

SİFİLİS TEDAVİSİ

Oktay AVCI

Treatment of syphilis.

II.Dünya Savaşı'ndan sonra penisilin tedavisi alanına girmesiyle sifilis insidensinde büyük azalma olmuştur. Ancak penisilinle elde edilen büyük etkinlik sonucu klinik araştırmalar adeta durmuş, penisilin rejimleri değiştikten sonra da klinik araştırmaların artmadığı görülmüştür. Ayrıca, eski çalışmaların günümüz modern metodolojileri ışığında değerlendirilmesi de zorluklar arz etmektedir. Günümüzde sifilis tedavisi rejimleri genelde etkin kabul edilmekle beraber optimal olup olmadıkları konusunda tereddütler ortaya çıkmış bulunmaktadır. Gittikçe artan sayıda tedavi başarısızlığı bildirileri ve HIV enfeksiyonu ile birliktelik gösteren sifilis olgularında ortaya çıkan tedavi sorunları, sifilis tedavisi rejimlerinin sorgulanmasına neden olmuştur(33).

Günümüzde de penisilin, tedavinin temel ve ilk seçilecek ilacı olma özelliğini korumaktadır(12,25). Penisilin alternatifleri ise tetrasiklin veya eritromisindir(25). 1990'lara doğru insidensinde tekrar artış gözlenen(12,31) hastalıkta, HIV pozitifliği gösteren olgularda penisilin etkinliği tartışılabilir bulunmuştur. Sifiliterapide kullanılacak ilaçta bulunması arzulanan özellikler; uzun yarı ömür, merkez sinir sistemi (MSS)'ne penetrasyonun iyi olması ve ilacın uygulama kolaylığıdır. Sözgelimi benzatin penisilin G serumunda uzun treponemidal düzeyler sağladığı halde MSS konsantrasyonları güvenli olamamaktadır. Tetrasiklinler multipl günlük uygulama gerektirmekte olup MSS tutulumunda etkinlikleri belirsizdir. Eritromisin etkinliği tetrasiklinlerden de az olup tetrasiklinlerin diğer dezavantajlarına sahiptir(12).

CDC (Hastalık Kontrol Merkezi) tarafından önerilen sifilis tedavisi esasları şunlardır:

1 yılı aşmamış sifilis (I., II. evreler, latent seropozitif sifilis):

2.4 milyon IU i.m. total tek dozda benzatin penisilin G veya 600,000 IU i.m./gün X 8 gün, total 4.8 milyon IU prokain penisilin G.

1 yıldan eski sifilis (II. evre, 1 yıldan eski latent seropozitif sifilis, kardiyovasküler ve nörosifilis):

Haftada 2.4 milyon IU i.m. X 3, total 7.2 milyon IU benzatin penisilin G veya 600,000 IU i.m./gün X 15 gün, total 9 milyon IU prokain penisilin G.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) önerileri ise şunlardır:

Erken sifilis (I., II. evreler, 2 yıldan az sürmüş erken latent sifilis):

2.4 milyon IU i.m., total tek dozda benzatin penisilin G veya 600,000 IU i.m./gün X 10 gün, total 6 milyon IU prokain penisilin G.

Geç latent sifilis veya geç benign sifilis (2 yıldan fazla sürmüş):

Haftada 2.4 milyon IU i.m. X 3 total 7.2 milyon IU benzatin penisilin G veya 600,000 IU i.m./gün X 15 gün, total 9 milyon IU prokain penisilin G.

Kardiyovasküler ve nörosifilis:

600,000 IU i.m./gün X 20 gün, total 12 milyon IU prokain penisilin G.

Konnatal sifilis (syphilis connata):

50,000 IU/kg/gün i.m. X 10 gün prokain penisilin G veya

50,000 IU/kg/gün i.m. X 10 gün benzatin penisilin G.

DSÖ, etkin tedavi için, en az 7-10 gün 0.03 IU/ml düzeyinde serum penisilin konsantrasyonu sağlanmasını öngörmektedir. Konsantrasyon bu düzeyin altına indiğinde, 24-30 saat içinde spiroketler tekrar çoğalmaktadır(4). Ülkemizde sifilis tedavisi "Frengi Savaş Yönetmeliği" esaslarına göre yapılmakta olup prensipleri DSÖ önerilerine uymaktadır.

Günümüzde HIV pozitif sifilisliler olgular tanı ve tedavi yönlerinden zorluklar arz etmektedir. Ancak, prensip olarak tüm HIV pozitif hastaların sifilis, tüm sifilisliler olguların da HIV yönünden araştırılması gerektiği bildirilmiştir(29). HIV pozitif bireylerde sifilis testleri geç pozitifleştiği gibi, nörosifilis serolojik tanısı, testlerin serebrospinal sıvıda spesifite ve sensitivitesinde azlık nedeniyle güçleşmektedir(9,28,29). Bununla beraber, HIV pozitif sifilisliler olgularda serolojik

değişiklik gelişmediğini ve tedaviye yanıtta değişiklik olmadığını savunan yayınlar da bulunmaktadır(10). Klinik ayırıcı tanıda zorluklar arzeden ve anormal humoral immün yanıt belirlenen olgular da bildirilmiştir(22). HIV pozitif sifilisi olguların, klinik evrelerine bakılmaksızın nörosifilis şeması ile tedavi edilmeleri önerilmektedir(9).

Asemptomatik nörosifilis, gerek tanısı gerekse tedavisi zor bir sifilis formudur. DSÖ ve CDC tarafından belirlenmiş bulunan ve serobospinal sıvıda VDRL pozitifliği yanında hücre ve/veya protein artışı şeklindeki tanı kriterleri günümüzde yoğun şekilde tartışılmakta, yeni ek kriterler önerilmektedir. İnfeksiyondan sonraki 1 yıl içinde yapılacak penisilin tedavisinin genelde nörosifilis gelişimini engellediği, 1 yıldan eski olgulardaysa bu riskin bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu sifilis formunda yalnız intravenöz uygulama şeklinin etkili olduğu ve intramüsküler penisilin uygulamalarında tedavinin başarısız kaldığı gözlemi vurgulanmıştır(30,32). Bir başka, 40 erken sifilis olgusunu içeren çalışmada asemptomatik nörosifilis tanı kriterleri pozitifliği gösteren olgu sayısı 12 olarak bulunmuştur(17). Bu gözlemler, erken sifilisi her olgunun asemptomatik nörosifilis yönünden incelenmesi gerektiğini akla getirmektedir.

Tanı yönünden olduğu kadar, tedavi yönünden de problem oluşturan bir başka sifilis formu syphilis connata'dır. Son birkaç yılda bazı ülkelerde konnatal sifilis sıklığının arttığı bildirilmiştir(5). Birçok sifilitik gebe doğum sırasında asemptomatik olabildiği gibi, bunların yenidoğan çocukları da sifilis belirtisi göstermeyebilmektedir. Yenidoğanda serolojik test pozitifliğinin yorumu bu olgularda zorlaşmakta, üstelik penisilin tedavisinin etkinliğine karşın yenidoğan sifilisin ölüm oranı % 10 civarında bulunmaktadır(5,8,20). Bazen de penisilinle uygun maternal sifilis tedavisi konnatal sifilis gelişimini engelleyememektedir(23).

Görüldüğü gibi, penisilin tedavisi her zaman başarılı sonuç vermemektedir. Sifilis tedavisinde penisilin alternatif olarak bildirilen eritromisin sık sayılabilecek oranda başarısız tedavi sonucuna yol açtığına ilişkin yayınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. HIV pozitif sifilisi olgularda eritromisin tedavisine rağmen erken dönemde şiddetli sistemik semptomlar gelişen olgular bildirilmiştir(6). Ancak, deneysel çalışmalarda hâlâ penisilin kadar etkin olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur(18).

Penisilin ve klasik alternatif ilaçların mevcut dezavantajları, araştırmacıları, başka antimikrobiyal ilaçların sifilis tedavisindeki etkinliklerini araştırmaya itmiştir. Bu ilaçların arasında makrolid antibiyotikler de bulunmaktadır. Deneysel tavşan modelinde etkili bulunan bir makrolid azitromisindir. Azitromisin, 30 mg/kg dozda oral yolla penisilin ve eritromisin kadar etkili bulunmuştur(18). Bir başka makrolid, klaritromisin de hamsterlerde oluşturulan deneysel sifilisin tedavisinde başarılı bulunmuş, alternatif tedavi modeli olabileceği düşünülmüştür. Ancak, inokulasyondan sonraki 1-8 gün içinde bu ilaca başlanmasıyla başarılı tedavi sonucu oluşturabildiği görülmüştür(1). Makrolidlerden, spektinomisin analogu trospektomisin tavşan kutan sifilisi modelinde penisilinle karşılaştırılmış, 40 mg/kg dozda serum zirve düzeylerinin penisilinden yüksek olduğu gözlenmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda, doku sıvısından treponemaların hızla kaybolduğu, ancak serum aktivite süresinin penisilinden kısa olduğu belirlenmiştir(24).

Sefalosporinler, sifilis tedavisinde etkinlikleri yoğun biçimde araştırılan bir başka ilaç grubudur. 2. kuşak sefalosporinlerden sefmetazolün tavşan modelinde, 20-40 mg/kg/gün i.m. uygulanımı benzatin penisilin G ile karşılaştırılmış ve aralarında etkinlik farkı bulunmamıştır(3). 3. kuşak sefalosporinlerden seftizoksim tavşan orşiti modelinde penisilin kadar etkili bulunmuş(14); sefatamet pivoksil en fazla inkubasyon döneminde olmak üzere, 15 mg/kg ve 30 mg/kg dozlarında, yine tavşan deneylerinde treponemisidal etki oluşturmuştur(7). Ancak günümüzde belki de üzerinde en fazla çalışılan 3. kuşak sefalosporin seftriaksondur. Sifilis tedavisinde ilacın uygulanacağı doz ve süre üzerinde tartışmalar sürmekle beraber erken sifilisi olgularda günde 4 g i.m., 14 günlük uygulamaları penisilinle karşılaştırılmış ve etkinlik yönünden penisilinle fark gözlenmemiştir. Sifilis tedavisinde penisilin en umut verici alternatiflerinden biri olduğu kabul edilmektedir(11,12,15,16,26).

Eski Sovyetler Birliği'nde geliştirilen bir ilaç olan mildronatin sifilis tedavisinde etkin olduğu sovyet literatüründe bildirilmekle beraber(8), ilaç konusunda henüz detaylı bilgi bulunmamaktadır.

Gonore tedavisinde yüksek etkinlik gösteren fluorokinolonların hiçbirinin günümüze değin *Treponema pallidum*'a etkili olduğu bildirilmemiştir(27). Bununla birlikte, siprofloksasinin sifiliste etkin olup olmadığı henüz kesinlik kazanmış değildir. Ofloksasin de etkili bulunmayan ilaçlar arasındadır(2,19,21).

Sifilis tedavisindeki bir başka komplike durum da sifilitik gebelerde tedavi sonucu ortaya çıkan Jarisch-Herxheimer reaksiyonudur. Reaksiyon sonucu oluşan ateş, uterus kontraksiyonu ve fetal hareket azalışının erken doğum veya fetal ölümlere yol açabildiği bildirilmiştir(13).

Sonuç olarak, sifilis tedavisi konusunda literatür gözden geçirildiğinde, günümüzde optimal ve güvenli bir sifilis tedavisinin bulunmadığı, alternatif tedavi yöntemlerine gerek bulunduğu izlenimi ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Alder J, Jarvis K, Mitten M, et al: Clarythromisin therapy of experimental *Treponema pallidum* infections in hamsters, *Antimicrob Agents Chemoter* 37:864 (1993).
- 2- Andriole VT: An update of the efficacy of ciprofloxacin in animal models of infection, *Am J Med* 87(5A):32 (1989).
- 3- Baker-Zander SA, Lukehart SA: Efficacy of cefmetazole in the treatment of active syphilis in the rabbit model, *Antimicrob Chemoter* 33:1465 (1989).
- 4- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff III, Winkelmann RK: *Dermatology*, 2nd ed, p.113, Springer-Verlag, Berlin (1991).
- 5- Chhabra Rs, Brion Lp, Castro M, et al: Comparison of maternal sera, cord blood, and neonatal sera for detecting presumptive congenital syphilis: relationship with maternal treatment, *Pediatrics* 91:88 (1993).
- 6- Duncan WC: Failure of erythromycin to cure secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus, *Arch Dermatol* 125:82 (1989).
- 7- Fitzgerald TJ: Effects of cefetamet on *Treponema pallidum* and experimental syphilis, *Antimicrob Agents Chemoter* 36:598 (1992).
- 8- Glozman VN, Berenbein BA, Kirmanc RE et al: Use of mildronate in therapy of seroresistant syphilis (serologic and immunologic comparisons), *Antibiot Khimioter* 36:38 (1991).
- 9- Goldmeier D, Ilay P: A review and update on adult syphilis, with particular reference to its treatment [editorial], *Int J STD-AIDS* 4:70 (1993).
- 10- Gourevitch MN, Selwyn PA, Davenny K, et al: Effects of HIV infection on the serologic manifestations and response to treatment of syphilis in intravenous drug users, *Ann Intern Med* 118:350 (1993).
- 11- Harrison WO: Ceftriaxone in the treatment of serious infections. Sexually transmitted diseases, *Hosp Pract Off Ed* 26(Suppl 5):20 (1991).
- 12- Hook EW: Treatment of syphilis: Current recommendations, alternatives, and continuing problems, *Rev Infect Dis* 11(suppl 6):1511 (1989).
- 13- Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD: The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy, *Obstet Gynecol* 75:375 (1990).
- 14- Korting HC, Haag R, Walter D, et al: Efficacy of ceftriaxone in the treatment of incubating syphilis in rabbits, *Chemotherapy* 39:331 (1993).
- 15- Le-Saux N, Ronald AR: Role of ceftriaxone in sexually transmitted diseases, *Rev Infect Dis* 11:299 (1989).
- 16- Luft B, Mariuz P: Use of third-generation cephalosporins, Spirochetes, *Hosp Pract Off Ed* 26(Suppl 4):34 (1991).
- 17- Lukehart SA, Hook EV, Baker-Zander SA, et al: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment, *Ann Intern Med* 109:855 (1988).
- 18- Lukehart SA, Fohn MJ, Baker-Zander SA: Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model, *J Antimicrob Chemoter* 25(Suppl A):91 (1990).
- 19- Megran DW: Quinolones in the treatment of sexually transmitted diseases, *Clin Invest Med* 12:50 (1989).
- 20- Maleville J, Larregue M, Ball M, Geniaux M: Les divers aspects de la syphilis congenitale, *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 84:609 (1991).
- 21- Poitevin M, Ly M, Daubras M, Ichou F: Etude in vivo de la sensibilité de *Treponema pallidum* a l'ofloxacine, *Pathol Biol Paris* 36:482 (1988).

- 22- Radolf JD, Kaplan RP: Unusual manifestations of secondary syphilis and abnormal humoral immune response to *Treponema pallidum* antigens in a homosexual man with asymptomatic immunodeficiency virus infection, *J Am Acad Dermatol* 18:423 (1988).
- 23- Rawstron SA, Bromberg K: Failure of recommended maternal therapy to prevent congenital syphilis, *Sex Trans Dis* 18:102 (1991).
- 24- Rice RJ, Thompson SE, Arko RJ, et al: Tissue fluid penetration and antitreponemal activity of trospectomycin (a new spectinomycin analog) in the rabbit syphilis model, *Sex Trans Dis* 15:152 (1988).
- 25- Ronald AR, Silverman M, McCutchan JA, et al: Evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of syphilis, *Clin Infect Dis* 15 (Suppl 1): 140 (1992).
- 26- Schofer H, Vogt HJ, Milbradt R: Ceftriaxone for the treatment of primary and secondary syphilis, *Chemotherapy* 35:140 (1989).
- 27- Tartaglione TA, Hooton TM: The role of fluoroquinolones in sexually transmitted diseases, *Pharmacotherapy* 13:189 (1993).
- 28- Telzak EE, Greenberg MS, Harrison J, et al: Syphilis treatment response in HIV-infected individuals, *AIDS* 5:591 (1991).
- 29- Tramont EC: Syphilis in HIV-infected persons, *AIDS Clin Rev*, 1993-1994:61.
- 30- van der Valk PG, Kraai EJ, van-Voorst-Vader PC, et al: Penicilline concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) during repository treatment regimen for syphilis, *Genitourin Med* 64:223 (1988).
- 31- Whiteside C, Fitzgerald FT: Syphilis evaluation and therapy: a study of current practices in a university hospital, *J Gen Intern Med* 3:547 (1988).
- 32- Wolters EC, Hische EA, Tutuarima JA, et al.: Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of asymptomatic neurosyphilis, *J Neurol Sci* 88:229 (1988).
- 33- Zenker PN, Rolfs RT: Treatment of syphilis, *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 6):590 (1990).