

## KALA - AZAR: ÜÇ OLGU RAPORU

### KALA - AZAR: REPORT OF THREE CASES

Kadri GÜVEN\*, Ali ÜNAL\*, Olcay KANDEMİR\*\*  
Bilgehan AYGEN\*\*\*, Mehmet DOĞANAY\*\*\*

**Özet:** Kliniğimizde, 1992 yılında üç olgu kala-azar tanısı ile tedavi edildi. Birinci olgu 26 yaşında, bayan, Erdemli (İçel), ikinci olgu 32 yaşında, erkek, Yeni Fakılı (Yozgat) ve üçüncü olgu ise 33 yaşında, bayan, İncesu (Kayseri)'den geldi. Her üç vakada da uzun süre devam eden yüksek ateş mevcuttu. İki vakada ateşle birlikte ileri derecede splenomegali tesbit edildi. Teşhis, kemik iliği materyalinde *Leishmania donovani* gösterilerek kondu. Birinci vakada ayrıca lenf bezi ve karaciğer biyopsisinde parazit gösterildi. Tedavide meglumin antimonat (Glucantime®) kullanıldı. Birinci vakada iki nüks nedeniyle iki kür, ikinci vakada ise bir nüks nedeniyle bir kür tedavi daha verildi. İkinci ve üçüncü vakalara splenektomi de uygulandı.

**Summary:** Three cases of kala-azar were treated at our clinic in 1992. First case was 26 years old female from Erdemli (İçel), second 32 years old male from Yeni Fakılı (Yozgat) and the last 33 years old female from İncesu (Kayseri). All the patients had prolonged high fever. Two had also massive splenomegaly behind high fever. Diagnosis was established by showing *Leishmania donovani* on bone marrow materials. Parasite was also present on lymph node and liver biopsies in the first case. Antileishmanial therapy was given as meglumine antimonate (Glucantime®). First case had relapsed two times and was given two more cures, while the second had one relapse and was given one more cure. Splenectomy was performed to the second and the third cases.

## G İ R İ Ş

Kala-azar (visseral leishmaniasis), *Leishmania donovani* isimli hücre içi parazitin retikuloendotelial sisteme yerleşmesi ve çoğalması ile oluşan zoonotik bir enfeksiyondur. Bazen asemptomatik olmakla beraber genellikle ateş, splenomegali, pansitopeni ve hipergamaglobülinemi ile seyreder (1). İmmün sistemi baskılanmış kimselerde fırsatçı enfeksiyon niteliği gösterebilir (2). Tedaviden bazen yıllarca sonra, bu kez kala-azar sonrası cilt leşmanyazı (post kala-azar dermal leishmaniasis) olarak tekrarlayabilir (3).

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri.

Ülkemizde ilk kez 1942 yılında kültürde üretilerek gösterilmiştir (4). Sporadik olarak vaka takdimleri mevcuttur (5).

Bölümümüzde son bir yıl içinde değişik yörelerden gelen ve kala-azar tanısı alan üç hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri gözden geçirilmiştir.

### HASTALAR ve BULGULAR

#### *Olgu 1:*

26 yaşında bayan hasta (Erdemli, İçel) 18 gündür süren yüksek ateş ve eklem ağrıları ile başvurdu. Hikayesinden üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile 8 gün antibiyotik kullanıldığı öğrenildi. Ateşinin düşmemesi üzerine kliniğimize baş vurmuştu. İlk fizik muayenede ateş: 38.2 °C, nabız: 108/dk, kan basıncı: 105/70 mmHg ve solunum: 26/dk olup, başkaca özellik yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde ise sedimentasyon yüksekliği: 75 mm/s, SGOT: 90 ü (N < 23 ü), SGPT: 85 ü (N < 24 ü), GGT: 99 ü (N < 45 ü/L), LDH: 235 ü/L (N < 110 ü/L) ve albümin/globülin: 3.7/4.2 (N < 1.5) tesbit edildi. Yapılan diğer laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda idi (Tablo 1).

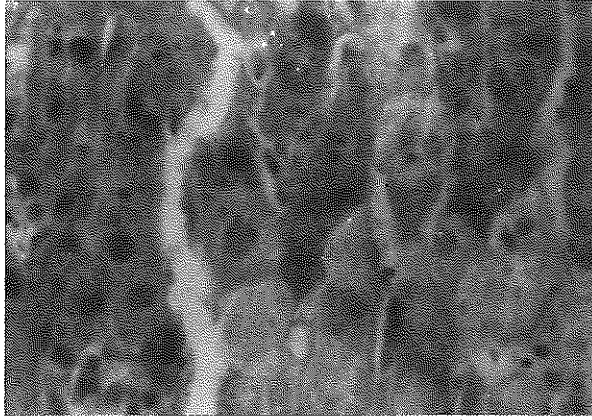
Tablo 1  
Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Vakalar		
	1	2	3
Cinsiyet	K	E	K
Yaş	26	32	33
Ateş	+	+	+
Splenomegali	Ø	masif	masif
Teshis yöntemi			
Kemik iliği aspirasyonu	+	+	+
Karaciğer biopsisi	+	Y	Y
Lenf bezi biyopsisi	+	Y	Y
Seroloji	Y	Y	Y
Nüks	+	+	Ø
Alt hastalık	Ø	Ø	Ø
Hemoglobin (g/dl)	12	8.4	6.5
Lökosit (x 10 <sup>6</sup> /l)	7000	2000	3000
Trombosit (x 10 <sup>9</sup> /l)	Yeterli*	Yetersiz*	41000
Serum globülin (g/dl)	4.2	3.8	4.1
Sedimentasyon (mm/s)	75	30	37
Wright aglütinasyon	Neg	Neg	Neg
Gruber-Widal	Neg	Neg	Neg
RF	Neg	+	Neg
ANA	Neg	+	Neg
Plazmodium	Neg	Neg	Neg
Kan kültürü	ÜY	ÜY	ÜY

Ø: yok, Y: yapılmadı, Neg: negatif, ÜY: üreme yok.

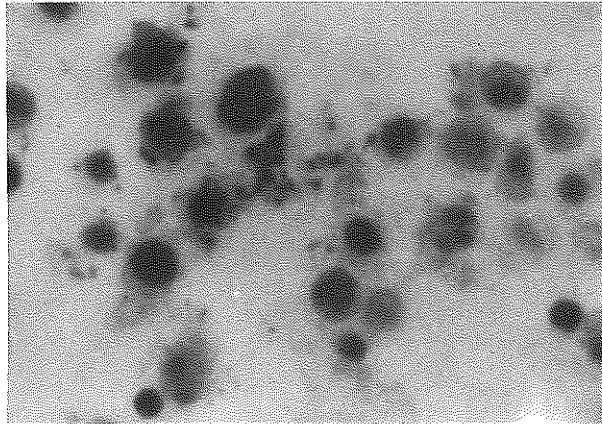
\* periferik yaymadan ampirik olarak değerlendirildi.

Ateş yönünden takip ve tetkik edilen hastada lenfadenopati, splenomegali ve sitopeni gelişti. Alınan karaciğer, kemik iliği ve lenf bezi biyopsi örneklerinde *L.donovani* amastigotları gösterilerek Kala-azar tanısı kondu (Şekil 1, 2, 3). Tedaviye meglumin antimonat (Glucantime®, ampül, 1.5 gr meglümin antimonat/5 ml = 425 mg baz antimon) 2x1 ampül dozda IM olarak başlandı. Tedavinin 9. gününde ateşi düştü. 15 gün tedaviden sonra 5 günlük arayı takiben, aynı dozda ikinci 15 günlük kürü evinde almak üzere taburcu edildi. Hastanın ilk kür tedavisinden 7 ay sonra ateşi tekrar etti. Yapılan kemik iliğinde *L.donovani* amastigotları tekrar görüldü. Aynı dozda meglümin antimonat 30 gün süreyle verildi. Hastanın şikayetleri tamamen geçti. Kontrol kemik iliği yapılmadı.



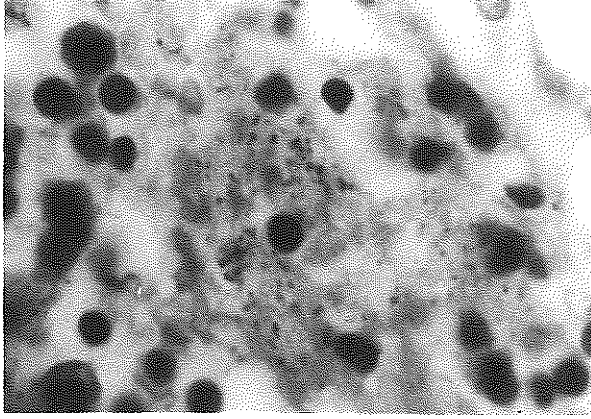
Şekil 1

Karaciğer biyopsi materyalinde Kupffer hücreleri içinde *Leishmania donovani* amastigotları (x 400, Giemsa).



Şekil 2

Kemik iliği makrofajları içinde *Leishmania donovani* amastigotları (x 1000, H-E).



Şekil 3

Lenf bezi materyalinde, sinuzoidlerdeki histiositlerin sitoplazmasında Leishmania donovani amastigotları (x 1000, Giemsa).

İkinci tür tedaviden 1 ay sonra hastanın ateşi tekrar yükseldi. Splenomegali, hepatomegali ve lökopeni gelişti. Tekrarlanan kemik iliğinde L. donovani gösterildi. İkinci nüksü için aynı dozda Glucantime 5 gün ara ile toplam 40 gün süreyle verildi. İkinci nüksten sonra yapılan kontrol muayenelerinde nüks gözlenmedi.

*Olgu 2:*

32 yaşında erkek hasta (Yeni Fakılı, Yozgat) ateş, terleme halsizlik ve sol karında dolgunluk şikayeti ile baş vurdu. Hikayesinden 4-5 ay önce 20 gün kadar süren yüksek ateşinin olduğu öğrenildi. Ateşi nedeni ile değişik tedaviler almıştı. Ateşi azalmasına rağmen halsizlik ve zayıflaması devam etmiş ve dalağı büyümüştü. Fizik muayenesinde ateş: 37 °C, nabız: 88/dk, kan basıncı: 100/60 mmHg ve solunum: 22/dk tesbit edildi. Batın muayenesinde dalak orta hatta göbeğe kadar büyük bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde; bisitopeni (Hb: 8,4 gr/dl ve BK: 2000/mm<sup>3</sup>), sedimentasyon artışı (30 mm/s), SGOT: 28 ü (N < 23 ü), albümin/globülin: 4.2/3.9 gr/dl (N < 1.5) ve antinükleer antikör (ANA) ile romatoid faktör (RF) pozitif bulundu. Yapılan diğer tetkikler normal sınırlarda idi (Tablo 1). Kemik iliği aspirasyonunda L.donovani amastigotları görülerek Kala-azar tanısı kondu. Hastaya 2x1 ampül Glucantime IM başlandı. Tedaviye rağmen pansitopeni düzelmediği için splenektomi uygulandı. Dalak 3500 gr ağırlığında idi. 15 günlük Glucantime tedavisi sonrası 5 gün ara verilerek toplam tedavi 30 güne tamamlanmak üzere taburcu edildi. Tedavi bitiminin 5. ayında yüksek ateşle nüks gözlemlendi. Kemik iliğinde L.donovani görülmesi üzerine hastaya yeniden Glucantime başlandı. Tedavinin 15. günü ateşi düştü. Toplam tedavi süresi 40 gün olarak planlandı. Kontrol muayenelerinde nüks görülmedi.

*Olgu 3:*

33 yaşında bayan hasta (İncesu, Kayseri) 6 aydır süren sol böğür ağrısı, halsizlik, terleme, eklem ağrıları ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde; ateş: 37.8 °C, nabız: 84/dk, kan basıncı: 100/70 mmHg ve solunum: 20/dk olup karın bulgusu olarak sol karını hemen tamamen dolduran düzgün yüzeyle, ağrısız splenomegali tesbit edildi. Laboratuvar bulgularında patolojik olarak pansitopeni (Hb: 6.5 gr/dl, BK: 3000/mm<sup>3</sup> ve trombosit: 41000/mm<sup>3</sup>) mevcuttu. Yapılan diğer tetkik sonuçları normal olup Tablo 1'de verildi.

Yapılan kemik iliği aspirasyonunda *L.donovani* amastigotları görülerek tanı kondu. Hastaya Glucantime 2x1 amptül IM başlanarak 15 gün tedavi edildi. Tedaviye rağmen splenomegalisi ve pansitopenisi düzelmeyen hastaya splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası 15 gün daha 2x1.5 gr Glucantime® verilerek taburcu edilen hastanın takibinde nüks gözlenmedi.

## T A R T I Ş M A

Kala-azar ülkemizde sporadik olarak görülmektedir. Dünyada bazı ülkelerde (Hindistan ve Çin'in kuzeydoğusu, Güney Asya, Ortadoğu, Kuzey Afrika, Kenya, Sudan, Etyopya ve kuzeydoğu Brezilya) ise hala endemiktir (1). Doğal konakçı rezervuarı başta evcil köpekler ya da tilkiler olabilir. Promastigot formunda parazitler tatarcık sineği tarafından rezervuar hayvandan alınarak, vektör barsaklarında en az 5-7 gün süreyle çoğalır. Daha sonra sineğin ağzına gelen parazit, kişinin ısırılması ile dolaşım sistemine girer. Dolaşımında makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu hücreler içinde amastigot forma dönüşerek çoğalırlar ve sonra makrofajları rüptüre ederek komşu hücreleri de enfekte ederler. Inkübasyon zamanı 10 gün ile 3 yıl arasında değişebilmektedir (1, 5). Birinci vaka kala-azar hastalığının endemik olduğu Erdemli'ye bağlı bir köyden gelmektedir. Diğer iki vaka da deri leşmanyazının endemik olduğu Kayseri çevresinden gelmiştir. Bölgemizde Yahyalı, Develi, İncesu, Pınarbaşı ve Yozgat'ın bazı bölgelerinde deri leşmanyazı endemiktir. Epidemiyolojik ve serolojik araştırmalar kala-azarın vücut direncine bağlı olmak üzere spontan iyileşme ile asemptomatik ya da subklinik şekilde geçirilebileceğini ortaya koymuştur (1).

Kala-azarın malnütrisyon, steroid tedavisi, böbrek transplantasyonu, hematolojik maligniteler veya AIDS'le birlikte normalden sık seyri bilinmektedir (1, 2). Sebebi bu hastalardaki hücrel immün yetmezliktir. AIDS'te seyrin normalden farklı olarak tedaviye direnç ve yüksek nüks gösterdiği tesbit edilmiştir (2). Hastalarımızda alt hastalık mevcut değildi.

Hastalığın klasik semptomlarından biri olan ateş yükselmesi, değişen derecelerde olmak üzere 3 hastamızda da mevcuttu. Ateş, 63 hastalık bir seride % 91 oranı ile en sık rastlanan semptom olmuştur (2). Yine aynı çalışmada splenomegali de % 91 ile başta gelen bulgu olurken, bizim 2 hastamızda masif splenomegali vardı. 1 nolu hastada

ise klinik takip esnasında ortaya çıktı. O halde uzun süren ateşle başvurmuş bir hastada, şayet tanı konamamışsa, splenomegalinin olmaması kala-azarı ekarte ettirmemelidir. Sitopeni % 75-% 76 oranlarında rapor edilen bir laboratuvar bulgusu olup (2), 2 ve 3 nolu splenomegalisi de olan hastalarımızda vardı. 1 nolu hastada ise splenomegalinin gelişmesi ile birlikte ortaya çıktı. Pansitopeniye ait komplikasyonlar prognozu etkilemektedir. Hastalarımızda enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar izlenmedi. Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm nedeni, hemen her zaman araya giren enfeksiyonlar ya da başta gastrointestinal kanaldan olmak üzere kanamalardır (1). Erişkinlerde hepatomegali olağan bir fizik muayene bulgusu değildir (2). Birinci vakanın ikinci nüksünde hepatomegali gelişti. Çocuklarda erişkinlerden daha sık olmakla birlikte (5), onlarda da bulunmayabilir (6). Benzer şekilde lenfadenopati de sık rastlanmayan bir bulgudur (1, 2, 5, 6). Birinci vakada takipte ortaya çıkmıştır.

Patolojik laboratuvar bulguları arasında globülin yüksekliği 3 hastada da mevcuttu. Bu bulgu da çoğu zaman görülür. Bir seride bu oran % 77 bulunmuştur (2). Sedimentasyon, vakalarımızda orta derecede yüksek olarak saptanmıştır.

Kesin tanı parazitin doku örneklerinde gösterilmesi ile konur. Kemik iliği ve deneyim varsa dalak aspirasyonları tercih edilmelidir. Karaciğer enzimleri bozuk olan hastalarda karaciğer biyopsisi tanıyı sağlayabilir. Üç hastamızda da kemik iliği aspirasyonu ve 1 nolu hastada karaciğer ve lenf bezi biyopsilerinde parazit gösterildi.

Kala-azar tanısında serolojik yöntemlerden yararlanılabilir. ELISA, immünfloresan ve western blot yöntemleri kullanılabilir (1, 2, 7). Tanıda son yıllarda PCR yöntemi de kullanılmaya başlanmıştır (8). Vakalarımızda serolojik testler yapılamadı. Bir seride 63 vakanın % 46'sında antikor pozitifliği gösterilmiştir (2). Hastalarda antikor testlerinin pozitifleşmesi 5 haftaya kadar uzayabilmektedir (6). 2 nolu hastada RF ve ANA zayıf pozitifliği, antileşmanyal antikorlarla çapraz reaksiyona bağlı olabilir.

Tedavide ilk tercih antimon bileşikleridir (1, 2, 4, 8, 9). Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde sodyum stiboglukonat (Pentostan®, 100 mg antimonat/ml) 20 mg/kg/gün dozu IM veya IV olarak kullanılmaktadır. Bu ilacın eskiden konmuş olan günlük 850 mg.lık doz kısıtlamasına gerek olmadığı belirtilmektedir (8). Latin Amerika'da ise, bizim de kullandığımız meglumin antimonat (Glucantime®) tercih edilmektedir. Doz 20 mg/kg baz antimondur. Tedavi süresi standardize edilememiş olmakla beraber, Akdeniz ülkeleri için en az 30 gün olarak tavsiye edilmektedir (9). Oysa 2 vakamızda bu süre tedaviye rağmen nüks görüldü. Ülkemizdeki kala-azar vakalarında tedavi dozu ve süresinin daha yüksek olması gerekebilir.

Hastalarımıza uygulanan bu dozla semptomları düzelmiş, ancak 1 ve 2 nolu vakalar nüksetmiştir. İlk tedaviye cevapsızlık % 10 civarındadır. Nüks de mümkündür. Bu grup ilaçların potansiyel yan etkileri arasında ateş, miyalji, öksürük, hepatik, renal ve kardiyotoksikite, bulantı, kusma ve döküntüler görülebilmektedir (1, 2, 3). Bizim kullandığımız doz ve süre tedavide yan etki görülmedi.

Tedaviye cevapsız kalan vakalarda amfoterisin-B (10), antimon + allopurinol, antimon + gamma-interferon veya pentamidin etkili olabilmektedir (1, 8, 9).

## KAYNAKLAR

1. Neva FA: Leishmaniasis, p. 1982-7. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine, 1992, 19. ed. WB Saunders Comp, Philadelphia.
2. Altes J, Salas A, Riera M, Udina M, Galmes A, Balanzat J: Visceral leishmaniasis: another HIV-associated opportunistic infection? Report of eight cases and review of the literature. AIDS, 5: 201-7, 1991.
3. Thakur CP, Kumar K: Efficacy of prolonged therapy with stibogluconate in post kala-azar dermal leishmaniasis. Indian J Med Res, 91: 144-8, 1990.
4. Onuf B: Infeksiyon Hastalıkları, s. 910-16, 1974. Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara.
5. Ökten A, Mocan H, Köksal I, Yazıcı A: Karadeniz'de sporadik kala-azar yöreni. Mikrobiyol Bulet, 24: 361-7, 1990.
6. Galea P, Goel KM: Visceral leishmaniasis in a Scottish child. Arch Dis Child, 65: 1269-70, 1990.
7. Bogdan C, Stosiek N, Fuchs H, Rollinghoff M, Solbach W: Detection of potentially leishmanial antigens by western blot analysis of sera from patients with kala-azar or multilesional cutaneous leishmaniasis. JID, 162: 1417-8, 1990.
8. Wilson ME: Leishmaniasis. Current Opinion in Infection Diseases, 6: 331-4, 1993.
9. Manson-Bahr PEC: Leishmaniasis, p: 1341-53. In: Hoeplich PD, Jordan MC (eds). Infection Diseases, 1989, 4<sup>th</sup> ed. JB Lippincott Comp, Philadelphia.
10. Mishra M, Singh MP, Choudhury D, Singh VP, Khan AB: Amphotericin B for second-line treatment of Indian kala-azar. Lancet, 337: 926, 1991.