

## KUTANÖZ LEİSHMANİASİS

Hamdi R.MEMİŞOĞLU

### *Cutaneous leishmaniasis.*

Leishmaniasis, infekte tatarcıkların kan emme işlemi sırasında bulaştırdıkları, *Leishmania* protozoonlarının memeli konaklarda oluşturdukları bir hastalık grubudur. Deride veya mukozalarda şekil bozuklukları yapan kutanöz formları ve ölüme neden olabilen visseral formları bu hastalığın geniş klinik spektrumunu oluştururlar.

Uzun yıllar ciddi bir halk sağlığı problemi olarak önemi anlaşılamayan ve yeterli ilgiyi göremeyen leishmaniasis, 1976 yılından itibaren Dünya Bankası ve Dünya Sağlık Örgütü'nün ortak programları olan Tropikal Hastalıklar Araştırma ve Eğitim Özel Programı kapsamına alınmıştır. Bundan 60 yıl önce sadece belirli bölgelere lokalize olduğu düşünülürken, günümüzde Avustralya ve Antartika hariç bütün kıtalarda bilinen bir hastalıktır (23).

Leishmaniasisten etkilenen 80 civarındaki ülkeden Dünya Sağlık Örgütüne bildirilen olgu sayısı 20 milyondan fazla olup, her yıl bu sayıya 400,000 yeni olgu ilave olmaktadır. Son beş yılda visseral formun salgınlarına bağlı 40,000 ölüm bildirilmiştir. Pek çok ülkede bildirim zorunlu hastalıklar kapsamına girmediği için gerçek sayının bildirilen sayılardan 3-5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (3,49).

Etken parazitler *Trypanosomatidae* ailesinin *Leishmania* cinsine dahil protozoonlardır (18,37). İnsanları infekte ettiği bilinen 15 tür *Leishmania* vardır. Bunlardan *L.tropica* (*L.tropica minor*), *L.major* (*L.tropica major*), *L.aethiopica* ve *L.infantum* Eski Dünya kutanöz leishmaniasisine neden olurken, *L.braziliensis*, *L.mexicana* ve *L.peruviana* Yeni Dünya kutanöz leishmaniasisine neden olmaktadır. *L.donovani* ise visseral leishmaniasisin etkeni olarak belirlemektedir (12,28,37).

Kutanöz leishmaniasis (KL), ülkemizde şark çıbanı, Antep çıbanı, yıl çıbanı gibi çeşitli isimlerle adlandırılan, değişik *Leishmania* türlerinin neden olduğu, iç organ tutulumu yapmayan ancak deride şekil bozuklukları ile seyreden bir hastalıktır. Çok eski zamanlardan beri insanların dikkatini çeken bu hastalık için çeşitli ülkelerde ve yayınlarda kullanılan isimlerin sayısı Prof.Dr.Hulusi Behçet'in bildirdiğine göre 70'e varmaktadır (47).

Eski Dünya KL'nin kırsal tipinin etkeni olan *L.major*, Orta Asya, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da; kentsel tipinin etkeni olan *L.tropica* ise Akdeniz sahilleri, Hindistan ve Pakistan'daki şehirlerin yanısıra, Bağdat, Tahran, Şam gibi Orta Doğu'nun büyük yerleşim bölgelerinde insanları ve köpekleri infekte ederek epidemilere yol açabilmektedir (3,28,46). *L.aethiopica* ise Etopya, Kenya ve Güneybatı Afrika'da KL'in etkenidir. *L.braziliensis* ve *L.mexicana* alt türlerinin etken olduğu Yeni Dünya KL'i ise Orta ve Güney Amerika'da son derece yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (28,49).

Ülkemizde ise çoğunlukla *L.tropica*'nın etken olduğu ve antroponotik tipteki epidemilerle karakterize olan KL'in prevalansı 1950'li yıllardan önce Güneydoğu Anadolu bölgesi başta olmak üzere bütün yurttan çok yüksekti (17). Sıtmaya karşı sivrisinek mücadelesi için uygulanan DDT'nin flebotomları da öldürmesinden dolayı KL insidansı bu tarihten sonra düşmüştür. İnfekte rezervuarların azalmış olması, vektör yoğunluğunun eski düzeyine ulaşamaması ve toplumun sosyo-ekonomik düzeyinin yükselmiş olması gibi nedenlerle hastalık Güneydoğu Anadolu'da sınırlanmış ve diğer bölgelerde de sporadik bir görünüm almıştır (3,17). Ancak bir süre baskılanmış gibi görünen hastalık; özellikle 1981 yılından beri Şanlıurfa yöresinde, son 10 yılda da özellikle Çukurova yöresinde tekrar endemik bir görünüm kazanarak tehlike sinyalleri vermektedir (32,37). Son 8 yıl içinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ile Çukurova Üniversitesi Tropikal Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezine başvuran veya İl Sağlık Müdürlüğü ile koordine edilerek yapılan taramalarda saptanan ve tedaviye alınan hasta sayısı 4500'in üzerindedir. Saptanan olguların büyük bir kısmının Güneydoğu Anadolu ile ilgilerinin olmaması, yörenin yerleşik aileleri olması oldukça dikkat çekicidir.

KL ülkemizde ihbarı zorunlu bir hastalıktır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre bildirim yapan bölgeler Güneydoğu Anadolu, Akdeniz ve İç Anadolu bölgeleri olup, diğer bölgelerden son 7 yılda bildirim yapılmamıştır. Bildirim eksiklerine rağmen, ülkemizde şark çıbanı olgularının çoğunun Şanlıurfa ili başta olmak üzere Adana ve Hatay illerinde saptandığı görülmektedir. Önceki yıllarda salgınların görüldüğü ve çevresel ortam itibarı ile Şanlıurfa iline benzer özellikler gösteren Diyarbakır ve çevre illerden son yıllarda bildirim yapılmaması olgu görülmemesinden çok bildirim sisteminin eksikliğini düşündürmektedir. Buna karşın, Adana ve Hatay illerinde farklı zamanlarda yapılan aktif olgu araştırmaları sonrasında olgu sayısında göreceli bir artış olmuştur. 1989-1995 yıllarında Sağlık Bakanlığı'na bildirilen olgu sayıları ve bildirim yapan iller tabloda gösterilmiştir (Tablo).

Tablo. 1989-1995 yıllarında kutanöz leishmaniasis bildiriimi yapan iller ve olgu sayıları.

İller	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	7 yılda toplam
Adana	410	114	629	793	667	1061	732	4352
Antalya	6	8	18	46	57	43	36	214
Hatay	1250	264	440	280	338	98	139	2809
İçel	0	2	4	9	19	46	47	127
Kayseri	11	13	40	23	37	10	3	137
Ş.Urfa	1066	552	601	841	1955	4185	2809	12009
K.Maraş	0	0	0	0	4	205	82	291
Niğde	0	103	0	0	0	3	1	107
Batman	0	0	0	4	12	0	0	16
Mardin	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Toplam</b>	<b>2743</b>	<b>1056</b>	<b>1732</b>	<b>1942</b>	<b>3089</b>	<b>5651</b>	<b>3850</b>	<b>20063</b>

Kentler arası ulaşımın kolaylaşması, yolculukların artması, çeşitli nedenlerle göçlerin artması (buna paralel olarak yetersiz altyapı ve sağlıksız konutlarla kentlerin köyleşmesi), ülkemizde özellikle antroponotik KL yaygın olması nedeni ile ana kaynak olan hastaların tedavi edilmemesinin yanısıra, vektörün yani hastalığı taşıyan tatarcıkların kullanılan insektisidlere direnç kazanması veya kalıcı insektisit uygulamasının etkin ve yeterli yapılamaması, yıllardır Güneydoğu Anadolu'da sınırlı yerleşim gösteren hastalığın yayılımındaki en önemli faktörlerdir (18,49).

Leishmaniasis insanlara ve diğer rezervuarlara hastalığın vektörü olan *Phlebotominae* subfamilyasından dişi tatarcıkların ısırması ile bulaşır (17,28,37). Eski Dünya KL'i *Phlebotomus* dahil, ülkemizin çeşitli bölgelerinde yakarca ve çeti sineği olarak da isimlendirilen ve sivrisineğe çok benzeyen tatarcıklar tarafından nakledilirler (37). Bu flebotomlardan *P.papatasi* ve *P.sergenti* özellikle *L.major* ve *L.tropica* ile infekte olurlar (12,17,28). Yeni Dünya'da ise vektör tatarcıklar *Lutzomyia* cinsine dahildirler. Flebotomlar üreme yerlerinden fazla uzağa gidemeyen ve durgun doğa koşullarında ancak aktivite gösterebilen, hassas ve zayıf uçucu sineklerdir. Bu nedenle flebotomların leishmaniasisde rol alabilmeleri için ya insan yerleşim bölgelerinde ürüyor ve besleniyor olmaları gerekir ki, bu durumda antroponotik infeksiyonlar söz konusudur, ya da insanların rezervuar konak ve flebotomların üreme yerlerine yaklaşmaları gerekir, bu durumda da zoonotik infeksiyonlar söz konusudur (17).

Flebotomlar uygun hava koşullarında gün batımından gün doğumuna kadar olan süre içinde gezinip kan emerek beslenirler. Gündüzleri ise, ekolojik ihtiyaçlarına uygun sığınaklarına kaçarlar. Bu sığınaklar; kuş ve hayvan yuvaları, ağaç oyukları, toprak duvar ve çeşitli yapıların kuytu gölgelikleri, ahırar, samanlıklar, gübre yığınları ve tuvalet köşeleri olabilir (17,37). Kırsal kesimde vektörün mevcudiyeti özellikle geceleri çalışan kişileri etkiler ki, genellikle bunlar yetişkinlerdir. Eğer vektör yerleşim yerleri içerisinde de yayılım gösterirse özellikle çocuklar olmak üzere tüm bireyler etkilenebilir (18,37).

Flebotomların yaşaması için ortamda asgari %45-60 oranlarında nem gereklidir. Larvalar ve erişkin formların yaşamı 20C°'ın altında mümkün olmadığından larvanın erişkin hale geçmesi için ortamın çevre ısısının yılda en az 1 ay süre ile 20C°'ın altına düşmemesi lazımdır (8,22).

Eski Dünya'da *L.tropica*'nın etken olduğu antroponotik infeksiyonlarda rezervuar insan ve köpeklerdir. *L.major*'un neden olduğu kırsal zoonotik infeksiyonlarda ise bir çeşit küçük kemirici olan gerbiller (özellikle *Rhombomys*'ler) ve yine bir çeşit dağ tavşanı olan *Hyrax*'lar ana rezervuarlardır. Bu rezervuarların habitatlarına yaklaşan insanlara infekte flebotomların saldırması ile hastalık bulaşır (12,17,28).

Hastalık infekte dişi tatarcıkların ısırması sonucu insanlara bulaşır. Bunun dışında cinsel ilişki ile, laboratuvarında inokulasyon şeklinde, kan transfüzyonuyla ve plasenta yoluyla geçiş de bildirilmiştir (15,18).

## İMMUNOLOJİ

İmmünohistopatolojik çalışmalar deri ülserlerinin gelişmesinde ve iyileşmesinde hem hümmoral mekanizmaların hem de hücresele immünitenin rol aldığını göstermektedir (15,50). İnsanlarda KL'e karşı doğal bir direnç yoktur. Ancak infeksiyondan 3-4 ay sonra başlayan ve reinfeksiyonlara karşı ömür boyu süren kazanılmış bağışıklık sözkonusudur. *L.major* hem kendi reinfeksiyonlarına, hem de *L.tropica* infeksiyonlarına karşı bağışıklık sağlarken, *L.tropica* sadece kendi reinfeksiyonlarına karşı bağışıklık sağlayabilmektedir (17,37).

## KLİNİK

Duyarlı kişilerde infekte tatarcığın ısırması ile gelişen lezyonun tipi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler şunlardır:

- İnokülasyon ile alınan promastigot sayısı,
- Isırılma sayısı,
- Kişinin hümmoral ve hücresele immün düzeyi,
- Konağın beslenme durumu,
- Parazitin "suşu",
- Konağın kalıtımsal immünolojik durumu,
- Konağın yaşı.

KL klinik olarak akut, kronik, rezidivan ve dissemine anerjik formlarda görülebilir. Hastaların %90-95'i akut formdadır.

### Akut Kutanöz Leishmaniasis

Klinik görünüm, hastalığın seyri ve epidemiyolojik özellikleri yönünden Ghitelson'nun 1933 yılında tanımladığı gibi kentsel "kuru" ve kırsal "ıslak" diye tanımlanan iki farklı tabloda karşımıza çıkar. Kuru tip lezyonlardan sorumlu etken *L.tropica*, ıslak tip lezyonlardan sorumlu etken ise *L.major*'dur. Ancak bu genel inanın aksine son yıllarda yapılan tiplendirme çalışmalarında etken olarak *L.tropica* beklenen kuru lezyonlarda *L.major* da saptanmıştır. Yine kentsel diye tanımlanan kuru lezyonların kırsal bölgelerde de görülebilmesi bu iki formun birbirinden ayrımının net olmadığını düşündürmektedir (24).

Kentsel kuru tipi (antroponotik KL): İnfekte tatarcığın ısırıldığı yerde 2 ay ile 1 yıl arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra sert, eritematöz bir papül gelişir. Hasta tarafından basit bir böcek ısırması şeklinde algılanmasına rağmen, oluşan lezyon kaybolmaz ve 6 ayda 1-2 cm çapa kadar ulaşır. Deriden kabarık, sert kıvamlı ve kırmızı renkte olan bu lezyonun ortasında zamanla veya travma sonrasında ülserasyon başlar ve üzerinde kaldırılması güç bir kabuk oluşur. Genellikle tek sayıdaki ve ağrısız olan bu lezyonlarda bol miktarda parazit bulunur. Özellikle hiperendemik bölgelerde görülen çok sayıdaki lezyonlar eş zamanlı multipl ısırılmalar sonrasında oluşabilir. Lezyonlar genellikle vücudun elbise dışında kalan bölümlerinde görülür. Bu nedenle yöresel giyim tarzları lezyonların lokalizasyonunu belirleyen faktörlerdendir. Zamanla gerilemeye başlayan lezyon, yerinde keskin sınırlı, irregüler, kribriform bir skar bırakarak ortalama 1 yılda iyileşir (5,22,24,25,37).

Kırsal ıslak tip (zoonotik KL): Daha çok kırsal kesimde görülen ıslak tip KL'de ise; tatarcığın ısırıldığı yerde 2-3 hafta sonra fronkül benzeri lezyon oluşur. Daha sonra lezyonun çevresinde çok sayıda küçük sekonder papüller oluşumlar meydana gelir.

Kısa sürede ortadan ülserleşen, deriden hafifçe kabaran ve 3-6 cm çapına kadar ulaşan lezyonun çevresi eritematöz, sert ve ağrılıdır, lezyonun kenarları belirgin fakat düzensizdir. Yakın bölgelerde lenfanjit ve lenfadenopati gelişebilir. 2-6 ayda skar bırakarak iyileşir (5,37,48).

Akut KL lezyonlarının büyük bir kısmı ergeç spontan olarak iyileşir. Ancak %5-10'u kronik formlara dönüşür.

### **Kronik Kutanöz Leishmaniasis**

Morfolojik olarak kuru tipe benzer. Ancak lezyonlar iyileşmez ve eritematöz nodül veya plaklar şeklinde devam eder. Genellikle yaşlılarda görülen bu tip lezyonlar en sık yüzde yerleşirler. Lezyon yıllarca aktivasyon ve sessiz dönemler şeklinde iyileşmeden sebat eder. Organizma sayısı az olduğundan smear ve histopatoloji ile tanı koymak ve diğer kronik granülomatöz hastalıklardan ayırmak zordur (22,24).

### **Rezidivan Leishmaniasis (lupoid, relapsing leishmaniasis)**

Lupoid leishmaniasis terimini kullanmayı daha çok tercih ediyoruz. Çünkü hem klinik, hem de histopatolojik olarak lupus vulgaris ile hemen hemen idantiktir. Akut lezyondan yaklaşık 12-18 ay sonra gelişir. Akut lezyon santral fibrozis ile iyileşmeye başlarken, gelişen skar dokusunun çevresine dağılmış şekilde kırmızı-kahverengi renkte adacıklar iyileşmeden sebat ederler. Lezyonlarda amastigot gözlenmezken histopatolojik olarak hem akut, hem de kronik formun ortak özelliklerini taşırlar. Tedavi edilmezse yıllarca lezyonlar devam eder. Tedavisi de çok etkili değildir (5,22,24,25).

### **Dissemine Anergik Kutaneous Leishmaniasis (Diffüz KL)**

Tüm deri yüzeyine saçılmış tarzda çok sayıda nodüller ile karakterizedir. Bazı lezyonlar birleşerek plaklar oluşturabilir. Klinik ve immünolojik olarak lepramatöz lepraya benzerlik gösterir. Hatta bu hastalığa ilk tanımlandığı dönemlerde dapsona dirençli lepra denilmiştir. Lezyonlar leishmanial amastigotlarla tıka basa doludur. Bu tür olgulara özellikle Venezuela ve Etyopya'da sık rastlanılmaktadır. Hastalığın süresi belirsizdir ve tedaviye az yanıt verir (22,24).

## **TANI**

KL'in tanısında laboratuvar bulguları yanında klinik görünüm, anamnez ve hastanın bulunduğu coğrafik bölgenin de önemi vardır. KL'in tanısı koymak özellikle hastalığın endemik olmadığı bölgelerde kolay olmayabilir. Deneyimli ellerde, çok sayıda tanı yöntemi kullanılsa bile olguların %30'unda kesin tanıyı koymak, yani paraziti göstermek mümkün olmayabilir (27). KL tanısında çok sayıda yöntemin kullanılıyor olması bu güçlükten dolayıdır. Histopatoloji, deri testleri ve seroloji dolaylı olarak tanıyı desteklemekle birlikte kesin tanı için parazitini gösterilmesi gereklidir (13,27,30,31). Parazitin gösterilmesi lezyondan alınan materyallerden hazırlanan smear'de veya biyopside amastigotların tespiti, kültürde promastigotların üretilmesi ile mümkündür. Bu işlemler için özellikle kültürlerde kontaminasyonu önlemek için örneğin alınacağı alan iyice temizlenmeli ve %70 alkol ile silinmelidir. Ülsere ise debrite edilmelidir. Ancak lezyonu kuvvetle bastırarak silmekten, smear'de parazitini görülmeye şansını azaltacağından kaçınılmalıdır. Kültürde parazitini üremesini inhibe edeceği için yara iodinle temizlenmemelidir (27).

KL tanısını teyit etmenin en basit, en hızlı ve en duyarlı yöntemi lezyondan hazırlanan smear'lerde parazitin gösterilmesidir. Smear hazırlamanın en pratik yöntemi lezyonun kenar kısmına yapılan küçük bir insizyonun bistüri ile hafifçe kazınması ile (dermal kazıntı smear'i) veya pastör pipeti gibi kılcal bir tüp vasıtası ile alınan serözitenin lama sürülmesidir. Bunun dışında smear lezyondan iğne aspirasyonu veya biyopsi materyalinin bastırılarak lama sürülmesi (doku baskı smear'i) şeklinde de hazırlanabilir. Giemsa veya Wright ile boyanan smearlerde amastigotlar intrasellüler veya ekstrasellüler olarak görülebilir. Amastigotun pozitif olarak identifikasyonu ancak hücre duvarı ile çevrelenmiş sitoplazma içinde nükleus ve kinetoplastın görülmesi ile olur. Giemsa ile nükleus ve kinetoplast parlak kırmızı-mor renkte, sitoplazma soluk mavi renkte boyanır. Her preparat yüzölçümü immersiyon objektifi ile değerlendirilmelidir. Bazen tek preparat tanı için yeterli olabilmesine rağmen, 5 smear yapmak testin duyarlılığını artırır. Genel olarak erken aktif lezyonlarda yani lezyon süresi 3 aya kadar olanlarda parazit daha kolay gösterilebilirken, 6. aydan sonra paraziti göstermek giderek güçleşmektedir.

## TEDAVİ

Kutanöz leishmaniasis tedavisinde kullanılan yöntemler 3 ana başlık altında toplanabilir:

- Antiinfektif tedavi,
- Fiziksel yöntemler,
- İmmünolojik tedavi.

Leishmaniasisin antiinfektif tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri etkisi kanıtlanmış ajanlardır. Bu nedenle tedaviye dirençli *L.aethiopica* hariç tüm *Leishmania* infeksiyonlarında ilk seçenek ilaçlardır (49). Bu ajanların lezyona enjeksiyon şeklindeki uygulamaları pek çok geniş seride başarılı bulunmuştur (4,11,33,34,40,43). Bu nedenle özellikle zaten kendiliğinden iyileşme eğiliminde olan Eski Dünya KL'de ilaçların toksik etkilerini de sınırlamak açısından intralezyoner kullanımları önerilmektedir.

İki adet terapötik eşdeğerli antimon bileşiği vardır. Bunlar; sodyum stiboglukonat (Pentostam) ve meglubin antimonat (Glukantim)'dir. Kliniğimizde uyguladığımız tedavi protokolünde Pentostam/Glukantim intralezyoner (IL) olarak lezyonun tamamında beyazlaşma oluşacak şekilde 1cm<sup>2</sup>'ye 1 ml infiltre edilir. Tedaviye haftada 1 veya 2 kez, iyileşme olana kadar (ortalama 15 enjeksiyon) devam edilir.

Sistemik kemoterapi daha çok Yeni Dünya kutanöz ve mukokutanöz leishmaniasisi, rezidivan KL ve diffüz KL için sözkonusudur. *L.tropica* ve *L.major*'un etken olduğu ve kendiğinden iyileşme eğilimi olan Eski Dünya KL'inde çoğu zaman topikal ve IL tedaviler yeterli olmaktadır. Ancak bazı durumlarda Eski Dünya KL lezyonlarında da özellikle antimon bileşikleri ile sistemik kemoterapi gerekebilir. Özellikle ıslak tip lezyonlarda şiddetli enflamasyon ve ülserasyon var ise veya lenfatik tutulum sözkonusu ise, ülserin geniş ve çirkin bir skar bırakma ve yerleşimi itibarı ile fonksiyon bozukluğuna yol açma riski var ise (örneğin el bileği veya dirseğe yerleşmiş ıslak tip lezyonlarda) sistemik kemoterapi uygulamakta fayda vardır. Antimon bileşiklerinin sistemik kullanımları şu şekildedir:

Sodyum stiboglukonat (Pentostam, 100 mg/ml) 10 mg/kg/gün dozunda 10 gün IM veya IV verilir, 10 günlük bir aradan sonra aynı dozda tekrarlanır.

Meglumin antimonat (Glukantim, 85 mg/ml) 28 mg/kg/gün dozunda 12-15 gün IM veya IV verilir, 10 günlük bir aradan sonra doz tekrarlanır (11).

Sistemik kemoterapide ikinci seçenek ilaçlar amfoterisin B ve pentamidindir. Ancak bu ilaçlar potansiyel toksisiteleri nedeni ile diğer ilaç tedavilerinden yanıt alınamayan olgularda kullanılmalıdırlar.

Son yıllarda çeşitli antiinfektif ajanların sistemik, topikal ve intralezyoner kullanımlarından olumlu sonuçlar bildirilmektedir (1,6,9,14,20,39,45,51). Özellikle paromomisin (aminosidin) merheminin etkinliği konusunda geniş serilerde çalışmalar devam etmektedir. İlaç tedavileri dışında laser, kriyoterapi, elektrokoterizasyon ve cerrahi eksizyon gibi invaziv yöntemler seçilmiş olgularda alternatif tedavi yöntemleri olabilir (2,7,10,19,29,35,36,38,42). Özellikle kriyoterapi çapı 1 cm'den küçük lezyonlarda başarı ile kullanılabilir.

Pek çok araştırmacı gelecekte bu hastalığın tedavisindeki en önemli seçeneklerden birisinin immünoterapi olacağını düşünmektedir. Bu konuda özellikle iki yaklaşım üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki immünolojik yanıtı değiştiren bir adjuvan olan BCG ile karıştırılmış leishmanial antijenler kullanılarak spesifik ve non-spesifik immün yanıtın stimülasyonu, ikincisi ise gamma-IFN veya interlökin gibi sitokinlerin kullanılmasıdır (16). Bu konudaki çalışmalar henüz tamamlanmamış olmasına rağmen şimdiye kadar elde edilen sonuçlar gamma-IFN yapımının tedavi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (26,44).

## KORUNMA

- Hastalığın tanı ve tedavisi konusunda iyi eğitilmiş uzmanların yetiştirilmesi,
- Kitle tanı ve taramalarının yapılması (özellikle okul çağı çocuklarında),
- Vektör flebotomlarla mücadele,
- Rezervuarların saptanması, evcil ve yabani rezervuarların ortadan kaldırılması,
- Kişisel korunma (sinek kaçırmacı ilaçlar, permethrin'e daldırılmış cibinlik kullanımı, mekanik korunma vs.)
- Aşılama (!).

**Aşılama:** Hastalığın yüksek yaygınlığı ve kolay bulaşması, bazı bölgelerde vektör ve rezervuar kontrolünün mümkün olmaması veya pahalı olması aşılamaı önemli bir korunma yöntemi olarak ön plana çıkarmaktadır. Aşı geliştirme çalışmalarından umut verici sonuçlar alınmış olmakla birlikte, geliştirilen bu aşuların koruyucu etkinlikleri tam olarak bilinmemektedir. Selektif gen replasmanı konusundaki son gelişmeler ışığında non-virülan rekombinant parazitlerin canlı aşı olarak kullanılması gelecekte mümkün görülmektedir (49).

Ülkemizde bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan en büyük ve en kapsamlı bölgesel kalkınma projelerinden biri olan Güneydoğu Anadolu Projesi'nin (GAP) tamamlanması sonrasında bölgede meydana gelebilecek değişikliklerin diğer hastalıklara ilaveten kutanöz leishmaniasis için de önemli risk faktörlerinin ortaya çıkmasına neden olacağı beklenmektedir (41). Bu faktörlerden en önemlilerinden birisi hastalığın vektör ve rezervuarlarına doğrudan etkileri ile ekolojik faktör, diğeri ise

nüfus hareketlerinde beklenen önemli değişiklikler yani insan faktörüdür. GAP bölgesindeki çok yönlü projelerin uygulamaya geçmesi ile çok geniş bir alanın sulu tarıma açılması, bölge ekolojisinde önemli değişikliklere neden olabilecektir. Toprağın ve havanın nem dereceleri büyük ölçüde değişecek, bu durum bölgede belirgin iklim değişikliğine yol açacaktır. Sıcak ve kuru iklim adaptasyonları nedeni ile Güneydoğu Anadolu bölgemizde yerleşen flebotomlar %45-50 nisbi nemde aktif hale geçebilmektedirler. Çevrenin rutubet seviyesi flebotomların aktivitesini etkilemektedir. GAP sonrası çevrede meydana gelecek bahsi geçen değişiklikler diğer hastalık taşıyıcısı insektlerin yanısıra flebotomları da etkileyecektir. Üreme alanlarının artmasına ve üreme mevsimlerinin uzamasına bağlı olarak flebotomların aktivitelerinin artacağı kuşkusuzdur (3,41).

Yine GAP sonrası, bölgede yaşanan nüfus hareketlerinin yönünde ve niteliğinde değişimler beklenmektedir. Tarım ve endüstri sektöründe gelişmeler, modern sulu tarıma geçiş işgücüne ihtiyacı arttıracak, yeni iş ve kazanç olanakları artacaktır. Bu durum bölgeden dışarı olan göçleri önleyeceği gibi daha önceden göç edenlerin geri dönebileceği, hatta komşu bölgelerden bu bölgeye mevsimlik ve kalıcı göçlerin görülebileceği bildirilmektedir (41). Alt yapının yetersiz olduğu bu bölgede meydana gelecek nüfus artışı ile birlikte sağlıklı konutlar, plansız ve temel gereksinimlerden yoksun yerleşim merkezleri ortaya çıkabilecektir. Bütün bunların sonucunda da özellikle bölgede zaten endemik olarak bulunan şark çıbanı gibi hastalıklarda bir patlama kaçınılmaz olabilir. Bu öngörü 1986 yılında Sudan'ın Khartum eyaletinde alt yapısı olmayan yeni bir yerleşim bölgesinin açılması sonrasında binlerce yeni olgunun tespit edilerek KL epidemisinin gözlenmesi ile gerçekleşmiştir (21).

Sonuç olarak özellikle GAP sonrası çevrenin ekolojik ve sosyal yapısında meydana gelebilecek değişikliklerin hastalığın yurdun diğer bölgelerindeki sporadik seyrini daha da olumsuz etkileyeceği aşıkardır. Bu nedenle çok uzak olmayan bir gelecekteki bu tehlikenin önüne geçebilmek için vakit kaybetmeden gerekli tedbirler koordineli yürütülecek çalışmalarla ele alınmalıdır.

Sağlık Bakanlığı KL endemisinin görüldüğü illerde 1997 yılı sonu itibarı ile insidansın en az %50 azaltılmasını ve 2000 yılına kadar hastalığın kontrol altına alınmasını amaçlayan “**Kutanöz Leishmaniasis Kontrol Programı**” hazırlıklarına başlamış ve ilgili valiliklere genelge göndererek konunun önemini vurgulamıştır. Bu amaçla ilgili illerde bulaşıcı ve salgın hastalıklardan sorumlu Sağlık Müdür yardımcılarının başkanlığında oluşturulacak ekipler tarafından “İl Kontrol Programları” hazırlanacağı bildirilmiştir.

Yeni nesil kadın olsun erkek olsun güzelleşmektedir. Güzelleşen bu insanlarımızın yüzünde geri kalmışlığın belirtisi çirkin yaralar görmek istemiyorsak bu konuda daha dikkatli olunmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Abanese G, Giorgetti P, Santagostino L, et al: Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole, *Arch Dermatol* 125: 1540 (1989).
- 2- Al-Gindan Y, Kubba R, Omer AHS, et al: Cryosurgery in old world leishmaniasis, *Br J Dermatol* 118: 851 (1988).



- 3- Altıntaş N: Leishmaniosis, "Özcel MA (ed): *GAP (Güneydoğu Anadolu Projesi) ve Parazit Hastalıkları*" kitabında s.89, Ege Üniv Basımevi, İzmir (1993).
- 4- Aram H, El-On J: Recurrent cutaneous leishmaniasis: successful treatment with sodium antimony gluconate, *Cutis* 37: 177 (1986).
- 5- Arnold HL, Odorn RB, James WD: *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology (Parasitic Infestations, Stings and Bites)*, p.486, WB Saunders Co, Philadelphia (1990).
- 6- Asilian A, Jalaver T, Whithworth JA, et al: A randomized placebo-controlled trial of a two week regiment of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran, *Am J Trop Med Hyg* 53: 648 (1995).
- 7- Bassiouny A, El Meshad M, Talaat M, et al: Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis, *Br J Dermatol* 107: 467 (1982).
- 8- Beaver PC, Jung RC, Cupp EW: The blood and tissue flagellates, "Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (eds): *Clinical Parasitology*" kitabında s.55, Lea and Febiger, Philadelphia (1984).
- 9- Ben Salah A, Zakraoui H, Zaatour A, et al: A randomized, placebo controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment, *Am J Trop Med Hyg* 53: 162 (1995).
- 10- Bersky S, Storino W, Salgea K, et al: Cutaneous leishmaniasis: surgical management of a case with unusual clinical and histological features, *Arch Dermatol* 114: 1354 (1987).
- 11- Bryceson A: Therapy in man, "Peters W, Killick-Kendrick R (eds): *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, Vol.II" kitabında s.847, Academic Press, New York (1987).
- 12- Chang KP, Dunne F, Bray RS: Biology of Leishmania and leishmaniasis, "Chang KP, Bray RS (eds): *Human Parasitic Diseases*, Vol.I" kitabında s.1, Elsevier Science Publ, New York (1985).
- 13- Chang KP, Hendricks CD: Laboratory cultivation and maintenance of Leishmania, "Chang KP, Bray RS (eds): *Human Parasitic Diseases*, Vol.I" kitabında s.213, Elsevier Science Publ, New York (1985).
- 14- Cohen HA, Livshin R: Treatment of leishmaniasis nodosa (oriental sore) with intralesionally injected emetine hydrochloride, *J Am Acad Dermatol* 17: 595 (1987).
- 15- Cohen S, Sadun EH: *Immunology of Parasitic Infections*, s.167, Blackwell Scientific Publ, Oxford (1976).
- 16- Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, Castes M, Rondon A, Pinardi ME, Rodriquez N, Bloom BR, Formica S, Valeclilos L, et al: Immunotherapy of localized, intermediate, and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis, *J Infect Dis* 160: 104 (1989).
- 17- Doğan F: Leishmania enfeksiyonlarının epidemiyolojisi; Leyişmanyaların rezervuar ve vektörleri, "Yaşarol Ş (ed): *Leishmaniasis*" kitabında s.25, Ege Üniv Matbaası, İzmir (1981).
- 18- Dowlati Y: Cutaneous leishmaniasis, *Int J Dermatol* 18: 362 (1979).
- 19- El Darouti MA, Al Rubaie SM: Cutaneous leishmaniasis: treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection, *Int J Dermatol* 29: 56 (1990).
- 20- El-On J, Halevy S, Grunwald MH, et al: Topical treatment of Old World leishmaniasis caused by Leishmania major: a double-blind control study, *J Am Acad Dermatol* 27: 227 (1992).
- 21- El-Safi SH, Peters W: Studies on the leishmaniasis in the Sudan, 1.Epidemic of cutaneous leishmaniasis in Khartoum, *Trans R Sc Trop Med Hyg* 85: 44 (1991).
- 22- Farah FS: Parasitic disease, "Demis D: *Clinical Dermatology*" kitabında s.18, JB Lippincott Co, Philadelphia (1992).
- 23- Garnham PCC: Introduction, "Peters W, Killick-Kendrick R (eds): *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, Vol.I" kitabında s.XIII, Academic Press, New York (1987).

- 24- Griffiths WAD: Old world cutaneous leishmaniasis, "Peters W, Killick-Kendrick R (eds): *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Vol.1" kitabında s.617, Academic Press, New York (1987).
- 25- Harman RRM: Parasitic worms and protozoa, "Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds): *Textbook of Dermatology*" kitabında s.1021 (1986).
- 26- Harms G, Chehade AK, Racz P, et al: Effects of intradermal gamma interferon in cutaneous leishmaniasis, *Lancet i*: 1287 (1989).
- 27- Kalter DC: Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis, *Dermatol Clin* 12: 37 (1994).
- 28- Lainson R, Shaw JJ: Evolution, classification and geographical distribution, "Peters W, Killick-Kendrick R (eds): *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Vol.1" kitabında s.1, Academic Press, New York (1987).
- 29- Leibovici V, Aram N: Cryotherapy in acute cutaneous leishmaniasis, *Int J Dermatol* 25: 473 (1986).
- 30- Manson-Bahr PEC: Diagnosis, "Peters W, Killick-Kendrick R (eds): *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Vol.1" kitabında s.703, Academic Press, New York (1987).
- 31- Melby PC, Kreutzer RD, McMohan-Pratt D et al: Cutaneous leishmaniasis: Review of 59 cases seen at the National Institutes of Health, *Clin Infect Dis* 15: 924 (1992).
- 32- Memişoğlu HR: Kutanöz leishmaniasis, "Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH (eds): *Dermatolojide Gelişmeler-2*" kitabında s.132, Teknografik Matbaacılık, İstanbul (1993).
- 33- Memişoğlu HR, Acar A, Göçük M: Leishmania cutis olgularında intralezyonel antimuman bileşiklerinin uygulanması, *XII.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Kongre Kitabı* s.531, İstanbul (1989).
- 34- Memiş HR, Acar A, Göçük M, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, İççimen A: Intralesionale Antimon-Behandlung bei kutaner Leishmaniasis, *Hautnah* 2: 97 (1991).
- 35- Memişoğlu HR, Acar MA, Göçük M, Yeşilli O: Leishmania cutisli olgularda kriyoterapinin etkinliği, *IX. Prof Dr A Lütüfî Tat Sempozyumu Kitabı*, s.246 (1990).
- 36- Memişoğlu HR, Acar MA, Özpoyraz M, Uzun S: Cryotherapy in cases with leishmaniasis cutis, *18th World Congress of Dermatology*, Book of Abstracts, New York (1992).
- 37- Memişoğlu HR, Kotoğyan A, Acar MA, Özpoyraz M: Leishmaniasis, "Özcel MA (ed): *GAP (Güneydoğu Anadolu Projesi) ve Parazit Hastalıkları*" kitabında s.89, Ege Üniv Basımevi, İzmir (1993).
- 38- Memişoğlu HR, Kotoğyan A, Acar MA, Özpoyraz M, Uzun S: Cryotherapy in cases with leishmaniasis cutis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 4: 9 (1995).
- 39- Momeni AZ, Amin Javaheri M: Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis, *Int J Dermatol* 34: 129 (1995).
- 40- Oster CN: Leishmaniasis, "Rakel RE: *Conn's Current Therapy-1991*" kitabında s.70, WB Saunders Co, Philadelphia (1991).
- 41- Özcel MA: GAP hakkında genel bilgiler, "Özcel MA (ed): *GAP (Güneydoğu Anadolu Projesi) ve Parazit Hastalıkları*" kitabında s.1, Ege Üniv Basımevi, İzmir (1993).
- 42- Özpoyraz M, Acar MA, Uzun S, Memişoğlu HR: Kutanöz leishmaniasisin kriyoterapi ile tedavisinde gözönünde bulundurulması gereken bir değişken: Hastalık süresi, *Deri Hast Frengi Arş* (baskıda).
- 43- Pareek SS: Combination therapy of sodium stibogluconate and rifampin in cutaneous leishmaniasis, *Int J Dermatol* 23: 70 (1984).
- 44- Scott P: IFN-gamma modulates the early development of Th1 and Th2 responses in a murine model of cutaneous leishmaniasis, *J Immunol* 147: 3149 (1991).

- 45- Sharquie KE: A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution, *J Dermatol* 22: 732 (1995).
- 46- Sukkar F: Leishmaniasis in the Middle East, "Chang KP, Bray RS (eds): *Human Parasitic Diseases*, Vol. I" kitabında s.393, Elsevier Science Publ, New York (1985).
- 47- Unat EK: Leyişmanyazların tarihçesi, "Yaşarol Ş (ed): *Leishmaniasis*" kitabında s.1, Ege Üniv Matbaası, İzmir (1981).
- 48- UNDP, World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): *Report of a Training Seminar on Epidemiological Methods for the Leishmaniases*, English abstract, Moscow, Baku, Semerkand (1980).
- 49- UNDP, World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): Leishmaniasis, "*Tropical Diseases Progress in Research (1989-1990)*" da s.79, WHO, Geneva (1991).
- 50- Uzun S: *Kutanöz Leishmaniasis Lezyonlarında İmmünohistokimyasal Araştırmalar*, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana (1993).
- 51- Weinrauch L, Livshin R, El-On J: Ketoconazole in cutaneous leishmaniasis, *Br J Dermatol* 117: 666 (1987).