T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

2005-2022 YILLARI ARASINDA BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE İZLENEN SİFİLİZ OLGULARININ RETROSPEKTİF İRDELENMESİ

Dr. Hatice SERTKAYA

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2024

T.C
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

2005-2022 YILLARI ARASINDA BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE İZLENEN SİFİLİZ OLGULARININ RETROSPEKTİF İRDELENMESİ

Dr. Hatice SERTKAYA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Esra KAZAK

Bursa – 2024

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar……ii
Şekiller Listesi…….iii
Tablolar Listesi……iv
Özet……...……...vi
İngilizce Özet……...……viii
Giriş…...……....1
Gereç ve Yöntem..…… ……...33
Bulgular..…….....37
Tartışma ve Sonuç..……..……60
Kaynaklar..…… …….....69
Teşekkür..…… …….....74
Özgeçmiş..…… …….....75

KISALTMALAR

AB / AEA: Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik Alanı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EACS: European AIDS Clinical Society

ECDC: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

EIA: Elisa Immunassay

ESE: Erkeklerle Seks yapan Erkek

FTA-ABS: Fluoresan Treponemal Antikor Absorbsiyon

HIV: Human Immunodeficiency Virus

İHA: İndirekt Hemaglütinasyon

LAP: Lenfadenopati

LP: Lomber Ponksiyon

MHA-TP: Mikrohemaglütinasyon- *T.pallidum*

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NTT: Non-treponemal Test

P&S: Primer ve Sekonder

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RPR: Rapid Plasma Reagin

SSS: Santral Sinir Sistemi

TÖP: Temas Öncesi Profilaksi

TPHA: *T. pallidum* Hemaglütinasyon

TRUST: Red Unheated Serum Test

TT: Treponemal test

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Yıllara göre sifiliz vaka dağılımı (2006- 2022) / Türkiye
Şekil 2: Yaş ve cinsiyete göre sifiliz vaka dağılımı-2022/Türkiye
Şekil-3: Tedavi edilmeyen sifilizin doğal seyri
Şekil-4: Geleneksel ve ters algoritma
Şekil-5: Yaş grubu ve cinsiyete göre sifiliz vaka dağılımı
Şekil-6: Yıllara göre sifiliz vaka dağılımı
Şekil-7: Sifiliz olgularında HIV, hepatit B ve hepatit C serolojisi
Şekil-8: İlk defa sifiliz testi istenme nedenleri
Şekil-9: Sifiliz tanılı hastalarda tekrar tetkik istenme nedenleri
Şekil-10: İlk başvuru birimleri
Şekil-11: Evrelere göre olguların dağılımı
Şekil-12: Yıllara göre erken ve geç sifiliz dağılımı
Şekil-13: RPR titre dağılımı
Şekil-14: Yıllara göre sifiliz ve sifiliz +HIV/AIDS enfeksiyonu olan olgular
Şekil-15: Nörosifiliz olgularının ilk başvuru birimleri
Şekil-16: Nörosifiliz olgularında tedavi sonuçları

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sifilizin evreleri
Tablo-2: Sifiliz testi yapılması önerilen durumlar
Tablo-3: Non-treponemal testlerin yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik nedenleri
Tablo-4: Yanlış pozitif treponemal test nedenleri
Tablo-5: Serolojik testler için geleneksel ve ters algoritma sonuçlarının yorumlanması
Tablo-6: BOS incelemesi önerilen durumlar
Tablo 7: Sifiliz evrelerine göre tedavi seçenekleri ve tedavi süresi
Tablo-8: Tedavi alan sifiliz vakalarının izlemi
Tablo-9: Olası tedavi başarısızlığının değerlendirilmesi ve yönetimi
Tablo-10: Sifiliz olgularında demografik veriler
Tablo-11: Altta yatan hastalıkların dağılımı
Tablo-12: Hastaların klinik tabloları
Tablo-13: Semptomatik hastalarda(N:181) hastaneye başvuru semptomlarının dağılımı
Tablo14: Fizik muayene bulgularının görülme sıklığı
Tablo-15: Evrelere göre medyan RPR titresi
Tablo-16: Kullanılan tedaviler
Tablo-17: Sifiliz tedavi öyküsü olan hastaların evreleri ve yeniden tedavi oranları
Tablo-18: Erken sifilizde tedavi yanıt süreleri
Tablo-19: Geç sifilizde tedavi yanıtı süreleri
Tablo-20: Erken ve geç sifilizde tedavi yanıtlarının zamana göre karşılaştırılması
Tablo-21: Tedavi yanıtını etkileyen özelliklerin değerlendirilmesi
Tablo-22: Erken ve geç evrede kullanılan antibiyotiklerin tedavi yanıtına etkisi
Tablo-23: Özelliklere göre seroreversiyonun değerlendirilmesi
Tablo-24: Erken ve geç evrede kullanılan tedavilerin seroreversiyona etkisi
Tablo-25: Gebe hastaların değerlendirilmesi

Tablo-26: HIV pozitif ve HIV negatif sifiliz olguların karşılaştırılması
Tablo-27: Nörosifiliz olgularının başvuru şikayetleri
Tablo-28: Nörosifiliz olgularında muayene bulguları
Tablo-29: Nörosifiliz olgularında kranial MR bulguları
Tablo-30: Nörosifiliz olgularında BOS sonuçlarının değerlendirilmesi
Tablo-31: Nörosifiliz olgularında tekrar tedavi nedenleri
Tablo-32: Nörosifiliz olgularının epidemiyolojik özellikleri, laboratuvar tetkikleri ve tedavi sonuçları
Tablo-33: Oküler sifiliz olgularında genel özellikler
Tablo-34: Oküler sifiliz olgularında kranial MR bulguları
Tablo-35: Oküler sifiliz olgularında BOS bulguları
Tablo-36: Oküler sifiliz olgularının laboratuvar sonuçları ve göz/SSS tutulumları

ÖZET

Bu çalışmada; merkezimizde takip edilen sifiliz olgularının epidemiyolojik özellikleri, tedavi yanıtı ve seroreversiyonu etkileyen faktörler incelendi. HIV ile enfekte, nörosifilizli ve oküler sifilizli olgular ayrıca irdelendi.

2005–2022 yılları arasında sifiliz tanısı ile takip edilen 503 hasta retrospektif olarak incelendi. Olguların 371'i(%74) erkek, 132'si(%26) kadındı, ortalama yaş 40,16 ± 10,6 idi. Kadın hastaların 25(%18,9)'i gebeydi.

Yıllar içinde sifiliz insidansının ve erken sifiliz oranlarının arttığı görülmüş olup, hastaların 21(%4,2)'i primer, 91(%18)'i sekonder, 18(%3,6)'i tersiyer, 10(%2)'u erken latent, 363(%72,2)'ü geç latent evredeydi. 23(%4,5) hastada SSS, 15(%3) hastada göz, 2(%0,4) hastada otik, 2(%0,4) hastada gumma, 2(%0,4) hastada kardiyak tutulum vardı.

Nörosifilizli 20(%87) hastada BOS incelemesi yapılmıştı; VDRL 7(%37), Sifiliz İHA 15(%84) pozitifti.

Oküler sifilizli 6(%40) hastada üveit, 9(%60) hastada retinit görüldü. 9(%60) hastaya BOS incelemesi yapılmıştı; 6(%66,6) hastada nörosifiliz de eşlik ediyordu.

134(%26) hastada HIV koenfeksiyonu vardı. Yıllar içinde HIV koenfeksiyon oranlarının arttığı görüldü. HIV ile enfekte olan grupta erkek hasta ve ESE/biseksüel oranı daha yüksek olup (p<0,001), sekonder evre ve lenfadenopati daha sık görüldü (sırasıyla p=0,003, p=0,043), medyan RPR titreleri daha yüksekti (p<0,001).

Hastaların %73,6'sında tedavi yanıtı, %36'sında seroversiyon görüldü. HIV koenfeksiyonu, erken evrede olunması, RPR titresinin >1:32 olmasının tedavi yanıtını olumlu etkilediği (sırasıyla p=0,013, p<0,001 p<0,001), daha önce sifiliz tedavi öyküsünün olmasının ise olumsuz etkilediği (p=0,004) saptandı. Başlangıç RPR titresinin <1:8 olmasının seroreversiyonu artırdığı (p=0,009) saptandı.

Sifiliz insidansının arttığı günümüzde erken tanı ve önleme için toplumun bilinçlendirilmesinin, riskli grupların ve gebelerin taranmasının önemi

artmaktadır. Tedavi başarısını etkileyen faktörlerin net olarak bilinmesi hastaların yönetimini kolaylaştıracaktır.

Anahtar kelimeler: Sifiliz, tedavi yanıtı, seroreversiyon, nörosifiliz, oküler sifiliz

SUMMARY

Retrospective evaluation of syphilis cases at Bursa Uludag University Medical Faculty between 2005-2022

In this study; epidemiological features, treatment response and factors affecting seroreversion were examined in the syphilis cases in our center. Cases infected with HIV, neurosyphilis and ocular syphilis were also examined.

503 patients who were followed up with syphilis between 2005 and 2022 were retrospectively examined. There were 371 (74%) males and 132 (26%) females, aged between 18-86 years with a mean age of 40.16 ± 10.6 years. Twenty-five (18.9%) of the female patients were pregnant. The incidence of syphilis and early syphilis rates increased over the years.

21(4.2%) patients were in primary, 91(18%) in secondary, 18(3.6%) in tertiary, 10(2%) in early latent, 363(72.2%) in late latent stage. 23(4,5%) patients had CNS involvement, 15(3%) had ocular involvement, 2(0,4%) had otic involvement, 2(0,4%) had gumma , 2(0,4%) had cardiac involvement.

CSF examination was performed in 20(87%) patients with neurosyphilis; VDRL was positive in 7(37%) and Syphilis İHA was positive in 15(84%).

Uveitis was seen in 6(40%) patients with ocular syphilis and retinitis in 9(60%) patients. CSF examination was performed in 9(60%) patients; neurosyphilis was associated in 6(66.6%) patients.

134 (26%) patients had HIV co-infection. HIV co-infection rates increased over the years. In the HIV co-infected group, male patients and MSM/bisexual ratio were higher ($p<0.001$), secondary stage and lymphadenopathy were more common ($p=0.003$, $p=0.043$, respectively), median RPR titres were higher ($p<0.001$).

73.6% of patients had treatment response and 36% had seroversion. It was determined that HIV co-infection, early stage, and RPR titer of >1:32 had

a positive effect on treatment response ($p=0.013$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively), and having a previous history of syphilis treatment negatively affected ($p=0.004$). A baseline RPR titer of <1:8 increased seroversion ($p=0.009$)

Today, when the incidence of syphilis is increasing, the importance of raising public awareness, screening risk groups and pregnant women for early diagnosis and prevention is increasing. A clear knowledge of the factors affecting the success of treatment will facilitate the management of patients

Key words: Syphilis, treatment response, seroreversion, neurosyphilis, ocular syphilis

GİRİŞ

Sifiliz, *Treponema pallidum subspecies pallidum'*un neden olduğu bulaşıcı kronik, bakteriyel enfeksiyondur(1). Hastalık hem bireysel hem de halk sağlığı açısından önemlidir. Hastalığın kendisinden kaynaklanan morbiditesine ek olarak, HIV bulaşma riskini artırır ve enfekte annelerden doğan çocuklarda sekellere neden olabilir. Tedavi edilmezse yıllar içinde farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir, geri dönüşü olmayan nörolojik veya kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir(2).

Eski bir hastalık olmasına ve yıllardır tedavi ilkeleri belirlenmiş olmasına rağmen çok farklı belirtilerin görülmesi ve serolojik testlerin yorumundaki güçlükler nedeniyle tanısı ve tedavisi genellikle zordur. Tedaviye yanıt serolojik test titrelerinde aylar içindeki değişikliklere göre değerlendirilir. Tedaviye serolojik olarak yanıt vermeyen hastaların yönetimi yaygın klinik problemdir(3).

Bu çalışmada, hastanemizde takipli sifiliz olgularının epidemiyolojik özelliklerinin, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının ve ayrıca takip parametrelerinin, tedavilerinin ve tedavi yanıtlarının incelenerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

1.Tarihçe

Hastalığın adı, 1530 yılında İtalyan hekim-şair Girolamo Fracastoro tarafından yazılan "Syphilis, Sive Morbus Gallicus" adlı bir şiirden gelmektedir. Şiir, sürülerinin ölümüne yol açan kuraklıktan dolayı Güneş Tanrısını suçlayan ve ona hakaret eden ve karşılığında bu korkunç hastalık cezasına çarptırılan Syphilus adlı bir çobanın hikayesini anlatmaktadır(4).

Hipokrat zamanından beri bilinen hastalık eski tarihçesi nedeniyle yüzyıllardır birçok yazılı ve görsel esere konu olmuştur. Avrupa'da ilk vakaları 15. yüzyılın sonlarında bildirilen sifilizin ortaya çıkış yeri ve zamanı tam olarak bilinmemektedir. Konu ile ilgili iki farklı hipotez ileri sürülmektedir. Bunlardan

birincisi, hastalığın yeni dünyadan Kristof Kolomb'un askerleri tarafından eski dünyaya getirildiğidir. "Kolomb öncesi hipotez", ise treponemal hastalığın 1490'lardan önce Eski Dünya'da mevcut olduğudur(4). Hastalığın kemiklerde oluşturduğu tipik kalıcı değişiklikler konu ile ilgili çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Rothschild, Kolomb öncesi Afrika, Asya ve Avrupa'dan alınan örneklerde sifilizin osseotip özelliklerinin bulunmadığını göstermiştir(5). Bu özelliklerin Batı Yarımküre'de 8000 yıl öncesine kadar tespit edilmesi, sifilizin Kolomb'un gelişi sırasında Yeni Dünya'da mevcut olduğunu doğrulamaktadır. Kolomb öncesi, Eski Dünya treponemal hastalığına ilişkin yayınlanmış 54 raporu standartlaştırılmış sistematik yaklaşım ile değerlendiren bir çalışmada hastalığın Eski Dünya kökenli olduğunu destekleyen sağlam kanıtların bulunmadığı belirtilmiştir(6).

Ülkemizde sifiliz ile ilgili bilgilerin ilk kez 16.yüzyıla ait olduğu ve ilk epideminin Kırım ve 93 Rus harplerinden sonra Bolu ve Kastamonu'da görüldüğü bildirilmektedir. Hastalığa "Frenk hastalığı" anlamında ''Frengi'' denmiştir. Birinci Dünya Savaşı sırasında sifiliz olgu sayısında artış görülmüştür(7).

Bakteri 1905 yılında Schaudinn ve Hoffmann tarafından keşfedilmiş ve 1943 yılında sifiliz vakaları ilk defa penisilin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir(8).

2. Etiyoloji

Treponema cinsi bakteriler *Spirochaetaceae* ailesinden olup en az dört patojen ve altı nonpatojen cinsi vardır. *T. pallidum* spp. pallidum veneryal sifilizin, *T. pallidum* spp. pertenue yaws'ın, *T. pallidum* spp. endemicum endemik sifiliz (bejel hastalığı)'in, *T. pallidum* spp. carateum pinta'nın etkenidir(9). Patojenik treponemalar morfolojik ve antijenik olarak çok benzerdir, birbirinden ayrım için genomik sekanslama gereklidir. Genom dizilerinde %0,2-%0,4'ten daha az farklılık olduğu gösterilmiştir(8). Ağızda, genital mukozada ve gastrointestinal sistemde bulunan diğer Treponema

türleri bazı hastalıklarla (örn. periodontitis) ilişkilendirilmiştir, ama etiyolojik ajan olarak rolleri belirsizdir(10).

T. pallidum spp. pallidum (sonrasında *T. pallidum* olarak belirtilecektir) 5-15 µm boyunda, yalnızca 0.09-0.18 µm eninde, silindirik, düzenli kıvrımları olan spiral, sporsuz ve kapsülsüz bir bakteridir. *T. pallidum* Gram boyama ile boyanmaz, Giemsa boyası ile soluk pembe renkte boyanır. Treponemalar çift membran yapıları nedeniyle Gram-negatif bakteriler olarak sınıflandırılırlar. Ancak, dış membranlarının bileşimi diğer bakterilerden belirgin şekilde farklıdır. Dış membranda proteinlerin azlığı, fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, fosfatidilserin varlığı ve kardiyolipin ve lipopolisakkarit eksikliği ile karakterize edilirler. Kardiyolipinler sitoplazmik membranda bulunur ve enfekte bireylerin antikorları tarafından hedeflenen ana lipid antijenini temsil eder. Dış membranın diğer bileşenleri (örneğin glikolipidler) immün reaktivite göstermez. Dış membranın lipid bileşimi ve zayıf protein içeriği temel özellikleridir ve patojenin zayıf immünojenitesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir(8).

Çok ince yapısı nedeniyle ışık mikroskopu ile görülemez ancak karanlık saha mikroskobuyla görülebilir. Direkt incelemede kendi etrafında uzun ekseni etrafında burgu şeklinde dönmesi, boyunun birkaç katı yer değiştirmesi ve bir uçtan diğer uca dalgalanma hareketi göstermesi karakteristik özelliğidir. *T. pallidum* kuruluğa, antiseptiklere ve ısıya duyarlıdır, 42°C' de inaktive olur(11).

2018'de Edmondson ve arkadaşları tarafından doku kültüründe in vitro üretilmiştir, öncesinde bakterinin tavşanlarda üretilmesi, deneysel araştırma için canlı ve enfektif organizma elde etmek için tek yöntemdi(8,12). Genomunun sekanslandığı 1998 yılına kadar metabolizması ve patolojisi hakkında çok az şey bilinmekteydi. Genomu yaklaşık 1138006 baz çifti içeren tek çembersel kromozomdan oluşur ve bu özelliği ile baz çifti en düşük bakterilerden biridir. Çok sınırlı metabolik kapasiteye sahiptir. Çoğu aminoasit, nükleotid, lipit, Krebs döngüsü ve oksidatif fosforilasyon enzimlerinin de novo sentezlemeleri için gerekli genleri yoktur. Bu nedenle pürinlerin, pirimidinlerin ve çoğu amino asidin elde edilmesi için tamamen konak hücrelere bağımlıdır. Konak dışında hayatta kalamaz ve birkaç saat içinde bulaşıcı özelliğini kaybeder(8). Birçok patojenik bakteriden farklı olarak açık bir aktarılabilir

genom içermez, bu nedenle de genomik yapısı korunmuş ve stabil kalmıştır. Bu özelliği DNA dizilerinde alt türler arasında çok az fark olmasını ve 70 yıldan uzun süredir penisilinlere duyarlı kalmasını açıklamaktadır(7,9,10).

T. pallidum'un bilinen tek doğal konağı insandır. *T. pallidum* birçok memeliyi etkileyebilir, ancak sadece insanlar, bazı maymunlar ve birkaç laboratuvar hayvanında sifilitik lezyonlar görülür. Tavşanlar virülan *T. pallidum* suşlarını çoğaltmak için kullanılır, insan hastalığını ve immünopatolojisini en iyi yansıtan hayvan modelidir(10).

3. Epidemiyoloji

Sifiliz enfeksiyonu hem bireysel sağlık, hem de halk sağlığı açısından önem arz etmektedir; HIV bulaşını arttırmakta ve enfekte annelerden doğan çocuklarda ömür boyu morbiditeye neden olabilmektedir. *T. pallidum*'un zorunlu bir insan patojeni olmasına, enfeksiyon yolunun iyi bilinmesine, hastalığın penisilin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesine ve halk sağlığı kampanyalarına rağmen dünya genelinde sifiliz insidansı son 10 yılda artmıştır(8). Sifiliz insidansı ve prevalansı bölgelere ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek prevalans Afrika'dadır ve yeni tanıların %60'ından fazlası düşük ve orta gelirli bölgelerde görülmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde heteroseksüel erkekler ve kadınlar arasında sifiliz yaygınlığı düşükken, erkeklerle seks yapan erkek(ESE) popülasyonda insidans sürekli artmaktadır. Bu artış HIV enfeksiyonu ve yüksek riskli cinsel davranışlar ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalarda HIV için temas öncesi profilaksi (TÖP) kullanımı özellikle ESE'lerde olmak üzere sifiliz için yüksek risk olarak belirtilmiştir(13).

Dünyada toplam 22.3 milyon sifiliz hastası olduğu, sifiliz prevalansının %0.6 (15-49 yaş) olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ verilerine göre 2020 yılında 15-49 yaş arasında kadınlarda 3,5 milyon ve erkeklerde 3,6 milyon olmak üzere toplam 7,1 milyon yeni sifiliz olgusu tespit edilmiştir; 15-49 yaş arasında 1000 kişide sifiliz insidansı 1,8 hesaplanmıştır. 2020'de en sık Afrika'da, ikinci olarak Amerika'da, üçüncü olarak Doğu Akdeniz bölgesinde yeni vaka tespit

edilmiştir, en az vaka Avrupa'da görülmüştür. Dünya genelinde homoseksüel erkeklerin tahminen %7,5'inde sifiliz bulunurken, genel nüfustaki erkeklerde bu oran %0,5'tir (14,15).

Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde, 2021 yılında 53.767 primer ve sekonder (P&S) sifiliz vakası olmak üzere toplam 176.713 sifiliz (tüm evreler ve konjenital sifiliz) vakası bildirilmiştir. P&S sifiliz oranı, 2000 ve 2001 yıllarında tarihi düşük seviyeye ulaşmasından bu yana neredeyse her yıl artarak 2020-2021 döneminde %28,6'ya yükselmiştir. Oranlar hem erkekler hem de kadınlar arasında, ABD'nin tüm bölgelerinde ve tüm yaş gruplarında artmıştır. 2021'de tüm erkek P&S sifiliz vakalarının neredeyse yarısını (%46,5) ESE'ler oluşturmaktadır. Kadınlar arasında P&S sifiliz oranları daha düşük olmasına rağmen, oranlar son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. 2020-2021 döneminde %55,3 ve 2017-2021 döneminde %217,4 artış ABD'deki heteroseksüel sifiliz epidemisindeki artışı vurgulamaktadır(16).

Kanada'nın çoğu eyaletinde 2014 ve 2018 yılları arasında erken sifiliz oranlarında artış bildirmiştir. Son yıllarda reprodüktif dönemdeki kadınlarda enfeksiyon oranları önemli ölçüde artmıştır. 2012 yılında erkeklerde sifiliz oranı kadınlara göre 18 kat daha yüksekken, yeni sifiliz enfeksiyonlarında erkek-kadın oranının 2017'de sekiz erkeğe bir kadından, 2018'de dört erkeğe bir kadına düştüğü ve 2018'de Kanada'da konjenital sifiliz oranının son 25 yılın en yüksek seviyesinde olduğu bildirilmiştir(13).

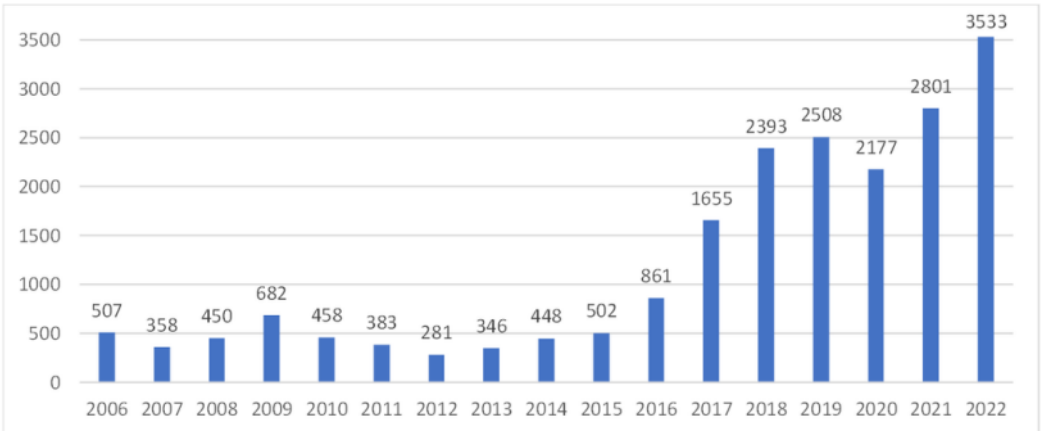
Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) verilerine göre 2012 ve 2021 yılları arasında 30 ülkede toplam 230.922 sifiliz vakası rapor edilmiştir. 2021 yılında Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik Alanı (AB / AEA) üyesi 28 ülkede, 25.270 sifiliz vakası bildirilmiştir ve sifiliz insidansı 100.000 nüfusta 7 olarak saptanmıştır. Sifiliz olgularının erkeklerde kadınlardan dokuz kat daha fazla görüldüğü ve 25-34 yaş arasındaki erkeklerde zirve yaptığı, çoğunluğunun (%77) ESE'lerden oluştuğu belirtilmiştir. Erkekler arasında sifiliz bildirimlerinde 2012 ve 2019 yılları arasında esas olarak ESE'ler arasındaki vaka sayısındaki artış nedeniyle sürekli olarak artmış saptanmış, 2020'de bildirimlerdeki düşüşün ardından, 2021'de tekrar artarak 2019'a benzer bir

seviyeye yükselmiştir. Aynı dönemde, heteroseksüel nüfus arasında sifiliz insidansında çok küçük dalgalanmalar olduğu gözlenmiştir(17).

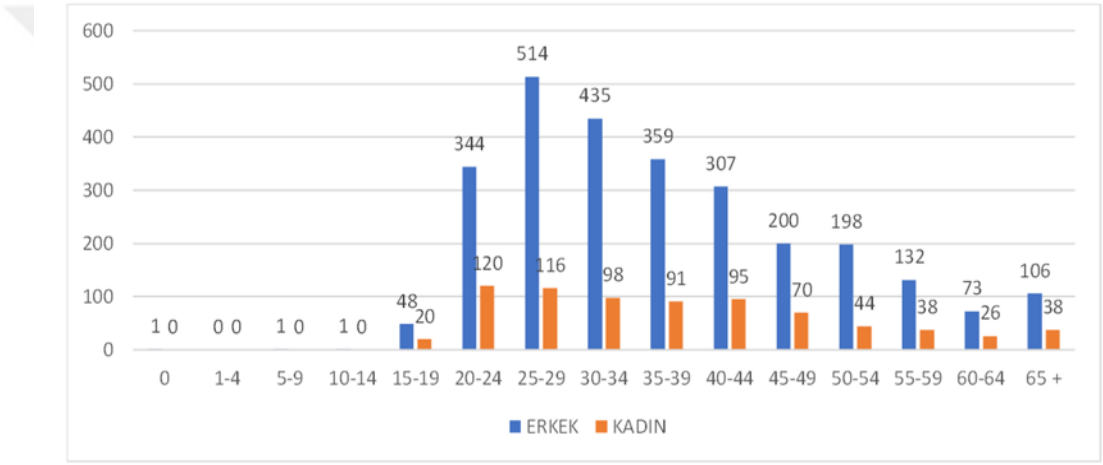
Düşük ve orta gelirli ülkelerde genel nüfusta heteroseksüel ilişkiler arasında sifilizin yayılması son yıllarda azalmıştır, ancak kadın seks işçileri ve erkek müşterileri gibi yüksek risk altındaki alt popülasyonlarda prevelans ve insidans yüksek olmaya devam etmektedir. 2016'da Güney Afrika'nın Johannesburg kentindeki kadın seks işçileri ile yapılan çalışmada katılımcı kadınların %21'inde latent enfeksiyon, %3'ünde aktif enfeksiyon görülmüştür. Çin'de genel popülasyonda sifiliz insidansı ve prevalansı düşüktür, ancak kadın seks işçilerinde %5 ve onların erkek müşterilerinde %3 oranında sifiliz görülmüştür(13).

2016'da maternal sifilizin dünya çapında tahminen 143.000 erken fetal ölüm veya ölü doğuma, 61.000 neonatal ölüme, 41.000 preterm doğuma ve 109.000 konjenital sifilizli bebeğe yol açtığı DSÖ tarafından bildirildi. Her 100.000 canlı doğumda 473 konjenital sifilizli bebek doğduğu, dünya genelinde gebe kadınların %66'sının antenatal sifiliz için tarandığı, pozitif olanların %78'nin tedavi aldığı bildirildi. 2016 yılında gebe kadınlarda sifiliz prevalansı dünya genelinde %0,69 olarak tahmin edilirken; Avrupa bölgesinde %0,1, Afrika bölgesinde %1,52 olarak hesaplanmıştır(18).

Ülkemizde sifiliz bildirimi zorunlu hastalıklardan biridir. Sağlık Bakanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı tarafından raporlanan verilere göre Türkiye'de Şekil-1'de görüldüğü üzere sifiliz insidansı 2012 ve 2019 yılları arasında sürekli artıp, 2020'de az miktar düşüşün ardından tekrar artarak 2022 de en yüksek düzeye ulaşmıştır. 2022 yılında 100.000 kişide sifiliz insidansı 4,14 hesaplandı, vakaların %79'u erkekti, ve en sık 25-30 aralığında (%23) görüldü(19)(Şekil-2).



Şekil 1. Yıllara göre sifiliz vaka dağılımı (2006- 2022) / Türkiye(19)



Şekil 2. Yaş ve cinsiyete göre sifiliz vaka dağılımı-2022/Türkiye(19)

4. Bulaş Yolu

T. pallidum çoğunlukla cinsel ilişki sırasında enfeksiyöz lezyona direkt temas yoluyla bulaşır. Daha az sıklıkta anneden bebeğe transplasental yolla, kontamine kan transfüzyonu ve organ nakli ile de bulaş görülür(10).

Cinsel yolla bulaş; sıklıkla primer şankr ve sekonder sifilizde görülen mukozal lezyonlar ve kondiloma lata gibi enfekte açık lezyonlara temas ile olmaktadır. Sekonder sifilizin kutanöz lezyonları ise az miktarda spiroket içermektedir ve sağlam deriden bulaş riski düşüktür. *T. pallidum* inoküle olduğu her yerde enfeksiyonu başlatabilmekte ve enfekte olmuş sekresyonların herhangi bir doku ile teması, o bölgede primer sifiliz lezyonuna yol

açabilmektedir. Erken latent sifiliz, mevcut olmayan yakın zamanlı aktif lezyon veya ilk değerlendirmede gözden kaçan aktif lezyon endişesi nedeniyle enfeksiyöz kabul edilir(20).

Anneden bebeğe bulaş; genellikle in utero transplasental yol ile bulaş olmakta, ancak doğum sırasında bebek doğum kanalından geçerken de enfekte olabilmektedir. *T. pallidum*'un transplasental geçişi gebelik sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir; gebelik haftası ilerledikçe bulaş riski artar. Tedavi edilmemiş primer veya sekonder sifilizde, latent sifilize göre anneden fetusa geçiş oranının daha fazla olduğu; primer ve sekonder sifilizde %60-90, erken latent dönemde %40, geç latent dönemde %10'un altında bulaş olduğu bildirilmiştir. Bulaşma riski, primer ve sekonder enfeksiyondan sonra geçen süre arttıkça azalır ve dört yıl sonra %2'ye kadar düşer(21). Geç evre hastalıkta bebeğe geçişteki önemli azalmaya rağmen, maternal sifilizin herhangi bir evresi fetal enfeksiyonla sonuçlanabilir(22). *T. pallidum* anne sütüne geçmemekte, ancak memede şankr gibi enfeksiyöz bir lezyon varsa emzirme ile bulaş olabilmektedir(21).

Kan transfüzyonu ile bulaş; inkübasyon periyodundaki veya erken dönemdeki bir hastadan alınan kan enfeksiyözdür(10). Kan bağışı sırasında tüm donörlerin taranması ve *T. pallidum*'un kan bankası saklama koşullarında 24-48 saatten daha uzun süre yaşayamaması nedeniyle kan transfüzyonu ile bulaş çok nadir görülmektedir(20).

5. Patogenez

T pallidum'a karşı lokal enflamatuvar yanıt sifilizin klinik belirtilerine neden olur, doku hasarına neden olan mekanizmalar ve konak savunması tam olarak tanımlanamamıştır(13). Ancak tüm aşamalarda vaskülit (endarterit ve periarterit) ve gummatöz lezyonlarda granülomlar ile karakterizedir(22).

T. pallidum sağlam mukoz membranlardan veya ciltteki mikroskobik abrazyonlardan hızla penetre olarak çoğalmaya başlar. Birkaç saat içinde lenfatiklere ve tirbuşon hareketi ile vasküler endotelin sıkı bağlantılarını aşarak kan dolaşımına ulaşarak sistemik enfeksiyona neden olur(22). İnkübasyon

süresi inoküle olan bakteri sayısıyla ters orantılıdır. İnsanlarda intradermal inokülasyon için %50 enfeksiyöz doz 57 mikroorganizma olarak hesaplanmıştır ve klinik lezyon belirmeden önce bir gram dokudaki spiroket konsantrasyonu genellikle 10^{7}'dir. Ortalama 500-1000 enfeksiyöz mikroorganizma inokulumu ve doğal yollarla edinilmiş hastalıkta medyan inkübasyon süresi 21 gündür, nadiren 6 haftayı aşar(10).

Şankr CD4+ T lenfositlerin yanı sıra plazma hücreleri ve histiyositleri de içeren mononükleer hücrelerden oluşan yoğun bir perivasküler infiltratın oluşumu ile inokülasyon bölgesinde gelişir(22).

Sekonder sifilizde belirti ve semptomlar etkilenen dokularda treponemaların yayılması ve çoğalmasından kaynaklanır. Lenfositlerin ve plazma hücrelerinin dermiste yayılması ve birikmesi, şankrın oluşumu sırasında başlar, ancak belirtiler ilk enfeksiyondan yaklaşık 4-12 hafta sonra ortaya çıkar. Dolaşımdaki immün komplekslerin karaciğer veya böbrekler gibi etkilenen organlarda birikmesi de sekonder sifiliz lezyonlarının patogenezinde önemli bir faktördür(22).

Sifilizin hem latent hem de tersiyer evresinde dokularda bakteri bulunur. Latent evrede dokulardaki treponemalar hiç replikasyon göstermez veya çok az replikasyon gösterir. Latent dönem treponemal aktivite ile konak yanıtı arasındaki dengeden kaynaklanır. Konak bağışıklık yanıtının azalması bu dengeyi bozabilir ve tersiyer sifilizin artan treponemal aktivitesine yol açabilir. Tersiyer sifiliz beyin, kalp, göz ve deri gibi organlarda treponemalara karşı enflamatuvar yanıt ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ile karakterizedir(22).

Hastalığın bölge veya evresinden bağımsız olarak; perivasküler infiltratlar, lenfositler, histiyositler ve plazma hücrelerinin eşlik ettiği endotel hücre şişmesi ve proliferasyonu sifilizin histolojik ayırt edici özellikleridir. Endotel hücrelerinin ödem ve proliferasyonu endarteritis obliteransa ilerleyerek arterlerin oklüzyonu ve meningovasküler inme sendromları gibi ciddi klinik belirtilere neden olabilir(13).

*T. pallidum*un'un dış zarında lipopolisakkaritlerin bulunmaması ve yüzeyinde az sayıda protein olması konağın doğal immün mekanizmalarından

kaçmasını sağlayarak lokal replikasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca düşük yüzey antijenisitesi antikor aracılı immün yanıttan kaçışı da kolaylaştırarak persistansa neden olur. Bu nedenle "gizli patojen" olarak tanımlanır(13).

6.Klinik Dönemler ve Belirtiler

Sifiliz tüm sistem ve organları etkileyebilen, çok farklı lezyonlar yapabilen, birçok hastalığın taklitçisi olarak bilinen bir hastalıktır. Hastalığın dönemine göre erken ve geç sifiliz olarak sınıflandırılmıştır. Erken sifiliz primer, sekonder ve erken latent olarak üç bölüme ayrılır. Geç sifiliz ise geç latent ve tersiyer sifilizden oluşmaktadır. Genel olarak erken latent sifiliz, asemptomatik hastada enfeksiyonun son 1 yılda edinilmesi olarak tanımlanır; DSÖ ise enfeksiyondan 2 yıl sonraki dönemi erken latent kabul eder. Geç latent sifiliz ise enfeksiyonunun 1 yıldan (DSÖ 2 yıl) önce edinilmesi veya başlangıç zamanın bilinmemesi olarak tanımlanır(10,23,24).

6.1. Primer Sifiliz

Tipik primer sifiliz lezyonu şankrdır. Ortalama 21 (9–90) günlük bir inkübasyon döneminden sonra inokülasyon bölgesinde bir papül olarak başlar, hızla ülsere olur. Klasik olarak ağrısız, soliter, 1-2 santimetre çapında ve endüredir. Palpasyonda ülserin kenarı ve tabanı karakteristik kıkırdak kıvamındadır, eksuda görülmez. Multipl primer lezyon daha çok HIV ile enfekte kişilerde olmak üzere hastaların küçük bir kısmında görülebilir(25). Heteroseksüel erkeklerde şankr genellikle peniste bulunur. ESE'lerde anal kanalda, rektumda, ağızda veya dış genital organlarda görülebilir. Kadınlarda yaygın olarak serviks ve labiada görülür. Yerleşim yeri nedeniyle primer sifiliz, kadınlar ve ESE'lerde daha az fark edilir(10).

Atipik primer lezyonlar yaygındır. Klinik görünüm inoküle olan bakteri sayısına ve hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Fazla inokülum sifiliz öyküsü olmayan hastalarda karanlık alan pozitif ülseratif lezyona neden olur. Ancak sadece papül de oluşabilir, latent enfeksiyon da görülebilir. Sifiliz öyküsü olan hastalarda hiç yanıt oluşmayabilir. Düşük inokülum ile bağışık olmayan hastalarda bile sadece papüler lezyon görülebilir. Bu nedenle sifiliz

atipik ve karanlık alan negatif genital lezyonlarda da dikkate alınmalıdır. Ayırıcı tanıda Herpes simpleks lezyonu, şankroid, travmatik yaralanma, Behçet hastalığı ve donovanosis yer alır. Bölgesel (genellikle bilateral inguinal) lenfadenopati (LAP) şankra eşlik eder, lezyon başlangıcından itibaren 1 hafta içinde ortaya çıkar. LAP sert, nonsüpüratif ağrılı veya ağrısızdır. Şankr tedavisiz ortalama 4-6(2-12) hafta içinde skarsız iyileşir, lenfadenopati aylarca sürebilir(10). Şankr tedavi ile birkaç gün içinde geriler(3)

6.2. Sekonder Sifiliz

Şankr oluşumundan haftalar veya birkaç ay sonra başlayan bu dönemde *T. pallidum* hematojen yolla yolla yayılıp sistemik enfeksiyona neden olur(3). En sık mukokutanöz lezyonlar ve yaygın ağrısız LAP görülür. Hastaların %15'inde iyileşen primer şankr hala mevcut olabilir, HIV ile enfekte olanlarda evreler daha sık üst üste gelir. Deri döküntüsü maküler, papüler, papüloskuamöz ve bazen de püstülerdir, sıklıkla birden fazla form aynı anda mevcuttur. İlk lezyonlar gövde ve proksimal ekstremiteler soluk kırmızı veya pembe renkte, kaşıntısız, ayrı ayrı maküllerdir. Maküller papüllere ilerleyerek yayılır, avuç içi ve ayak tabanlarını tutan makulopapüler döküntü karakteristiktir. Nadiren, ciddi nekrotik lezyonlar (lues maligna) ortaya çıkabilir; HIV ile enfekte bireylerde daha yaygın görülür. Kıl foliküllerinin tutulumu ile vakaların %5'inde saçlı deride, kaşlarda veya sakalda yama şeklinde alopesi görülür(10)

Sekonder sifiliz hastalarının %10'unda, intertriginöz bölgelerde (genellikle perianal bölge, vulva ve skrotum), papüller genişleyerek nemli, pembe veya gri-beyaz, kabarık "kondiloma lata" olarak isimlendirilen plaklara dönüşür. Hastaların %10-15'inde mukozal erozyonlar sonucu yama tarzı lezyonlar oluşur, genellikle oral veya genital mukozayı tutar. Tipik mukozal yama tarzı lezyonlar ağrısızdır, ortası gümüş-gri etrafı kırmızı görünümdedir. Mukozal yama tarzı lezyonlar ve kondiloma lata çok sayıda *T. pallidum* içerir; oldukça bulaştırıcıdır(7).

Konstitusyonel semptomlar boğaz ağrısı (%15-30), ateş (%5-8), kilo kaybı (%2-20), halsizlik (%25), anoreksi (%2-10), baş ağrısı (%10) ve menenjismus (%5) görülebilir. Akut menenjit sadece vakaların %1-2'sinde

görülür, ancak BOS hücre ve protein artışı vakaların %40'ına kadar görülebilir(10).

Hepatit (sıklıkla alkalen fosfataz yüksek, aminotransferazlar normal/ minimal yüksek), nefropati, gastrointestinal tutulum (hipertrofik gastrit, yama şeklinde proktit veya rektosigmoid kitle), artrit ve periostit daha az görülen belirtiler arasında yer alır. Sekonder sifiliz ile ilişkili göz bulguları arasında pupil anormallikleri, optik nörit, üveit ve retinit yer alır. Hastaların %5-10'unda ön üveit rapor edilmiştir, bazı hastalarda aköz humorda *T. pallidum* gösterilmiştir. Otik sifiliz de sekonder dönemde görülebilir(20).

Primer sifiliz gibi sekonder evre bulguları genellikle 1-6 ay içinde kendiliğinden düzelir(10).

6.3 Latent Sifiliz

Tedavi almamış hastalarda klinik belirtilerin olmadığı, sadece serolojik testlerin pozitif olduğu dönemdir. Tedavi ve bulaştırıcılık durumunun farklılık gösterdiği erken latent ve geç latent olarak ikiye ayrılır. Genel olarak enfeksiyon başlangıcı 1 yıldan önce ise erken latent sifiliz olarak tanımlanır; DSÖ ise enfeksiyondan 2 yıl sonraki dönemi erken latent kabul eder. Geç latent sifiliz ise enfeksiyondan 1 yıldan (DSÖ 2 yıl) uzun süre geçmiş veya başlangıç zamanı bilinmeyen asemptomatik enfeksiyon olarak tanımlanır(23,24). Önceki negatif serolojik test, hastada veya partnerinde primer ve sekonder lezyon öyküsü latent enfeksiyon süresinin belirlenmesine yardımcı olabilir(1).

Erken latent sifiliz primer ve sekonder dönem arasında veya sekonder dönem bulguları düzeldikten sonra görülebilir. Erken latent sifilizde yaklaşık %24 sekonder dönem lezyonları nükseder(26). *T. pallidum* latent dönemde hâlâ kan dolaşımına aralıklı olarak salınabilir, kan transfüzyonu ve organ bağışı ile bulaş olabilir, gebe kadınlarda fetus etkilenebilir(10). Geç latent sifilizde cinsel temas ile bulaş olmayacağı, erken latent sifilizde ise bulaş olabileceği kabul edilir(20)

Günümüzde geç sifilize ilerleme çok nadir görülür. Antibiyotik tedavisi başlandığında ya da tersiyer evrenin bulguları ortaya çıkmaya başladığında latent dönem sona erer(27).

6.4 Tersiyer (Geç) Sifiliz

Antibiyotik öncesi dönem verilerine göre tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık üçte birinde, yıllar hatta on yıllar sonra ilerleyici geç belirtiler(tersiyer) görülür. Bu evrede kardiyovasküler sifiliz, gummatöz sifiliz ve nörosifiliz olmak üzere üç temel klinik tablo görülmektedir(3).

6.4.1 Gummatoz Sifiliz

Çok nadirdir. En sık deri, diş etleri, kemik ve karaciğerde olmak üzere kronik enflamasyon sonucu tüm organlarda oluşabilen granülom benzeri lezyonlar, gumma görülmektedir(7).

6.4.2.Kardiyovasküler Sifiliz

Genellikle enfeksiyondan 10-40 yıl sonra ortaya çıkan kardiyovasküler bulguların vasa vasorumdaki endarteritis obliteransa bağlı olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler tutulum komplikasyonsuz aortit, aort yetersizliği, sakküler anevrizma (genellikle çıkan aortta) veya koroner ostiyal darlık ile sonuçlanır. Antibiyotik öncesi dönemde, tedavi görmeyen geç sifilizde %10 hastada semptomatik kardiyovasküler komplikasyonlar görülürken, günümüzde nadiren görülmektedir. Direkt grafide asendan aortanın lineer kalsifikasyonu asemptomatik sifilitik aortiti düşündürür, ateroskleroz nadiren bu belirtiye neden olur(10).

6.4.3 Nörosifiliz

Sifilizin herhangi bir aşamasında asemptomatik veya semptomatik nörolojik tutulum meydana gelebilir. Bazı treponemal tipler (örn.tip 14d/f) santral sinir sistemi (SSS) invazyonuna eğilimlidirler. Enfeksiyonun ilk birkaç hafta veya ayında SSS'ne invazyon olur(10).

6.4.3.1 Asemptomatik Nörosifiliz

Nörolojik semptom ve bulguların olmadığı ancak beyin omurilik sıvısında (BOS) mononükleer pleositoz, protein artışı veya VDRL pozitifliği olduğu durum asemptomatik nörosifiliz olarak tanımlanır. Primer ve sekonder sifilizde vakaların %40'ında, latent sifilizde vakaların %25'inde BOS anormallikleri gösterilmiştir. Uzun etkili penisilin ile tedavi edilen erken sifiliz hastalarında BOS anormalliklerinin tedavi sonuçlarını etkilediğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Erken sifilizde önerilen standart tedavi ile BOS

bulguları düzelir(10). Benzatin enjeksiyonundan sonra BOS penisilin düzeyleri sıklıkla treponemisidal seviyesinin altında olmasına rağmen HIV-pozitif hastalarda bile asemptomatik nörosifilizden semptomatik nörosifilize ilerleme çok nadirdir(1).

6.4.3.2 Semptomatik Nörosifiliz

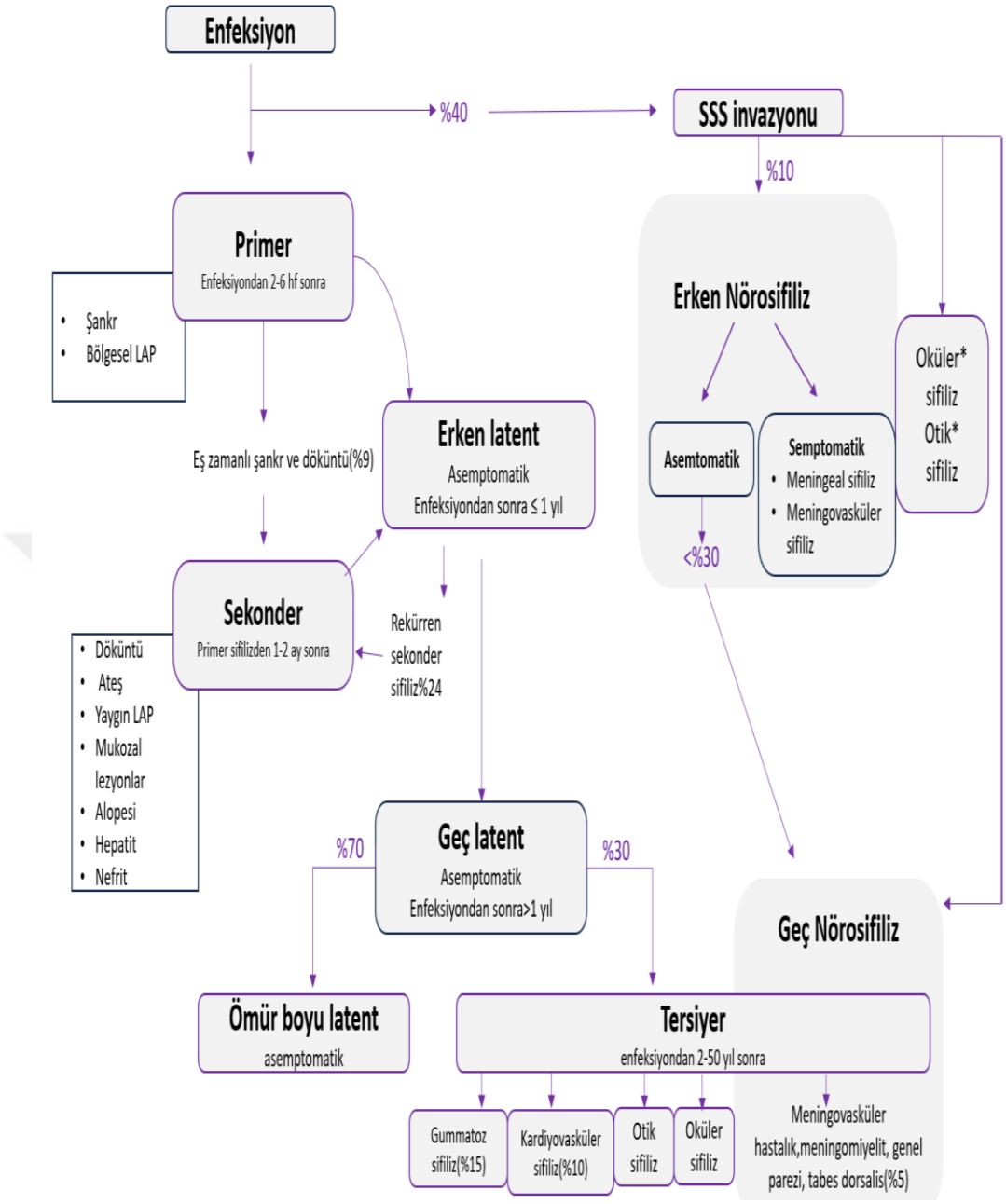
Erken klinik bulgular (erken nörosifiliz) sıklıkla kranial sinir anormalliklerine yol açan baziller form menenjiti içerir, enfeksiyonun ilk 1 yılında görülür. Tersiyer (geç nörosifiliz) nörolojik belirtiler ya meningovasküler ya da parankimaldir (genel parezi ve tabes dorsalis). Meningovasküler sifiliz genellikle başlangıçtan 5 ila 12 yıl, genel parezi 20 yıl, tabes dorsalis 25-30 yıl sonra ortaya çıkar(10).

Meningovasküler sifilizde menenjit ile birlikte küçük, orta veya büyük damarların inflamatuar vasküliti vardır; hemipleji, afazi ve nöbet görülür. Spinal kord damarlarının da tutulması meningomiyelite neden olur(10). Genel parezide parankimal hasar sonucu irritabilite, kognitif bozukluk, hafıza bozukluklarının ardından emosyonel labilite, sanrılar ve paranoya görülür(26). Tabes dorsalis medullospinalis posterior kolonu ve dorsal sinir kök ve gangliyonlarında demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkar. Bıçak saplanır tarzda ağrılar, ataksi, mesane bozuklukları, visseral krizler, rektal inkontinans, pozisyon ağrı ve sıcaklık duyu kaybı görülür. Ağrı duyusunun kaybı sonucu trofik eklem dejenerasyonu (Charcot eklemi), ayakta ülserasyon görülebilir. Akomodasyona tepki verip ışığa tepki vermeyen küçük, düzensiz Argyll Robertson pupili hem tabes dorsalis hem de genel parezide görülür(10,26).

Oküler ve otik sifiliz sifilizin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve izole veya nörosifiliz ile ilişkili olabilir. Sıklıkla erken sifilizde görülür, otik sifilize göre oküler sifiliz daha sık görülür(20). Oküler sifiliz gözün herhangi bir yerini etkileyebilir (üveit en yaygın), klinik tanı için patogonomonik bulgusu yoktur. Otik sifilizde genellikle işitme kaybı, kulak çınlaması görülür. Eğer oküler veya otik sifilizden şüpheleniliyorsa, uzun dönem sekelleri en aza indirmek için acilen hasta ilgili uzmana yönlendirilmelidir(26). Sifiliz klinik dönem özellikleri Tablo-1 ve Şekil-3'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Sifilizin evreleri(28)

Evre	Açıklama	Belirti ve bulgular
Primer	Bulaşıcı	Şankr, bölgesel LAP
Sekonder	Bulaşıcı Primer evreden haftalar ile aylar sonra ortaya çıkar	Döküntü, yaygın LAP, mukozal lezyonlar, alopesi, ateş
Latent	Asemptomatik Genellikle bulaşıcı değil Ömür boyu latent kalabilir veya geç evre hastalığa ilerleyebilir	**Erken latent sifiliz** Enfeksiyon <1 yıl Bazen enfeksiyöz lezyonların nüksü ile birlikte **Geç latent sifiliz** Enfeksiyon ≥ 1 yıl Nadiren nüks Pozitif serolojik testler
Geç veya Tersiyer	Semptomatik Bulaşıcı değil	Benign tersiyer sifiliz Kardiyovasküler sifiliz Nörosifiliz (asemptomatik, meningovasküler veya parankimatöz nörosifiliz, tabes dorsalis)



Şekil-3: Tedavi edilmeyen sifilizin doğal seyri(26)

*Oküler ve otik sifiliz SSS invazyonu olmadan da görülebilir
LAP: Lenfadenopati

7. Tanı

T. pallidum, rutin olarak kültürde üretilemediği için sifiliz tanısı klinik bulgulara, lezyondan materyalinin incelenmesine ve/veya serolojik testlere dayanır.

7.1. Direkt Tanı Yöntemleri

Karanlık Alan Mikroskopisi: Şankr ve eroziv kutanöz lezyonlarının karanlık alan mikroskopisi kesin tanı için eski altın standart yöntemdi. Hızlı sonuç verir, ancak duyarlılığı düşüktür, *T. pallidum*'un patojen olmayan spiroketlerden ayırt edilebilmesi için deneyim gerektirir ve erişimi zordur. Oral ve rektal lezyonlardan alınan örnekler patojen olmayan spiroketlerin florada olması nedeniyle incelenmemelidir. Polimeraz zincir reaksiyon (PZR) gibi daha hassas ve spesifik testlerin bulunması nedeniyle özellikle rutin tanıda kullanılması önerilmez(1,26)

Direkt İmmunfloresan: *T. pallidum*'un nonpatojen treponemalardan ayrımını sağlayan, özgül floresan izotiyosiyanat işaretli monoklonal antikorları kullanan bir yöntemdir(7). Özel ekipman ve eğitim gerektirdiğinden rutin tanı için önerilmemektedir(1)

Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri: Primer, sekonder veya konjenital sifiliz tanısı için deri, mukozal, oral veya rektal lezyonlardan spiroket DNA'sını tespit etmek için kullanılabilir. Kan ve BOS'da az sayıda organizma bulunduğu için kullanımı önerilmez(13). Bu testler erken sifiliz kontrolünde önemli rol oynayabilir; ancak uluslararası onaylı bir PZR testi bulunmamaktadır. Bazı laboratuvarlarda yerel olarak geliştirilmiş ve onaylanmış PZR testleri kullanılmaktadır. Testin negatif çıkması enfeksiyonu ekarte ettirmez(1,23).

T. pallidum uygun gümüş boyaları ile dokuda gösterilebilir. Ancak *T. pallidum*'a benzeyen artefaktların sık görülmesi nedeniyle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır(10).

7.2. Serolojik Testler

T. pallidum'un rutin olarak izole edilememesi ve dokuda gösterilmesi her zaman mümkün olmadığı için sifiliz tanısında serolojik testler temeli oluşturmaktadır. *T. pallidum*'a karşı antikorlar primer şankrın ortaya çıkmasından 10-15 gün sonra tespit edilebilir(13). Serolojik testler reagin antikorları arayan non-treponemal ve *T. pallidum'*a karşı özgül antikorların kullanıldığı treponemal testler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(7). Her ikisi de yaws, pinta ve endemik sifiliz dahil olmak üzere herhangi bir treponemal enfeksiyonunda reaktiftir(10). Sifiliz için serolojik test istenmesi önerilen durumlar Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo-2: Sifiliz testi yapılması önerilen durumlar(29)

Semptomatik	Asemptomatik
1. Klasik sifiliz semptom ve bulguları olanlar 2. Sifiliz için daha az spesifik olan belirti ve bulguları (kraniyal sinir disfonksiyonu, kronik baş ağrısı, aort yetmezliği, menenjit, serebrovasküler olay) olan hastada alternatif etiyoloji tanımlanmamışsa	1. Gebe kadınlar 2. Erken dönem sifiliz tanılı partnerleri olanlar 3. ESE 4. HIV/AIDS Hastaları 5. HIV için TÖP alanlar 6. Riskli cinsel davranışları olanlar

ESE: Erkeklerle seks yapan erkek
TÖP: Temas öncesi profilaksi

Non-treponemal testler (NTT): *T.pallidum*'a bağlı doku hasarı sonucu açığa çıkan kardiyolipin-lesitin-kolestrol antijenlerine karşı oluşan IgM ve IgG yapısındaki antikorları saptamaktadır. Manuel olarak yapılır, ucuz, basit ve uygun şekilde yapılırsa yüksek duyarlılığa sahiptir. Kullanılan nontreponemal testler Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), Rapid Plasma Reagin (RPR) ve Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST)'dir(7). RPR testinin uygulanması daha kolaydır pratikte daha çok tercih edilir. VDRL testi BOS'un incelemesi için standarttır, bu açıdan RPR'den üstündür(10).

NTT genellikle primer şankrın ortaya çıkmasından sonra (enfeksiyondan yaklaşık 6 hafta sonra) yaklaşık 10-15 gün içinde pozitifleşir. NTT antikor titreleri hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir ve tedavi yanıtını

izlemek için kullanılır. Serum en yüksek titreyi belirlemek için seyreltilmeli ve sonuçlar kantitatif olarak raporlanmalıdır. Tedavisiz NTT titresi enfeksiyondan sonraki 1 ila 2 yıl arasında zirveye ulaşır. Geç hastalıkta non-treponemal antikor titreleri tedavisiz kademeli olarak düşebilir, bazı hastalarda negatifleşebilir (1,3).

Titrede dört kat değişiklik (örneğin 1:16'dan 1:4'e veya 1:8'den1:32'ye), klinik olarak anlamlı bir değişimin gösterilmesi için gerekli kabul edilir. Takipler aynı test yöntemi ile tercihen aynı laboratuvarda yapılmalıdır. Yöntemleri farklı olduğu için VDRL ve RPR'den elde edilen nicel sonuçlar karşılaştırılmamalıdır; RPR titreleri sıklıkla VDRL titrelerinden biraz daha yüksektir(23).

Nontreponemal testlerdeki lipid antijenleri insandakilerle benzer olması nedeniyle yanlış pozitiflik görülebilir (genellikle yanlış pozitiflikte titreler ≤1:8). Klinik şüphe, risk faktörleri veya temas öyküsü nedeniyle istenilen NTT'de yanlış pozitiflik oranı yaklaşık %1'dir. Modern VDRL ve RPR testleri oldukça spesifik olup yanlış pozitiflik büyük ölçüde otoimmün hastalıklarda veya intravenöz uyuşturucu kullananlarda görülür(10). Yanlış negatif ve yanlış pozitif NTT nedenleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Non-treponemal testlerin yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik nedenleri(3,13,29)

Yanlış Negatif	**Yanlış Pozitif**
Erken dönemde test	Otoimmün hastalıklar (örn. SLE)
Erken tedavi	Gebelik
Prozon	Kronik enfeksiyonlar (örn. İnfektif endokardit, Hepatit C, HIV ve kronik mikobakteriyel hastalık)
Zamanla negatifleşmesi	Paranteral madde kullanımı
	Dolaşımda yüksek immünoglobulin oluşturan diğer hastalıklar
	Aşı, akut febril hastalıklar
	Yaşlılık
	Yaws, pinta, bejel

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Treponemal testler (TT): Treponemal testler *T. pallidum* antijenlerine karşı antikorları tespit eder ve oldukça spesifiktir; ancak sifiliz ve non-veneryal

treponematozlar arasında ayrım yapamaz(13). Yanlış pozitif TT nedenleri Tablo-4'de gösterilmiştir. En sık kullanılan treponemal testler otomatize *T. pallidum* enzim immunassay (TP-EIA), *T. pallidum* hemaglütinasyon (TPHA), mikrohemaglütinasyon-*T.pallidum*(MHA-TP), kemilüminesans immunassay (CIA) ve fluoresan treponemal antikor absorbsiyon (FTA-ABS)'dur(7). Bu testlerin çoğu rekombinant treponemal antijenleri kullanarak hem IgG hem de IgM'yi tespit eder. FTA-ABS testi zaman alıcı ve pahalı ve okuması zor olduğu için günümüzde az kullanılmaktadır. TPHA manuel yapılır, yorumlamada bireyler arasında farklılık gösterebilir ancak ucuzdur ve yaygın olarak kullanılmaktadır. TP-EIA otomatize testtir, daha pahalıdır, bazıları suboptimal özgüllüğe sahip olabilir, numune sayısı fazla olan laboratuvarlarda daha çok kullanılır(1).

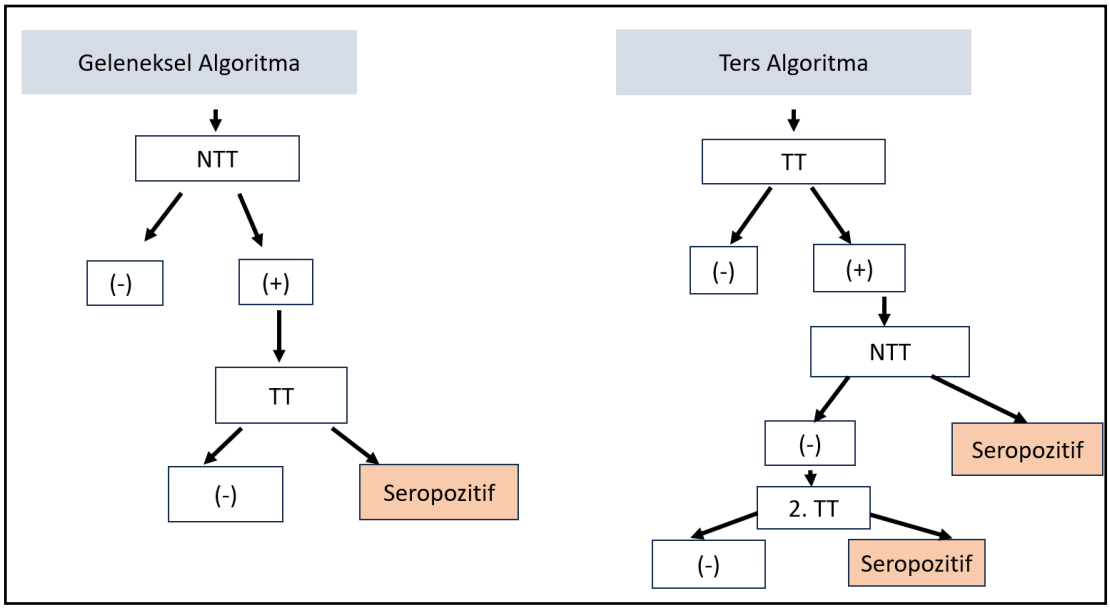
Tablo-4: Yanlış pozitif treponemal test nedenleri(30)

Tiroidit
SLE, skleroderma
Enfeksiyöz mononükleoz
Genital herpes
Siroz
Gebelik
Hiperglobulinemi
Bruselloz
Leptospiroz
Sıtma
İntravenöz ilaç kullanımı
Yaws, pinta, bejel

Treponemal testler çoğu hastada yeterli tedavi veya hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ömür boyu pozitif kalır. Ancak, primer evrede tedavi edilen %15-%25 hastada 2-3 yıl sonra negatifleşebilir. Treponemal antikor titreleri tedavi yanıtını öngörmediği için takipte kullanılmaz(23).

Tanı için parmak ucundan alınan kanla hızlı sonuç verebilen lateral akış treponemal testleri de mevcuttur, ancak ülkemizde bulunmamaktadır. Sistematik derlemeler piyasada bulunan hızlı treponemal testlerin TPPA gibi referans laboratuvar testlerine kıyasla %76-86 duyarlılık ve %96-99 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu testlerin erken tanı ile özellikle gelişmemiş ülkelerde konjenital sifilizin önlenmesinin yanı sıra sağlık sisteminin güçlendirilmesi için katalizör olabilecekleri düşünülmektedir(13).

Serolojik tanıda geleneksel veya ters algoritma kullanılabilir. Geleneksel algoritma; taramanın non-treponemal bir testle yapılıp pozitif çıkan sonuçların treponemal bir testle doğrulanmasıdır(23). Ters algoritma; taramanın treponemal testle, doğrulamanın NTT yapılmasıdır, TT pozitif NTT negatif ise ikinci farklı bir TT ile doğrulama önerilir (Şekil-4). Ters algoritma maliyetlerin düşmesi ve kullanım kolaylığının artmasıyla günümüzde daha yaygın kullanılmaktadır. Bu yaklaşımının düşük prevalanslı popülasyonları taramak için oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak sifiliz öyküsü olan bireylerde ve prevalansın göreceli olarak yüksek olduğu popülasyonlarda devam eden treponemal antikorlar nedeniyle değeri tartışmalıdır(3).



Şekil-4: Geleneksel ve ters algoritma

NTT: Non-treponemal test
TT: Treponemal test

Primer sifilizde hastaların %30 kadarında serolojik testler negatiftir bu nedenle ilk test sonucu negatif olan hastalarda klinik şüpheye göre 2 hafta sonra test tekrarlanmalıdır(26). Geleneksel ve ters algoritma sonuçları Tablo-5'de yorumlanmıştır.

Nörosifiliz tanısı klinik bulgular, sifiliz için serolojik testler ve BOS (hücre sayısı, protein miktarı, VDRL ve FTA-ABS) incelemesine dayanmaktadır. BOS inceleme endikasyonları Tablo-6'da gösterilmiştir. BOS VDRL testi oldukça spesifiktir, reaktif olduğunda kan kontaminasyonu yoksa nörosifiliz için tanı koydurucur; ancak duyarlılığı düşüktür, nörosifilizli bireylerin %70 kadarında negatif çıkabilir. Nörosifilizde BOS'da pleositoz (>5 lökosit /µL) ve mononükleer hücre hakimiyeti, protein konsantrasyonunda artış (>45 mg/dL) görülür, ancak nonspesifiktir. Pleositoz HIV koenfeksiyonu ile bağlantılı olabileceğinden, HIV ile enfekte antiretroviral tedavi (ART) almayan kişilerde nörosifiliz tanısı için pleositozun >20 hücre/µL kabul edilmesi önerilir(10).

Reaktif seroloji ve nörolojik belirti ve bulguları ile BOS'da pleositoz ve protein artışı olan, ancak BOS VDRL negatif olan hastalarda nörosifiliz muhtemeldir. Bu durumda BOS'da FTA-ABS veya TPHA bakılmalıdır. BOS'da FTA-ABS testi VDRL'den daha duyarlıdır, ancak reaktivite serum antikorunun BOS'a pasif geçişini yansıtabildiğinden özgüllüğü düşüktür. BOS'da TPHA ile ilgili veri daha az olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllük FTA-ABS ile benzerdir. Özellikle nonspesifik nörolojik belirti ve semptomları olan kişilerde BOS FTA-ABS veya TP-PA negatifse nörosifiliz olasılığı oldukça düşüktür(23,26). Ancak klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda negatif BOS TT'i nörosifiliz tanısını dışlamayabilir(31).

Tablo-5: Serolojik testler için geleneksel ve ters algoritma sonuçlarının yorumlanması(26)

Algoritma	NTT	TT	Doğrulayıcı TT	
Geleneksel	Negatif			Sifiliz serolojik kanıtı yok(büyük olasılıkla) Erken primer sifiliz (çok yeni enfeksiyon ekarte edilemez) Tedavi edilmiş veya uzun süredir tedavi edilmemiş sifiliz
Geleneksel	Pozitif	Negatif		Yanlış pozitif NTT
Geleneksel ve Ters	Pozitif	Pozitif		Tedavi edilmemiş sifiliz(muhtemelen) Tedavi edilmiş sifiliz(muhtemelen) Endemik treponematozlar
Ters	Negatif	Pozitif	Negatif	Yanlış pozitif TT
Ters	Negatif	Pozitif	Pozitif	Tedavi edilmiş sifiliz (büyük olasılıkla) Uzun süredir tedavi edilmemiş sifiliz Erken primer sifiliz (NTT pozitifleşmeden önce) NTT'de prozon reaksiyonu
Ters		Negatif		Sifiliz serolojik kanıtı yok (büyük olasılıkla) Erken primer sifiliz (çok yeni enfeksiyon ekarte edilemez) Uzun süre önce tedavi edilen sifiliz (TT negatifleşmiş)

NTT: Non-treponemal test TT: Treponemal test

Tablo-6: BOS incelemesi önerilen durumlar(1)

Tüm hastalar
Nörolojik hastalık belirtileri veya semptomları
Tersiyer sifiliz
Tedavi başarısızlığı, tedaviye yetersiz serolojik yanıt°
Oküler veya otik sifiliz belirtileri*
HIV-pozitif geç sifiliz hastaları
CD4 ≤ 350/mm3
VDRL/RPR>1:32

°tedavi başarısızlığı, tedaviye yetersiz serolojik yanıtta BOS incelemesi önerilen durumlar takip kısmında ayrıntılı belirtilmiştir

*CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines 2021'de izole otik/oküler tutulumda BOS incelemesi önerilmiyor

BOS:Beyin omurilik sıvısı

Nörosifiliz tanısında, başka bir patoloji beklenmiyor veya kafa içi basınç artışı şüphesi yoksa radyolojik incelemeler genellikle gerekli değildir. Ancak birçok hastaya nörolojik şikayetleri üzerine kranial görüntüleme yapılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meningovasküler nörosifilizde kranial enfarktlarını saptamada bilgisayarlı tomografiden daha duyarlıdır(32). Hastaların klinik bulgularına göre nöropsikiyatrik, meningovasküler ve miyelopatik sifiliz olarak üç grupta değerlendirildiği bir nörosifiliz MRG çalışmasında; nöropsikiyatrik grupta yaygın serebral atrofi ve infarkt, meningovasküler grupta infarkt, miyelopatik grupta uzun segment sinyal değişiklikleri ve dorsal kolon tutulumu daha sık tespit edilmiştir(33).

Oküler semptomları ve reaktif sifiliz serolojisi olan tüm hastalara kraniyal sinir değerlendirmesi de dahil olmak üzere tam bir oküler muayene yapılmalıdır. Güncel olarak CDC tarafından reaktif sifiliz serolojisi ve izole oküler semptomları (kraniyal sinir disfonksiyonu veya diğer nörolojik anormallikler olmayan) olup muayenede oküler anormallikleri doğrulanan hastalarda tedavi öncesinde BOS incelemesi önerilmiyor. Reaktif sifiliz serolojisi ve oküler semptomları olan hastalarda muayenede oküler bulgular yoksa veya kraniyal sinir disfonksiyonu varsa BOS incelemesi önerilmektedir. Oküler sifiliz ile benzer şekilde izole işitsel semptomları olan, nörolojik muayenesi normal ve reaktif sifiliz serolojisi olan otik sifiliz hastalarında da tedaviden önce BOS incelemesini CDC önermemektedir(23). Avrupa sifiliz rehberinde oküler ve otik sifilizi olan hastaların hepsine BOS incelemesi önerilmektedir(1).

8. Tedavi

Sifilizin her evresinde ilk seçenek tedavide paranteral penisilin önerilir, henüz direnç bildirilmemiştir(7). Kullanılan preparat (benzatin, prokain veya kristalize), doz ve tedavi süresi hastalık belirtileri ve evresine göre değişir. Geç latent sifiliz ve tersiyer sifilizde teorik olarak *T. pallidum* daha yavaş bölünüyor

olabileceğinden daha uzun tedavi önerilir. HIV ile enfekte hastalara önerilen tedavi HIV negatif hastalar ile aynıdır(23).

Tek doz 2,4 milyon ünite benzatin penisilin G(intramüsküler) kandaki treponemisidal ilaç seviyelerini 7-10 gün boyunca korur ve komplike olmayan erken sifiliz tedavisinde etkilidir. Geç latent sifiliz, haftalık aralıklarla verilen, toplam üç doz penisilin benzatin G ile tedavi edilir. 7 gün ideal aralık olmasına rağmen dozlar arasında 10 güne kadar süre gebe olmayan yetişkinlerde kabul edilebilir. Nörosifiliz, oküler ya da otik sifiliz intravenöz kristalize penisilin G ile tedavi edilmelidir. Belgelenmiş penisilin alerjisi olan kişiler için, desensitizasyon ile penisilin önerilmektedir. Alternatif antibiyotikler sadece penisilin ile tedavinin mümkün olmadığı veya kesinlikle kontrendike olduğu durumlarda düşünülmelidir.

1950'lerde yapılan çalışmalar, tetrasiklinin erken sifiliz tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Daha sonra yapılan küçük retrospektif analizler, oral doksisiklinin etkinliğinin benzatin penisilin G'ye benzer olduğunu göstermiştir. Sınırlı veriler, 28 gün boyunca uygulanan doksisiklinin HIV-pozitif ve negatif kişilerde geç latent sifiliz için de etkili olduğunu göstermiştir.

Veriler gözlemsel çalışmalarla sınırlı olsa da seftriaksonun sifilizin tüm evrelerinde penisiline benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Seftriakson SSS'ne iyi nüfuz eder ve desensitizasyonun mümkün olmadığı penisilin alerjisi olan, gebe olmayan yetişkinlerde nörosifiliz tedavisi için bir seçenektir.

Ampisilin ve amoksisilin tavşan sifiliz modelinde treponemisidaldir, ancak bu ilaçların tedavi için alternatif olarak kullanımı henüz sağlam kanıtlarla desteklenmemektedir.

Azitromisinin erken sifiliz tedavisinde etkili olduğu çeşitli randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, azitromisin ve diğer makrolidlere karşı direnç tüm dünyada yaygın olması nedeniyle azitromisin sifiliz tedavisinde öncelikle tercih edilmemelidir(26). Evrelere göre tedavi seçenekleri ve süresi Tablo 7'de belirtilmiştir.

Gebelikte sifiliz tedavisinde penisiline alternatif kanıtlanmış bir ilaç mevcut değildir. Penisilin alerji öyküsü olan gebelere desensitizasyon ile penisilin tedavisi verilmelidir(23). Penisilin kullanımı mümkün değilse DSÖ

tarafından alternatif tedavi seçenekleri; erken sifilizde eritromisin 4x500mg tb 14 gün, seftriakson 1x1 gr IM 10-14 gün, azitromisin 2 gr tek doz, geç sifilizde ise eritromisin 4x500mg tablet 30 gün olarak önerilmektedir. Eritromisin ve azitromisin plasental bariyeri tam olarak geçemediği için enfekte fetüsü tedavi edemez, bu nedenle yeni doğan bebeğin doğumdan hemen sonra tedavi edilmesi önerilir(34).

Oküler ve otik sifiliz BOS incelemesi normal olsa bile nörosifiliz gibi tedavi edilmedir. Nörosifiliz için önerilen ve alternatif rejimlerin süreleri latent sifiliz için kullanılan rejimin süresinden daha kısadır. Bu nedenle, nörosifiliz tedavi rejiminin tamamlanmasından sonra benzatin penisilin 2,4 milyon ünite 1-3 hafta boyunca haftada bir kez uygulanması düşünülebilir(23). Sistemik steroidler otik sifiliz ve oküler sifiliz için yardımcı tedavi olarak kullanılabilse de bu ilaçların faydalı olduğu kanıtlanamamıştır ve CDC kılavuzunda önerilmemektedir(23).

Jarisch-Herxheimer reaksiyonu; Spiroketal antijenlerin hızlı serbestleşmesine bağlı herhangi bir tedavinin başlamasından sonraki ilk 24 saat (özellikle 1-2 saat sonrasında) içinde ortaya çıkan akut sistemik febril bir tablodur. Ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı, miyalji, cilt lezyonları, hipotansiyon ve taşikardi ortaya çıkabilmektedir. Jarisch-Herxheimer reaksiyonu muhtemelen fazla bakteriyel yük nedeniyle en sık erken sifilizde görülür. Hastalar olası advers reaksiyon meydana gelmesi halinde nasıl yönetileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Semptomları gidermek için ateş düşürücüler kullanılabilir; ancak reaksiyonu önledikleri kanıtlanmamıştır. Gebe kadınlarda reaksiyon erken doğumu tetikleyebilir veya fetal distrese neden olabilir; bu durum tedaviyi engellememeli veya geciktirmemelidir(23).

Tablo 7: Sifiliz evrelerine göre tedavi seçenekleri ve tedavi süresi(1,23,35,36)

Hastalık Evresi	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
Primer, sekonder ve erken latent sifiliz	Benzatin penisilin G 2,4 milyon ünite IM tek doz	Doksisiklin 2x100mg p.o 14 gün Seftriakson 1x1 gr IM/IV 10-14 gün Prokain penisilin 1x 600.000 ünite IM, 10-14 gün* Amoksisilin 2x3 gr po + probenesid 2x500 mg ,14 gün*ᵒ Azitromisin 2 gr po tek doz*ᵒ
Geç latent veya süresi bilinmeyen latent ve tersiyer sifiliz (gom ya da kardiyovasküler sifiliz)	Benzatin penisilin G 2,4 milyon ünite IM haftada bir kez, üç hafta	Doksisiklin 2x100mg,28 gün Seftriakson 1x2 gr IM/IV ,10-14 gün Prokain penisilin 1x 600.000 ünite IM, 17-21 gün*
Nörosifiliz **Oküler sifiliz** **Otik sifiliz**	Kristalize penisilin G 3-4 milyon ünite IV dört saatte bir (veya 18-24 milyon ünite iv sürekli infüzyon) 10-14 gün Penisilin alerjisi olan hastalar mümkünse desentizasyon sonrası iv penisilin ile tedavi edilmelidir	Prokain penisilin 1x 2,4 milyon ünite IM + probenesid 4x500mg, 10-14 gün Seftriakson günde 1x2 gr IV 10-14 gün Doksisiklin 2x200mg p.o ,21-28 gün*ᵒ

*:CDC önermiyor
ᵒ: Avrupa Sifiliz Rehberi önermiyor

9.Takip

Hastaların tedavi sonrası klinik ve serolojik olarak izlenmesi gerekmektedir.

Klinik değerlendirme; Erken sifiliz hastalarında döküntü, ülser gibi semptomların takibi yapılmalıdır. Bununla birlikte, geç evre kardiyovasküler

veya deri dışı gummatöz hastalıkları olan hastalar için, semptomlarda önemli bir değişiklik olması beklenmemektedir. Semptomatik nörosifilizi olan kişiler için, her altı ayda bir nörolojik muayene yapılması önerilmektedir(35).

Serolojik testler; Tedaviden sonra nontreponemal VDRL veya RPR titreleri izlenmelidir. Tedaviye başlamadan hemen önce (ideal olarak, tedavinin ilk gününde) nontreponemal titre bakılmalıdır, çünkü titreler sifiliz teşhisi ve tedavi başlangıcı arasında birkaç gün içinde önemli ölçüde artabilmektedir. Daha sonraki izlem sıklığı hastalığın evresine ve HIV koenfeksiyonu varlığına bağlı olarak değişmektedir, Tablo-8'de izlem sıklığı gösterilmiştir(35).

Tedaviye serolojik yanıtın değerlendirilmesi zordur, tedavi veya başarısızlık için kesin serolojik kriterler tam olarak belirlenmemiştir. Ayrıca daha önce tedavi alanlarda NTT titreleri daha yavaş düşebilir.

Tedavi yanıtı; Erken sifilizde tedaviden sonraki 6-12 ay içinde, geç sifilizde 12-24 ay içinde NTT'de iki dilüsyon (dört kat) veya daha fazla düşmenin olması, ilk titreler 1:1 veya 1:2 dilüsyonda pozitifse NTT'in nonreaktif olmasıdır(3). Bununla birlikte, klinik çalışmalarda primer ve sekonder evrede tedavi edilen hastaların %10-%20'sinde tedaviden sonraki 12 ay içinde NTT titrede 4 kat azalma olmadığı gösterilmiştir. Geç evrede, NTT titresi <1:8 olanlarda, HIV koenfeksiyonunda ve ileri yaşta NTT titrede 4 kat azalma olasılığı daha düşüktür(23).

Tedavi başarısızlığı; Yeniden enfeksiyon olmadan başlangıçtaki düşüşten sonra >2 hafta boyunca nontreponemal titrelerde belgelenmiş dört kat artış olarak tanımlanmaktadır(35).

Seroreversiyon; Sifiliz için başarılı bir şekilde tedavi edilen bir hastada zaman içinde antikor kaybının görülmesi demektir, başarılı tedavinin en güvenilir göstergesidir. Seroreversiyon tipik olarak nontreponemal antikorlarla görülmekle birlikte özellikle primer sifiliz sırasında erken tedavi edilen bazı hastalarda treponemal testlerde de görüldüğü bildirilmiştir(35).

Serofast durum; Kaynaklarda farklı tanımlanabilmektedir. Çoğu kaynakta NTT titrede yeterli (dört kat) azalma olup, titrenin uzun süre sabit kalıp düşmemesi veya negatifleşmemesi olarak tanımlanırken; bazı

kaynaklarda ise ilk titrede pozitif kalma veya tek dilüsyon düşme olarak tanımlanmaktadır(3,35).

Tablo-8: Tedavi alan sifiliz vakalarının izlemi(36)

<table>
<tr><th rowspan="2">EVRE</th><th colspan="2">Tedavi Sonrası Kontrol Seroloji</th><th rowspan="2">Tedavi Başarısızlığı veya Yeniden Enfeksiyon</th></tr>
<tr><th>HIV negatif</th><th>HIV pozitif</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Primer Sekonder</td><td rowspan="2">6. ay</td><td>3. ay</td><td rowspan="4">Belirti ve semptomların devam etmesi veya tekrarlaması
Tedavi başlangıcına göre NTT titrede sürekli (2 haftadan fazla) 2 dilüsyon (4 kat) veya daha fazla artış

OLASI: Tedaviden 6-12 ay sonra NTT titrenin 2 dilüsyon düşmemesi</td></tr>
<tr><td>6.ay</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12. ay</td><td>12. ay</td></tr>
<tr><td>24. ay</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Erken Latent Geç Latent</td><td>6. ay</td><td>6. ay</td><td rowspan="3">Belirti ve semptomların gelişmesi
Tedavi başlangıcına göre nontreponemal titrede sürekli (2 haftadan fazla) 2 dilüsyon (4 kat) veya daha fazla artış
Başlangıç NTT titresi ≥ 1:32 olan hastalarda tedaviden 12-24 ay sonra titrenin 2 dilüsyon düşmemesi</td></tr>
<tr><td>12.ay</td><td>12. ay</td></tr>
<tr><td>24. ay</td><td>18. ay
24. ay</td></tr>
</table>

Sifiliz tedavisine yeterli yanıt yoksa (belirti veya semptomların devamı, başlangıçtaki düşüşten sonra >2 hafta boyunca nontreponemal titrelerde belgelenmiş dört kat artış, nontreponemal titrede <4 kat düşüş), yeniden enfeksiyon, tedavi başarısızlığı ve tedaviye yavaş yanıt ihtimalleri düşünülmelidir. Penisiline karşı ilaç direnci tanımlanmadığından, tedavi başarısızlığı muhtemelen tedavi rejimine uyumsuzluk, alternatif bir ajanla tedavi veya teşhis edilememiş SSS hastalığından kaynaklanmaktadır(35).

Tedavi sonrasında yetersiz serolojik yanıtı olan hastalarda optimal yönetim net değildir. Bu hastalar öncelikle olası yeni bir maruziyet öyküsü veya yeni bir enfeksiyonun klinik kanıtı (örneğin, şankr, döküntü) açısından değerlendirilir ve HIV testi tekrarlanır. Yeni enfeksiyon ihtimali veya kanıtı yoksa nörosifiliz açısından değerlendirilir. Nörosifiliz düşünülmezse haftada bir

benzatin penisilin G 2,4 mü İM haftada bir, 3 hafta önerilir. Negatif BOS incelemesine ve tekrarlanan 3 haftalık tedaviye rağmen serolojik titreler düşmeyebilir. Bu durumda, ek tedavinin veya tekrarlanan BOS incelemelerinin yararı belirsizdir ve genellikle önerilmez, en az yılda bir kez serolojik ve klinik izleme devam edilmelidir(23).

Nörosifiliz takibinde; Nörolojik muayene ve lomber ponksiyon tedaviden 3-6 ay sonra ve BOS lökosit sayısı normal olana ve BOS-VDRL nonreaktif olana kadar her 6 ayda bir yapılmalıdır. BOS lökosit sayısının tedaviden 6 ay sonra düşmemesi veya BOS-VDRL'nin tedaviden 1 yıl sonra 4 kat düşmemesi (veya başlangıç titresi <1:2 ise nonreaktif olmaması) yeniden tedavi endikasyonlarıdır. BOS lökositi başarılı tedaviden 6 ay sonra düşmeli ve tüm BOS anormallikleri tedaviden 2 yıl sonra düzelmelidir. Bu kriterlerin karşılanmaması yeniden tedaviyi gerektirir. Herhangi bir takipte BOS lökositinde artış veya BOS-VDRL titresinde 4 kat artış görülürse de yeniden tedavi endikasyonu vardır. BOS anormallikleri HIV enfeksiyonu olan hastalarda HIV enfeksiyonu olmayanlara kıyasla daha yavaş normalleşebilir (35). Kontrol BOS incelemesinin, HIV ile enfekte olup ART almayan hastalar dışında uygun klinik ve serolojik yanıt varsa rutin olarak gerekli olmadığı da bildirilmektedir(32).

Nörosifiliz belirti ve semptomları uygun tedaviden sonra düzelmeyebilir. Bu nedenle başlangıçta beklentiler, olasılıklar hasta ile açıkça konuşulmalıdır. Semptomların giderilmesi tutulan anatomik bölgeye, patolojinin kapsamına ve süresine bağlıdır. Erken tedavi, hastalığın ilerlemesini önlemek ve sekel riskini azaltmak için kritik öneme sahiptir(32).

Tablo-9: Olası tedavi başarısızlığının değerlendirilmesi ve yönetimi(1,23,35,36)

HIV Negatif
1. HIV testi tekrarlanır
2. Olası yeni bir maruziyet öyküsü veya yeni bir enfeksiyonun klinik kanıtı (örneğin, şankr, döküntü) açısından değerlendirilir, yeni enfeksiyon şüphesi varsa erken sifiliz tedavisi verilir
3. Penisilin alerjisi nedeniyle oral bir rejim almışsa desentizasyon ile 3 doz IM benzatin penisilin ile tedavi için değerlendirilir
4.Nörosifiliz açısından değerlendirilir, aşağıdakiler varsa BOS incelemesi yapılır* • Nörolojik semptomlar • Belirti ve semptomların devam etmesi veya tekrarlaması • Tedavi başlangıcına göre nontreponemal titrede sürekli (2 haftadan fazla) 2 dilüsyon veya daha fazla artış • Geç latent sifilizde başlangıç NTT titresi ≥ 1:32 olan hastalarda tedaviden 12-24 ay sonra titrenin 2 dilüsyon düşmemesi
5.Yeni enfeksiyon ihtimali yok, BOS inceleme endikasyonu yok veya BOS'da patolojik bulgu yoksa haftada bir benzatin penisilin G 2,4 mü İM, 3 hafta yapılır
HIV Pozitif
1.Olası yeni bir maruziyet öyküsü veya yeni bir enfeksiyonun klinik kanıtı (örneğin, şankr, döküntü) açısından değerlendirilir, yeni enfeksiyon ihtimali varsa erken sifiliz tedavisi verilir
2. Nörosifiliz açısından BOS incelemesi yapılır
3.Nörosifiliz saptanmazsa haftada bir benzatin penisilin G 2,4 mü İM, 3 hafta yapılır

*CDC takibe gelemeyecek yeni enfeksiyon düşünülmeyen asemptomatik hastalara BOS incelemesi öneriyor, Avrupa Sifiliz Kılavuzu RPR≥1:8 asemptomatik tüm hastalara BOS incelemesi öneriyor

10. Temas Sonrası Profilaksi

Sifiliz enfeksiyonu olan kişiyle temas sonrası sifiliz klinik bulguları olan kişi sifiliz evresine göre tedavi edilmelidir. Asemptomatik kişinin 90 gün içerisinde primer, sekonder veya erken latent sifiliz tanılı partner ile, geç latent sifiliz ancak VDRL/RPR> 1: 32 olan partner ile cinsel teması (kondomsuz- oral, vajinal, anal) varsa serolojik testler negatif olsa da ampirik olarak erken sifiliz tedavisi başlanması önerilmektedir. Asemptomatik kişinin teması 90 gün öncesinde ise sifiliz serolojik test sonuçlarına göre tedavi kararı verilmelidir. Serolojik testler negatif ise tedavi gerekmez. Serolojik test sonuçları hemen

alınamıyorsa veya takibi yapılamayacaksa ampirik erken sifiliz tedavisi başlanabileceği belirtilmiştir(35).

Yüksek risk altındaki popülasyonlarda sifilizin önlenmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Fransa ve San Francisco'da yapılan çalışmalarda HIV için TÖP alan ESE'lerde temas sonrası tek doz 200 mg doksisiklinin hem klamidya hem de sifiliz insidansını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir(37,38). Bu sonuçlar umut verici olsa da sürdürülebilirliği, antibiyotik direnci üzerindeki potansiyel etkisi ve rebound enfeksiyonlar ile ilgili endişeler bulunmaktadır(13). EACS (European AIDS Clinical Society) kılavuzunda tekrarlayan cinsel yolla bulaşan hastalığı olan HIV için TÖP kullanan ESE'lerde vaka bazlı değerlendirme ile doksisiklin temas sonrası proflaksi önerilebileceği belirtiliyor(39). HIV için TÖP kullanan kadınlar arasında ise temas sonrası doksisiklin proflaksisinin sifiliz, klamidya ve gonore bulaşını önemli ölçüde azaltmadığı saptanmıştır(40) .

11. Korunma ve Kontrol

Diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda olduğu gibi korunmada eğitim ve kondom kullanımı yoluyla önleme esastır. Tüm gebeler prenatal sifiliz için taranmalıdır. Yüksek risk altındaki gruplar için tarama programları ve hastaların cinsel partnerlerinin bilgilendirilmesi ve tedavisi önerilir(13).

Geçirilmiş sifiliz kalıcı bağışıklık bırakmaz; ancak önceki enfeksiyonun ve aşının *T. pallidum*'a karşı bağışıklığı artırabileceğine dair araştırmalar bulunmaktadır. Tavşan modeli ile yapılan çalışmada *T. pallidum* ile enfekte olmuş ve 3 ay ve daha uzun süreli tedavi edilmemiş hayvanların aynı izolatla semptomatik reenfeksiyondan tamamen korunduğu, farklı izolatla(heterolog) ise semptomatik enfeksiyondan korunma ihtimalinin olduğu gösterilmiştir. Tavşanların gama ışınlı *T. pallidum* ile aşılanmasının homolog enfeksiyona karşı tam koruma sağladığı, subunit aşının *T. pallidum* bakteriyel yükünü azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda bağışıklığın *T. pallidum* ile geçirilmiş enfeksiyonla sağlandığı ilk kez yaklaşık 200 yıl önce Abraham Colles tarafından fark edilmiştir. Konjenital sifilizli bebekleri emziren sütannelerde

meme başında şankrın yaygın olarak görüldüğünü, kendi konjenital sifilizli bebeğini emziren annelerde ise şankr görülmediğini raporlamıştır(13). Geçirilmiş sifilizin *T. pallidum* enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar belirtilerini hafiflettiği 2019 yılında Marra ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir(41).

Yıllardır süren araştırmalara rağmen sifiliz için etkili bir aşı bulunamamıştır. 2018 yılına kadar bakterinin in vitro ortamda üretilememesi nedeniyle çoğu aşı çalışmasında rekombinant dış membran proteinlerine odaklanılmış; fakat bu proteinlerin hiçbiri in vivo sifilize karşı tam koruma sağlamamış, umut verici sonuçlar gözlenememiştir. Bakterinin in vitro kültürünün yapılabilmesinin yeni çalışmalara ve aşıya kapı açacağı umut edilmektedir(8).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 7 Mart 2023 tarih ve 2023-5/10 nolu karar ile izin alındı. Veriler retrospektif olarak irdelendi.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

2005 ve 2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi seroloji laboratuvarı kayıtlarına göre Sifiliz İndirekt Hemaglütinasyon (İHA) ve/veya RPR pozitifliği olan 573 erişkin hasta tespit edildi. 13 hasta yalancı pozitiflik düşünüldüğü için, 57 hasta verilerine elektronik dosya sistemi üzerinden ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 503 erişkin sifiliz olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgular hastane elektronik dosya sistemi üzerinden retrospektif olarak analiz edildi.

Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, kullandığı ilaçlar, şikayetler, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme sonuçları, verilen tedaviler, tedavi sonrası klinik ve serolojik yanıtlar incelendi. HIV koenfesiyonu olan olgular, gebeler, nörosifilizli olgular, oküler/otik sifilizli olgular ayrıca irdelendi.

Sifiliz serolojik tanısı geleneksel veya ters algoritma uygulanarak koyuldu. Hastanemizde tropenomal test olarak Sifiliz İndirekt Hemagtütinasyon (İHA); nontropenomal test olarak serumda RPR, BOS'da VDRL kullanılmıştı. Sifiliz evresi (primer, sekonder, latent ve tersiyer sifiliz) CDC cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi kılavuzuna uygun olarak belirlendi(23).

Oküler sifiliz tanısı; kanda pozitif sifiliz serolojisi ve oftalmoskopik muayenede sifilizle uyumlu bulgular olması ile koyuldu. Otik sifiliz tanısı; kanda pozitif sifiliz serolojisi ve başka nedenle açıklanamayan işitme kaybının olması

ile koyuldu. Kardiyovasküler sifiliz; sifiliz tanısı olan hastada çıkan torasik aortada dilatasyon, aort kapak yetmezliği, koroner stenoz veya miyokarditttten herhangi birinin olması olarak tanımlandı(42).

Nörosifiliz hastaları olası, muhtemel ve kesin nörosifiliz olarak sınıflandırıldı(42).

Olası nörosifiliz kriterleri:

1.Serumda reaktif Sifiliz İHA ve/veya reaktif RPR

2. Başka bir nedenle açıklanamayan nörosifiliz ile uyumlu klinik semptom veya bulguların olması (menenjit, enfarkt, sinir paralizileri, denge bozukluğu, parestezi, tabes dorsalis, unutkanlık)

Muhtemel nörosifiliz kriterleri:

1.Serumda reaktif RPR ve/veya reaktif Sifiliz İHA olması

2. Başka bir nedenle açıklanamayan nörosifiliz ile uyumlu klinik semptom veya bulgu olması

3.BOS'da protein >45 mg/dL veya lökosit >10 mm^3 veya Sifiliz İHA pozitifliği olması

Kesin nörosifiliz kriterleri:

1.Serumda reaktif RPR ve/veya reaktif Sifiliz İHA olması

2. Başka bir nedenle açıklanamayan nörosifiliz ile uyumlu klinik semptomları veya bulguları olması

3. BOS VDRL pozitifliği olması

İzole oküler sifiliz ile takip edilip BOS incelemesi yapılmayan hastalar nörosifiliz olarak değerlendirilmedi, BOS incelemesi yapılan hastalarda ise BOS'da VDRL pozitifliği kesin nörosifiliz, BOS' da pleositoz/protein yüksekliği/ Sifiliz İHA pozitifliği olması muhtemel nörosifiliz olarak değerlendirildi (1,23).

Tedavi yanıtı**;** erken sifilizde tedaviden sonraki 12 ay içinde, geç sifilizde 24 ay içinde RPR'de iki dilüsyon (dört kat) veya daha fazla düşmenin olması, ilk titreler 1:1 veya 1:2 dilüsyonda pozitifse RPR'nin nonreaktif olması kabul edildi. Tedavi başarısızlığı; yeniden enfeksiyon yokluğunda RPR titresinde dört kat artış olarak tanımlandı. Reenfeksiyon; tedavi sonrası potansiyel enfekte kişi ile korunmasız cinsel temas öyküsü olan hastada RPR de dört kat artış olarak tanımlandı(23).

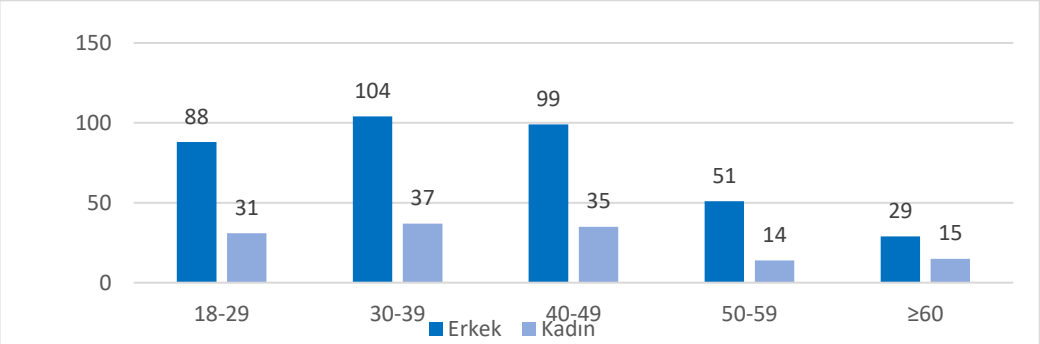
3. İstatistiksel Analizler

Hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 29.0 paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum olarak sunuldu. İstatistiksel analizde Ki-kare testi kullanıldı, anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 2005-2022 yılları arası toplam 503 hasta değerlendirildi. Olguların 371'i (%74) erkek, 132'si (%26) kadındı, kadın hastaların 25(%18,9)'i gebeydi. Yaşları 18–86 aralığında ve ortalama yaş 40,16±10,6 idi. 361 (%72) hastada riskli cinsel temas öyküsü vardı, 110(%22) hastada riskli temas olup olmadığı bilinmiyordu, 30(%6) hastada kan transfüzyonu öyküsü vardı, 15(%3) hastada hem riskli cinsel temas öyküsü hem kan transfüzyonu öyküsü vardı. Hastaların 356(%71)'sında partner serolojisi bilinmemekteyken, 82(%16) hastanın partneri sifiliz seropozitif, 65(%13) hastanın partneri seronegatifti. Çalışmaya alınan hastaların 198(%39)'i daha önce farklı merkezde sifiliz tanısı almıştı, 305(%61) hasta ilk defa tanı almıştı. 137(%70) hastada eski NTT, 144(%73) hastada eski TT sonuçlarına ulaşılamadı. Daha önce sifiliz tanısı alan 198 hastadan 195(%98,5)'i sifiliz tedavisi almıştı (Tablo-10).

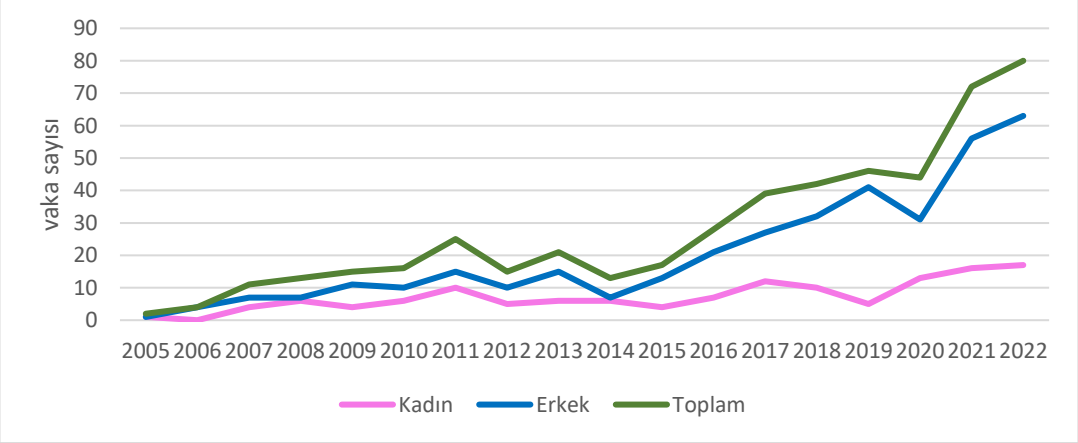
Vakalar her iki cinsiyette de sık 30-39 yaş aralığında, ikinci en sık 40-49 yaş aralığında görüldü (Şekil-5). Yıllara göre vaka dağılımına bakıldığında 2015'ten itibaren 2020 yılına kadar sürekli artış görülmüş olup, 2020'de hafif bir azalmadan sonra hızla artarak 2022'de 80 vaka ile en yüksek yıllık vaka sayısına ulaşılmıştır. Vaka sayısında bir önceki yıla göre 2021'de %63,6, 2022'de %11,1 artış olduğu görüldü. Erkek/kadın oranı toplamda 2,81; 2005 ve 2015 aralığında 1,92; 2016-2022 aralığında ise 3,3 idi (Şekil-6).



Şekil-5: Yaş grubu ve cinsiyete göre sifiliz vaka dağılımı

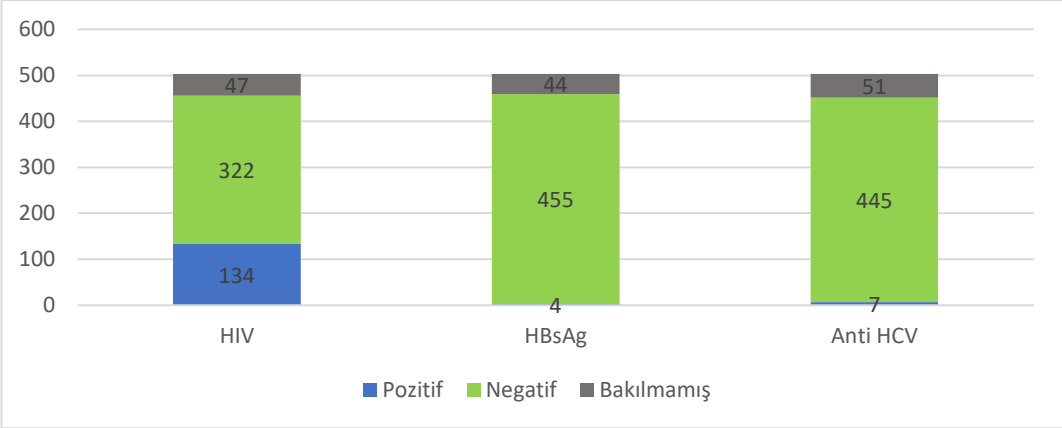
Tablo-10: Sifiliz olgularında demografik veriler

	Olgu Sayısı(n)	Oran (%)
Kadın Erkek	132 371	26 74
Heteroseksüel ESE/Biseksüel Bilinmiyor	88 43 362	17,5 8,5 72
Riskli Cinsel Temas Var Yok Bilinmiyor	 361 32 110	 72 6 22
Kan Transfüzyonu Öyküsü Var Yok Bilinmiyor	 30 192 281	 6 38 56
Eş/partner serolojisi Pozitif Negatif Bilinmiyor	 82 65 356	 16 13 71
Sifiliz Öyküsü Var Yok	 198 305	 39 61
Yaş (ort±ss)	40,16±10,6	



Şekil-6: Yıllara göre sifiliz vaka dağılımı

Eşlik eden HIV, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarına bakıldığında 134(%26) hastada Anti-HIV, 7 (%1,3) hastada Anti-HCV, 4 hastada (%0,8) HBsAg pozitif bulundu. 47(%9,3) hastada Anti-HIV, 51(%10,1) hastada Anti-HCV, 44(%8,7) hastada HBsAg bakılmamıştı (Şekil-7).



Şekil-7: Sifiliz olgularında HIV, Hepatit B ve Hepatit C serolojisi

Altta yatan hastalıklara bakıldığında;165 hastada altta yatan hastalık ile ilgili veriye ulaşılmadı,111 hastanın ek hastalığı yoktu. Eşlik eden hastalıklar arasında en sık 134 hastada HIV/AIDS, ikinci olarak 32 hastada diyabetes mellitus ve üçüncü olarak 30 hastada hipertansiyon görüldü (Tablo-11).

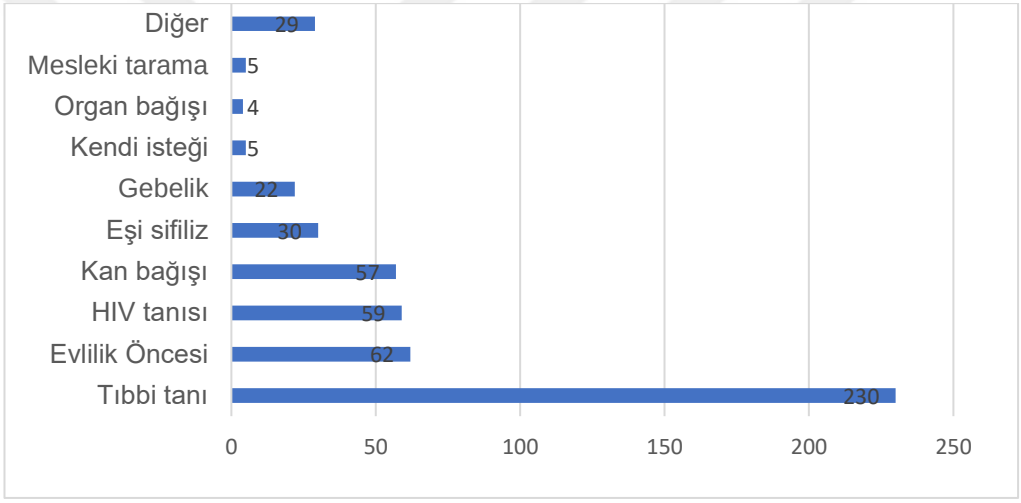
Tablo-11: Altta yatan hastalıkların dağılımı

	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
HIV/AIDS	134	26
Diyabetes Mellitus	32	6,3
Hipertansiyon	30	5,9
Romatolojik Hastalık	9	1,7
Koroner Arter Hastalığı	8	1,6
Solid Organ Malignitesi	8	1,6
KOAH	8	1,6
Solid Organ Nakli	1	0,2
Ritim Bozukluğu	1	0,2
Hematolojik Malignite	1	0,2
Diğer	26	5,1

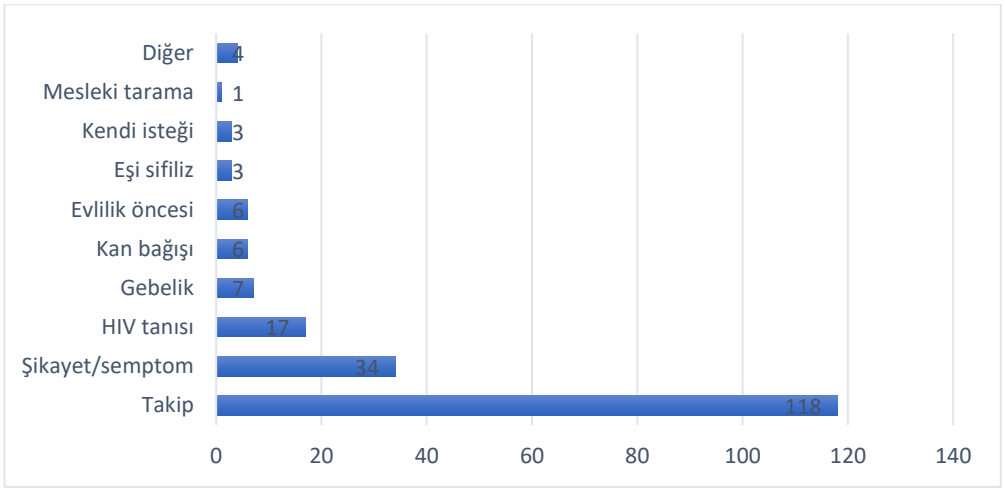
HIV/AIDS: Human immunodeficiency virus/Acquired immune deficiency syndrome
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastalarda ilk sifiliz testi; 230(%45,7) hastada tıbbi tanı olarak, 62(%12,3) hastada evlilik öncesi tarama için, 59(%11,7) hastada AntiHIV ile birlikte, 57 hastada(%11,3) kan bağışı öncesinde, 30(%12,3) hastada eşi sifiliz

tanısı aldığı için, 22(%4,3) hastada gebelik nedeniyle, 5(%1) hastada kendi talebi üzerine, 5(%1) hastada mesleki tarama için, 29(%5,7) hastada diğer(huzurevi başvurusu, vatandaşlık başvurusu, iş başvurusu) nedenlerle istenmişti.(Şekil-8) Daha önce sifiliz tanısı alan hastalarda tekrar test istenme nedenlerine bakıldığında 118(%59,5) hastada takip amaçlı, 32(%17) hastada şikayet/semptom gelişmesi üzerine, 17(%8,5) hastada AntiHIV ile birlikte, 6 hastada(%3) kan bağışı öncesinde, 6 (%3) hastada evlilik öncesi tarama için, 3(%1,5) hastada eşi sifiliz tanısı aldığı için, 7(%3,5) hastada gebelik nedeniyle, 3(%1,5) hastada kendi talebi üzerine, 1(%0,5) hastada mesleki tarama için, 4(%2) hastada diğer nedenlerle istenmişti (Şekil-9).

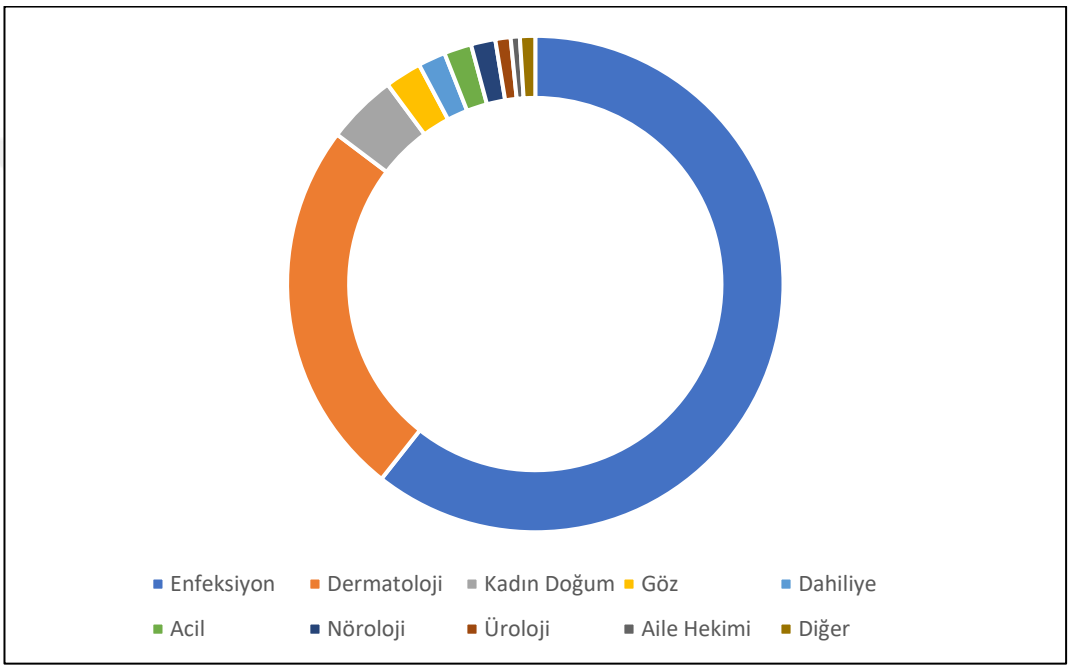


Şekil-8: İlk defa sifiliz testi istenme nedenleri



Şekil-9: Sifiliz tanılı hastalarda tekrar tetkik istenme nedenleri

Hastaların ilk başvuru birimlerine bakıldığında 305(%60,6) hasta enfeksiyon hastalıklarına,124(%24,7) hasta dermatolojiye, 23(%4,5) hasta kadın hastalıkları ve doğum bölümüne,12(%2,4) hasta göz hastalıklarına, 9(%1,8) hasta dahiliyeye, 9(%1,8) hasta acil servise, 8(%1,6) hasta nörolojiye, 5(%1) hasta ürolojiye, 3(%0,6) hasta aile hekimine ve 5(%1) hasta diğer bölümlere başvurmuştu (Şekil-10).



Şekil-10: İlk başvuru birimleri

Hastaların bölümümüze başvuru şikayetlerine bakıldığında 322(%64) hasta asemptomatik, 181(%36) hasta semptomatikti (Tablo-12). En sık şikâyet ve muayene bulgusu 122(%67,4) hastada döküntü idi (Tablo-13, Tablo-14). Döküntülerin büyük bir kısmı sifiliz ile ilişkili iken; bazı hastalarda döküntü etiyolojisi için sifiliz tetkiki istenmiş olmasına rağmen, döküntü sifilizle ilişkilendirilmeyip hastalar latent sifiliz olarak değerlendirilmişti.

Tablo-12: Hastaların klinik tabloları

	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Asemptomatik	322	64
Semptomatik	181	36

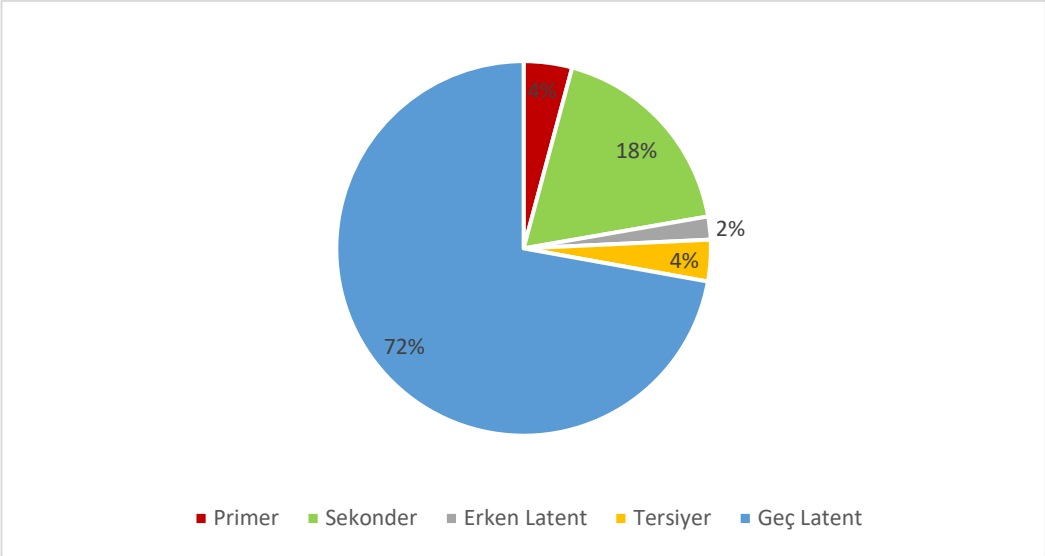
Tablo-13: Semptomatik hastalarda(N:181) hastaneye başvuru semptomlarının dağılımı

	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Döküntü	122	67
Baş ağrısı	14	8
Denge kaybı	12	7
Kuvvet kaybı	5	3
Gözde kızarıklık/görme bozukluğu	15	8
Bulantı-kusma	5	3
Diğer	45	25

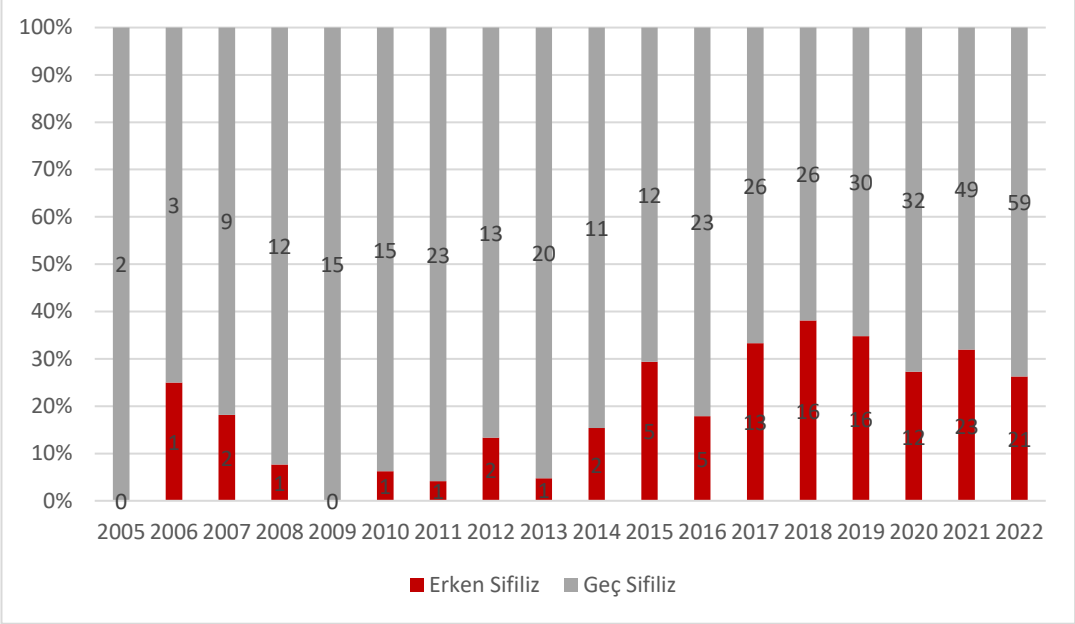
Tablo-14: Fizik muayene bulgularının görülme sıklığı

	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Ateş	3	0,6
Şuur Bozukluğu	1	0,2
Meninks irritasyon bulgusu	1	0,2
Taraf Bulgusu	4	0,8
Denge Kaybı	7	1,5
İşitme Kaybı	2	0,4
Döküntü	122	24
Avuç içi/Ayak tabanı döküntü	42	8,3
Makül	71	14
Papül	65	13
Vezikül	7	1,5
Genital şankr	26	5
Diğer bölgelerde ülsere yara	10	2
Kondilom	0	0
GOM	2	0,4
Üveit	8	2
Lenfadenopati	20	4
Tabes Dorsalis Bulgusu	7	1,5

Hastalık evrelerine bakıldığında 21(%4,2) hasta primer, 91(%18) hasta sekonder,18(%3,6) hasta tersiyer, 10(%2) hasta erken latent, 363(%72,2) hasta geç latent dönemdeydi (Şekil-11). Son 6 yılda erken sifiliz oranlarının arttığı görüldü (Şekil-12). Erken sifiliz oranı; 2005-2016 yılları arasında ortalama %11,7, 2017-2022 yılları arasında ortalama %31,2 saptandı.



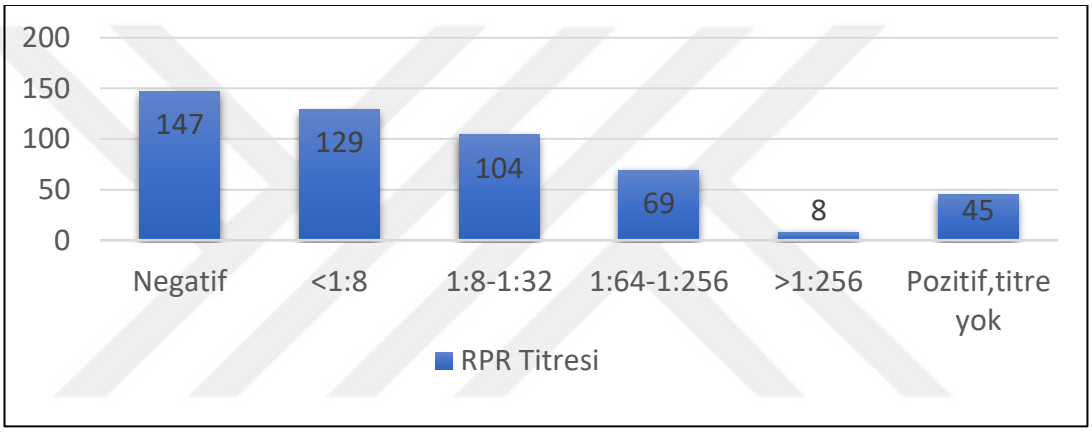
Şekil-11: Evrelere göre olguların dağılımı



Şekil-12: Yıllara göre erken ve geç sifiliz dağılımı

33(%6,7) hastada organ tutulumu görüldü. 23(%4,5) hastada SSS, 15(%3) hastada göz, 2(%0,4) hastada otik, 2(%0,4) hastada kemik-cilt tutulumu(gom), 2(%0,4) hastada kardiyak tutulum vardı. Kemik-cilt tutulumu olan hastalarda, kardiyak tutulumu olan hastalarda ve göz tutulumu olan 7 hastada aynı zamanda SSS tutulumu da vardı.

Toplam 503 olgunun 502'sinde Sifiliz İHA pozitifliği mevcuttu, 1 hastada bakılmamıştı, bu hastaya RPR pozitifliği ve klinik ile tanı koyulmuştu. 503 olgunun 502'sine RPR bakılmış, sadece 1 hastaya bakılmamış ve sifiliz tanısı klinik ve Sifiliz İHA pozitifliği ile koyulmuştu. RPR 147(%29,3) hastada negatif, 129(%25,7) hastada <1:8, 104(%20,7) hastada 1:8-1:32 aralığında, 69(%13,7) hastada 1:64-1:256 aralığında ve 8(%1,6) hastada 1:256'dan ileri dilüsyonda pozitif saptandı. 45(%9) hastada sadece pozitiflik bildirilmiş olup titre çalışılmamıştı (Şekil-13). Medyan RPR titresi 1:4'tü (titre çalışmayan sonuçlar hariç tutuldu), en yüksek ortanca titre sekonder evrede görüldü (Tablo-15).



Şekil-13: RPR titre dağılımı

Tablo-15: Evrelere göre medyan RPR titresi

	Primer (N:18)	Sekonder (N:84)	Erken Latent (N:10)	Geç latent (N:328)	Tersiyer (N:18)	Tüm evreler (N:458)
Medyan RPR titresi	1:16	1:64	1:24	1:1	1:4	1:4

368(%73,1) hasta tedavi almış, daha önce tedavi alan 107(%21,2) hastaya tedavi önerilmemiş, 26(%5,1) hasta tetkik sonrası sonuç için başvurmamış, 2(%0,4) hasta tedaviyi kabul etmemiştir. Tedavi verilen 283(%76,9) hasta ilk defa tedavi alırken, 85(%23,1) hastanın tedavi öyküsü

vardı. 261(%70,92) hastaya benzatin penisilin G, 30(%8,15) hastaya kristalize penisilin G, 5(%1,36) hastaya prokain penisilin G, 28(%7,61) hastaya doksisiklin, 4(%1,09) hastaya seftriakson, 2(%0,54) hastaya azitromisin, 1(%0,27) hastaya tetrasiklin verildi. 31(%8,42) hastaya benzatin penisilin G sonrasında 2-3 hafta doksisiklin 2x100 mg, 5(%1,36) hastaya kristalize penisilin G sonrasında 2-3 hafta doksisiklin 2x100 mg, 1(%0,27) hastaya prokain penisilin G sonrasında doksisiklin verilmiş (Tablo-16).

Tablo-16: Kullanılan tedaviler

	Sayı(n)	Oran (%)
Benzatin penisilin G	261	70,92
Kristalize penisilin G	30	8,15
Prokain penisilin G	5	1,36
Doksisiklin	28	7,61
Seftriakson	5	1,36
Azitromisin	1	0,27
Tetrasiklin	1	0,27
Benzatin penisilin G + doksisiklin	31	8,42
Kristalize penisilin G + doksisiklin	5	1,36
Prokain penisilin G + doksisiklin	1	0,27

Tedavi öyküsü olan 195 hastadan 85(%43,6)'ine tekrar tedavi verilmiş; 7(%3,7) hasta sekonder, 6(%3) hasta erken latent,13(%6,6) hasta tersiyer,169(%86,7) hasta geç latent dönemde başvurmuştu (Tablo-17).

Tedavi alan 10(%2,7) hastada yan etki görülmüş olup, bu yan etkiler sırasıyla 7(%70) hastada döküntü, 2(%20) hastada anaflaksi, 1(%10) hastada stomatit idi. Bu hastalardan yan etki nedeniyle 8 hastanın tedavisi değiştirilmiş, 2 hastanın ise tedavi kesilmiş, yeni tedavi verilmemişti. Tedavi değiştirilen 5 hastada penisilinden doksisikline, 2 hastada doksisiklinden penisiline, 1 hastada penisilinden seftriaksona geçilmişti.

Tablo-17: Sifiliz tedavi öyküsü olan hastaların evreleri ve yeniden tedavi oranları

Evre	Tedavi önerilen	Tedavi önerilmeyen	Sonuç için gelmeyen
Sekonder(n:7)	4(%57,1)	2(%28,6)	1(%14,3)
Erken Latent(n:6)	3 (%50)	3(%50)	0
Tersiyer(n:13)	11(%84,6)	0	2(%15,4)
Geç Latent(n:169)	67(%39,6)	95 (%56,2)	7(%4,2)
Toplam	85(%43,6)	100(51,3)	10(%5,1)

Tedavi verilen 368 hastadan 266(%72)'sı hasta tedavi sonrası en az bir kere kontrole gelirken, 102(%28)'si tedavi önerildikten sonra hiç kontrole gelmemişti. Tedavi yanıt süresi için başlangıçta RPR pozitif olup titreli çalışılan hastalarda; erken evrede ilk 12 ayda tedavi yanıtı görülen veya 12. aya kadar RPR takibi yapılan, geç evrede ise ilk 24 ayda tedavi yanıtı görülen veya 24. aya kadar RPR takibi yapılan hastalar değerlendirildi. Belirtilen kriterleri karşılayan erken evrede 68, geç evrede 91, toplam 159 hasta mevcuttu. Erken evrede tedavi yanıtı 6. ayda %78 iken, 12. ayda %94,2 saptandı. Geç evrede 6. ayda tedavi yanıtı %49,5 iken, 12. ayda %56, 24. ayda %58,2 saptandı. Tüm evreler değerlendirildiğinde ise 118(%73,6) hastada tedavi yanıtı görülürken, 41(%26,4) hastada tedavi yanıtı görülmedi. Hem erken hem de geç evrede en çok ilk 3 ayda tedavi yanıtı görüldü, sonraki aylarda tedavi yanıt oranları giderek azaldı (Tablo-18 ve Tablo-19). Erken sifilizde tedavi yanıtında 6. ay ve 12. ay arasında anlamlı fark saptanırken (p=0,006), geç sifilizde 12. ay ve 24. ay arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-20).

Tablo-18: Erken sifilizde tedavi yanıt süreleri

Evre	3.ay	6.ay	12.ay	>12 ay tedavi yanıtı yok
Primer(n:9)	6(%66,6)	1(%11,2)	2(%22,4)	0
Sekonder(n:57)	29(%50,8)	16(%28)	9(15,8)	3(%5,4)
Erken latent(n:2)	0	1(%50)	0	1(%50)
Toplam (n:68)	35(%51,5)	18(%26,5)	11(%16,2)	4(%5,8)

Tablo-19: Geç sifilizde tedavi yanıtı süreleri

Evre	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay	>24 ay tedavi yanıtı yok
Tersiyer(n:10)	2(%40)	1(%10)	1(%10)	1(%10)	5(%50)
Geç latent(81)	25 (%31)	17(%21)	5(%6)	1(%1)	33(%41)
Toplam (n:91)	27(%29,7)	18(%19,8)	6(%6,5)	2(%2,2)	38(%41,8)

Tablo-20: Erken ve geç sifilizde tedavi yanıtlarının zamana göre karşılaştırılması

Erken sifiliz				
		6. ay	12. ay	P
Tedavi yanıtı	var	53(%78)	64(%94,2)	**0,006**
	yok	15 (22)	4(%5,8)	
Geç sifiliz				
		12. ay	24. ay	P
Tedavi yanıtı	var	41(%56)	43(%58,2)	0,792
	yok	50(%44)	48 (41,8)	

Tedavi yanıtına cinsiyet, yaş, önceki sifiliz tedavi öyküsü, HIV koenfeksiyonu, hastalık evresi, başlangıç RPR titresi ve kullanılan antibiyotiğin etkisi değerlendirildi. HIV koenfeksiyonu, erken evre, RPR titresinin >1:32 olmasının tedavi yanıtını olumlu etkilediği (sırasıyla p=0,013, p<0,001 p<0,001), önce sifiliz tedavi öyküsü olmasının ise olumsuz etkilediği (p=0,004) saptandı. Cinsiyet, yaş ve verilen tedavinin tedavi yanıtına etkisi istatistiksel olarak bulunmadı (p>0,05) (Tablo-21). Seftriakson ve tetrasiklin tedavilerinin yanıta etkisi vaka sayısının az olması nedeniyle incelenememiştir. Ayrıca erken ve geç evrede penisilin, doksisiklin ve penisilin sonrasında doksisiklin tedavilerinin tedavi yanıtına etkisi de incelendi, anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-22).

Tablo-21: Tedavi yanıtını etkileyen özelliklerin değerlendirilmesi

		Tedavi Yanıtı				P
		Var N:118		Yok N:41		
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	96	77,5	28	22,5	0,082
	Kadın	22	62,8	13	37,2	
Yaş	≤ 50	101	75,4	33	24,7	0,439
	>50	17	68	8	32	
Sifiliz tedavi Öyküsü	Var	16	55,3	14	46,7	**0,004**
	Yok	102	79,1	27	20,9	
HIV enfeksiyonu	Var	55	84,6	10	15,4	**0,013**
	Yok	63	67	31	33	
Evre	Primer	9	100	0		**<0,001**
	Sekonder	54	94,7	3	5,3	
	Erken latent	1	50	1	50	
	Geç latent	49	60,5	32	39,5	
	Tersiyer	5	50	5	50	
Başlangıç RPR Titresi	<1:8	29	58	21	42	**<0,001**
	1:8-1:32	39	69,6	17	39,4	
	>1:32	50	94,3	3	5,7	
Tedavi	Penisilin	103	77,4	30	22,6	0,353
	Doksisiklin	8	61,5	5	38,5	
	Penisilin+Doksiklin	7	70	3	30	
	Seftriakson	0		2	100	
	Tetrasiklin	0		1	100	

Tablo-22: Erken ve geç evrede kullanılan antibiyotiklerin tedavi yanıtına etkisi

		Tedavi						P
		Penisilin N:133		Doksisiklin N:13		Penisilin+doksisiklin N:10		
		N	%	N	%	N	%	
Erken sifilizde tedavi yanıtı	Var	54	94,7	6	100	4	100	1
	Yok	4	5,3	0		0		
Geç sifilizde tedavi yanıtı	Var	49	65,3	2	28,5	3	50	0,151
	Yok	26	34,7	5	71,5	3	50	

Seroreversiyon değerlendirmesi için en az 12 ay takibe gelen veya daha önce seroreversiyon görülen toplam 159 hasta dahil edildi. 57(%36) hastada seroreversiyon görülürken, 102(%64) hasta seropozitifti. Seroreversiyon 39(%24,5) hastada ilk 12 ayda,13(%8,2) hastada 12-24 ayda, 5(%3,3) hastada 24-60 ayda görüldü. Seroreversiyona cinsiyet, yaş, önceki sifiliz tedavi öyküsü, HIV koenefeksiyonu, hastalık evresi, başlangıç RPR titresi ve tedavinin etkisi değerlendirildi. Başlangıç RPR titresinin <1:8 olması seroreversiyonu artırdığı(p=0,009) saptandı. Cinsiyet, yaş, önce sifiliz tedavi öyküsü, HIV koenfeksiyonu, evre ve verilen tedavinin seroreversiyona etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p>0,05) (Tablo-23). Erken sifilizde

seroreversiyon %56, geç sifilizde %42 idi, istatistiksel anlamlı saptanmadı (p>0,05). Erken ve geç sifilizde de tedavinin seroreversiyona etkisi istatistiksel olarak bulunmadı(p>0,05) (Tablo-24). Seftriakson ve tetrasiklinin seroreversiyona etkisi vaka sayısının az olması nedeniyle incelenememiştir.

Tablo-23: Özelliklere göre seroreversiyonun değerlendirilmesi

Özellikler		**Seroreversiyon**								P
		1-12. Ay N:39 (%24,5)		12-24 Ay N:13 (%8,2)		24-60 N:5 (%3,3)		Seropozitif N:102 (%64)		
		N	%	N	%	n	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek(n:124)	29	23,4	12	9,7	4	3,2	79	63,7	0,620
	Kadın (n:35)	10	28,6	1	2,9	1	2,9	23	65,7	
Yaş	≤ 50 (n:134)	33	24,6	13	9,7	4	3,5	84	62,7	0,370
	>50 (n:25)	6	24	0		1	4	18	72	
Tedavi Öyküsü	var(n:30)	7	23,3	1	3,3	2	6,7	20	66,7	0,259
	yok(n:129)	32	24,8	12	9,3	3	2,4	82	63,6	
HIV enfeksiyonu	var (n:65)	16	24,6	5	7,7	3	4,6	41	63,1	0,643
	yok (n:94)	23	24,5	8	8,5	2	2,1	61	64,9	
Evre	Primer (n:9)	4	44,4	1	11,1	0	0	4	44,4	0,239
	Sekonder (n:57)	13	22,8	7	12,3	2	3,5	35	61,4	
	Erken latent (n:2)	0		1	50	0	0	1	50	
	Geç latent (n:81)	20	24,7	3	3,7	3	3,7	55	67,9	
	Tersiyer (n:10)	2	20	1	10	0	0	7	70	
Başlangıç RPR Titresi	<1:8(n:50)	22	44	3	6	2	4	23	46	**0,009**
	1:8-1:32(n:56)	9	16,1	6	10,7	1	1,8	40	71,4	
	>1:32(n:53)	8	15,1	4	7,5	2	3,8	39	73,6	
Tedavi	Penisilin(n:133)	36		12		1		84	63,2	0,309
	Doksisiklin (n:13)	1	7,7	0	0	3	23,1	9	62,9	
	Penisilin +Doksiklin(n:10)	2	20	1	10	1	10	6	60	
	Seftriakson(n:2)	0		0		0		2	100	
	Tetrasiklin(n:1)	0		0		0		1	100	

Tablo-24: Erken ve geç evrede kullanılan tedavilerin seroreversiyona etkisi

		Tedavi						
		Penisilin N:133		Doksisiklin N:13		Penisilin+doksisiklin N:10		
		N	%	N	%	N	%	
Erken sifilizde seroreversiyon	Var	25	43	2	33,3	1	25	0,778
	Yok	33	57	4	66,7	3	75	
Geç sifilizde seroreversiyon	Var	24	32	2	28,5	3	50	0,204
	Yok	51	68	5	71,5	3	50	

Alt Grup 1: Gebe Hastaların Değerlendirilmesi

Toplam 132 kadın hastadan 25(%18,9)'i gebeydi. 16(%64) hasta ilk trimesterda, 6(%24) hasta ikinci trimesterda, 3(%12) hasta son trimesterda başvurmuştu. 17 hasta ilk defa gebelik sırasında sifiliz tanısı alırken, 8 hastanın sifiliz tedavi öyküsü mevcuttu. İlk defa tanı alan 16 hastaya gebelik taraması nedeniyle, 1 hastaya şikayetleri olması üzerine, daha önce sifiliz tanılı 8 hastaya ise gebelik nedeniyle tekrar test istenmişti. 24(%96) hasta geç latent,1(%4) hasta tersiyer evredeydi. Daha önce tedavi alan 3 hastaya tedavi önerilmedi; 2 hastada RPR negatifti, 1 hastanın 1 ay önce tedavi öyküsü mevcuttu; Tedavi öyküsü olan 3 hastaya RPR pozitiftiliği nedeniyle tekrar tedavi verilirken, RPR negatif 1 hastaya da tekrar tedavi verildi, 2 hasta sonuç için başvurmadı. Toplam 20 hastaya tedavi verildi. 1 gebede hidrops fetalis nedeniyle ölü doğum görüldü, 7 gebenin bebeklerinde sekel saptanmadı, diğer bebekler ile ilgili veriye ulaşılamadı (Tablo-25).

Tablo-25: Gebe Hastaların Değerlendirilmesi

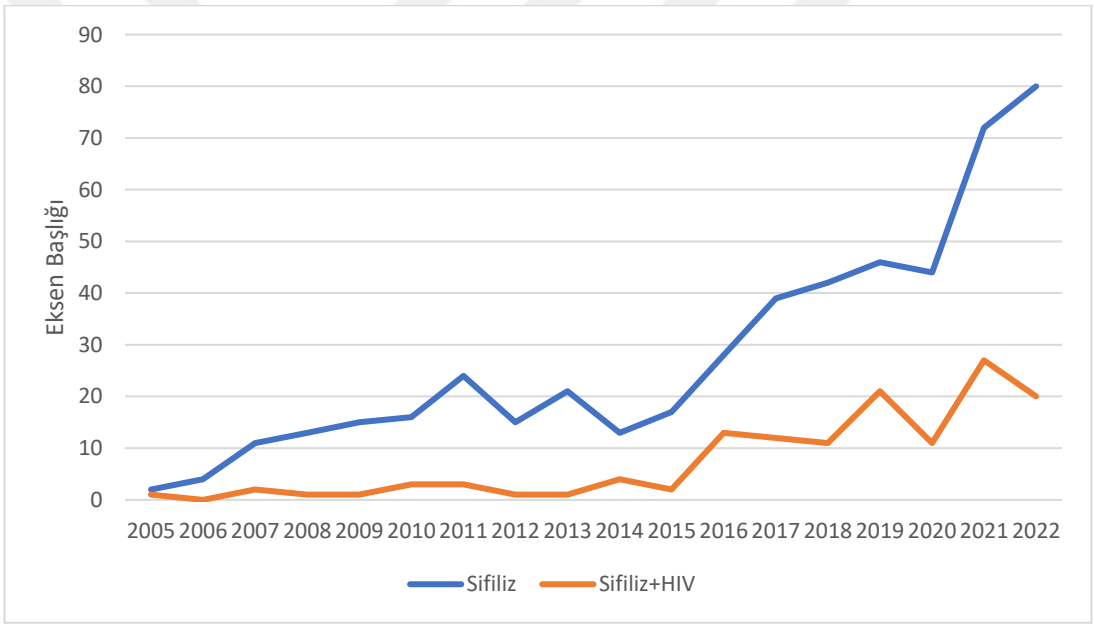
		Sayı(N)	Oran(%)
Başvuru anında gebelik süresi	1. trimester	16	64
	2. trimester	6	24
	3 .trimester	3	12
Önceden sifiliz tedavi öyküsü	Evet	8	32
	Hayır	17	68
Test Nedeni	Gebelik taraması	24	96
	Şikayet	1	4
Evre	Geç latent	24	96
	Tersiyer	1	4
Tanı anında RPR/ titresi	Negatif	5	20
	≤1:8	16	64
	>1:8	4	16
Tedavi*	Benzatin p.	16	80
	Prokain p	1	5
	Kristalize p.	3	15
Gebelik komplikasyonu / yenidoğanda sekel	Var	1°	4
	Yok	7	28
	Bilinmiyor	17	68
Doğum sonrası relaps	Var	0	
	Yok	9	36
	Bilinmiyor	16	64

*20 hastaya tedavi verildi, 2 hasta takibe gelmediği için tedavi önerilemedi, tedavi öyküsü olan RPR negatif 3 hastaya tedavi verilmedi

◦Hidrops fetalis, etiyoloji bilinmiyor
p:penisilin

Alt grup 2: HIV ile koenfekte hastaların değerlendiirlmesi

134(%26) hastada HIV koenfeksiyonu tespit edildi. Yıllar içinde HIV koenfeksiyonu olan hasta sayısının da sifiliz ile benzer şekilde giderek arttığı görüldü(Şekil-14). 134 HIV ile koenfekte hastadan 65'i(%51,5) sifiliz ve HIV enfeksiyonu tanısını eş zamanlı almıştı, 47(%35) hasta HIV tanısını biliyorken, sonradan sifiliz enfeksiyonu edinmişti, bu hastaların 44(%32,8)'ü ART kullanıyordu, 18(%13,5) hasta ise sifiliz enfeksiyonundan sonra HIV enfeksiyonu edinmişti.



Şekil-14: Yıllara göre Sifiliz ve Sifiliz +HIV/AIDS enfeksiyonu olan olgu sayısı

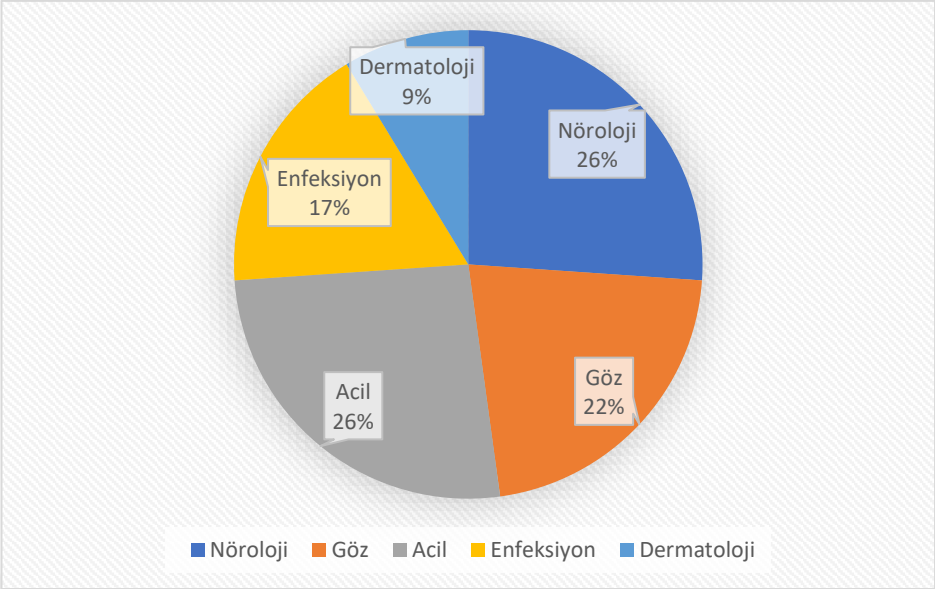
HIV pozitif ve HIV negatif hastalar karşılaştırıldığında (47 HIV statüsü bilinmeyen hasta analize dahil edilmedi); HIV enfeksiyonu olan grupta erkek hasta ve ESE/biseksüel oranı daha yüksekti (p<0,001), sekonder evre ve LAP daha sık görüldü (sırasıyla p=0,003, p=0,043). Ayrıca daha yüksek medyan RPR titrelerine sahiptiler(p<0,001). Ortalama yaş, döküntü, SSS ve göz tutulumu açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05) (Tablo-26).

Tablo-26: HIV pozitif ve HIV negatif sifiliz olguların karşılaştırılması

	HIV pozitif		**HIV negatif**		P
	N	%	N	%	
Toplam hasta	134	26,4	322	63,4	
Ortalama yaş ± SS	38,01 ± 11,96		40,92 ± 13,5		0,057
ART	44	32,8			
Erkek cinsiyet	132	98,5	210	65,2	**<0,001**
ESE/biseksüel	38	28,3	12	3,7	**<0,001**
LAP	10	7,4	9	2,8	**0,043**
Döküntü	38	28,3	65	20,1	0,057
Evre					
Primer	3	2,2	11	3,4	
Sekonder	37	27,6	48	14,9	**0,003**
Erken Latent	3	2,2	6	1,8	
Tersiyer	0		17	5,2	
Geç Latent	91	68	240	74,5	
Organ tutulumu					
SSS	3	2,2	20	6,2	0,35
Göz	5	3,7	10	3,1	
Diğer(kalp-cilt)	-		4	1,24	
Medyan RPR titresi	1:8		1:2		**<0,001**

Alt grup 3: Nörosifiliz Olgularının Değerlendirilmesi

3(%13) kadın, 20(%87) erkek olmak üzere toplam 23 nörosifiliz tanılı hasta vardı; 4(%17) hasta olası,13(%57) hasta muhtemel, 6(%26) hasta kesin nörosifilizdi. Yaşları 26-74 aralığında ve ortalama yaş 46,51± 13,8'di. 3(%13) hastada HIV enfeksiyonu eşlik ediyordu. 9(%39) olgu öncesinde sifiliz tedavisi almıştı;7 hasta penisilin, 1 hasta seftriakson kullanmıştı, 1 hastanın aldığı tedavi bilinmiyordu. Tüm hastalar semptomatikti, 7(%29,5) hasta oküler semptomlarla, 16(%69,5) hasta nörolojik semptomlarla başvurmuştu. İlk başvuruda en sık nöroloji ve acil birimlerine başvurmuşlardı, en sık baş ağrısı, denge kaybı ve görme bozukluğu şikayetleri görülmüş, muayenede ise en sık tabes dorsalis bulgusu tespit edilmiş, 2 hastada gom görülmüş(Şekil-15, Tablo-26, Tablo-27). 15(%65) hasta tersiyer, 8(%35) hasta sekonder evrede idi. 2 (%8,6) hastada eşlik eden kemik-cilt (gom), 7(%30,4) hastada göz, 2(%8,6) hastada kalp (asendan aorta geniş) tutulumu vardı.



Şekil-15: Nörosifiliz olgularının ilk başvuru birimleri

Tablo-27: Nörosifiliz olgularının başvuru şikayetleri

	Sayı(n)	Oran (%)
Denge kaybı	10	43
Baş ağrısı	10	43
Kuvvet kaybı	5	22
Ekstremitelerde uyuşma	5	22
Bulanık görme	8	35
Döküntü	3	13
Unutkanlık	2	8,6
Dizarti	2	8,6
Apati	1	4
Baş dönmesi	1	4

Tablo-28: Nörosifiliz olgularında muayene bulguları

	Sayı(n)	Oran (%)
Ense sertliği	1	4,3
Taraf bulgusu	4	17
Tabes dorsalis	7	30,4
Gom	2	8,6
Ateş	1	4,3
Retinit	4	17
Üveit	3	13
Döküntü	3	13

Serum RPR değerlerine bakıldığında 1(%4,3) hastada negatif, 22(%95,7) hastada pozitifti, 1 hastada titre çalışılmamıştı, diğer hastalarda RPR 1:1-1:512 aralığında medyan 1:16 idi. 21 hastaya kranial MRG yapılmıştı, patolojik bulgu olarak en 8 hastada iskemik gliotik değişiklik, 1 hastada ensefalit, 1 hastada enfarkt, 1 hastada vaskülit görüldü (Tablo-29).

Tablo-29: Nörosifiliz olgularında kranial MRG bulguları

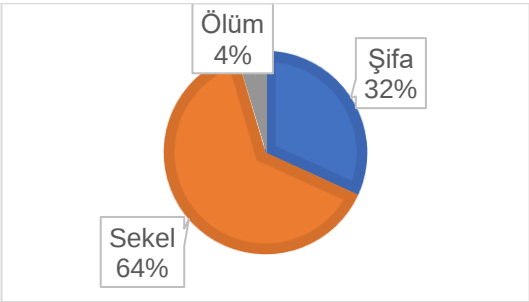
	Sayı(n)	Oran (%)
İskemik gliotik değişiklik	8	38
Kortikal atrofi	2	9,5
Ensefalit	1	4,7
Enfarkt	1	4,7
Vaskülit	1	4,7
Hipokampal istenişte artışı	1	4,7
Normal	7	33

20(%87) hastada BOS incelemesi yapıldı, lökosit sayısı ve VDRL sonuçlarına 19 hastada, protein ve Sifiliz İHA sonuçlarına 18 hastada erişilebildi. Lökosit sayısı mm³' te 0-150 aralığında, ortalama 30'du, 13(%68) hastada lökosit sayısı ≥10 mm³ idi, tüm hastalarda mononükleer hücre hakimiyeti vardı. Protein 24-544 mg/dL aralığında ortalama 90 mg/dL, 11(%61) hastada ≥45 mg/dL idi. BOS'ta VDRL 7(%37), Sifiliz İHA 15(%84) hastada pozitifti (Tablo-30). BOS VDRL pozitif hastalardan birinde protein normaldi ve pleositoz yoktu, diğer 6 hastada pleositoz ve protein yüksekliği de eşlik ediyordu. Sifiliz İHA negatif 3 hasta irdelendiğinde; bir hastanın baş ağrısı, kusması şikayetleri vardı ve geç sifiliz tedavisine yanıtı alınamamıştı. Diğer iki hasta oküler tutulum ile takip ediliyordu, birinde BOS'da sadece protein yüksekliği varken, diğerinde hem protein yüksekliği hem de pleositoz mevcuttu. Sifiliz İHA negatif hastaların ikisinde BOS VDRL de negatifken, birinde bakılmamıştı.

Tablo- 30: Nörosifiliz olgularında BOS sonuçlarının değerlendirilmesi

		Sayı (n)	Oran (%)	Ortalama
Lökosit (n:19)	≥10 mm³	13	68	30 mm³ (0-150)
	<10 mm³	6	32	
Protein (n:18)	≥45 mg/dL	11	61	90 mg/dL (24-544)
	<45 mg/dL	7	39	
VDRL(n:19)	Pozitif	6	32	
	Negatif	13	68	
Sifiliz İHA(n:18)	Pozitif	15	84	
	Negatif	3	16	

22 hastaya tedavi verildi, 1 hasta lomber ponksiyon sonrası BOS sonuçları için takibe gelmedi. Tedavide 21 hastaya 20-24 MÜ kristalize penisilin G verilmiş; 9 hasta 2 hafta, 10 hasta 3 hafta, 1 hasta 4 hafta, 1 hasta 6 hafta tedavi almış. Kristalize penisilin G ile anaflaksi nedeniyle 1 hastaya 39 gün 2x2 gram seftriakson verilmiş. 2 hafta kristalize penisilin G alan 2 hastaya sonrasında 14 günlük doksisiklin tedavisi de verilmiş. 7(%32) hasta şifa ile iyileşmiş, 14(%64) hastada sekel kalmış olup, eşlik eden pnömoni ve *S. aureus* bakteriyemisi olan 1(%4) hasta ölmüştü (Şekil-16). 8(%36,3) hastaya sonraki takiplerde tekrar tedavi verilmiş(Tablo-31). Tekrar tedavide 5 hastaya kristalize penisilin G, 3 hastaya benzatin penisilin G 2,4 mü haftada bir 3 defa sonrasında doksisiklin 2-4 hafta (1 hasta 2 hafta, 2 hasta 4 hafta) verilmişti. Tüm nörosifiliz olguları Tablo-32'de özetlendi.



Şekil-16: Nörosifiliz olgularında tedavi sonuçları

Tablo-31: Nörosifiliz olgularında tekrar tedavi nedenleri

	Sayı(n)	Oran(%)
Klinik	3	37,5
RPR artışı	1	12,5
RPR düşmemesi	2	25
RPR düşmemesi+ Sifiliz İHA artışı	2	25

Tablo- 32: Nörosifiliz olgularının epidemiyolojik özellikleri, laboratuvar tetkikleri ve tedavi sonuçları

Olgu	Yaş/ cinsiyet	Sifiliz öyküsü +/-	HIV	Serum RPR	BOS				Ek organ tutulumu	Sonuç
					Hücre mm³	Protein Mg/dL	VDRL	Sifiliz İHA		
1	36/E	+	-	1:1	30	40	Negatif	1:8	Yok	Sekel
2	42/E	+	-	1:4			Negatif	1:128	Yok	Sekel
3	69/K	+	-	1:4	0	27		Negatif	Kalp	Sekel
4	40/E	+	-	1:32	30	50	1:4	1:10240	Yok	Sekel
5	36/E	-	-	1:64	60	198	Pozitif	1:16384	Yok	Sekel
6	57/E	+	-	Negatif	10	46	Negatif	1:32	Gom	Sekel
7	32/E	+	-	1:16	0	100	Negatif	1:64	Yok	Sekel
8	36/E	+	-	1:4	0	33	Negatif	1:128	Yok	Bilinmiyor
9	33/K	-	-	1:16	0	24	1:1	1:16	Yok	Şifa
10	41/E	+	-	1:2					Yok	Sekel
11	53/E	+	-	1:2	10	26	Negatif	1:32	Gom	Sekel
12	48/E	-	-	1:16					Kalp	Şifa
13	36 /E	+	-	1:4	0	42	Negatif	1:64	Yok	Sekel
14	50/E	-	-	1:4	20	544	1:1	1:2048	Yok	Ölüm
15	44/E	-	-	1:16	30	134	1:4	1:131.072	Yok	Sekel
16	73/K	+	-	1:2					Yok	Şifa
17	26 /E	-	+	1:256	10	52	Pozitif	1:256	Göz	Şifa
18	74/E	-	-	1:64	80		Negatif		Göz	Sekel
19	41/E	-	+	1:256	150	103	Negatif	Negatif	Göz	Şifa
20	37/E	-	+	1:128	0	67	Negatif	Negatif	Göz	Şifa
21	69/E	-	-	1:256	30	34	Negatif		Göz	Sekel
22	49/E	-	-	Pozitif	80	54	Negatif	1:128	Göz	Sekel
23	48/E	-	-	1:512	16	64	Negatif	1:512	Göz	Şifa

Alt Grup-4: Oküler ve Otik Sifiliz olgularının değerlendirilmesi

15(%2,98) hastada göz tutulumu görüldü, 12 hasta göz hastalıklarına, 2 hasta acil servise, 1 hasta enfeksiyon hastalıklarına başvurmuştu. Ortalama yaş 46±13,7 idi, hastaların diğer genel özellikleri Tablo-33'de gösterildi. 4 hastanın önceden sifiliz tedavi alma öyküsü mevcut olup; 3 hasta penisilin tedavisi almıştı,1 hastanın aldığı tedavi bilinmiyordu. Tüm hastalarda görme bozukluğu şikayeti vardı, 3(%20) hastada döküntü de eşlik ediyordu, hepsi sekonder evredeydi. Muayenede 6(%40) hastada üveit, 9(%60) hastada retinit görüldü. Serum RPR titresi 1:2-1:512 aralığında medyan 1:128 idi, 4 hastada

serum RPR titresi ≤1:16, 10 hastada ≥1:64'tü, 1 hastada pozitiflik mevcut olup titre çalışılmamıştı.13 hastada kranial görüntüleme yapıldı. Bulgular Tablo-34'de gösterildi.

Tablo-33: Oküler sifiliz olgularında genel özellikler

	Sayı(n)	Oran(%)
Kadın	2	13
Erkek	13	67
HIV+	5	33
HIV+, ART alan	1	20
HIV+, ART almayan	4	80
Tedavi öyküsü olan	4	26,5
Eski tedavi isimleri	Penisilin:3	75
	Bilinmiyor:1	25

Tablo-34: Oküler sifiliz olgularında kranial MRG bulguları

	Sayı(n)	Oran(%)
İskemik gliotik değişiklik	5	38,4
Kortikal atrofi	1	7,6
Normal	7	54

9 hastada BOS incelemesi yapılmıştı. 6(%66,6) hastada BOS lökositi ≥10 ve mononükleer hücre hakimiyetindeydi, 5(%62,5) hastada protein ≥45 mg /dL idi, 1(%11) hastada VDRL pozitifliği vardı, 3(%50) hastada Sifiliz İHA pozitifliği mevcuttu. (Tablo-35). BOS sonuçlarına göre 7(%77) hastaya nörosifiliz tanısı da koyulmuştu.

12(%85,6) hasta kristalize penisilin tedavisi verilmiş, 1(%7,2) hastaya kristalize penisilin ile anaflaksi gelişmesi üzerine seftriakson verilmiş,1(%7,2) hasta 28 gün doksisiklin tedavisi almıştı. Kristalize penisilin alan 2 hastaya sonrasında doksisiklin de verilmişti. Mahkûm olan 1 hastaya tetkik sonuçları ile başvurmadığından tedavi verilememiş. Takibi yapılan 14 hastadan 9(%64,2)'u şifa ile iyileşmişti, 4(%28,6) hastada sekel kalmıştı, 1(%7,2) hasta tedavisi tamamlanmadan Covid-19 pnömonisi nedeniyle ölmüştü. Tüm oküler sifiliz olgularının özellikleri Tablo-36'da özetlenmiştir.

Tablo-35: Oküler sifiliz olgularında BOS bulguları

		Sayı (n)	Oran (%)	Ortalama
Lökosit (n:9)	≥10 mm³	6	66,6	41,7 mm³ (0-150)
	<10 mm³	3	33,4	
Protein (n:8)	≥45 mg/dL	5	62,5	53,5 mg/dL (20-103)
	<45 mg/dL	3	37,5	
VDRL(n:9)	Pozitif	1	11	
	Negatif	8	89	
Sifiliz İHA(n:6)	Pozitif	3	50	
	Negatif	3	50	

Tablo-36: Oküler sifiliz olgularının laboratuvar sonuçları ve göz/SSS tutulumları

Olgu	HIV	Serum RPR	BOS				Göz tutulum Bölgesi	SSS tutulumu +/-	Tedavi	Sonuç
			Hücre mm³	Protein Mg/dL	VDRL	Sifiliz İHA				
1	-	1:2					Üveit	-	Doksisiklin	Şifa
2	+	1:512					Üveit	-	Kristalize p.	Şifa
3	+	1:512	10	36	0	0	Üveit	-	Kristalize p.	Eks
4	-	1:64	80		0		Retinit	+	Kristalize p.	Sekel
5	+	1:256	150	103	0	0	Üveit	+	Kristalize p.	Şifa
6	+	1:128	0	67	0	0	Üveit	+	Kristalize p.	Şifa
7	-	1:2					Üveit	-	Kristalize p.	Şifa
8	-	1:256	30	34	0		Retinit	+	Kristalize p.+ doksisiklin	Sekel
9	-	1:128					Retinit	-	Kristalize p.+ doksisiklin	Şifa
10	-	1:512					Retinit	-	Kristalize p.	Sekel
11	+	1:256	10	52	Pozitif	256	Retinit	+	Kristalize p.	Şifa
12	-	Pozitif	80	54	0	128	Retinit	+	Seftriakson	Sekel
13	-	1:4	0	20	0		Retinit	-	-	Bilinmiyor
14	-	1:16					Retinit	-	Kristalize p.	Şifa
15	-	1:512	16	64	0	512	Retinit	+	Kristalize p.	Şifa

p: penisilin SSS:Santral sinir sistemi BOS:Beyin omurilik sıvısı

İşitme kaybı olan altta başka etiyoloji saptanamayan 2 hastada otik tutulum düşünülmüştü. Klinik ve tedavileri Tablo-37'de özetlenmiştir.

Tablo-37: Otik tutulum düşünülen hastaların değerlendirilmesi

Klinik	Evre	RPR	Tedavi	BOS	Sonuç
El ve ayak tabanı dahil yaygın makülopapüler döküntü, işitme kaybı	Sekonder	Pozitif, Titre yok	Benzatin penisilin G	-	Takibe gelmedi
İşitme kaybı	Tersiyer	1:8	Kristalize penisilin G	Lökosit:0 Protein:44 VDRL/Sifiliz İHA bilinmiyor	Sekel

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada 2005 – 2022 yılları arasında takip edilen 503 sifiliz olgusu irdelenmiştir.

Etkeninin ve bulaş yollarının bilinmesine ve kesin tedavisinin olmasına rağmen dünyada ve ülkemizde son 10 yılda sifiliz insidansı artmıştır(8,19). Çalışmamızda hastanemizdeki olgu sayılarının Türkiye geneline benzer şekilde yıllar içinde giderek arttığı, özellikle 2016'dan itibaren belirgin artışın görüldüğü saptandı. 2020 yılındaki vaka sayısının az miktarda düşmesi Covid-19 pandemisi nedeniyle hastane başvurularındaki azalma ile ilişkilendirildi.

AB/AEA'da 2021 yılında sifiliz vakalarında erkek/kadın oranı 8,8(17), Kanada'da 2018 yılında erkek/kadın oranı 4(13), ülkemizde 2022 yılında erişkin erkek/kadın oranı 3,59 (19) saptanmıştır. İzmir'de 1994-2004 yılları arasında 689 sifiliz hastasının değerlendirildiği çalışmada erkek/kadın oranı 1,21 tespit edilmiştir(43). Çalışmamızda erkek/kadın oranı toplamda 2,81, 2005 ve 2015 aralığında 1,92, 2016-2022 aralığında ise 3,3 idi. Son yıllardaki erkek/kadın oranındaki artış ESE popülasyonundaki orantısız hastalık yükünü yansıtabilir(44). Hastalarımızın %72'sinin cinsel tercihi bilinmiyordu, cinsel tercihi bilinen hastaların yaklaşık üçte ikisinin heteroseksüel olduğu düşünülürse, kadın hastaların yeterince test edilip tanı alamadığı da düşünülebilir.

ABD'nin tüm bölgelerinde ve tüm yaş gruplarında primer ve sekonder sifiliz oranı, 2000 ve 2001 yıllarında tarihi düşük seviyeye ulaşmasından bu yana neredeyse her yıl artarak 2020-2021 döneminde %28,6'ya yükselmiştir(16). ECDC 2021 sifiliz raporunda 15 ülke tarafından bildirilen verilere göre vakaların %88'i erken sifiliz olarak bildirilmiştir(17). Çalışmamızda erken sifiliz oranları 2005-2016 yılları arasında ortalama %11,7, 2017-2022 yılları arasında ortalama %31,2 saptandı. Son yıllardaki erken sifiliz artışı yeni enfeksiyonların artışının ve bulaş riskinde artışın göstergesi olarak yorumlanabilir.

HIV ile sifiliz benzer hasta gruplarını etkiler ve koenfeksiyon yaygındır. Sifiliz genital ülser insidansının artması yoluyla HIV bulaşını artırabilir ve HIV pozitif hastada atipik özelliklerle ortaya çıkabilir. Bu nedenle sifilizin tespit ve tedavisi HIV bulaşmasını azaltmaya yardımcı olabilir(45). HIV/sifilliz koenfeksiyon oranları ülke, cinsel tercih ve eğitim durumuna göre değişmektedir(46). ECDC 2021 yılı sifiliz epidemiyolojik raporuna göre HIV koenfeksiyon durumu bildirilen toplam 17 ülkede olguların %15'i HIV pozitif (bilinen ya da yeni tanı konmuş), %54'ü HIV negatif ve %31'inin HIV statüsü bilinmiyordu(17). Washington'da 2015-2019 arasında, 1852 erken sifiliz vakasının değerlendirildiği çalışmada HIV koenfeksiyonu %43 saptanmıştır.(47). İtalya'da Marchese ve ark'nın(48) 663 sifiliz olgusunun değerlendirildiği çalışmada ise HIV koenfeksiyonu %52 saptanmış. Ülkemizde sifiliz hastalarında HIV koenfeksiyonuna ilişkin Sağlık Bakanlığı verileri bulunmamaktadır ve yayınlanmış geniş çaplı bir çalışma da görülemedi. Ülkemizde HIV ile enfekte hastalarda son 30 yılda yapılmış olan yedi çalışmada ise sifiliz koenfeksiyon oranları %1-25 aralığında tespit edilmiştir(46). Çalışmamızda 134(%26) hastada HIV koenfeksiyonu tespit edildi, 47(%9,3) hastanın HIV statüsü bilinmiyordu ve yıllar içinde koenfeksiyon oranlarında artış görüldü. HIV/sifiliz koenfeksiyon oranlarının artması sifiliz tanısı alan her hastadan mutlaka HIV enfeksiyonu için, HIV tanısı alan her hastadan da sifiliz için test istenme gerekliliğinin önemini göstermektedir. HIV için temas öncesi profilaktik antiviral kullanımının sifiliz insidansını artırdığı gösterildi(49), bu açıdan da korunma yöntemleri ve erken tanı daha da önemli hale gelmektedir.

Çalışmamızda HIV pozitif hastaların üçte birinden fazlası sifiliz ile enfekte olmadan HIV ile enfekte olduklarını biliyordu. Bu endişe verici durum hastaların cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkları edinme ve diğer bireylere HIV bulaştırma riskine rağmen cinsel alışkanlıklarını değiştirmediklerinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Bu davranış diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların ve HIV enfeksiyonunun insidansında artışa yol açabilir. HIV veya sifiliz tanısı alan hastalarda cinsel yolla bulaşan hastalıklarla ilgili eğitimlerin

tedavi ile beraber planlanmasının bulaşı engelleme açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Hem Türkiye'de hem de diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda, HIV/sifiliz ko-enfeksiyonunda erkek hasta oranını %92,4 ile 100% arasında tespit edilmiştir (50–53). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak HIV ile enfekte hastalarda erkek oranı %98,5 tespit edildi. Çalışmalarda HIV ile koenfekte hastaların daha genç olduğu belirtilirken(44), çalışmamızda yaşta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). González ve ark. çalışması(44) ile benzer şekilde çalışmamızda HIV ile koenfekte hastalarda sekonder sifiliz daha sık görüldü ve RPR titreleri daha yüksekti ve ESE/biseksüel popülasyonda HIV koenfeksiyonu daha yüksek saptandı.

Literatürde bazı çalışmalarda HIV koenfeksiyonunun nörosifilizi artırdığı, bazılarında ise etkilemediği belirtiliyor(44). Çalışmamızda HIV negatif kişilerle karşılaştırıldığında HIV ile enfekte hastalar arasında nörosifiliz ve oküler sifiliz sıklığında artış saptanmadı.

Sifiliz gebeliği ciddi şekilde komplike hale getirebilir; spontan abortus, ölü doğum, non-immün hidrops, intrauterin büyüme geriliği ve perinatal ölümün yanı sıra canlı doğan enfekte çocuklarda ciddi sekellerle sonuçlanabilir. Gebe kadınların uygun şekilde tedavi edilmesi bu tür komplikasyonları sıklıkla önlese de en büyük sorun enfekte kadınların tespit edilip tedavi edilememeleridir(54). Çalışmamızda kadın hastaların neredeyse beşte biri gebeydi ve %36'sı başvuru sırasında ikinci veya 3. trimesterda idi, 1 hastada 3. trimesterda hidropsa bağlı fetal ölüm görüldü, 7 gebenin bebeklerinde sekel ve komplikasyon görülmedi, diğer gebeler takiplerine hastanemizde devam etmedi. Sifiliz ile takipli tüm gebelerin tedavi ve takibin önemi hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesinin takip ve tedaviye uyumu artıracağını düşünmekteyiz. Kadınlarda da sifiliz insidansının artış eğiliminde olması nedeniyle konjenital sifiliz vakalarında artış olması beklenmektedir, konjenital sifilizin önlenmesi adına tüm gebelerin ilk muayenede sifiliz açısından taranması önerilmektedir(23).

Erken sifilizde tedavi yanıtının 6. veya 12. ayda değerlendirilmesi öneriliyor(23). Çalışmamızda 12. ayda tedavi yanıtı 6. aya göre anlamlı daha

yüksekti(p=0,006). Bu sonuca göre erken sifilizde uyumlu hastalarda tedavi yanıtı için 12. aya kadar beklenebileceğini düşünmekteyiz.

Geç sifilizde tedavi yanıt süresinin 12.veya 24. ayda değerlendirilmesi önerilmektedir(23). Çalışmamızda 12. ay ve 24. ay tedavi yanıtları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). Bu bulgulara göre tedavi yanıtının geç sifilizde de 12. ayda değerlendirilebileceği, 24. aya kadar beklenen hastalarda belirgin tedavi yanıtı değişikliği olmayabileceğini düşünmekteyiz. 12. ay ve 24. ay arasında anlamlı fark olmamasında hastaların takiplere 24. aya kadar yeterince gelmemesinin de etkisi olabilir.

Sifilizin tedavi sonrası takibi büyük ölçüde nontreponemal test titrelerine dayanır. Tedaviyi takiben nontreponemal antikor titrelerinde en az dört kat düşüş veya seroreversiyon görülmesi beklenmektedirler, ancak her hastada serolojik yanıt görülemeyebilmektedir. Serolojik yanıtsızlık; yeniden enfeksiyon, yetersiz tedavi veya değişen immün yanıt sonucu antikardiyolipin antikorlarının baskılanamamasından kaynaklanabilir(55). Serolojik yanıtı etkileyen faktörlerin bilinmesi yanıtsızlık durumunda altta hangi etiyolojinin olduğunu tahmin etmemizi kolaylaştırabilir.

Seña ve ark.'nın 20 çalışmayı incelediği sistematik derlemede serolojik yanıtsızlık oranı %12,1 tespit edilmiş; tedaviye serolojik yanıt (NTT titrete dört katlık bir düşüş veya seroreversiyon) genç yaş, yüksek başlangıç nontreponemal titre ve erken sifiliz evresi ile ilişkili bulunmuş, HIV koenfeksiyonu ile ilişkili bulunmamış(55). Gong ve ark.(57) genç yaş, yüksek başlangıç RPR titresi, erken sifiliz evresi ve HIV-negatif statünün daha hızlı serolojik yanıt ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda erken evrede %94,2 tedavi yanıtı görülürken geç evrede %58,2, tüm evreler değerlendirildiğinde ise %73,6 hastada tedavi yanıtı görüldü. HIV koenfeksiyonu, erken evre, RPR titresinin >1:32 olması tedavi yanıtını olumlu etkilediği (sırasıyla p=0,013, p<0,001 p<0,001), sifiliz tedavi öyküsü olmasının ise olumsuz etkilediği(p=0,004) saptandı. Cinsiyet, yaş ve verilen tedavinin tedavi yanıtına etkisi istatistiksel olarak bulunmadı(p>0,05). Erken evre ve yüksek RPR titrelerinin tedavi yanıtını artırması ve sifiliz tedavi öyküsü olmasının tedavi yanıtını azaltması literatür ile uyumluydu. Ancak literatürde

genel olarak HIV koenfekiyonunun tedavi yanıtını etkilemediği veya olumsuz etkilediği saptanırken(44,50,56), çalışmamızda tedavi yanıtını diğer çalışmalar ile çelişkili olarak olumlu etkilemiştir. Çalışmaya alınan her hastada tedavi sonrası kontrol RPR titreleri standart sürede ölçülmemişti; örneğin bazı hastalara her 3 ayda bir TT bakılmışken, bazı hastalara tedavi sonrası ilk RPR birinci yılda veya daha geç bakılmıştı. HIV-pozitif hastalar daha sık takibe gelmişti ve RPR titreleri HIV-negatif hastalara kıyasla daha sık ölçülmüştü. Bu durum, çalışmada HIV negatif grubun tedaviye serolojik yanıt verme süresini ve oranını olduğundan daha az tahmin etmemize yol açmış olabilir.

Sifilizin her evresinde ilk seçenek tedavi penisilindir, alternatif tedavilerin serolojik yanıta etkisi araştırılmaktadır. Ghanem ve ark.(57) doksisiklinin erken sifiliz tedavisinde penisilin kadar etkili olduğunu saptamıştır. Liu ve ark.(58) penisilin veya seftriakson kullananlarda tedavi başarısızlığı oranının doksisiklin/tetrasiklin kullananlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Zengarini ve ark.(59) tedavi yanıtında erken sifilizde doksisiklinin penisilin ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da biraz daha düşük bir başarı oranına sahip olduğunu, geç sifilizde ise anlamlı olarak daha düşük bir başarı oranına sahip olduğunu göstermişler. Drago ve ark.(60) güçlendirilmiş tedavinin (benzatin penisilin sonrası seftriakson 1x1 gr/10 gün veya doksisiklin 2x100 mg/20 gün) standart tedaviye (benzatin penisilin) göre daha yüksek ve daha hızlı tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermiş. Çalışmamızda penisilin, doksisiklin ve penisilin+doksisiklin tedavilerinin hem erken hem de geç sifilizde tedavi yanıtında etkisinde farklılık görülmedi ($p>0,05$). Ancak doksisiklin ve penisilin+doksisiklin kullanan hasta sayısı azdı.

Seroreversiyon başarılı tedavinin en kesin göstergesidir(35). Romanowski ve ark.(61) primer sifilizde %43,9, sekonder sifilizde %21,6, erken latent sifilizde %13,7 seroreversiyon olduğunu bildirmişlerdir. Erken sifiliz hastalarında seroreversiyonun değerlendirildiği bir çalışmada 6. ayda seroreversiyon oranı %9,6, 12. ayda %17,1 saptanmıştır(62). Geç latent sifilizli hastaların değerlendirildiği çalışmada iki yıl içinde hastaların %35'i, üç yıl içinde %40'ı, dört yıl içinde %42'si ve 5 yıl içinde %44'ü seronegatif hale

gelmiştir(63).Çalışmamızda 12. ayda seroreversiyon %24,5, tüm takip süresince %36 saptandı.

Romanowski ve ark.(61) erken sifilizde, daha düşük başlangıç NTT titrelerinin (≤1:8), seroreversiyonu artırdığını bildirmişlerdir(61). Gong ve ark.(56) kadın cinsiyet, HIV koenfeksiyonu ve latent sifilizin seroreversiyon başarısızlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Zhang ve ark.(64) çalışmasında seroreversiyon %41 saptanmış, yüksek NTT titresi olanlarda daha az görülmüş, evre ve tedavi seroreversiyonu etkilememiştir. Çalışmamızda RPR<1:8 olanlarda seroreversiyon daha çok görüldü, yaş, cinsiyet, HIV statüsü, evre ve verilen tedavi seroreversiyonu etkilemedi.

Nörosifiliz sekellerle sonuçlanabilecek sifilizin en ciddi formlarındandır. Vakalar içinde nörosifiliz oranları çalışmalarda değişiklik göstermektedir. 1929'da yayınlanan Oslo sifiliz çalışmasında tedavi edilmemiş primer ve sekonder sifilizde %9,5 oranında geç nörosifiliz geliştiği bildirilmiştir(65). 573 sifiliz vakasının incelendiği bir çalışmada 2012-2013 yılları arasında vakaların %3,5 inde semptomatik nörosifiliz saptanmıştır(66). González ve ark.(44) nörosifiliz oranını %6,3 saptamıştır. Çalışmamızda nörosifiliz oranı %4,5 saptandı.

Nörosifiliz tanısı klinik bulgulara ve BOS incelemesine dayanmaktadır. BOS VDRL testi oldukça spesifiktir, ancak duyarlılığı düşüktür, nörosifilizli bireylerin %70 kadarında negatif çıkabilir(10). Shoer ve ark.(67) nörosifilizde BOS VDRL'nin %45 pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak BOS VDRL %37 pozitif saptandı.

Nörosifiliz tanısında BOS'da FTA-ABS/ TPHA testi VDRL'den daha duyarlıdır. Özellikle nonspesifik nörolojik belirti ve semptomları olan kişilerde BOS FTA-ABS veya TP-PA negatifse nörosifiliz olasılığı oldukça düşüktür(23,26). Ancak sistematik bir derlemede klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda negatif BOS TT'in nörosifiliz tanısını dışlamayabileceği belirtilmiştir(31). Kesin nörosifilizli hastalarla yapılan 3 çalışmada (BOS VDRL pozitif) BOS FTA-ABS'nin duyarlılığı 90,9-100% saptanmıştır(68). Çalışmamızda nörosifilizli hastalarda %84 BOS sifiliz İHA pozitifti. 3(%16) hastada BOS Sifiliz İHA negatifti. Çalışmamızda literatüre göre BOS TT

duyarlılığındaki düşüklük vaka sayısının az olması veya BOS Sifiliz İHA duyarlılığının FTA-ABS ve TP-PA ya göre daha düşük olmasından kaynaklanabilir.

BOS pleositozunun spesifik olmamakla birlikte nörosifiliz için, tabes dorsalisli hastalar dışında, hassas bir belirteç olduğu belirtilmektedir (69). Hooshmand ve ark.(70) nörosifilizli hastalarda BOS'da %18,4 hastada <5 WBC/ml bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda %68 hastada lökosit sayısı ≥10 mm³ idi. 7(%30) Hastada tabes dorsalis bulgusu vardı, bunlardan 5'ine LP yapılmış, 2 hastada BOS'ta lökosit 20/mm^3, 3 hastada 30/mm^3 iken, 2'sinde BOS'ta lökosit saptanmamıştı. Çalışmamızda tabes dorsalisli olguların pleositoz duyarlılığını düşürmüş olabileceğini düşünmekteyiz.

BOS protein yüksekliği nörosifiliz tanısında özgüllük ve duyarlılığı muhtemelen en düşük BOS parametresi olmasına rağmen tanıyı destekleyebilir(32). Nörosifilizli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, tabes dorsalisde %47, genel parezide %25 ve sifilitik menenjitte %12 normal (≤45 mg/dL) BOS protein konsantrasyonları tespit edilmiş(71). Çalışmamızda %61 hastada BOS proteini ≥45 mg/dL idi.

Oküler sifiliz, sifilizin diğer bir ciddi formudur. ABD'de yapılan bir çalışmada sifiliz olgularında %0,17 ile %3,9 arasında oküler tutulum olduğu bildirilmektedir(72). Oliver ve ark.(73) 4232 sifiliz olgusunda %1,5 oküler sifiliz, Gu ve ark.(74) 8310 olguda %2,6 oküler sifiliz tespit etmiştir. Çalışmamızda oküler tutulum literatür ile uyumlu olarak %2,98 saptandı.

Oküler sifiliz, sifilizin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Tsuboi ve ark.(75) oküler sifilizin %87,5 ilk 2 yıl içinde geliştiğini belirtmektedir. Philippe ve ark. çalışmasında oküler sifilizli hastalar %88,8 erken sifiliz dönemindeymiş(76). Çalışmamızda oküler sifilizli olguların tamamı erken dönemdeydi.

Sifilizin tüm oküler yapıları etkileyebileceği, en yaygın tutulumun üveit, özellikler de posterior üveit olduğu bildirilmektedir(77). Philippe ve ark. çalışmasında en sık posterior üveit (%42) saptanmıştır(76). Xu ve ark.(78) en yaygın tutulumu koryoretinit olarak saptamıştır. Çalışmamızda %60 retinit, %40 üveit saptandı.

Oküler sifiliz vakalarının %30 kadarında BOS bulgularının normal olabileceği belirtilmektedir(32). Xu ve ark.(78) oküler sifilizde %64,7 nörosifiliz saptamış, başka bir çalışmada ise oküler sifilizde %50 nörosifiliz saptanmıştır(76). Oliver ark.(73) oküler sifilizli hastalarda %70 BOS VDRL pozitifliği saptamıştır. Çalışmamızda 9(%60) hastaya lomber ponksiyon (LP) yapılmıştı, LP yapılan hastalarda %66 nörosifiliz saptandı.

Sifilizde otik tutulum nadir görülür, kliniğinde en sık olarak hızlı başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı veya tinnitus veya vertigo görülebilir(79). 2019 yılında ABD'de 16 eyaletteki sifiliz vakaları üzerinde yapılan bir analizde otik sifiliz %0,4 saptanmıştır(80). Çalışmamızda %0,39 hastada otik tutulum görüldü. Nörosifiliz göstergesi olabilen otik tutulum nadir görülse de sifiliz ile takip edilen hastaların tedavi seçimleri için otik sifiliz bulgularının iyi bilinmesi ve sorgulanması önemlidir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif nitelikte ve tek merkezli bir çalışma olması, elektronik dosya sisteminden bazı bilgilere ulaşılamaması, uzun yılları kapsaması nedeniyle yıllar içinde takip ve tedavide yaklaşım farklılıklarının oluşu, tedavi alan hastalardan üçte bire yakınının hiç takibe gelmemesi ve tedavi sonrası kontrol RPR titrelerinin standart sürede ölçülememesidir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Türkiye'den Taşbakan ve ark.(43) çalışmasından sonra en çok vakayı değerlendiren ikinci çalışmadır. Tek merkezli çalışma olmasına rağmen Türkiye'deki en uzun süreli (17 yıl) sifiliz verisini değerlendirerek epidemiyolojide yıllar içindeki değişimi göstermesi açısından değerlidir. Ayrıca ülkemizden sifiliz tedavi yanıtını ve seroreversiyonu etkileyen faktörlerin değerlendirildiği ilk çalışma olması ve en çok nörosifiliz ve oküler sifiliz olgusunun irdelendiği çalışma olması açısından da çalışmanın değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Sifiliz *T.pallidum'*un etken olduğu cinsel yolla bulaşan eski bir hastalıktır. Ucuz ve kesin tedavisi olmasına rağmen dünyada ve ülkemizde insidansı artmaktadır. Çok farklı semptomların görülebilmesi nedeniyle "büyük taklitçi" olarak adlandırılmıştır. Riskli grupların taranması, semptomların iyi bilinmesi erken tanı ve bulaşın engellenmesi için önemlidir. HIV ve sifiliz ortak yolla bulaşmakta ve ayrıca birbirinin bulaşını kolaylaştırmaktadır. Ülkemizde HIV

insidansında artışın devam etmesi nedeniyle de sifilizin kontrol altına alınabilmesi için korunma yöntemleri ve erken tanı daha da önemli hale gelmiştir. Çalışmamızda yıllar içinde sifiliz insidansında, HIV koenfeksiyon oranlarında, ve erken sifiliz oranlarında artış olduğu gösterildi. HIV koenfeksiyonu olan hastaların 1/3'i daha önce HIV(+) olduğu bilinen hastalardı. Bu da hastaların cinsel yol ile bulaşan hastalıkların bulaş yollarına yönelik yeterli bilince sahip olmadığının göstergesi olabilir. HIV bulaşı için alınan temas öncesi profilaksinin diğer korunma yöntemlerini gözardı etme konusunda yanlış özgüven verebilmesinin de bu sonuçta payı olabileceğini düşünüyoruz. Nörosifiliz ve oküler sifiliz nispeten az (sırasıyla %4,5 ve %3) görülse de çoğu hastanın sekelle iyileşmesi nedeniyle erken tanı için semptomların iyi bilinmesi ve hastaların bu yönden sorgulanması gerekmektedir. Bu sonuçlar dışında hastalarımızın tedavi sonrası takiplere uyum oranı düşük olsa da takip edilen hastalarda farklı tedavi seçeneklerinin tedavi yanıtı ve seroreversiyonunu etkilemediği gösterildi. Çalışmada kadın hastaların sayısının yıllar içinde arttığı görüldü. Bu hastaların %20 si gebe olup, üçte biri ilk başvuruda ilk trimesterde değildi. Özellikle doğurganlık çağındaki kadın hasta sayısının artması konjenital sifiliz riskinin artması anlamına gelmektedir. Konjenital sifilizin önlenmesi için ilk prenatal muayenede sifiliz testi istenmesi önemlidir.

Eski bir hastalık olmasına, erken dönemde tedavi edilebilmesine rağmen halen ve giderek artan sayıda görülen sifiliz hastalığının kontrolünde okullarda ve tüm toplumda bulaş yollarına ve klinik bulgulara yönelik eğitimlerin verilmesi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Janier M, Unemo M, Dupin N et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574-588
2. Newman L, Rowley J, Vander S et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. PLoS One. 2015 ;10(12): e0143304.
3. Hook EW. Syphilis. Lancet 2017;389: 1550–57.
4. Heymann WR. The history of syphilis. J Am Acad Dermatol. 2006;54(2):322-3.
5. Rothschild BM. History of syphilis. Clin Infect Dis. 2005 ;40(10):1454-63
6. Harper KN, Zuckerman MK, Harper ML et al. The origin and antiquity of syphilis revisited: An Appraisal of Old World pre-Columbian evidence for treponemal infection. Am J Phys Anthropol. 2011;146(S53):99–133.
7. Dökmetaş İ. Sifiliz ve Nonveneryal Treponema Enfeksiyonları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp; 2017. 1408–14.
8. A´vila-Nieto C, Pedreño-Lopez N, Mitjà O et al. Syphilis vaccine: challenges, controversiesand opportunities. Front. Immunol. 2023; 14:1126170.
9. Dökmetaş İ. Treponema Türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017.2073–80.
10. Lukehart SA. Syphilis. In: Kasper D, Fauci A eds. Harrison's Infectious Disease. 3rd ed. McGraw Hill Medical; 2016.679–88.
11. Hook EW, Marra CM. Acquired Syphilis in Adults. N Engl J Med 1992; 326: 1060-1069.
12. Edmondson DG, Norris SJ. In Vitro Cultivation of the Syphilis Spirochete Treponema pallidum. Curr Protoc. 2021 ;1(2): e44.
13. Peeling RW, Mabey D, Chen XS et al. Syphilis. Lancet. 2023; 402(10398):336-346.
14. Tsuboi M, Evans J, Davies EP et al. Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. Lancet Glob Health. 2021; 9(8):e1110-e1118.
15. STI: Prevalence of active syphilis in 15- 49 year olds (%). The Global Health Observatory Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicatordetails/GHO/prevalence-of-active-syphilis-in-individuals-(-). [erişim 20 Ocak 2024].
16. Sexually Transmitted Infections Surveillance 2021. Center of Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/overview. [erişim 24 Kasım 2022].
17. Syphilis Annual Epidemiological Report for 2021. European Centre for Disease Prevention and Control. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2021. [erişim 20 Ekim 2023].

18. Mother-to-child transmission of syphilis. WHO Global Sexually Transmitted Infections Programme. https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stisprogrammes/stis/prevention/mother-to-child-transmission-of-syphilis. [erişim 20 Ekim 2023].
19. Sifiliz İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/sifiliz_istatistikleri.pdf. [erişim 20 Ekim 2023].
20. Hicks CB. Syphilis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical manifestations in patients without HIV. UpToDate. .https://www.uptodate.com/contents/syphilis-epidemiology-pathophysiolog-and-clinical-manifestations-in-patients-withouthiv source =bookmarks_widget. [erişim 28 Ekim 2023].
21. Antonio C Arrieta. Congenital syphilis: Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis. UpToDate. https://sso.uptodate.com/contents/congenital-syphilisclinicalmanifestationsevaluationanddiagnosis?sectionName=TRANSMISSION&topicRef=7584&anchor=H110903715&source=see_link#H110903715. [erişim 28 Ekim 2023].
22. Sutton M, Dorell C. Glob. Libr Women's Med. 2009; DOI: 10.3843/GLOWM.10030
23. Hazra A, Collison MW, Davis AM. CDC Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. JAMA. 2022;327(9):870-871.
24. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168. [erişim 3 Ekim 2023].
25. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549714. [erişim 2 Ekim 2023].
26. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. N Engl J Med. 2020;382(9):845-854.
27.Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev. 2006(1);29-49.
28.Morris SR. Syphilis. MSD Manual Proffesional Version. https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/sexually-transmitted-infections-stis/syphilis. [erişim 30 Ekim2023]
29. Hicks CB, Clement M. Syphilis: Screening and diagnostic testing. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/syphilis-screening-and-diagnostic-testing. [erişim 28 Ekim 2023]
30.Soreng K, Levy R, Fakile Y. Serologic Testing for Syphilis: Benefits and Challenges of a Reverse Algorithm. Clin Microbiol Newsl. 2014;36(24):195–202.
31.Harding AS, Ghanem KG. The Performance of Cerebrospinal Fluid Treponemal-Specific Antibody Tests in Neurosyphilis. Sex Transm Dis. 2012 ;39(4):291–7.
32.Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. Clin Infect Dis. 2023;ciad437.

33. Nagappa M, Sinha S, Taly AB et al. Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital. Neuroradiology. 2013 ;55(4):379-88.
34. Hicks CB, Clement M. Syphilis: Treatment and monitoring. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/syphilis-treatment-and-monitoring# [erişim 1 Kasım 2023].
35. WHO Guideline on Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2017. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259003/9789241550093-eng.pdf?sequence=1. [erişim 8 Kasım 2023].
36. The Diagnosis and Management of Syphilis: An Update and Review. New York City Department of Health and Mental Hygiene, and the New York City STD Prevention Training Center. https://www.nycptc. org/x/Syphilis_Monograph_ 2019_NYC_PTC_NYC_DOHMH.pdf . [erişim 8 Kasım 2023].
37. Molina JM, Charreau I, Chidiac C et al; IPERGAY Study Group. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the IPERGAY trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):308-317.
38. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC et al; DoxyPEP Study Team. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 2023;388(14):1296-1306.
39. EACS guidelines v12.0 [İnternet]. EACS. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf . [Erisim 5 ocak 2024].
40. Stewart J, Oware K, Donnell D et al; dPEP Kenya Study Team. Doxycycline Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Infections in Women. N Engl J Med. 2023;389(25):2331-2340
41. Marra CM, Maxwell CL, Sahi SK et al. Previous Syphilis Alters the Course of Subsequent Episodes of Syphilis. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1243-1247.
42. Syphilis (Treponema pallidum) 2018 Case Definition. CDC National Notifiable Diseases Surveillance System. https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/syphilis-2018/.[erişim 5 Mayıs 2024].
43. Taşbakan M, Pullukçu H, Şenol Ş et al. Review of Syphilis Patient Records in İzmir State Venereal Diseases Clinic from 1994 to 2004. Turk J Med Sci 2008; 38 (2): 181-186
44. González JJ, Guerrero ML, Luján R et al. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. Clin Infect Dis. 2009;49(10):1505-11.
45. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. Lancet Infect Dis. 2004;4(7):456-66
46. Dinç HÖ, Alkan S, Özbey D et al. Evaluation of syphilis coinfection in HIV-infected individuals. KLIMIK Derg. 2020;33(3):292–6.
47. Liroff K, Kassaye SG, Spence AB, et al. The Tenacious Treponema: A Retrospective Examination of Syphilis Treatment Disparities in Washington, DC. Sex Transm Dis. 2024;51(1):1–7.
48. Marchese V, Tiecco G, Storti S et al. Syphilis Infections, Reinfections and Serological Response in a Large Italian Sexually Transmitted Disease Centre: A Monocentric Retrospective Study. J Clin Med. 2022;11(24):7499.

49. Mendonça Gil PK, Conrado D dos S, Azevedo MV et al. HIV pre-exposure prophylaxis and incidence of sexually transmitted infections in Brazil, 2018 to 2022: An ecological study of PrEP administration, syphilis, and socioeconomic indicators. PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(8):e0011548.
50. Lin KY, Yang CJ, Sun HY et al. Comparisons of Serologic Responses of Early Syphilis to Treatment with a Single-Dose Benzathine Penicillin G Between HIV-Positive and HIV-Negative Patients. Infect Dis Ther. 2021;10(3):1287–98.
51. Spagnuolo V, Poli A, Galli L et al. Incidence and Predictors of Serological Treatment Response in Early and Late Syphilis Among People Living With HIV. Open Forum Infect Dis. 2019;6(1).
52. Dinc HO, Alkan S, Ozbey D et al. Evaluation of Syphilis Coinfection in HIV-Infected Individuals. Klimik Derg. 2020; 33(3): 292-6
53. Korkusuz R, Şenoğlu S. Syphilis Seroprevalence and Associated Risk Factors in HIV-Infected Individuals. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2020;9:13
54. Genc M. Syphilis in pregnancy. Sex Transm Infect. 2000;76(2):73–9.
55. Seña AC, Zhang XH, Li T et al. A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. BMC Infect Dis. 2015 ;15(1):479.
56. Gong HZ, Li J, Zheng HY. The treatment outcome and predictors of serological response in syphilis in a sexually transmitted infections center, China. Int J STD AIDS. 2022;33(6):575–83.
57. Ghanem KG, Erbelding EJ, Cheng WW et al. Doxycycline Compared with Benzathine Penicillin for the Treatment of Early Syphilis. Clin Infect Dis. 2006;42(6):e45-9.
58. Liu H , Han Y, Chen X et al. Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. PLoS One. 2017;12(6):e0180001.
59. Zengarini C, Carpanese MA, Vara G et al. Analysis of serological treatment response to doxycycline versus benzathine penicillin in syphilis infections, a retrospective single-center study. Dermatol Ther. 2022;35(8).
60. Drago F, Ciccarese G, Broccolo F et al. A new enhanced antibiotic treatment for early and late syphilis. J Glob Antimicrob Resist. 2016; 5:64–6.
61. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH et al. Serologic Response to Treatment of Infectious Syphilis. Ann Intern Med. 1991;114(12):1005–9.
62. Seña AC, Wolff M, Behets F et al. Rate of Decline in Nontreponemal Antibody Titers and Seroreversion After Treatment of Early Syphilis. Sex Transm Dis. 2017;44(1):7–11.
63. Fiumara NJ. Serologic responses to treatment of 128 patients with late latent syphilis. Sex Transm Dis. 1979;6(4):243-6.
64. Zhang X, Shahum A, Yang LG et al. Outcomes From Re-Treatment and Cerebrospinal Fluid Analyses in Patients With Syphilis Who Had Serological Nonresponse or Lack of Seroreversion After Initial Therapy. Sex Transm Dis. 2021;48(6):443–50.
65. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural history of untreated syphilis. J Chronic Dis. 1955;2(3):311–44.

66. Dombrowski JC, Pedersen R, Marra CM et al. Prevalence Estimates of Complicated Syphilis. Sex Transm Dis. 2015 ;42(12):702–4.
67. Shorer EF, Zauchenberger CZ, Govender S et al. Neurological manifestations of syphilis-HIV coinfection in South Africa. J Neurol Sci. 2023;455.
68. Park IU, Tran A, Pereira L et al. Sensitivity and Specificity of Treponemal-specific Tests for the Diagnosis of Syphilis. Clin Infect Dis. 2020;71(Suppl 1):S13-S20.
69. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. Sex Transm Dis. 2018;45(3):147–51.
70. Hooshmand H. Neurosyphilis. JAMA. 1972;219(6):726.
71. Simon RP. Neurosyphilis. Arch Neurol. 1985;42(6):606–13.
72. Oliver SE, Aubin M, Atwell L et al. Ocular Syphilis — Eight Jurisdictions, United States, 2014–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(43):1185–8.
73. Oliver SE, Cope AB, Rinsky JL et al. Increases in Ocular Syphilis—North Carolina, 2014–2015. Clin Infect Dis. 2017;65(10):1676-1682.
74. Gu X, Gao Y, Yan Y, et al. The importance of proper and prompt treatment of ocular syphilis: a lesson from permanent vision loss in 52 eyes. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(7):1569-1578.
75. Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S et al. Time to development of ocular syphilis after syphilis infection. J Infect Chemother. 2018;24(1):75-77.
76. Philippe S, Promelle V, Tarıght N et al. La syphilis oculaire, retour d'une maladie oubliée: étude rétrospective de 18 cas diagnostiqués au CHU d'Amiens. J Fr Ophtalmol. 2021;44(10):1566–75.
77. Ozdemir K. Ocular Syphilis. Eur Eye Res 2022;2(3):124–134.
78. Xu Y, Li J, Xu Y et al. Case report: Visual acuity loss as a warning sign of ocular syphilis: A retrospective analysis of 17 cases. Front. Med. 2022; 9:1037712.
79. Zhang D, Bahrami A, Ricketts WD. All Eyes and Ears: A Case of Neurosyphilis Presenting With Simultaneous Ocular and Otic Involvement. Cureus 16(3): e56492.
80. Jackson DA, McDonald R, Quilter L et al. Reported Neurologic, Ocular, and Otic Manifestations Among Syphilis Cases—16 States, 2019. Sex Transm Dis. 2022 ;49(10):726–32.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım her zaman yanımda hissettiğim hocalarıma; başta tez danışmanım Doç. Dr. Esra Kazak olmak üzere, Prof. Dr. Halis Akalın, Prof. Dr. Emel Yılmaz, Doç. Dr. Yasemin Heper, Doç. Dr. Uğur Önal'a; Doç. Dr. Melda Palaslıoğlu'na ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İmmünoloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sırasında beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum çok kıymetli arkadaşlarıma, meslektaşlarıma her zaman hatırlayacağım dostlukları için teşekkür ederim. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki meslektaşlarıma ve diğer branşlarda beraber çalıştığım hocalarım ve meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Anabilim Dalımızda çalışmakta olan, kliniğimizdeki sıcak aile ortamının üyeleri hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize teşekkür ederim. Tezimdeki emekleri için başta seroloji labrotuvarı teknisyenleri olmak üzere tüm mikrobiyoloji ve immünoloji laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi manevi çok emeği olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme; anneme, babama, ablalarıma ve kardeşime teşekkür ederim.

Son olarak sevincimi derdimi hayatımı paylaştığım, beni her konuda destekleyen sevgili eşim Hasan'a; varlıklarıyla huzur ve neşe veren Zeynep'ime ve Ömer'ime sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

ilçesinde yılında doğdum. İlköğrenimimi Seyit Harun İlköğretim Okulu'nda 2004 yılında tamamladım. Seydişehir Mahmut Esat Anadolu Lisesi'nden 2008 yılında mezun oldum. Tıp eğitimimi Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2009 – 2015 yılları arasında tamamladım. 2015 yılında Kahramanmaraş Elbistan İlçe Devlet Hastanesinde mecburi hizmet görevine atandım. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime 2016 yılında başladım. Evli ve iki çocuk sahibiyim.