

YUMUŞAK ŞANKR, LENFOGRANULOMA VENEREUM VE GRANULOMA İNGUİNALE

Rıfkiye SARICA

Chancroid, lymphogranuloma venereum and granuloma inguinale.

Genital ülserasyonlar, klinik görünümleri ile etyolojik olarak tanıya gidilmesi zor olan kompleks hastalıklardır. Sifiliz ve genital herpes infeksiyonları dünyanın her yerinde sık görülür. Oysa "tropikal genital ülser hastalıkları" denilen yumuşak şankr (ulcus molle), lenfograduloma venereum ve granuloma inguinale gelişmiş ülkelerde seyrek görülmekle birlikte yine de büyük sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Genital ülserasyonu olan hastalar aynı zamanda HIV taşıyıcısı olabileceğini de taşımaktadır.

Yumuşak şankr

Yumuşak şankr, *Haemophilus ducreyi*'nin neden olduğu ve hemen daima cinsel ilişki ile bulaşan bir hastalıktır.

H. ducreyi, zincirler yapmaya meyilli Gram negatif bir bakteridir. Metilen mavisi ya da Giemsa ile boyanır.

Hastalık tüm dünyada görülürse de en sık tropik ve subtropik bölgelerde ortaya çıkar. Erkeklerde 5-20 kez daha fazla görülmesi, kadınların asemptomatik taşıyıcı kalmasına bağlanabilir.

2-4 günlük kuluçka döneminden sonra primer lezyon yani eritemli zeminde hızla püstütle dönen bir papül oluşur. Ağrılı olan püstülden sonra keskin kenarlı yumuşak bir ülser meydana gelir. Ülserin kenarları kabarıklık ve eritemli dış sınır ile sarı nekrotik iç sınır olmak üzere iki bölümde gözlenir. Zemini sarı-gri renkte olan bu primer lezyon yumuşak ve palpasyonla hassastır.

Erkeklerde, sulcus coronarius, penis, mons pubis, skrotumda görülen ülser, kadınlarda labium minör, major, uretra bölgesi, posterior komissür, daha nadir olarak da vagina ve serviksle yerleşir.

Hastaların % 50'sinde karakteristik lenfanjit (bubon) belirtisi görülür. Primer lezyondan 1-2 hafta sonra ortaya çıkan bu bölgesel lenfadenopati, üstteki deride eritem, ödem, inflamasyon ve ağrıya neden olur. 24 saat sonra fluktuasyon alınır ve incelerek açılır ve içinden cerahat boşalır. Tedavi edilmediği takdirde lenf nodülü fistülleri ortaya çıkar.

Eğer sıvıda *H. ducreyi* bulunuyorsa fistül kenarlarını infekte ederek burada yeni ülserlerin meydana gelmesine neden olur.

Bir başka cinsel temasla bulaşan hastalık, örneğin sifiliz, yumuşak şankr ile birlikte ortaya çıkabilir. Eğer her ikisi de aynı anda alınmışsa yumuşak şankr 3 hafta sonra sertleşerek mikst şankr görünümünü alır.

Hastalığın tanısında, ülser veya bubon zemininden alınan nekrotik doku örneğinde Giemsa veya Gram boyası ile etkenin saptanması önemlidir. *H. ducreyi* bipolar boyanarak balık sürüleri şeklinde görülür. Bu yöntem bubondan aspirasyon ile alınan cerahat örneği için de geçerlidir.

H. ducreyi'nin kültürü kolay değildir. Ülser sekresyonu ya da cerahatten yapılan kültürde sarı-gri koloniler görülür.

H. ducreyi'nin bulunmasından önce, şankrdan alınan materyalin insanlara inoküle edilmesi bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Bu yöntemde, alınan cerahat, hastanın önkol veya karın derisi çizildikten sonra üzerine yayılır ve bunun üstüne bir saat camı kapatılır. Pozitif olgularda 1-2 gün sonra genital bölgedeki lezyona benzer şekilde primer lezyon oluşur. Otoinokülasyon yöntemi, herpes otoinokülasyonu ile karıştığı ve yanlış tanıya neden olabileceği için artık kullanılmamaktadır.

Ülser kenarından yapılan histopatolojik inceleme, çok tipik bulgular vermemektedir.

H. ducreyi kültürde üretilmediğinden aşısı da mümkündür. Bubondan alınan cerahat sterilize edildikten sonra intradermal olarak uygulanır. Pozitif olgularda tüberkülin reaksiyonu (geç hücresele duyarlılık) cevabı gibi alınır ve bu bölgede 24-48 saat sonra 5 mm'den büyük bir

nodül gözlenir (Ito-Reenstierna reaksiyonu). Reaksiyon en az 10 gün sonra geriler. Yumuşak şankr infeksiyonu olan hastaların % 75'inde test pozitifdir; hastalık tedavi edildikten sonra da pozitif kalır, ancak immünite gelişmez. Test bu nedenle tanı için kullanılmaz, ancak tarihi değeri vardır.

Kompleman birleşmesi deneyi, lezyonun oluşmasından ancak 3 hafta sonra titrasyonda artış gösterdiği için retrospektif olarak tanıyı doğrular.

Yumuşak şankr geçiren hastaların tedavi sonunda ve 6 hafta sonrasında sifiliz ve HIV infeksiyonu yönünden testlerinin yapılması gerekir.

Hastalık erken tanındığı takdirde prognozu iyidir. Ancak bubonda abse oluşmuş ise seyir uzar, skar ve fistüllerle sonuçlanır. Ülser kronikleşir ve tedavi edilmezse, ülser, bubon ve fistüller kendiliğinden iyileşmez.

Tedavide kullanılan sulfonamidler en az 10 gün kullanıldığı takdirde % 90 başarılı olurlar. Üstelik sifiliz infeksiyonunu maskeleyemezler. Trimetoprim + sulfametoksazol 800+160 mg/gün en az 10 gün, sulfadiazin başlangıç dozu 4 g daha sonra 3x1 g/gün 7-10 gün süre ile sulfisoksazol başlangıç dozu 2 g, daha sonra 4x1 g/gün olarak kullanılır.

Aminoglikozidler, tedavide kullanılan ve olası bir sifiliz infeksiyonunu baskılamayan ilaçlardır. Ancak parenteral verilmeleri ve toksisiteleri, dezavantajlarıdır.

Streptomisin, 1 g/gün olarak 7-10 gün süre ile kullanılır.

Tetrasiklin etkili ancak sifilizi maskeleyen bir antibiyotiktir. İki doza bölünerek 2 g/gün dozda 10-14 gün süre ile verilmelidir.

Eritromisin 4x500 mg/gün olarak 10-14 gün verilir. Tiamfenikol, tek doz 2.5 g oral olarak, eğer gerekirse bir hafta sonra 1.25 g daha verildiğinde, % 90 iyileşme sağlar.

H.ducreyi in-vitro olarak penisiline duyarlı olmasına rağmen, infeksiyonda penisilin etkisiz bulunmuştur.

H.ducreyi pek çok kemoterapötik ve antibiyotiklere (tetrasiklin gibi) karşı direnç geliştirdiği için seftriakson 250 mg IM tek doz olarak kullanılmaktadır.

Ayrıca kinolonlar (siprofloksasin) da etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak *H.ducreyi*, eritromisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere halen duyarlıdır. 8 ülkede binden fazla *H.ducreyi* suşu izole edilerek antibiyotik dirençleri araştırıldığında eritromisin, siprofloksasin ve seftriaksona direnç saptanmamıştır.

İnfeksiyonda topikal olarak potasyum permanganatlı kompres veya banyo tedavisi yapılabilir. Bubonda fluktuasyon varsa cerrahat aspirasyonla boşaltılmalı, asla insizyonla açılmamalıdır. Eğer parafimozis veya inflamatuvar fimozis gelişmişse dorsal insizyon gerekir.

Lenfograduloma venereum (LGV)

Lenfograduloma venereum, cinsel temasla bulaşan, klamidyaların neden olduğu ve çoğunlukla tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen bir hastalıktır.

Etkeni *Chlamydia trachomatis*'in L-1, L-2 ve L-3 tipleridir. Hastalığın, viral bir hastalık olduğu düşüncesi 1935'de Miyagawa tarafından inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ile önem kazanmış, son on yıla kadar da bu cisimciklerin klamidyalara ait olduğu belirlenememiştir. LGV Batı'da özellikle gemiciler, homoseksüeller, fahişeler ve askerlerin endemik bölgelerden hastalığı taşımasıyla yayılmıştır.

Hastalık erkeklerde kasıkta şişme ile ortaya çıkarken, kadınlarda genital, anal ve rektal bölgede elefantiasis yapar. Bunun nedeni, etkenin giriş yoludur. Erkeklerde etken penis yoluyla girenken drenaj inguinal bölgeye, kadınlarda intravaginal veya servikal yolla girişte drenaj intrapelvik, anal ve rektal lenf nodüllerine olmaktadır.

Klinik olarak iyileşmiş hasta bulaştırıcı kalabilir. Hastalığın seyri hastanın immünitesine bağlıdır. Antikor oluşması çabuk olduğu takdirde hastalık selim ve kısa seyrlidir. İmmünite zayıf olduğunda ise infeksiyon daha yaygın ve uzun süreli olur. Hastaların çoğu, durumlarının farkında olmazlar. Sekonder infeksiyonlar ve ano-rektal semptom kompleksi hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır.

LGV, klinik olarak üç evrede seyri tamamlar:

1. Evre: Primer lezyon

İnkübasyon süresi en az 14 gündür. Primer lezyon 1-5 mm'lik bir papül olup

papülovesikül, püstül haline dönüşerek son olarak bir ülser haline alır. Ülserin üstünde gri bir müküs tabakası oluşur ve bu haliyle yumuşak şankra benzer. Erkeklerde glans penis, sulcus coronarius, ön urtrada; kadınlarda vulva, vagina, serviks ya da portio vaginalis'te görülür.

İlk bulgu bazen uretrit veya servisittir. Primer lezyon ağrısız olduğu için sıklıkla farkedilmez ve kısa sürede geçer.

2. Evre: Bubon

Primer lezyondan yaklaşık 2 hafta sonra hastalık lenfatikler yoluyla yayılır. Inguinal lenf nodülleri genellikle unilateral olarak büyür. Büyüyen lenf nodülleri sıklıkla inguinal ligamanın üstünde bulunur, daha nadir olarak altında yerleşir. Her iki taraftaki nodüller "oluk belirtisi" adını alırlar. Deriyce yapışmalarına rağmen alt dokulardan mobil olarak palpe edilirler. Ağrılı olan nodüller önce eritemli iken daha sonra mavi ve kahverengi renk alır. Nodül merkezinde abse ve perforasyonu ile füstül oluşumu sıklıkla görülür. Açıldığında içinden gri-beyaz krem tarzında pü boşaldıktan sonra sikatrisle kapanır.

Primer lezyon rektum veya vaginada ise perirektal ve paraaortik lenf nodülleri tutulur.

Abdominal bubonlar tanıda önemlidir. Ateş, iştah ve kilo kaybı, halsizlik ile birlikte veya bu semptomlar olmadan gelişebilirler.

Hastalığın ilerlediğine dair diğer bulgular artrit, eritema nodozum, ürtikeryen crupsiyonlardır. Bu evrede başlangıçta lökositoz, daha sonra lenfositoz bulunur. Sedimentasyon yükselir.

3. Evre: Ülserli genitoanorektal elefantiasis

Bu son evre, yıllar sonra, genital traktus ve rektal bölgede fibroz ve stenoz ile ortaya çıkar. Komplikasyon olarak dış genital bölgede, labium, klitoris, penis, skrotumda elefantiasis görülür.

Elefantiasis tipi ödemle birlikte derin fissürler ya da verrusiform papillomatöz değişiklikler, ülserasyonlara yol açar. Bu tablo kadınlarda vagina ve perinede sık görülür. Uretra-vagina ya da vagina-rektum arasında fistüller oluşur.

Kadınlarda ve homoseksüellerde sık görülen rektum stenozu tablosunda başlangıçta, anus çevresinde hemoroid veya kondiloma akuminataya benzeyen ödemli doku bulunur. Rektum çevresindeki lenf nodülleri, sfinkterin üstünde 2-6 cm'lik alanda dolgunluğa neden olurlar. Rektum kalınlaşır ve lumen daralır. Gaitanın kalibresinde incelmeye, kan ve cerahatlı dışkılama görülür. Rektumda çok sayıda ülserler ve fistüller gelişir. Defekasyon zorlaşır ve hastanın genel sağlığı bu durumdan etkilenir.

Hastalık 1. ve 2. evrelerde yakalandığı ve tedavi edildiği takdirde prognozu iyidir.

Tanı: *C.trachomatis*, primer lezyon, ülserler, bubon sıvısında direkt mikroskopik olarak, biopsi materyalinde Giemsa ile boyanarak veya floresan boyalarla gösterilebilir.

Bubonlardan aspire edilen infeksiyöz materyal doku kültürüne inoküle edilebilir.

Mikroimmüno floresan test ile tipe özel antijenlere karşı oluşan antikorlar araştırılır.

İmmunelektroforez: Bu metot LGV'ye karşı oluşan spesifik antikorların araştırılmasında kullanılır ve diğer serolojik tiplerle çapraz reaksiyon vermez. Ancak özel laboratuvarlarda kullanılan bir yöntemdir.

Tedavisinde, erken evrede yüksek dozlarda tetrasiklin (2-3 g/gün, 10-14 gün süreyle), doksisisiklin (2x100 mg/gün) etkin tedavi sağlar. Ayrıca eritromisin, rifampisin, sulfametoksazol+trimetoprim yeterli dozlarda başarılı bulunmuştur. Antikor titresinde düşüş patojenin yok edildiğini, değişmeyen titre infeksiyonun devam ettiğini gösterir.

3. evrede antibiyotik tedavisi yalnızca semptomlara etkilidir. Fistül ve striktürleri düzeltilmek için palyatif cerrahi yöntemler gerekir.

Granuloma inguinale

Granuloma inguinale, kronik seyirli ve fazla bulaşıcılığı olmayan granulomatöz bir infeksiyondur. Hemen yalnızca erkeklerde görülen ve genital bölgeyi tutan, ancak spontan iyileşme göstermeyen bu hastalık yerleşim yerinden dolayı cinsel temasla bulaşan hastalıklar arasında yer alır.

Etkeni *Calymmatobacterium granulomatis* veya eski adıyla *Donovania granulomatis*'dir. Morfolojik ve antijenik olarak *Klebsiella*'ya benzeyen bu bakteri Giemsa veya Wright boyası ile açıktan koyuya mavi-mor renkte boyanır. *C.granulomatis* büyük mononükleer hücrelerde bulunur ve bunlara Donovan cisimcikleri adı verilir. Kültürü, fertilize tavuk yumurtasında

yapılabilir.

Hastalık özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde, Batı'da siyahlar ve homoseksüeller arasında daha sık görülür. Erkeklerde görülme oranı, taşıyıcı olan kadınlara göre 10 kat fazladır.

Cinsel temasta bulaştığı düşünülen granuloma inguinalede infeksiyondan sonra çok sayıda plazma hücresi bulunan yaygın bir granülasyon dokusu görülür. Patognomonik bulgusu, intrasitoplazmik vakuelleri olan büyük mononükleer hücrelerdir. Warthin-Stary gümüşleme boyası ile karakteristik intrasellüler organizmaların (Donovan cisimcikleri) saptanması tanı koydurucudur.

İnkübasyon süresi 8-12 hafta olan granuloma inguinalede, ilk lezyon olarak bir veya birkaç kaşıntılı püstül görülür. Bunlar büyür, ülser olur ve birleşirler. Parlak kırmızı renkli, yumuşak ülseratif plaklar haline dönüşürler. Dokunulduğunda kolayca kanar ve üstlerinde yeni vejetan alanlar oluşur. Ağrısız vejetasyonlar haftalar hatta aylarca sürede yavaş büyüyerek intertrijinöz alanlara yayılır. Psödobubon adı verilen subkutan nodüller; lenf nodülü ile karıştırılabilir. Lenf damarlarının sıkışmasına bağlı penis, skrotum ya da labiumlarda elefantiasis ortaya çıkabilir.

Komplikasyonları üriner infeksiyonlar, büyük damar erozyonuna bağlı hemorajiler ve anemidir. Yıllar sonra lezyonlar üzerinde spinal hücreli epitelyoma oluşabilir. Yeterli antibiyotik tedavisi yapıldığı takdirde prognozu iyidir fakat iyileşen lezyonların yerlerinde sikatris kalır.

Tanımda, granülasyon dokusunun derin kısımlarından kazınarak alınan materyalin iki lam arasında ezilerek Giemsa ile boyanması ve etkenin mononükleer hücreler içinde saptanması gerekir.

İnfekte hücrelerin in-vitro kültürü zordur. Tanıda intrakutan testler kullanılmamakta, ancak serolojik yöntemler denenmektedir.

Tedavide, tetrakislin (4x500 mg/gün, 10-20 gün süre ile) veya eritromisin (4x500 mg/gün, 2-3 hafta süre ile) veya gentamisin (2x40 mg/gün, 3 hafta süre ile) verilir. En etkin tedavi olarak gentamisin önerilirken penisilinün etkisiz olduğu bilinmektedir. Tedavi esnasında antibiyotiklere direncin kontrolü gerekir.

Topikal tedavide ise nemli ve infekte olabilen lezyonlara iyotlu, permanganatlı ıslak pansumanlar yapılır.

Vejetan kitleler cerrahi olarak çıkartılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Arnold HL, Odom RB, James WD: Bacterial infections, "Andrews Diseases of the Skin, 8.baskı" kitabında, W.B.Saunders, Philadelphia (1990).
- 2- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff III, Winkelmann RK: Diseases caused by bacteria, "Dermatology" kitabında, Springer Verlag, Berlin (1991).
- 3- Freinkel AL: Histological aspects of sexually transmitted genital lesions, *Histopathol* 11:819 (1987).
- 4- Freinkel AL, Dangor Y, Koornhof HJ, Ballard RC: A serological test for granuloma inguinale, *Genitourin Med* 68:269 (1992).
- 5- Hight AS, Hay RJ, Roberts SOB: Bacterial infections, "Champion RII, Burton JL, Ebling FJG (eds): *Textbook of Dermatology*, 2.Vol, 5.baskı" kitabında, Blackwell Sci Publ, Oxford (1992).
- 6- Perine PL, Osoba AO: Lymphogranuloma venereum, "Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W, Lemon SM, Stamm WE (eds.): *Sexually Transmitted Diseases*" kitabında, New York (1990).
- 7- Ronald AR: Chancroid: recent advances in treatment and control, *Int J Dermatol* 25:31 (1986).
- 8- Rosen T, T'schen JA, Ramsdell WO: Granuloma inguinale, *J Am Acad Dermatol* 11:433 (1984).
- 9- Van Dyck E, Piot P: Laboratory techniques in the investigation of chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis, *Genitourin Med* 68:130 (1992).