

## LEŞMANYAZ: TEDAVİDE YENİ GELİŞMELER\*

Hasan S. Z. AKSU

*Leishmaniasis: Progresses in therapy.*

Leşmanyaz (leishmaniasis), *Leishmania* cinsindeki kinetoplastidler tarafından memelilerde oluşturulan çeşitli infeksiyonları kapsar. Afrika'da, Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu ve Hindistan'da *Leishmania* subgenus *leishmania*'ya ait organizmalar tarafından oluşturulur. Deri belirtileri ile seyreden klinik şekil deri leşmanyazı (CL) ve daha ciddi olarak retiküloendotelyal sistem tutulumu gösteren viseral leşmanyaz (VL) veya kala-azar etkenleri endemik veya enzootiktir. Rezervuar hayvanlardaki lezyonlar küçük veya kriptikdir. Vektör tatarcık (Phelobotomus cinsi). Güney ve Orta Amerika'da ise, CL, VL ve mukokütanöz şekil birlikte bulunabilir. Bu bölgelerde parazitolojik baz daha kompleksidir. İki subgenus tanımlanır: *Leishmania* (subgenus *leishmania*) ve *Leishmania* (subgenus *viannia*). Bunlar da tatarcıklar tarafından bulaştırılır. Bu tatarcık *Lutzomyia* cinsidir ve ormanda yaşar. İnsanlar bu parazitlerle endemik bölgelerde karşılaşırlar ve en çok da bu bölgelerde yaşayan insanlar infekte olurlar. Batı ülkelerinde yaşayan insanlar, endemik bölgelere gittiklerinde infekte olabilirler. Örneğin, VL Güney Avrupa'da gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir. Leşmanyaz artık oportunistik bir infeksiyon olmaya başlamıştır; Avrupa'da AIDS'li hastalar arasında 1991-92 yılları arasında 150 VL olgusu bildirilmiştir (10, 14, 18). Ülkemizde leşmanyazın deri ve viseral olmak üzere iki klinik şekil görülür. Deri leşmanyazı Ege, Çukurova bölgesi ve Urfa'da en sık görülür. Viseral leşmanyaz ise Doğu Karadeniz, Marmara, Ege, Batı Akdeniz, Çukurova bölgesi ve Doğu Akdeniz bölgelerinde görülmektedir. Ülkemizde deri leşmanyaz etkeni olarak *L.tropica* ve *L.major*, viseral leşmanyaz etkeni olarak *L.infantum* ve *L.tropica* izole edilmiştir (1, 3, 8, 16, 17, 19, 21, 22).

Leşmanyazın tedavisi öteden beri önemli sorunlar gösterir. Kemoterapi 1912'de Vianna'nın tartar emetikleri kullanmasıyla başlar. Trivalan antimon (inorganik ve organik) bileşiklerinin çok ağır yan etkileri vardır. 1920'lerden sonra pentavalan antimon bileşikleri daha az toksik etkileri nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır. Sodyum glukonat ve meglumin antimonat ise 1940'ların başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşiklerin promastigot ve amastigotlar üzerine etki mekanizmaları karmaşıktır. Daha sonraki yıllarda diğer antimon bileşikleri kullanılmıştır. Pentamidin, kinetoplast DNA-mitokondrial kompleksi harap eder. 1940'larda üretilen diamidin kompleksleri en güvenli ilaçlar olmuştur. Diğer ajanlar; amfoterisin B, sikloguanil, rifampisin, monomisin, trimetoprim, nifurtimoks ve nitridazol tedavide kullanılmıştır. Bu ajanlar *Leishmania* türlerine karşı etkisini pürin nükleotid trifosfat ve makromoleküller sentezini inhibe ederek gösterirler (11, 12, 13, 20). Antimon bileşikleri akıllıca kullanıldığında, yüksek dozlarda bile (örneğin, 20 mg/kg-20 gün) toksik etkisi nadirdir. Ama tolerans ve direncin derecesi hastaya göre değişebilir (5, 7, 15, 19). Doğu Afrika ve Hindistan'da VL tedavisinde direnç güncel bir sorundur. Bu ajanlar uzun süreli ve parenteral olarak verilir. CL

\* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi, "Açık Oturum 4: Ülkemizde Önemini Yitirmeyen Ciddi İnfeksiyonlarda Tedavi" sunularından (6-9 Haziran 1995, Antalya).

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.

tedavisinde fiziksel teknikler (küretaj, irradyasyon, lokal ısı ve kriyoterapi uygulaması) ve topikal ajanlar; berberin asit sulfat, mepakrin, metronidazol, emetin hidroklorür, klorpromazin, pentavalan antimonlar ve paromomisin kullanılmaktadır (11, 12). *Leishmania*'lar intrasellüler parazitlerdir. Normal immün yanıt altında yaşayabilirler. Bir kez yerleşince elimine edilmeleri zordur. Kullanılan tedavinin dışında, çeşitli faktörler tedavinin sonucunu etkiler. İlerlemiş olgular tedaviye kötü cevap verir. Genetik faktörlerin etkisi ise pek bilinmemektedir. Altta yatan hastalıklar örneğin, malnutrisyon kemoterapiye cevabı önleyebilir. Hücresel immün yetmezlik de kemoterapinin etkisini azaltır ve relapslar sık görülür. VL'de araya giren infeksiyonlar, pnömokokal pnömoni ve tüberküloz sıktır. Bir çalışmada en sık görülen infeksiyonların cilt, solunum yolu, orta kulak infeksiyonları olduğu ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'un ise en sık görülen patojenler olduğu bildirilmiştir (4). Bu infeksiyonların da uygun tedavisi gereklidir. Kemoterapide çok sayıda yeni yaklaşım denenmiştir. Immunoterapinin (konvansiyonel kemoterapi ile birlikte) deneysel olarak VL ve CL'de etkili olduğu gösterilmiştir (11). VL'nin aktif fazında *Leishmania* antijenlerine karşı anerji vardır, periferik lenfosit blastogenezisi bozulmuştur ( $\gamma$  interferon yapımı gibi) ve gecikmiş aşırı duyarlık deri reaksiyonu negatiftir. Bu bulgular başarılı tedavi sonrası normale döner. Keza poliklonal B hücre aktivasyonu devam eder ve *Leishmania* antikorları düzeyi yükselir. Interferon  $\gamma$  üretiminin azalması hücresel immünenin bozulmasına bağlıdır (interferon  $\gamma$  *Leishmania* dahil intrasellüler parazitlerin parçalanması ile sonuçlanan makrofaj aktivasyonu yapan sitokindir). Rekombinant interferon  $\gamma$  uygulanması bu nedenle rasyonel ve uygun bir tedavi sağlar (2, 5, 6). Brezilya'dan bir çalışmada, multipl pentavalan antimon (Sb) kürlerine cevap vermeyen sekiz hastanın altısında interferon  $\gamma$  ve pentavalan Sb ( $100-400 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$  veya  $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ) 20 gün süre ile kullanılmış ve tedavi başarılı olmuştur (6). Bu uygulama AIDS'lı hastaların leşmanyazının tedavisinde ümit vericidir. Diğer bir immunoterapötik yaklaşım ise Venezuela'da uygulanmıştır. Isı ile inaktive edilen *Leishmania* promastigotları ve BCG (interferon  $\gamma$  üretimini artırmak için), pentavalan Sb ile birlikte verilmiştir. 32 haftalık bir süreçte 3 kez aşılama sonrası kür oranı % 95 bulunmuştur. Bu sonuç 3 kez 20 günlük meglumin Sb tedavisi ile aynı sonuçları vermektedir. Oysa bu uygulamanın daha az yan etkileri bulunmaktadır (% 5.8). Yalnızca kemoterapi alanlarda ise % 52.4 yan etki görülmektedir. Bu yaklaşım ucuz ve güvenlidir, gelişmekte olan ülkeler için değerli olabilir (11, 12).

Allopurinol *Leishmania*'nın üremesini in-vitro olarak inhibe eder. Ne ki, bu etki VL'de in-vivo olarak gösterilememiştir. Kenya'da daha önce yalnız sodyum stiboglukonat tedavisine cevap vermeyen olgularda allopurinol ( $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ) ve sodyum stiboglukonat ( $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ) birlikte VL'li hastalarda 14-15 gün verilmiştir. Bu tedavi güvenli ve efektif bulunmuştur. 12 aylık takip sonucunda hiç relaps görülmemiştir. Kolombiya'da meglumin antimonat ( $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ) ve allopurinol ( $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ ) 15 gün süre ile 110 CL'li hastada kullanılmış ve % 74 kür elde edilmiştir. Oysa, Amerikan CL'li hastalarda yalnız başına Sb tedavisi % 36 kür sağlamaktadır ( $p<0.001$ ). İlginç olan bu hastalarda allopurinolun tek başına % 80 kür sağladığıdır (11).

Ketokonazol VL'de denenmiştir. Bu ilaç *Leishmania*'yı in-vitro olarak sterol sentezini inhibe ederek ve membran yapısını bozarak öldürür. Hindistan'da yapılan bir çalışmada VL'li 5 hastaya ketokonazol verilmiş ve 4'ünde klinik düzelleme görülmüştür. Bu hastaları 3 aylık izlemede relaps görülmemiştir. Guatemala'da 120 CL'li hasta 3 gruba ayrılmıştır: I. grupta sodyum stiboglukonat ( $20 \text{ mg}/\text{kg}/20 \text{ gün}$ ), II.

gruba ketokonazol (oral 600 mg/gün/28 gün) ve III. gruba plasebo verilmiştir. *L.mexicana* ile infekte olan 9 hastadan 8'i (% 89) ketokonazola cevap verirken, *L.braziliensis* ile infekte olan 23 hastanın sadece 7'si (% 23) tedaviye cevap vermiştir. Bu sonuçlar tedaviye cevapların değişik parazit türlerinde farklı olabileceğini göstermektedir (12). Amfoterisin B VL tedavisinde kullanılmıştır, ama etkinlik için çok yüksek doza ihtiyaç vardır. Bu da ciddi yan etkilere yol açar; ateş, tromboflebit, anoreksi, üremi, anemi ve hipokalemi en sık bildirilen yan etkilerdir. Bu sorunu yemek için, lipozomal amfoterisin B verilebilir. Lipozomal amfoterisin B makrofajlar tarafından selektif olarak alınır ve ilaçın dalak-karaciğer konsantrasyonları serum konsantrasyonlarını geçer. Sicilya'da multi-drug rezistan bir hasta başarıyla tedavi edilmiş ve 5 ay içinde rekürrens görülmemiştir. Lipozomal amfoterisin B, deneyel leşmanyazda kullanılmıştır. Ancak, ilaç özellikle gelişmekte olan ülkelerde henüz sağlanamamakta olup, çok pahalıdır (ülkemizde var!). Son yıllarda leşmanyaz tedavisinde lipozomal amfoterisin B ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir (9, 10, 13, 14, 18, 20).

Paromomisin (aminosidin) bir aminoglikozit antibiyotikdir. VL'de etkili olduğu gösterilmiştir. Kenya'da 53 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Parenteral paromomisin (im, 14-16 mg/kg/gün), sodyum stiboglukonat (20 mg/kg, iv veya im) ve her iki ilaçın kombinasyonu kullanılmıştır. Bütün hastalarda klinik iyileşme görülmüş ve üç grup arasında fark görülmemiştir. En iyi parazitolojik cevap sadece kombinasyon tedavisinde alınmıştır. Bu gruptaki hastaların yalnızca 3'ünde (% 13) dalak aspirasyonunda parazit gösterilmiştir. Diğer grplarda parazitolojik başarısızlık % 25-45 arasında değişmektedir. Paromomisin yalnız başına yan etkileri az ve ucuz bir tedavi seçeneğidir (8). Topikal uygulamalar son yıllarda CL tedavisinde kullanılmaktadır. Paromomisin sülfat % 15'lik pomatlari, % 12'lik metil benzetonyum klorür beyaz ve yumuşak parafin içinde hazırlanır. İsrail'den 67 hastada % 73 parazitolojik iyileşme bildirilen bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada tedavinin sadece 10 gün uygulandığı bildirilmiştir (11).

Leşmanyaz tedavisinde geçmişdeki uygulamaları değerlendirdiğimizde, gelecekte bu hastalığın tedavisinde önemli sorunlarla uğraşacağımızı söyleyebiliriz. Özellikle AIDS'li hastaların *Leishmania* infeksiyonları yeni tedavi rejimlerine gereksinim göstermektedir. Sb bileşiklerine hızla gelişmekte olan direnç ülkemiz için de acil sorun oluşturmaya başlamıştır. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde tedavi giderlerinin yüksek olması belki de en önemli engeli oluşturmaktadır.

Leşmanyaz tedavisindeki uygulama örnekleri ile tedavi ilkeleri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 1. VL tedavisinde genel yaklaşımlar.

---

Hastaların hastaneye yatırılması

Beslenmenin düzenlenmesi

Sekonder bakteriyel infeksiyonların hızlı tanı ve tedavisi

Splenektomiden kaçınılması

---

Tablo 2. Tedavide kullanılan pentavalan antimon bileşik preparatları ve uygulanması.

Stiboglukonat sodyum, Pentostam; % 27-30 Sb içerir (Wellcome Foundation Ltd. UK)

Meglumin antimonat, N-metil-D-glukamin antimonat, Glucantime; % 26-28 Sb içerir (Rhone-Poulenc Centre de Recherches, France).

Doz: 20 mg Sb/kg/gün 20-28 gün, iv/im (Uzun süreli tedavi 120 gün)

Bağışıklığı normal olan hastada relaps % 5-36

HIV infeksiyonu olan hastada relaps % 25-40

Tablo 3. Antimon tedavisine cevapsızlık.

Amfoterisin B deoksikolat

Liposomal amfoterisin B ve amfoterisin B kolesterol dipersiyon potansiyel olarak daha etkili ve daha az toksik

IFN- $\gamma$ +pentavalan antimon, Sb'ye cevapsızlıkta ve AIDS'lı hastalarda başarıyla kullanılır

Allopurinol ve allopurinol ribosid deneyesel leşmanyazda etkili

Allopurinol+pentavalan antimon kombinasyonu tedavide etkili

Ketokonazol ve itrakonazol sınırlı olguda kullanılmıştır

Başa bir immünoterapi yöntemi ise ısı ile öldürülü *Leishmania* promastigotları ve BCG uygulanmasıdır. BCG interferon  $\gamma$  üretimini artırır. 32 haftalık aşısı uygulaması sonunda % 94 başarı bildirilmiştir. Sb tedavisine göre daha az yan etki görülür. Ucuz bir uygulamadır.

Tablo 4. Viseral leşmanyazda klinik iyileşme kriterleri.

Ateşin düşmesi

Kilo artışı

Anemi, lökopeni ve trombositopeninin düzeltmesi

Splenomegali ve hepatomegalinin düzeltmesi

Başarılı antimon tedavisine rağmen dalak iğne aspirasyonunda amastigotlar görülür ve steril immünite sağlanamaz

VL'de relapslar tedaviden 6 ay sonra görülür

AIDS'lı hastalarda endemik bölgeden uzaklaşkıktan yıllar sonra bile relapslar görülebilir. Bu hastalarda primer tedavide başarısızlık ve relapslar sıktır.

Tablo 5. Deri leşmanyazının sistemik tedavisi.

20 mg Sb/kg/gün, 20 gün (2-3 kür)

Diffüz deri leşmanyazında (*L.aethiopica*) antimon bileşiklerine iyi yanıt alınamaz

Pentamidin (2-4 mg/kg, 1-2 kez/hafta) başarılı, ama toksik

Antimon tedavisi yetersiz kalırsa amfoterisin B verilir.

Tablo. 6. Deri leşmanyazında topikal tedavi uygulamaları.

Paromomisin sülfat+metilbenzetonyum klorür *L.major* infeksiyonunda başarıyla kullanılmıştır  
Ketokonazol 200-400 mg/gün 4-6 hafta % 70 *L.major* infeksiyonunda etkilidir. *L.tropica* ve *L.aethiopica*'da etkisizdir

Kriyoterapi ve lokal hipertermi (parazit 37°C'nin üzerinde ölürlü. 3-5 günlük 40-42°C'lik sıcaklık uygulanması lezyondan parazitin eradikasyonu için yeterli olabilir), gesitli antibiyotikler, intralezyoner steroidler ve antiprotozoal ajanlar da denemiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Aksu HSZ, Chang KP, Reed SG, Ak M, Özbel Y, Özcel MA: Serodiagnostic potentials of specific antigens to discriminate cutaneous and visceral leishmaniasis due to genetically heterogeneous isolates in Turkey, *8. International Congress of Parasitology*, İzmir (1994).
- 2- Aksu HSZ, Koroğlu A, Taşova Y: Akut visceral leishmaniasisin 5 değerli antimon ve interferon ile tedavisi, *Uludağ Univ Tip Fak Derg 17 (Suppl 21)*: 25 (1990).
- 3- Aksu HSZ, Memişoğlu HR, Göcük M: Şark çibani (cutaneous leishmaniasis) tanısında Elisa, *Çukurova Univ Tip Fak Derg 14*: 541 (1989).
- 4- Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H: Bacterial infections in patients with leishmaniasis, *J Infect Dis 162*: 1354 (1990).
- 5- Arana BA, Nvin TR, Arana FE, Berman JD, Rosenkaimer F: Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimonate with or without interferon $\gamma$  in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala, *Clin Infect Dis 18*: 381 (1994).
- 6- Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, Carvalho E, Pedral-Sampaio D, Barral A, Carvalho JS, Barral-Netto M, Brandely M, Silva L, Bina JC, Teixeira R, Falcoff R, Rocha H, Ho J, Johnson W Jr: Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma, *N Eng J Med 322* : 16 (1990).
- 7- Baallou WR, McLain JB, Gordon DM, Shanks GD, Anduar J, Berman JD, Chulay JD: Safety and efficacy of high dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis, *Lancet 333*: 13 (1987).
- 8- Chang K-P, Lu HG, Wang RQ, Aksu HSZ, Culha G, Özcan K, Özbel Y, Özensoy S, Alkan Z, Özcel MA: Grouping of Turkish Leishmania isolates by nuclear and kinetoplast DNA polymorphism, *9. Ulusal Parazitoloji Kongresi*, Antalya (1995).
- 9- Cisneros JT, Prada JL, Villanueva JL, Valverde F, Guljo SP: Succesful treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B, *Clin Infect Dis 18*: 1025 (1994).
- 10- Cisneros JT, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Guljo SP: Succesful treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B in patients with human immunodeficiency virus, *Clin Infect Dis 17*: 625 (1993).
- 11- Cook GC: Leishmaniasis: Some recent developments in chemotherapy, *J Antimicrob Chemother 31*: 327 (1993).
- 12- Davidson RN, Croft SL: Recent advance in the treatment of visceral leishmaniasis, *Trans R Soc Trop Med Hyg 87*: 130 (1993).
- 13- Davidson RN, Croft SL, Scott A, Maini M, Moody AH, Bryceson ADM: Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis, *Lancet 337*: 1061 (1991).
- 14- Davidson RN, Russo R: Relaps of visceral leishmaniasis in patients who were coinfectected with human immunodeficiency virus and who received treatment with liposomal amphotericin B, *Clin Infect Dis 19*: 560 (1994).

- 15- Franke ED, Wignall S, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Cuentas AL, Berman JD: Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis, *Ann Intern Med* 113: 934 (1990).
- 16- Güven AG, Bircan İ, Oygür N, Akman S, Ertug H, Yeşilipek A, Taçoy Ş, Yeğin O: Çocukluk çağında visceral leishmaniasis (52 olgu sunumu), *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Kongre Özeti Kitabı 214, Antalya (1994).
- 17- Köse G, Özkan H, Kaya Ş: Kala azar (iki olgu nedeniyle), *Ege Üniv Tip Fak Derg* 27: 431 (1988).
- 18- Lazanas MC, Tsekert GA, Papandreou S, Harhakalis N, Scandall A, Nikitloforakis N, Saroglou G: Liposomal amphotericin B for leishmaniasis treatment of AIDS patients unresponsive to antimonium compounds, *AIDS* 7: 1018 (1993).
- 19- Magill AJ, Gasser RA Jr, Grogl M, Sun W: Viserotropic leishmaniasis in persons returning from operation desert storm 1990-1991, *MMWR* 41: 131 (1992).
- 20- New RRC, Chance ML, Thomas SC, Peters W: Antileishmanial activity of antimons entrapped in liposomes, *Nature* 272: 55 (1978).
- 21- Ökten A, Mocan H, Köksal I, Yazıcı A: Karadenizde sporadik kala-azar yöreni, *Mikrobiol Bilt* 24: 361 (1990).
- 22- Qu J-Q, Zhong L, Yasinzai MM, Rab AA, Aksu HSZ, Reed SG, Chang K-P, Sachs AG: Serodiagnosis of Asian leishmaniasis with a recombinant antigen from the repetitive domain of a leishmania kinesin, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 543 (1994).