hiçbir sonuç göstermemiştir. Standart veya geliştirilmiş tedavi alan hastalar arasında klinik sonuçlar açısından anlamlı fark vardır. Dikkat çekici bir şekilde, çalışmaya katılan 101 HIV ile enfekte hasta serolojik olarak daha az iyi yanıt verdi, ancak takip kaybı nedeniyle çalışma, HIV ile birlikte enfekte olan hastalarda standart tedavi ile gelişmiş tedavi arasında iki kat farkı tespit etme konusunda yetersiz kaldı (18). Ayrıca Tayvan'da yapılan büyük (n=573) prospektif, gözlemsel bir çalışmada, tek doz benzatin penisilin G ile geliştirilmiş tedavi arasında hiçbir fark bulunamadı (19). Bununla birlikte, eksik verileri hesaba katmak için son gözlemlenen ileriye taşınan analizi kullanıldığında, tek doz alanların %67.1'inin serolojik olarak yanıt verdiği, buna karşın gelişmiş tedavi alanların %74.8'inin istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu sonucuna varmıştır (p=0.044) (19). Son olarak, retrospektif bir çalışma (n= 478), tek doz benzatin penisilin G alan ve gelişmiş tedavi alan hastalar arasında 13 ayda serolojik yanıtta hiçbir fark olmadığını gösterdi (20). Bu çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, birçok klinisyen erken sifilizli HIV ile enfekte hastalara tedavi gelişmiş tedavi sunmaya devam etmektedir.

Sifilizli kadınlarda olumsuz gebelik sonuçları yaygındır. Bir araştırma, RPR titreleri  $\geq 1:8$  olan latent sifilizli kadınların %25'inin ölü doğum yaptığını ve %33'ünün canlı ancak prematüre doğum yaptığını ortaya çıkardı (21). İkinci bir çalışma, sifilize bağlı olumsuz gebelik sonuçlarının, 28. gebelik haftasından önce verilen tek doz benzatin penisilin G ile önlenebileceğini gösterdi (21). Penisilin, hamilelikte sifiliz tedavisinde ve olumsuz doğum sonuçlarını önlemede etkili olduğu bilinen tek antibiyotiktir. Doksisisiklin gebelikte kontrendike olduğundan ve azitromisin ve eritromisin gibi makrolidler plasentayı iyi geçemediğinden, penisiline alerjisi olan sifilizli hamile kadınların tedavisinde penisiline çok az alternatif vardır. CDC, penisilin alerjisi olan kişiler için duyarsızlaştırmayı önermektedir (22).

DSÖ, doğumdan >30 gün önce penisilin tedavisi almamış, sifiliz-seropozitif annelerden doğan bebekler de dahil olmak üzere konjenital sifiliz şüphesi olan bebeklerin, benzil penisilin veya prokain penisilin ile tedavi edilmesini önermektedir. Doğumda belirti veya semptomları olmayan bebekler de dahil olmak üzere sifilize maruz kalan tüm bebekler, ideal olarak NTT titreleri ile yakından takip edilmelidir. Titreler 3 aylıkken düşmeli ve 6 aylıkken tepkisiz hale gelmelidir (22).

Merkezi sinir sistemi tutulumu, sifilizin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir, ancak klinik nörolojik bulgular (oftalmik veya işitsel semptomlar, kranyal sinir felci, bilişsel işlev bozukluğu, motor veya duyu bozuklukları, veya menenjit veya felç belirtileri) (23). Nörosifilizi gösteren semptomlar ve testler veya beyin omurilik sıvısı (BOS) testine bakılmaksızın oküler sifilizin herhangi bir belirtisi varsa, daha yoğun tedavi önerilir. Örneğin CDC, nörosifiliz veya oküler sifiliz hastası yetişkinlerin 10 – 14 gün boyunca yüksek doz intravenöz kristalize veya intramüsküler prokain penisilin artı probenesid ile tedavi edilmesini önermektedir (24).

Penisilin konusunda pek çok ülke hâlâ hastaların enjeksiyon korkusuyla ve sağlık hizmeti sunucularının anafilaktik şok yönetimiyle mücadele etmektedir. Gebelikte güvenli ve sifilizin fetüse bulaşmasını önlemede etkili olan oral rejimlere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, makrolid direncinin primer sifiliz hastalarında tedavi başarısızlığı ile ilişkili olması (25), alternatif oral tedaviler bulma ihtiyacını daha da acil hale getirmektedir. Sifilize yönelik bir ilaç keşif programı için teşviklerin oluşturulması gerekmektedir ve bu arada mevcut ilaç kombinasyonlarının değerlendirilmesi, direnç gelişimi tehdidini azaltmak için alternatif olarak yararlı olabilir.

İnsanlarda yapılan yükleme çalışmaları, geç latent sifiliz hastalarının, heterolog T. pallidum suşları ile semptomatik yeniden enfeksiyona karşı dirençli olduğunu ve tavşanlarda  $\gamma$  ışınlanmış T. pallidum (26) ile tekrarlanan aşılama yoluyla koruyucu bağışıklık indüklendiğini göstermiştir. Buna göre, koruyucu aşılar geliştirmek mümkün olmalıdır. Bununla birlikte, T. pallidum'un virülans belirleyicileri üzerine araştırmalar ve ona karşı koruyucu bağışıklık arayışı, bakterileri in vitro olarak kültürü alınamaması nedeniyle sonuçsuz kalmıştır. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için, T. pallidum'un doğrudan klinik örneklerden genom dizilimi artık mümkündür (27). Bu ilerleme, tür varyasyonunun küresel ölçekte anlaşılmasına olanak sağlamalı ve dış zar proteinleri ile diğer yüzey antijenlerinin olası aşı adayları olarak tanımlanmasına yardımcı olmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, tavşanların lipoprotein TP071 ile aşılmasının T. pallidum'un yayılmasını önlediğini ve dolayısıyla umut verici bir aşı adayı haline geldiğini gösterdi (28).

## SONUÇ

Ülkemizde ve dünyada sifilizin artan prevalansı, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalığın onlarca yıldır süren sürekli azalmadan sonra yeniden dirilişine işaret etmektedir. COVID-19 salgını, sifiliz dahil cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını kontrol altına almaya yönelik

halk sağlığı çabalarını olumsuz etkilemiştir. Koruyucu hekimlik sifilizin tanınması ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Zamanında tanı, uygun yönetim ve halk sağlığı müdahaleleri, sifiliz enfeksiyonunu ve yayılmasını kontrol etmede anahtardır.

**Finansman:** Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar hiçbir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

**Etik Beyan:** Çalışmanın etik kurul onayı (2023) ve hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

#### Yazar Katkıları

<b>Çalışma Konsepti / Tasarımı</b>	: SG
<b>Veri Toplama</b>	: SG
<b>Veri Analizi / Yorumlama</b>	: SG
<b>Yazı Taslağı</b>	: SG
<b>Teknik Destek / Malzeme Desteği</b>	: SG
<b>İçeriğin Eleştirel İncelemesi</b>	: SG
<b>Literatür Taraması</b>	: SG

#### KAYNAKLAR

1. Ramchandani MS, Cannon CA, Marra CM. Syphilis: A Modern Resurgence. *Infect Dis Clin North Am.* 2023;37(2):195-222. doi: 10.1016/j.idc.2023.02.006.
2. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. *Lancet.* 2023;402(10398):336-346. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02348-0.
3. Sadoghi B, Stary G, Wolf P. Syphilis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(5):504-517. doi: 10.1111/ddg.14999.
4. Zhou S, Chanderraj R. What Is Syphilis? *JAMA.* 2023 ;329(19):1710. doi: 10.1001/jama.2023.2897.
5. Zondag HCA, van Dam AP, Bosch J, et al. Timely diagnosis of incubating syphilis infections using *Treponema pallidum* Transcription Mediated Amplification assay. *Clin Infect Dis.* 2023 Aug 3: ciad 455. doi: 10.1093/cid/ciad455.
6. Liu L, Xu D, Chen F, et al. Identification of potential biomarkers for diagnosis of syphilis from the cerebrospinal fluid based on untargeted metabolomic analysis. *Mol Omics.* 2023;19(6):484-491. doi: 10.1039/d3mo00026e.
7. Karanfilian KM, Almohssen AA, Kapila R, Schwartz RA. Malignant syphilis: a new and revised definition. *Int J Dermatol.* 2023 ;62(3):369-375. doi: 10.1111/ijd.16444.
8. Wu S, Wang J, Guo Q, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, syphilis, and hepatitis B and C virus infections in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023 ;29(8):1000-1007. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.002
9. Amerson EH, Castillo Valladares HB, Leslie KS. Resurgence of Syphilis in the US-USPSTF Reaffirms Screening Guidelines. *JAMA Dermatol.* 2022;158(11):1241-1243. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.3499.
10. Zhang Y, Goh SM, Mello MB, et al. Improved rapid diagnostic tests to detect syphilis and yaws: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2022;98(8):608-616. doi: 10.1136/sextrans-2022-055546.
11. Lorenz Z, Rybolt L, Ghanem KG, Shiroky-Kochavi J. A patient with secondary syphilis following incomplete treatment of primary infection. *Lancet Infect Dis.* 2023: S1473-3099(23)00211-6. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00211-6.
12. Pandey K, Fairley CK, Chen MY, et al. Changes in the Syphilis Rapid Plasma Reagin Titer Between Diagnosis and Treatment. *Clin Infect Dis.* 2023;76(5):795-799. doi: 10.1093/cid/ciac843.
13. Mi F, Shen X, Chen XQ, et al. Association between treatment failure in patients with early syphilis and penicillin resistance-related gene mutations of *Treponema pallidum*: Protocol for a multicentre nested case-control study. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1131921. doi: 10.3389/fmed.2023.1131921.

14. Tong H, Heuer A, Walker N. The impact of antibiotic treatment for syphilis, chlamydia, and gonorrhoea during pregnancy on birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023;13:04058. doi: 10.7189/jogh.13.04058.
15. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. *Lancet*. 2023;402(10398):336-346. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02348-0.
16. Read P, Jeffreys N, Tagg K, et al. Azithromycin-resistant syphilis-causing strains in Sydney, Australia: prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2776-81. doi: 10.1128/JCM.00301-14.
17. Grillová L, Pětrošová H, Mikalová L, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in the Czech Republic during 2011 to 2013: increased prevalence of identified genotypes and of isolates with macrolide resistance. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3693-700. doi: 10.1128/JCM.01292-14.
18. 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(5):307-14. doi: 10.1056/NEJM199707313370504.
19. Yang CJ, Lee NY, Chen TC, et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10): e109667. doi: 10.1371/journal.pone.0109667..
20. Ganesan A, Mesner O, Okulicz JF, et al. Infectious Disease Clinical Research Program HIV/STI Working Group. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):653-60. doi: 10.1093/cid/ciu888.
21. Watson-Jones D, Changalucha J, Gumodoka B, et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. *J Infect Dis*. 2002;186(7):940-7. doi: 10.1086/342952.
22. 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.
23. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12:187-209. doi: 10.1128/CMR.12.2.187.
24. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Syphilis [online]. 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/syphilis.htm>
25. Zhou P, Li K, Lu H, et al. Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex Transm Dis*. 2010;37(11):726-9. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181e2c753.
26. Miller JN. Immunity in experimental syphilis. VI. Successful vaccination of rabbits with *Treponema pallidum*, Nichols strain, attenuated by -irradiation. *J Immunol*. 1973 ;110(5):1206-15.
27. Arora N, Schuenemann VJ, Jäger G, et al. Origin of modern syphilis and emergence of a pandemic *Treponema pallidum* cluster. *Nat Microbiol*. 2016;2:16245. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.245.
28. Lithgow KV, Hof R, Wetherell C, et al. A defined syphilis vaccine candidate inhibits dissemination of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. *Nat Commun*. 2017;8:14273. doi: 10.1038/ncomms14273.