

BİR OLGU NEDENİYLE VİSSERAL LEISHMANIASIS TANI VE TEDAVİSİNİN TARTIŞILMASI

M. Bülent ERTUĞRUL*, Hatice ERTABAKLAR**, Güliz UYAR*, Sema ERTUĞ***, Serhan SAKARYA*

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Parazitoloji Bilim Dalı, AYDIN

ÖZET

Bir protozoon hastalığı olan leishmaniasis ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Visseral leishmaniasis (VL), tedavi edilmediği durumda hastalığın ölümcül olabilen bir formudur. VL tanısında invazif olmayan ve kesin sonuçlar veren yeni testler geliştirilmektedir. Diğer taraftan VL ve sıtmanın klinik bulguları birbirine benzerdir ve bu da ayırıcı tanıda zorluklar yaratmaktadır. Hastalığın tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri yerine lipid formülasyonlu amfoterisin-B kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Olgumuz klinik bulgular nedeniyle sıtma ön tanısı ile önce sıtma savaşı polikliniğine gönderilmiş, mikroskopik olarak sıtma parazitleri gösterilemediğinden kliniğimize sevk edilmiştir. Hastanın immunokromatografik dipstik testinde rK39 antikoru pozitif bulunmuştur. İndirekt floresan antikor testi ile 1/512 titrede Leishmania'ya özgül IgG antikoruna saptanmıştır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyon örneğinde parazitin amastigot formunun görülmesi ile konmuştur. Hasta beş değerli antimon bileşiği (Glucantime®) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Anahtar sözcükler: *visseral leishmaniasis, tanı, tedavi*

SUMMARY

Discussion of the Diagnosis and Treatment of Visceral Leishmaniasis on the Occasion of a Case

Leishmaniasis, a protozoal infection, is still an important public health problem. Visceral leishmaniasis (VL) is the fatal form of the disease in the absence of treatment. New non-invasive and accurate tests are being developed in the diagnosis of VL. On the other hand, clinical findings of VL and malaria are similar and this makes the differential diagnosis difficult. Amphotericin-B lipid formulations are being widely used in the treatment of the disease instead of pentavalent antimonials.

In this case report; a patient clinically diagnosed as malaria was sent first to malaria clinic. Due to the lack of microscopic visualization of Plasmodium, the patient was referred to our clinic. Immunochromatographic test for rK39 antibodies was found positive. The serum sample contained a high titer (1:512) of anti-Leishmania antibodies in indirect fluorescent antibody test. The definitive diagnosis was based on the microscopic visualization of the amastigote stage of the parasite in bone marrow aspirate. The patient was successfully treated with pentavalent antimonial (Glucantime®).

Keywords: *diagnosis, visceral leishmaniasis, treatment*

GİRİŞ

Leishmaniasis günümüzde gelişmiş, gelişmekte olan ve az gelişmiş 90 kadar ülkede ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir⁽²⁰⁾. Leishmaniasis yurdumuzda halk arasında yakarca veya tatarcık olarak adlandırılan *Phlebotominae* sineklerin dişilerinin kan emerken bulaştırdıkları, memelilerin zorunlu hücre içi parazitleri olan *Leishmania* türleri tarafından meydana getirilen bir hastalıklar grubudur. Hastalık kutanöz, diffüz kutanöz, mukokutanöz ve visseral olmak üzere dört formda görülür⁽⁷⁾. Köpekler ve küçük kemiriciler doğada parazitin kaynaklığını yapmakta ve bu hayvanlarda hastalık asemptomatik olabilmektedir⁽¹⁴⁾. Dünya üzerinde 350 milyon insan hastalık açısından risk altındadır ve her yıl yaklaşık 1-1.5 milyon kutanöz leishmaniasis ve 500 bin visseral leishmaniasis (VL) olgusu bildirilmektedir^(6,8,10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2002 yılı raporuna göre 59,000 VL olgusu ölümlerle sonlanmıştır⁽²⁰⁾. Yine DSÖ tarafından 1994 yılında yayınlanan raporda AIDS olgularındaki artışa paralel olarak hastalığın görülme sıklığında da artış olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Sıtma savaş merkezlerinin etkinliklerinin azaltılmasıyla birlikte sivrisinek savaşının gevşemesi ve bunun tatarcık popülasyonunun da artmasına neden olması, yurdumuzda da *Leishmania* ile ilgili olgu bildirimlerinin artmasına ve bu protozoonun dağılım merkezlerinin yaygınlaşmasına yol açmıştır.

Bu yazıda, klinik bulguları nedeniyle sıtmadan şüphelenilen, ancak kliniğimize sevk edilmesi sonrası, serolojik ve parazitolojik olarak VL tanısı alan ve beş değerli antimon bileşiği (Glucantime®) ile tedavi edilen bir olgu literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

OLGU

Aydın ili Kuyucak ilçesi'nin bir köyünde yaşamakta olan 36 yaşındaki bayan hasta, kliniğimize gelmesinden 3 ay önce halsizlik ve iştahsızlık yakınmalarıyla doktora başvurduğunda kansızlığı olduğu söylenerek demir preparatları verilmiş. Yakınmalarında düzelme olmaması, kilo kaybı ve ateşinin de olması üzerine hasta tekrar doktora başvurmuş. Fizik muayenesinde karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanan hasta sıtma düşünülerek İl Sağlık Müdürlüğü ve Sıtma Savaş Müdürlüğüne yönlendirilmiş. Yapılan kalın yaymanın mikroskopik incelemesinde sıtma parazitleri gösterilememiş. Kilo kaybı ve kliniğinde kötüleşmenin olması üzerine Sağlık Müdürlüğü tarafından Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına ayırıcı tanı amacıyla sevk edilmiş. Burada yapılan immunokromatografik rK39 dipstik testinin pozitif olduğu görülen hastada *Leishmania*'ya özgü indirekt floresan antikör testi ile 1/512 titrede pozitiflik bulunmuş.

Parazitoloji laboratuvarından kliniğimize yönlendirilen hasta VL ön tanısı ile yatırılmıştır. Hastanın yakın geçmişinde bir yolculuk öyküsü alınmamıştır. İlk muayenesinde özgeçmiş ve soy geçmişinde bir özellik olmadığı, ateşinin 37.2°C, TA 110/70 mmHg, nabız sayısının 72/dk ve solunum sayısının 20/dk olduğu görülmüştür. Fizik muayenesinde karaciğer midklavikuler hatta yaklaşık 5 cm, dalak ise yaklaşık 20 cm palpabl bulunmuştur. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımında hemoglobin 6.6 g/dl, Hct % 20.8, lökosit 1600/mm³, trombosit 65000/mm³ olmak üzere pansitopeni tablosu saptanmıştır. ESH 78 mm/saat, CRP 23 mg/dl, total protein 6.6 g/dl, albumin 3.4 g/dl, globulin 3.2 g/dl bulunmuştur. Hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılarak alınan örnekler NNN besiyerine ekilmiş ve kemik iliği yayma örneği de metanol ile tesbitten sonra Giemsa ile boyanmıştır. Yayma örneğinde parazite ait amastigot formları saptanarak olgunun VL tanısı kesinleştirilmiştir. Bunun üzerine Aydın İl Sağlık Müdürlüğü'nden ücretsiz olarak elde edilen Glucantime® ampul tedavisine başlanmıştır. Tedavisi intramüsküler olarak 30 mg/kg/gün (2x750 mg) şeklinde düzenlenmiştir. Hastanın tedavisiz kaldığı yatışının ilk 2 günü 41.5°C'yi bulan ateşleri tedaviye başladıktan 24 saat sonra 38-38.5°C düzeyine düşmüş ve tedavinin altıncı gününden itibaren pansitopeni tablosu düzelmeye başlayan hastada bu dönemden sonra tekrar ateş yüksekliği gözlenmemiştir. Tedavinin başlangıcında yapılan batın ultrasonografisinde karaciğer 125 mm, dalak 135 mm olarak ölçülmüştür. Hastanın tedavisi otuz güne tamamlanmıştır. Tedavi sonunda karaciğer midklavikuler hatta 1 cm, dalak ise 4 cm palpabl olan hasta taburcu edilmiştir. Hastanın bir ay ve iki ay sonra yapılan kontrollerinde yakınmasının ve fizik muayenesinde patolojik bulgunun olmadığı, ayrıca laboratuvar değerlerinin de normal sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Türkiye'nin her bölgesinde VL olguları endemik veya sporadik olarak görülmektedir ve Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre yılda ortalama 40 olgu bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Ülkemizde en sık karşılaşılan etkenler *Leishmania infantum* ve *L.donovani*'dir⁽¹⁾. Aydın ilinde ise 2001 yılında 4 olgu bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Visseral leishmaniasisde parazit promastigot formda memeli konağa tatarcığın kan emmesi sırasında aktarıldıktan sonra mononükleer fagositlere girerek amastigot forma dönüşür. Kliniğinde ateş, masif olabilen splenomegali, hepatomegali, anemi, lökopeni, hipergamaglobulinemi ve kilo kaybı çoğunlukla olmaktadır^(4,7,13). Tüm bu klinik belirtilerin sıtma ile benzerliği nedeniyle ayırıcı tanıda sıtmanın dışlanması önem taşımaktadır⁽⁷⁾. Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsi örneğinde parazitin amastigot formlarının gösterilmesi en

güvenilir tanı yöntemidir. Olgumuzun bölümümüze başvurusu öncesinde sıtma tanısı ile sevk edildiği dikkate alındığında, tedavi edilmemesi durumunda ölüme yol açabilen hastalığın erken dönemde tanınabilmesinin önemi anlaşılmaktadır. Geç tanı her iki hastalık için önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hastamızın bize başvurusu sırasındaki bulguları değerlendirildiğinde (febril nötropenik, kaşektik, masif splenomegalinin olması) oldukça ilerlemiş bir olgu olduğu ve mortalite riski yüksek bir hasta durumuna geldiği dikkati çekmektedir. Daha önce de sıtma tanısı alarak hastanemize sevk edilen ve yine VL tanısı konularak başka bir merkeze yönlendirilen bir olgunun hastane kayıtlarında bulunması kaygı verici bir durumdur. Bu konuda literatürde de böyle olguların olduğunun bildirilmesi sorunun sadece bize ait olmadığını ve genel bir sorun olduğunu göstermektedir⁽⁷⁾. Bu durumda sıtma ön tanısı konulan ve kan yaymasında sıtma parazitleri gösterilemeyen her hastada ayrıca VL'e yönelik non-invazif serolojik testlerin yapılmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu tür olgularda ilerleyici pansitopeni ve özellikle trombositopeni olması nedeniyle başlangıçta yapılmayan kemik iliği incelemelerinin sonradan yapılmasının olanaksız hale gelebileceği unutulmamalıdır. Sevindirici bir gelişme olarak son yıllarda VL tanısında her geçen gün rK39 dipstik, lateks aglütinasyon testleri (idrarda parazite ait antijenlerin gösterilmesi) ve FAST gibi hızlı ve güvenilir invazif olmayan testler kullanıma girmektedir^(3,7,18). Hastamızda, tanı için yapılan indirekt floresan antikoru testi ile 1/512 titrede *Leishmania*'ya özgül IgG antikoru saptanmış, ayrıca kemik iliği aspirasyon materyalinin direkt mikroskopisinde parazitin amastigot formları gösterilmiştir. Ancak alınan örneğin NNN besiyerine ekilmesine karşın üreme olmamış ve bu nedenle tür tayini yapılamamıştır.

Tedavide beş değerlikli antimon bileşikler (Glucantime®) seçkin ajan konumundayken ilaca karşı gelişen direnç nedeniyle amfoterisin-B, özellikle lipid formülasyonlu amfoterisin-B preparatları kullanılmaktadır^(5,16). Lipozomal amfoterisin-B için 1999'dan bu yana VL tedavisinde kullanılmak üzere ABD'de FDA onayı alınmıştır⁽¹²⁾. Ancak dünyada beş değerlikli antimon bileşiklerine karşı direnç geliştiği bildirilmiş olsa da ülkemizde bu yönde bildirilmiş seri veriler yoktur. Bodur ve ark.⁽²⁾ amfoterisin-B deoksikolat ile tedaviye başladıkları bir olguda yanıt almadıklarını ve hastanın tedavisinin sodyum stiboglukonat (Pentostam®) ile sağlandığını bildirmektedirler. Totan ve ark.⁽¹⁷⁾ 1981-2001 yılları arasında VL'li 40 pediatrik hastanın değerlendirmesini yaptıkları çalışmada hastalarda antimon bileşikler ile tedavi sonunda % 95'lik başarı sağladıklarını ve sadece başlangıçta antimon bileşiği kullanılmasına karşın 2 hastada (% 5) tedaviye yanıt alamadıklarını ve bu nedenle lipozomal amfoterisin-B tedavisine geçtiklerini bildirmişler, VL'de ilk tedavi seçeneğinin antimon bileşikler olması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca Lagune ve ark.⁽¹¹⁾ klasik ajanlarla rekürrens gelişen bağışıklığı

baskılanmış VL'li bir olguyu metronidazol ile 30 ay süre ile tedavi etmişler ve kür sağladıklarını bildirmişlerdir. Olgumuz Aydın İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü'nden sağlanan Glucantime® ile tedavi edilmiştir. Tedavi maliyetleri karşılaştırıldığında lipid formülasyonlu amfoterisin-B preparatlarının oldukça pahalı tedavi seçeneği olduğu açıktır. Amfoterisin-B deoksikolat tedavisi ise nefrotoksisite ve elektrolit bozukluklarına yol açabileceğinden toksik bir tedavi seçeneğidir. Ülkemizde başlangıç tedavisinin Glucantime® olması, yanıt alınamaması durumunda lipozomal amfoterisin-B'nin kullanılmasının uygun olacağı söylenebilir.

Sonuç olarak; visseral leishmaniasis ile sıtmanın ayırıcı tanısının yapılabilmesinin uygun tedaviye erken dönemde başlanması için önemli olduğu, bu amaçla VL için yeni kullanıma girmiş invazif olmayan testlerin rahatlıkla kullanılabilmesi ve hastalığın başlangıç aşamasında ayırıcı tanı için pratiklik sağlayabileceği görülmektedir. Tanının VL olarak konulması durumunda ise ülkemiz koşullarında tedavi maliyeti de düşünülerek Glucantime®'in kullanılması daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akman L, Aksu HS, Wang RQ et al: Multi-site DNA polymorphism analyses of *Leishmania* isolates define their genotypes predicting clinical epidemiology of leishmaniasis in a specific region, *J Eukaryot Microbiol* 2000;47(6):545-54.
2. Bodur H, Korkmaz M, Akıncı E, Çolpan A, Eren SS, Erbay A: Visseral layşmanyaz: İki olgu bildirisi, *Klinik Derg* 2003;16(2):95-7.
3. Boelaert M, Lynen L, Desjeux P, Van Der Stuyft P: Cost-effectiveness of competing diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis, *Bull World Health Organ* 1999;77(8):667-74.
4. Buyukasik Y, İleri NS, Haznedaroglu IC, Demiroglu H, Dundar S: Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region, *Postgrad Med J* 1998;74:237-9.
5. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L et al: Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome), *Clin Infect Dis* 1996;22(6):938-43.
6. Desjeux P: Leishmaniasis. Public health aspects and control, *Clin Dermatol* 1996;14:417-23.
7. Desjeux P: Leishmaniasis: Current situation and new perspectives, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004;27(5):305-18.
8. Desjeux P: Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis, *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2001;190(2):77-9.
9. Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran ES: 2001 yılında Aydın İl Sağlık Müdürlüğü'ne ihbar edilen iç organ ve deri leishmaniasis olguları, *Adnan Menderes Üniv Tıp Fak Derg* 2002;3(1):9-12.
10. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S et al: Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda, *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.

11. Laguna Del Estal P, Moya MS, Martín T, Lucero MJ, Salgado R: Metronidazole therapy for visceral leishmaniasis, *Clin Infect Dis* 1994;19:1161-2.
12. Meyerhoff A: U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis, *Clin Infect Dis* 1999;28(1):42-8.
13. Minodier P, Gamier JM: Childhood visceral leishmaniasis in Provence, *Arch Pediatr* 2000;7(Suppl 3):572s-7s.
14. Molina R, Amela C, Nieto J et al: Infectivity of dogs naturally infected with *Leishmania infantum* to colonized *Phlebotomus perniciosus*, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88(4):491-3.
15. Ok UZ, Balcioglu IC, Taylan Ozkan A, Ozensoy S, Ozbel Y: Leishmaniasis in Turkey, *Acta Trop* 2002;84(1):43-8.
16. Thakur CP, Sinha GP, Sharma V, Pandey AK, Sinha PK, Barat D: Efficacy of amphotericin B in multi-drug resistant kala-azar in children in first decade of life, *Indian J Pediatr* 1993;60(1):29-36.
17. Totan M, Dagdemir A, Muslu A, Albayrak D: Visceral childhood leishmaniasis in Turkey, *Acta Paediatr* 2002;91(1):62-4.
18. Vilaplana C, Blanco S, Dominguez J et al: Noninvasive method for diagnosis of visceral leishmaniasis by a latex agglutination test for detection of antigens in urine samples, *J Clin Microbiol* 2004;42(4):1853-4.
19. WHO: Report on the consultative meeting on HIV/Leishmania co-infections, WHO/Leish/95.35, Roma (1994)
20. WHO: The World Health Report, Geneva (2002).