

KALA-AZARLI YEDİ ÇOCUĞUN TEDAVİSİ

N. Kürşad TOKEL, Sezen SARIBAŞ, Çiğdem AKSÜYEK

ÖZET

Leishmania donovani cisimciklerinin kemik iliği aspirasyon yaymalarında görülmesi ile tanı konan yedi kala-azarlı hasta tedavi edilmiştir. Tedavi olarak 20-41 gün süre ile, 20 mg/kg/gün beş değerli antimon bileşiği olmak üzere N-metil glukamin antimonat sodyum (Glucantime) verilmiştir. Hastaların ikisinde 20.günde, geri kalanlarda ise 35.günde kemik iliğinden etken kaybolmuştur. Altı ay-iki yıl izlenim süresince hiçbir hastada relaps gözlenmemiştir.

SUMMARY

Treatment of seven children with kala-azar.

Seven children with kala-azar, diagnosed by the detection of *Leishmania donovani* bodies in bone marrow aspirates, were treated with N-methyl glucamine antimonate sodium (Glucantime) in doses of 20 mg/kg/day pentavalent antimon compound for 20-41 days. Donovanian bodies disappeared in the bone marrow in two patients on the 20th day and in the rest on the 35th day. No relapse was observed during six months to two years follow up.

GİRİŞ

Visseral leishmaniazis (kala-azar) ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmeyen bir sorundur. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre insidansı yüzbinde 0.45 olarak belirlenmiştir (10). Ancak bu verilerin yetersizliği ortadadır. Bu verilere göre 1989 yılında toplam olarak 260 kala-azar bildirilmiştir. Bunların 139'u (% 53) 0-14 yaş grubunda, geri kalanı ise yetişkin grubundadır. Bu olgular Şanlıurfa, Adana, Hatay, Antalya, Manisa ve İstanbul'dan bildirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Ülkemizde 1989 yılında kala-azar olgusu bildirilen iller (10).

İller	0-14 yaş	15 yaş üstü	Toplam
Şanlıurfa	79	52	131
Adana	41	65	106
Hatay	11	4	15
Antalya	5	-	5
Manisa	2	-	2
İstanbul	1	-	1
Toplam	139	121	260

Ülkemizde yayınlanan kala-azar olguları genellikle HÜTF'den bildirilmiştir. Bunlarda uygulanan tedavi iki kür halinde beş değerli antimon bileşikleri ve bunu izleyen pentamidin şeklinde uzun ve yan etki riski fazla olan bir tedavidir. Biz bu çalışmada WHO'nun önerdiği (15) 20 mg/kg/gün olarak beş değerli antimon bileşiği olacak şekilde Glucantime'in uzun süre verilmesinin etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1987 Ocak-1989 Aralık tarihleri arasındaki üç yıllık dönemde Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nde yatan yedi kala-azarlı hasta prospektif olarak incelenmiştir. Tanı kemik iliği aspirasyonundan yapılan yaymada *Leishmania donovani* cisimciklerinin görülmesi ile konulmuştur.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon hızı, tam idrar incelemesi, SGOT, SGPT, bilirubin, serum immunglobulinleri belirlenmesi, dört hastada formol gel testi yapılmıştır.

Tedavi için beş değerli antimon bileşiği olarak N-metil glukamin antimonat sodyum (Glucantime) kullanılmıştır. İlaç 20 mg/kg/gün dozunda beş değerli antimon olacak şekilde 20-41 gün verilmiştir. Hastalarda tedavinin 20.günü kemik iliği aspirasyonu tekrarlanmıştır. Etken gözlenen hastaların tedavisi 35. güne uzatılmıştır. Bir hastada 41.günde kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır.

Hemoglobin, beyaz küre, trombositler normale dönene kadar günasırı incelenmiştir. Tedavinin izleminde her hafta SGOT, SGPT, BUN, serum elektrolitleri, kan şekeri belirlenmiştir. EKG çekilmiştir.

Hastalar hastaneden çıkışlarından sonra üç ay aralıklarla relaps yönünden izlenmiştir.

BULGULAR

Olguların biri dışında (11 yaş), altı olgu dört yaş altındaydı. Yaş ortalaması, bu 11 yaşındaki olgu göz önüne alınmadığı zaman 29.6 ay idi. Bir olgu erkek, altı olgu kız idi. Olgulardan üçü Ankara, ikisi Kars-Kağızman, biri Çankırı, biri ise Afşin-Elbistan'dan gelmişti.

Hastaların başvuru yakınmaları, fizik ve laboratuvar incelemelerde aranan parametrelerin saptandığı hasta sayıları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kala-azarlı 7 olguda başvuru yakınmaları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları.

Başvuru yakınmaları		Fizik İnceleme		Laboratuvar	
Ateş	7	Ateş	7	Anemi	7
Karın şişliği	5	Hepatosplenomegali	7	Sed. yüksekliği	7
İştahsızlık	4	Solukluk	5	IgM Yüksekliği	7
Kilo kaybı	4	Peteşi	4	Trombositopeni	6
Kusma	3	Üfürüm	2	IgG yüksekliği	6
Öksürük	3	El-ayak sırtı ödemi	2	Lökopeni	5
Solukluk	3	Siyanoz	1	IgA yüksekliği	2
El-ayak şişmesi	2	Asites	1	Globulin yüksekliği	1
Burun kanaması	2			SGOT yüksekliği	1
Döküntü	2			SGPT yüksekliği	1
Yüzde şişlik	2				
Nefes zorluğu	1				

Hastahğa adını veren derinin gri renk alması yalnız bir hastada gözlenmiştir. Hemoglobin ortalama 7.2 g/dl bulunmuştur. Formol-gel deneyi bakıldığı dört hastada da negatif sonuç vermiştir.

Tedaviye yanıt kriterleri ile ilgili bulgular tablo 3'de, ilaç yan etkilerinin görüldüğü hasta sayıları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedaviye yanıtı gösteren kriterler.

Kriter	Ortalama zaman (gün)	Dağılım (gün)
Ateş kaybolması	7.5	2-20
Trombosit artması	8.1	5-15
Beyaz kürelerde artma	12.2	7-20
Hb yükselmesinin başlaması	14.5	9-28
Karaciğer-dalak küçülmesinin başlaması	17.0	10-28

Tablo 4. Antimon tedavisinin yan etkileri.

Yan etki	Hasta sayısı
Lökosit azalması	7
Halsizlik	4
SGOT, SGPT'de artma	3
Bulantı-kusma	2
İştahsızlık	1

Karaciğer fonksiyon testlerindeki artış 2-3 kat olmuştur. Hiçbir hastada EKG ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptanmamıştır.

Hastaların altı ayla iki yıl arasında değişen izlenmelerinde hiçbir hastada relaps görülmemiştir.

TARTIŞMA

Kala-azar ülkemizde halen çocukluk yaş grubunda önemli bir hastalıktır.

Hastalığın tedavisinde yıllar içinde değişiklikler olmuştur. 10 gün 10 mg/kg/gün beş değerli antimon tedavisi ile % 30 relaps ve daha fazla oranda tedaviye yanıtızsızlık saptanması üzerine, 1977 yılından itibaren 20 günlük süre önerilmiştir (13). Thakur (11, 13), 10 mg/kg/gün dozunda 20 gün veya gerekirse daha uzun süren tedavi ile relapsın % 0.5'in altına indirileceğini göstermiştir. Ancak primer ve sekonder yanıtızsızlık gösteren olguların varlığı üzerine WHO Ekspertler Komitesi IM veya IV 20 mg/kg/gün dozunda 20 günlük veya parazitolojik iyileşmeden sonra 15 günlük tedaviyi önermiştir (1).

Thakur (12) 1984 yılında yayınladığı çalışmada iki grup hastaya 20 gün veya gerekirse 20 günden fazla tedavi vermiştir. 20 gün tedavi uygulanan 62 hastadan 8'inde (% 13) 6. ayda relaps gözlenirken, 62 kişilik ikinci grupta 12 kişiye 20 günden fazla tedavi verildiği ve bu olguların hiçbirinde relaps gözlenmemiştir. Her iki grup arasında yan etki bakımından önemli fark saptanmamıştır. 50 gün tedavi alan bir hasta da ilacı iyi tolere etmiştir.

Kenya'da Bryceson ve ark (3) 16-20 mg/kg/gün dozunda ve 30-98 gün tedavi edilen sodyum stiboglukonata yanıtızsız hastalara 8 saat ara ile 20 mg/kg/doz olmak üzere toplam 60 mg/kg/gün beş değerli antimon bileşikleri vermişler, 10 hastadan ikisinde tam, dördünde parsiyel iyileşme sağlamışlar, ancak toksik etkileri daha fazla oranda görmüşlerdir. Biz 20 mg/kg/gün dozu ile tüm hastalarımızda parazitolojik iyileşme sağladık. Ayrıca gördüğümüz lökopeni, SGOT, SGPT'de yükselme gibi yan etkiler, ilacın kullanılmasına devam edilmesine karşın, ilaç kesilince normale dönmüştür.

Genellikle ikinci kuşak ilaç olarak önerilen pentamidin ise hiperglisemi, kalıcı diabet ve ani ölüm gibi kötü etkilere sahiptir (7,12,13). Jha (7) Hindistan'da GIS yan etkileri % 78.3, MSS yan etkileri % 24.1, KVS yan etkileri % 22.9, böbrekle ilgili yan etkileri % 7.2, allerjik

belirtileri % 4.8, kalıcı diabeti % 4.8 oranında saptamıştır.

Kala-azar tedavisine ko-trimoksazol (6,8,9), anti-tüberküloz ilaçlar (4,5) da önerilen ilaçlar arasındadır. Bir yıldır yakınmaları olan hastamızda ko-trimoksazol ile bulgularda gerileme saptanmış, ancak daha sonra relaps gözlenmiştir (14).

Ayrıca 1990'ların başından itibaren, dirençli kala-azar olgularında interferon gamma tedavide önerilmektedir (2). Ancak bu çalışmada interferon, antimon bileşikleri ile birlikte kullanılmış; daha önce tedavi gören 8 dirençli olgudan 6'sı, hiç tedavi görmeyen 9 olgudan 8'i iyileşmiştir. Özellikle daha önceden tedavi görmeyen olgularda bu etkinin kaynağının ne olduğunu söylemek pek olası değildir. Oldukça pahalı olan bu tedavinin rutin tedavide uygulanması pek önerilmemelidir.

Sonuç olarak yan etkilerinin az olması, elde edilen başarılı sonuçlar nedeni ile 20 mg/kg/gün beş değerli antimon bileşikleri ile 20 gün veya gerektiğinde daha fazla süre ile tedaviyi, güvenli ve relapsı önleyen bir tedavi programı olarak öneriyoruz. Olgu sayımız az olduğundan, relapsı tam olarak değerlendirmek olası olmamıştır. Bu yönde ileri çalışmalara gereklenme vardır.

KAYNAKLAR

1. Anonymous: Report of the informal meeting on chemotherapy of visceral leishmaniasis, *WHO/TOR Chem Leish VL/82-3*, Geneva (1982).
2. Badora R, Falcoff E, Badora F: Treatment of visceral leishmaniasis pentavalent antimony and interferon gamma, *N Engl J Med* 322: 16 (1990).
3. Bryceson A D M, Chulay J D, Mugambi M: Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs or prolonged treatment with pentamidine, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 705 (1985).
4. Bygbjerg I C, Knudsen L, Kieffer M: Failure of rifampin therapy to cure cutaneous leishmaniasis, *Arch Dermatol* 116: 988 (1980).
5. Eeftinck S, Bhatt S M, Reeps P H: Anti-tuberculous drugs and Kala-Azar, *Lancet* 2: 669 (1981).
6. Guardia J: Co-trimoxazole for Kala-Azar, *Lancet* 1: 501 (1981).
7. Jha T K: Evaluation of diamidine compound in the treatment of resistant cases of Kala-Azar occurring, North-Bihar, India, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77: 167 (1983).
8. Masramon J, Aubia J, Lloverans J: Co-trimoxazole for leishmaniasis or metronidazole, *Lancet* 2: 669 (1981).
9. Murphy K J, Bong A C W: Co-trimoxazole for systemic leishmaniasis, *Lancet* 1: 323 (1983).
10. Sağlık Bakanlığı 1989 verileri, Ankara (1990).
11. Thakur C P: Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar Kala-Azar, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78: 390 (1984).
12. Thakur C P: Comparison of regimen of treatment with sodium stibogluconate in Kala-Azar, *Br Med J* 288: 895 (1984).
13. Thakur C P: Chemotherapy of leishmaniasis in India, *Indian J Pediatr* 54: 7 (1987).
14. Tokel K, Aksüyek Ç, Sarıbaş S: Bir olgu nedeni ile Kala-Azar tedavisi ve izlemi, *Dr. Sami Ulus Çocuk Hast. Derg* 9: 13 (1989).
15. WHO: "Leishmaniasis" Report of a WHO Expert Committee, Technical Report Series 701, Geneva (1984).