

VİSSERAL LEİSHMANİASİSDE LİPİT KOMPLEKS AMFOTERİSİN-B TEDAVİSİ***Mustafa DİLEK, Mehmet HELVACI, Müge KUZU, Tuba TUNCEL, Şenay DEMİR, Salih ÖZGÜR, Pelin EROL**

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

ÖZET

Leishmania spp. kutanöz (Şark çıbanı), mukokutanöz ve organ (visseral, Kala-azar) leishmaniasisi yapmaktadır. Sıklıkla 2-4 yaş arası çocuklarda görülen visseral leishmaniasis uzun süren ateş, halsizlik, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve pansitopeniye yol açmaktadır. Tedavisi pentavalan antimon bileşikleriyle sınırlıyken son yıllarda yeni tedavi seçenekleri ortaya konmuş, amfoterisin-B'nin de tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 5 olguya pentavalan antimon bileşikleri (Glucantime), 4 olguya ise lipit kompleks amfoterisin-B (Abelced) tedavisi verilmiştir. Lipit kompleks amfoterisin B tedavisi ile pentavalan antimon bileşikleriyle yapılan tedaviye göre, daha hızlı yanıt alındığı ve hastanede yatış süresinin daha kısaldığı görülmüştür. Tedavi sonrası 6 aylık takipte lipit kompleks amfoterisin-B alanlarda hiç relaps görülmezken, pentavalan antimon bileşikleriyle alan bir olgu tedavinin 7. gününde kaybedilmiş, 2 olguda ise relaps görülmüştür. Pentavalan antimon bileşikleriyle ülkemizde bulunmamaktadır. Yurt dışından güçlüklerle temin edilebilmekte ve temini uzun zaman almaktadır. Oysa lipit kompleks amfoterisin-B ülkemizde bulunmaktadır. Yeni formülasyonu ile yan etkilerinin az olması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle tedavide öncelikli olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: *çocukluk çağı, lipit kompleks amfoterisin-B, visseral leishmaniasis*

SUMMARY**Lipid Complex Amphotericin-B Therapy for Visceral Leishmaniasis**

Leishmaniasis has three clinical forms: cutaneous, mucocutaneous and visceral (kala-azar) leishmaniasis. Visceral leishmaniasis in infancy is mostly seen between the ages 2-4 and visceral infection causes long standing fever, weakness, weight loss, hepatosplenomegaly and pancytopenia. Therapy for visceral leishmaniasis was limited to pentavalent antimonials until recently. Amphotericin-B has been proved to be an effective drug for the therapy of the disease. We treated 5 cases of visceral leishmaniasis with pentavalent antimonials (Glucantime) and 4 cases with lipid complex amphotericin-B (Abelced). Amphotericin-B treatment, compared with the pentavalent antimonial therapy, resulted with more rapid clinical improvement and the hospitalization period of the cases was shortened. For the 6 months follow up period after the therapy no relaps was occurred in cases treated with amphotericin-B. On the other hand, one case treated with pentavalent antimonials died in the seventh day of the therapy and two of the cases relapsed during the follow up period. Currently, amphotericin-B is present in Turkey. However, there is difficulty in the availability of pentavalent antimonials. With the new formulation of lipid complex amphotericin-B, side effects have been decreased and the cost of lipid complex amphotericin-B is reduced. Thus, it can be a primary therapy choice for visceral leishmaniasis.

Keywords: *childhood, lipid complex amphotericin-B, visceral leishmaniasis*

Yazışma adresi: Mustafa Dilek, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

Tel.: (0505) 377 95 09

e-posta: mustafadilek@yahoo.com

Alındığı tarih: 08.02.2005, revizyon kabulü: 18.03.2005

* 19. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde sunulmuştur (30 Mayıs-03 Haziran, Antalya)

GİRİŞ

Leishmaniasis tatarcıklar (*Phlebotomus*) tarafından bulaştırılan ve hücre içi protozoon olan *Leishmania* türlerinin oluşturduğu bir grup hastalıktır⁽¹⁷⁾. *Leishmania*'ların deri, mukoza yüzeyleri ve visseral retiküloendotelial organlarda hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Kutanöz tutulum ülkemizde Şark çıbanı olarak adlandırılır. Kabuklu lezyonların kaldırılması ile Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Hulusi Behçet çivi arazi görülebilir. Visseral tutulum ise kara ateş manasına gelen Kala-azar olarak adlandırılır.

Visseral leishmaniasisin (VL) dünya çapındaki yıllık tahmini insidansı beşyüz bin, prevalansı iki buçuk milyondur. Bu olguların % 90'ının Brezilya, Hindistan, Nepal, Bangladeş ve Sudan'da bulunduğu bilinmektedir⁽⁴⁾. Türkiye'deki vektörler; *Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus major* ve *Phlebotomus papatasi* olup, hastalık Ege ve Akdeniz bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik seyretmektedir. Ege, Marmara ve Doğu Karadeniz bölgelerinde; Akdeniz tipi VL görülmektedir. Türkiye'de yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarda VL'de etkenin *L.infantum* olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Türkiyedeki insidansı tam olarak bilinmemektedir. 1950'li yıllardan sonra sıtma savaş nedeniyle sivrisinek mücadelesi için uygulanan insektisitlerin tatarcıkları da öldürmesinden dolayı insidansı bu tarihten sonra düşmüştür. Sağlık Bakanlığı verilerinde 2001 yılında morbidite 100,000'de 0.03 olarak bildirilmektedir. Hiçsönmez ve Özsoylu^(13,14)'nun 68 ve 44 olguluk serileri, 1981 ve 2001 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesinden⁽²⁶⁾ 40 olguluk seri, 1976 ve 1989 yılları arasında Bursa⁽¹²⁾'dan 30 olguluk seri bildirilmiştir.

VL'de makrofajlar tarafından yakalanan protozoonlar retiküloendotelial sistemde tutulur ve hepatosplenomegaliye neden olur. Lenf bezi, akciğer, barsak, deri ve retiküloendotelial sistem hücreleri infekte olabilir. Üşüme, titreme ile birlikte ateş yükselmesi, terleme periyotları ve kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Dalak çok büyük, yumuşak ve ağrısızdır. Karaciğer yumuşak, keskin kenarlı ve düzgün yüzeyledir. Bazı olgularda transaminazların yükselmesi ve sarılık görülebilir; bu da kötü prognoza işaretler. Deride kepeklenme, pullanma olur ve saçlar dökülür. Kemik iliği ve dalak tutulumuna bağlı olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni, bunun sonucunda da sekonder infeksiyonlar ve hemorajiler gelişir. Ekstremitelerde peteşi ve ekimozlar görülür. Pansitopeni, gamma-globülin artışı nedeniyle sedimentasyon yüksekliği olabilir. Poliklonal serum IgG yüksekliği, hipergammaglobulinemi ve serum albümin düzeyinde düşme görülebilir. Albumin/globulin oranı tersine dönmüştür^(17,27). Tedavi edilmeyen olguların araya giren infeksiyonlar, sepsis ve kanamalar nedeni ile kaybedildiği bilinmektedir⁽¹⁾.

Kesin tanı dokuda amastigot formlarının gösterilmesi ve NNN (Novy-MacNeal-Nicolle) veya "Schneider'in

Drosophila" besiyerinde organizmanın izolasyonu ile konulur. Tedavisi pentavalan antimion bileşikleriyle sınırlıyken son yıllarda yeni tedavi seçenekleri ortaya konmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Enfeksiyon Hastalıkları servisine 7 Nisan 1999 - 19 Kasım 2003 tarihleri arasında VL nedeni ile yatırılan, toplam 9 olgu çalışma grubu olarak değerlendirilmiştir. Klinik olarak VL düşünülen olgularda kemik iliği aspirasyonunda *Leishmania* amastigotlarının görülmesi, İFAT titrelerinin yüksek saptanması ile VL tanısı konmuştur. İlk 5 olguya 30 mg/kg/gün meglumine antimoniate 30 gün süreyle verilmiştir. Cevap alınmayan olgulara ikinci kür meglumine antimoniate veya pentamidin izotiyonat (Lomidine) (3 mg/kg/gün) tedavisi uygulanmıştır. 20 Eylül 2002 tarihinden itibaren olgularımıza 1-1.5 mg/kg/gün lipit kompleks amfoterisin-B 21 gün süreyle verilmiştir. Olgular klinik yanıtlarına, kontrol kemik iliği aspirasyonlarına ve İFAT titrelerine göre en az 6 ay süre ile izlenerek değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubunda değerlendirilen toplam 9 olgunun 4'ü kız ve 5'i erkektir. 8 olgunun yaşları 1 - 2.5 yıl arasında değişmekte iken bir olgu 8.5 yaşında idi. Hastaların hepsinde ortalama 2 hafta önce başlayan halsizlik, ateş yakınmaları ve sonrasında karında şişlik ve solukluk olduğu öğrenilmiştir. Kırsal kesimden gelen olguların 3'ü Manisa, 3'ü Aydın, 2'si Denizli, 1'i Muğla'dan hastanemize sevk edilmiştir. Altısının bölgelerinde hastaneye yatırıldığı, bunlardan dördüne üst solunum yolu infeksiyonu ve bronkopnömoni tanısıyla antibiyoterapi verildiği, iki olguya da anemi nedeniyle transfüzyon yapıldığı öğrenilmiştir. Olguların fizik bakılarında deri ve yüzde solukluk saptanmıştır. Olgularda dalak ortalama 7+2 cm yumuşak ve ağrısız, karaciğer ortalama 5+1 cm yumuşak, keskin kenarlı ve düzgün yüzeyle olarak palpe edilmiştir.

Başvurularında ortalama Hb: 6.5 ± 1.2 g/dl, Htc: % 21.3 ± 4.1, MCV: 69 ± 8 fl, RBC: 2.98x10⁶ ± 0.6x10⁶/mm³, WBC: 4020 ± 2080/mm³, PLT: 73428 ± 49070/mm³, sedimentasyon 73 ± 30 mm/saat olarak bulunmuştur. Hastaların periferik yaymalarında lenfosit hakimiyeti görülmüştür. Eritrosit morfolojileri hipokrom mikrositer olarak saptanmıştır. Poiklositoz ve anizositoz belirlenmiştir. Hastalarda retikülositoz saptanmıştır. Üre 19.2 ± 7 mg/dl, kreatinin 0.3 ± 0.1 mg/dl, AST 5 olguda normal sınırlarda, 3 olguda ise yüksek (ortalama 205 U/l), ALT ise bir olguda yüksek (110 U/l) bulunmuştur.

LDH min. 359 U/l – maks. 3046 U/l olmak üzere 7 olguda yüksek bulunmuştur. Ortalama ALP 406 ± 107 U/l, T.bilirubin 0.87 ± 0.5 mg/dl, D.bilirubin 0.18 ± 0.12 mg/dl olarak normal sınırlarda saptanmıştır. T.protein 7.2 ± 0.9 g/dl, albumin 2.8 ± 0.6 g/dl, globulin 4.3 ± 0.7 g/dl, albumin globulin oranı 0.65 olup tersine dönmüş olarak belirlenmiştir.

Olgularda ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni olması nedeniyle VL düşünülerek yapılan kemik iliği aspirasyonu Giemsa ile boyanarak incelenmiştir. Tüm olgularda *Leishmania* amastigotlarının görülmesi ile VL tanısı konmuştur. İmmün floresan antikor testleri (İFAT) 1/64 - 1/512 titrelerde pozitif sonuç vermiştir.

Eylül 2002'den önce başvuran 5 olguya yatışlarının ilk 2 günü içinde tanı konarak 30 mg/kg/gün meglumine antimoniate tedavisine başlanmıştır. İki olgumuzda 40 günlük tedavi sonucu pansitopeninin düzelmesi, kemik iliği preparatında amastigotların görülmemesi, İFAT titrelerinin düşmesi ile şifa olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye klinik olarak yanıt alınan fakat kemik iliği kontrolünde *Leishmania* amastigotu görülen iki olgudan birine ikinci kür meglumine antimoniate tedavisi, diğerine ise 10 hafta 3 mg/kg/gün pentamidin izotiyonat tedavisi verilerek şifa sağlanmıştır. Hastanede yatış süreleri meglumine antimoniate tedavi alan olgularda 31 ile 146 gün arasında değişmiştir. Bölgesinde 5 gün sepsis tanısıyla tedavi alan ve 2 kez kan transfüzyonu yapılarak hastanemize sevk edilen olguda ise trombositopeni ve yaygın mukozal kanamalar ile dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu saptanmıştır. Meglumine antimoniate tedavisinin yanında DIC'e yönelik destek tedavi verilen olgu tedavisinin 7. gününde klinik tablonun gerilememesi nedeniyle kaybedilmiştir.

20 Eylül 2002'den itibaren VL tanısı alan 4 olgumuza 1

- 1.5 mg/kg/gün, 21 gün süreyle lipit kompleks amfoterisin-B tedavisine başlanmıştır. Olguların hepsinde tedavinin ikinci haftasının sonunda pansitopenide ve klinik bulgularda hızla düzelme izlenmiştir. Kemik iliği aspirasyonlarında *Leishmania* görülmemiştir. İFAT titrelerinde düşme saptanmıştır. Olgular 6 ay fizik muayene, tam kan sayımı, sedimentasyon ve İFAT titreleri ile takip edilmiştir. Hastaların hiç birinde relaps görülmemiştir (Tablo).

TARTIŞMA

VL tatarcıkların kan emerken bulaştırdığı yaygın görülen bir protozoon infeksiyonudur. Parazit karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarında hücre içinde çoğalır. Tatarcıkların bulunduğu bölgelerde yaşayanlar veya bu bölgelere gitme öyküsü bulunanlarda; üşüme, titreme ile yükselen ateş ve terleme, kilo kaybı, belirgin hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobulinemi bulunan hastalarda VL akla gelmelidir. Olgularımız da, tatarcıkların ekolojik olarak yaşayabildikleri bölgelerden, özellikle Aydın, Denizli, Manisa ve Muğla'dan gelmekteydi. Aydın İl Sağlık Müdürlüğü⁽¹¹⁾'ne 2001 yılında 1-81 yaşları arasında 45 kutanöz, 1-6 yaşların arasında 4 visseral leishmaniasis olgusu bildirimi yapılmıştır.

Olgularımızın hepsinde tedaviye dirençli yüksek ateş, solukluk, halsizlik ve karında şişlik yakınmaları, fizik muayenede retikuloendotelial sistem tutulumu nedeniyle hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati saptanmıştır. Akut dönem bulgularının enterik ateş, akut şistosomiyazis, milier tüberküloz, amebik karaciğer absesi, subakut veya kronik formda bruselloz, dissemine histoplazmoz, infeksiyöz mononükleoz, lenfomalar, malign hastalıklar, uzun süren

Tablo: Olguların genel özellikleri.

	Meglumine antimoniate (30 mg/kg/gün – 30 gün)					Lipit kompleks amfoterisin-B (1-1.5 mg/kg/gün – 21gün)			
	1.olgu	2.olgu	3.olgu	4.olgu	5.olgu	6.olgu	7.olgu	8.olgu	9.olgu
Yaş	1	1.5	8.5	2.5	1.25	2.5	1.5	1.5	2
Cinsiyet	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Tanı sırasında									
Hemoglobin	7.9	5.2	8.7	5.9	11.0	6.5	5.7	5.7	6.4
Lökosit	2900	4500	4500	4600	4300	2630	2060	8310	4050
Trombosit	23000	22000	132000	121000	24000	109000	25000	81000	71000
Albumin/globulin	2.6/3.9	1.8/4.6	3.0/5.4	3.2/4.8	2.4/3.9	3.4/4.2	2.1/3.2	3.4/3.4	3.1/4.7
İFAT	1/256	1/256	1/512	1/64		1/512	1/256	1/64	1/256
LDH	3046	1656	359	504	1240	516	674	1223	723
Kemik iliği	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.kür tedavi sonrası									
Hemoglobin	10.6	10.3	10.4	10.2		10.0	9.4	9.8	9.7
Lökosit	9800	8300	11400	7330		6300	9070	13780	9600
Trombosit	202000	179000	426000	332000		228000	172000	457000	252000
Kemik iliği	-	+	+	+		-	-	-	-
Sonuç	Şifa	2.kür	2.kür	2.kür	Eksitus	Şifa	Şifa	Şifa	Şifa
Hastanede yatış süresi (gün)	31	31	146	89	13	21	21	23	22

Salmonella bakteriyemisi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır⁽¹⁰⁾. Olgularımızdan altısının bölgelerinde hastaneye yatırıldığı, bunlardan dördüne üst solunum yolu infeksiyonu ve bronkopnömoni tanısıyla antibiyoterapi verildiği, iki olguya da anemi nedeniyle transfüzyon yapıldığı öğrenilmiştir. Olgulara yanlış tanı konulmasının nedeni olarak VL'nin ayırıcı tanıda akla getirilmediği kanaati uyanmıştır.

Hastalarımızda laboratuvar bulgularında en belirgin özellik pansitopeni olmuştur. Anemi patogeneğinde kronik hastalık ve beslenme yetersizliği, kemik iliğinde miyelofitizi, eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması ve hipersplenizmin rol oynadığı bildirilmektedir⁽²⁷⁾. Özellikle retiküloendotelial sistem dokularından alınan biyopsi materyalinin incelenmesinde direkt amastigotların görülmesi veya NNN ve Schneider besiyerlerinde protozoonun üretilmesi ile tanı konmaktadır. Ayrıca PCR, İFAT, kompleman birleşmesi, hemaglutinasyon gibi tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Rekombinant K39 antijeninin kullanıldığı ELİSA testinin, % 100'e yakın duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir^(10,17,27). Olgularımızda İFAT titreleri de yüksek olarak saptanmış, kesin tanı kemik iliği aspirasyonlarında amastigotların görülmesi ile konmuştur.

1990 yılına kadar, VL tedavisi çocuklarda pentavalan antimon bileşikleriyle sınırlı iken, son yıllarda yeni tedavi seçeneklerinin olduğunu gösteren yayınlara rastlanmaktadır^(6,18,20). Pentavalan antimon bileşikleri (stibogluconate sodium, meglumine antimoniate) 20-30 mg/kg/gün olarak kullanılabilir^(20,21). 20 mg/kg/gün dozda, 20-28 gün stibogluconate sodium tedavisi ile primer cevapsızlık % 10'dan az olarak bildirilmektedir^(18,20). Uzun süreli kür oranları % 90'ların üzerinde olup, nüks veya tedaviye direnç de gelişebilmektedir^(18,20). 9 olgumuzun 5'i 20 mg/kg/gün meglumine antimoniate ile tedavi edilmiştir. Bunların 2'sinde tek kürde yanıt alınarak 40. gün yapılan kemik iliği aspirasyonu, hemogram ve İFAT kontrolü ile şifa görülmüştür. Tedaviye klinik olarak yanıt alınan fakat kemik iliği kontrolünde amastigotlar izlenen bir olgumuza ikinci kür olarak 30 gün 30 mg/kg/gün meglumine antimoniate, diğer olgumuza ise 10 haftalık pentamidin izotiyonat tedavisi verilerek şifa sağlanmıştır. Hastanede yatış süreleri meglumine antimoniate tedavisi alan olgularda 31 ila 146 gün arasında değişmiştir. Kemik iliği preparatları incelemesinde ortalama 68 günde amastigotların kaybolduğu görülmüştür.

Yeterli tedavi edilmeyen olgular pnömoni, menenjit ve sepsis gibi sekonder infeksiyonlar ve kanama nedeniyle kaybedilebilirler^(11,27). Tedaviye rağmen % 2-3 mortalite görülmektedir. Bu oran Güney Amerika'da ve Doğu Afrika'da % 17 civarındadır⁽¹⁵⁾. Olgularımızdan birinin ise hastanemize başvurusunda genel durumu kötüydü ve kliniğinde dissemine intravasküler koagülasyon tablosu hakimdi. İzlemede sol elde dolaşım bozukluğu ve kompartman sendromu gelişen, destek tedaviye rağmen klinik bulguları düzelmeyen olgu meglumine

antimoniate tedavisinin 7. gününde kaybedilmiştir.

Antimon tedavisinin yan etkileri doz ve süreye bağlı olarak en sık halsizlik, artralji, miyalji, karın ağrısı, karaciğer transaminazlarında, amilaz ve lipaz düzeylerinde artma, EKG'de T dalgası değişiklikleridir⁽²⁷⁾. Hastalarımızda belirgin yan etki görülmemiştir.

1970'li yılların sonlarından beri antimon bileşikleriyle tedaviye cevap vermeyen hastalarda amfoterisin-B deoksikolatın 0.5-1 mg/kg/gün 8 hafta uygulanması ile başarıyla tedavi edilebildiği bilinmektedir^(18,20). Geleneksel amfoterisin-B preparatlarına göre daha etkin ve daha az yan etkili liposomal amfoterisin-B ve lipit kompleks amfoterisin-B'nin antileishmanial ajan olarak çeşitli doz ve rejimler şeklinde kullanıldığı bildirilmektedir. Tedavide 3.75 mg/kg lipozomal amfoterisin-B ya da 5 mg/kg lipit kompleks amfoterisin-B 5 günlük periyotta uygulamanın yüksek düzeyde etkin bulunduğu bildirilmiştir^(7,8,22,25). Amfoterisin-B deoksikolat 1 mg/kg/gün dozda, gün aşırı 15 infüzyon (30 gün) ile antimon bileşiklerine cevapsız olgularda % 98'in üzerinde kür sağlanmaktadır⁽⁵⁾.

Diğer tedavi seçenekleri arasında, 16-20 mg/kg/gün aminosidin (paramomisin)'in 21 gün süreyle uygulanması ile tedavi süresinin kısalacağı belirlendiği ve antimon bileşiğiyle kombine olarak intramüsküler yolla günde bir kez uygulanmasının önerildiği bildirilmektedir^(5,18,20). Urea stibamine 3 mg/kg/gün iv 30 gün süreyle uygulanabildiği ve bulantı, kusma, artralji, öksürük, deri döküntüleri, letarji gibi yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilebildiği bildirilmiştir⁽²³⁾. Antimon bileşiklerine dirençli olgularda 16-24 mg/kg/gün olarak 10 hafta süreyle allopürinol kullanımı da etkili bulunmaktadır⁽¹⁶⁾. Gamma-interferon *Leishmania*'ya karşı makrofajların etkisini artırarak antimon bileşiklerinin etkisini artırmakta ve daha düşük doz kullanılabilmesini sağlamaktadır⁽²⁾. Pentamidin izotiyonat 2-4 mg/kg/gün, 15 gün süreyle kullanılabilmekte ve yan etki olarak hiperglisemi ve diabete neden olabilmektedir. Meglumine antimonate ile tedavi edilen ve klinik yanıt alınan bir olgumuzun kontrol kemik iliğinde amastigotların görülmesi nedeniyle, pentamidin izotiyonat verilerek şifa sağlanmıştır.

VL'de amfoterisin-B tedavisi son yıllarda antimon tedavisine dirençli olgularda denenmiş ve hayat kurtarıcı olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde kısa süreli uygulamalarda klinik cevap, düşük doz ya da tek dozla tedaviler denenmiştir. Çok merkezli, antimon tedavisine dirençli 84 olguluk bir çalışmada 0.75 mg/kg/gün (3.75 mg/kg/kür), 1.5 mg/kg/gün (7.5 mg/kg/kür), 3 mg/kg/gün (15 mg/kg/kür) olarak 5 günlük lipozomal amfoterisin-B tedavi kürü sonrası 19. gün kemik iliği, dalak biyopsilerinde % 93 cevap alındığı, her üç doz uygulaması arasında belirgin bir istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir. İzlem periyodunda relaps olan olgularda 25 mg/kg/kür kümülatif doz olacak şekilde ikinci kür tedavi ile sonuç alındığı bildirilmektedir⁽²⁴⁾.

Antimon bileşiklerine dirençli, immün yetmezliği olmayan olgularda lipozomal amfoterisin-B 3 mg/kg/gün dozda 1., 5., 10. günlerde olmak üzere toplam 3 doz tedavi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir^(9,10,17). Endemik bölgelerden Hindistan ve Kenya'da 2 mg/kg/gün dozda 1., 4. ve 10. günlerde olmak üzere toplam 3 doz, Brezilya'da 2 mg/kg/gün dozda 1. ve 10. günlerde olmak üzere 2 doz kullanıldığı bildirilmiştir^(3,10). VL tanısı alan 4 olgumuza 1 - 1.5 mg/kg/gün lipit kompleks amfoterisin-B 21 günlük süre için başlanmıştır. Tedavisinin 2. haftasında pansitopeni ve klinik bulguları düzelen olguların tedavi sonu kemik iliği aspirasyonlarında *Leishmania* görülmemiştir. Hastanede yatış süreleri ortalama 22 gün olmuştur. Olguların 6 ay fizik muayene, hemogram, sedimentasyon ve İFAT titreleri ile takip edilerek iyileştikleri görülmüştür.

Ülkemizden de Emiroğlu ve ark.⁽¹⁰⁾ antimon tedavisine dirençli 21 aylık kız olguda amfoterisin-B tedavisi ile yanıt aldıklarını bildirmektedirler. Yine Özkocaman⁽²⁰⁾ 22 yaşında genç bir erişkini amfoterisin-B ile başarılı olarak tedavi ettiğini bildirmiştir.

Sonuç olarak; VL'de, hasta sayımız az olmakla birlikte, lipit kompleks amfoterisin-B tedavisi verilen hastalarda, pentavalan antimon bileşikleriyle yapılan tedaviye göre daha hızlı yanıt alındığı ve hastanede yatış sürelerinin daha kısaldığı görülmüştür. Tedavi sonrası 6 aylık takipte lipit kompleks amfoterisin-B alanlarda hiç relaps görülmezken, pentavalan antimon bileşikleriyle alan bir olgu tedavinin 7. gününde kaybedilmiş, 2 olguda ise relaps görülmüştür. Relaps görülen 1 olguya ikinci kür pentavalan antimon bileşikleriyle, diğer olguya ise pentamidin izotiyonat verilerek şifa sağlanmıştır. Pentavalan antimon bileşikleriyle daha ucuz ilaçlardır, fakat ülkemizde bulunmamaktadır. Yurt dışından güçlükle temin edilebilmekte ve temini uzun zaman almaktadır. Bu da tedaviye başlamada gecikmelere ve kliniğin ağırlaşmasına yol açmaktadır. Oysa lipit kompleks amfoterisin-B ülkemizde bulunmaktadır. Yeni formülasyonu ile yan etkilerinin az olması, sulandırıldıktan sonra buzdolabında 48 saat saklanarak 2 gün kullanılabilmesi ve fiyatının düşmesi nedeniyle tedavide öncelikli olarak kullanılması düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Ashford RW, Bates PA: Leishmaniasis in the old world, "Collier L, Balows A, Sussman M (eds): Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol.5: Cox FEG, Kreier JP, Wakelin D (eds): Parasitology, 9.baskı" kitabından s.215-41 Arnold, London (1998).
2. Badaro R, Falcoff E, Badaro FS et al: Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma, N Engl J Med 1990; 322(1):16-21.
3. Berman JD, Badaro R, Thakur CP et al: Efficacy and safety of lipozomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in endemic developing countries, Bull World Health Org 1998;76(1):25-32.
4. Bora D: Epidemiology of visceral leishmaniasis in India, Natl Med J India 1999;12(2):62-8.
5. Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ: Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis, Drugs 1998;56(3):365-83.
6. Croft SL, Davidson RN, Thornton EA: Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis, J Antimicrob Chemother 1991; 28(Suppl B):111-8.
7. 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.
8. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L et al: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial, Q J Med 1994;87(2):75-81.
9. Di Martino L, Davidson RN, Giacchino R et al: Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B, J Pediatr 1997; 131(2):271-7.
10. Emiroğlu HH, Ataoğlu E, Selçuk N, Deveci U, Elevli M: Antimon tedavisine dirençli, amfoterisin-B'ye yanıt veren bir kala-azar olgusu, Türk Pediatri Arşivi 2003;38:164-6.
11. Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran ES: 2001 yılında Aydın İl Sağlık Müdürlüğü'ne ihbar edilen iç organ ve deri leishmaniasis olguları, ADÜ Tıp Fak Derg 2002;3(1):9-12.
12. Günay Ü, Sapan N: Bursa il merkezinde kala-azar enfeksiyon odağı, Sağlık Derg 1998;60:31-3.
13. Hiçsönmez G, Özsoylu Ş: Kala-azar in childhood: a survey of clinical and laboratory findings and prognosis in 44 childhood cases, Clin Pediatr 1972;11(8):465-7.
14. Hiçsönmez G, Özsoylu Ş: Studies of the anemia of kala-azar in 68 childhood cases. Specific antiparasitic chemotherapy is the most effective treatment, Clin Pediatr 1977;16(8):733-6.
15. Kılıç S: Kala-azar ve diğer Leishmania enfeksiyonları, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları, 1.baskı" kitabında s.556-60, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
16. Manson-Bahr PEC: Leishmaniasis, "Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR (eds): Infectious Diseases, 4. baskı" kitabında s.1348, JB Lipincott Company, Philadelphia (1994).
17. Melby PC: Leishmania, "Beherman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed." kitabında s.1041-4, WB Saunders Company, Philadelphia (2000).
18. Murrey HW: Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis, Antimicrob Agents Chemother 2001;45(8):2185-97.
19. Ozensoy S, Ozbel Y, Turgay N et al: Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey, Am J Trop Med Hyg 1998;59(3):363-9.
20. Özkocaman V: Yüksek ateş, pansitopeni, masif splenomegali ayırıcı tanısında bir genç Kala-azar olgusu ve lipozomal amfoterisin B ile başarıyla tedavisi, Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2002;28(3):121-4
21. Pal C, Raha M, Basu A et al: Combination therapy with indolyquinoline

- derivative and sodium antimony gluconate cures established visceral leishmaniasis in hamsters, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(1): 259-61.
22. Rodriguez-Wilhelmi P, Panizo C, Ruza E, Rocha E: Treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in three immunocompromised patients, *Med Clin* 2001;116(1): 37-8.
 23. Stone HH, Tool CD, Pugsley WS: Kala-azar (visceral leishmaniasis): Report of case with 34 months incubation period and positive Doan-Wright test, *Ann Intern Med* 1952;36(2:2):686-93.
 24. Sundar S, Jha T K, Thakur C P, Mishra M, Singh V R, Buffels R: Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis. A multicenter study, *Am J Trop Med Hyg* 2002;66(2):143-6.
 25. Şaylı TR, Şahin F, Tunalı H, Evis B: Dirençli Kala-azar vakasının lipozomal amfoterisin-B ile tedavisi, *THOD* 1994;4:124-6.
 26. Totan M, Dağdemir A, Muslu A, Albayrak D: Visceral childhood leishmaniasis in Turkey, *Acta Paediatr* 2002;91(1):62-4.
 27. Uzel N: Visseral leishmaniasis (Kala-azar), "Neyzi O, Ertuğrul T (eds): *Pediatric*, 3.baskı" kitabında s.596-8, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).