

ESKİ AMA ESKİMEYEN HASTALIK SİFİLİZ: OLGU SERİSİ

AN OLD BUT TIMELESS DISEASE SYPHILIS: CASE SERIES

**Sevil ALKAN¹, Anıl AKÇA², Taylan ÖNDER², Safiye Bilge GÜÇLÜ KAYTA²,
Servan VURUCU², Cihan YÜKSEL², Alper ŞENER³**

¹ Dr Öğr Üyesi., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

² Araş. Gör Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

³ Prof Dr. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Özet

Ülkemizde 100 yılı aşkın süredir görülen, *Treponema pallidum* cinsi spiroketlerin etkeni olduğu sifiliz çok farklı klinik sunumlarla karşımıza çıkabilir. Ağrısız tek bir genital ülser, deri döküntüsü, mukokutanöz lezyonlar ve lenfadenopati gibi birçok patolojiye neden olur. İlk bulaş anından sonra kendiliğinden iyileşen ve yıllarca asemptomatik kalan olgular hastalığın yayılımında önemli rol oynar. Hastalık epidemiyolojisi yıllar içerisinde değişmiş olup, önceki yıllarda genç yaşta saptanırken artık ileri yaşlarda da olgular bildirilmektedir. Biz de bu olgu serisinde; ileri yaşta olan olgular eşliğinde sifiliz farkındalığını arttırmak ve farklı evrelerde farklı klinik tabloları olan olgularımızı sunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sifiliz; *Treponema pallidum*; Şankr.

Abstract

Syphilis, which has been seen in our country for more than 100 years and in which spirochetes are the causative agents of the species *Treponema pallidum*, may present with very different clinical presentations. It causes many pathologies such as a single painless genital ulcer, skin rash, mucocutaneous lesions, and lymphadenopathy. Cases that heal spontaneously after the first infection and remain asymptomatic for years play an important role in the spread of the disease. The epidemiology of the disease has changed over the years, and while it was detected at a young age in previous years, cases are now reported in older ages. In this case series, we also; aimed to increase the awareness of syphilis in the presence of elderly patients and to present our cases with different clinical presentations at different stages.

Keywords: Syphilis; *Treponema pallidum*; Chancre.

ORCID ID: S.A. 0000-0003-1944-2477; A.A. 0000-0001-5029-9838; T.Ö.0000-0003-0684-4047;
S.B.G.K. 0000-0002-8403 8430; S.V. 0000-0001-8623-7639; C.Y. 0000-0002-6861-9163; A.Ş. 0000-0003-2774-8601

Sorumlu Yazar: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çanakkale*

E-mail: s-ewil@hotmail.com

Geliş tarihi/ Date of receipt: 21.08.2021

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13.12.2021

GİRİŞ

Sifiliz, spiroket grubundan *Treponema pallidum subspecies pallidum*'un etken olduğu olduğu sistemik tutulum yapabilen, tedavi edilmediğinde komplikasyonlarla seyredabilen, cinsel yolla, laboratuvar kazası, kan transfüzyonu ile, aktif kütanoz lezyonlara temasla veya transplental olarak bulaşan birenfeksiyon hastalığıdır (1,2). Türkiye'de ilk vakalar 19. yüzyıl sonrasında görülmeye başlamış olup 'frengi' ismiyle de anılmaktadır (1). Hastalık, semptomatik ya da asemptomatik olarak seyredebilir (1,2). Uzun gizli bir asemptomatik döneme sahip olup bu dönemde de bulaştırıcıdır (2). *T. pallidum*, birçok organı istila edebilmesi ve bağışıklık sisteminden kaçabilmesiyle ünlüdür; klinik belirtileri, çoğalan spiroketlere verilen lokal inflamatuvar yanıtlardan kaynaklanır ve sıklıkla diğer hastalıklarinkileri taklit eder (3). Bu hastalık, tedavi ve izlemi yönlendiren klinik bulgular temelinde evrelere ayrılmıştır. Primer sifiliz, klasik olarak enfeksiyon bölgesinde ağrısız tek bir ülser veya şankr olarak ortaya çıkar. Ancak aynı zamanda çoklu, atipik veya ağırlı lezyonlarla da ortaya çıkabilir. Sekonder sifiliz belirtileri deri döküntüsü, mukokutanöz lezyonlar ve lenfadenopatiyi içerebilir. Tersiyer sifiliz kalp tutulumu, gommatöz lezyonlar, nörosifiliz ile kendini gösterebilir (2,4).

Türkiye'de bildirim zorunlu hastalıklar kategorisindedir. Ancak bu hastaların bazılarının asemptomatik olması, hastane başvuru sıklığının düşüklüğü veya bildirimlerin uygun yapılmaması gibi nedenlerle, hastalığın gerçek sıklığı tam bilinmemektedir (1,4). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2018 yılından itibaren her yıl iki bin üzerinde vaka bildirim olmuştur. 2006 yılından 31 Aralık 2020 tarihine kadar 14009 vaka bildirim mevcuttur (5).

Bu olgu serisinde, sifiliz farkındalığını arttırmak, hastalığın farklı evrelerde farklı klinik tablolarda karşılaşılabileceğini göstermek amaçlanmıştır.

Olgu-1

49 yaşında erkek hasta ağız içinde ve deride lezyonları sebebiyle başvurdu. Yirmi

gündür bu şikayetlerinin olduğu, ara ara halsizliğin eşlik ettiği, birkaç hekime başvurduğu, çeşitli tetkikler yapıldığı ancak sebebinin bulunamadığı öğrenildi. Dış merkezde bakılan hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olağandı. Batın bilgisayarlı tomografi çekildiği de öğrenilen hastada sağ sürrenal bezde hiperplazi dışında ek patolojik bulgu saptanmadı. Bilinen kronik hastalığı yoktu. Şüpheli cinsel temas öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde avuç içlerinde ve ayak tabanlarında daha çok psöriyatrik görünümde olmakla beraber simetrik, yer yer maküler lezyonlar görüldü. Oral mukozada yüzeysel plaklar mevcuttu. Genital bölgede şankr görülmedi, anal bölgede kondiloma lata'ya uyan sulantılı, ağrısız plaklar görüldü. Lenfadenopati ve gom saptanmadı. Nörolojik muayenesi olağandı. Hastada mevcut bulgular ışığında sekonder sifiliz düşünüldü. Serolojik tetkikleri istendi. Anal bölgedeki plaklardan karanlık alan mikroskopunda inceleme yapılmak üzere kazıntı örneği alındı. Karanlık alan mikroskopik incelemesinde *T. pallidum* spiralleri ile uyumlu olduğu düşünülen görüntüler elde edildi. Non-treponemal testleri [Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) ve Rapid Plasma Reagin (RPR)] pozitif (+), kantitatif Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) 1/40 dilüsyonda (+), *T. pallidum* Hemagglutination Assay (TPHA): 1/5120 (+) olarak sonuçlandı. Anti Human Immunodeficiency Virus (Anti-HIV) ve hepatit B virüsünün (HBV) yüzey antijeni (HBsAg) tetkikleri negatif idi. Ancak anti-hepatitis C virus (anti HCV) tetkiki pozitif idi. Herhangi bir ilaç alerjisi olmayan hastaya benzatin penisilin G 2,4 MU tek doz intramuskuler (İM) uygulandı. Anti-HCV (+) saptanan hastadan HCV-RNA istendi, HCV-RNA negatif olarak sonuçlandı, 3 ay sonra HCV-RNA tekrarı planlandı. Tedaviden birkaç hafta sonra lezyonların gerilediği görüldü. Sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) açısından takip anlatıldı, hastanın tekrar kontrole gelmemesi nedeni ile takibi uygun yapılamadı.



Resim 1. Oral mukozada yüzeyel plaklar, avuç içlerinde ve ayak tabanlarında daha çok psöriatik plaklar, anal bölgede kondiloma lata, Karanlık alan mikroskopunda *T. pallidum* spiralleri.

Olgu-2

61 yaşında erkek hasta, tarafımıza dermatoloji polikliniğinden yönlendirildi. Bilinen kronik obstruktif akciğer hastalığı mevcut olan hasta peniste birkaç aydır olan ülser lezyon nedeni ile başvurmuş. Topikal ajanlar kullanma öyküsü olan hastanın bu yakınması geçmemiş. Ek başka yakınma tariflemeyen hastanın eşinde de genital lezyon öyküsü, palmo-plantar hiperkeratotik plaklar ve oral mukozada membranöz plak oluşumu olduğu öğrenildi. Hastada palmo-plantar lezyon, alopesi, oral lezyon bulunmamaktaydı. Lenfadenopati saptanmadı, epitrokleer lenf nodu saptanmadı. Gom, kondiloma lata görülmedi, nörolojik muayenesi olağandı. Hastada mevcut bulgular ışığında primer sifiliz düşünüldü ve buna yönelik tetkikleri istendi.

İstenen tetkiklerinde VDRL (+), kantitatif VDRL 1/2 dilüsyonda (+), TPHA 1/80 (+) olarak sonuçlandı. HbsAg(-), Anti HCV(-), Anti HIV(-), Anti Hbc Total(-), Anti Hbs(-) olarak görüldü. Herhangi bir ilaç alerjisi olmayan hastaya benzatin penisilin G 2,4 MU tek doz İM uygulandı. 0-1-6 aylarda toplam 3 doz olmak üzere Hepatit B aşısı önerildi. Sifiliz ve diğer CYBH açısından takip anlatıldı, hastanın tekrar kontrole gelmemesi nedeni ile takibi uygun yapılmadı.



Resim 2. Şankr

Olgu-3

60 yaşında kadın hasta, tarafımıza dermatoloji polikliniğinden yönlendirildi. Bilinen ailesel akdeniz ateşi(FMF) tanısı mevcut olan hasta, avuç içi ve ayak tabanlarında döküntü, ağız içinde lezyonları nedeni ile başvurmuş. Genital ülser öyküsü de olan hasta bu lezyonun zamanını net

tarifleyemedi. Eşinde de genital bölgede lezyon öyküsü olan hastanın muayenesinde oral mukozada yüzeysel membranöz plakları, palmo-plantar hiperkeratotik anüler plaklar saptandı. Alopesi, lenfadenopati, gom, kondiloma lata görülmedi. Nörolojik muayenesi olağandı. Hastada mevcut bulgular ışığında sekonder sifiliz düşünüldü ve buna yönelik tetkikleri istendi. İstenen tetkiklerinde VDRL (+), kantitatif VDRL 1/40 dilüsyonda (+), TPHA 1/2560 (+) olarak sonuçlandı. HbsAg(-), Anti HCV(-), Anti HIV(-), Anti Hbc IgG(+), Anti Hbs(-) olarak görüldü. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olağandı. Herhangi bir ilaç alerjisi olmayan hastaya benzatin penisilin G 2,4 MU tek doz İM uygulandı. İzole Anti Hbc IgG(+) görülen hasta için okült hepatit B şüphesi ile HBV DNA istenmesi planlandı. Hastanemizde o dönemde hastanemizde HBV DNA çalışılmadığı için hasta uygun şekilde dış laboratuvara yönlendirildi. Sifiliz ve diğer CYBH açısından takip anlatıldı, hastanın tekrar kontrole gelmemesi nedeni ile takibi uygun yapılamadı.



Resim 3. Oral mukozada yüzeysel membranöz plakları, palmo-plantar hiperkeratotik anüler plaklar.

TARTIŞMA

Sifiliz, düşük gelirli ülkelerde endemik olan ve orta gelirli ve yüksek gelirli ülkelerde daha düşük oranlarda görülen kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Hastalık hem bireysel hem de halk sağlığı açısından önemlidir ve doğrudan morbiditesine ek olarak, HIV (Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu riskini artırır. Tedavi olmaksızın hastalık bir dizi klinik aşamada yıllar içinde ilerleyebilir ve geri dönüşü olmayan nörolojik veya kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir.

Eski bir hastalık olmasına ve önerilen tedavi ilkeleri onlarca yıldır oluşturulmuş olmasına rağmen, çeşitli belirtileri ve tanıyı doğrulamak ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılan serolojik testlerin yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle tanı ve tedavi genellikle zordur (6,7). Avrupa'da, son on yılda erkeklerle seks yapan erkekler arasında, özellikle de HIV enfeksiyonu olanlarda sifiliz insidansı çarpıcı biçimde artmıştır (7). Bu olgu serisinde vakalardan sadece birinin kendisinin polikliniğimize başvurduğu, ikisinin ise dermatoloji polikliniğinden yönlendirildiği saptandı.

Olgularımızın HIV serolojisi değerlendirildiğinde hiçbirinde eşlik eden HIV enfeksiyonu yoktu. Ayrıca tüm olgular heteroseksüel olduğunu ifade etmişti. Sifiliz olgularının cinsiyet dağılımlarına bakıldığında, erkek/ kadın oranı çeşitli serilerde oranı 1/1 ile 5,3/1 arasında bildirilmiş olup (1,8), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) tüm primer ve sekonder sifiliz vakalarının %91'ini erkeklerin oluşturduğu bildirilmiştir (9). Serimizde kadın/erkek oranı 1/1 idi. Kuzey Amerika'da hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, genelde 40 yaş altında olduğu bildirilmektedir (1, 10). Bir derleme çalışmasında da benzer şekilde primer ve sekonder sifiliz görülme oranları 20-29 yaşları arasındaki kişilerde en yüksek oranda olduğu saptanmıştır (11). Serimizde ise yaş ortalaması 56,6 olup, çalışmamızda olguların ikisi 60 yaş ve üzeriydi ve bu yaş bildirilen serilerden daha yüksekti. Bu durum, Oğrum ve ark. (1) çalışma verilerine benzer şekilde, son yıllarda ileri yaş gruplarında da hastalığın görülmeye başlandığı bilgisi ile uyumludur.

Sifiliz 1990'ların sonlarında dünya çapında yeniden ortaya çıktı ve sifiliz'in esas

olarak erkeklerle seks yapan erkekler arasında görüldüğü bildirilmiştir (13). Olgu serimizde vakaların hepsi heteroseksüel olduğunu ifade etti.

Sifiliz konusunda ayrıntılı evreleme yapan çalışmalar, tanı anındaki evreler arasında vakaların geniş bir dağılımını gösterdiğini bildirmektedir (14). Bir çalışmada; 1995 ve 2005 yılları arasında teşhis edilen 1.473 sifiliz vakasının %50'sinin birincil veya ikincil ve %50'sinin erken latent evrede olduğu saptanmıştır (15). 2013 yılında erkeklerle seks yapan erkekler arasında rastgele seçilen 350 sifiliz vakasının irdelendiği bir başka çalışmada, vakaların %20'si birincil evrede, %25'i ikincil ve %55'i erken latent evrede teşhis edilmiştir (16). 2014 ve 2015 yıllarında 151 sifiliz vakasının dahil edildiği bir çalışmada, %41'i birincil, %35'i ikincil ve %21'i erken latent sifiliz olgusu bildirilmiştir (17). Sunduğumuz olguların da ikisi sekonder ve biri primer sifiliz olgusu idi.

Singh ve ark. (18) tarafından yapılan derleme çalışmasında; kadınlar arasında daha yüksek ileri evre sifiliz teşhisi oranlarının, birincil lezyonların kadınlarda erkeklere göre daha az görünür olması gerçeğinden kaynaklanabileceğini ve bu nedenle kadınların daha geç ve ileri evrede başvurduğu sonucu öne sürülmektedir. Sunduğumuz olgulardan erken evrede olan bir olgu da erkek olup, penil ülsere lezyonu olması nedeniyle polikliniğimize erken evrede başvurmuştur.

Sifilizin klasik sunumu olan mukokutanöz lezyonlar vakaların yaklaşık olarak %75'inde saptandığı bildirilmiştir (2). Çalışmamızda olguların poliklinik başvuru sebepleri değerlendirildiğinde, en fazla başvurunun sekonder sifiliz şeklinde olması, bu evrenin en fazla sayıda ve çeşitte bulgulara rastlanan evre olmasına bağlı olabilir. Özellikle de cilt bulguları hastaları dermatoloji polikliniğine yönlendirmiş olabilir. Ülkemizde sifiliz takibi aynı zamanda dermatoloji tarafından da yapılabilmekte olup, bu hastalar ileri değerlendirme için tarafımıza yönlendirilmiştir.

Benzilpenisilin türevleri ile yeterli bir antibakteriyel tedavi rejimi uygulayarak, çoğu durumda sifiliz hastalığının herhangi bir aşamasında tedavi edilebilir (14). Sifiliz tedavisi için primer ilaç olarak penisilin önerilir ve tedaviye yanıt, serolojik test titrelerinde aylar içinde meydana gelen

değişikliklere dayalı olarak değerlendirilir. Penisilin alamayan hastaların tedavisi ve tedaviye serolojik olarak yanıt vermeyen hastaların tedavisi sık görülen klinik problemlerdir (7). Tüm olgulara benzatin penisilin tedavisi uygulanmıştır. Kişilere kontrole mutlaka gelmeleri gerektiği vurgusu yapılmış olmasına rağmen, kontrol tetkikleri hastalar poliklinik takiplerine gelmedikleri için yapılmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak, sifilizin güncelliğini koruyan bir enfeksiyon hastalığı olması nedeniyle, bu hastalar birçok farklı klinik sunumla başvurabileceğinden hekimler dikkatli olmalıdır. Sifiliz ön şüpheli hastalardan serolojik tetkiklerin istemesi gerekmektedir. Bu hastalar ayrıca diğer kan ve vücut sıvıları ile bulaşabilecek hastalıklar olan HCV, HIV ve HBV gibi hastalıklar açısından da riskli olduğundan kişilerin bu açıdan da değerlendirilmeleri elzemdir. Bir diğer nokta da bu hastaların cinsel eşlerinin de tetkik edilmesidir

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal destek

Çalışmanın finansal desteği bulunmamaktadır.

Etik beyan

Tüm hastalardan yayınlanmak üzere yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Oğrum A, Karataş A, İzol B, Güngör E, Ekşioğlu HM. The Demographic Findings of Patients Diagnosed with Syphilis in a Training and Research Hospital. Van Med J 2019; 26(3): 279-284.
2. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17073.

3. Karaosmanoğlu N, İmren Baskovski I, Karaaslan E, Kıratlı E, Ekşioğlu H. Dermatoloji Kliniğine Son İki Yılda Başvuran Sifiliz Olgularinin Değerlendirilmesi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2019; 52(1): 69-73.
4. Global health sector strategy on sexually transmitted infections, 2016–2021. Geneva: World Health. (<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>). (Erişim tarihi: 28.07.2021).
5. Hook EW 3rd. Syphilis [published correction appears in Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):986.
6. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. J Clin Microbiol. 2021;59(10):e0010021.
7. Rosa G, Procop GW, Schold JD, Piliang MP. Secondary syphilis in HIV positive individuals: correlation with histopathologic findings, CD4 counts, and quantity of treponemes in microscopic sections. J Cutan Pathol. 2016; 43(10): 847-51.
8. Durusoy R, Karababa AO. Completeness of hepatitis, brucellosis, syphilis, measles and HIV/AIDS surveillance in Izmir, Turkey. BMC Public Health 2010; 10: 71.
9. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA 2014; 312(18): 1905-1917.
10. Felman YM. Sexually transmitted diseases: selections from the literature since 1990 syphilis epidemiology. Cutis 1993; 52(2): 72- 74.
11. Breznik V, Potočnik M, Miljković J. Papulonodular secondary syphilis in a 52-year-old non-HIV heterosexual patient. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2010; 19(4): 27-30.
12. Stock I. Syphilis – an update. Syphilis Der „vergessene Affe“ unter den Infektionskrankheiten. Med Monatsschr Pharm 2017; 40(3): 113-119.
13. Ogilvie GS, Taylor DL, Moniruzzaman A, Knowles L, Jones H, Kim PH, et al. A population-based study of infectious syphilis rediagnosis in British Columbia, 1995-2005. Clin Infect Dis 2009; 48(11): 1554-1558.
14. Deonaraine A, Ogilvie G, Montgomery C, Makaroff S, Holgerson N, Grennan T, et al. Trends in Syphilis Partner Notification Among Gay, Bisexual, and Other Men who Have Sex With Men in British Columbia, 2010 to 2013. Sex Transm Dis 2016; 43(8): 489-493.
15. Shaw SY, Ross C, Nowicki DL, Marshall S, Stephen S, Davies C, et al. Infectious syphilis in women: what's old is new again? Int J STD AIDS. 2017; 28(1): 77-87.
16. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with Emphasis on Clinical, Epidemiologic, and Some Biologic Features. Clin Microbiol Rev 1999; 12(2): 187-209.