

# Erişkin Viseral Leyşmanyaz Olgularının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Adult Visceral Leishmaniasis Cases

Serap URAL<sup>1</sup>, Figen KAPTAN<sup>1</sup>, Nurbanu SEZAK<sup>1</sup>, Sibel EL<sup>1</sup>, Bahar ÖRMEN<sup>1</sup>, Nesrin TÜRKER<sup>1</sup>, Tuna DEMİRDAL<sup>1</sup>, İlknur VARDAR<sup>1</sup>, Pinar ÖZKAN ÇAYIRÖZ<sup>1</sup>, Fulya ÇAKALAÇAOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir.

<sup>1</sup> İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Infectious Diseases Clinic, İzmir, Turkey.

<sup>2</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir.

<sup>2</sup> İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Pathology Clinic, İzmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 22.01.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.07.2015

### ÖZ

Viseral leishmanyaz (VL, kala-azar) *Phlebotomus* cinsi enfekte dişi kum sineklerinin ısırması ile insana bulaşan *Leishmania* türü parazitlerin sebep olduğu bir zoonozdur. Türkiye’de, Ege, Akdeniz ve Orta Anadolu bölgelerinde, çoğunlukla çocukluk yaşlarında sporadik olarak görülen VL’den *Leishmania infantum* sorumludur. Bu çalışmada, hastanemize başvuran VL’li erişkin olguların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, hastanemizin enfeksiyon hastalıkları kliniğinde 2000-2013 yılları arasında VL tanısı ile yatarak tedavi gören 10 olgu (3 kadın, 7 erkek; yaş aralığı: 18-67 yıl, yaş ortalaması:  $39.3 \pm 16.51$ ) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. VL tanısı; uygun klinik ve fizik muayene bulgularının varlığında, biyokimyasal test sonuçları, serolojik test pozitifliği (indirekt floresan antikor testi ve rK39 hızlı antijen testi) ve/veya kemik iliği (Kİ) örneklerinde parazit in amastigot formunun görülmesi ile konulmuştur. Olguların üçü hem Kİ hem seroloji; beşi Kİ; biri sadece karaciğer biyopsisi ve biri de sadece seroloji pozitifliği ile tanımlanmıştır. Olgularda, klinik bulguların başlangıcından, tanı konuluncaya kadar geçen süre 2-12 hafta olarak hesaplanmıştır. Başlangıç yakınmaları, en sık olarak ateş, halsizlik ve karında şişlik olarak tespit edilmiştir. Olguların hiçbirisinde HIV enfeksiyonu, kortikosteroid kullanımı, immünoşüpresif tedavi ve transplantasyon gibi immün sistemi baskılayıcı faktörler mevcut değildir. Olguların hepsi Ege Bölgesi’nden başvurmuş; altı olgunun kırsal alanda yaşadığı anlaşılmıştır. Tüm olgularda hepatosplenomegali, eritrosit sedimentasyon hızında artış, albümin/globulin oranında ters dönme, anemi, lökopeni ve dokuz olguda ise trombositopeni saptanmıştır. Bir olguda, tedavi öncesi akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve diyaliz programına alınmıştır. İki olguda bakteriyel süperenfeksiyon ortaya çıkmıştır. Olguların tedavisi, ilacın temin edilebilme durumuna göre meglumin antimonat (Glucantime®) veya lipozomal amfoterisin-B (L-AMB) ile yapılmıştır. Glucantime (20 mg/kg/gün intramüsküler yolla, 28

gün süreyle), L-AMB (3 mg/kg/gün intavenöz yolla, ilk 5 gün, sonrasında 14. ve 21. günler) uygulanmıştır. Bir yıllık izlemde tüm hastaların iyileştiği saptanmış, hiçbir olguda nüks olmamıştır. Sonuç olarak, ampirik antibiyotiklerle iki haftadan uzun süreyle ateşi kontrol altına alınamayan, herhangi bir enfeksiyon odağı ve malignite tespit edilemeyen erişkin olguların VL yönünden de mutlaka araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Viseral leşmanyaz; Leishmania infantum; erişkin; tedavi.*

## ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL, kala-azar) is a zoonotic infection caused by *Leishmania* species which are transmitted to humans by the bites of infected female phlebotomine sandflies. *Leishmania infantum* is the responsible species of VL in Aegean, Mediterranean, and Central Anatolia regions of Turkey mainly observed sporadically in pediatric age groups. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of adult patients with VL who were admitted to our hospital. A total of 10 patients (3 female, 7 male; age range: 18-67 years, mean age:  $39.3 \pm 16.51$ ) followed in the infectious diseases clinic of the hospital between 2000 and 2013 were evaluated retrospectively. The diagnosis of VL was based on the presence of appropriate clinical and physical examination, as well as biochemical findings, positive serological test results (indirect fluorescent antibody test, and rK39 rapid antigen test) and/or detection of amastigote forms of parasite in the bone marrow aspiration samples. Of the cases three were diagnosed with both bone marrow and serology positivity, five with bone marrow positivity and one of each only with liver biopsy and positive serology result. Time interval from onset of the symptoms until the establishment of the specific clinical diagnosis was ranged from 2 to 12 weeks. The most frequent initial symptoms were fever, fatigue and abdominal distension. None of the patients had immunosuppressive conditions such as HIV infection, corticosteroid use, immunosuppressive treatment, or transplantation. All the patients were from Aegean region and six were living in rural areas. In all cases, hepatosplenomegaly, increased erythrocyte sedimentation rate, albumin/globulin ratio inversion, anemia, leukopenia and among nine cases trombocytopenia were detected. In one case acute renal failure has been developed before treatment and the patient was admitted to dialysis program. Bacterial superinfection occurred in two cases. Patients were treated with either meglumine antimonate (Glucantime®, 20 mg/kg/day, intramuscularly for 28 days) or liposomal amphotericin B (3 mg/kg/day, intravenously for the first 5 days, then on 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days) according to the availability of drugs. During one year follow-up period all of the patients improved and no recurrence was seen in any patient. In conclusion, among adult patients with fever uncontrolled within 2-week course of ampicillin antibiotic treatment without any infectious focus or malignancy, VL should also be considered.

**Keywords:** *Leishmaniasis; visceral; Leishmania infantum; adult; treatment.*

## GİRİŞ

Viseral leşmanyaz (VL, kala-azar) *Phlebotomus* cinsinde yer alan enfekte dişi kum sineklerinin ısırması ile insana bulaşan, *Leishmania* türü parazitlerin sebep olduğu bir zoonozdur. Ana rezervuarı köpekler, diğer kanin cinsleri ve kemiricilerdir<sup>1</sup>. Türkiye’de iki formu görülür; VL’den *Leishmania infantum*, kütanöz leşmanyaz (KL)’dan ise genelde *Leishmania tropica* sorumludur. VL’de klinik gidiş hem parazitin özelliklerine (enfektivite, patojenite, virülans), hem de konakçı faktörlere (yaş, beslenme, hücresel immünite) bağlıdır. Erken tanı ve uygun tedavi ile sıklıkla uzun süreli kür elde edilir. Ancak T hücre sayısı veya fonksiyon bozukluklarında [kortikosteroid veya sitotoksik tedavi, transplantasyon,

insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonları gibi] sıklıkla relaps gelişir. VL, sporadik olarak Ege Bölgesi, Akdeniz Bölgesi ve Orta Anadolu'da, sıklıkla çocukluk yaşlarında; KL ise endemik olarak Güneydoğu ve Akdeniz Bölgelerinde saptanır. Tanı genellikle, kemik iliği (KI) aspiratında amastigotların görülmesi ile konulur. Aspirat kültürü (Novy-McNeal-Nicolle besiyerine), serolojik testler [indirekt floresan antikor testi (İFAT), rK39 testi ile yapılan hızlı test, enzim ile işaretli katı faz yöntemi (ELISA), direkt aglütinasyon testi], polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) da yapılabilecek diğer tanı testleridir. Tedavide ilk seçenekler beş değerli antimon bileşikler ve amfoterisin-B preparatlarıdır<sup>1,2</sup>. Bu çalışmada, Ege Bölgesi'nde sporadik olarak ve çoğunlukla çocukluk yaşlarında görülen VL'in erişkin olgularındaki klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 2000-2013 yılları arasında VL tanısı ile yatarak tedavi gören 10 olgu, geriye dönük olarak, hastane otomasyon sistemi kayıtları ve hasta dosyaları yardımıyla incelendi. Olgular demografik özellikleri, yakınma, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve tedavileri açısından değerlendirildi.

VL tanısı; uygun klinik ve fizik muayene bulguları, biyokimyasal değerler, serolojik testlerden İFAT ve hızlı antijen testi (rekombinant kinesin antijen; rK39) pozitifliği ve/veya KI'de parazitin amastigot formunun görülmesi (bir olguda karaciğer biyopsisi) ile konuldu. İFAT ve hızlı antijen testinin hastanemizde çalışılmaması nedeniyle bu testler dış merkezde uygulandı.

Olguların tedavisi, ilacın temin edilebilme durumuna göre Glucantime® veya lipozomal amfoterisin-B (L-AMB) ile yapıldı. Glucantime® 20 mg/kg/gün intramusküler yolla 28 gün süreyle, L-Amp-B 3 mg/kg/gün intavenöz yolla ilk 5 gün, sonrasında 14. ve 21. günler uygulandı. Klinik yakınmaların kaybolması, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testlerinin düzelmesi iyileşme olarak tanımlandı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması Wilcoxon Signed Analizi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 10 olgunun 3'ü kadın, 7'si erkek olup, yaşları 18-67 yıl arasında (ortalama: 39.3 ± 16.51; medyan: 42.5 yıl) değişmektedir. Olgularda kliniğin başlangıcından tanı konuncaya kadar geçen süre 2-12 hafta arasında değişmektedir. Başlangıç yakınmaları, en sık ateş, halsizlik ve karında şişlik olarak belirlenmiştir.

Olguların hepsi Ege Bölgesinden başvurmuştur. Risk faktörü olarak, 6 olguda kırsal kesimde yaşama öyküsü mevcuttur. Olguların hiçbirinde HIV enfeksiyonu, kortikosteroid kullanımı, immünosüpresif tedavi, transplantasyon gibi immün sistemi baskılayıcı faktörler tespit edilmemiştir. Tüm olgularda hepatosplenomegali, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış, albümin/globulin oranında ters dönme, anemi, lökopeni ve 9 olguda trombositopeni saptanmıştır. Olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo I). Tedavi öncesine

**Tablo I. Olguların Tedavi Öncesi (TÖ) ve Tedavi Sonrası (TS) Laboratuvar Bulguları**

| Bulgular          |    | Ortalama ± SS    | Medyan | Aralık      | Z      | p*    |
|-------------------|----|------------------|--------|-------------|--------|-------|
| ESH (mm/saat)     | TÖ | 88.9 ± 26.9      | 84     | 54-140      | -2.668 | 0.008 |
|                   | TS | 46.11 ± 19.19    | 42     | 23-70       |        |       |
| Albumin (g/dl)    | TÖ | 2.93 ± 0.69      | 2.6    | 2.2-3.9     | -2.823 | 0.005 |
|                   | TS | 3.44 ± 0.62      | 3.3    | 2.6-4.3     |        |       |
| Globulin (g/dl)   | TÖ | 5.45 ± 1.35      | 5      | 4.2-8.2     | -2.814 | 0.005 |
|                   | TS | 4.85 ± 1.03      | 4.65   | 3.9-7       |        |       |
| Albümin/Globulin  | TÖ | 0.56 ± 0.19      | 0.474  | 0.38-0.89   | -2.803 | 0.005 |
|                   | TS | 0.74 ± 0.22      | 0.640  | 0.52-1.05   |        |       |
| Lökosit (K/µl)    | TÖ | 2.498 ± 1.047.27 | 2.150  | 1.600-4.360 | -2.803 | 0.005 |
|                   | TS | 3.870 ± 1.420.92 | 3.805  | 2.100-5.840 |        |       |
| Eritrosit (M/µl)  | TÖ | 3.49 ± 0.56      | 3.62   | 2.11-4.14   | -2.310 | 0.021 |
|                   | TS | 3.98 ± 0.49      | 3.825  | 3.57-5.17   |        |       |
| Hemoglobin (g/dl) | TÖ | 9.18 ± 1.52      | 9.7    | 6-10.8      | -2.805 | 0.005 |
|                   | TS | 10.86 ± 1.22     | 10.55  | 9.7-13.5    |        |       |
| Hematokrit (%)    | TÖ | 27.1 ± 4.5       | 28.5   | 16-31.3     | -2.812 | 0.005 |
|                   | TS | 31.59 ± 3.05     | 31     | 28-39.3     |        |       |
| Trombosit (K/µl)  | TÖ | 107.32 ± 51.52   | 102.5  | 41.5-194    | -2.803 | 0.005 |
|                   | TS | 174.25 ± 60.12   | 158.5  | 94.5-290    |        |       |

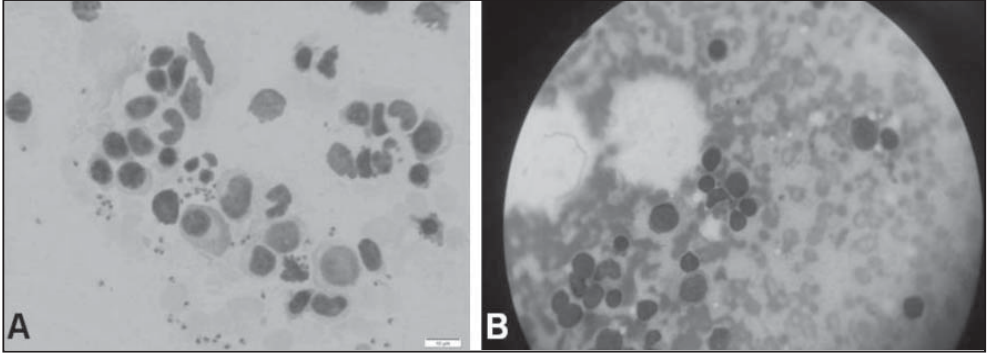
\* Wilcoxon Signed Ranks Testi.

göre tedavi sonrasında ESH ve globulin değerlerinde düşme, diğer laboratuvar değerlerinde yükselme gözlenmiştir.

Olguların 3'ünde antijen testi ve 4'ünde İFAT çalışılabilmiş ve hepsi pozitif bulunmuştur. Sekiz olguda Kİ'nin mikroskopik incelemesinde *Leishmania* amastigot formu görülmüş (Resim 1); bir olgunun tanısı, yalnızca seroloji ile konulmuştur (Tablo II). Bir olgu ise, ilk olarak gastroenteroloji polikliniğine başvurduğu için karaciğer biyopsisi sonucu tanımlanmıştır (Resim 2). Başka bir merkezde uzun süre malignite araştırılıp tanı konulamayan, kliniğimize nedeni bilinmeyen ateş ön tanısı ile yatan bir olguda akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve diyaliz programına alınmıştır. İki olgu Glucantime®, sekiz olgu L-AMB ile tedavi edilmiştir (Tablo II). İki olguda bakteriyel süperenfeksiyon nedeniyle antibiyotik de kullanılmıştır. Takiplerinde, tüm olguların VL yönünden klinik ve laboratuvar bulguları düzelmiştir. Böbrek yetmezliği gelişen olguda hemodiyalize devam edilmiştir. Hiçbir olguda nüks görülmemiştir.

## TARTIŞMA

Kala-azar, dünyanın pek çok bölgesinde endemik olarak görülen ve tedavi edilmezse ölümcül olabilen zoonotik bir hastalıktır. Olguların %90'ı Hindistan, Bangladeş, Nepal, Sudan ve Brezilya'da görülmektedir<sup>3,4</sup>. Ülkemizdeki olguların çoğunluğunu çocuklar



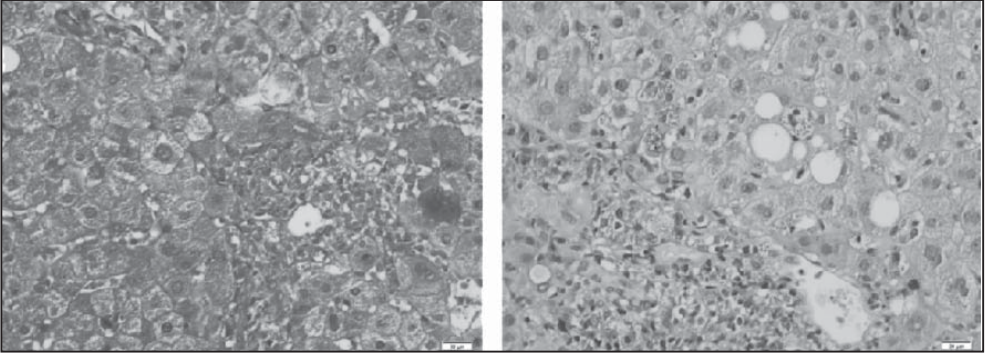
Resim 1. (A) On numaralı hastanın ve (B) Üç numaralı hastanın Kİ preparatında görülen amastigotlar (x100).

Tablo II. Olguların Tanı Testi Sonuçları ve Tedavileri

| No | rk39 antijen testi | İFAT   | Kİ örneğinde amastigot varlığı | KC biyopsisi | Tedavi                           |                                               |
|----|--------------------|--------|--------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
|    |                    |        |                                |              | İlaç (Doz)                       | Süre                                          |
| 1  | +                  | 1/1024 | -                              | YD           | L-AMB, IV<br>(3 mg/kg/gün)       | İlk 5 gün,<br>sonrasında<br>14. ve 21. günler |
| 2  | YD                 | YD     | YD                             | +            |                                  |                                               |
| 3  | YD                 | YD     | +                              | YD           |                                  |                                               |
| 4  | YD                 | YD     | +                              | YD           |                                  |                                               |
| 5  | +                  | 1/256  | +                              | YD           |                                  |                                               |
| 6  | +                  | 1/1024 | +                              | YD           | Glucantime, IM<br>(20 mg/kg/gün) | 28 gün                                        |
| 7  | YD                 | 1/1024 | +                              | YD           | L-AMB, IV<br>(3 mg/kg/gün)       | İlk 5 gün,<br>sonrasında<br>14. ve 21. günler |
| 8  | YD                 | YD     | +                              | YD           |                                  |                                               |
| 9  | YD                 | YD     | +                              | YD           |                                  |                                               |
| 10 | YD                 | YD     | +                              | YD           | Glucantime, IM<br>(20 mg/kg/gün) | 28 gün                                        |

IM: İntramusküler; IV: İntravenöz; İFAT: İndirekt floresan antikor testi; KC: Karaciğer; Kİ: Kemik iliği;  
L-AMB: Lipozomal amfoterisin-B; YD: Yapılmadı.

oluşturmaktadır, yetişkinler için yapılan yayınlar ise olgu sunumları şeklindedir<sup>1-8</sup>. Hastalığın ilerlemesi genellikle yavaş olduğu için hastalar doktora geç gitmekte, malignite yönünden araştırılırken tesadüfen tanı konmakta veya tanı konamadan kaybedilmektedir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, organomegaliye bağlı karın şişliği, kala-azar için en sık başvuru nedenidir<sup>4</sup>. Tanır ve arkadaşlarının<sup>8</sup> 19 pediatrik olguyu incelediği bir çalışmada, tüm olgularda ateş, solukluk ve sekiz olguda bunlara ek olarak kilo kaybı tespit edilmiştir. Bir olgu sunumunda<sup>4</sup> başvuru yakınması olarak yedi aylık kız olguda halsizlik, solukluk, karın



**Resim 2.** İki numaralı hastanın karaciğer biyopsisinde amastigotlar. KC portal alanlarda yaygın histiyositler içinde noktasal cisimcikler görülmektedir. (Soldaki görüntü: Masson trikrom boyası, x40; sağdaki görüntü: PAS boyası, x40).

şişliği, bir başka sunumda<sup>7</sup> da, sekiz yaşında bir kız olguda ateş, sık idrara çıkma, idrar yaparken acıma-yanma saptanmıştır. Köse ve arkadaşları<sup>5</sup>, ağız çevresinde ülser, ateş, halsizlik, kilo kaybı, dizüri ve pollaküri yakınmaları olan 37 yaşında bir kadın olgunun, idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı ile incelenirken pansitopeni, ESH yüksekliği, hipergamaglobulinemi ve splenomegali tespit edilmesi üzerine kemik iliği incelemesiyle VL tanısı aldığını bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda ateş, halsizlik ve organomegaliye bağlı karın şişliği en sık yakınmalar olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmayla benzer şekilde, diğer çalışmalarda da fizik muayene ve laboratuvar bulguları olarak en sık hepatosplenomegali, ESH yüksekliği, pansitopeni, albümin/globulin oranında ters dönme saptandığı bildirilmiştir<sup>1,8</sup>. En önemli komplikasyonlar hemorajiler, bakteriyel süperenfeksiyon ve böbrek yetmezliğidir. Brezilya'da pediatrik yaş grubunda yapılan 146 olgulu bir çalışmada %45 olguda böbrek yetmezliği, erişkin yaş grubunda yapılan 50 olgulu bir çalışmada ise %8 olguda BUN, %16 olguda kreatinin yüksekliği saptanmıştır<sup>9,10</sup>. Çalışmamızda, 10 olgudan ikisinde bakteriyel süperenfeksiyon, birinde ise böbrek yetmezliği tespit edilmiştir.

Kala-azarda tanı, enfekte dokudan alınan biyopsi örneğinin Giemsa veya Wright boyası ile incelenmesi sonucu intraselüler amastigotların görülmesiyle konulur. Dalak aspirasyonu en duyarlı yöntemdir (%96), ancak komplikasyon riski çok olduğu için kemik iliği (Kİ) aspirasyonu tercih edilir ve %55-88 olguda pozitif bulunur<sup>11</sup>. Karaciğer biyopsisinin de tanıdaki duyarlılığı %70 olarak tespit edilmiştir<sup>1</sup>. Aspirasyon materyalinin Novy-McNeal-Nicolle (NNN) besiyerine ekilmesiyle parazit üretilebilir. Kültürün duyarlılığı parazitin yoğunluğuna göre değişmekle beraber genellikle %60-85 arasındadır<sup>12</sup>. Türkiye'de VL düşünülen çocuk olgularda yapılan Kİ kültürü çalışmasında, NNN besiyerinde kültür pozitifliği %14.2-16.6 arasında bildirilmişken<sup>4</sup>; erişkin olgular üzerinde yapılan yeni bir çalışmada %29 olarak bulunmuştur<sup>13</sup>. Tanıda ayrıca İFAT, rK39 hızlı antijen testi, ELISA, direkt aglütinasyon testi gibi serolojik testler ve PCR gibi moleküler teknikler de kullanılabilir. Dokudan yapılan PCR'nin hassasiyeti periferik kana göre daha yüksektir<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda; bir olguda yalnızca serolojik olarak, diğer olgularda ise serolojik ve/veya doku biyopsisinde amastigotların görülmesi ile tanı konulmuştur (Tablo II).

VL tedavisinde kullanılan ilaçlar; beş değerli antimon bileşikler, pentamidin, amfoterisin-B preparatları, paromomisin ve miltefosindir. Son zamanlarda klasik tedavide kullanılan beş değerli antimon bileşiklerine karşı direnç gelişimi, yan etkileri ve 3 hafta süre ile hastanede yatma zorunluluğu nedeniyle, daha az toksik olan ve daha iyi tolere edilebilen, yüksek terapötik etkiye sahip lipozomal amfoterisin B (L-AMB) başarıyla kullanılmaktadır. L-AMB, bir ve beşinci günler arası, 14. ve 21. günde 3 mg/kg/gün olmak üzere toplam 21 mg/kg olarak uygulanır<sup>4,15</sup>. Bizim olgularımızın tedavisi de, iki olguda Glucantime®, diğer olgularda L-AMB ile yapılmış; L-AMB'nin daha az yan etkisi olduğu ve daha kolay tolere edilebildiği izlenmiştir. Klinik düzelmenin yanında, olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ESH ve globulin değerlerinde düşme, diğer laboratuvar değerlerinde yükselme gözlenmiştir. Bu sonuçlar da, tedavinin başarısını desteklemektedir. Takip süresi boyunca hiçbir olguda relaps gelişmediği de izlenmiştir.

Hastalığın yaygın olduğu ülkelerde, daha ucuz, daha kısa süreli ve oral uygulanabilen tedaviler üzerinde çalışılmaktadır. Bir aminoglikozid antibiyotik olan paromomisinin parenteral şekli Hindistan'da VL tedavisinde kullanılmaktadır<sup>16</sup>. Miltefosin ise VL tedavisinde oral olarak kullanılan tek ilaçtır ve Almanya, Hindistan ve Kolombiya'da kullanımdadır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada %94 olguda kür sağladığı tespit edilmiştir; ancak yaygın kullanımda direnç oranlarında artış gözlenmiştir ve teratojeniktir<sup>17</sup>. Direnç gelişimini önlemek veya tedavi süresini kısaltmak için, yüksek dozda kısa süreli tedavi veya kombinasyon rejimleri de denenmektedir<sup>18</sup>. İmmün sistem yetmezliği olmadığı halde rekürren VL gelişen 75 yaşında bir olgunun ikinci relapsta L-AMB (önerilen dozda) ve miltefosin kombinasyonu ile tedavi edildiği; üçüncü relapsta ise yüksek doz L-AMB (10 mg/kg/gün, 2 gün süreyle) ve takiben ayda bir kez 3 mg/kg/gün bir yıl boyunca sekonder profilaksi ile iyileştiği bildirilmiştir<sup>19</sup>. İmmün yetmezliği olan hastalarda da L-AMB tercih edilmekte ve daha yüksek dozda kullanılmaktadır<sup>18</sup>. Endemik bölgelerde hastalığın kontrolü için polivalan sentetik ve rekombinant aşılarda çalışılmaktadır<sup>20</sup>. Ayrıca son yıllarda, anti-IL-10 reseptör monoklonal antikoru gibi paraziti baskılayan sitokinlerin ve interferon- $\gamma$ , IL-12, GM-CSF gibi immün sistemi uyarıcı sitokinlerin tek başına veya diğer anti-leişmanyaz ilaçlarla birlikte kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir<sup>21</sup>.

Sonuç olarak, Ege Bölgesi'nde endemik olarak görülen, tedavi edilmediği takdirde %90'nın üzerinde hemorajiler ve sepsis ile ölüme sebep olan VL, erişkin olgularda da mutlaka akla gelmesi gereken bir hastalıktır. Herhangi bir enfeksiyon odağı tespit edilemeyen, ampirik antibiyotiklerle iki haftadan uzun süreyle ateşi kontrol altına alınamayan, hematolojik hastalık ve malignite araştırılıp tespit edilemeyen erişkin olgular VL yönünden de mutlaka araştırılmalıdır. Bugün için ülkemizde direnç sorunu olmamasına rağmen, geleceğe yönelik yeni tedavi seçenekleri de akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Totan M, Dağdemir A, Muslu A, Albayrak D. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. *Acta Paediatr* 2002; 91(1): 62-4.

2. Ok ÜZ, Balcıoğlu İC, Özkan AT, Özensoy S, Özbel Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop* 2002; 84(1): 43-8.
3. Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemoter* 2001; 45(8): 2185-97.
4. Güleç SG, Kızılyer Y, Karaman S, Erdem E, Urgancı N. Case report: the efficiency of amphotericin B in visceral leishmaniasis. *Türkiye Parazitol Derg* 2010; 34(2): 73-5.
5. Köse Ş, Özensoy Töz S, Korkmaz M, Özbel Y. Visceral leishmaniasis: A rarely diagnosed adult case in Turkey. *Türkiye Parazitol Derg* 2005; 29(1):1- 2.
6. Bay A, Doğan M, Açıkgöz M, Okur M, Öner AM. Endemik bölge dışında (Patnos) görülen bir Kala-azar olgusu. *Van Tıp Derg* 2005; 12(4):252-4.
7. Kuk S, Poyrazoğlu G, Arslan FN, Erensoy A, Akarsu S. Bir çocukta visceral leishmaniasis olgusu. *Fırat Tıp Derg* 2007; 12(3): 237-8.
8. Tanır G, Özkan AT, Dağlar E. Pediatric visceral Leishmaniasis in Turkey. *Pediatr Int* 2006; 48(1): 66-9.
9. Liborio AB, Rocha NA, Oliveria MJ, et al. Acute kidney injury in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(5): 451-4.
10. Dutra M, Martinelli R, de Carvalho EM, Rodriguez LE, Brito E, Rocha H. Renal involvement in visceral leishmaniasis. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(1):22-7.
11. Melby PC. Leishmania, pp: 1041-5. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2000, 16th ed. WB Saunders, Philadelphia.
12. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diag Lab Immunol* 2002; 9(5): 951-8.
13. Kuşun E, Turunç T, Demiroğlu YZ, Solmaz S, Arslan H. Ondört erişkin viseral leishmanyaz olgusunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(3): 500-6.
14. Antinori S, Calattini S, Longhi E, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44(12): 1602-10.
15. Sundar S, Mehta H, Suresh AV, Singh SP, Rai M, Murray HW. Amphotericin-B treatment for Indian visceral leishmaniasis conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3): 377-83.
16. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paramomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2571-81.
17. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; 347(22): 1739-46.
18. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs* 2013; 73(17): 1863-88.
19. Lagadinou M, Dimitropoulou D, Assimakopoulos SF, Davoulos G, Marangos M. Recurrent visceral leishmaniasis in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Rep* 2013; 7: 68.
20. Joshi S, Rawat K, Yadav NK, Kumar V, Siddiqi MI, Dube A. Visceral leishmaniasis: advancements in vaccine development via classical and molecular approaches. *Front Immunol* 2014; 5: 380.
21. Singh OP, Sundar S. Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. *Front Immunol* 2014; 5: 296.