

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

NÖROSİFİLİZ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Ayça Altinkaya

TIPTA UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL, 2014

T.C
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

NÖROSİFİLİZ HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Ayça Altinkaya

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Barış Topçular

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2014

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Adı ve Soyadı

İmza

İÇİNDEKİLER

I. SİMGE VE KISALTMALAR

II. TABLO LİSTESİ

III. ŞEKİL LİSTESİ

IV. ÖZET

V. SUMMARY

TEZ METNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

3. MATERYAL VE YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

7. TEŞEKKÜR

8. KAYNAKLAR

9. EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AAN	American Academy of Neurology
ACE-R	Addenbrook Kognitif Muayenesi- Yenilenmiş
AH	Alzheimer Hastalığı
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
DSM IV-TR	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
FTA-ABS	Fluoresanlı Treponema Antikor-Absorbsiyon D
FTD	Frontotemporal demans
HIV	Human Immun Deficiency Virus
IM	İntramusku�ler
IV	İntravenöz
LCD	Lewy cisimcikli demans
MCI	Hafif Kognitif Bozukluk (Mild Cognitive Impair)
MHA-TP	Micro Hemaglutinasyon Assay Treponema Pallid
MMDM	Mini Mental Durum Muayenesi
MR	Manyetik Rezonans
NINCDS-ARDA	National Institute of Neurological and Commu Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Relate
NS	Nörosifiliz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
RPR	Rapid Plasma Reagin
SMMT	Standardize Mini Mental Test
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomograph
TmpA	T. pallidum membran protein A
TPHA	Treponema Pallidum Hemaglutinasyon Assay
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
WHO	Dünya Sağlık �rg�t�

II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSM-IV demans kriterleri

Tablo 2: Demansların sınıflaması

Tablo 3: Scheltens Medial Temporal Lob Atrofi Ölçeği

Tablo 4: Klinik Özellikler

Tablo 5: Nöropsikolojik ve Radyolojik Bulgular

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Luria Desenleri

Şekil 2: Medial Temporal Lobun Şematik Görüntüsü

Şekil 3: Medial Temporal Lob MR Görüntüsü

Şekil 4: Serum VDRL Bulguları

Şekil 5: Serum TPHA Bulguları

Şekil 6. Nörosifiliz Tiplerine Göre Dağılım

Şekil 7: MR Bulguları Grafiği

Şekil 8: Psikiyatrik Semptomatoloji Grafiği

Şekil 9: Nörolojik Prezantasyon Grafiği

Şekil 10: BOS lökosit sayısına Göre Dağılım

Şekil 11: Tedavi Protokollerine Göre Dağılım

ÖZET

Sifiliz *Treponema Pallidum*' un neden olduğu kronik bir enfeksiyondur. Cinsel yolla veya anneden çocuğa bulaşır. Penisilin tedavisi ile beraber nörosifiliz sıklığı azalmasına rağmen, günümüzde HIV enfeksiyonu ile beraber sıklığında artış görülmektedir. 19 NS hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; beyin omirilik sıvısı (BOS) VDRL pozitifliği, BOS lökosit değerinin 10/ mm³, BOS protein değerinin 50 mg/dl' nin üzerinde olması idi. Hastaların ortalama yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, hastaneye ilk yaşı, hastalık süresi, cinsiyeti, eğitim durumu, nöropsikoloji ve kranyal manyetik rezonans (MR) bulguları değerlendirildi. Çalışma grubunda 19 nörosifiliz hastası mevcuttu. Olguların hepsi erkekti. NS grubunda ortalama başlangıç yaşı ve ortalama izlem süresi 48 ve 2,12 yıldır. Hastaların başvuru yaşları ortalaması 48(8,74) yıldır. Yaş dağılımında minimum 35 ve maksimum 72 idi. Çalışma grubunun ortalama eğitim süresi 5,22(1,2) .Başvuruya kadar geçen süre minimum 1 ay maksimum 4 yıldır. Ortalama 2,12; standart sapma 2,10 yıldır. Hastalık süresi ortalama 2,12(2.10) yıldır. Hastaların klinik değerlendirmeleri sırasındaki ortalama MMSE skoru 14,4(8,6). Değerlendirme sırasındaki ortalama CDR (Clinical Dementia Rating) skoru 2,38(1.1) idi.

NS olgularının kendilerine özgü klinik ve radyolojik bulguları vardır. Erken başlangıçlı demans olgularında NS akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nörosifiliz, Demans, Medial Temporal Atrofi

SUMMARY

Neurosyphilis is a treatable cause of dementia. We retrospectively investigated the clinical, cognitive and radiological features of patients with general paresis of the insane (GPI). GPI patients were carefully selected according to the following criteria: (1) a reactive CSF Venereal Disease Research Laboratory test; (2) the Treponema pallidum particle agglutination test and rapid plasma regain test of the serum and CSF were positive; (3) white cell counts in CSF of $\geq 10/ \text{mm}^3$, and protein levels of $>500 \text{ mg/l}$. Cognitive assessment was performed 4 weeks after the largest dose of penicillin was administered by intravenous injection. There were 19 neurosyphilis patients. All patients were males. Mean clinical presentation and follow-up duration were 48 ve 2,12 years respectively. Mean admission age was 48(8,74) years. Mean education level was 5,22(1,2) years. Mean was 2,12(2,10) years. Mean MMSE and CDR scores were 14,4(8,6) and 2,38(1.1) respectively. GPI patients have their own unique clinical and radiological findings. GPI in patients with early-onset dementia should be kept in mind.

Key words: Neurosyphilis, Dementia, Medial Temporal Atrophy

GİRİŞ VE AMAÇ

Nörosifiliz (NS), *Treponema pallidum*'un neden olduğu, merkezi sinir sistemi tutulumu sonucu ortaya çıkan, nöropsikiyatrik bulgularla seyreden bir hastalıktır. Cinsel yolla veya anneden çocuğa bulaşır. Penisilin tedavisi ile beraber nörosifiliz sıklığı azalmasına rağmen, günümüzde Human Immun Deficiency Virus (HIV) enfeksiyonu ile beraber sıklığında artış görülmektedir. (1,2) Sifiliz enfeksiyonunun prevalansı ülkelere göre değişmekte ve toplumda tıbbi ve sosyal açıdan ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre II. Dünya savaşı sonuna kadar diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile birlikte dünyada hızla artış göstermiştir.

Sifiliz enfeksiyonu 1945'lerden sonra penisilin yaygın bir şekilde kullanılmasıyla azalmışken, bugün gelişmiş ülkelerde sıklıkla HIV pozitif hastalarda görülürken, gelişmekte olan ülkelere ise hala HIV negatif hastalarda görülebilmektedir. (3,4)

NS hastalarının erken tanınmasını ve tedavi almasını sağlamak için hastalığın sosyodemografik ve klinik özelliklerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla, hastanemizin demans polikliniğine refere edilen hastaların dosyaları incelenmiş, hastaların sosyodemografik, klinik ve radyolojik özellikleri tespit edilmiştir. Bu veriler NS konusundaki literatür ile kıyaslanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Demans, giderek yaşlanan dünyanın önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelere yapılan metanaliz çalışmalarına göre 65 yaşında demans prevalansı %1,5'tir ve 4 yılda bir 2 katına çıkar, 80 yaşında yaklaşık %30'a ulaşır(5,6). İnsidanstaki yıllık artış hızı erkeklerde, Afrika ve Asya kökenlilerde daha düşüktür(7,8).

Demans, sosyal veya mesleki işlevselliği anlamlı derecede bozan kognitif yıkımla giden klinik bir sendromdur. Bu kognitif etkilenmeye davranış ve kişilik değişiklikleri eşlik eder. Tanı için sıklıkla Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı(DSM IV-TR) kriterleri kullanılmaktadır. Buna göre bellek bozukluğu ile birlikte dil, praksi, gnozi ve yürütücü işlev kognitif alanlarından en az birinde daha bozukluk olmalıdır. Klinik olarak demans tanısı koyabilmek için bu bozuklukların sosyal ve mesleki işlevselliği etkilemiş olması, deliryum veya herhangi bir medikal, nörolojik veya psikiyatrik hastalıktan kaynaklanmıyor olması gerekmektedir. Bellek bozukluğu birçok hastada olmasına rağmen bazı demans tiplerinde (primer proresif afazi, frontotemporal demansın bazı alt tipleri gibi) kısmen korunduğu gösterilmiştir (9,10). Bu nedenle 2011’de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders (NINCDS-ARDA) tarafından 2011’de Alzheimer hastalığı tanı kriterlerini revize edilirken demans tanısı da “Bellek, dil, praksi, gnozi ve yürütücü işlev kognitif alanlarından en az ikisinde hasatlık öncesi döneme göre sosyal ve mesleki işlevlerde etkilenmeye yolaçan bozukluk” olarak değişmiştir (11).

Demans tanısı için hastadan ve özellikle de hasta yakınından alınan öykü oldukça önemlidir. Şikayetlerin başlama şekli, zamanı, seyri, günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkileri, psikiyatrik belirtiler, tıbbi özgeçmiş, ilaçlar, aile hikayesi mutlaka alınmalıdır. Öykü hastalık hakkında önemli ölçüde yol gösterici olsa da hem objektif olarak yıkımın dokümanite edilebilmesi hem demans ayırıcı tanısındaki depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların ekarte edilebilmesi hem de demans tipinin belirlenebilmesi için ayrıca nörokognitif ve nöropsikiyatrik değerlendirme gerekmektedir.

Nörokognitif değerlendirme amacıyla düzenlenmiş pek çok test bulunmakla birlikte günümüzde en sık kullanılanlardan biri mini mental durum muayenesidir (MMDM). Yatak başı değerlendirmelerde kullanılabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir ancak yürütücü işlevleri test etmemesi nedeniyle duyarlılığı düşüktür. Dikkat, dil, praksi, görsel-motor fonksiyonlar, soyut düşünce ve yürütücü işlevleri ölçen ek testlerin kullanımını genel tarama testlerinin gücünü artırır.

Alzheimer hastalığı(AH), frontotemporal demans (FTD) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) gibi bazı demans tiplerinde daha sık olmak üzere pekçok demans hastasında çeşitli psikiyatrik semptomlar da görülmektedir. Özellikle hastalığın erken evrelerinde depresyon

gibi psikiyatrik hastalıklardan ayırımı zor olabilir. Hasta yakınlarından alınan öykü, davranışsal gözlem ve bazı durumlarda da nöropsikiyatrik envanterden elde edilen bilgilerle ayırıcı tanı yapılmaya çalışılmaktadır.

Demansın tanısasal değerlendirmesi için hemogram, elektrolitler, üre, kreatinin, tiroit hormonları, B12 vitamini bakılması demansı taklit eden metabolik durumları dışlayacaktır. Sifiliz tarama testleri gibi tarama testlerin American Academy of Neurology (AAN) tarafından rutinde değil ancak endemik bölgelerde yapılması önerilmektedir. BOS'ta azalmış β -amiloid ve artmış fosforile taunun tanısasal değeri tespit edilmiş olsa da halen kullanımı ancak bilimsel çalışmalarla sınırlıdır.

AAN demans düşünülen hastalar için kontrastsız bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemeyi önermektedir(12). Görüntüleme ile yapısal lezyonlar dışlanır, vasküler hasar hakkında bilgi elde edilebilir, atrofinin yerini ve derecesini belirleyerek tanıya yardımcı olur. Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) veya Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi fonksiyonel görüntüleme teknikleri rutinde önerilmemektedir ancak seçilmiş olgularda demans tiplerinin ayırımı için kullanılabilir.

Tablo 1: DSM-IV demans kriterleri

A.	Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir :
(1)	bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)
(2)	aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:
(a)	afazi (dil bozukluğu)
(b)	apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)
(c)	agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımlama güçlüğü)
(d)	yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)
B.	A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir .
C.	Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir .
D.	A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:
(1)	bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)
(2)	demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV enfeksiyonu)
(3)	ilaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar
E.	Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.
F.	Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir .

Tablo 2: Demansların sınıflaması

Primer(dejeneratif) demanslar	Sekonder demanslar
Alzheimer hastalığı(AH)	Vasküler demans(VaD)
Lewy cisimcikli demans(LCD)	Normal basınçlı hidrosefali (NBH)
Fronto-temporal demans(FTD)	Toksik-metabolik demanslar
Hareket bozukluğuyla birlikte	İnfeksiyonlar
Prion hastalıkları	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Çeşitli pediyatrik demanslar	Otoimmun-inflamatuar hastalıklar
Diğer ender demanslar	

SİFİLİZ

Tarihçe

Hastalık, bilinen tarihsel geçmişinin eskiliği nedeniyle yazılı ve görsel birçok esere konu olmuştur ve de olmaktadır. Mitolojide tanrı Apollo'nun çobanı Sifilus'u cezalandırmak için gönderdiği hastalık olarak kabul edilmesi 1530'da şair H. Fracasorius'un yayınladığı şiirde öğrenilmiştir. 1493'de Cristophe Colomb'un denizcileri ile Küba ve Haiti'den Avrupa'ya taşınmıştır. 1500'lü yıllarda sifiliz patlaması üzerine bu konuda çok araştırma yapılmıştır. Hastalık hakkında klinik tanımlar yapılmış, çeşitli tedaviler denenmiş(civa merhemi, guayak odunu dekoksasyonu, arsenik, bizmut) ve bulaşmasında cinsel temasın önemi üzerinde durulmuştur. Sifiliz ve gonorenin farklı hastalıklar mı, yoksa aynı hasalığın farklı şekilleri mi oldukları uzun yıllar tartışılmıştır. Bundan sonraki üç yüz yıl Fransız hekim Philippe Ricord'un kesin kanıtları ortaya koymasına kadar (1838) tıp dünyasında fikir ayrılıkları devam etmiştir.

1850'lerden sonra yeni bir bilim dalı olan mikrobiyoloji Avrupa'da büyük bir hızla gelişirken, sifilizle ilgili klinik gözlemlerde de çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. 1905'te etken Treponema pallidum tanımlanmış ve sonraki yıllarda sifiliz tanısında kullanılan çeşitli serolojik testler geliştirilmiştir. Penisilinin sifiliz tedavisinde kullanılışı ilk kez John F.

Mahoney ve arkadaşları (1943) tarafından bildirildikten sonra bu hastalık ile mücadelede çok önemli bir adım atılmıştır. 1960'ların sonlarında sifiliz vakaları yine artmış, 1970'li yıllarda epidemik düzeylere ulaşmış, AIDS pandemisi ile beraber ayrı bir önem kazanmıştır.

Sifilizin, İspanya'dan sürülen Musevi kadınların aracılığı ile önce Fas'a, oradan da doğu limanlarına bulaştığı ve bu yolla memleketimize geldiği kabul edilmektedir (13). Ancak bizde ilk epideminin Kırım harbinden sonra özellikle Bolu ve Kastamonu civarında görüldüğüne dair kanıtlar vardır. Bizde hastalığa Frenk hastalığı anlamına gelen frengi denmiştir (14). Ülkemizde düzenli olmasa bile sifiliz 1925'ten sonra kayıtlara geçmiştir ve 1930 yılında yürürlüğe giren 1593 Sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu'na göre de bildirim zorunlu hastalıklar içinde kabul edilmiştir.

Etyoloji

Spirochaetales takımı içerisinde yer alan Spirochaetaceae ailesine ait *Treponema* cinsi içinde en az dört patojen ve altı nonpatojen anaerob tür saptanmıştır. *T. pallidum* subsp. *pallidum* sifilizin, *T. pallidum* subsp. *pertenue* yawsın, *T. pallidum* subsp. *carateum* pintanın, *T. pallidum* subsp. *endemicum* ise bejelin etkenidir. Yapılan aratırmalarda bu bakteriler arasında %100 DNA uygunluğu saptanmıştır (15). Bunlardan başka ağız içinde *T. socranskii*, *T. denticola* ve *T. pectinovorum*, kolon ve rektumda *T. perfringens* ve *T. denticola*, genital sistemde *T. phagedenis*, *T. perfringens* ve *T. minutum* tespit edilmiştir.

T. pallidum subsp. *pallidum*, ince, nazik 6-15 mm uzunluğunda ve 0,25 mm eninde, ortalama 6-14 kıvrımı bulunan sarmal biçimli bir mikroorganizmadır. Her kıvrımın boyu ve birbirine olan uzaklığı 1 mm kadardır. Spiralleri sık, düzenli, dik ve çok incedir. Uçları düz ve sivri olan bakteri boyasız preparatlarda adi mikroskopla görülmezler. Karanlık alan mikroskopunda incelendiğinde mikroorganizmanın kendi eksenini etrafında dönerek ileri geri gidip gelerek, bir uçtan diğer uca dalgalanarak veya bir ucu bir yere yapışmış ise pandül gibi sallanarak hareket ettiği görülmüştür. Spiral kıvrımları sabittir ve hareket halinde bile spirallerin şekli değişmemektedir. Elektron mikroskopik incelemede bakteri, protoplazmik silindir, aksiyel filament ve dış membran yapılarından oluşmaktadır. Sporsuz ve kapsülsüz olan mikroorganizma ortadan ikiye bölünerek çoğalmaktadır (16,17).

Anilin boyaları ile iyi boyanmayan *T. pallidum*, Giemsa boyasıyla gümüşleme

yöntemiyle soluk pembe renkte boyanır. Bu özelliğinden dolayı pallidum adını almaktadır.

T. pallidum suni besiyerlerinde, embriyonlu yumurtada ve doku kültürlerinde üretilmemiştir. Anaerob koşullarda ve içlerine aminoasitler, vitaminler ve tavan serumu gibi maddeler konularak hazırlanan besiyerlerinde 5-6 gün canlı kalabilmektedir. Virulan suşlar özellikle fındık farelerinde, beyaz tavşan epiteliumunda canlı olarak saklanabilmektedirler (18).

Vücut dışında oldukça dayanıksız olan T. pallidum, suya, kuruluğa, ısıya ve antiseptikler oldukça duyarlıdır. Enfekte kanda 72 saat, etüv veya enfekte dokularda 7-10 gün canlı kalabilmektedir. 39 C'de 5 saatte inaktive olmaktadır. Penisiline duyarlıdır.

Epidemiyoloji

Her iki cinsiyetin de hastalığı olan sifiliz, cinsel aktivitenin fazla olduğu 15-30 yaş grubunda, riskli cinsel davranışlar gösteren, paralı seks yapan, homoseksüel erkekler ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülmektedir. Birden fazla cinsel eşi bulunan yada cinsel eşi tarafından hastalık bulaştırılma olasılığı bulunan kadınların dışında, erkeklerde 2-3 kat daha sık görülmektedir (19,20). Cinsel ilişki ve anneden bebeğe transplental yol ve doğum esnasında bulaş sifilizin major bulaş yollarıdır. Bulaşma hasta insandan sağlam insana primer, sekonder ve erken latent dönemde olmaktadır. Kan transfüzyonu, öpüşme, etkenin bulaştığı eşya ile temas sonucu, eldiven takmadan hasta muayene eden hekimlere bulaş olabilmektedir.

Ülkemizde sifilizin görülmeye başlandığı dönemden itibaren olgu sayısı giderek artmış ve 1935-1945 yılları arasında zirveye çıkmıştır (21). Penisilin bulunması ve tedavide kullanılması ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni vaka sayısı düşmeye başlamış fakat 1990'ların başında hasta sayısında tekrar artış saptanmıştır.

Ülkemizdeki yeni olguların artış nedenleri; köyden şehre olan göçler, eğitimdeki yetersizlik, ilaçlara karşı olan aşırı güven, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı, prezervatif dışı doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması, iç ve dış turizmdeki artış sayılabilir.

Klinik

İnokülasyondan sonra saatler ve günler içinde sistemik şekilde yayılır. Klinik olarak edinsel sifiliz; erken sifiliz, latent sifiliz, geç sifiliz (tersiyer sifiliz) ve konjenital sifiliz olarak ayrılmaktadır. Primer enfeksiyonu takiben en geç 1 yıl içinde etken meninkslere ve leptomeningeal kan damarlarına ulaşır. Bu dönemde asemptomatik ya da akut menenjit tablosunda olabilir. Bu aşamadan sonra hasta 2-6 hafta içinde yıllar süren, meningovasküler ve parankimal etkilenmenin olduğu tersiyer nörosifilis evresine geçer.

1. Edinsel sifiliz:

- Erken sifiliz: Primer ve sekonder olmak üzere iki dönemde incelenir. Primer sifilizin karakteristik lezyonu şankrdir. 21 günlük kuluçka süresinden sonra etkenin girdiği yerde genelde tek, ağrısız ve serttir. Şankrın en sık görüldüğü yer eksternal genital organlardır. 1 hafta sonra ağrısız ve hareketli bölgesel lenfadenopati meydana gelir. Tedavi edilmeyen olgularda şankr skar bırakmadan iyileşir. Sekonder sifiliz şankrın görülmesinden 2-10 hafta sonra başlar. Makülopapüler döküntü ve condiloma lata başlıca lezyonlarıdır ama tüm sistemler tutulabilir. Primer ve sekonder dönemdeki hastalar bulaştırıcıdır.

-Latent sifiliz: Spesifik treponemal testlerin pozitif olup klinik bulguların olmadığı dönemdir. Erken sifiliz geçirenlerin %25' inde hastalık latent döneme geçer. Bu kişilerin %60-70'inde yaşam boyu sürer, %30-40'ında ise birkaç ay sonra geç dönem sifiliz belirtileri ortaya çıkar. Bu dönemde tanı ancak serolojik testlerle konur.

-Geç sifiliz: Primer enfeksiyondan 3-5 yıl sonra ortaya çıkan, tüm organlarda belirtiler verebilen, yavaş ilerleyen inflamatuvar bir hastalıktır. Nörosifiliz, kardiyovasküler sifiliz ve geç bening (gommatöz) sifiliz, geç sifilizin başlıca klinik manifestasyonlarıdır.

2. Konjenital sifiliz:

Intrauterin enfeksiyon sifilizin erken dönemlerinde en sık görülür. Enfeksiyon 2. ve 3. trimesterde görülür ve enfeksiyonun şiddetine göre abortus, ölü doğum, neonatal ölüm,

neonatal hastalık veya latent enfeksiyon görülebilir. Tüm organların tutulumu ile giden ağır bir tablo meydana gelir (22,23).

Tanı

1. Direkt Tanı Yöntemleri

A- Karanlık saha mikroskopisi: Primer şankr, condiloma lata ve müköz lezyonlardan alınan örneklerle uygulandığında doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi, hızlı ve ucuz olması nedeniyle tercih edilen bir tanı testidir. Dolayısıyla primer, sekonder ve konjenital sifiliz gibi ıslak lezyonlar görüldüğünde ilk seçilecek yöntemdir. Materyal alma işlemi esnasında bölge sabun ve antiseptik solüsyonlar ile temizlenmemelidir. Ağız ve genital bölgeden alınan örneklerde sifiliz etkeni olmayan treponemalar bulunabilmektedir. Karanlık saha mikroskopik incelemesinin negatif sonuç vermesi hastalığı ekarte ettirmez, en az üç kez tekrarlanmalıdır (24,25).

B-İmmunofloresan mikroskopisi: İncelenecek preparat üzerindeki materyal floreseinile konjuge edilmiş anti-T. pallidum antikoları ile muamele edilerek ultraviyole mikroskopunda incelendiğinde fluoresans veren T. pallidum antijenlerinin direkt görülmesi esasına dayanmaktadır. Daha sensitif ve spesifik olması ve canlı mikroorganizmaya ihtiyaç duyulmaması avantajıdır (26).

C- Hayvan deneyleri: Sifiliz tanısında kullanılan en eski methodur. Bu konuda en pratik deney hayvanı tavşan olarak bilinmektedir. Materyal testis içine inoküle edildikten sonra 3 hafta büyümüş ve iltihaplanmış testisten alınan materyalde bol sayıda treponema görülmektedir (26,27).

2. İndirekt (serolojik) Tanı Yöntemleri

T. pallidum'un in vitro kültürü yapılamayan sayılı birkaç mikroorganizmadan biri olması nedeniyle, etyolojik tanıda etkenin mikroskopik olarak saptanması ve serolojik tanı oldukça önem taşımaktadır. Ancak mikroskopik tanı ile sadece primer ve sekonder sifilize ait

deri ve mukoza belirtileri olan hastaların lezyonlarından hazırlanan preparatlarda etkeni saptamak mümkündür. Sifiliz tanısı için yapılan serolojik testler ile iki değişik tip antikor ölçümü yapılır. Bunlar nonspesifik (nontreponemal) ve spesifik (antitreponemal) antikorları belirlemeye yarayan testlerdir. Nonspesifik antikorları ölçen testler ucuz, hızlı ve çok sayıda serumu taramak için uygun olan testlerdir ve hastalığın aktivitesini göstermek açısından oldukça yararlıdır. Spesifik testler ise yüksek oranda treponemal infeksiyonu göstermekte olup infeksiyonun zamanını belirleyemez (28, 29).

A- Nontreponemal testler: Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) flokülasyon testi ile Rapid Plasma Reagin (RPR) aglütinasyon testleri sıklıkla tarama amacıyla kullanılmaktadır. Bu testler kardiolipin-lesitin-kolesterol antijenine yönelik antikorları ortaya çıkarır. Titrasyona uygun olması nedeniyle hastalık takibinde de kullanılır. Erken primer sifilizin 4-7'nci gününde reaksiyon vermeye başlayan bu testler, 4-8 hafta sonra hastaların %80' de pozitifler. Ancak % 13-41 hastada negatif sonuç bulunabilir. Bu yüzden testin reaksiyon vermemesi her zaman hastalığın olmadığı anlamına gelmez (30). Sekonder sifilizde her zaman pozitifdir. RPR testi tedavi edilen primer sifilizden 1 yıl, sekonder sifilizden 2 yıl, geç sifilizde ise 5 yıl sonra negatifler. Bu zamanın uzunluğunu hastalığın bulaşmasından tedavinin balangıcına kadar geçen süre, hastalığın şiddeti ve sekonder sifiliz deri lezyonlarının türüne bağlıdır (29).

B- Spesifik treponemal testler: Enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren treponemalara özgü gerçek sifiliz antikorları oluşmaktadır. İçinde treponemalar veya antijenleri kullanılarak yapılan bu deneylerden günümüzde en çok kullanılanları FTA-ABS (Fluoresanlı Treponema Antikor-Absorbsiyon Deneyi), TPHA (Treponema Pallidum Hemaglutinasyon Assay) ve MHA-TP (Micro Hemaglutinasyon Assay Treponema Pallidum)'dir. FTA-ABS standart indirekt immun floresan antikor testidir. En duyarlı testlerdendir. Pratikte pozitif nontreponemal testlerin doğrulanması amacıyla kullanılan pahalı bir testtir. TPHA da spesifik treponemal antikorları ölçer. Yapılması kolay, titre de elde edilebildiğinden rutinde ayrıca tercih sebebidir. Tedavi olmuş olgularda yaşam boyu pozitif kalması dezavantajdır. TPHA'nın bir modifikasyonu olan MHA-TP, basit ama FTA-ABS kadar duyarlı değildir. T. pallidum immobilizasyon (TPI) testi, antikor+komplemanın canlı T.

pallidumu immobilize ederek karanlık alan mikroskopunda görünür hale getirmesini sağlama esasına dayanır. Pahalı olması ve yapım zorlukları nedeniyle günümüzde sık kullanılmamaktadır (30).

Diğer spesifik treponemal tanı yöntemleri arasında T. pallidum membran protein A (TmpA) ELISA, Western blot, PCR sayılabilir.

Sifiliz tanısında kullanılan testlerin yeterince pratik, özgül ve duyarlı olması serolojik tanı için oldukça önemlidir. Bu amaçla elde edilen sonuçların başka bir yöntemle doğrulanması tanının güvenilirliğini arttırmaktadır.

Bugün tarama testlerinde genellikle nonspesifik testlerden yararlanılmaktadır. Bu testlerden VDRL ve RPR uygulamasının kolay, maliyetlerinin ucuz olması nedeniyle tanıda tercih edilmektedir. Ancak nonspesifik testlerde alınan yalancı pozitiflik spesifik testlere göre oldukça fazladır. Bu testler gebelik, uyuşturucu alışkanlığı, tüberküloz, kızıl, pnömoni, lepra, leptospiroz, kızamık, kabakulak, hepatit, siroz, tiroidit, sıtma, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve protein eksikliği gibi durumlarda pozitif olabilir. Yaş önemli bir faktör olup 70 yaşın üzerindeki kişilerde % 10 pozitif reaksiyon bulunabilir (29,30).

Spesifik testlerde ise yalancı pozitifliğe çok düşük oranda rastlanır. Bu nedenle nonspesifik testlerde alınan pozitif sonuçlar spesifik testler ile doğrulanmaktadır. Bu testlerde oluşabilecek yalancı pozitiflik, teknik hatalar, veneryen olmayan Treponema'lar ve Borrelia burgdorferi ile oluşan çapraz reaksiyonlar, gebelik, genital herpes, SLE, siroz ve çeşitli konnektif doku hastalıklarına bağlı olabilir (26).

Bugün sifilizin tanısında kullanılan spesifik testlerin başında TPHA ve FTA-ABS gelmektedir. Ancak tanı konulduktan sonra bu testlerin kullanım alanı sınırlıdır. Hastalığın tedaviye yanıtının izlenmesinde nontreponemal testler oldukça yararlıdır.

Yalancı negatif sonuçlara her iki test grubunda seyrek rastlanır. Ancak immün sistemi bozuk olan kişilerde yeterli antikor sentezi gerçekleşmediğinden bu testler negatif olabilir.

NÖROSİFİLİZ

Etkeni Treponema pallidum olan ve cinsel yolla yayılan sifiliz hastalığının tersiyer dönemde etkilediği bölgelerden biri sinir sistemidir. Primer ve sekonder sifilizli hastalar tedavi edilmezse yaklaşık %7'sinde nörosifiliz gelişebilir.(31) Nörosifiliz birbirinden farklı,

çoklu belirtilerle herhangi bir aşamada ortaya çıkabilir. Demans hastalığının en sık karşılaşılan görünümü olmasına rağmen hemen bütün psikiyatrik bozukluklara benzer görünüm söz konusudur (32). Fokal nörolojik kayıplar, demans, paranoya, varsanılar, silik kişilik değişiklikleri, duygudurum değişiklikleri gibi psikiyatrik belirtiler birarada görülebilir (32).

Bugün sanayileşmiş toplumlarda tersiyer sifiliz olgu sayısı belirgin düzeyde azalmıştır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı önleme çalışmaları, hamile kadınlara yönelik doğum öncesi taramalar bu sonuçta önemli paya sahiptir. Ancak, giderek daha az karşılaştığımız bu hastalığın gerçekte önemini koruduğuna değinilmektedir.

Nörosifiliz birçok farklı klinik tablo ile kendini gösterebilirse de asıl patolojik süreç kronik ve yavaş seyirli bir leptomeningeal inflamasyondur. HIV enfeksiyonu bulunan kişilerde eşzamanlı sifiliz de varsa, nörosifiliz gelişme riski daha fazladır.

Nörosifilizde BOS'ta ılımlı bir lenfositik pleositoz mevcuttur. Hücre sayısı ml'de 10' dan çok ve tüm proteinler dl'de 40 mg'dan yüksek olur. Parenkimal nörosifilizde hücre sayısı normal olabilir. Protein düzeyi genellikle ılımlı olarak artmıştır. BOS şekeri normal veya hafifçe azalmış olabilir. Oligoklonal IgG bantları saptanabilir. BOS'ta VDRL testi çok duyarlı olmamakla birlikte özgüllüğü çok yüksek bir testtir. Buna karşın BOS'ta FTA-Abs testi özgül olmayan ancak çok duyarlı bir testtir. BOS'ta IgM-SPHA titresinin 1:8 den yüksek olması ve TPHA indeksinin 100'ün üzerinde olması spesifiktir. BOS incelemesinin travmatik olduğu durumlarda yalancı pozitif bulunabilir. BOS incelemesi, nörolojik semptomlar gösteren (+) sifiliz serolojisi olan hastalarda, 2 yılı aşmış tedavi edilmemiş ya da uygun tedavi yapılmamış latent sifilizli hastalarda yapılmalıdır. (33,34)

Sifiliz enfeksiyonunun herhangi bir döneminde hastada klinik bulgu olmaksızın BOS'ta sifilize bağlı bozuklukların görüldüğü asemptomatik nörosifiliz gelişebilir. Ancak nörolojik belirtisi olmayan hastalarda rutin BOS incelemesi yapılması önerilmemektedir (HIV-pozitif hastalar dışında).

Semptomatik nörosifiliz tedavi edilmemiş sifilitik hastaların yaklaşık olarak %8'inde gözlenip, enfeksiyondan 5 -35 yıl sonrasına kadar ortaya çıkmamaktadır. Semptomatik nörosifiliz, meningovasküler ve parankimatöz şekilde karşımıza çıkabilir.

Erken dönemde, hastalığın sekonder evresinde akut sifilitik menenjit görülür. Genellikle meningeal irritasyon bulguları ve kranyal sinir tutulumları ile giden ılımlı bir akut menenjit şeklinde karşımıza çıkar. Baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve ense sertliği de

görülebılır. BOS'ta lenfosit hakimiyeti söz konusudur. Kronik sifilitik menenjit daha geç olarak ortaya çıkar ve tutulum yerine göre bazı belirtiler gösterir. Örneğin beyin tabanı menenjitinde kafa çiftleri tutulur (34) ve ekstra oküler felçler meydana gelir. 7. sinir tutulduğunda yüz felci, pitozis sık görülür.

Meningovasküler sifiliz ise sifilitik menenjitli hastalarda meninkslerdeki inflamasyona bağlı olarak dura içine geçen orta boy arterlerde inflamasyon (vaskülit) gelişmesi ve akımlarının bozulması sonucu ortaya çıkar. Sonuçta saatler veya günler içinde yerleşen inme tabloları görülebilir.

Parenkimal nörosifiliz ise genellikle tersiyer sifiliz belirtisi olarak ortaya çıkar. Parankimatöz sifiliz sinir dokusunun treponema pallidum ile istilası sonucudur. Belirtiler yıkım gösteren dokunun yerine ve yıkım derecesine bağlıdır. İki ana tipte bulunur.

1. Tabes Dorsalis: Omuriliğin posterior kordon veya kökleri harap olur. Orta beyin ve sempatik sinir sistemi sık tutulur. Başlangıçta nevralkjik veya preataktik dönemi, ataksik dönem izler. Gözler kapanınca hareketlerde düzensizlik olur. Hasta yürürken topuklarına basarak yürür. Bu yürüyüşü gözleriyle kontrol eder. Bacaklarda şimşek ağrıları, bulantı kusma abdominal ağrıyla seyreden visseral kriz, diplopi, impotans, görme zorluğu da görülebilir. Patella refleksi kaybolmuştur (Westpal belirtisi). Argyll-Robertson belirtisi (düzensiz, eşit boyda olmayan pupillaların mesafeye uyum gösterirken ışığa uyum göstermemeleri şeklindedir), ve romberg belirtisi tabes dorsalisin asıl üçlü belirtisini oluşturur. (33,34)

2. Genel Paralizi : Beynin spiroketlerle istilası sonucu oluşur. Sifilitik demans ya da diğer adıyla paralizi jeneral, hastalığın geç döneminde genellikle primer infeksiyondan 10-20 yıl sonra ortaya çıkar. Penisilin bulunmasından sonra ender bir hastalık haline gelmiştir. Erken dönemde irritabilite, unutkanlık, kişilik değişiklikleri, başağrısı, uyku alışkanlıklarında değişiklikler görülür. Geç dönemde ise, pupil anormallikleri (Argyll-Robertson pupil), dizartri, yüz, dil ve el kaslarında tremor, daha nadir olarak optik atrofi ve göz kaslarında felç tanımlanmıştır. Emosyonel labilite, hafıza ve muhakeme yetersizlikleri, dezoryantasyon, konfuzyon, deluzyonlar, nöbetler, psikiyatrik belirtiler de görülür (35).

Demansa mani, psikoz, deliryum, kişilik ve duygu durum değişiklikleri eşlik edebilir. Zamanla yürüyüş bozulur, sfinkter kusuru eklenir. Görece genç yaşta ortaya çıkan bu progresif demansiyel tablo, aylar veya birkaç yıl içinde ölümle sonlanır.

Hastalık Kontrolü ve Korunma Merkezinin kılavuzu sifilizin her evresinin tedavisi için parenteral penisilin G uygulanmasını önermektedir. Penisilin, nörosifilizin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış tek ilaçtır. Günde 12-24 milyon ünite kristalize penisilin 10-14 gün boyunca verilir. Diğer alternatif tedavi seçenekleri tetrasiklin, doksisisiklin ve probenesiden oluşmaktadır (34). Penisilin allerjisi olan nörosifiliz olgularında seftriakson alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir. Bazı uzmanlar seftriakson 2 g/gün intramusküler (IM) veya intravenöz (IV) olarak 10-14 gün boyunca uygulanmasını önermektedirler (34, 35, 36). Tedaviden üç ay sonra BOS incelemesinin tekrarlanması önerilir. Hücre sayısının normale dönmesi ve BOS'ta VDRL testinin negatifleşmesi beklenir. Protein daha geç normale dönebilir. Hala hücre ve VDRL pozitifliği varsa negatifleşene kadar 3 ayda bir tekrar incelenmeli ve gerekirse tekrar tedavi edilmelidir.

MATERYAL VE YÖNTEM

İstanbul Bilim Üniversitesi, Şişli Florence Nightingale Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı ve Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tetkik ve tedavi edilmiş, halen nöroloji polikliniğinde takipte olan 19 NS hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; beyin omirilik sıvısı (BOS) VDRL pozitifliği, BOS lökosit değerinin 10/ mm³, BOS protein değerinin 50 mg/dl' nin üzerinde olması idi.

Hastaların ortalama yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, hastaneye ilk yaşı, hastalık süresi, cinsiyeti, eğitim durumu, nöropsikoloji ve kranyal manyetik rezonans (MR) bulguları değerlendirildi.

Nöropsikolojik değerlendirme için Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş (ACE-R) test skorları, Luria, Go/no Go test skorları kullanıldı. Hastaların kognitif değerlendirmeleri IV penisilin tedavisinden 4 hafta sonra yapıldı.

Kranyal MR incelemesinde eşlik eden hipokampal atrofi Scheltens mezyal temporal atrofi görsel derecelendirme skalası skorları ile değerlendirildi.

Addenbrook Kognitif Muayenesi-Yenilenmiş (ACE-R)

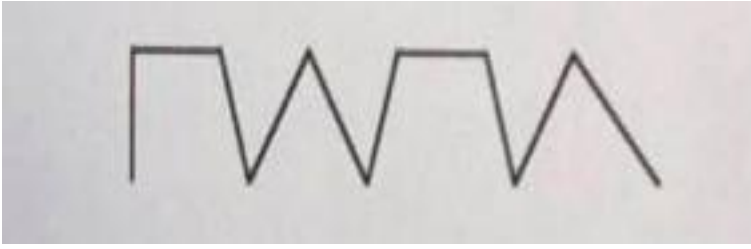
ACE-R nispeten eski testlerin zaafalarının giderilmesine yönelik olarak tasarlanmış, yakın tarihlerde kullanılmaya başlanan kognitif değerlendirme testlerindedir. Bu testin hafif kognitif bozukluğu (Mild Cognitive Impairment, MCI) normal kognisyondan ayırabildiği ileri sürülmektedir. ACE-R'ın 40 yıla yaklaşan bir süredir en yaygın olarak kullanılan test olan ve bütün zaafalarına rağmen terkedilemeyen Standardize Mini Mental Test (SMMT) maddelerini içinde barındırması ve bir alt skor olarak SMMT skorunu da belirlemesinin bir avantajı olduğu söylenebilir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Ö. Tanör ve ark. tarafından yapılmıştır. (37)

Luria testi

Luria testi, Rus nöropsikolog Alexander Luria (1902–1977) tarafından geliştirilmiştir. Üç basamaklı olan bu testte, hastaya elini yatağa önce yumruk, sonra el kenarı, sonra avuç içi ile vurması şeklinde ardarda üç el hareketi yapması gösterilir ve bunu ara vermeden sürdürmesi istenir. Luria'nın ardışık el hareketleri dizisi testi ile hem dikkati sürdürme hem de enterferansa direnme becerisi (yarışan tepki eğilimlerinden birini bastırıp uygun olanı yapma) değerlendirilebilir.

Bu test normal veya anormal olarak skorlanır. Hasta hiç taklit edemiyorsa skor '0' dır. Yürütücü/yönetici işlev bozukluğu olan hastalar bu hareket serisinin sürdürülmesinde sekans atlamak, bir sonraki hareket yerine iki sonraki hareketi yapmak, üçlü seriyi ikiliye dönüştürmek, vb şeklinde bozulmalar gösterirler. (38)

Luria'nın ardışık desen çizme testi de kağıt-kalem kullanarak benzer değerlendirmeler yapmaya imkan verir. Hastaya, bir örnek çizilir ve satır başından başlayarak, örnekte görüldüğü gibi tepesi bir düz-bir sivri olmak üzere bir satır boyunca çizmesi istenir.



Şekil 1: Luria Desenleri

Go/no Go Testi

Go/no Go testi, belli bir taslak içinde katılımcıya sürekli uyaran verilerek, her uyarıda uygun olanın seçilmesinin istendiği, kognitif değerlendirme testidir. Katılımcıdan beklenen motor yanıt vermesi 'go' veya motor yanıt vermeden beklemesidir 'no go'. Reaksiyon zamanı ve komutun doğruluğu ölçülür. 'Go' komutları 'no go' komutlarından daha sık verilir.

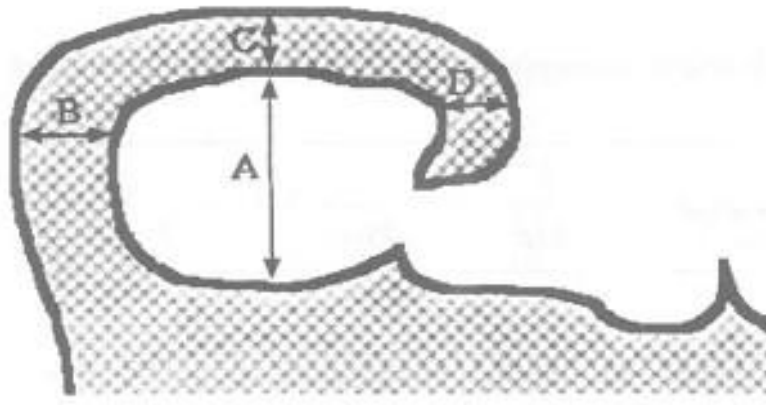
Hastanın bir eli biraz öne doğru yatağın üzerine konulur ve kendisine bir vuruş işittiği zaman elini kaldırıp tekrar yatağa koyması, iki vuruş işittiği zaman elini kıpırdatmaması söylenir. Sonra hastanın, sizin hareketinizi görmeyeceği, yalnızca vuruş seslerini işiteceği bir şekilde ve karışık bir sırayla, rastgele, bir ya da iki kere, bir yere vuruşlar yapmaya ve hastanın el hareketini gözlemeye başlarsınız.

Tepki inhibisyonu yapmada güçlüğü olan hasta, iki vuruş işittiğinde elini kıpırdatmaması gerektiğini bildiği halde kendini tutamaz ve tıpkı bir vuruş işittiğinde yaptığı gibi elini kaldırabilir. (39)

MR Görüntüleme

Tüm hastaların MR görüntülemeleri 1.5 Tesla MR cihazları ile gerçekleştirildi. Standart çekim protokolü aksiyel T1, T2 , FLAIR, koronal T1 ve T2, Sagittal T2, diffüzyon, ADC ve GRADIENT-ECHO sekanslarından oluşmaktaydı. Mezyal temporal atrofi Scheltens ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş skalaya göre derecelendirildi. Bu skalada koroid fissur genişliği, lateral ventrikülün temporal boynuz genişliği ve hipokampal formasyonun yüksekliği değerlendirilir ve buna göre 0-4 arasında bir skor verilir. 0-1 normal sınırlar içinde kabul edilirken, ≥ 2 ise patolojik olarak değerlendirilir.

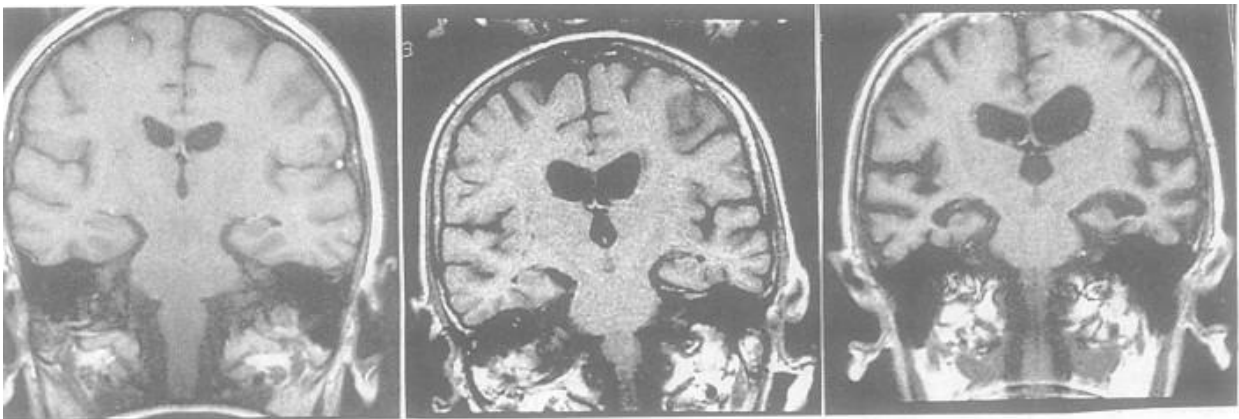
Şekil 2. Medial temporal lobun şematik görüntüsü. A=Hipokampal formasyonun en büyük dikey yüksekliği, B=Hipokampal formasyon ve beyinsapı arasındaki en büyük yatay genişlik, C= koroid fissurun en büyük dikey genişliği, D= temporal boynuzun genişliği



Şekil 2. Medial temporal lobun şematik görüntüsü. A=Hipokampal formasyonun en büyük dikey yüksekliği, B=Hipokampal formasyon ve beyinsapı arasındaki en büyük yatay genişlik, C= koroid fissurun en büyük dikey genişliği, D= temporal boynuzun genişliği

Tablo 3. Scheltens Medial Temporal Lob Atrofi Ölçeği

SKOR	KOROID FISSUR GENİŞLİĞİ	TEMPORAL BOYNUZ GENİŞLİĞİ	HIPOKAMPAL FORMASYON YÜKSEKLİĞİ
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑ ↑	↑ ↑	↓
3	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↓ ↓
4	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓



Şekil 3. Medial Temporal Lob MR Görüntüsü. Medial temporal lobdan geçen T1 ağırlıklı koronal kesitlerde sırasıyla skor 0, 2 ve 4 için örnekler görülmekte. Hipokampal formasyon ve parahipokampal girus yükseklik kaybı ile beraber koroid fissur ve tempora boynuzda progresif genişleme görülmekte

BULGULAR

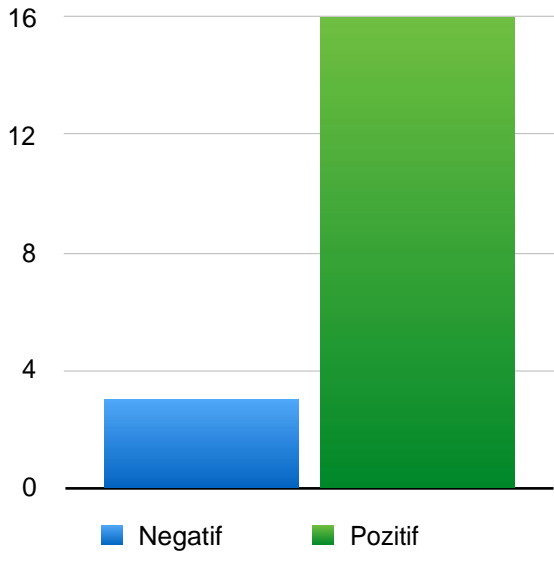
Çalışma grubunda 19 nörosifiliz hastası mevcuttu. Olguların hepsi erkekti. Hastaların başvuru yaşları ortalaması 48(8,74) yılı. Yaş dağılımında minimum 35 ve maksimum 72 idi. Çalışma grubunun ortalama eğitim süresi 5,22(1,2) .Başvuruya kadar geçen süre minimum 1 ay maksimum 4 yılı. Ortalama 2,12; standart sapma 2,10 yılı. Hastalık süresi ortalama 2,12(2.10) yılı. Hastaların klinik değerlendirmeleri sırasındaki ortalama MMSE skoru 14,4(8,6). Değerlendirme sırasındaki ortalama CDR (Clinical Dementia Rating) skoru 2,38(1.1) idi.

Tablo 4 Klinik Özellikler

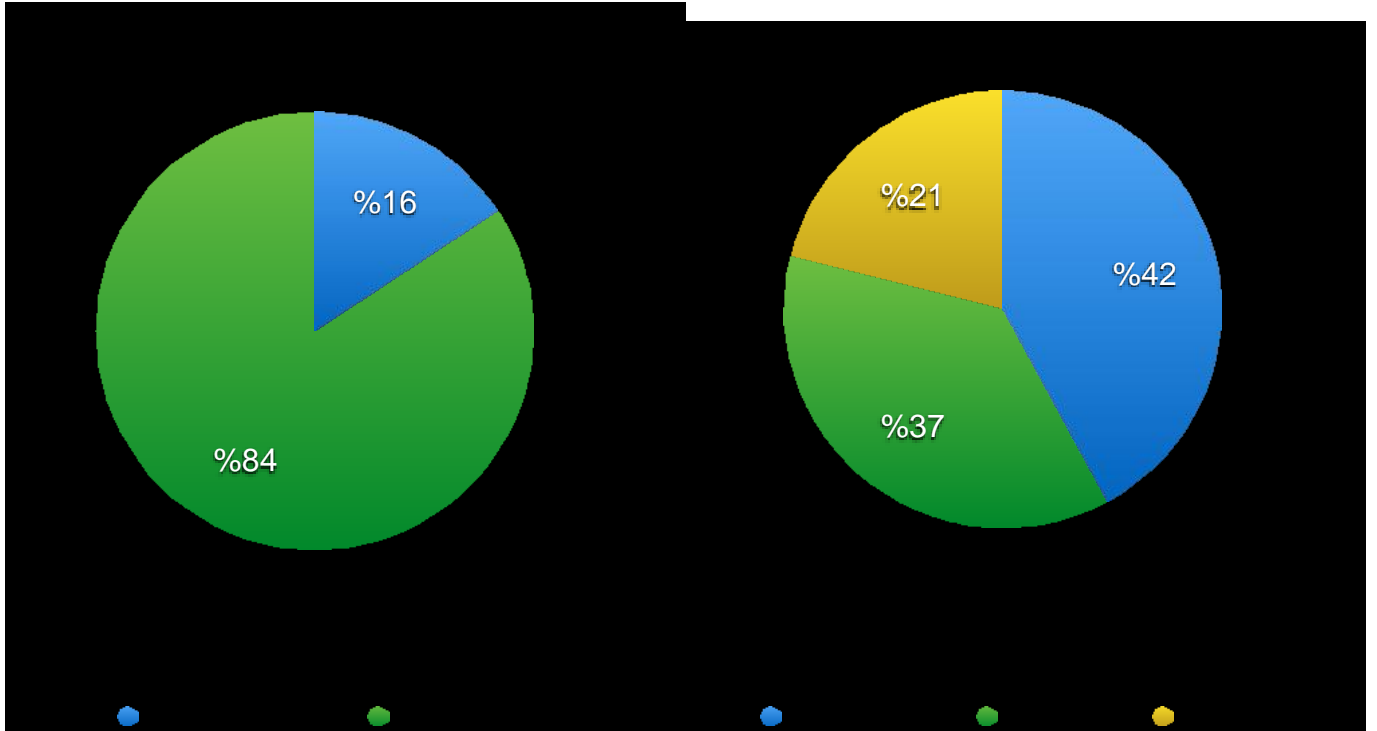
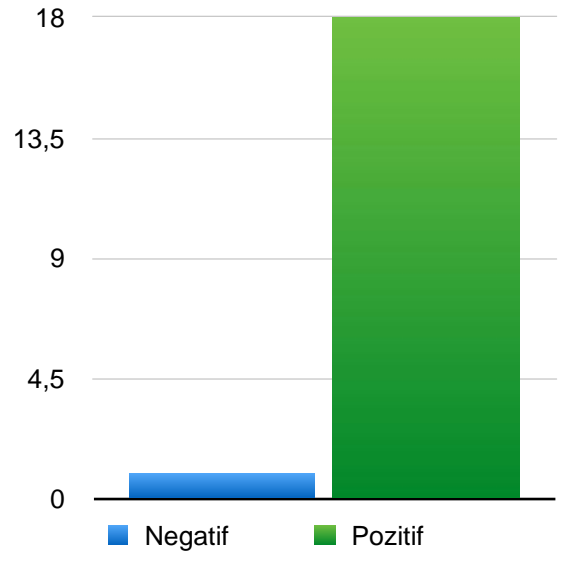
Yaş ortalaması(yıl)	48(8,74)
Başlangıç yaşı(yıl)	46,80(6,8)
Hastalık Süresi(yıl)	2,12(2,10)
MMSE	14.4(8,6)
Kadın/Erkek	Tümü erkek
CDR skoru	2.38(1.1)
Eğitim süresi(yıl)	5,22(1.2)

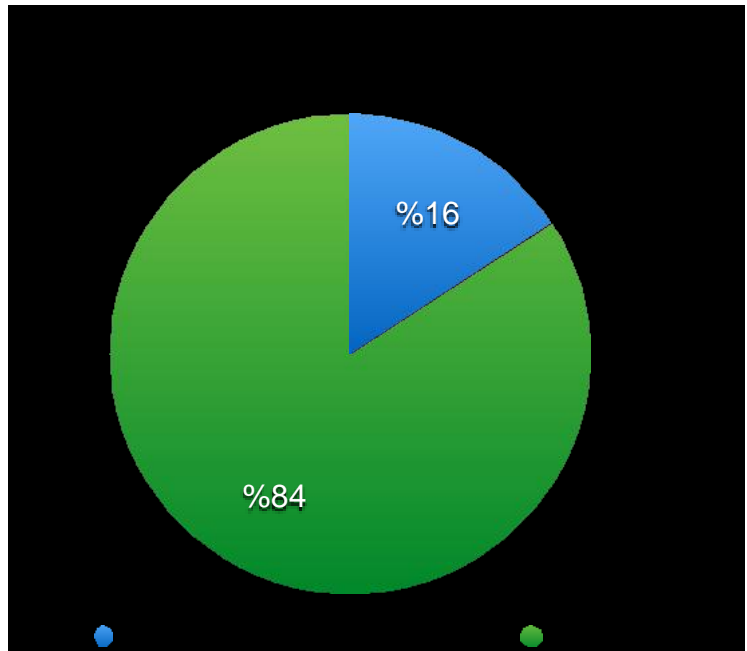
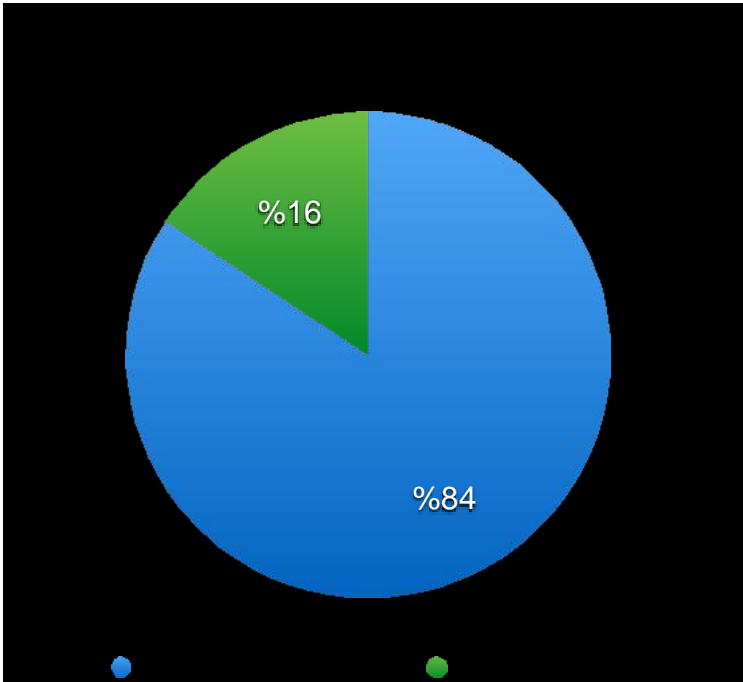
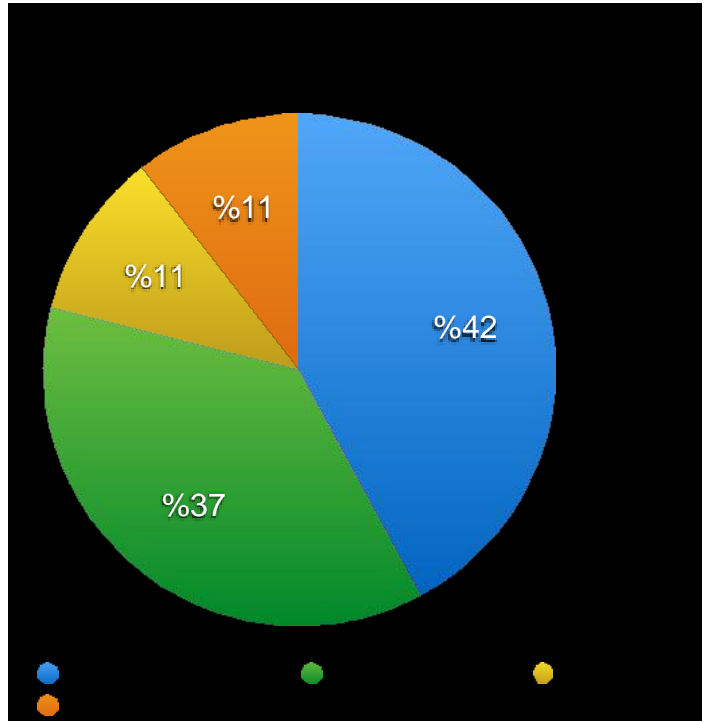
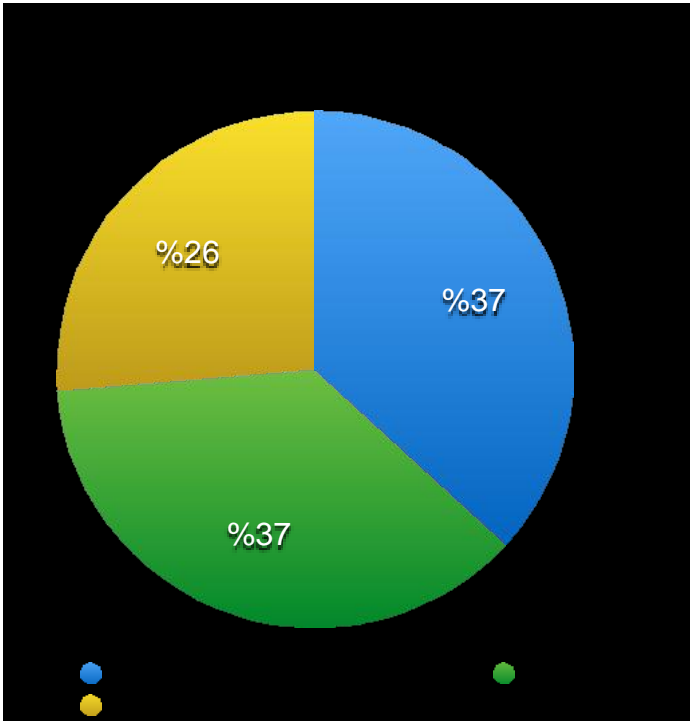
Hastaların %42'sinde nörolojik prezentasyon birden fazla semptom ileydi. Olguların %37'sinde ise klinik tablo izole demans, %11'inde menenjit, %11'inde ise inme ile ortaya çıkmıştı. Hastaların %37'sinde hastalık başlangıcından itibaren birden fazla psikiyatrik bulgu vardı. %37'sinde ilk psikiyatrik bulgu psikotik bulgular, %26'sında ise duygu-duruma ait semptomlar vardı. Olguların 16'sında serum VDRL pozitif iken, 3'ünde negatifti. Serum THPA ise 18 olguda pozitif, 1 olguda negatifti. Olguların %84'ünde beyin-omurilik sıvısında $\geq 5/mm^3$ hücre vardı. Olguların %16'sında vasküler, %84'ünde genel paralizisi mevcuttu. Radyolojik bulgular değerlendirildiğinde olguların %21'sinde izole vasküler lezyonlar, %37'sinde izole atrofi varken, %42 olguda atrofi ve vasküler lezyonlar bir aradaydı. Hastaların %86'sı penisilin ile, geri kalan olgular ise sefalosporinler ile tedavi görmüştü.

Şekil 4. Serum VDRL bulguları



Şekil 5. Serum TPHA bulguları





Tablo 5: Nöropsikolojik ve Radyolojik Bulgular

Nöropsikolojik Değerlendirme	Ortalama(Standart Sapma)
ACE-R toplam skor	62,01(18,02)
Dikkat oryantasyon	11,8(5,2)
Hafıza	14,6(4,4)
Akılcılık	6,36(4,6)
Dil	19,8(5,2)
Vizyospasyal	13,4(3,8)
Luria	1,46(0,5)
Go/No go test	1,80(0,88)
Mezyal Temporal Atrofi Skoru	2.2(0.3)

Hastaların ACE-R toplam skoru 62,01 idi, standart sapma 18,02 idi. Dikkat oryantasyon ortalama skoru 11,8 idi, standart sapma 5,2 idi. Hafıza ortalama skoru 14,6 idi, standart sapma 4,4 idi. Akılcılık ortalama skoru 6,36 idi, standart sapma 4,6 idi. Dil ortalama skoru 19,8 idi, standart sapma 5,2 idi. Vizyospasyal ortalama skoru 13,4 idi, standart sapma 5,2 idi. Luria ortalama skoru 1,46 idi, standart sapma 0,5 idi. Go/No go test ortalama skoru 1,80 idi, standart sapma 0,88 idi. Mezyal temporal atrofi ortalama skoru 2,2, standart sapma 0,3 idi.

TARTIŞMA

Sifiliz cinsel yolla bulaşan infeksiyöz bir hastalıktır. Uzun yıllarca sıklığı azaldığı kabul edilen ve bu nedenle önemini kısmen kaybeden sifiliz, 1990ların sonundan itibaren tekrar sıklıkla görülmesi nedeniyle önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir(40). Bir çok farklı prezentasyon şekli olabilen sifiliz çeşitli infeksiyonları taklit edebilir. Sifiliz farklı hastalık evreleri ile karakterizedir, bunlar kabaca erken ve geç dönem sifiliz olarak ifade

edilebilir(41). Geç dönem sifiliz kardiyovasküler, nörolojik ve gommatöz tutulum ile karakterizedir, bu sebeple nöroloji kliniklerinde tanı alan olgular sıklıkla geç dönem sifiliz olgularıdır. Bu bilgi ile paralel olarak bizim çalışmamızdaki olgular da ağırlıklı olarak geç dönem sifiliz olgularıdır. Nörosifiliz de kendi içinde vasküler, miyelopati, genel paralizi olarak 3 sınıfta incelenmektedir. Bizim alışmamızda literatür ile uyumlu şekilde olguların çoğunluğu(%84) genel paralizi olgularıydı. %16 vasküler nörosifiliz olgusu iken, çalışma grubumuzda tabers dorsalis olgusu yoktu.

Tanıda sık kullanılan iki inceleme yöntemi VDRL ve TPHA'dır. VDRL testinin %93-98 düzeylerinde özgülüğü var iken, duyarlılığı nispeten düşüktür(%60-75). TPHA testi ise >%95 sensitivite ve >%99 spesifiteye sahiptir(42). Bu bilgiye paralel şekilde çalışma grubumuzdaki olguların 16(%84,21)'sında VDRL pozitif iken, 18 olguda(%94,73) TPHA pozitif saptanmıştır.

Nörosifiliz tanısının temelinde klinik bulgulara ve beyin-omurilik sıvısı verileri yatmaktadır. Kılavuzlarda beyin-omurilik sıvısında >5/mm³ lökosit olmasının nörosifilizi destekleyen bir bulgu olduğu belirtilemektedir(43). Çalışma grubundaki tüm olgularda lomber ponksiyon yapılmıştır, olguların %84'ünde beyin omurilik sıvısında >5/mm³ lökosit saptanmıştır.

Sifiliz tedavisinde ilk tercih olarak önerilen antibiyotik penisilindir(44). Bizim alışma grubumuzdaki olguların da büyük çoğunluğu(%84) penisilin ile tedavi edilmiş, diğer olgular penisilin alerjisi nedeniyle başta sefalosporinler olmak üzere penisilin dışı çeşitli antibiyotikler ile tedavi edilmişlerdir.

Nörosifiliz olgularının nöropsikolojik profili yönelim ve dikkat bozukluğu, bellek performansında azalma, vizyospasyal işlevlerde bozukluğun ön planda bir patern ile karakterizedir(45). Bizim alışmamızda tüm olgulara ACE-R, Go/No-Go, Luria testleri yapılmıştır. Hastalarımızın ortalama ACE-R skoru 62,01 olup, eşik değerin altındadır. Nöropsikolojik bulgulara bakıldığında olgularımızda literatür ile uyumlu olarak yönelim ve dikkat bozukluğu ile beraber bellek ve vizyospasyal işlev bozukluğu dikkati çekmektedir. Psikiyatrik bulgular nörosifilizde yaygın görülen bulgulardır. alışmalar daha sıklıkla psikotik özelliklerin görülebildiğine işaret etmektedir(46). Bizim alışma grubumuzdaki nörosifiliz olgularınında büyük oranında psikotik bulguların da dahil olduğu polisemptomatik prezentasyon (%37) veya izole psikotik bulgular(%37) gözlenmiştir.

Nörosifiliz olgularının radyolojik özellikleri son yıllarda ilgi çeken bir konudur. Özellikle erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ile radyolojik benzerlikleri olduğunun fark edilmesi konuyu daha da önemli hale getirmiştir. Radyolojik olarak nörosifilizde vasküler tutulumla bağlı infarkt alanları, meningeal tutulum olan olgularda meningeal değişiklikler ya da parankimal etkilenme olan olgularda mezyal temporal bölgede ağırlıklı olmak üzere serebral atrofi görülmektedir(47). Bizim olgularımızın radyolojik incelemelerinde de %37 olguda izole parankimal atrofi, %21 olguda izole vasküler lezyonlar gözlenmiş, geri kalan olgularda ise (%42) parankimal etkilenmeye ait bulgular ile beraber vasküler lezyonlar görülmüştür. Medial temporal atrofi ölçümü Scheltens ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğe göre değerlendirilmiş, orta derece atrofiye karşılık gelen 2,2(0,3) skoru elde edilmiştir(48).

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri olgularımızın ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmelerinin ve standart MR çekimleri yanı sıra medial temporal atrofi için değerlendirme yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın zayıf yönleri ise retrospektif doğası ve hastaların uzun dönem takip verilerinin olmayışıdır.

SONUÇ

1990lı yıllara doğru unutulmaya yüz tutan sifiliz 1990lı yılların sonlarında sıklığının artış göstermesi ile tekrar önem kazanmıştır. Son yıllarda giderek artan sayıda çalışmada nörosifilizin gerek klinik gerekse radyolojik olarak erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı'nı taklit edebildiğini göstermesi nörosifilizin önemini daha da arttırmaktadır. Biz çalışmamızda nörosifiliz olgularımızın klinik ve radyolojik özelliklerini değerlendirdik. Nörosifilizin klinik ve radyolojik özelliklerinin iyi tanınması gerek bu grup hastanın tanı ve tedavisinde gerekse Alzheimer hastalığı gibi sık görülen bir demans nedeninin ayırıcı tanısında son derece önemlidir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof.Dr.Gülşen Akman Demir, Prof.Dr.Reha Tolun, Doç.Dr.Yakup Krespi, Doç.Dr.Ebru Altındağ, Uzm.Dr.Zeliha Matur, Uzm.Dr.Özlem Güngör Tuncer, Uzm.Dr.Burcu Altunrende, Uzm.Dr.Bahar Aksay Koyuncu, Uzm.Dr.Aslı Kıyat Atamer, Uzm.Dr.Zeynep Aydın Özemir, Uzm.Dr.Sedef Tavukçu Özkan'a,

Hekimliğinden ve bilimsel çalışmalarından feyiz aldığım, tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen Doç.Dr.Bariş Topçular' a,

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ayça Altınkaya

KAYNAKLAR

1. Deniz Gökengin, Nörosifiliz, *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(28):94-9.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH (editors). Principles of Neurology. 7th edition, New York: Mc Graw-Hill Companies, 2000, 722-728.
3. Berger JR. Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type 1-seropositive individuals. A prospective study. *Arch Neurol* 1991; 48:700-702.
4. Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM. The association of genital ulcer disease and the acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 1998; 260:1429.
5. Hofman A, Rocca WA, Brayne C. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736–48.
6. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia age-related or ageing-related? Evidence from a meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995; 346: 931–34.
7. Osuntokun BO, Ogunniyi AO, Lekauwa UG. Alzheimer's disease in Nigeria. *Afr J Med Sci* 1992; 21: 71–77.
8. Zhang M, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender and education. *Ann Neurol* 1990; 27: 428–37.
9. Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, Peters KR, Donald A, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Guzman DA, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K. A Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias (ACCORD): Study Methods and Baseline Results. *Neuroepidemiology* 2003;22:265–274.

10. O.L. Lopez, J.T. Becker, W. Klunk, J. Saxton, R.L. Hamilton, D.I. Kaufer, R.A. Sweet, C. Cidis Meltzer, S. Wisniewski, M.I. Kamboh, S.T. DeKosky. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* December 26, 2000 55:1854-1862.

11. McKhann G M, Knopman D S, Chertkow H, Hyman B, Clifford R. Jack Jr, Claudia H. Kawas, William E. Klunk, Walter J. Koroshetz, Jennifer J. Manly, Richard Mayeux, Richard C. Mohs, John C. Morris, Martin N. Rossor, Philip Scheltens, Maria C. Carrillo, Bill Thies, Sandra Weintraub, Creighton H. Phelps. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* May 2011, 263–269.

12. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review) *Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology* 2001 May 8;56(9):1143-53.

13. Ustaçelebi Ergunay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Tabak F, Balık . Viral Hepatitler. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 96-107 (2007).

14. Yılmaz . Sifiliz. Topçu AW, Söyletir G, Do anay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, stanbul, 1123-1129 (2002).

15. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic feaures. *Clin Microbiol Rev*, 12:187 (1999).

16. Gökmen . Spiral mikroorganizmalar. Topçu AW, Söyletir G, Do anay M. nfeksiyon Hastalıklar ve Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, stanbul, 1748-1757 (2002).

17. Baysal B. Treponemalar. Ustaçelebi . Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güne Kitabevi, Ankara. 681-691 (1999).
18. Ağaçfıdan A. Treponema pallidum: etken, laboratuvar tanısı ve tanıda karşılaşılan sorunlar. Ağaçfıdan A, Anđ Ö. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. İstanbul, 141-150 (1999).
19. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review wih emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic feaures. *Clin Microbiol Rev*, 12:187 (1999).
20. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review wih emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic feaures. *Clin Microbiol Rev*, 12:187 (1999).
21. Kotogyan A Sifiliz In: Tüzün Y, Kotogyan A. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;158 (1994).
22. Yılmaz . Sifiliz. Topçu AW, Söyletir G, Do anay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, stanbul, 1123-1129 (2002).
23. Tramont EC. Treponema pallidum (Syphilis) n: Mandell GI, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York 2117 (2000).
24. Gökmen . Spiral mikroorganizmalar. Topçu AW, Söyletir G, Do anay M. nfeksiyon Hastalıklar ve Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1748-1757 (2002).
25. Baysal B. Treponemalar. Ustaçelebi . Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara. 681-691 (1999).

26. Ağ açfidan A. Treponema pallidum: etken, laboratuar tanısı ve tanıda karılailan sorunlar. Ağ açfidan A, An Ö. Cinsel Yolla Bulaan Hastalıklar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. İstanbul, 141-150 (1999).
27. Larsen SA, Steiner BM. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1 (2000).
28. Yılmaz . Sifiliz. Topçu AW, Söyletir G, Do anay M. nfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1123-1129 (2002)
29. Tramont EC. Treponema pallidum (Syphilis) In: Mandell GI, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York 2117 (2000).
30. Larsen SA, Steiner BM. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 8:1 (2000).
31. Birnbaum NR, Goldschmidt RH, Buffet WO. Resolving the common clinical dilemmas of syphilis. *Am Fam Physician* 1999; 59:2233-2240.
32. Polsky I, Samuels SC. Neurosyphilis screening does some-times reveal an infectious cause of dementia. *Geriatrics* 2001; 56:60-62.
33. Ali Emre Öge (Editör), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ders Kitabı, İstanbul, 2011
34. www.medikalakademi.com.tr
35. Gurses C, Bilgic B, Topcular B, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings of HIV-negative patients with neurosyphilis. *Journal of Neurology* 2007; 254: 368-374

36. Ferda Can Güngör, Nesrin Karamustafalıoğlu, Abdullah Genç, Ferhan Yener, Cem İlnem. Geç Başlangıçlı Psikiyatrik Tabloların Ayırıcı Tanısında Nörosifiliz: Olgu Sunumları/Case reports DOI: 10.5455/bcp.20110627111639

37. Ebru Mihci, Hakan Gurvit, Basar Bilgic, Hale Alpaslan, Ayfer Tumac, Sinem Yıldız, Pinar Unsalan, Sukriye Akca Kalem, Oget Oktem Tanor. Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* Volume 7, Issue 4, Supplement , Page S162, July 2011

38. Myron F. Weiner, Linda S. Hynan, Heidi Rossetti and Jed Falkowski. Luria's three-step test: what is it and what does it tell us? *Int Psychogeriatr.* Dec 2011; 23(10): 1602–1606.

39. Wright L, Lipszyc J, Dupuis A et al, Response inhibition and psychopathology: A meta-analysis of go/no go task performance. *J Abnormal Psychol.* 2014 May; 123(2):429-39

40. CDSC. Increased transmission of syphilis in Brighton and Greater Manchester among men who have sex with men. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2000; 10: 43.

41. Carol R. Emerson. Syphilis: A Review of the Diagnosis and Treatment *The Open Infectious Diseases Journal*, 2009, 3, 143-147.

42. Viroj Wiwanitkit A cost-utility analysis of Treponema pallidum haemagglutination (TPHA) testing for syphilis screening of blood donors: is the TPHA test useful for syphilis screening in a blood centre? *Blood Transfus.* Jan 2009; 7(1): 65–66.

43. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004; 189: 369-76.

44. Kingston M, French P, Goh B, *et al.* UK national guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 729-40.

45. Zheng D1, Zhou D, Zhao Z, Liu Z, Xiao S, Xing Y, Suo WZ, Liu J. The clinical presentation and imaging manifestation of psychosis and dementia in general paresis: a retrospective study of 116 cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011 Summer;23(3):300-7. doi: 10.1176/appi.neuropsych.23.3.300.

46. Hsiu-Chun Hung, M.D.; Jin-Liang Chu, M.D.; Ti Lu, M.D. Psychotic Disorder Due to Neurosyphilis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2013;25:E67-E68. doi:10.1176/appi.neuropsych.12090217.

47. P. Van Eijsden, J. H. Veldink, F. H. Linn, P. Scheltens and G. J. Biessels
Progressive dementia and mesiotemporal atrophy on brain MRI: Neurosyphilis mimicking pre-senile Alzheimer's disease? *European Journal of Neurology* Volume 15, Issue 2, pages e14–e15, February 2008.

48. Scheltens P, *Et Al.* Atrophy Of Medial Temporal Lobes On Mri In “Probable” Alzheimer's Disease And Normal Ageing: Diagnostic Value And Neuropsychological Correlates. *Journal Of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1992;55:967-72.