

Syphilis Tanı ve Tedavi

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Sifiliz-Laboratuvar Tanısı

- T. pallidum yapay ortamlarda üretilmediğinden, **laboratuvar tanısı hasta örneklerinde patojenin doğrudan saptanmasına veya serolojik testlerdeki reaktiviteye dayanır.**
- Canlı (hareketli) treponemlerin **karanlık alan mikroskobu ve parafine gömülmüş dokularda treponemlerin gümüş boyaması ile görselleştirilmesi sınırlıdır.**
- **FDA onaylı bir PCR testi bulunmamakta**
- Serolojik testler, sifiliz tanısının tartışmasız temel dayanağıdır

Karanlık Alan Mikroskopunda Treponema pallidum



Esne ve ileri-geri hareket ile karakteristik bir dönme hareketi sergiler, bu özellikler tanı için yeterince karakteristik olarak kabul edilir

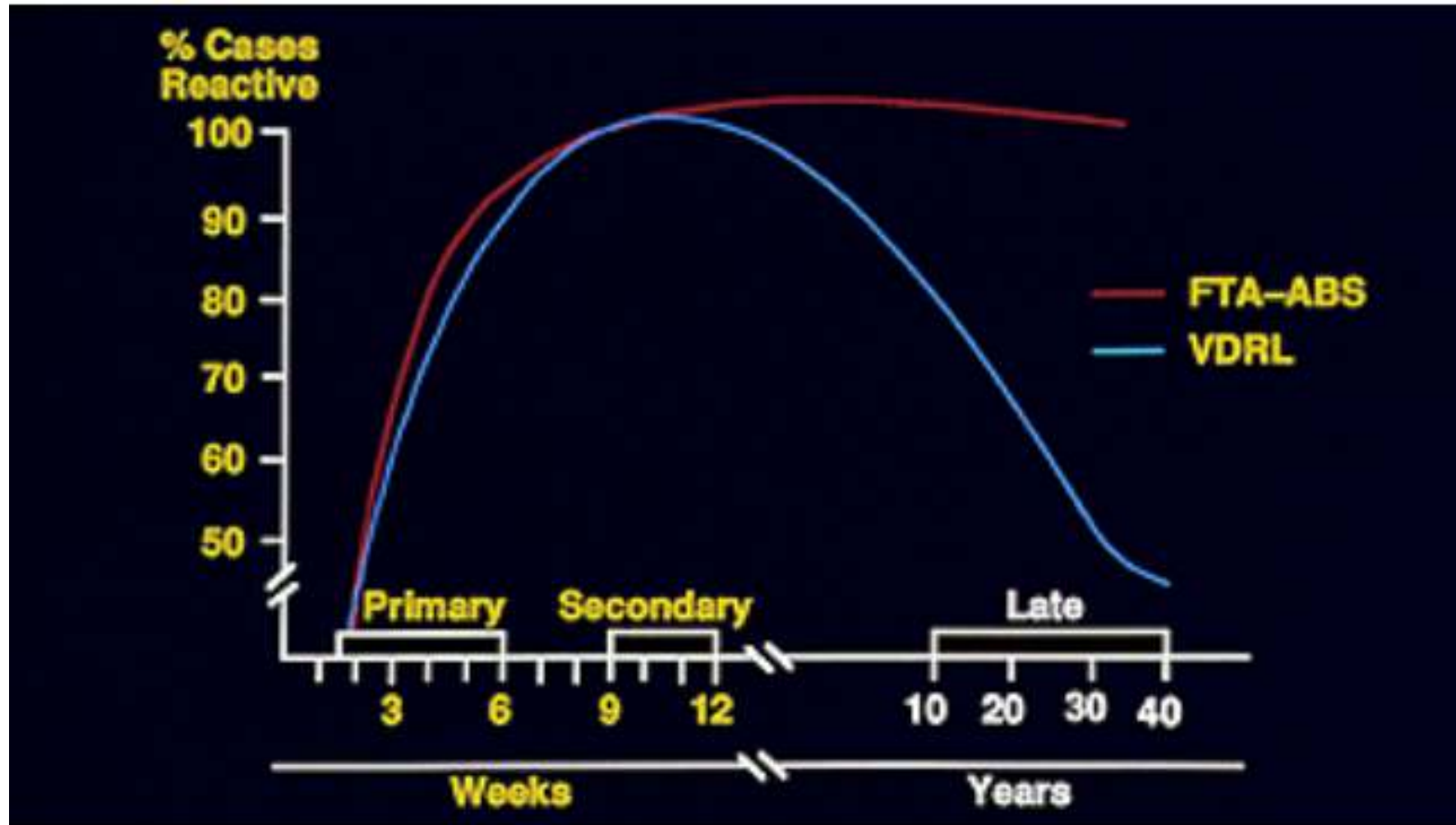
Karanlık Alan Mikroskopisi

- Basit ve hızlı bir yöntemdir.
- Eğik bir ışık saçan ve özel bir yoğunlaştırıcı kullanan bir mikroskopik tekniktir.
- **Deneyimli ellerde, mililitrede minimum 10^4 - 10^5 spiroket içeren örnekte organizmalar tespit edebilir.**
- **Yöntem en çok** tipik olarak yüksek konsantrasyonlarda treponem içeren **primer ve sekonder sifilizin nemli, eksüdatif lezyonlarına uygulanabilir.**
- Konjenital sifiliz şüphesi olan bebeklerden alınan **lenf düğümü aspiratları, amniyotik sıvı ve burun akıntısı** gibi diğer örnekler de başarılı inceleme için yeterli konsantrasyonda spiroketler içerebilir.

Karanlık Alan Mikroskopisi

- **Lezyon yüzeyi bakterisidal olmayan serum fizyolojikle temizlenir ve kuru gazlı bezle hafifçe aşındırılır.**
- **Seröz eksüda daha sonra bir cam slayta aktarılır, lamel ile kapatılır ve incelenir.**
- **İdeal olarak 20 dakika içinde incelenir.**
- **Tek bir hareketli treponem görülmesi tanısal olarak kabul edilir.**
- **T. pallidum kommensal oral spiroketlerden kolayca ayırt edilemediğinden oral lezyonlarda yapılmamalıdır.**
- **Tekniğin başarısını belirleyen birçok biyolojik ve teknik faktör göz önüne alındığında, negatif bir sonuç sifiliz tanısını dışlamaz.**

Sifiliz Sırasında Antikor Gelişim Süreci



Serolojik Testler

- Sifiliz, "treponemal olmayan (nontreponemal)" ve "treponemal" olarak adlandırılan iki farklı tipte antikor yanıtı ortaya çıkarır.
- Uzun süre **tetikleyici antijenlerin enfeksiyöz dokulardan salınan lipitler** olduğuna inanıldığından dolayı **nontreponemal** terimi kullanılmıştır.
 - ✓ Ancak, **kardiyolipin T. pallidum'daki ana fosfolipid bileşenidir.**
- **Nontreponemal antikorlar, primer ve geç sifilizdeki duyarlılığının düşüklüğüne ek olarak, sifilize ilişkisi olmayan biyolojik yanlış pozitifler** olarak adlandırılan koşullarda da ortaya çıkabilir.
- Şu anda mevcut olan serolojik testlerin hiçbiri **cinsel aktivite ile kazanılan sifiliz ile endemik treponematozları ayırt edemez.**

Nontreponemal Testler

- 1) Standart nontreponemal test VDRL** (Venereal Diseases Research Laboratory)' dir.
 - ✓ Isıyla inaktive edilmiş serumun standartlaştırılmış bir kardiyolipin, kolesterol ve lesitin süspansiyonunu aglütine etme kabiliyeti açısından test edildiği, gözle ve mikroskopik olarak $\times 100$ değerinde okunduğu slayt testidir.
- 2) RPR** (Rapid Plasma Reagin)
 - ✓ Görselleştirme maddesi olarak kömür partiküllerini kullanan bir kart testidir.
 - ✓ Genel bir kural olarak, aynı serum numunelerindeki RPR titreleri, VDRL titrelerinden daha yüksek olma eğilimindedir.
- 3) TRUST** (toluidine red unheated serum), odun kömürünün toluidin kırmızısı ile değiştirildiği bir makroflokülasyon testidir.
 - ✓ Duyarlılığı RPR testininkine eşdeğerdir, özgüllüğü ise biraz daha yüksektir.

Nontreponemal Testler

- Tedavi öncesi titreyi belirlemek için **tedaviye başlamadan hemen önce (ideal olarak tedavinin ilk gününde)** nontreponemal bir serolojik test yapılmalıdır.
 - ✓ Nontreponemal titreler **tanı tarihi** ile **tedavi tarihi arasında önemli ölçüde artabilir ve tedavi sonrası serolojik yanıtın yeterliliğini belirlemez.**
- Tamamen reaktif bir sonuç veren **en yüksek seyreltme rapor edilir.**
- Çok yüksek nontreponemal titrelere sahip serumlar, **antikor fazlalığı aglütinasyon reaksiyonunu engellediğinden zayıf ya da negatif olabilir**
- Çoğu laboratuvar, **bu “prozon” olgusunu, tüm numuneleri rutin olarak en az 16 dilüsyona kadar titre eder.**

Nontreponemal Testlerin Yanlış Pozitiflikleri

- **Biyolojik yanlış pozitif reaksiyon**, nontreponemal testi(+) treponemal testi(-) ise **anti- lipoidal antikörlara bağlı** olabilir.
- **6 aydan kısa süren** olarak tanımlanan **akut biyolojik yanlış pozitif (BYP)** reaksiyonları, **sıtma, bruselloz ve mononükleoz** gibi geçici akut hastalıkla ilişkili olabilir.
 - ✓ **Çiçek aşısının** da BYP reaksiyonları ürettiği gösterilmiştir.
- **6 aydan uzun süren** olarak tanımlanan **kronik BYP reaksiyonlarının nedenleri arasında**: **Otoimmün hastalıklar**, özellikle **sistemik lupus eritematozus, HIV enfeksiyonu, intravenöz madde kullanımı ve lepra** yer alır.
- **HCV Enfeksiyonunda 5 kat daha yüksek BYP**
- **Yaşlanma ve hamilelikte de BYP reaksiyonlarının nedenleri olarak gösterildi**, ancak yanlış pozitif test sonuçlarının **altında yatan diğer koşulların sorumlu olması muhtemeldir.**

Treponemal Testler

- 1) Floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTA-ABS)
- 2) Hemoaglutinasyon ve Mikrohemoaglutinasyon:
 - ✓ **T. pallidum (TPHA)(MHA-TP) testi:** T. pallidum antijeni ile duyarlı hale getirilmiş, **eritrositlerin pasif bir hemaglutinasyon** testidir.
- 3) **T. pallidum particle agglutination (TPPA) testi:** T. pallidum antijenleri ile hassaslaştırılmış **jelatin parçacıkları** kullanılır
- 4) **EIA** ve kemilüminesan immünoanalizler (**CIA'ler**)
 - Genellikle IgM ve IgG her ikisini birden saptamak için kullanılır.
 - Tüm evrelerdeki sifilitik enfeksiyona karşı yüksek duyarlılık gösterir
 - Aktif hastalığı, inaktif hastalıktan ayırt edemezler.

Treponemal Testler

- Nontreponemal testlerden **daha yüksek duyarlılıkları** (%86'ya karşı %70) ve **şankırın ortaya çıkmasından 1-2 hafta sonra reaktif hale gelmeleri** nedeniyle, primer sifilizden şüphelenildiğinde her zaman yapılmalıdır.
- Nontreponemal testler reaktif olmadığında **bile şüpheli tersiyer sifiliz için treponemal testler yapılmalıdır.**
- **Reaktif treponemal testler tedavi için yeterli kanıt olsa da altta yatan sürecin sifiliz olduğuna dair kesin kanıt değildir.**

Treponemal Testin Yanlış Pozitiflikleri

❖ **Yalancı pozitif CIA treponemal testi ile ilişkili durumlar arasında:**

- Gebelik
- İleri yaş (>50 yaş)
- Tümör
- Diyaliz
- Otoimmün hastalık ve sifilize ilgisi olmayan sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, riketsiyal hastalıklar, endokardit gibi) yer alır.

❖ **Yanlış pozitif bir EIA ise ileri yaşla (≥ 40 yaş) ilişkilendirilmiştir**

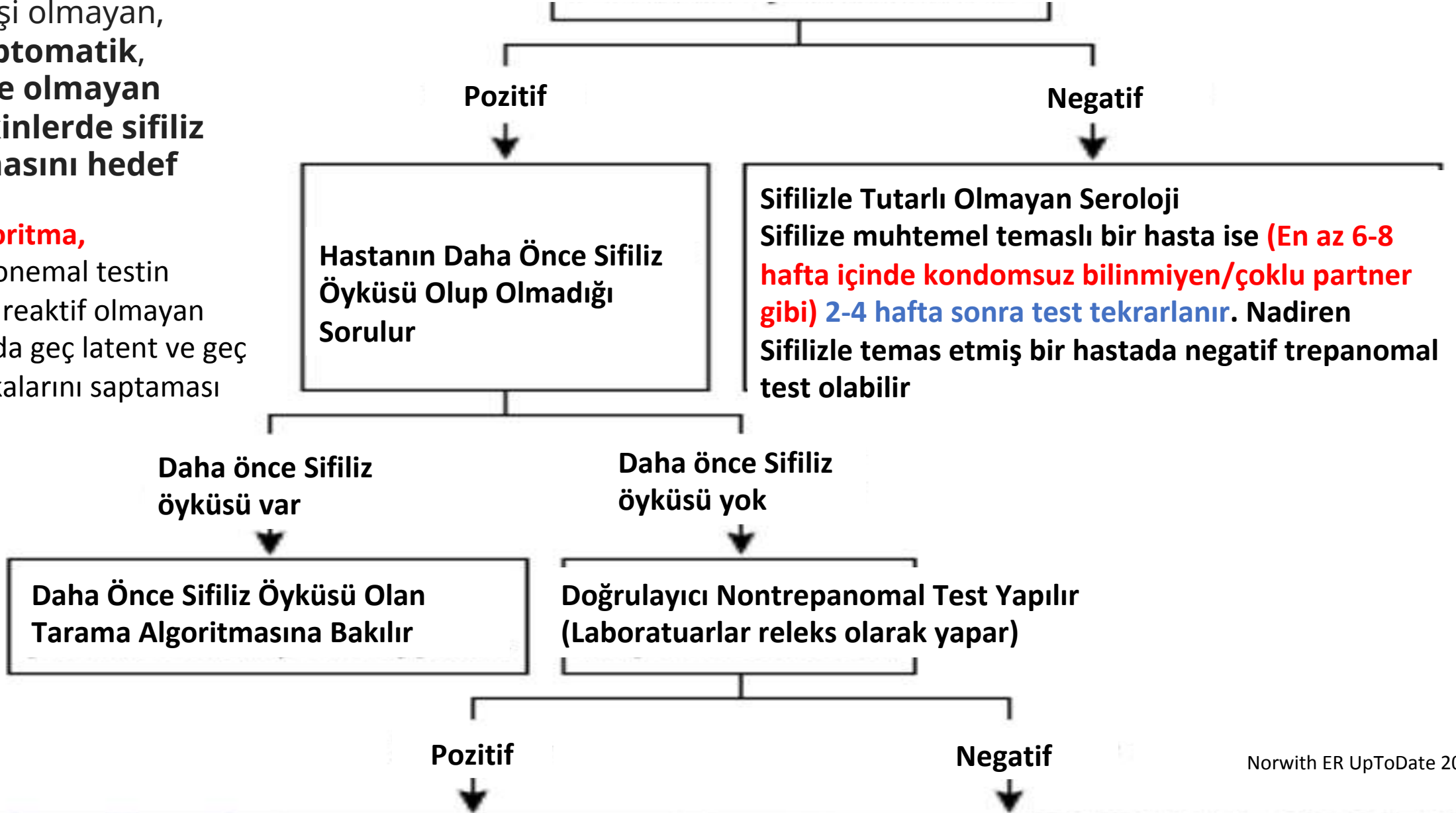
Daha Önce Enfeksiyonu Olmayan Yetişkinlerde Sifiliz Taraması

Bu algoritma, sifiliz geçmişi olmayan, **asemptomatik, hamile olmayan yetişkinlerde sifiliz taramasını hedef alır**

Ters algoritma,

nontreponemal testin zamanla reaktif olmayan hastalarda geç latent ve geç sifiliz vakalarını saptaması

Başlangıç Tarama Testi Bir Treponemal Test



Pozitif



**Sifilizle Tutarlı Seroloji
Uygun Tedavi**

Negatif



**Farklı Antijenleri Hedefleyen İkinci
Trepanomal Test Yapılır
(Laboratuvarlar refleks olarak yapar)**

Pozitif



**Sifilizle Tutarlı Seroloji
Uygun Tedavi**

Negatif



**Sifiliz Değil
Treponemal Test Muhtemelen
Yanlış Pozitif
İleri Teste Gerek Yok**

Daha Önce Enfeksiyonu Olan Yetişkinlerde Sifiliz Taraması

Nontreponemal Test Yap

(Treponomal test sifiliz öyküsü olan kişilerde tipik olarak hayat boyu pozitif kalır)

Pozitif

Negatif

Hasta uygun bir tedavi rejimi almış mı?

Aktif Sifiliz delili yok

Sifilize muhtemel temaslı bir hastada (En az 6-8 hafta içinde kondomsuz bilinmiyen/çoklu partner gibi) 2-4 hafta sonra test tekrarını planla

Evet

Hayır

Uygun Sifiliz tedavisi

Önceki tedaviyi izleyen yapılan nontreponemal testin sonuçları:

- 1-)Yeni enfeksiyonu
- 2-)Önceki enfeksiyonun yetersiz tedavisini
- 3-)Tedavi sonrası beklenmedik serolojik bulgular arasında ayırıcı tanı yapmaya ihtiyaç oluşturuyor mu?

Evet



Yönetim Aşağıdakilere Bağlıdır:

- **Başlangıç tedavi öncesi nontreponemal test titresi**
- **Tedavi sonrası en son test titresi**
- **Tedavi sonrası geçen süre**
- **Mevcut nontreponemal titre**
- **Yakın temas riski**

Hayır



**Yönetim Seçenekleri
ampirik tedavi
ya da yakın
izlemeyi içerir**

Daha Önce Enfeksiyonu Olmayan Hamilelerde Sifiliz Taraması

İlk Prenatal Vizitte Tarama

1-) TP(-) ya da NTT(-) ve risk grubu ise 28.-32. haftada tekrar tara, yine (-) ise doğumda tara

2-) TP(+)+NTT(+) Evreye uygun tedavi

3-) NTT(+ ve TP(-) ise 2-4 hafta içinde TP tekrarla, ikinci TP(-) ise NTT BYP, ikinci TP(+) ise evreye uygun tedavi

Sifiliz için yüksek riskli bir hasta mı? Risk Faktörleri:
✓ Ticari seks işçisi
✓ Uyuşturucu ile seks
✓ Kondomsuz birden fazla kişiyle seks
✓ Hamilelik sırasında CYBE bulunan

Tarama testi pozitif

Doğrulama testi pozitif mi?

Evet

Hayır

Sifilize Uyumlu Seroloji

Erken enfeksiyonla uyumlu sonuçlar ya da yanlış pozitif bir tarama sonucu
Başlangıçtaki tarama testi hangi tip bir test ile yapıldı?

Nontreponemal

Treponemal

Farklı Antijenleri Hedefleyen İkinci Treponemal Test Yapılmalıdır.

Evet

Hayır

28-32. haftalarda tekrar tarama
Eğer sifilizin delili yoksa doğumda tekrar tarama

İleri teste gerek yoktur

Evet

Hayır

Treponemal test pozitif

Treponemal test negatif

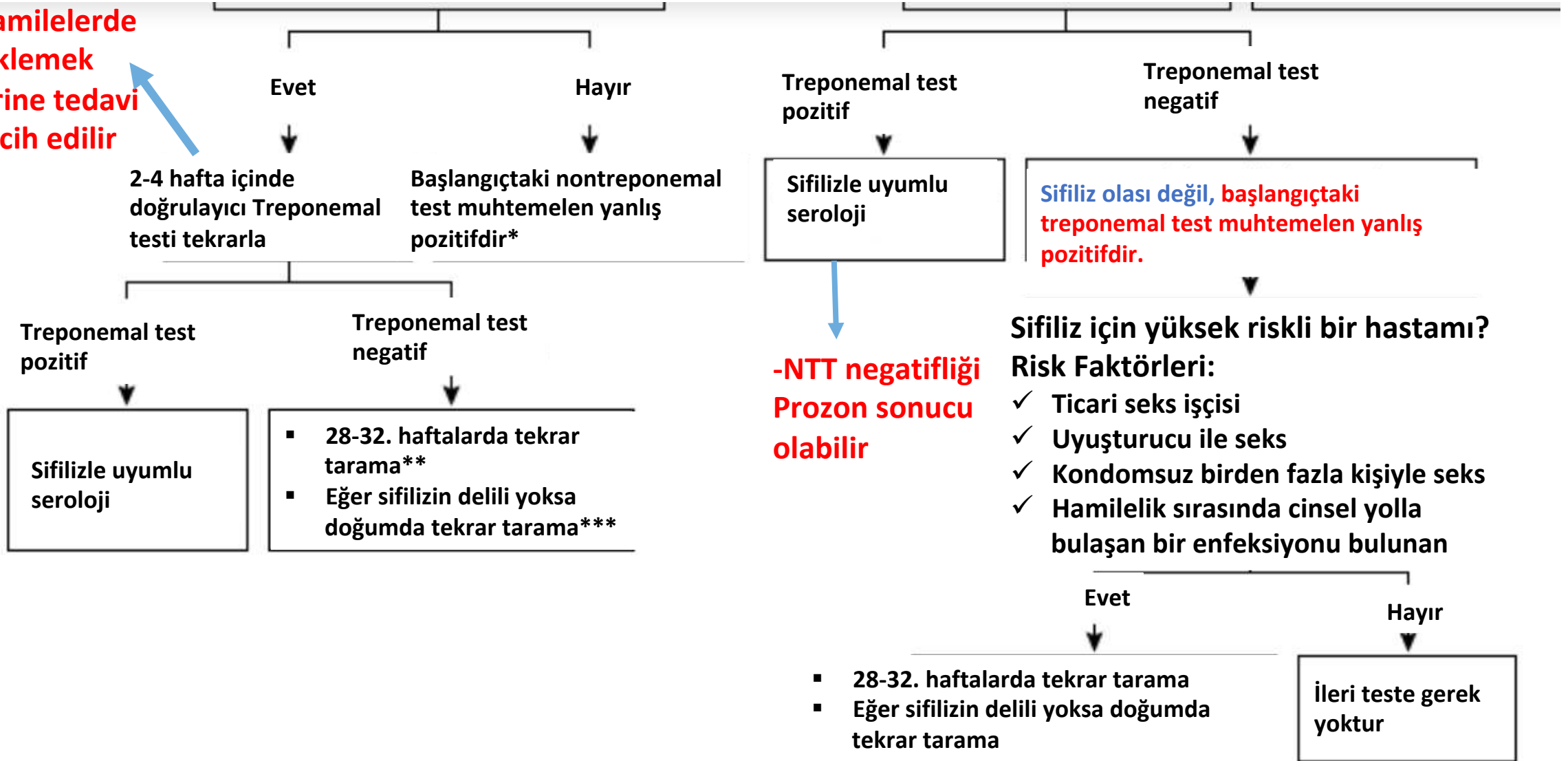
Sifiliz için yüksek riskli bir hasta mı?

Risk Faktörleri:

- ✓ Ticari seks işçisi
- ✓ Uyuşturucu ile seks
- ✓ Kondomsuz birden fazla kişiyle seks
- ✓ Hamilelik sırasında cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyonu bulunan

Daha Önce Enfeksiyonu Olmayan Hamilelerde Sifiliz Taraması

-Hamilelerde beklemek yerine tedavi tercih edilir



Hamilelikte Nontreponemal- Treponemal Testlerin Sonuçlarının Yorumu

- ❖ İlk pozitif testin, yanlış pozitif olma riski yüksek olabileceğinden, **doğrulayıcı test yapılmalı**
- ❖ Hamilelik veya başka bir geçici olaya atfedilen **biyolojik yanlış pozitifliği olan tüm hastalar**, **doğumdan en az 4-6 hafta sonra takip testine tabi tutulmalıdır.**
- ❖ Hamilelikte **taranmamış** veya **20. gebelik haftasından sonra ölü doğum yapan hamileler: Doğumda taranmalı**

Nörosifiliz İçin Testler

- **CDC, HIV durumundan bağımsız olarak, erken ve geç sifilizli hastalarda rutin lomber ponksiyon önermemektedir.**
- **Reaktif serolojileri ve nörolojik semptom veya bulguları olan hastalara, hastalığın evresi ne olursa olsun her zaman LP yapılmalıdır.**
- **Nörosifilizin laboratuvar tanısı için altın standart yoktur.**
- **Reaktif bir BOS VDRL testi, nörosifilizin kesin kanıtını oluştursa da, olası bir tanı yalnızca yüksek bir BOS proteininin veya pleositozun veya her ikisinin varlığına dayanabilir.**
- **BOS-VDRL testi, nörosifilizli hastaların %70 kadarında yanlış negatif olabilir.**

HIV Enfeksiyonunda Sifiliz Serolojik Testleri

- **Sifiliz için serolojik testler, HIV ile ko-enfekte kişilerde iyi performans göstermektedir.**
- **Ancak, bazı uyarılar akılda tutulmalıdır:**
 - 1. Nontreponemal test titreleri, sunum sırasında (prozon fenomeni dahil) daha yüksek olma eğilimindedir ve tedaviden sonra sürekli olarak yüksek kalır.**
 - ✓ Bu serolojik bulgular, HIV enfeksiyonu ile ilişkili **B hücresi düzensizliğini yansıtabilir.**
 - 2. Son derece nadir olmakla birlikte, sekonder sifiliz olup reaktif olmayan sifiliz serolojileri olan HIV ile enfekte hastalar bildirilmiştir.**
 - ✓ **Sekonder sifilizden şüphelenilen HIV ile enfekte hastada serolojik test sonuçları negatifse, histopatolojik inceleme için deri biyopsisi yapılmalıdır.**

HIV Enfeksiyonunda Sifiliz Serolojik Testleri

➤ HIV'li bir hastada nörosifilizi destekleyen BOS testleri:

✓ Bir BOS hücre sayısı >20 hücre/mikroL

- Bu eşik, HIV enfeksiyonu olmayan hastalardakinden daha yüksektir (Nötrofil sayısı >5 hücre/mikroL olması nörosifiliz düşündürür), çünkü HIV enfeksiyonu olan hastalarda **HIV'in kendisine bağlı bir BOS pleositozu olabilir.**

✓ Yüksek olan bir protein düzeyi

✓ Pozitif bir BOS FTA-ABS testi nörosifiliz için oldukça hassastır.

- Negatif bir BOS FTA-ABS testi ile nörosifiliz pek olası değildir.

Sifiliz-Tedavi

Safha	Penisiline Alerjik Olmayan Hastalar	Penisiline Alerjik Olan Hastalar(a)	Alternatif Tedavi (a)
Erken sifiliz (b) (Primer, sekonder, Erken Latent), yetişkinler	BPG 2.4 MU IM tek doz	Doksisiklin, 100 mg 2x1, 14 gün veya Tetrasiklin hidroklorür, 500 mg 4x1, 14 gün veya Gebe kadınlarda penisiline duyarsızlaştırma, BPG ile tedavi edin	Seftriakson, 10–14 gün boyunca günde 1–2 g IM veya IV veya Azitromisin (c) 2 g
Geç latent, süresi bilinmeyen sifiliz, yetişkinler veya nörolojik olmayan tersiyer sifiliz	Haftalık aralıklarla BPG 2,4 MU IM × 3 (toplam 7,2 MU)	Doksisiklin, 100 mg 2x1, 28 gün veya Tetrasiklin hidroklorür, 500 mg 4x1, 28 gün	Seftriakson (doz ve süre bilinmiyor)

➤ Sefksim veya azitromisin gibi diğer ajanların T. pallidum'a karşı **bir miktar etkinliği vardır ancak genellikle erken sifiliz tedavisinde kullanılmazlar.**

➤ Geç latent sifilizde, bir doz atlanırsa, süre yeniden başlatılmalıdır.

a: Penisilin dışındaki terapötik rejimler, özellikle 1 yıldan uzun sifiliz süresi olan hastalarda iyi çalışılmamıştır; bu nedenle dikkatli takip zorunludur. Seftriakson, iyi belgelenmiş penisilin alerjisi öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Penisilin alerjisi olan gebe hastalara seftriakson önermek için yeterli veri yoktur.

b: HIV ile enfekte ve HIV ile enfekte olmayan hastalar. Mevcut veriler, erken sifilizde ek BPG, amoksisilin veya diğer antibiyotik dozlarının, HIV durumundan bağımsız olarak etkinliği artırmadığını göstermektedir.

Sifiliz-Tedavi

Nörosifiliz, otik sifiliz ve oküler sifiliz, yetişkinler(d)	Kristal penisilin G, günde 18–24 MU, 3–4 MU IV 6x1 olarak verilir veya 10-14 gün boyunca sürekli infüzyon veya Prokain penisilin G, 2,4 MU IM, artı probenesid, 0,5 g 4x1, 10-14 gün boyunca günlük	Seftriakson, 2 g IM veya IV, 14 gün boyunca günlük	
---	---	--	--

c:Azitromisin 2 g'lık tek doz PO olarak erken sifiliz için 2.4 MU IM BPG kadar etkili gibi görünmektedir. Bununla birlikte, Treponema pallidum'da azitromisine direnç sağlayan mutasyonlar coğrafi olarak yaygındır. Bu nedenle, azitromisin yalnızca BPG veya doksisisiklin ile tedavi mümkün olmadığında dikkatli kullanılmalıdır.

Azitromisin hamile kadınlarda veya erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerde kullanılmamalıdır.

Sifiliz-Tedavi

Hamile	Gebe olmayan hastalarda olduğu gibi penisilin ile evreye uygun tedavi; Penisilin alerjisi olan hastalar desensitize edilmeli ve penisilin ile tedavi edilmelidir.		
--------	---	--	--

d: Nörosifiliz için yüksek doz intravenöz penisilin kullanımıyla ilgili kapsamlı tedavi bilgisi ışığında, penisiline alerjisi olan hastalar muhtemelen duyarsızlaştırılmalıdır. Nörosifiliz için alternatif tedavi olarak seftriakson kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Seftriaksonun güvenliği konusunda endişe varsa, cilt testi ve gerekirse desensitizasyon yapılmalıdır.

Hamilelik ve Sifiliz-Tedavi

- ❖ Hamilelerde tercih edilen ilaç penisilindir.
- ❖ Bazı klinisyenler, kısmen etkinlik kanıtlarına ve farmakokinetik verilere dayanarak **primer, sekonder veya erken latent hastalığı olan hamilelere ilk dozdan bir hafta sonra ek bir doz penisilin G benzatin 2.4 milyon ünite** uygularlar.
 - ✓ **Hamilelerde değişen penisilin düzeylerinin değerlendirilmesi**
- ❖ Primer, sekonder veya erken latent hastalığı olan ve **hamile olmayan hastalara ikinci doz penisilin uygulanmaz.**
- ❖ Geç latent sifilizde planlanan dozu >9 gün geciken hamileler, **tedavinin tamamını tekrarlamalıdır.**
- ❖ Latent sifilizden şüphelenilen asemptomatik bir hasta daha önce sifiliz tedavisi görmüşse ancak uygun **bir tedavi rejimi aldığı doğrulanamıyorsa, üç doz penisilin rejimi uygulanmalıdır.**

Hamilelik-Sifiliz ve Penisilin Alerjisi

- ❖ **Penisilin alerjisi, hamilelerin % 5-10'u tarafından bildirilmektedir,** ancak penisiline ciddi alerjik reaksiyonlar nadirdir.
- ❖ **Önemli endişe semptomları: Ürtiker, anjiyoödem veya hava yolu obstrüksiyonu, bronkospazm veya hipotansiyon ile anafilaksi** gibi immünoglobulin E (IgE) aracılı ani yanıtlardır.
- ❖ Bu gibi durumlarda bir alerji uzmanına yönlendirilmesi önerilir, ancak bir alerji uzmanı yoksa ve klinisyen önemli bir reaksiyon riskinin minimum olduğuna inanıyorsa, bir test dozu veya dereceli yükleme gerçekleştirilebilir.
- ❖ Hamilelikte, erken veya geç sifiliz için **6 ay içinde tedavi öncesi titrede dört kat düşüş meydana gelmemişse yeniden tedavi mantıklıdır.**

Hamilelik-Sifiliz ve Tedavi

- **Gebelikte erken sifilizin** (primer, sekonder veya latent <2 yıl [DSÖ tanımı]) penisilin dışı tedavisi için aşağıdaki alternatif rejimler:
- **Eritromisin 500 mg oral 14 gün boyunca günde dört kez veya 10-14 gün boyunca günde bir kez intramüsküler olarak 1 g seftriakson** veya
- **Azitromisin 2 g oral bir kez** (azitromisine yerel duyarlılık muhtemel olduğunda)
- **Geç sifilizin penisilin dışı tedavisi için, 30 gün** boyunca günde 4x500 mg eritromisin
- **Gebeliği sırasında penisilin olmayan rejimlerle tedavi edilen bireylerden doğan bebekler penisilin tedavisi almalıdır.**
 - ✓ **Eritromisin ve azitromisin plasenta bariyerini tam olarak geçmediğinden** fetüs etkili bir şekilde tedavi edilmez.
 - ✓ Azitromisinin 23S rRNA genlerindeki mutasyonlar nedeniyle dirençli olabilir

Tedavi Gerektiren İnkübasyondaki Sifiliz

Son 90 gün içinde erken sifiliz teşhisi konan bir kişiyle cinsel temasta bulunan kişiler

Erken sifiliz teşhisi konan bir kişiyle daha önce 90 günden fazla cinsel temasta bulunan kişiler, eğer serolojik test sonuçları hemen mevcut değilse ve takip olasılığı belirsizse

Nontreponemal test titreleri >1:32 olan geç latent sifiliz veya süresi belirsiz sifiliz hastalarının seks partnerleri

- İnkübasyon döneminde veya erken hastalığı olanlarda serolojik testler negatif olabilir.
- Testi 2-3 hafta sonra tekrarlamalıdır.
- Tedavi: 2.4 milyon ünite BPG

JARISCH-HERXHEIMER REAKSİYONU

- Genellikle sifilizin etkili antibiyotiklerle, **özellikle penisilinle ilk tedavisinden 6-8 saat sonra başlayan**, bakteriyel sepsise benzeyen sistemik bir reaksiyondur.
- Şiddetli JH, **muhtemelen parçalanmış treponemlerden lipoproteinlerin ve diğer PAMP'lerin ani salınımının neden olduğu bir sitokin fırtınasıdır.**
- **Sifilizdeki JH reaksiyonu**, ani başlayan ateş, titreme, miyaljiler, baş ağrısı, taşikardi, hiperventilasyon, kızarma ile vazodilatasyon ve hafif hipotansiyondan oluşur.
- **12-24 saat sürer** ve **değişen şiddet derecelerinde ortaya çıkar.**

Tedaviye Yanıtı İzleme

- Testi tekrarlama sıklığı devam eden enfeksiyon riskine bağlıdır:
 - Olası geç başarısızlık
 - Yeniden enfeksiyon olup olmadığını değerlendirmek için
- Nontreponemal test erken sifiliz için 3. 6. ve 12. aylarda geç sifiliz için 24. ayda da kontrol edilir.
- **Düşük nontreponemal titrelerin biyolojik önemi bilinmemektedir (serofast).**
 - ✓ **B hücresi toleransının bir sonucu olarak** antilipoidal antikörlerin üretimini durdurmaya yönelik bir bağışıklık tepkisinin başarısızlığını temsil ettiği öne sürülmüştür.
- **Kalıcı olarak yüksek titreleri olan kişiler, HIV enfeksiyonu için test edilmelidir.**
- Serolojik yanıt göstermeyen hastalar ek tedaviden yarar görür mü?
 - ✓ Bir çalışmada, 82 HIV-negatif "serofast" hastanın yalnızca **%27'sinin**, ek 6 aylık takip sırasında **yeniden tedaviden sonra serolojik yanıt gösterdiği saptanmıştır.**

Tedaviye Yanıt İzleme

- **Antikor titreleri <1:8 olanlarda, daha yüksek titrelere sahip olanlara göre dört kat düşüş olasılığı daha düşük olabilir.**
- Tedaviyi takiben titrelerin düşme hızını yavaşlatabilen **diğer faktörler:**
 - ✓ Kişinin yeniden enfekte olması
 - ✓ Tedaviye zayıf uyum
 - ✓ HIV enfeksiyonunun varlığı
 - ✓ Bağışıklık sisteminin baskılanması
 - ✓ Tanı konulamamış SSS hastalığı
- **Bir hastanın tedaviye yeterli bir yanıt vermemesinin göstergeleri:**
 - ✓ Kalıcı belirti veya semptomlar
 - ✓ Nontreponemal titrede **4 kattan daha az bir düşüş**
 - ✓ **Başlangıçtaki düşüşün ardından, 2 haftadan daha uzun bir süre sonra nontreponemal titrelerde belgelenmiş dört kat artış**

Bağışıklık

- **Primer ve sekonder sifiliz için başarıyla tedavi edilen hastaların yeniden enfekte olabileceğine dair çok sayıda klinik deneyim vardır.**
- **Erken sifiliz sırasında gelişen bağışıklığın, özellikle de heterolog enfeksiyonlara karşı sınırlı olduğu ve tedaviden sonra hızla kaybolduğu düşünülmektedir.**
- **Tavşanların TP0751 ile aşılmasının spiroket yayılmasını azalttığını gösterilmiştir.**