

# Ülkemizin Endemik Olmayan Bir İlinde (Ankara) Saptanan *Leishmania infantum*'a Bağlı Bir Kütanöz Leişmanyazis Olgusu

## A Case of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum* in a Non-Endemic Province (Ankara) of Turkey

Didem DİNÇER<sup>1</sup>, Ercan ARCA<sup>1</sup>, Erol KOÇ<sup>1</sup>, Yusuf TOPAL<sup>1</sup>,  
Ayşegül TAYLAN ÖZKAN<sup>2</sup>, Bekir ÇELEBİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara.

<sup>1</sup> Gulhane Military Academy of Medicine, Department of Dermatology, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Paraziter ve Bakteriyel Zoonotik Hastalıklar Araştırma ve Referans Laboratuvarı, Ankara.

<sup>2</sup> Refik Saydam National Public Health Agency, National Parasitic and Bacterial Zoonoses Research and Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 06.09.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 02.05.2012

### ÖZET

Türkiye'de özellikle Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgeleri kütanöz leişmanyazis (KL) için endemik bölgeler olarak bilinmektedir. Bu raporda, Ankara'da yaşayan 64 yaşındaki erkek hastada gelişen *Leishmania infantum*'a bağlı bir KL olgusu sunulmaktadır. Hasta altı aydır sağ el yüzük parmağı üzerindeki iyileşmeyen yara nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Kedi besleyen ve bahçe işleriyle uğraşan olgunun hipertansiyon ve glukoz intoleransı dışında başka bir hastalığı bulunmadığı; lezyon oluşmadan önceki son yedi aylık dönemde şehir dışına çıkmadığı, ancak daha önce Ege Bölgesinde tatil amaçlı bulunduğu öğrenilmiştir. Dermatolojik muayenesinde, sağ elin dördüncü falanks üzerinde 3 x 3 cm boyutunda, deriden kabarık, eritematöz lezyon ve ortasında 1.5 x 1.5 cm boyutunda üzeri hemorajik kurutla kaplı ülser lezyon gözlenmiştir. Yapılan sistemik muayenesinde, aksiler ve servikal lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmamıştır. Hastanın tam kan, rutin biyokimya, akciğer grafisi ve tüm batin ultrasonografisi normal sınırlardadır. Olguda leişmanyazis tanısı; yara dokusu aspirasyon materyalinden hazırlanan yaymada Giemsa boyama ile amastigot benzeri yapıların görülmesi; NNN besiyerinde *Leishmania* promastigotlarının üremesi ve PCR yöntemiyle *Leishmania* spp. için özgül 420 baz çiftlik bölgede pozitif bant görülmesiyle konulmuştur. Ayrıca hastanın serum örneğinde rK39 hızlı tanı testi ve immüno Floresan antikor (IFAT) testiyle de leişmanyazis açısından pozitif sonuç alınmıştır. Olgunun kültür örneğine uygulanan

**İletişim (Correspondence):** Uzm. Dr. Didem Dinçer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Etlik, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 304 4466, **E-posta (E-mail):** dincer\_didem@hotmail.com

PCR-RFLP yöntemi sonucu, etken *L.infantum* olarak tanımlanmıştır. Hastanın evcil kedisinden alınan serum örneğinde ise IFAT ve PCR ile leishmanyazis etkeni saptanamamıştır. Olgumuzda bulaş yolu tam olarak netleştirilememiş, ancak KL'de kuluçka döneminin uzun olduğu göz önüne alındığında, hastamızın bu paraziti Ege Bölgesindeki tatili sırasında almış olabileceği düşünülmüştür. Bu olgunun, ülkemizin endemik olmayan bölgesinde görülmesi ve KL'nin en sık etkeni olan *L.tropica* yerine etken olarak *L.infantum*'un saptanmış olması nedeniyle sunulması uygun bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Kütanöz leishmanyazis; *Leishmania infantum*; endemik olmayan bölge; Ankara.

## ABSTRACT

Southeastern Anatolia and the Mediterranean regions of Turkey are known as endemic areas for cutaneous leishmaniasis (CL). In this report, a 64 years-old male patient with CL caused by *Leishmania infantum* has been presented. The patient who was inhabiting in Ankara (Central Anatolia region, Turkey) complained from a lesion on his right ring finger for the last six months. He has a cat and has been engaged with gardening. Overall, he was healthy with the exception of hypertension and glucose intolerance. The patient had not left Ankara since the last seven months, however, he had previously been to the Aegean coast during his summer holiday. The examination of the 4<sup>th</sup> phalanx of his right hand revealed the presence of a 3 x 3 cm erythematous, slightly swollen lesion, at the center of which 1.5 x 1.5 cm ulcerative area covered with a hemorrhagic crust, was detected. Neither axillary or cervical lymphadenopathy, nor hepatosplenomegaly could be observed. The routine examinations, including complete blood count, serum biochemistry, chest X-ray and abdominal ultrasonography were within normal limits. Giemsa stained smears prepared from aspiration of the lesion revealed amastigote-like organisms and leishmania promastigotes were grown in NNN media. PCR amplification of the specimen indicated the presence of a positive DNA band of 420 bp specific for *Leishmania* spp. The serum sample of the patient revealed positivity for leishmaniasis by the rapid rK39 test and immunofluorescence antibody (IFAT) test. The organism was identified as *L.infantum* by PCR-RFLP applied to the cultivated organism. The examination of his cat's serum for leishmaniasis by IFAT and PCR, were negative. The exact way of transmission had not been confirmed for the patient. However, when long incubation period of CL was considered, the transmission might probably occurred during his summer stay in the Aegean coast. This case was presented to withdraw attention to a delayed diagnosis of CL which developed in a non-endemic area and which was due to *L.infantum* instead of the more common *L.tropica* species.

**Key words:** Cutaneous leishmaniasis; *Leishmania infantum*; non-endemic region; Ankara; Turkey.

## GİRİŞ

Leyşmanyazis, *Leishmania* cinsine dahil protozoon parazitlerin neden olduğu vektör aracılı bir hastalıktır<sup>1,2</sup>. Hastalık 80'den fazla ülkede endemiktir; dünyada tahmin edilen prevalansı 12 milyon olup, bu sayı her yıl 1.5-2 milyon artmaktadır<sup>3</sup>. Klinik bulgularına göre enfeksiyon; kütanöz (KL), mukozal (ML) ve viseral (VL) leishmanyazis olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. Parazitin tipi ve konağın immün yanıtı hastalığın klinik görünümünde belirleyicidir<sup>1-3</sup>.

Kendiliğinden iyileşen KL antroponotik formları Türkiye'de en sık Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde gözlenmektedir. Diğer bölgelere göre daha az olmakla birlikte İç Anadolu ve Ege bölgelerinden bildirilmiş olgular da vardır<sup>4</sup>. Yapılan araştırmalarda Türkiye'de KL'nin en sık etkeni olarak *Leishmania tropica*, VL'nin en sık etkeni olarak da

*Leishmania infantum* saptanmıştır. Son zamanlarda Hatay bölgesinde *L.infantum* da KL etkeni olarak gösterilmiştir<sup>5</sup>.

Ankara, İç Anadolu Bölgesinde leşmanyazisin endemik olmadığı şehirlerden biridir. Bu raporda, Ankara’da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemiyle *L.infantum* olarak saptadığımız bir olgu, hem endemik olmayan bölgede tanı konması hem de *L.infantum*’un sık görülen KL etkeni olması nedeniyle sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Altmış dört yaşında erkek hasta, altı aydır sağ el yüzük parmağı üzerindeki iyileşmeyen yara nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta, ilk olarak altı ay önce sağ el yüzük parmağı üzerinde bir kızarıklık başladığını, dokunmakla hafif hassasiyet ve ağrı gösterdiğini ve birinci ayın sonunda kızarıklık irin toplayıp uç verdiğini ifade etti. Bunun üzerine gittiği bir devlet hastanesinde yarasının drene edilerek sistemik ve topikal antibiyotik tedavisine başlanıldığını, akabinde yarasının üzerinin kabuk bağladığını belirtti. Tedavilerden fayda sağlayamayan hasta, iyileşmemesi üzerine gittiği başka bir hastanede tanıya yönelik; antibiyogram ve biyopsi gibi tetkiklerin yapıldığını, yaradan alınan biyopsi sonucunun “histopatolojik bulgular granüloamatöz inflamasyon ile uyumludur” şeklinde rapor edildiğini ifade etti.

Hastanın öz geçmişinde; Ankara’da yaşadığı, Niğde doğumlu olduğu, herhangi bir sebeple daha önce hiç Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgelerine gitmediği ve şikayetleri başlamadan önceki son yedi aylık dönemde Ankara dışına hiç çıkmadığı öğrenildi. Ancak hastanın bu yedi aylık dönem öncesinde Ege Bölgesinde yapılmış kısa süreli bir tatil öyküsü vardı. Hastanın evinin önünde bahçesi olduğu ve bahçe işleriyle uğraştığı, kedi beslediği ve hobi olarak Ankara yakınlarında balık tutmaya gittiği anamnezinde kaydedildi. Ek olarak hipertansiyon ve glukoz intoleransı dışında başka bir hastalığı bulunmaktaydı; aile öyküsü ve soy geçmişi de özellik göstermiyordu.

Dermatolojik muayenesinde; sağ el dördüncü falanks üzerinde 3 x 3 cm boyutunda, deriden kabarık, eritematöz, ortasında 1.5 x 1.5 cm boyutunda üzeri hemorajik kurutla kaplı ülser lezyon gözlemlendi (Resim 1). Yapılan sistemik muayenesinde, aksiler ve servi-



Resim 1. Tedavi öncesi olgunun klinik görünümü.

kal lenfadenopati, batin muayenesinde ise hepatosplenomegali saptanmadı. Hastanın tam kan, rutin biyokimya, akciğer grafisi ve tüm batin ultrasonografisi normal olarak rapor edildi.

Biyopsi alma işleminde kabuğun zor kaldırıldığı ve altında sivri çıkıntılar (Hulusi Behçet'in çivi belirtisi) olduğu gözlemlendi (Resim 2). Hastadan tüberkülozis verrükoza kütis, leşmanyazis, kedi tırmağı hastalığı, atipik mikobakteriyel enfeksiyon ve ektima gangrenozum ön tanılarıyla alınan biyopsinin sonucu granülomatöz dermatit ile uyumlu olarak rapor edildi. Sürüntü sitolojisinin patolojik değerlendirmesi sonucunda özgül bir organizma saptanmadı. Biyopsi materyalinden bakılan tüberküloz PCR de negatifti.

Hasta, kedi sahibi olması nedeniyle *Bartonella* enfeksiyonu ön tanısıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Laboratuvarına gönderildi. Söz konusu laboratuvar tarafından hastanın yarısından ince iğne aspirasyon biyopsisinin yanı sıra serum örnekleri alındı. *Bartonella* kültür, immünofloresan antikor testi (IFAT) ve PCR sonucu negatif çıkan hastanın yarısının görünümünden şüphelenilmesi üzerine, halihazırdaki DNA'sı ile *Leishmania* PCR çalışıldı. PCR'nin pozitif çıkması üzerine kliniğimizle ve hastayla tekrar temasa geçilerek yeni örnekler alındı. Giemsa ile boyanan yaymada amastigot benzeri yapılar görüldü; NNN besiyerine ekim yapıldı ve tekrarlanan PCR'de 420 baz çifti (bç) uzunluğunda fragmanlar tekrar belirlendi (Resim 3). Eş zamanlı olarak kültürde de *Leishmania* promastigotlarının ürediği saptandı. Hastanın Ege'de tatil öyküsü bulunması nedeniyle rK39 hızlı tanı testi (Resim 4) ve IFAT yöntemleri de çalışıldı. Her iki testin de pozitif bulunması üzerine, hastanın kültür örneğinden PCR-RFLP<sup>6</sup> yöntemi uygulanarak *L.infantum* ile benzer paternde bantlar görüldü. Olası rezervuar araştırması nedeniyle hastanın evcil kedisinden alınan örneklerde çalışılan IFAT ve PCR yöntemleriyle leşmanyazis saptanamadı.

## TARTIŞMA

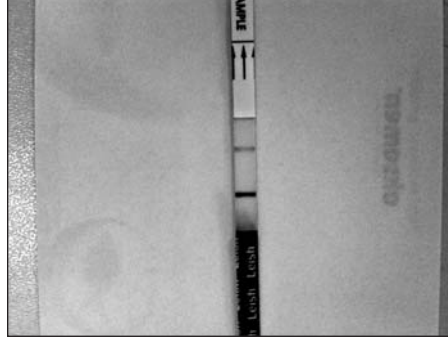
KL, özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yıllardır devam eden Türkiye'nin önemli sağlık sorunlarından biridir. Göç, yolculuk ve ekolojik değişikliklerle birlikte olgu sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Son zamanlarda endemik olmayan bölgelerden de KL'li olgular bildirilmektedir<sup>5,8</sup>. KL insidansı, mevsimsel değişikliklerle yakın bağlantılı olup birçok olgu çok uzun ve sıcak süren dönemleri takip eden yağışlar sonrasında ortaya çık-



Resim 2. Hulusi Behçet'in çivi belirtisi.



**Resim 3.** Olguya ait PCR sonucu [Hat 1: Moleküler belirteç (100 bç); Hat 2: Pozitif kontrol; Hat 3: Negatif kontrol; Hat 4: Hasta örneği (420 bp bölgesinde pozitif bant- *Leishmania* spp.)].



**Resim 4.** Olguya ait pozitif rk39 hızlı tanı testi sonucu.

maktadır<sup>7</sup>. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Ege Bölgesinin de KL açısından yüksek endemik olduğu belirtilmesine karşın<sup>5</sup>; Türkiye genelinde 1994-2000 yılları arasında tespit edilen KL olgularının %61.7'sinin Güneydoğu Anadolu, %37.5'inin Akdeniz, %0.4'ünün İç Anadolu, %0.4'ünün Ege ve %0.1'inin Karadeniz bölgelerinden bildirildiği görülmektedir<sup>4</sup>.

KL'de bilinen en sık etken *L.major* ve *L.tropica*'dır. *L.infantum* ise sıklıkla VL etkeni olarak bilinmektedir. *L.infantum*'un KL yaptığına dair bildirilmiş az sayıda olgu bulunmaktadır<sup>9,10</sup>. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1994-2000 yılları arasında Türkiye'de İç Anadolu Bölgesinden bildirilen toplam KL'li olgu sayısı 72'dir; ancak bu olguların hastalığı nerede aldığına dair bir bilgi yoktur<sup>4</sup>. Bizim olgumuz, Ankara'da yaşamakta olup, lezyon oluşmadan önceki son yedi aylık dönemde hiç şehir dışına çıkmamış; ancak daha önce Ege Bölgesinde kısa süreli bir tatil yapmıştır. Hastalıkta kütanöz lezyonun, tatarcık ısırığını takiben aylarla ölçülen bir kuluçka dönemi sonrasında oluştuğu<sup>10</sup> düşünülürse, hastamızın bu paraziti Ege Bölgesindeki tatili sırasında almış olma ihtimali vardır. Diğer yandan, son

yıllarda İç Anadolu Bölgesinde bulunan illerde *L. infantum*'a bağlı VL olgularına daha fazla rastlandığı da bildirilmektedir<sup>11</sup>. Bu nedenle parazitin alındığı bölgeyi tam olarak söylemek mümkün değildir. Dikkati çeken bir diğer husus da, ne Ege Bölgesi ne de İç Anadolu Bölgesinde KL etkeni olarak *L. infantum*'un bildirilmemiş olmasıdır. Toz ve arkadaşlarının<sup>5</sup> yaptığı çalışmada, Hatay bölgesinde *L. infantum*'un KL etkeni olabileceği; İç Anadolu ve Ege bölgelerinde ise insan KL etkeninin *L. tropica* olduğu bildirilmiştir. Bizim olgumuzun Güneydoğu Anadolu'ya seyahat öyküsünün olmaması, etken olarak saptadığımız *L. infantum* ile örtüşmüyor gibi görünse de, Akdeniz Bölgesinde yer alan Fransa'da da *L. infantum*'un KL'ye sebep olabileceği rapor edilmektedir<sup>9</sup>. Son yıllardaki araştırmalar, hala rolleri tartışmalı olsa da evcil kedilerin *L. infantum* için rezervuar olabileceğini ortaya koymuştur<sup>12</sup>. Hastamızın da evcil kedisinin bulunması nedeniyle, olası rezervuarlığı açısından IFAT ve PCR yöntemleriyle araştırılmış, ancak negatif sonuç alınmıştır.

Leşmanyazis tanısında direkt mikroskopi, histopatoloji, kültür ve PCR yöntemleri beraber uygulanarak tanıda duyarlılık ve özgüllük artırılabilir<sup>3</sup>. PCR metodu KL tanısı için en duyarlı yöntem olarak görülmekte; hem tanı hem de tedavide daha özgül yaklaşım sağlayan parazitin tür ve alt tür düzeyinde tiplendirilmesi mümkün olmaktadır<sup>5,6,8-10</sup>. Bizim olgumuzda da, direkt tanı yöntemlerinin yanı sıra seroloji ve moleküler tekniklerle de etkenin *L. infantum* olduğu belirlenmiştir.

KL lezyonlarında parazitler ülserin ortasından ziyade kenar kısımlarında yoğunlaşmaktadır. Özellikle yeni dünya leşmanyazisinde altı ayı geçkin lezyonlarda tanı zorlaşmakta, birden fazla yöntemin birlikte kullanılması gerekmektedir. Bir çalışmada, deneyimli personelle çalışılmasına ve sürüntü, deri biyopsisi ve kültür yöntemlerinin birlikte uygulanmasına karşın, olguların %10-20'sinde etkenin görülemediği saptanmıştır<sup>13</sup>. Örnek alınmasında kullanılan yöntemler de farklı olabilmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsi tekniği, basit, hızlı ve hastaya en az zarar ve acı veren yöntem olarak tercih edilmekte ve KL'li olgularda başarıyla uygulanmaktadır<sup>14</sup>. Doğru tanı için ayrıca, örneklerin uygunluğu kadar incelemeyi yapan laboratuvar personelinin yetkinliğinin de rolü vardır.

KL tedavisinde; beş değerli antimon bileşikleri, kriyoterapi, termoterapi ve cerrahi gibi yöntemler uygulanmaktadır. Olgumuz, haftada iki kez (ardışık olmayan günler) intralezyonel stiboglukonat (pentostam) (toplam 20 seans) ve haftada bir kez kriyoterapi uygulanarak (toplam 10 seans) 10 haftalık süre içerisinde başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (Resim 5).

Sonuç olarak, son zamanlarda endemik bölgelere seyahatlerin artmasıyla endemik olmayan bölgelerde de KL gözlenmeye başlamıştır. Bu yönüyle leşmanyazis artık endemik olmayan bölgeler için de önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Endemik olmayan bölgelerde hızlı tanı, tedavinin erken başlamasına ve sağlıklı bireylere bulaşın önlenmesine katkıda bulunacaktır. Bu nedenle Ankara'da tanı konulan ve etkeni nereden aldığı tam olarak netleştirilememiş bu KL olgusu; beklenmedik bir tanı olması, *L. infantum*'a bağlı KL olgularının ender görülmesi ve ön tanıları arasında düşünülmezse endemik olmayan bölgelerde rahatlıkla yanlış tanı konulabileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.



Resim 5. Tedavi sonrası olgunun klinik görünümü.

## TEŞEKKÜR

Doç. Dr. Kosta Y. Mumcuoğlu'na ingilizce düzeltmeleri, öneri ve katkıları nedeniyle teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Uzun S. Leishmaniasis, s: 659-82. Tüzü Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed), Dermatoloji. 2008, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
2. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Dermatol Ther 2009; 22(6): 491-502.
3. Ameen M. Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. Clin Exp Dermatol 2010; 35(7): 699-705.
4. Ok UZ, Balcioglu IC, Taylan Ozkan A, Ozensoy S, Ozbel Y. Leishmaniasis in Turkey. Acta Trop 2002; 84(1): 43-8.
5. Toz SO, Nasereddin A, Ozbel Y, et al. Leishmaniasis in Turkey: molecular characterization of *Leishmania* from human and canine clinical samples. Trop Med Int Health 2009; 14(11): 1401-6.
6. Serin MS, Daglioglu K, Bagirova M, et al. Rapid diagnosis and genotyping of *Leishmania* isolates from cutaneous and visceral leishmaniasis by microcapillary cultivation and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of minixon region. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53(3): 209-14.
7. Uzun S, Uslular C, Yücel A, Acar MA, Ozpoyraz M, Memişoğlu HR. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3,074 cases in the Cukurova region of Turkey. Br J Dermatol 1999; 140(2): 347-50.
8. Ready PD. Leishmaniasis emergence in Europe. Euro Surveill 2010; 15(10): 19505.
9. del Giudice P, Marty P, Lacour JP, et al. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. Case reports and literature review. Arch Dermatol 1998; 134(2): 193-8.
10. Culha G, Uzun S, Ozcan K, Memisoglu HR, Chang KP. Comparison of conventional and polymerase chain reaction diagnostic techniques for leishmaniasis in the endemic region of Adana, Turkey. Int J Dermatol 2006; 45(5): 569-72.
11. Ertabaklar H, Toz SO, Ozkan AT, Rastgeldi S, Balcioglu IC, Ozbel Y. Serological and entomological survey in a zoonotic visceral leishmaniasis focus of North Central Anatolia, Turkey: Corum province. Acta Trop 2005; 93(3): 239-46.

12. Maia C, Campino L. Can domestic cats be considered reservoir hosts of zoonotic leishmaniasis? Trends Parasitol 2011; 27(8): 341-4.
13. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. J Postgrad Med 2003; 49(1): 50-4.
14. Kassi M, Tareen I, Qazi A, Kasi PM. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Ann Saudi Med 2004; 24(2): 93-7.