

**GAMBARAN KLINIS DAN PENDEKATAN TERAPI PADA FRAMBUSIA: SEBUAH
TINJAUAN LITERATUR
CLINICAL FEATURES AND TREATMENT APPROACHES IN YAWS:
A LITERATURE REVIEW**

**Ifat Mabruka¹, Graciella Rwessa Samban Rande¹, M. Sabir², Asrawati Sofyan³, Muh. Nur Ikhsan
Liwang⁴, Indah Puspasari Kiay Demak⁵**

¹ Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu, Indonesia, 94118

² Departemen Infeksi Tropis dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu,
Indonesia, 94118

³ Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako-Palu, Indonesia,
94118

⁴ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako-Palu, Indonesia, 94118

⁵ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu, Indonesia,
94118

Correspondent Author: ifat.mabruka17@gmail.com

ABSTRACT

Background: Yaws is an endemic and neglected tropical disease (NTD) caused by *Treponema pallidum* subsp. *Pertenue*. It is characterized by clinical features involving soft tissue and bone lesions, which are divided into several stages. Early and adequate treatment during the early stage is crucial to prevent advanced complications of yaws.

Methods: This literature review was done by utilizing the PubMed database. The search was limited to journals published between 2019 and 2024, available as free full text articles in English. Articles with restricted access or incomplete data were excluded. Literature was searched by using the Boolean method with the keywords: "Yaws Clinical Features OR Treatment of Yaws."

Results: There are 8 articles were identified discussing the clinical features and treatment approaches in yaws.

Conclusion: Yaws is characterized by acute to chronic phase, with possible relapses in some patients. The current preferred choice to treat yaws is oral azithromycin.

Keywords: Yaws, lesions, azithromycin, benzathine penicillin-G.

ABSTRAK

Latar Belakang: Frambusia merupakan penyakit tropis endemik dan terabaikan (*neglected tropical disease*) yang disebabkan oleh *Treponema pallidum* subsp. *pertenue* dengan manifestasi klinis berupa lesi jaringan lunak dan tulang yang terbagi dalam beberapa tahap. Pemberian terapi adekuat sedini mungkin pada fase akut (tahap primer) merupakan kunci untuk menghindari komplikasi lanjut frambusia.

Metode: Pencarian artikel dalam tinjauan literatur ini menggunakan database PubMed. Pencarian dibatasi untuk jurnal dengan tahun publikasi 2019-2024 dan *free full text* berbahasa inggris. Artikel dengan akses terbatas atau tidak lengkap dieksklusi. Literatur dicari dengan metode boolean menggunakan kata kunci "Yaws Clinical Features OR Treatment of Yaws".

Hasil: Didapatkan 8 artikel yang membahas mengenai mengenai gambaran klinis dan pendekatan terapi dari frambusia.

Kesimpulan: Frambusia ditandai oleh fase akut hingga kronis, dengan kemungkinan kambuh pada beberapa pasien. Pilihan utama saat ini untuk mengatasi frambusia adalah dengan azitromisin oral.

Kata Kunci: Frambusia, lesi, azitromisin, benzathine penisilin-G

PENDAHULUAN

Frambusia atau yaws adalah penyakit dermatosis menular (*treponematoses* endemik) tergolong sebagai penyakit tropis yang terabaikan (*neglected tropical disease*/NTD) yang disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* subspesies *pertenue*.(1) Penyakit ini merupakan masalah kesehatan di banyak negara di seluruh dunia.(2) Antara tahun 2008 dan 2012, lebih dari 300.000 kasus telah dilaporkan kepada *World Health Organization* (WHO). Terdapat 12 negara endemis termasuk Benin, Kamerun, Republik Afrika Tengah, Republik Kongo, Pantai Gading, Republik Demokratik Kongo, Ghana, Togo, Indonesia, Papua Nugini, Kepulauan Solomon, dan Vanuatu. Namun saat ini, hingga 84% dari semua kasus, hanya berasal dari 3 negara yaitu Papua Nugini, Kepulauan Solomon, dan Ghana.(3)

Prevalensi frambusia di Indonesia pada tahun 1991 yaitu 0,31%; namun, Indonesia tetap menjadi satu-satunya penyumbang kasus frambusia di wilayah Asia Tenggara. Pada tahun 2017, sebanyak 1.218 kasus frambusia dilaporkan terjadi di Indonesia, yang tersebar di Nusa Tenggara Timur (NTT), Maluku, Papua, dan Papua Barat. Eradikasi frambusia di Indonesia belum tercapai hingga tahun 2020, oleh karena itu, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) telah memperbaharui target agar Indonesia bebas frambusia pada tahun 2025, lima tahun lebih awal dari target WHO pada tahun 2030.(4)

Frambusia diketahui terutama menyerang kulit, tulang, dan cartilago dan sebagian besar kasus terjadi pada anak-anak di bawah 15 tahun yang juga berfungsi sebagai

reservoir untuk *spirochete*.(1,3,5) Frambusia terutama menyerang masyarakat pedesaan di daerah terpencil, mereka yang hidup dalam kondisi ekonomi yang rendah dan dengan standar higienitas yang buruk.(4) Manusia sendiri dianggap sebagai satu-satunya reservoir penyakit ini dengan penularan langsung dari satu manusia ke manusia lainnya, dimana faktor penting yang mendorong penularan infeksi tersebut yaitu melalui kontak fisik yang dekat.(1)

Frambusia ditandai dengan fase akut yang diikuti dengan fase kronis, dan dapat kambuh pada sebagian kecil pasien. Secara klinis, penyakit ini terdiri dari beberapa tahap yang berbeda yang mirip dengan sifilis venereal dengan temuan kulit pada fase akut (primer), dan setelah periode laten, frambusia lanjut / kronik (sekunder dan tersier) dapat bermanifestasi sebagai nodul gummatosa, jaringan parut, dan lesi tulang yang destruktif. Adapun pengobatan yang banyak digunakan saat ini ialah benzathine penisilin-G dan azitromisin (3)

Artikel review ini bertujuan untuk membahas secara mendalam mengenai gambaran klinis dan pendekatan terapi yang adekuat pada kasus frambusia.

METODE

Pencarian artikel dalam tinjauan literatur ini menggunakan database PubMed. Pencarian dibatasi untuk jurnal dengan tahun publikasi 2019-2024 dan *free full text* berbahasa inggris. Artikel dengan akses terbatas atau tidak lengkap dieksklusi. Literatur dicari dengan metode *Boolean* menggunakan kata kunci “*Yaws Clinical Features OR Treatment of Yaws*”.

Berdasarkan hal tersebut, didapatkan sebanyak 46 artikel jurnal dari PubMed. Selanjutnya artikel-artikel yang telah diperoleh tersebut diekstraksi dan kemudian disitasi dengan menggunakan perangkat lunak Zotero. Ekstraksi jurnal dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya dan didapatkan 8 artikel yang sesuai. Dari 8 artikel jurnal tersebut dilakukan pembahasan mengenai gambaran klinis dan pendekatan terapi dari frambusia.

HASIL

Tabel 1. Hasil analisis 8 literatur berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi

No.	Nama Penulis	Tahun	Judul	Metode dan Sampel Penelitian	Ringkasan Isi Penelitian
1.	Menaldi, et al.	2022	Conformity of yaws clinical features to combined rapid diagnostic test in children aged 2-15 years in an endemic area	Penelitian ini menggunakan <i>cross-sectional study</i> . Sampel penelitian ini yaitu anak-anak berusia 2-15 tahun di Kabupaten Alor, Indonesia dengan total subjek penelitian sebanyak 197 orang.	Studi ini menemukan kesesuaian yang rendah antara manifestasi klinis yang dicurigai frambusia dengan <i>Dual Path Platform Rapid Diagnostic Test</i> (DPP® RDT), yang mengindikasikan bahwa manifestasi/gambaran klinis saja tidak cukup untuk mendiagnosis frambusia di daerah endemik, sehingga RDT kombinasi (antibodi treponemal dan non-treponemal) harus digunakan.
2.	John, et al.	2022	A Trial of Three Rounds of Mass Drug Administration with Azithromycin for Yaws	Penelitian ini menggunakan <i>cluster-randomized community trial</i> yang dilakukan di daerah endemik Papua Nugini. Terdapat 38 kelompok yang dibagi secara acak: 19 kelompok kontrol menerima 1 putaran MDA + 2 putaran pengobatan target kasus aktif dan 19 kelompok eksperimen menerima 3 putaran MDA.	Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa tiga putaran pemberian obat massal azitromisin dengan interval 6 bulan lebih efektif daripada satu putaran pemberian obat massal ditambah dua putaran pengobatan terarah (<i>targeted treatment</i>) untuk menurunkan prevalensi frambusia di masyarakat.
3.	Fongwen, et al.	2022	Diagnostics to support the eradication of yaws – Development of two target product profiles	Studi ini menggunakan pendekatan <i>qualitative and consultative analysis</i> untuk menentukan karakteristik ideal dan minimum dari alat diagnostik yang diperlukan. Studi ini tidak melibatkan subjek manusia secara langsung, namun memanfaatkan data	Jurnal ini menyoroti pentingnya pengembangan alat diagnostik yang spesifik dan efektif untuk mendukung upaya eradikasi frambusia, terutama dalam konteks target eradikasi global yang dicanangkan oleh WHO pada tahun 2030. Dua <i>Target Product Profiles</i> (TPP) telah dikembangkan untuk

				epidemiologi dari wilayah endemik frambusia untuk menginformasikan pengembangan TPP.	memenuhi kebutuhan diagnostik yang berbeda, TPP 1 yaitu tes diagnostik untuk mengonfirmasi kasus frambusia aktif di titik pelayanan (<i>point-of-care test</i>), sedangkan TPP yaitu tes untuk mendeteksi pembawa (<i>carrier</i>) asimptomatik frambusia yang berpotensi menyebarkan infeksi.
4.	Beiras, et al	2022	Yaws recurrence in children at continued risk of infection	Penelitian ini menggunakan desain observasional longitudinal. Penelitian ini melibatkan sekelompok anak dengan riwayat frambusia, yang telah menyelesaikan pengobatan menggunakan azitromisin, yang diidentifikasi melalui program <i>community-based surveillance</i> .	Pada penelitian ini didapatkan bahwa hingga 20% pasien mengalami episode ulkus kutaneus berulang dalam waktu 6-36 bulan setelah pengobatan. Sebanyak 7% dari pasien mengalami frambusia berulang yang dikonfirmasi secara serologis, dengan hampir semuanya adalah anak-anak berusia 15 tahun atau lebih muda.
5.	Holmes, et al.	2020	Modeling Treatment Strategies to Inform Yaws Eradication	Penelitian berbasis model matematis dan simulasi komputer. Penelitian ini tidak melibatkan individu secara langsung tetapi menggunakan data epidemiologis dan klinis dari populasi di wilayah endemik frambusia.	Beberapa putaran <i>total community treatment</i> (TCT) lebih efektif daripada beberapa putaran <i>total targeted treatment</i> (TTT) untuk mencapai eliminasi transmisi frambusia. Setidaknya 3 putaran TCT mungkin diperlukan untuk memenuhi tujuan WHO 2030 dalam eradikasi frambusia.
6.	Szczepanowska, et al.	2022	Yaws in Pygmy and Bantu children inhabiting the rural zones of Central Africa	Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional, yang melibatkan anak-anak berusia 2–15 tahun dari komunitas Pygmy dan Bantu yang tinggal di wilayah pedesaan Afrika Tengah.	Pada penelitian ini ditemukan prevalensi lesi frambusia cukup tinggi pada anak-anak Pygmy (38,7%) dan Bantu (43,0%), tanpa perbedaan yang signifikan di antara kedua kelompok. Manifestasi klinis berupa lesi kulit terutama terletak di tungkai bawah, dengan lesi unilateral lebih sering terjadi pada anak-

					anak Pygmy dan lesi bilateral pada anak-anak Bantu.
7.	Ngono, et al.	2021	Ulcerative skin lesions among children in Cameroon: It is not always Yaws	Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif observasional berbasis komunitas. penelitian ini melibatkan anak-anak berusia 2–15 tahun di daerah endemik frambusia di Kamerun yang menunjukkan lesi kulit ulseratif aktif yang belum menerima pengobatan sebelumnya.	DNA Haemophilus ducreyi terdeteksi pada proporsi yang lebih tinggi dari sampel lesi kulit (49,6%) dibandingkan dengan Treponema pallidum subsp. pertenue (16,2%), yang menunjukkan bahwa H. ducreyi mungkin lebih sering dikaitkan dengan ulkus kulit pada anak-anak yang diperiksa dibandingkan dengan T.p. pertenue. Studi ini menyoroti kesulitan dalam mendiagnosis ulkus kulit pada frambusia secara klinis, sehingga menekankan perlunya tes molekuler untuk secara akurat mendeteksi T. p. pertenue pada kasus yang dicurigai sebagai frambusia.
8.	Alwi, et al.	2021	Yaws: The forgotten tropical skin disease	Jurnal ini berupa <i>single case report</i> seorang anak laki-laki berusia 5 tahun yang didiagnosis menderita frambusia sekunder.	Jurnal ini memaparkan terkait seorang anak laki-laki aborigin berusia 5 tahun didiagnosis menderita frambusia sekunder dan berhasil diobati dengan dosis tunggal benzathine penisilin G intramuskular.

PEMBAHASAN

Frambusia adalah penyakit infeksi treponemal non-venereal yang disebabkan oleh bakteri *Treponema pallidum* ssp. *pertenue*.(6) Penyakit kronis dan berulang ini terutama menyerang anak-anak yang tinggal di daerah khatulistiwa yang hangat dan lembab di Afrika, Asia Tenggara, serta Pasifik Selatan.(6,7) Secara global, frambusia hingga saat ini diyakini sebagai penyebab utama penyakit ulkus kutaneus tropis (*cutaneous ulcer disease/CUD*), istilah umum yang merujuk pada gambaran lesi eksudatif yang biasa terjadi di daerah tropis.(8)

Faktor-faktor seperti kondisi kemiskinan, rendahnya sosial-ekonomi, dan *personal hygiene* yang buruk diyakini berkontribusi terhadap penyebaran frambusia. Sebanyak 75-80% dari populasi yang terkena dampak merupakan anak-anak di bawah usia 15 tahun, dengan anak usia 6-10 tahun berada pada risiko tertinggi. Frambusia umumnya ditularkan melalui kontak langsung dari kulit ke kulit selama masa kanak-kanak dengan masa inkubasi yang dilaporkan antara 9-90 hari(rata-rata 21 hari). Frambusia dapat muncul dalam kelompok seperti di sekolah atau pedesaan, dan kejadiannya biasanya lebih tinggi selama musim hujan.(6)

Mengetahui gambaran klinis frambusia sangat penting untuk diagnosis yang akurat dan manajemen yang efektif. Meskipun dengan hanya mengandalkan gambaran klinis untuk diagnosis bisa saja tidak begitu dapat diandalkan.(4) Frambusia yang tidak diobati dapat menyebabkan deformitas yang parah dan kecacatan, sehingga hal ini turut menjadi sorotan terkait pentingnya intervensi dan manajemen yang efektif pada penyakit ini.(6)

Manifestasi Klinis

1. Tahap Primer

Lesi awal yang menandai infeksi frambusia primer adalah nodul soliter atau beberapa papula ulseratif yang tidak nyeri dan biasanya muncul pada ekstremitas bawah, meskipun area paparan mana pun dapat terlibat.(3,9) Lesi secara umum berwarna kuning, berdiameter 2-5 cm, dan memiliki dasar merah yang berbeda dari jaringan granulasi dengan tepi yang meninggi. Hal ini berlangsung di area inokulasi rata-rata 21 hari setelah terpapar. Lesi ini disebut sebagai “*Mother Yaw*” dan merupakan lesi papilomatosa eksudatif yang membentuk krusta yang tidak nyeri, dan dalam waktu 2-4 minggu menjadi ulkus dengan sekresi mukus yang sangat infeksi.(1,3) Lesi yang tidak diobati akan sembuh secara spontan dalam kurun waktu 3-6 bulan dengan meninggalkan hiperpigmentasi.(3)

2. Tahap Sekunder

Lesi sekunder merupakan akibat dari penyebaran organisme secara limfatik dan hematogen. Diperlukan waktu berminggu-minggu hingga bertahun-tahun setelah infeksi primer terjadi hingga lesi sekunder muncul, yaitu 1-2 bulan setelah inokulasi hingga 2 tahun.(3,9) Pasien mengalami lesi papilomatosa atau ulseratif yang tersebar dengan keterlibatan palmoplantar makula atau hiperkeratotik.(3) Papula yang lebih kecil yang menyebar ke seluruh tubuh ini juga disebut “*daughter yaws*”.(1) Istilah lain yaitu “*crab-yaws*” menggambarkan perubahan gaya berjalan yang disebabkan oleh fisura yang nyeri pada plak hiperkeratotik dan infeksi sekunder. Limfadenopati generalisata dan malaise konstitusional terjadi pada tahap ini. Selama tahap sekunder frambusia, penyakit tulang yang spesifik mulai bermanifestasi. Osteoperiostitis muncul sebagai kelainan

poliostotik bilateral dengan rata-rata 3 tulang yang terlibat, dan yang paling sering adalah radius, ulna, dan phalanx. Kelainan radiologis menunjukkan daktilitis dan osteoperiostitis.(3)

3. Periode Laten

Di antara tahap primer dan sekunder atau sekunder dan tersier, terjadi periode laten. Periode laten ditunjukkan dengan hasil serologi positif tanpa adanya manifestasi klinis. Hal ini disebabkan oleh respon imun host terhadap organisme tersebut.(3) Selama periode ini, orang yang sebelumnya terinfeksi dapat kambuh lagi menjadi frambusia sekunder hingga 5 tahun setelah pulih dari infeksi dan bermanifestasi secara khas di sekitar aksila, anus, dan mulut.(3,10)

4. Tahap Tersier

Tahap tersier secara keseluruhan terjadi pada 10% dari individu terinfeksi yang tidak diobati; namun, karena surveilans dan antibiotik yang tersedia, sehingga saat ini telah jarang ditemukan.(3,11) Lesi lanjut ini dapat terjadi 5 sampai 10 tahun setelah inokulasi. Manifestasi kulit adalah yang paling umum dan biasanya di dekat persendian dengan nodul nekrotik ulseratif.(3) Pasien mungkin menderita cacat permanen seperti misalnya periostitis kronis yang mengakibatkan tibia tertekuk (*saber shin*) atau proses destruktif lainnya termasuk nodul juxta-artikular (*gumma*), serta destruksi pada wajah termasuk kartilago nasal (*gangosa*), atau exostosis maxillae paranasal (*gondou*) yang secara historis merupakan manifestasi yang nyata dari temuan klasik lanjut.(3,11)

5. Terapi

Sejak pertengahan abad ke-20, frambusia telah menjadi target eradikasi. Upaya sebelumnya difokuskan pada penggunaan pengobatan massal atau

pengobatan yang ditargetkan dengan penisilin. Meskipun upaya-upaya ini mengurangi prevalensi frambusia secara substansial, namun pada akhirnya tidak berhasil mencapai eradikasi.(12) Hal ini dikarenakan meskipun infeksi *T.p. pertenue* terlihat jelas secara klinis pada tahap primer, namun pengendalian penyakit di tingkat populasi menjadi rumit akibat kemampuan bakteri untuk mengalami periode latensi tanpa gejala, sehingga strategi yang hanya menargetkan kasus yang aktif secara klinis tidak lagi begitu efektif.(7)

Tantangan tersebut kemudian mempengaruhi WHO dalam mencanangkan strategi baru di tahun 2012 yang disebut “strategi Morges” berdasarkan pengobatan massal dengan azitromisin oral dosis tunggal 30 mg/kg dengan dosis maksimum 2 g.(9,12,13) Terapi ini juga menjadi pilihan setelah berbagai studi menunjukkan bahwa azitromisin oral terbukti sama efektifnya dengan injeksi penisilin G benzatin untuk mengatasi frambusia tahap primer dan sekunder.(8,14,15) Meskipun sejak tahun 1940an, pengobatan utama untuk frambusia primer dan sekunder melibatkan dosis tunggal 2,4 juta unit benzatin penisilin G intramuskular (untuk orang dewasa) dan 1,2 juta unit untuk anak di bawah 10 tahun.(9)

Namun, karena kemudahan administrasi obat secara oral dan pertimbangan logistik dalam pengobatan berskala besar, terutama di daerah terpencil atau dengan sumber daya terbatas di mana frambusia merupakan penyakit endemik, sehingga azitromisin menjadi pilihan utama dibanding dengan penisilin benzatin, yang memerlukan injeksi intramuskular oleh tenaga kesehatan terlatih.(16) Pilihan lain pada pasien yang alergi terhadap penisilin dan azitromisin, doksisisiklin 100 mg (1 tablet) per oral, dua kali sehari selama 7 hari dapat digunakan.(16)

Dalam strategi Morges, yang menjadi inti adalah mengidentifikasi semua komunitas endemis, diikuti dengan pengobatan massal untuk seluruh populasi terlepas dari jumlah kasus klinis aktif.(12) Hal ini dikenal sebagai *total community treatment* (TCT). Setelah jumlah kasus frambusia menurun, strategi ini beralih ke *total targeted treatment* (TTT) yang melibatkan penemuan kasus yang sedang berlangsung untuk mengidentifikasi dan mengobati pasien dengan klinis aktif yang tersisa dan kontak dekatnya. Setelah tidak ada lagi kasus frambusia yang terdeteksi, program ini beralih ke surveilans, termasuk surveilans serologis pada anak-anak berusia <5 tahun.(12,13)

Meski demikian, dalam sebuah studi dilaporkan bahwa 3 kali putaran pemberian obat massal (*Mass Drug Administration* / MDA) menggunakan azitromisin dengan interval waktu 6 bulan untuk setiap putaran (tanpa memandang gejala atau status infeksi.) akan lebih efektif untuk mengurangi jumlah kasus aktif dan laten (*carrier* asimtomatik) penyakit ini dibandingkan dengan pendekatan standar yang hanya melibatkan 1 putaran MDA ataupun dengan intervensi 1 putaran MDA secara universal ditambah dengan 2 putaran pengobatan terarah untuk individu yang hanya teridentifikasi memiliki frambusia aktif atau laten melalui pemeriksaan klinis atau tes serologi.(15) Sehingga hal ini juga turut melibatkan perlunya tes diagnostik yang sensitif dan spesifik dalam memastikan kasus yang dicurigai frambusia bahkan setelah pemberian MDA.(17)

KESIMPULAN

Frambusia ditandai oleh fase akut dan fase kronis, dengan kemungkinan kambuh pada beberapa pasien. Penyakit ini memiliki beberapa tahap yang mirip dengan sifilis, dimulai dengan lesi kulit, dan dapat berlanjut

ke manifestasi lebih berat berupa disabilitas. Pengobatan standar adalah dengan benzathine penisilin-G, namun azitromisin juga terbukti efektif, sehingga menjadi pilihan utama saat ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bylicka-Szczepanowska E, Korzeniewski K, Pokorna-Kaławak D. Yaws in Pygmy and Bantu children inhabiting the rural zones of Central Africa. *Postępy Dermatol Alergol.* 2022 Oct;39(5):887–92.
2. Janečková K, Roos C, Fedrová P, Tom N, Čejková D, Lueert S, et al. The genomes of the yaws bacterium, *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*, of nonhuman primate and human origin are not genomically distinct. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Sep;17(9):e0011602.
3. Maxfield L, Corley JE, Crane JS. Yaws. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Dec 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526013/>
4. Menaldi SLS, Natasha J, Saputra J, Marissa M, Irawan Y, Friska D, et al. Conformity of yaws clinical features to combined rapid diagnostic test in children aged 2-15 years in an endemic area. *J Infect Dev Ctries.* 2022 Dec 31;16(12):1914–20.
5. Beiras CG, Marks M, Quintó L, Gavilán S, Kolmau R, Ubals M, et al. Yaws recurrence in children at continued risk of infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022 Mar;16(3):e0010197.
6. Beiras CG, Kouadio AT, Handley BL, Arhinful D, Tchatchouang S, Houndji ASS, et al. Knowledge, attitudes and practices towards yaws in endemic areas of Ghana, Cameroon and Côte d'Ivoire.

- PLoS Negl Trop Dis. 2024 Jun 20;18(6):e0012224.
7. Beale MA, Noguera-Julian M, Godornes C, Casadellà M, González-Beiras C, Parera M, et al. Yaws re-emergence and bacterial drug resistance selection after mass administration of azithromycin: a genomic epidemiology investigation. *Lancet Microbe*. 2020 Oct 1;1(6):e263–71.
 8. Handley BL, Sokana O, Addo KK, Wagner J, Fookes M, Harding-Esch E, et al. Using 16s rRNA sequencing to characterize the microbiome of tropical cutaneous ulcer disease: insights into the microbial landscape and implications for diagnosis and treatment. *Microb Genomics*. 2024 May 13;10(5):001234.
 9. Md Alwi N, Muhamad R, Ishak A, Wan Abdullah WNH. Yaws: The forgotten tropical skin disease. *Malays Fam Physician Off J Acad Fam Physicians Malays*. 2021 Sep 8;16(3):104–7.
 10. Kimball P, Levenson J, Moore A, Rychtar J, Taylor D. An ODE model of yaws elimination in Lihir Island, Papua New Guinea. *PeerJ*. 2022;10:e13018.
 11. Ndzomo Ngono JP, Tchatchouang S, Noah Tsanga MV, Njih Tabah E, Tchualeu A, Asiedu K, et al. Ulcerative skin lesions among children in Cameroon: It is not always Yaws. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Feb;15(2):e0009180.
 12. Fongwen N, Handley BL, Martin DL, Beiras C, Dyson L, Frimpong M, et al. Diagnostics to support the eradication of yaws-Development of two target product profiles. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Sep;16(9):e0010554.
 13. Holmes A, Tildesley MJ, Solomon AW, Mabey DCW, Sokana O, Marks M, et al. Modeling Treatment Strategies to Inform Yaws Eradication. *Emerg Infect Dis*. 2020 Nov;26(11):2685–93.
 14. Griesenauer B, González-Beiras C, Fortney KR, Lin H, Gao X, Godornes C, et al. *Streptococcus pyogenes* Is Associated with Idiopathic Cutaneous Ulcers in Children on a Yaws-Endemic Island. *mBio*. 2021 Jan 12;12(1):e03162–20.
 15. John LN, Beiras CG, Houinei W, Medappa M, Sabok M, Kolmau R, et al. Trial of Three Rounds of Mass Azithromycin Administration for Yaws Eradication. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):47–56.
 16. Diagnosis and treatment [Internet]. [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/yaws/diagnosis-and-treatment>
 17. Frimpong M, Simpson SV, Ahor HS, Agbanyo A, Gyabaah S, Agbavor B, et al. Multiplex Recombinase Polymerase Amplification Assay for Simultaneous Detection of *Treponema pallidum* and *Haemophilus ducreyi* in Yaws-Like Lesions. *Trop Med Infect Dis*. 2020 Oct 6;5(4):157.