

NÖROSİFİLİZ: ÜÇ OLGU*

Meltem TÜĞDÜR CEYLAN, Derya KAYA, Cansu TOL, Tansu YAMAZHAN, Hüsnü PULLUKÇU,
Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

M. Tüğdür Ceylan: 0009-0000-7120-3866, D.Kaya: 0009-0000-6675-1198, C. Tol: 0009-0003-4198-718X,
T. Yamazhan: 0000-0001-5950-0702, H. Pullukçu: 0000-0001-6363-2708, M. Işıkgöz Taşbakan: 0000-0002-4689-720X

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZ

"Büyük taklitçi" sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır. Nörosifiliz, yani sifilizin santral sinir sistemi (SSS) tutulumu genellikle sekonder ve tersiyer evrelerinde görülmekle birlikte her evrede karşımıza çıkabilir. Artan sifiliz olgu sayılarına paralel olarak primer enfeksiyondan 4-10 yıl sonra tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören olgularda nörosifiliz riski de artmıştır. Bu nedenle nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Nörolojik tutulumda motor ve duyuşsal etkilenme, oftalmik ve işitsel semptomlar, kranial sinir paralizileri, menenjit semptom ve bulguları görülebilir. Hastalığa bağlı oküler bulgular SSS tutulumunun önemli belirteçlerindedir. En sık görülen psikiyatrik bozukluklar ise demans, depresyon ve grandiyozitedir. Burada kliniğimizde nadir olarak karşılaştığımız ancak artan sayılarla birlikte 2023 yılında takip edilen, farklı nörolojik ve oküler bulgular ile başvurmuş olan üç nörosifiliz olgusu konuya dikkat çekmek amacı ile paylaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: görme bozukluğu, nörosifiliz, *T. pallidum*

ABSTRACT

Neurosyphilis: Three Cases

"The great imitator" syphilis is a disease that involves multisystem involvement caused by *Treponema pallidum*. Neurosyphilis, which is the central nervous system involvement of syphilis, is generally seen in secondary and tertiary stages, but it can occur at any stage. With the increasing number of syphilis cases, the risk of neurosyphilis has also increased in cases that are untreated or inadequately treated 4-10 years after the primary infection. Therefore, it is a disease that should be considered in the differential diagnosis of neurological and psychiatric disorders. Neurological involvement can manifest as motor and sensory impairment, ophthalmic and auditory symptoms, cranial nerve paralysis, and signs of meningitis. Ocular findings related to the disease are important markers of central nervous system (CNS) involvement. The most common psychiatric disorders observed are dementia, depression, and grandiosity. In this context, three cases of neurosyphilis followed in our clinic in 2023, which are rarely encountered but have been increasing in number, are shared to draw attention to the subject.

Keywords: Neurosyphilis, *T. pallidum*, visual impairment

GİRİŞ

Sifiliz, *Treponema pallidum*'dan kaynaklanan multisistemik tutulum yapan bir hastalıktır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun prevalansındaki artış ile birlikte sifiliz gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda da belirgin artış bildirilmiştir^(10,20). Erkek cinsiyet, erkekle seks yapan erkekler, ileri yaş (≥45 yaş), antiretroviral tedavi almayan HIV ile yaşayan bireyler, tedavi uyum bozukluğu olanlar, sifiliz için tedavi almayanlar, geçirilen sifiliz enfeksiyonundan sonra yeniden enfeksiyon geçiren hastalar nörosifiliz için risk gruplarıdır. HIV ile yaşayan bireylerde nörosifiliz oranı immün yetmezliği olmayan bireylerden iki kat daha

İletişim adresi: Meltem Tüğdür Ceylan. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
e-posta: meltemtgd97@gmail.com

Received/Geliş: 21.08.2023 Accepted/Kabul: 05.01.2024 Published Online/Online Yayın: 30.04.2024

*11. Türkiye EKMUD Bilimsel Kongresi'nde sunulmuştur. PS.257 (03-07 Mayıs 2023, Kıbrıs)

Atf/Cite as: Tüğdür Ceylan M, Kaya D, Tol C, Yamazhan T, Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M. Nörosifiliz: Üç olgu. ANKEM Derg. 2024;38(1):24-29.

fazladır⁽²¹⁾. Sifilizin herhangi bir döneminde santral sinir sistemi tutulumu olabilir. Nörosifiliz, *T. pallidum* ile enfekte olan olguların yaklaşık %5'inde gelişmektedir⁽²⁰⁾. Nörolojik tutulumda motor ve duysal etkilenme, oftalmik ve işitsel semptomlar, kranial sinir paralizileri, menenjit semptom ve bulguları görülebilir. Hastalığa bağlı oküler bulgular SSS tutulumunun önemli belirteçlerindedir^(20,12). En sık görülen psikiyatrik bozukluklar ise demans, depresyon ve grandiyozitedir⁽¹⁷⁾. Burada kliniğimizde nadir olarak karşılaştığımız; ancak artan olgu sayılarıyla birlikte 2023 yılında takip edilen üç nörosifiliz olgusu konuya dikkat çekmek amacı ile paylaşmıştır.

OLGULAR

Olgu 1: Diyabet ve hipertansiyonu olan altmış dokuz yaşında erkek hasta, bir aydır baş dönmesi, denge bozukluğu, kilo kaybı ve sol gözde görme bulanıklığı şikayetiyle başvurdu. On gün önce çekilmiş olan kranial manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) serebral beyaz maddede kronik iskemik hiperintensiteler ve sağ frontal subkortikal kronik mikrohemoraji olarak yorumlandığı görüldü. Göz hastalıkları değerlendirmesinde sol göz anterior üveit ve asteroid hyalozis saptandı. Hastanın anamnezinde korunmasız cinsel ilişki öyküsü olduğu öğrenildi. Genital bölgede şankroid lezyon/akıntı/vücutta döküntü öyküsü ve işitme kaybı yoktu. İki yıl önce eşini kaybetmesi sonrasında başlayan depresif duyu durum, iştahsızlık, sürekli ağlama hali olduğu öğrenildi. Serumda Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) 1/256 dilüsyonda pozitif, RPR pozitif, *T. pallidum* (TP) IgG ve IgM pozitif, Anti HIV testi negatif sonuçlandı. TPHA testi yapılmadı. Olgu 1'in başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları Tablo 1'de paylaşıldı. Lomber ponksiyon (LP) ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasında glukoz 95 mg/dL, sodyum 147 mmol/L, protein 65.8 mg/dL olarak saptandı ve hücre sayımında lökosit 97/ μ L (%89.7 mononükleer hücre, %10.3 polimorfonükleer hücre) idi. BOS VDRL ½ pozitif bulundu. BOS patolojisi "plazma hücrelerinden zengin mikst yangısal hücreler izlendi" olarak raporlandı. Tedavi için 6x4 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin, 2x2 gr seftriakson ve 80 mg metilprednisolon başlandı. Denge bozukluğu şikâyeti gerileyen hasta 10 günlük tedavi sonrasında, üç hafta boyunca haftada bir penisilin 2400000 IU yaptırması önerilerek taburcu edildi. Üç ay sonra bakılan kontrol VDRL 1/32 dilüsyonda pozitif saptandı.

Olgu 2: Kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyon tanısı olan, iki senedir HIV ile enfekte olduğu bilinen 42 yaşındaki erkek hasta iki aydır olan baş dönmesi, baş ağrısı, kilo kaybı, bulanık görme şikayetleri ile başvurdu. Göz hastalıklarına danışılan hastanın nöro-oftalmolojik muayenesinde, tipik nörosifiliz göz tutulum bulguları olduğu öğrenildi. MRG yapıldı. Olgu 2'ye ait MRG bulguları Şekil 1'de, başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları Tablo 1'de paylaşıldı. Bakılan VDRL ½ dilüsyonda pozitif, TP IgG ve IgM pozitif saptanan hastaya nörosifiliz ön tanısı ile LP önerildi; ancak, hasta kabul etmedi. Renal doz ayarı yapılarak kristalize penisilin, 2x2 g seftriakson ve 80 mg metilprednisolon tedavisi başlandı. Tedavi 10 güne tamamlandı. Psikiyatriye danışılan hasta için ön planda bipolar bozukluk düşünüldü ve ketiapin başlandı. Metilprednisolon azaltılarak kesildi. Tedaviden üç ay sonra yapılan kontrolünde görme bulanıklığının azaldığı öğrenildi. VDRL ½ dilüsyonda pozitif, RPR negatif, TP IgG ve IgM pozitif saptandı. TPHA testi yapılmadı.

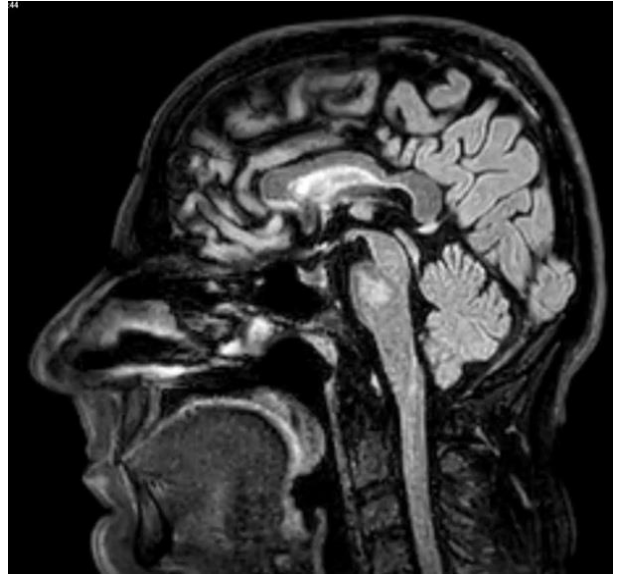
Olgu 3: Sistemik bir hastalık öyküsü olmayan yetmiş beş yaşında erkek hasta, altı ay önce bilateral vitrit nedeniyle takipliyken VDRL 1/32 pozitif, TP IgM ve IgG pozitif saptandı. TPHA testi yapılmadı. El ve ayaklarda döküntü öyküsü olan hastaya sifiliz tanısı ile üç doz 2400000 IU benzatin penisilin uygulandı. Döküntülerin geçtiği; ancak, bulanık görme şikayetinin arttığı öğrenildi. Bir ay önce Kranial MRG "Serebral atrofi, periventriküler lökoriazisi, optik nörit düşündürülecek bulgu saptanmadı." olarak raporlanan hastanın kontrolünde VDRL 1/64 dilüsyonda pozitif bulundu. Göz hastalıklarına konsülte edilen hastada göz bakısı nörosifiliz ile uyumlu olarak bildirildi. Hastadan onam alınmadığı için LP yapılmadı. Olgu 3'ün başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları Tablo 1'de verildi. 6x4 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin, 2x2 g seftriakson ve 80 mg metilprednisolon tedavisi başlandı. 14 günlük tedavi sonrasında üç hafta, haftada bir penisilin (2400000 IU) yaptırması ve metilprednisolonu azaltarak kesmesi önerilerek taburcu edildi. Bir buçuk ay sonra bakılan kontrol VDRL 1/16 dilüsyonda pozitif, RPR pozitif, TP IgG ve IgM pozitif saptandı. Görmede bulanıklığın devam ettiği, göz hastalıkları tarafından da takip edildiği öğrenildi.

Üç olgunun da başvurusunda ek enfektif yakınması yoktu. Fizik muayenelerinde belirtilenler haricinde patoloji saptanmadı. Sistem sorgulamasında tüm olgularda bulanık görme yakınması mevcuttu, birinci olguda buna denge bozukluğu da eşlik etmekteydi. Başvuru anında kan değerlerinde anlamlı patoloji saptanmamış olup

Tablo 1’de detaylandırıldı. Sadece birinci olguya LP yapıldı. Onam alınamaması nedeniyle diğer iki olguya LP yapılmadı. Üç olguya da renal doz ayarı yapılarak kristalize penisilin, 2x2 g seftriakson ve 80 mg metilprednizolon tedavisi başlandı. İlk iki olgu 14 günlük, üçüncü olgu 10 günlük tedavilerini tamamlayıp önerilerle taburcu edildi.

Tablo 1. Olguların başvuru anındaki biyokimya ve hemogram sonuçları.

	Birinci olgu	İkinci olgu	Üçüncü olgu
Lökosit (/ μ L)	5310	3880	7830
Nötrofil (/ μ L)	4200	2320	5140
Lenfosit (/ μ L)	1060	1010	2050
Trombosit (/ μ L)	269.000	125.000	250.000
CRP (mg/L)	2.56	4.66	9
(Normal aralık: 0-5)			
Sedimentasyon (mm/s)	12	12	31
AST (U/L)	15	12	17
ALT (U/L)	10	8	10
Kreatinin (mg/dL)	0.97	4.66	0.83
INR	1.04	0.93	1.08
Anti-HIV	Negatif	Pozitif	Negatif
Serum VDRL	1/256 Pozitif	½ Pozitif	1/64 Pozitif
Serum RPR	Pozitif	Negatif	Pozitif
Serum TP IgG+IgM	Pozitif	Pozitif	Pozitif



Şekil 1. İkinci olguya ait aksiyel T2A ve sagittal FLAIR imajlarında pons santralinde ok ile işaretli hiperintens iskemik gliotik odakları.

TARTIŞMA

Sifiliz, cinsel yolla bulaşan multisistemik bir hastalıktır. Nörosifiliz, yani sifilizin MSS tutulumu genellikle sekonder ve tersiyer evrelerde görülmekle birlikte her evrede karşımıza çıkabilir. Olgularımızda primer ve sekonder sifiliz dönemlerine ait belirti ve bulgu olmadığı bildirilmiştir. Bu durum antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu hastalığın doğal seyrinin değişmesi, hastanın ve ailesinin geçmişe yönelik bilgileri tam olarak anımsayamaması ile açıklanabilir⁽⁶⁾.

Penisilin tedavisi ile etkin tedavi sağlanabiliyor olsa da günümüzde HIV enfeksiyonu ile beraber sifiliz sıklığında artış görülmektedir. HIV enfeksiyonu bulunan kişilerde eş zamanlı sifiliz de varsa, nörosifiliz gelişme riski daha fazladır⁽⁹⁾. HIV enfeksiyonu olan kişiler, HIV olmayan kişiler gibi tedavi edilmelidir⁽¹⁵⁾. Nörosifiliz birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Ancak asıl patolojik süreç kronik ve yavaş seyirli bir leptomeningeal inflamasyondur. Hastalığın sekonder evresinde akut sifilitik menenjit görülebilir. Genellikle meningeal irritasyon bulguları ve kranial sinir tutulumları ile giden ılımlı bir menenjit şeklinde karşımıza çıkar. Özellikle optik sinir tutulumu en sık görülen göz bulgusu olup bazı serilerde %78 oranında olduğu bildirilmektedir⁽⁸⁾. VII. sinir etkilendiğinde yüz felci ve pitozis sık görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve ense sertliği de görülebilir.

Nörosifilizin tanısı klinik bulgulara, BOS incelemelerine (BOS VDRL, lökosit ve protein), treponemal (TPHA, FTA- ABS) ve nontreponemal (VDRL, RPR) serolojik testlere dayanır. BOS'ta lenfosit hakimiyeti söz konusudur ancak HIV ile yaşayan bireylerde nörosifilizden bağımsız olarak yalnızca HIV enfeksiyonu nedeniyle de BOS'ta lenfosit yüksekliği olabileceği için bu bulgu tanıda doğrudan kullanılmaz⁽²¹⁾. Sifilitik nöretinit ve optik nörit, nörosifiliz ile birlikte olabileceği için nörolojik bulguların yokluğunda bile LP yapılması ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için BOS incelemelerinin tekrarlanması önerilmektedir⁽¹⁹⁾. Sunduğumuz iki olguda, hasta işlemi kabul etmediği için LP yapılamadı. LP yapılamayan durumlarda alternatif tanı kriterleri şunlardır: (1) Sifilizin serolojik kanıtı, (2) Oküler semptomlar, (3) Sifiliz ile uyumlu oftalmolojik bulgular veya oküler sıvıda sifiliz enfeksiyonunun kanıtı. Muhtemel oküler sifiliz tanısı için oküler semptomlar ve serolojik kanıt gerekmektedir⁽¹⁸⁾.

Nörosifilize özgü herhangi bir beyin görüntüleme bulgusu tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda serebral atrofi ve T2 ağırlıklı görüntülerde intensite artışı gibi patolojik beyin MRG bulguları bildirilmiştir^(6,14). Sunulan iki olgunun kranial MRG'sinde saptanan hiperintens alanlar atipik bulgular olmakla beraber nörosifiliz ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Kranial MRG bulguları olmasına rağmen kranial bilgisayarlı tomografide (BT) meningeal kontrast tutulumu olmaması ve nörolojik muayenesinin normal olması asemptomatik nörosifiliz ile uyumludur. Asemptomatik olgularda optik sinir tutulumu nadir görülmektedir. Nörolojik bulguların olmaması nörosifilizi ekarte ettirmektedir⁽¹⁶⁾.

T. pallidum penisiline oldukça duyarlıdır. Penisilin her evre sifiliz tedavisinde etkin biçimde kullanılır. 18-24 milyon ünite/gün intravenöz kristalize penisilin G (3-4 milyon ünite her dört saatte bir) 10-14 günlük tedavi önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan nörosifiliz olgularında seftriakson alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir^(3,5,13). Bettuzzi ve ark.⁽²⁾, uzun serum yarı ömrü ve iyi kranial sinir penetrasyonu ile bilinen seftriaksonun nörosifiliz tedavisi için potansiyel bir alternatif olduğu sonucuna varmışlardır. Bu retrospektif çok merkezli çalışmada yazarlar, hasta popülasyonunu intravenöz seftriakson (günde bir kez iki gram) veya intravenöz benzilpenisilin (Dört saatte bir 3-4 milyon ünite) alan iki gruba ayırarak seftriaksonu mevcut altın standart tedavi olan benzilpenisilin ile karşılaştırmıştır. Sonuçlar, altıncı ve on ikinci aylarda iki çalışma grubu arasında serolojik yanıtlarda anlamlı bir fark olmadığını göstermemektedir. Bettuzzi ve ark.⁽²⁾, seftriakson grubundaki kohortun daha önceki çalışmalarda ışık tutulmayan bir parametre olan benzilpenisilin grubuna göre daha kısa hastanede kalış süresine sahip olduğu sonucuna varmıştır. Sunduğumuz üç olguda optik sinir tutulumu da olduğu için tedavide seftriakson da kullanılmıştır. Sistemik steroidler, nörosifiliz ve oküler sifilizde inflamasyonu azaltmak ve nörolojik semptomları hafifletmek için sıklıkla kullanılsa da bu tür ilaçların yararı kanıtlanmamıştır⁽⁴⁾. Etkisi kanıtlanmamış olsa da bazı kaynaklarda optik nörit ve üveitte kötüleşmeyi önlemek amacıyla ve Jarisch-Herxheimer reaksiyonunun önlenmesi için steroid kullanılması önerilmektedir⁽⁷⁾. Ancak, diğer enfeksiyöz üveit vakalarında olduğu gibi, antibiyotik yokluğunda sistemik veya perioküler kortikosteroidlerin kullanılması enfeksiyonun daha ağır seyretmesine neden olabilir. Bu durum hastalığın seyrini karmaşıktırabilir, tedaviyi zorlaştırır ve daha ciddi komplikasyonlara yol açar^(11,11).

Nörosifilizde erken dönem teşhis ve tedavi önemlidir. Çünkü tedaviye yanıt nörolojik hasarın kronikleşmesi ile ilişkilidir. Tedavi ile paretik nörosifilizin erken dönemdeki bilişsel ve psikiyatrik belirtileri düzelebilir. Ancak geç dönem olgularda yanıt kötüdür ve hastalık sekelleri kalıcıdır.

SONUÇ

Artan sifiliz olgu sayılarına paralel olarak birincil enfeksiyondan 4-10 yıl sonra tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi gören olgularda nörosifiliz riski de artmıştır⁽⁶⁾. Nörosifilizin günümüzde nadir olarak görüldüğü düşünülse de nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Hastalığın her döneminde nörolojik tutulum olabilir. Sifiliz tanısı konulmamış ve tedavi almamış olgular nörosifiliz klinik bulguları ile hastaneye başvurabilmektedir. Tanı için LP yapılması önerilmektedir. Ancak, LP yapılamayan olgularda da gerekli kriterlerin sağlanması halinde tanı konabilir ve tedavi başlanabilir. Nörosifiliz, parenteral penisilin ile etkili biçimde tedavi edilebilmektedir. Hastalığın erken teşhis ve tedavisi, nöropsikiyatrik klinik tabloları geriye döndürebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Onay: Hastadan olgunun yayınlanması için aydınlatılmış onam alınmıştır.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

Ethical approval: An informed consent was obtained from the patient for publication of the case.

KAYNAKLAR

1. Abdelnabi M, Rimu A, Siddiqui S, Mora B, Guerin C. Ocular syphilis mimicking Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: a diagnostic dilemma. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2023;36(3):380https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2187184
2. Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, Alcaraz I, Manda V, Molina JM, Mehlen M, Cazanave C, Tattevin P, Mensi S, Terrier B, Régent A, Ghosn J, Charlier C, Martin-Blondel G, Dupin N. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. Lancet Infect Dis. 2021 Oct;21(10):1441-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30857-4. Epub 2021 May 26. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2021 Aug 5;: PMID: 34051142.
3. Can Güngör F, Karamustafaloğlu N, Genç A, Yener F, İlnem C. Neurosyphilis in the differential diagnosis of late onset psychiatric disorders: case reports. Klinik Psikofarmakol Bülteni. 2011;21(3):258-61. https://doi.org/10.5455/bcp.20110627111639
4. CDC. Neurosyphilis, Ocular Syphilis, and Otorrhopilis, Centers for Disease Control and Prevention, https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/neurosyphilis.htm, (erişim tarihi 15.07.2023)
5. Gurses C, Bilgic B, Topcular B, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings of HIV-negative patients with neurosyphilis. J Neurol. 2007;254(3):368-74. https://doi.org/10.1007/s00415-006-0380-z
6. Hocaoğlu Çiçek GŞ. Psikiyatrik belirtiler ile başvuran nörosifiliz: bir olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg. 2022;29(4):681-6. https://doi.org/10.17343/sdutfd.1134041
7. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574-88. https://doi.org/10.1111/jdv.16946
8. Klein A, Fischer N, Goldstein M, Shulman S, Habot-Wilner Z. The great imitator on the rise: ocular and optic nerve manifestations in patients with newly diagnosed syphilis. Acta Ophthalmol. 2019;97(4):e641-7. https://doi.org/10.1111/aos.13963
9. Kocasoy Orhan E, Çakar A, Akman-Demir G. Sinir Sistemi İnfeksiyonları, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, http://www.itfnoroloji.org/infeksiyon/infection.htm (erişim tarihi 17.12.2023)
10. Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? BMJ. 2002;324(7349):1324-7. https://doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1324
11. Özdemir Yalçınsoy K, Cakar Ozdal P. Ocular syphilis. Eur Eye Res. 2022;2(3):124-34. https://doi.org/10.14744/eer.2022.57966

12. Prokosch V, Thanos S. Emerging syphilitic optic neuropathy: critical review and recommendations. *Restor Neurol Neurosci*. 2008;26(4-5):279-89. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7349.1324>
13. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
14. Russouw HG, Roberts MC, Emsley RA, Truter R. Psychiatric manifestations and magnetic resonance imaging in HIV-negative neurosyphilis. *Biol Psychiatry*. 1997;41(4):467-73. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00060-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00060-1)
15. Shuja SH, Naeem U, Eqbal F, Shuja MH. Ceftriaxone - A plausible intervention for treating neurosyphilis? *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104662. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104662>.
16. Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. *Postgrad Med J*. 2006;82(963):36-9. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.020875>
17. Telci Ş, Dankı D, Dilbaz N, Uz E, Bayram G. Psikotik özelliklerle seyreden bir nörosifiliz olgusu, Yeni Sempozyum Derg. 2006;44(1):34-6.
18. Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular syphilis: a clinical review. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(11):36. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0542-9>
19. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(33):924.
20. Wöhrl S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL-test. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(4):335-9. <https://doi.org/10.2340/00015555-0092>
21. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R, Li J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:800383. doi: 10.3389/fmed.2022.800383. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.800383>