

## Leishmaniasis olgusuna biyokimyasal yaklaşım ( Biochemical approach to Leishmaniasis )

**NİSBET C.**

### ÖZET

Bu olguya İstanbul Pasteur Veteriner Polikliniğine getirilen Kangal ve German Shepherd ırkı iki köpekte rastlandı. Her iki hastada letarji, zayıflama, lenfadenopati, dermatitis, genel kıl dökülmesi, keratokonjunktivitis, kulak uçlarında ülseratif lezyonlar izlendi. Hastalığın teşhisi immunokromatografik metoda dayalı hazır kitlerle gerçekleşti ve her iki olguda sonuç pozitif çıktı. Hemogram tablosunda her iki hastada lenfositosis oluşurken, sadece 1. hastada Eritrosit Hemoglobin, Hematokrit değerlerinde düşüş izlendi. Biyokimyasal olarak hypoalbuminemi, hiperglobulinemi, proteinüri, lenfositosis, Alanin aminotransferaz'de artış ve idrarın mikroskopik muayenesinde böbrek epitellerine rastlanıldı .

**Anahtar kelimeler:** Biyokimyasal analizler, köpek, leishmaniasis

### SUMMARY

The case is detected in two dogs which were Kangal and German Sheephard breeds and have been brought to Pasteur Veterinary Polyclinic in İstanbul. Lethargy, weight loss, lymphadenopathy, dermatitis, systemic alopecia, keratoconjunctivitis, ulcerative lesions on the pinnae have been inspected on both of the patients. Diagnosis was based on immunochromatografic method by test kits and the results was positive in both cases. Lymphocytosis is detected on the hemogram of both dogs, but the decrease of Erythrocyte, Hemoglobin, Hematokrit is observed on only one of them. Biochemical results were hypoalbuminemia, hyperglobulinemia, proteinuria, lymphocytosis, increase of Alanin aminotransferaz and also renal epithelial tissue was found in the urine analysis.

**Key words :** Biochemical analysis, dog, leishmaniasis

## GİRİŞ

Leishmaniasis dünyanın bir çok bölgesinde (Güney Amerika, Ortadoğu, Avrupa, Güneydoğu Asya, Akdeniz, Afrika) geniş yayılım gösteren, önemli tropikal hastalıklardan kabul edilen (1,2,3,4,5), zorunlu hücre içi protozoon parazitinin sebep olduğu bir enfeksiyondur (6,7,8). Hastalığın bulaşması vektörün kan emme sırasında ön sindirim kanalında promastigot formunda bulunan parazitleri konakçıya enjekte etmesiyle başlar (1,9). Etkenler son konakçı olan insan ve köpeklerde mononükleer fagositik sistem ve retikuloendotelial sistem hücreleri ile histositler içerisinde gelişerek amastigot formunda çoğalırlar (3,9,10), kan ve lenf yoluyla bütün organizmaya yayılarak buldukları organa göre değişik patolojik değişiklikler ve klinik semptomlara yol açarlar (1). Bazen ise hiç belirti göstermeden subklinik olarak seyrederek (5,11). Leishmaniosiste görülen deri bozuklukları demodikozis, keratinizasyon bozuklukları, piyoderma, deri mikozisi ve deri neoplazileriyle karışırken, sistemik belirtileri de ehrlichiosis, malignant lenfoma ve sistemik lupus eritematosus gibi hastalıklarla karışabilir (12). Bir çok hastalıkta olduğu gibi bu enfeksiyonun kontrolünde konağa ait immun fonksiyonlar önem taşımaktadır (1,9,13). Köpekler, yabani canideler (tilki, çakal) ve rodentlerin hastalığın en önemli rezervuarı olduğunu düşünülse de (3) bazı türler (*Leishmania donovani* ve *L.tropica*) insandan insana bulaşabilmektedir (2). Harith ve ark. çeşitli ülkelerde köpek leishmaniasis prevalansının %1.1 ile %37 arasında değiştiğini ancak köpek ve insan leishmaniasisi arasında direkt bir ilişki saptanamadığını vurgulamışlardır (14,15). Bazı araştırmacılar insan ve köpeklerde hastalığın coğrafi yayılış insidansı ile mevsimsel seyri bakımından bir paralellik saptadığını bildirmişlerdir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada 80 ülkede 12-20 milyon insanı

etkileyen leishmaniosise her yıl yaklaşık 400.000 yeni olgu eklenmekte olduğu saptanmıştır. Bunun yanında 5 yılda yaklaşık 40.000 ölüm vakası olduğu bildirilmiştir (16).

Hastalığın yayılışının uygun bir rezervuar, uygun vektör ve duyarlı bir toplumun varlığına bağlı olduğu, bunun yanı sıra yayılışta vektörü doğrudan etkileyen sıcaklık, nem, yükseklik ve bitki örtüsü gibi faktörlerin de etkili olduğu bildirilmiştir (1). Köpeklerde *L. donovani infantum*, *L.donovani chagas*, *L.tropica* ve *L.braziliensis peruviana* türleri görülebilmektedir (2,12,17). Enfeksiyonu taşıyan köpeklerin yaklaşık 1/3 ünün klinik semptom göstermeden seyrettiği yayınlar arasındadır (15).

Köpek visceral leishmaniasisinde karşılaşılan klinik laboratuvar bulgularının hiperbilirubinemi, GOT, GPT'de artış nonrejeneratif anemi, lökopeni, hipoalbuminemi, trombositopeni, kreatinemi, proteüri olabileceği bildirilmiştir (2,12,17).

Köpek leishmaniasisinin cinsiyete ve ırka bağlı olmadığı, hastalığın inkübasyon süresinin uzun olması ve yaşın ilerlemesine paralel olarak köpeklerin enfektif vektörlere daha çok maruz kalmaları sebebiyle yaş ilerledikçe enfeksiyon oranının artabileceği vurgulanmıştır (14)

Bu çalışmadaki amaç leishmaniasis hastalığının seyri sırasında meydana gelen biyokimyasal değişikliklerin incelenmesidir.

## OLGUNUN TANIMI

### Anamnez

1.olgu : 2.5 yaşında, ev yemekleri ile beslenen ve bahçede yaşayan Kangal ırkı köpek 5 aydan beri iyileşmeyen deri hastalığı ve aşırı zayıflık şikayetleri ile kliniğimize getirildi.

2.olgu : 3 yaşında, dişi, ticari mama ile beslenen ve evde bakılan German Shephard ırkı köpek uzun süreden beri kıl dökülmesi ve deride keratinizasyon şikayetleri ile kliniğe getirildi.

### Klinik Bulgu

Fiziki muayenesinde letarjik ve kaşektik durumda olduğu gözlemlendi. Vücut genelinde kıl dökülmesi, kepeklenme ve hiperkeratinizasyon, abdomen bölgesinde pustuler dermatitis bulgusu, kulak uçlarında ülseratif lezyonlar, burun bölgesinde depigmentasyon, eklemlerde şişkinlik lenfadenopati ve keratokonjunktivitis tespit edildi. Vücut ısısı normal sınırlar içerisindeydi (T=38.9°C). Fiziki muayenesinde gözlerde blefaritis ve keratokonjunktivitis, preskapular lenf yumrularında büyüme, deride özellikle karın altı ve bacaklarda tüy dökülmeleri, hiperlikenifikasyon ve hiperpigmentasyon, kulak uçlarında ülseratif lezyonlar tespit edildi. Vücut ısısında artış tespit edilmedi (T=39.2°C).

### Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar muayenelerinde her iki hastadan 3ml'lik EDTA'lı tüp kullanılarak alınan kan shaker labquake aletinde 20 dk.çalkalanmış ve Hemavet 850 kan sayım cihazında hemogramları yapılmıştır. Biyokimyasal muayene için kan, düz tüpe alınarak 4000 devirde 10 dk.santrifüj

edilerek serumu ayrılmış ve ALT, Alkalen fosfataz, albumin, globulin, üre, kreatinin, T.protein değerlerinin analizleri yapıldı.İdrar analizi için steril idrar sondasıyla alınan örneklerin, Multistik 10SG Bayer ayırıcı kullanılarak biyokimyasal muayeneleri yapılmıştır. Mikroskopik incelemesi ise idrarın 3000 devirde 3dk santrifüj edilmesi sonrası tüpte kalan çökeltiden yapıldı.

Serolojik muayenelerinde immunokromatografik prensibine dayalı hazır kit kullanılmıştır. Elde edilen kan serumundan bir damla numune emici pedeye yerleştirilir, antikorlar renklendirici parçacıklarla birleşir ve köpeğin anti leishmaniasis antikorları ile bağlanırlar. Konjugat-antikor kompleksi strip boyunca kapillarite ile hareket ederek spesifik leishmaniasis antijen bölgesinde, sabit kompleks oluşumu ile leishmaniasis antikorların varlığını gösteren bir renk oluşumunu izlenme prensibine bağlıdır (Speed-Leish Bioveto Veterinary Diagnostic Kit\_France). Her numune için testler iki kez tekrarlandı ve hepsinde sonuç pozitif çıktı.

TABLO 1

	1.olgu	2.olgu	Normal
RBC k/ml	4.89	7.12	5.50-8.50
WBC m/ml	13.70	15.6	6.0-17.0
MCV(fl)	55.21	67.9	60.0-74.0
HCT(%)	27	48.4	37.0-55.0
Hb(gr/dl)	9.18	17.5	12.0-18.0
MCHC(gr/dl)	34.8	36.1	31.0-36.0
PLT k/ml	108	415	200-500

TABLO 2  
Formul leukocyte

	1.olgu	2.olgu	Normal
Neutrophile k/ml	1.67	9.8	3-11.8
Lymphocyte k/ml	11.34	5.3	1.0-4.8
Monocyte k/ml	0.60	0.2	0.2-2.0
Eosinophil k/ml	0.06	0.3	0.1-1.3
Basophil k/ml	0.03	0.0	0.0-0.05

**TABLO 3**  
**Biyokimyasal Profil**

	1.olgu	2.olgu	Normal Değerler
ALT U/L	188	202	8.2-57.3
AP U/L	18	24	10.6-100.7
Albumin g/dl	1.7	2.43	2.5-4
Globulin g/dl	5.8	5.2	2.5-4
Üre mg/dl	8.3	15	15-40
Kreatinin mg/dl	0.92	1.1	0.5-1.5
Bilirubin mg/dl	0.39	0.5	0.1-0.6

**TABLO 4**  
**İdrar analizi**

	1.olgu	2.olgu	Normal Değerler
Leukocyte	++	+	Neg
Nitrite	Neg	Neg	Neg
Urobilinogen	Nor.	Nor.	0.2-1mg/dl
Protein	+++	++	Neg
PH	6	6	5.5-7.5
Kan	Neg	Neg	Neg.
Dansite	1015	1020	1000-1030
Keton	Neg	Neg	Neg
Bilirubin	Neg	Neg	Neg
Glukoz	Neg	Neg	Neg

## Sağaltım

Tedavilerinde her iki hastaya genel durumlarını iyileştirmek amacıyla bir hafta boyunca İV olarak %5Dextroz + Laktatlı Ringer 40mg/kg/gün (Vacoliter®, Eczacıbaşı) ve vit B12, folikasıit, vitC, vitPP kombinasyonu 3cc/gün (Epargriseovit®, Deva), aminoasit 4mg/kg (Metabolase®, Vetaş) uygulandı. Buna ilave olarak ketoconazole 20mg/kg oral 2 ay(24)+-(Nizoral®, Janssen-Cilag), metronidazol 10mg/kg 20gün oral (Flagyl® 500mg. Eczacıbaşı), dermatolojik diet (d/d Hill's) kullanılmıştır. İkinci ayın sonunda deri lezyonlarında tamamen iyileşme sağlamıştır..

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Akdeniz Bölgesinde olduğu gibi yurdumuzda da leishmaniasisin en önemli rezervuarının köpekler olduğu ve enfeksiyon oranının insana göre yüksek olduğu bildirilmiştir (14,15).

Hastalığın klinik belirtilerinin başka hastalıkların klinik belirtileri ile benzerlik göstermesi ve bir çok olguda ise asemptomatik seyretmesi ayırıcı tanının önemini artırmaktadır (14,18,19).

Leshmaniasis vakalarının 5 yaşından sonra görülmeye başladığına ilişkin bildirimlere rağmen (3) bu olguda köpeklerin 5 yaşın altında olması hastalığın inkubasyon periyodunun 4-5 yıldan az olduğunu desteklemektedir (19).Türkiye'de pozitif saptanan köpek visceral leishmaniozisi olgularının %89'unun erkek, %11'inin de dişi olduğu bildirilmiştir (14). Bu olguda

## Leishmaniasis olgusu...

hastaların birinin erkek, diğerinin dişi olmasının istatistiki değeri yoktur.

Araştırmalara uygun olarak olgumuzda da (3,5,7,20) letarji, zayıflama, genel kıl dökülmesi, kepeklenme, lefadenopati, kulak uçlarında ülseratif lezyonlar, gözlerde keratokonjunktivitis zlenmiştir. Leishmaniasis teşhisinde direkt mikroskopi, kültür, serolojik yöntemler gibi çeşitli metodlar geliştirilmiştir (3,6,14,18,21,22,). Aspire materyallerin mikroskopik muayenesinde genellikle parazit saptanamaması, seropozitif köpeklerin ancak %50-60'ının doku biyopsilerinde etkenin bulunabilmesi nedeniyle hastalığın serolojik tanısının önem taşıdığı bildirilmiştir (6,14). Hastalığın tanısında ELİSA (Enzyme Linked İmmunosorbent Assay), DAT (Direct Aglutination Test), İFAT (İndirect Flureseny Antibody) testleri yaygın olarak bildirilmiştir (14,20). Pirroux ve ark. kala-azar tanısında hiçbir yöntemin %100 hassasiyet göstermediğini vurgulamışlardır (15).

Bu olguda immunokromatografik metoda dayalı ticari kit kullanılmıştır. Testin duyarlılığı sensitivite %93.10 ve spesifitesite %93.75 olarak bildirilmiştir. Teşhiste bu yöntemi tercih nedeni sahada kullanım kolaylığı, hızlı sonuç alma imkanı, numune olarak tam kan, serum, plazma kullanım olanağı ve testin doğru yapıldığını gösteren kendi kontrol mekanizmasının oluşudur.

Bu metodun diğer yöntemlere alternatif olması yerine birlikte uygulanmasının leishmaniasis tanı ve takibinde daha yararlı olacağını düşünüyoruz.

Hemogram tablosunda izlendiği gibi 1. hastada fiziki muayeneye paralel olarak RBC, Hb, Hct değerlerinde düşüş gözükmektedir. 2. hastada ise anemik durum yoktur. Genelde leishmaniasis hastalığında non-rejeneratif anemik tablosunun izlendiği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (7,10,23). E. Puggeli bir araştırmasında RBC değerinin 3.65k/ml, Hb 7.5gr/dl ve Hct 25.6 olarak bildirmiştir (23). C.Tosun ve ark(3) ise olgularında anemik duruma rastlanmamışlar .

Anemi tablosunun hastalığın kronikleşmesine ve etkenin kemik iliğine olan etkisinin yanı sıra barsak kanamalarından da kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (7,24).

Olgumuzda lenfsitozis görülmesi uzun süreli antijenik stimülasyon ve enfeksiyonun kronik seyirine bağlı olduğu kanısındayız.

ALT'deki artış her iki hastada karaciğer hasarı için önemli bulunmuştur ve karaciğer hücre tahribatını desteklemektedir. Visceral leishmaniazis hastalığında en çok etkilenen dokunun karaciğer olduğu bildirilmiştir (3,5).

Olgumuzda hipoalbuminemi karaciğer harabiyetine bağlı olarak hepatik sentezin azalmasına ve yıkımın artmasına bağlanmış, proteinüri de albuminin düşmesine katkı sağlamıştır ve hiperglobulinemi bu hasarı desteklemektedir (7,20,25).

Üre ve kreatinin normal sınırlar içinde olması böbrek hasarının ileri düzeyde olmadığını göstermektedir. Fakat idrar analizinde proteinüri ve böbrek epitellerine rastlanması bir nefroz olgusunun olabileceğini düşündürmektedir (2,25).

L.Gallego ve ark(7) yaptıkları çalışmada 190 pozitif köpek leishmaniazis vakasında %57.8 hipergamaglobulinemi, %60.1 hipoalbuminemi, %52 hem hiperglobulinemi ve hypoalbuminemi, %18.7 hypercreatinemi biyokimyasal sonuçlarına ulaşmışlardır .

Sonuç olarak araştırmacılar köpek leishmaniasis'inde sık rastlanan laboratuvar bulgularının karaciğer enzimlerinin artışı, proteinüri, hipoalbuminemi, hiperglobulinemi, non-rejeneratif anemi, leukopeni, trombositopeni, hiperkreatinemi, azotemi olduğunu bildirmişlerdir (3,5,23). Sunulan olguda proteinüri, ALT artışı, hipoalbuminemi, lenfsitozis, hiperglobulinemi ve anemi tablosu izlenmiştir. Leishmaniasis'de köpeklerin rezervuar görevi yaptığı, Türkiye'nin sosyal değişimine paralel olarak insan - hayvan ilişkisinin arttığı göz önüne alınırsa, tıp ve veteriner hekimlerinin halk sağlığı ve mesleki hastalıklar yönünden dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Biyokimyasal

analizler hastalığın teşhisi açısından yeterli olmayıp sadece hastalığın seyri ve enfeksiyonun oluşturduğu dokusal hasarın tespiti yönünden önem taşımaktadır, bununla beraber tedavimize de ışık tutmaktadır. Bu çalışma ile hastalığın genelde aseptomatik bir seyir izlediğinden ayrııcı tanının gerekliliğini ve kesin teşhis için serolojik yöntemlerin daha faydalı olacağını kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Handemir E., Kaya N., Şenlik B., Kamburgil K. Askeri personelde visceral leishmaniasis seroprevalansı Türk. Parazitol.Derg.2002;26:31.
2. Tüzer E., Toparlak M. Leishmaniasis. Veteriner parazitoloji.p13,15 İstanbul üniversitesi yayınları.Türkiye(1999)
3. Tosun C., Handemir E., Çam Y., Öztapak K., Keskin O., Kırmızı E.: Bir köpekte visceral leishmaniasis olgusu ve amphoteresin-b ile tedavisi. Türk.Parazitol.Derg.2001;25:115.
4. Harvey R., G.McKeever P.J.: Skin diseases of the dog and cat, p144, Manson publishing Co. London (1998)
5. Gallego L., Riera C., Roura X., İniesta L., Gallego M., Valladares J., Fisa R., Castillejo S., Alberola J., Ferrer L., Arboix M., Portus M.: Leishmania infantum-specific IgG, IgG1 and IgG2 antibody responses in healthy and ill dogs from endemic areas evolution in the course of infection and after treatment, Veterinary parasitology 2001;96:265.
6. İkonomopoulos J., Kokotas S., Gazouli M., Zavras A., Stoitsiou M., Gorgoulis V.G. Molekular diagnosis of leishmaniosis in dogs comparative application of traditional diagnostic methods and the proposed assay on clinical samples ,Veterinary Parasitology 2003;113:99
7. D. Santos Gomes G., R.Rosa.Leandro C., Cortes S., Romao P., Silveira H.: Cytokine expression during the outcome of canine experimental infection by leishmania infantum. Veterinary immunology and immunopathology.2002;88:21
8. Guarga J., L. Moreno J., Lucientes J., Gracia M., Peribanez M., Castillo J.: Evaluation of a specific immunochemotherapy for the treatment of canine visceral leishmaniasis Veterinary Immunology and immunopathology 2002;88:13.
9. Aybay C., Çağlar K., İmir T., Kayhan B. İnsan serumunun leishmania major promastigot hücreleri üzerine öldürücü etkisi. Türkiye parazitoloji dergisi 1997; 21:105.
10. Baneth G., Shaw S. Chemotherapy of canine leishmaniosis. Veterinary parasitology,2002;106:315
11. Reithinger R.Davies C.: Canine leishmaniasis: novel strategies for control. Trend in parasitology.2002;18:7
12. Rad M.A ., Jamshidi S. Davood S.J. Small animal dermatology. p336. Tehran University İnan.(1997)
13. Çeliksöz G., Saygı Özçelik S., Öztop A., Şanlıdağ T., Trimethoprim-sulphametaxozole ve ofloxasin'in leishmania promastigotlarına in vitro etkilerinin araştırılması Türk.Parazitol.Derg.1998;22:343.
14. Mohammadiha H.: Clinical biochemistry for medical laboratory technolojist.p118, Tehran University İnan(1999)
15. Özensoytöz S., Özbel Y., Gülatay M., Ertabklar H., Şakru N., Taylan Özkan A., Hökelek M. İnsan ve köpeklerden alınan örneklerde leishmaniasis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu uygulaması Türk.Parazitol.Derg.2002;26:239
16. Değerli K., Balcıoğlu C., Kilimcioğlu A., Limoncu M., Özbilgin A. Nutrient broth,P-Y ve RPMI-1640 besiyerlerinde leishmania türlerinin üretiminin karşılaştırılması Türk.Parazitol.Derg.1998;22:339.
17. Özcel M.: Gap ve parazit hastalıkları Türk. Parazitol. Derg.1993;11:89
18. Doğan N ., Saraçoğlu N., Kabukçuoğlu S., Ürer S., Akgün Y. Eskişehir ve çevresinde deri leishmaniasisi olguları..Türk.Parazitol.Derg. 1999;23:35.
19. Çeliksöz A., Saygı G., Özçelik S., Öztop.,Y . Deri leishmaniozusunun tanısında direkt ve kültür yöntemlerinin

karşılaştırılması, Türk. Parazitol. Derg. 1999; 23:1.

20. Riera C., Valladares J., Callego M., Aisa M., Castillrjo S., Fisa R., Ribas N., Carrio J., Alberola J., Arboix M. Serological and parasitological follow-up in dogs experimentally infected with leishmania infantum and treated with meglumin antimoniate Veterinary parasitology.1999;84:33.

21. Değerli S., Özçelik S. Farklı Kültür ortamlarında leishmania promastigotlarının üremesi üzerine sıcaklığın etkisi Türkiye parazitoloji dergisi 1998;22:111.

22.Özbilge H., Seyrek A., Aslan G., Ulukanlıgil M. Değişik besiyerlerinde leishmania üretilmesi Türk.Parazitol.Derg.1999;23:217

23. Puggelli E., İ.V.A.S.Acupuncture case report İtalian veterinary acupuncture society.2002;4.

24. Ertuğ S., Aydın N., Gültekin B., Doyuran S.: Aydın ilindeki deri leishmaniasisi olgularının retrospektif incelenmesi Türk.Parazitol.Derg.2002;26:140.

25.Taylan Özkan A., Babür C., Kıkıç S., Örgen C., Özensoy töz S. Sakarya sokak köpeklerinde visseral leishmaniasis'in indirekt fluoresan antikor yöntemi ile araştırılması Türk.Parazitol.Derg.2003; 27:97.