

Tanınız Nedir (Devamı) Instructive Case (Continued)

Tartışma

Hasta, hepatosplenomegali yönüyle tetkik edilmek üzere kliniğimize yatırıldı. Özellikle akşamları ve geceleri yükselen ateşinin olması ve Kars ilinin Kağızman ilçesinde ikamet etmesi nedeniyle hastada kala-azar (visseral leishmaniasis) olabileceği düşünülerek, yatışının ikinci gününde kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği yaymasında amastigotlar (Resim 2) görülen hastaya kala-azar (KA) tanısı konuldu ve meglumine antimoniate (Glucantime®), 20 mg/kg/gün, üç hafta intramüsküler olarak verildi. Tedavinin ikinci haftasında sitopenileri düzeldi; üçüncü haftasında hepatosplenomegalisi geriledi (karaciğer 3 cm, dalak 5 cm ele geliyordu). Hasta bir ay sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Visseral leishmaniasis retiküloendotelial sistemi tutan, daha çok çocuklarda, nadiren erişkinlerde hastalık oluşturan, Akdeniz çevresi ülkelerde (Kuzey Afrika, Ürdün, Suriye, Türkiye, İtalya, İran, Türkistan) sık rastlanan KA adı verilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1-7).

Ülkemizde KA'nın insidansını tam olarak belirten bir çalışma yoktur. Ankara'dan 1972-1977 yılları arasında 68 ve 44, Samsun'dan 1981-2001 yılları arasında 40, Bursa'dan ise 1976-1989 yılları arasında 30 vakalık seriler bildirilmiştir (1-4). Büyükavcı ve arkadaşları (5) Doğu Anadolu bölgesini kapsayan serilerinde, 21 vakanın %60'ünün Kars ilinin Kağızman ilçesinden olduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın bulaşında rolü olan vektörlerin yayılmasında, yüksekliğin, bitki örtüsünün, nem, sıcaklık gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir (5,6). Bizim hastamızda, Kağızman ilçesinden başvurmuştu. Kliniğimiz tarafından takip ve tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunun bu bölgeden başvurmuş olması, yörenin doğal çevre özellikleri (nem, sıcaklık, yağış, bitki örtüsü ve tatlı su kaynakları) ile bu hastalığın ortaya çıkması arasında doğrudan ilişkiler olduğunu düşündürmektedir.

Kala-azar'ın ana rezervuarı köpekler ve kemiricilerdir. Etkenin insana bulaşı, enfekte dişi tatarcık sinekleri (phlebotomus, yakarca) ile olmaktadır. İnsanlarda Leishmania'ya bağlı üç ayrı klinik tablo gelişebilmektedir; visseral form (*L.donovani*, *L.infantum*, *L.chagasi*), kutanöz form (*L.tropica*, *L.donovani*), mukokutanöz form (6,7).

İnsan ve diğer memelilerin vücudunda kamçısız (amastigot); tatarcık vücudunda kamçılı (promastigot) olmak üzere iki evrim şekli göstermektedir. Amastigot, 2-4 µm büyüklüğünde yuvarlak veya oval şekildedir (Resim 2). Genellikle monositler, polimorf çekirdekli lökositler ve endotel hücreleri içinde, bazen kümeler halinde bazen de bu hücrelerin parçalanması sonucunda tek tek görülebilirler. Amastigot sitoplazması içerisinde, arka uca yakın, oldukça büyük bir nükleus ve ona bitişik bir kinetoplast, bir veya daha fazla vakuol, parabazal cisme yakın nokta şeklinde bir bleforblast, bleforblasttan çıkıp ön uçta sonlanan bir aksonem vardır (8).

Enfekte tatarcık insanı sokunca, tükrüğü ile promastigotları deriden içeriye verir. Burada kısa bir süre içerisinde makrofajlar tarafından fagosite edilen promastigotlar, amastigot şekline dönüşürler. Amastigot şekline dönüş-

tükten sonra bölünmeye ve çoğalmaya devam eden parazitler makrofajların parçalanmasıyla son bulur. Serbestleşen amastigotlar tekrar makrofajları enfekte ederek karaciğer, dalak, kemik iliğine yayılarak hastalığa neden olur. Dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf bezleri ve bağırsak duvarında enfekte makrofaj sayısı artar. Sonuç olarak dalak, karaciğer ve lenf bezleri büyür. Makrofajlarda çok sayıda amastigot bulunması ve aşırı RES uyarımı, poliklonal B lenfosit yanıtı ile sonuçlanır. Üretilen çok miktarda kalitesiz, koruyuculuğu olmayan IgG yapısındaki antikorlar nedeniyle hipergammaglobülinemi gelişir (9). Kuluçka süresi 10-14 günden 10 yıla kadar değişebilmekte olup ortalama 2-4 aydır. Ülkemizde sıklıkla 2-6 yaş arası çocuklarda (vakaların %80'i), nadiren de erişkinlerde görülür (1,2,5-8).

Enfeksiyonun başlangıç dönemi, vücut ısısının ani olarak 39-40°C'ye kadar çıkması ve kusmalarla olabileceği gibi, çoğunlukla sinsidir. Solukluk, iştahsızlık ve zayıflama vardır. Başlangıçta subfebril bir ateş mevcuttur. İlk iki hafta böyle geçtikten sonra, yüksek ateş, sabahları düşüp akşamları yükselen veya günde iki kez titremeyle yükselen ateş, bol terleme ile düşer. Dalak her ateşte biraz daha büyür. Karaciğerin büyümesi ise daha yavaştır (7,8). Bizim hastamızda şikâyetleri son bir ay içinde başlamıştı. İlk önce halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, gece terlemelerinin başladığı, son on gündür de karın ağrısı ve karın şişliği ortaya çıktığı öğrenildi.

Kala-azar, akut, subakut ve kronik klinik şekiller gösterir. Akut tabloda, burun, dişeti, gastrointestinal kanamalar olabilir. Erken dönemde anemi, pansitopeni gelişebilir. Bu dönemde kusmaların ve ishalin yoğun olması hastayı yıpratır. Subakut tablo, en sık görülen klinik tablodur. Klinik, akut tabloyu takip edebileceği gibi subakut olarak da başlayabilir. Klinik akut tabloya göre daha selimdir. Başlangıçta günde iki kez çıkıp inen ateş, dalgalı ateş şekline döner. Büyümeye başlayan dalak önceleri yumuşaktır, her yeni ateş dalgasıyla daha irileşir ve sertleşir. Buna bağlı olarak pansitopeni gelişir. Karaciğerin büyümesi birinci ayın sonunda fark edilir. Boyun lenf bezleri özellikle çocuklarda büyüyebilir (8). Bizim hastamızın da fizik muayenesinde, hepatosplenomegalisinin olması ve dalgalı ateşinin varlığı bize KA olabileceğini düşündürdü.

Kronik tablo, subakut şekilden daha uzun sürmesi, daha silik belirtiler ve kliniğin daha yavaş seyretmesi ile ayırt edilir.

Kala-azar, sıtma, bruselloz, tüberküloz, tifo, paratifo, sepsis, histoplazmozis, enfeksiyöz mononükleozis ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tedavi görmemiş ve Leishmania'ların kanda fazla bulunduğu vakalarda, kandan hazırlanan ince yayma preparasyonlarının Giemsa ile boyanıp incelenmesi ile nadiren görülebilir. Kemik iliği, ponksiyon materyalinin Giemsa, Wright boyaları ile boyanması ile amastigotlar görülerek tanıya ulaşılır (5-8). Hastamızda KA ön tanısı düşünüldükten sonra yapılan kemik iliği yaymasında, amastigotların görülmesi ile hastaya tanı konuldu.

Dalak, karaciğer ve lenf ponksiyonu ile alınan materyalin ince yayma preparasyonunun Giemsa, Romanowski yöntemlerinden birisi ile boyanarak amastigotların görülmesi ile de tanı konulabilir. Alınan ponksiyon materyalle-

rinin ya da sitratlı kanın NNN (Novy-Nicolle-Mac Neal) besiyerine ekilmesi ve 22-26°C'de muhafaza edilmesi ile 6-21 günde promastigotlar görülerek tanıya gidilir (7,8).

Deney hayvanlarına ponksiyon materyallerinin inoküle edilmesi sonucunda, bunların iç organlarında amastigotlar görülerek tanı konur.

Serolojik tanı yöntemlerinden, İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT) en güvenilir yöntemlerden biridir. Promastigot ve amastigot formlarından hazırlanan antijenler kullanılır. %90 olumlu sonuç verir. Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi, spesifik ve hassas bir yöntemdir. Promastigot veya amastigot formlardan hazırlanmış eriyik antijen kullanılır (8).

Hastalarda pansitopeni, monositoz vardır. Albümin azalmış, globülinler artmıştır. Hipoalbüminemi, hipergammaglobülinemi vardır.

Hastamızın laboratuvar tetkiklerinde anemi, trombositopeni, hipoalbüminemi, hipergammaglobülinemi tesbit edildi. Albümin/globülin oranı tersine dönmüştü.

Hastalığın normal süresi, tedavi edilmezse iki yıl kadardır. Tedavi ile şifa %95 iken, kendiliğinden şifa %10 olguda görülür.

Kala-azar'ın ilaç tedavisinde; pentavalan antimon bileşikler, aromatik diamidine bileşikler ve amfoterisin B kullanılmaktadır. Pentavalan antimon bileşiklerinden; meglumine antimoniate (Glucantime®), Akdeniz KA'ında her gün 20 mg/kg, 10-15 gün hatta hastalık iyileşinceye kadar (3 hafta), intramüsküler olarak uygulanmalıdır (6,7). Hastamıza aynı şekilde üç hafta süresince meglumine antimoniate tedavisi verildi. Tedavi esnasında bir komplikasyon gelişmedi ve hastanın semptomları hızlı bir şekilde geriledi. Ülkemizde tedavi için kullanılan bu ajanın temin edilmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Biz hastamız için kullandığımız meglumine antimoniate'ı Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi ile görüşerek, ücretsiz olarak temin ettik.

Amfoterisin B de, antileishmanial tedavide çok etkili, ancak pahalı oluşu ile birlikte, önemli yan etkileri bulunmayan alternatif bir seçenektir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda stibogluconate sodiuma göre 200-400 kat daha etkili bulunmuştur. Hedef dalak ve karaciğerdeki makrofajlardır. Seruma göre, karaciğer ve dalaktaki ilaç konsantrasyonları daha fazladır. Lipozomal amfoterisin B preparatlarının dalak ve karaciğerde yarılanma ömrü iki haftadır. Bu nedenle tedavi protokollerinde aralıklı kullanım önerilmektedir. İlaç ya lipozomal ilaç taşıyıcıları ile makrofajlara taşınır ya da küçük parçalar halinde makrofaj içine alınıp burada birleşerek etki eder. Amfoterisin B, memeli hücre membranındaki kolesterole çok etkili değildir. Makrofaj içindeki parazit, hücre memb-

ranındaki episterole daha fazla afinite gösterir. Bu nedenle yan etki daha az oluşur. Amfoterisin deoksisolat günde 0.5-1 kg/gün dozunda sekiz hafta süreyle kullanılabilir. Antimon bileşiklerine cevapsız vakalarda, günde 1 mg/kg günde 15 infüzyon (30 gün) %98 kür sağlanmıştır (10).

Leishmaniasis tedavisinin etkinliğini test eden spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Tedaviden sonra başarıyı gösteren kesin kriterler ve testler olmamakla birlikte, ateşin düşmesi, tekrar kilo alımı, anemi, lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi ve splenomegalinin kaybolması belirleyici olabilir (6-8,10). Hastamızın tedavi sonrasında klinik bulguları ve laboratuvar tetkiklerinin düzelmiş olması sebebiyle tedaviye yanıtının iyi olduğuna karar verildi.

L.donovan'ye karşı etkili bir immunoprofilaksi ve kemoprofilaksi henüz yoktur. Korunmada en önemli yol, tatarcık sineklerine karşı sürekli mücadele etmek, hayvan rezervuarları araştırıp ortadan kaldırmak ve infekte insanları tedavi etmektir (5-10).

Sonuç olarak; endemik bölgelerde yaşayan, ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, sitopeni ve hipergammaglobülinemi tesbit edilen hastalarda KA ön tanımlar arasında düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Hiçsönmez G, Özsoylu S. Studies of the anemia of kalaazar in 68 childhood cases. Specific antiparasitic chemotherapy is the most effective treatment. Clin Pediatr 1977; 16: 733-6.
2. Hiçsönmez G, Özsoylu S. Kala-azar in childhood: a survey of clinical and laboratory findings and prognosis in 44 childhood cases. Clin Pediatr 1972; 11: 465-7.
3. Günay Ü, Sapan N. Bursa il merkezinde kala-azar enfeksiyon odağı. Sağlık Dergisi 1988; 60: 31-3.
4. Totan M, Dağdemir A, Muslu A, Albayrak D. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. Acta Paediatr 2002; 91: 62-4.
5. Büyükavcı M, Karacan M, Tan H, Akdağ R. Visceral childhood leishmaniasis in Kağızman. Ann Trop Paediatr 2005; 25: 41-3.
6. Günay Ü, Baytan B, Güneş AM. Çocukluk Çağında Kala-Azar. Güncel Pediatri 2005; 3: 86-9.
7. Melby PC. Leishmaniasis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007: 1468-71.
8. Kuman HA, Altıntaş N. Leishmanialar. Protozoon Hastalıkları. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1996: 79-100.
9. Özgüven V. Kala-azar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 233-7.
10. Güneş AM, Sevinir B, Baytan B, Günay Ü, Aynacı DÇ. Kala-azar ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 103-6.