

Çocukluk Çağında Kala-Azar

Ünsal Günay*, Birol Baytan**, Adalet Meral Güneş***

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.

Visseral leishmaniasis (VL) retikuloendotelial sistemi tutan yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık dünyanın pek çok bölgesinde endemiktir. Uygun tedavi edilmediğinde, ilerleyici hastalık ölüme neden olur. Olguların %80'i beş yaş altındadır. Kuluçka döneminin uzun olması ve başlangıç bulgularının özgül olmaması nedeniyle çocuklarda tanı koymak güçtür ve çoğunlukla gecikir (1-3).

Zoonotik bir enfeksiyon olan Kala-azar'ın ana rezervuarı köpek (tilki, çakal) ve kemiricilerdir (4). Etkenin insana geçişinde vektör enfekte dişi tatarcık sinekleridir (phlebotomus, yakarca). İnsanlarda Leishmania'ya bağlı üç ayrı klinik tip gelişebilmektedir; Visseral form (L.donovani, L.infantum, L.chagasi), Kutanöz form (L.tropica, L.donovani), Mukokutanöz form (5-7). Enfeksiyon etkeni ilk defa 1900 yılında Leishman tarafından bir hastanın dalağından ponksiyon yapılarak gösterilmiştir. Hastalığın bulguları 1903 yılında Donovan tanımlamış ve aynı yıl Ros, etkeni Leishmania donovani olarak adlandırmıştır (5).

Sıklık ve Dağılım

Dünyada visseral leishmaniasise neden olan türlerin epidemiyolojisi önemli farklılıklar gösterir. Hastalığın yayılmasında yüksekliğin, bitki örtüsünün, nem, sıcaklık gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Kala-azarın ülkemizde çocuklardaki insidansı tam olarak bilinmemektedir (8). Bu konuda bölgesel yapılan birçok çalışma mevcuttur. Hiçsönmez ve arkadaşlarının (9-10) 68 ve 44 vakalık serileri, Ondokuz Mayıs üniversitesinden (11) 1981-2001 yılları arasında 40, Günay ve arkadaşları da Bursa'dan 1976-1989 yılları arasındaki 30 vakalık seriler bildirilmiştir (12). Bursa'daki olguların en önemli özelliği Uludağ yamaçlarında yer alan birkaç mahalleden gelmeleri yani bir enfeksiyon odağı oluşturmalarıydı (12).

Yaşam Döngüsü e Patogenez

Tatarcık sineklerinin ısırması ile bulaştırılan promastigotlar deri altında makrofajlar tarafından fagosite edilir ve amastigot haline dönerler. Etkenin giriş yerinde önce küçük bir granulom oluşur. Amastigotlar daha sonra Retikuloendotelial Sistem (RES)'e geçerek dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf nodlarına yayılırlar. Mononükleer fagositlerin sayıca artması karaciğer ve dalakta progresif hipertrofiye yol açar (Şekil 1). Özellikle dalak

aşırı genişleyerek splenik lenfoid dokunun yerini, parazitlerle dolu mononükleer hücreler alır. Kupfer hücrelerinde gelişen benzer durum sonucunda da hepatomegali görülür (1,5). Kronik miyeloid lösemi ile birlikte dalağı en çok büyüten hastalıktır.

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 (3).

Klinik

Visseral Leishmaniasisin klinik bulguları değişik coğrafik bölgelerde genellikle birbirine benzerlik gösterir. İnkübasyon periyodu 10 gün-10 yıl arasında olmakla beraber ortalama 4-6 aydır. Klinik bulgular ani veya yavaş olarak ortaya çıkabilir. İlk belirti, tatarcığın sokma yerindeki krut bırakan nodüldür. Çoğu olguda başka belirti yoktur.

Akut başlangıçlı hastalıkta ateş yüksekliği, iştahsızlık, halsizlik, solukluk ve karın şişliği en sık başvuru nedenlerindedir. Fizik bakıda, en belirgin bulgu ileri boyutlara ulaşabilen dalak büyüklüğüdür. Hepatomegali ve daha az sıklıkla lenfadenopati görülebilir (13-15). Yurdumuzda, çocukluk çağında yapılan Leishmania araştırmalarında hepatosplenomegali (HSM) %97.7-99.0 oranında, solukluk ise %50-99 oranında saptanmıştır (13-14).

Tanı ve Laboratuvar

Endemik bölgelerde uzun süren ateş, süregelen kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobulinemi Visseral Leishmaniasisi akla getirmelidir (14).

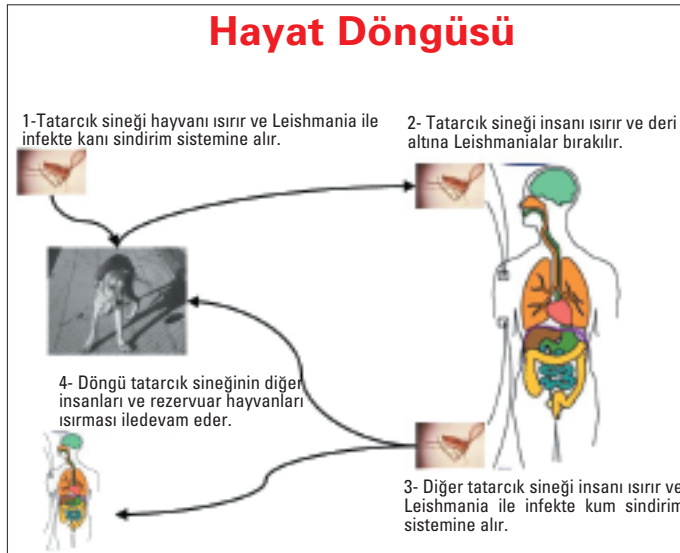
Kültürde organizmanın üretilmesi veya dokularda amastigotların gösterilmesi ile kesin tanı konur. Karaciğer biyopsisi ve dalak ponsiyonu değerli tanı yöntemleri olsalar da her ikisi de hayatı tehdit eden hemoraji riski taşır (Şekil 2).

Kemik iliği aspirasyonu güvenilir bir tanı yöntemidir. Amastigotlar, Giemsa ve Wright boyasıyla %54-86 olguda görülür (Şekil 3). Kemik iliği aspiratlarının "Novy-MacNeal-Nicolle (NNN)" veya "Schneider insect medium" besi yerine ekimi yapılır (3,7). Promastigotlar, kültürde oda ısısında 10-20 gün içinde ürerler. Türkiye'de Kala-azar düşünülen çocuk hastalarda yapılan Kemik iliği kültürü çalışmalarda, NNN besi yerinde kültür pozitifliği %16.6 ve %14.2 olarak bildirilmiştir (3,8,11).

Hastanın lökosit tabakasından (Buffy-coat), burun kazıntısından, varsa cilt lezyonlarının aspirasyonundan Giemsa yöntemiyle yapılan boyamalarla etkenin amastigot formları lökositler, epiteloid hücreler ve makrofajlar içinde tipik Leishman-Donovan Cisimcikleri halinde görülebilir.

Anemi, pansitopeni, nötropenik lökopeni, g-globulin artışı nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızı saatte 100 mm'den fazla olabilir. Proteinüri, hematüri sık bulgulardandır. Serum IgG düzeyleri poliklonal olarak çok artmış, hipergammaglobulinemi gelişmiş ve albümin azalmıştır. Bu aşırı globulin artışı; hasta serumuna bir damla Formalin damlatılınca serumun katılaşması ile gösterilir (Formol-Jel Testi). Karaciğer transaminazları ve alkalin fosfataz yüksek bulunabilir (14).

Spesifik Leishmania antikorlarını belirlemek üzere kullanılan testlerden ELISA en duyarlı ve spesifik yöntemdir. Ayrıca PCR, IFAT, kompleman birleşmesi, hemagglutinasyon gibi tanı yöntemleri de kullanılmaktadır (15).



Şekil 1: Leishmania hayat döngüsü.



Şekil 2: Kala azar tanısı.

Prognoz

Tedavi edilmeyen fulminant seyirli olgular birkaç hafta içinde veya daha uzun seyirli olgularda birkaç yıl içinde kaybedilir. Hastalar genellikle hemoraji, ciddi anemi, sepsis, pnömoni, menenjit ve diğer sekonder infeksiyonlar sonucunda ölürlür. İyileştikten sonra immünite kalıcı özelliktedir (15).

Tedavi

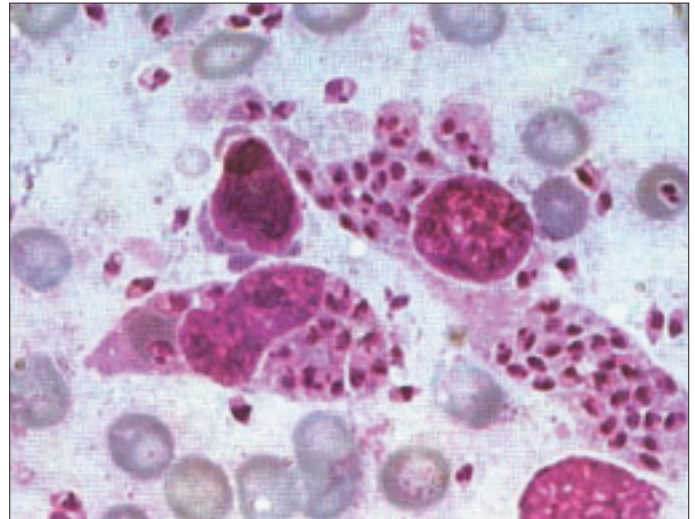
1) Pentavalan Antimon Bileşikleri:

Antimon bileşikleri etkili olmasına karşın bazı dezavantajları vardır (16). Hasta en az 3 hafta süre ile hastanede yatarak tedavi almalıdır. Antimon bileşiklerinin miyalji, inatçı öksürük ve kusma yanında renal ve kardiyak yan etkileri de vardır. Fransa'dan yapılan bir çalışmada Meglumin alan hastalarda %46.4, pentamidin alanlarda %55.9 oranında istenmeyen etki bildirilmiştir (17).

2) Amfoterisin B Preparatları:

Amfoterisin B preparatlarının 1970'lerin sonlarından beri kala azar tedavisinde yeri olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda Stibogluconate sodiuma göre 200-400 kat daha etkili bulunmuştur. Hedef dalak ve karaciğerdeki makrofajlardır. Serumda göre karaciğer ve dalaktaki ilaç konsantrasyonları daha fazladır. Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg dan 7 doz verildikten sonra total dozun %40'ı dalak ve karaciğerde saptanmıştır (18). Lipozomal amfoterisin B preparatlarının dalak ve karaciğerde yarılanma ömrü 2 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 kolesterolle çok etkili değildir. Makrofaj içindeki parazit hücre membranındaki ergosterole daha fazla afinite gösterir. Bu nedenle yan etki daha az oluşur (19-20).

Amfoterisin deoksisolat ile, 0.5 mg/kg/gün ya da 1 mg/kg/gün 8 hafta süreyle kullanılabilir. Antimon bileşiklerine cevapsız olgularda, 1 mg/kg/gün dozunda günde 15 infüzyon (30 gün) %98'inde kür sağlanmıştır (19).



Şekil 3: Kala Azar mikroskopik görüntüsü.

Geleneksel amfoterisin B preparatlarına göre liposomal amfoterisin B ve amfoterisin B kolesterol dispersion daha etkin ve potansiyel olarak daha az toksiktir. L.donovani ile infekte farelerde yapılan bir çalışmada lipozomal amfoterisin B, klasik amfoterisin B'e göre 5 kat daha etkili ve 25 kat daha az toksik bulunmuştur (19). Bu preparatların çeşitli kullanım, doz ve rejimleri bildirilmiştir (20). Tedavide 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B ya da 5 mg/kg lipid kompleks amfoterisin B 5 günlük kullanımı etkin bulunmuştur (21-24). Lipozomal amfoterisin B genellikle iyi tolere edilir ve en sık bildirilen yan etkiler hipokalsemi, nefrotoksitesite ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (19). Tablo 1 ve 2'de kliniğimizde son dönemde kala-azar tanısı alan ve lipozomal Amfoterisin B tedavisi alan vakalarımızın özeti verilmiştir.

3. Allopurinol antimon bileşikleri ile kombine edilebilir.

4. γ interferon: Hayvan deneyleri devam etmektedir.

İzlem

Leishmaniazis 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 (2,7,8).

L.donovani'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.

Kaynaklar

1. Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. Arch Pediatr 2000; 7:572-7.
2. Büyükaşık Y, İleri NS, Haznedaroğlu IC, Demiroğlu H, Dündar S. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. Postgrad Med J 1998; 74:237-9.
3. Özgüven V. Kala-Azar. In: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji: Ankara: Güneş Kitapevi, 2000;233-7.
4. Henry W Murray. Clinical and Experimental Advances in Treatment of Visceral Leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2185-97.
5. Ö. Güner www.infeksiyon.org/docs/aseminer/kala-azar.doc.
6. Bektaş S: Kala-Azar. Yeni Tıp Dergisi 1990; 7:4,53-65.
7. Hiçsönmez G: Kala-Azar. Katkı Pediatri Dergisi 1992; 13:3-4, 256-64.
8. Kocabaş E, Antmen B, Alhan E, Yıldıztaş D, Aksaray N. Çocukluk çağında kala-azar. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998; 23:95-101.
9. Hicsonmez G, Ozsoylu S. Studies of the anemia of kala-azar in 68 childhood cases. Specific antiparasitic chemotherapy is the most effective treatment. Clin Pediatr 1977; 16(8):733-6.
10. Hicsonmez G, Ozsoylu S. Kala-azar in childhood: a survey of clinical and laboratory findings and prognosis in 44 childhood cases. Clin Pediatr (Phila). 1972; 11(8):465-7.
11. Totan M, Dagdemir A, Muslu A, Albayrak D. visceral childhood leishmaniasis in Turkey. Acta paediatr 2002; 91:62-4.
12. Günay Ü, Sapan N. Bursa il merkezinde Kala-Azar enfeksiyon odağı. Sağlık dergisi 1988; 60:31-3.
13. Meral A, Sevinir B, Gunay Ü. The re-emergence of visceral leishmaniasis: important diagnostic features. J Trop 2001; 47(3):187-8.
14. Wyler D.J, Hamer D.H. Leishmaniasis in Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): Nelson Text Book of Pediatrics, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996, ed 15 p 972-4.
15. Wittner M. Leishmaniasis in Feigin RD, Cherry JD (eds): Text book of Pediatric Infectious Diseases, vol 2. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992, ed 3 p 2036-42.

Tablo 1: Olgularımızın Demografik Özellikleri.

	I. vaka	II. vaka	III. vaka	IV. vaka
Yaş	2 yaş	8 yaş	11 yaş	1.5 yaş
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek	Kız
Başvuru şikayetleri				
*Ateş	+	+	-	+
*Karında şişlik	+	-	+	+
*Solukluk	+	-	+	+
Tanı				
*Kemik iliği	+	+	+	+
*3N besiyerinde üreme	-	-	-	-
*Formol Jel	+	+	+	+
Eşlik eden diğer hastalıklar	Yok	Yok	IgA nefropatisi	Pnomoni

Tablo 2: Olgularımızın tedaviye yanıtı.

Vaka	Lokosit			Hemoglobin			Trombosit			Organomegali			
	1. gün	5. gün	10. gün	1. gün	5.gün	10. gün	1. gün	5. gün	10. gün	Dalak		Karaciğer	
	1. gün	5. gün	10. gün	1. gün	5.gün	10. gün	1. gün	5. gün	10. gün	1. gün	10. gün	1. gün	10. gün
1	4000	5345	8290	5.7	6.1	7.4	58 00	64 750	105 000	9 cm	4 cm	5 cm	3 cm
2	2700	4350	4950	9.9	10.7	11	163 000	205 000	284 000	8 cm	5 cm	3 cm	1 cm
3	3000	5300	6100	8.1	8.8	9.2	182 000	281 000	329 000	5 cm	1 cm	4 cm	1 cm
4	2100	5700	7240	6	8	10.3	45 00	192 000	322 00	9 cm	4 cm	6 cm	3 cm

16. O.P. Smith, I.M.Hann, H.Cox, V Novelli. Visceral leishmaniasis: rapid response to AmBisome treatment. Arch. Of Disease in Childhood 1995; 73:157-9.
17. P.Minodier, MD R. Piarroux, MD JM Garnier, D.Unal, H.Perrimond, H. Dumon. Pediatric visceral leishmaniasis in suthern France. Pediatr. Infect Dis J, 1998; 17:701-4.
18. Croft SL, Davidson RN, Thornton EA. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. J.Antimicrob Chemother 1991; 28:111-8.
19. Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ. Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. Drugs 1998; 56:365-83.
20. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B Therapeutic use in the management of fungal Infections and visceral leishmaniasis. Drugs 1998; 55:585-612.
21. Rodriguez Wilhelmi P, Panizo C, Ruza E, Rocha E. Treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in three immunocompromised patients. Med Clin 2001; 116:37-8.
22. T.R.Şaylı, F.Şahin, H.Tunalı, B.Evis. Dirençli Kala-Azar vakasının Lipozomal amfoterisin – B ile tedavisi THOD 1994; 4:124-6.
23. Davidson RN, Di martino L, Gradoni L et al. Short course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). Clin Infect Dis. 1996; 22:938-43.
24. R. N. Davidson, L. Di Martino, L. Gradoni, R. et al. Liposomal amphotericin B in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. Quarterly Journal of Medicine. 1994; 87:75-81.