

Viseral Layşmanyaz: İki Olgu Bildirisi

Hürrem Bodur, Münire Korkmaz, Esragül Akıncı, Aylin Çolpan, Selim Sırrı Eren, Ayşe Erbay

Özet: *Viseral layşmanyaz, genellikle ateş, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, lökopeni ve hiper gammaglobülinemi ile seyreden, tüm dünyada yaygın, hücre içi bir protozoon enfeksiyonudur. Kliniğimizde takip edilen ve herhangi bir immün yetmezliği olmayan iki viseral layşmanyaz olgusundan ilkinin tedavisinde amfoterisin B deoksikolat kullanıldı. Yan etki ve klinik yanıtızsızlık gözlenmesi üzerine sodyum stiboglukonat (Pentostam®) ile tedavi edildi. Diğer olgunun tedavisinde ise intermitan amfoterisin B lipid kompleksi kullanıldı. İki olguda da kür sağlandı ve hastaların 6 aylık izleminde nüks görülmedi.*

Anahtar Sözcükler: *Viseral layşmanyaz.*

Summary: *Visceral leishmaniasis. Report of two cases. Visceral leishmaniasis is a common protozoal infection in the world. It presents with fever, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, leukopenia and hypergammaglobulinemia. In our clinic, two cases of visceral leishmaniasis were followed up and they hadn't got any immunosuppressive disease. Amphotericin B deoxycholate was used for the first patient's therapy. It was switched to sodium stibogluconate due to side effects and clinical failure. The other case was treated with intermittent amphotericin B lipid complex. Complete cure was obtained in the cases and no relapse was occurred at six month follow up.*

Key Words: *Visceral leishmaniasis.*

Giriş

Viseral layşmanyaz, *Phlebotomus* cinsi sinekler aracılığıyla insanlara bulaşan *Leishmania infantum*'un etken olduğu bir zoonozdur. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Güney Batı Asya, Batı Afrika, Hindistan ve Çin gibi ülkelerde endemik olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, AIDS'li olgulardaki artışa paralel olarak viseral layşmanyaz olgularında da ciddi artış görülmektedir (1). Ülkemizde daha çok Ege ve Akdeniz Bölgelerinde görülen viseral layşmanyaz, diğer bölgelerimizden de sporadik olarak bildirilmektedir. Birisi Güney Doğu Anadolu Bölgesinde 10 ay önce askerliğini yapmış olan Mersinli, diğeri de Ankara'da oturan ve bilinen herhangi bir immün yetmezliği olmayan iki olgu literatür verileri ile tartışıldı.

Olgular

Olgu 1. 23 yaşında erkek hasta, üç aydır süren halsizlik, karın ağrısı ve yüksek ateş şikayetleri ile başvurduğu doktor tarafından, pansitopeni ve hepatosplenomegali tespit edilmesi üzerine hastanemize yönlendirilmişti. Öyküsünden, yaklaşık 10 ay önce Şırnak'ta askerlik görevini yaptığı öğrenildi. Kan transfüzyonu ve çevrede benzer hastalık öyküsü yoktu. Sistem sorgulamasında sinirlilik, huzursuzluk, halsizlik, karında şişkinlik ve kilo kaybı mevcuttu. Fizik muayenede ateşi 37.6°C, nabız 88/dakika, TA 110/60 mmHg, konjunktivalar soluk ve splenomegali vardı.

Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 7.2 gr/dl, lökosit 1660/mm³ (PNL %12), trombosit 37 100/mm³ saptandı.

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) 81 mm/saat, CRP 23.6 mg/dl (normali < 5), AST 45 U/lt, ALT 29 U/lt, ALP 222 U/lt, GGT 45 U/lt, total bilirubin 1.2 mg/dl, globülin 49 mg/dl (normali 18-36), albümin 32 gr/l (normali > 35) idi. Hemostaz paneli ve tam idrar tetkiki normaldi. Batın ultrasonografisinde karaciğer normal büyüklükte, dalak kranio-kaudal 214 mm (normali < 125 mm) bulundu. Kemik iliği aspirasyonunun histopatolojik incelemesinde, intraselüler ve ekstraselüler *Leishmania* amastigotları görüldü. Aspirasyon materyali NNN besiyerine ekildi. Ancak üreme olmadı.

Hastaya viseral layşmanyaz tanısıyla 0.3 mg/kg/gün dozunda amfoterisin B deoksikolat başlandı ve doz 1 mg/kg'a kadar artırılarak, 24 gün (total doz 650 mg) uygulandı. Tedavi sırasında, tedavi uygulanan vende tromboflebit, ateş yüksekliği, total ve direkt bilirubin artışı, AST, ALT, ALP ve GGT yüksekliği, hipopotasemi gibi yan etkiler gelişti. Bunun yanında 24 günlük tedavi ile pansitopeninin devam ettiği ve splenomegalinin gerilemediği görüldü. Yan etki ve ilaca yanıtızsızlık görülmesi üzerine, amfoterisin B deoksikolat kesilerek yerine yurt dışından temin edilen sodyum stiboglukonat (Pentostam®) başlandı (20 mg/kg gün) ve toplam 40 gün süre ile kullanıldı. Pentostam® tedavisine başladıktan 4 hafta sonra hemoglobin 9.2 gr/dl, lökosit 3600 /mm³, trombosit 95 000/mm³, ESR 35 mm/saat bulundu. Tekrarlanan kemik iliği aspirasyonunda *Leishmania* amastigotlarına rastlanmadı. Tedavinin ikinci ayında dalak 200 mm boyutlarında idi. Tedavi sonlandırılarak hasta salah ile taburcu edildi ve ayaktan takibe alındı.

Taburcu edildikten 2 hafta sonra yapılan kontrolde CRP < 5 mg/dl, ESR 10 mm/saat, hemoglobin 12.6 gr/dl, lökosit 5300/mm³, trombosit 135 000/mm³ bulundu. Dalak kosta yayını yaklaşık 2 cm geçiyordu. Bu haliyle hastalığın şifa bul-

duğu kabul edildi. Daha sonraki 6 aylık izlemde dalak normal boyutlara geriledi ve herhangi bir nöks görülmedi.

Olgu 2. 43 yaşında erkek hasta, üç aydır süren halsizlik, gece terlemesi ve kilo kaybı (17-18 kg) şikayetleri ile başvurduğu doktor tarafından hemoglobin 7.8 gr/dl tespit edilmesi üzerine hastanemize yönlendirilmişti. Kan transfüzyonu ve çevrede benzer hastalık öyküsü yoktu. Özgeçmişinde 7 yıl önce testis tümörü nedeni ile opere olmuş ve kür sağlanmıştı. Bir yıl önce Çorum ili Bayat ilçesinin bir köyüne seyahat öyküsü tanımlıyordu. Hasta Ankara'da bir apartmanda kapıcılık yapıyor ve kapıcı dairesinde oturuyordu. Fizik incelemede, ateş 37°C, nabız 84/dakika, TA 100/60 mmHg, konjunktivalar soluktu ve hepatosplenomegali vardı.

Laboratuvar incelemesinde Hb 7.5 gr/dl, lökosit 665/mm³, (nötrofil 200/mm³), trombosit 66 100/mm³, ESR 58 mm/saat, CRP 51.6 mg/dl, globülin 57 mg/dl, diğer biyokimyasal değerleri ve hemostaz paneli normal, anti-HIV negatif. Batın ultrasonografisinde dalak 18x19x12 cm, karaciğer kraniyo-kaudal 175 mm (normali <155 mm) boyutlarında idi. Kemik iliği aspirasyonunda *Leishmania* amastigotları görüldü. NNN besiyeri temin edilemediğinden kültür yapılamadı. Hastaya 0.3 mg/kg dozunda amfoterisin B deoksikolat başlandı. Doz artırılarak 0.8 mg/kg gün dozuna çıktı. Tedavinin 13. gününde total amfoterisin B dozu 653 mg iken renal toksisite nedeni ile tedavi kesildi. Yerine amfoterisin B lipid kompleksi 5 mg/kg gün başlandı. 5 gün toplam 2250 mg Abelcet® aldı; 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde doz tekrarlandı. Tedavinin sonunda hemogram düzeldi, ESR ve CRP değerleri normale döndü; karaciğer ve dalak normal boyutlarına geriledi. Kemik iliği aspirasyonunda *Leishmania* görülmedi. Tedavi sonrası sekiz aylık izlemde nöks görülmedi.

İrdeleme

Türkiyede visceral layşmanyaz etkeni *L. infantum*, muhtemel vektörlerin *P. sergenti*, *P. papatasi*, *P. major* ve *P. syriacus* olduğu ve ana rezervuarın ise köpekler olduğu belirtilmektedir (2). Ege, Akdeniz ve Orta Anadolu Bölgelerinde sporadik olarak görülmekte, Sağlık Bakanlığının verilerine göre yıllık ortalama 40 vaka bildirilmektedir (2).

Viseral layşmanyaz, ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobülinemi ile karakterizedir. Bizim her iki olgumuzda da bu semptom ve bulgular vardı. visceral layşmanyazda hematolojik değişiklikler, parazitin hematopoetik dokuya direkt etkisi, hipersplenizm veya otoimmün mekanizmalarla olmaktadır (3). Ayrıca visceral layşmanyaza bağlı Coombs-pozitif hemolitik anemi görülebileceği de bildirilmektedir (4). Splenomegali birçok vakada masif biçimde gözlenmektedir. Bu, tanısız olarak önemli bir ipucudur ve tedaviye cevabı takipte de yararlanılır (5).

Tanı, amastigotların gösterilmesiyle konur. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi en güvenilir tanı yöntemidir. Aspirasyonda parazit ilk infeksiyonda %94, relapslarda %64 oranında saptanır. Amastigotlar Giemsa ve Wright boyalarıyla vakaların %54-86'sında görülebilir (6,7). Bizim olgumuzda da kemik iliği aspirasyonu materyalinin Giemsa ile boyamasında amastigotlar görülerek tanı konulmuştur. Etken, NNN besiyerinde üretilebilir. Ancak ilk olgumuzda kemik iliği materyalinin NNN besiyerine ekmemize rağmen

etken üretilemedi. Tanıda PCR, ELISA, IFAT, kompleman birleşmesi, hemagglütinasyon ve aglütinasyon testleri de kullanılmaktadır. Ayrıca periferik kan yayması ve dalak aspirasyonunda da parazit görülebilir.

Tedavide beş değerli antimon bileşikleri kullanılmaktadır. Ancak beş değerli antimon bileşiklerine ciddi derecede direnç gelişmiştir (8). Bunun üzerine, lipozomal amfoterisin B, visceral layşmanyaz tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Amfoterisin B deoksikolat ve pentamidin izetiyonat da tedavide etkilidir, ancak bunlar daha toksiktirler. İmmün yetmezliği olmayan hastalarda 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B'nin ilk 5 gün boyunca her gün verilmesi, 14. ve 21. günlerde de tekrarı önerilmektedir. (7). Bogdan ve arkadaşları (9), 15 aylık bir visceral layşmanyaz olgusunu 3.5 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B ile 10 günde başarı ile tedavi etmişlerdir. Gaeta ve arkadaşları (10) da amfoterisin B koloidal dispersiyon ile (2 mg/kg/gün, 7 gün) 12 yetişkin visceral layşmanyaz olgusunu tedavi etmişler ve herhangi bir yan etki gelişmeden hepsinde klinik yanıt almışlardır. Ayrıca Lagune ve arkadaşları (11), klasik ajanlarla rekürans gelişen bağışıklığı baskılanmış visceral layşmanyazlı bir olguyu, metronidazol ile 30 ay süre ile tedavi etmişler (günde 250 mg/8 saatte bir) ve kür sağlandığını bildirmişlerdir. İlk olgumuza amfoterisin B deoksikolat başlanmış; yan etki ve tedaviye yanıtızsızlık nedeni ile tedavi sodyum stiboglukonat ile değiştirilmiştir. 40 günlük bu tedavi ile şifa sağlanmıştır. İkinci olgunun tedavisinde ise amfoterisin B lipid kompleksi 5 mg/kg dozda 5 gün verilmiş; daha sonra 14 ve 21. günlerde doz tekrarlanarak klinik ve laboratuvar şifa sağlanmıştır. Her iki olgunun da bir yıllık takiplerinde nöks görülmemiştir.

Sonuç olarak visceral layşmanyaz bölgemizde sporadik olarak görülmektedir. Şüpheli klinik bulguların varlığında ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tedavide son zamanlarda beş değerli antimon bileşiklerine gelişen direnç nedeniyle lipozomal amfoterisin B ilk seçenek ilaç durumundadır. Kullanım kolaylığı, tedavi süresinin kısalığı ve yan etkilerinin azlığı nedeni ile lipid formülasyonlu amfoterisin B'nin kullanımı bir avantaj gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- 1 World Health Organisation. Epidemiological analysis of 692 retrospective cases of Leishmania/HIV co-infection. WHO/LEISH/96.39. Geneva: WHO, 1996
- 2 Ok ÜZ, Balcıoğlu İC, Özkan AT, Özensoy S, Özbek Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Tropica* 2002; 84: 43-8
- 3 Miescher PA, Belehu A. Leishmaniasis: hematologic aspects. *Semin Hematol* 1982; 19: 93-9
- 4 Dilber E, Erduran E, Işık Y. Visceral leishmaniasis and Coombs' positive hemolytic anemia: a rare association in an infant treated with liposomal amphotericin B. *Turk J Pediatr* 2002; 44(4):354-6
- 5 Miescher PA, Belehu A. Leishmaniasis: hematologic aspects. *Semin Hematol* 1982; 19: 93-9
- 6 Manson-Bahr PEC. Leishmaniasis. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. *Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994:1348
- 7 Pearson RD, Sousa ADQ, Jeronimo SMB. Leishmania species: visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious*

- Diseases. Fifth edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2831-44
8. Bhattacharyya A, Mukherjee M, Duttagupta S. Studies on stibionate unresponsive isolates of *Leishmania donovani*. *J Biosci* 2002; 27(5): 503-8
 9. Bogdan C, Schönian G, Banuls AL. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: Case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 31:302-6
 10. Gaeta BG, Maisto A, Di Caprio D. ABCD in Mediterranean visceral leishmaniasis. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 675-77
 11. Laguna del Estal P, Moya MS, Martin T, Lucero MJ, Salgado R. Metronidazole therapy for visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1161-2

KLİMİK DERGİSİ YAYIN KURALLARI

1. Klimik Dergisi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneğinin yayın organıdır.
2. Dergide ilgili alanlardaki özgün araştırma, vaka takdimi, derleme, okuyucu mektupları ve haberler yayımlanır.
3. Derginin dili Türkçe'dir. Yabancı yazarların İngilizce yazılarına da yer verilebilir.
4. Metnin dergide yer alabilmesi için Dernek Yönetim Kurulu'nun seçtiği Yayın Kurulu'nca uygun görülmesi gerekir. Yayın Kurulu yayın kurallarına uymayan metinleri yayımlamamaya veya düzeltilmek için yazarlarına geri göndermeye yetkilidir.
5. Dergi, Uluslararası Tıbbi Editörler Kurulu'nca hazırlanan "Biyomedikal dergilere teslim edilecek metinlerde aranan ortak özellikler" in üçüncü (1988) baskısındaki kurallara uygun olarak hazırlanmamış yayın metinlerini kabul etmez. Metinler teslim edilmeden önce bu kuralların yayımlandığı *British Medical Journal* 1988; 296:401-5 veya *Annals of Internal Medicine* 1988; 108: 258-265'e bakılmalıdır (Bu kuralların çevirisi, *Literatür* [Tıp Dünyasından Seçmeler] dergisinde Mart 1989, cilt 9, sayı 58, sayfa 165-170'te yayımlanmıştır).
6. Yayımlanması istenen metnin dayandığı çalışma, daha önce başka bir yerde yayımlanmamış ya da yayımlanmak üzere teslim edilmiş ve kabul edilmiş olmamalıdır. Özet biçiminde yayımlanmış bir ön bildirinin bitmiş biçimine yer verilebilir.
7. Metnin uzunluğu özgün araştırmalar için 10, vaka takdimleri için 4, derlemeler için 12, okuyucu mektupları için 1 daktilo sayfasını geçmemelidir.
8. Metni oluşturan her bölüm, çift aralıklı olarak daktilo edilmeli ve aşağıdaki sıraya uyularak yeni bir sayfaya başlamalıdır: Başlık sayfası, özet ve anahtar sözcükler, ana metin, teşekkür (istenirse), kaynaklar, tablolar (her tablo başlık ve dipnotlarıyla birlikte ayrı bir sayfaya yazılmalıdır), resim altyazıları.
9. Özet ve anahtar sözcükler bölümünde, Türkçe özet gibi 150 sözcükten uzun olmayan bir de İngilizce özet (summary) bulunmalıdır.
10. Ana metin, özgün araştırma tipindeki bir makalede "giriş, yöntemler, sonuçlar, irdeleme"; vaka takdiminde ise "giriş, vaka(lar), irdeleme" bölümlerine ayrılmalıdır. Derleme ve başyazıların bölümleri için Yayın Kurulu'nun da uygun gördüğü düzenlemeler yapılabilir. Bunun için dergide yayımlanmış benzer yazılara bakılmalıdır.
11. Kaynaklara ana metinde ilk geçtikleri sıraya göre art arda numara verilmelidir. Kaynaklar ana metin içinde, tablolarda ve alt yazılarda Arap rakamlarıyla araç arasında gösterilmelidir.
12. Kaynaklar arasındaki dergi adları *Index Medicus*'ta kullanılan stile göre kısaltılmalıdır. *Index Medicus*'ta bulunamayan dergi adları kısaltılmadan yazılmalıdır.
13. Kaynakların yazılışında aşağıdaki örneklere uyulmalıdır:
Dergiler:
 - (1) Standard dergi makalesi (altı veya daha az yazar varsa hepsini yazınız; yedi veya daha çoksa yalnız ilk üçünü yazıp et al. [ve ark.] ekleyiniz):
You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4
 - (2) Yazarı verilmemiş:
Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. *Br Med J* 1981; 283: 628
 - (3) Dergi eki:
Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia Demonstration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. *Blood* 1979; 54 (Suppl 1): 26a
 - (4) Her sayısı birinci sayfa ile başlayan dergi:
Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. *Hosp Pract* 1981; 16 (sep): 24-5*Kitaplar ve diğer monografiler:*
 - (5) Kişi olarak yazar(lar):
Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406
 - (6) Bir kitabın bölümü:
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974:457-72
14. Resimler çoğu kez 127x173 mm boyutlarında olan ancak 203x257 mm'den büyük olmayan kaliteli parlak bir kağıda basılmalıdır. Renkli resimler ancak yazar ayrı bir ücret öderse yayımlanabilir.
15. Yayımlanması istenen metinler, şekil ve tablolar da içinde olmak üzere iki eksiksiz kopya olarak kalın bir zarf içinde bir üst yazıyla birlikte Yazı İşleri Müdürlüğü'ne teslim edilmelidir.
16. Metinde yayımlanmasından vazgeçilebilecek bir tablo vb. gibi bir ek bölüm varsa yazar, gönderdiği üst yazıda Yayın Kurulu'na gerektiğinde bu bölümü çıkarma ayrıcalığını tanıyabilir. Ana metne, ilgilenenlerin, bu bölümü yazardan isteyebileceklerine ilişkin bir dipnot konabilir.
17. İlişikteki üst yazıda telif hakkının dergiye bırakılacağı açıklanmalı ve metnin tüm yazarlarca okunduğunu ve onaylandığını belirten bir tümce bulunmalıdır.
18. Teslim edilen metne, yayımlanmış şekil vb. gereçlerin yeniden basılabilmesi, tanınabilecek kişilerin resimlerinin veya duyarlı kişisel bilgilerinin kullanılabilmesi ve katkılarından dolayı kişilerin adlarının belirtilebilmesi için alınmış izinler de eklenmelidir.
19. Yazarlar teslim ettikleri her şeyin bir kopyasını saklamalıdır.
20. Teslim edilmiş bir metnin tümünün veya bir bölümünün başka bir yerde yayımlanması söz konusu olursa Yazı İşleri Müdürlüğü'ne bilgi verilmesi zorunludur.
21. Yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.
22. Yayımlanan yazılar için ayrı baskı verilmez.
23. Yayımlanması kabul edilmeyen metinler geri verilmez.