KUTANÖZ LAYŞMANYAZİS TANI VE TEDAVİ REHBERİ

TÜRK DERMATOLOJİ DERNEĞİ

1968

Türk Dermatoloji Dergisi'nin ekidir

KUTANÖZ LAYŞMANYAZİS TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Yazarlar

Soner Uzun
Mehmet Salih Gürel
Mehmet Harman

Prof. Dr. Soner Uzun

(Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya)

1993 yılında deri ve zührevi hastalıklar uzmanı olan yazarın kutanöz layşmanyazisle tanışıklığı araştırma görevlisi olduğu 1989-1994 yılları arasında Çukurova bölgesinde Prof. Dr. Hamdi R. Memişoğlu tarafından yürütülen saha araştırmalarında yer almasıyla başlamıştır. Profesör Uzun'un hastalığa ilişkin çalışmaları akademisyenliği döneminde de artarak devam etmiş ve 2011 yılına kadar Çukurova Üniversitesi Tropikal Hastalıklar Merkezi ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda ve halen bulunduğu Akdeniz Üniversitesi'nde binlerce hastanın tanı ve tedavisinde aktif olarak yer almıştır. Kutanöz layşmanyazis konusunda çok sayıda bilimsel yayına sahip olan yazar çeşitli projelerde araştırmacı, pek çok sempozyum ve kursta da konuşmacı ve eğitmen olarak yer almıştır.

Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul)

1987 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun olan yazar 1991 yılında deri ve zührevi hastalıklar uzmanı olmuştur. Profesör Gürel, 1995-2005 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyeliği döneminde Şanlıurfa Şark Çıbanı Tanı ve Tedavi Merkezi Sorumlu Hekimliği yapmış ve 5000'den fazla hastanın bizzat tanı ve tedavisini sağlamıştır. Kutanöz layşmanyazise ilişkin yurtdışı ve yurtiçinden çok sayıda araştırma projelerinde yer alan yazar 2004 ile 2008 yılları arasında Şanlıurfa Şark Çıbanı ile Mücadele Koordinasyon Kurulu Başkanlığı görevini yürütmüştür. Yazar konuyla ilişkin çok sayıda ulusal ve uluslararası makale yayınlamış, çeşitli sempozyum ve kurslarda eğitmenlikler yapmıştır.

Prof. Dr. Mehmet Harman

(Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır)

1987 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olan yazar 1991 yılında deri ve zührevi hastalıklar uzmanı, 1995 yılında yardımcı doçent, 1998 yılında doçent, 2003 yılında profesör olmuştur. Halen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışan Profesör Harman, yaklaşık 15 yıldan beri başta kutanöz layşmanyazis olmak üzere tropikal hastalıklarla ilgilenmektedir. Yazarın kutanöz layşmanyazis konusunda çok sayıda derleme ve olgu makaleleri, bilimsel toplantılarda sunumları ve eğitmenlikleri vardır. BAP ve TÜBİTAK projelerinde araştırmacı olarak yer alan ve Diyarbakır kırsalında saha çalışmaları yapan yazarın binlerce olgunun tanı ve tedavisi konusunda deneyimleri olmuştur.

Önsöz

Önemli bir halk sağlığı problemi olan kutanöz layşmanyazis (KL) çeşitli yerel ve küresel faktörlerin etkisi ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artma eğilimine girmiştir. Ayrıca son yıllarda ülkemizin çok sayıda bölgesinde konuk ettiğimiz dünyadaki en büyük Suriyeli mülteci topluluğu içerisinden de özellikle büyük metropollerimizden pek çok importe olgu bildirilmektedir. Bu nedenlerle başta endemik olmayan bölgelerde çalışanlar olmak üzere, hastalığın tanı ve tedavisine dair ilgili klinisyenlerin bilgilendirilmesi ve mümkün olduğunca ülkemiz koşullarına uygun, standart tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur.

KL hastalarının tanı ve tedavilerine ilişkin bu rehber, hastalığın hiperendemik olduğu bölgelerde uzun yıllar çalışmış deneyimli üç KL uzmanı tarafından hazırlanmış bir uzlaşı metnidir. Bu rehberde çeşitli *leishmania* türleri ile gelişmiş olan KL olgularının tanı ve tedavisine ilişkin yaklaşımlar tanımlanmıştır. Bu yaklaşım önerileri oluşturulurken klinik deneyimlerin yanı sıra şimdiye kadar yapılmış sınırlı sayıdaki randomize kontrollü çalışmalar da temel alınmaya çalışılmıştır. Tanı ve tedaviye ilişkin klinik uygulamalar ve yaklaşımlar mümkün olduğunca basit ve pratik algoritmalar aracılığı ile verilmeye çalışılmıştır.

Giriş

"Layşmanyazis" vektör aracılıklı bir hastalık olup *Leishmania* genusuna dahil protozoan parazitlerin neden olduğu bir dizi hastalığı tanımlar. Parazitin tipine ve konağın immün yanıtına bağlı olarak hastalık kutanöz, mukokutanöz ve visseral layşmanyazis olmak üzere üç temel formda karşımıza çıkabilir (1).

Halk arasında Şark Çıbanı olarak bilinen kutanöz layşmanyazis (KL), kendiliğinden iyileştiğinde deriden çökük skatris ve şekil bozukluğuna yol açan bir deri hastalığıdır. KL yapan parazitlerin farklı tiplerinin yol açtığı ve farklı coğrafik bölgelerde görülen iki temel klinik form vardır. Bunlardan Orta ve Güney Amerika'da gözlenen klinik forma "Yeni Dünya KL"si, başlıca Güney Avrupa, Ortadoğu, Güneybatı Asya ve Afrika'da gözlenen ve ülkemizdeki Şark Çıbanı'nın da karşılığı olan klinik forma ise "Eski Dünya KL"si adı verilmektedir (2).

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 80 civarındaki ülkede 350 milyondan fazla insan aktif parazit bulaşmasının olduğu alanlarda yaşamaktadır. Bunların 20 milyondan fazlası aktif layşmanyazis hastası olup her yıl bu sayıya tahminen 1-1,5 milyonu kutanöz, 500 bini visseral ve mukokutanöz olmak üzere toplam 1,5-2 milyon hasta eklenmektedir (2). Layşmanyazisin yol açtığı mortalite ve morbidite tüm dünyada tahminen 2-4 milyon "sağlıksız olarak sürdürülen yaşam yılına" neden olmaktadır (3).

Ülkemizde yaklaşık 50 milyon kişi bu enfeksiyon açısından risk altındadır. Tahmini yıllık yeni olgu sayısı 5000 civarındadır ve bunların çok önemli bir kısmı 9 endemik ilden yani Şanlıurfa, Diyarbakır, Mardin, Osmaniye, Adana, Hatay, Kahramanmaraş, İçel ve Antalya'dan bildirilmektedir (4,5). Ancak hastalık; endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere kalıcı veya mevsimsel göçlerin artması, ticaret ve turizm amaçlı seyahatlerin sıklaşması, endemik bölgelerdeki büyük tarım ve sulama projelerinde, baraj ve petrol işletmelerinde giderek artan sayıda endemik olmayan bölge kökenli insanların çalışması gibi nedenlerle sınırlı bir hastalık olmaktan çıkmıştır. Ayrıca son yıllarda sayıları yaklaşık 3 milyonu bulan Suriyeli mülteciler ile birlikte KL olgularında belirgin bir artış olmuştur. Ülkemizin çeşitli bölgelerine dağılan söz konusu mülteciler arasından şimdiye kadar 2000'den fazla importe KL olgusu rapor edilmiştir (6). Ancak bununla birlikte gerçek sayının bildirilen sayılardan çok daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir. Dolayısıyla hem bu durum hem de yukarıda sayılan faktörlerin etkisi ile KL ülkemizin her bölgesinde (hatta büyük metropollerinde) çalışan hekimlerin bile karşılaşabileceği bir hastalık haline gelmiştir (2).

Türkiye'de Kutanöz Layşmanyazis Etkenleri ve Patogenezi

Layşmanyazis zorunlu makrofaj içi protozoan parazitlerin neden olduğu, vektör aracılı bir hastalıktır. İnsan, layşmanyazisde genellikle ikincil ya da tesadüfi konaktır (2). Ülkemizde özellikle Şanlıurfa bölgesinde insandan insana vektör aracılı antroponotik bulaş söz konusudur. Bunun dışında kemirgenler ve köpekler gibi diğer memeliler rezervuar konak olarak bilinmektedir. Etken parazitlerden ülkemizde öne çıkan türler *L. tropica* ve *L. major* olup *L. infantum*'un da belirli bölgelerimizde infantil kala-azar'ın yanı sıra kutanöz hastalığa yol açtığı bilinmektedir (7). Hastalık, enfekte dişi kum sineğinin kan emerken, farinksindeki *leishmania* promastigotlarını (parazitin kamçılı formu) deriye inoküle etmesi ile bulaşır **(Şekil 1a)**. Genellikle tatarcık olarak bilinmesine rağmen farklı bölgelerde üvez, mucuk, yakarca gibi isimlerle de anılan kum sineğinin *Phlebotomus sergenti* (en sık) ve *Phlebotomus papatasi* türleri ülkemizde vektör olarak rol oynamaktadırlar (8). Dermiste makrofajlar tarafından fagosite edilen parazit kamçısını kaybederek amastigot haline dönüşür. İkiye bölünerek makrofaj içerisinde çoğalan ve sonunda makrofajı patlatıp hücre dışına çıkan amastigotlar diğer hücreleri de enfekte ederler. Konağa ve parazite ait çeşitli faktörlere bağlı olarak amastigotlar bu aşamadan sonra ya elimine edilirler ya da hücresel immüniteyi etkileyerek enfeksiyonu başlatırlar (2).

Histopatoloji

Akut lezyon parazitle yüklü makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri içerir. Kronik olgularda ise; klasik epiteloid histiyositlerden ve bazen de Langhans tipi dev hücrelerin eşlik ettiği tüberküloid granülomlardan oluşan ve göreceli olarak daha az nekrozun olduğu bir histolojik tablo gözlenir. Bu olgularda paraziti bulmak oldukça zordur. Bu nedenle parazitin gösterilemediği kronik olguların özellikle lupus vulgaris başta olmak üzere sarkoidoz, derin mikoz gibi diğer granülomatöz dermatitlerden ayrımı histolojik olarak çok güç hatta bazen imkansız olabilir (2).

Klinik Belirtiler

Daha önce klinik veya subklinik olarak KL geçirmemiş kişilerde bu enfeksiyona karşı duyarlılık söz konusudur. Geçirilmiş enfeksiyonlar kişiyi, re-enfeksiyonlardan büyük oranda koruyarak ömür boyu süren bir bağışıklık kazandırır. *Leishmania*'ların enfekte kum sineği tarafından deriye inokülasyonunu takiben, genellikle haftalarla ya da aylarla ölçülen bir kuluçka döneminin ardından klinik lezyon belirmeye başlar.

Şekil 1. Kutanöz layşmanyazis lezyonunun doğal seyri: (a) Vektör dişi kum sineği aktivasyon gösterdiği sıcak yaz akşamlarında saklandığı yerden çıkarak karşılaştığı hayvan veya insanlardan beslenmek için kan emer (Phlebotomus Papatasi, içerik sağlayıcı: CDC/ Frank Collins, http://commons.wikimedia.org/wiki/, erişim tarihi: 23.01.2010). Eğer tatarcığın kendisi enfekte ise kan emerken farinksinde bulunan *leishmania* promastigotlarını deriye inoküle eder. (b) Parazite ve konağa ait koşullar uygunsa enkübasyon dönemini takiben ısırılma yerinde eritematöz bir papül belirmeye başlar. Haftalar sonra 1-2 cm çapında bir nodüle dönüşür. (c) Bu nodül daha sonra üzerini tabana sıkıca yapışık bir krutun örttüğü ve santral bir krateri olan nodüloülseratif lezyona dönüşür (volkan görünümü). (d) Lezyon birkaç ay-birkaç yıl arasında değişen bir süre sonunda tedavi edilmese de yerinde deriden çökük bir skatris bırakarak iyileşir.

Gelişen klinik lezyon her zaman etken parazitin türüne özgü özellikler taşımaz. Ancak genel olarak *L. tropica ve L. infantum*'un etken olduğu kuru tip KL, ülkemizde en sık görülen tip olup klinik olarak değişik formlarda karşımıza çıkabilir. Hastalık, yaz aylarında kum sinekleri tarafından ısırılarak **(Şekil 1a)** enfekte edilen kişilerde 2-8 aylık bir enkübasyon döneminden sonra hastaların "sivilce" diye tanımladıkları ağrısız, kahverengimsi eritematöz bir papül şeklinde başlar. Yaklaşık 6 ay içerisinde giderek genişleyen ve derinleşerek nodüle dönüşen lezyon 1-2 cm çapa ulaşır **(Şekil 1b)**. Zamanla bu endüre nodül ortasından ülserleşir ve bu ülserin üzeri tabana sıkıca yapışmış bir kabukla kaplanır **(Şekil 1c)**. Bu kabuk kaldırılırsa ülsere bakan yüzünde kirli-beyaz renkte dikensi çıkıntılar gözlenir (çivi belirtisi) (9). Yine ülserli dönemde gözlenen, lezyon kenarlarının normal deriden ortadaki krater şeklindeki ülsere doğru bir eğimle yükselmesi ile karakterize *volkan belirtisi*, KL'yi akla getiren ve diğer kronik ülserlerden ayıran önemli bir bulgudur **(Şekil 1c)**. Genellikle giysiyle örtülmeyen açık bölgelere yerleşmeleri ve tüm gelişim süreci boyunca ağrısız olmaları KL lezyonlarının önemli klinik özellikleridir. Lezyonların %90'ı yaklaşık 2 yıla kadar uzayabilen bir süreç içerisinde yerinde deriden çökük bir skatris dokusu bırakarak kendiliğinden iyileşirler **(akut KL) (Şekil 1d)**. Hastaların %5-10'unda ise lezyonlar kronikleşir ve tedavi edilmezlerse (bazen tedaviye de yanıt vermeyerek) yaşam boyu sebat edebilirler (2). Yaklaşık %2-5 civarındaki akut KL olgusunda ise iyileştikten 6-18 ay sonra skatris etrafında gelişen yeni papülonodüler lezyonlar ile nüks görülür. Rezidivan layşmanyazis, kısmi iyileşen layşmanyazis gibi isimlerle anılan bu klinik tabloya lupus vulgarise benzerliği nedeniyle **lupoid layşmanyazis** de denir **(Şekil 6b)**.

Kırsal veya zoonotik KL olarak da bilinen ve etken olarak sıkça *L. major*'un saptandığı ıslak tip KL kuru tipten daha az sıklıkla görülmektedir. Bu tip çoğunlukla Suriyeli mültecilerde, çeşitli nedenlerle Türkiye Cumhuriyetlerine, İran, Irak ve Afganistan'a seyahat eden kişilerde görülmektedir. Kuluçka süresi kuru tipe göre daha kısa olup genellikle 2 ayı aşmaz. İnokülasyon yerinde fronkül benzeri bir nodül şeklinde ortaya çıkan, büyük ve enflamatuvar görünümlü olan lezyon hızlı bir ilerleme ve genişleme gösterir. Çevresinde uydu lezyonların olabildiği enflamatuvar nodülün ortasında, yaklaşık 2-3 hafta içerisinde, ülser ve kabuklanma gelişir. Oluşan ülser 2-6 ay gibi daha kısa bir süre içerisinde yerinde elek görünümlü, deriden çökük bir skatris bırakarak iyileşir (10).

KL her yaşta görülebilmekle beraber endemik bölgelerde özellikle çocuklarda ve gençlerde daha sık görülmektedir. Bazen aynı odada aynı gecede ısırılma nedeniyle aile enfeksiyonu şeklinde gözlenebilir. KL lezyonları tipik olarak vücudun elbise dışında kalan bölgelerinde (%85'i) ve özellikle de baş-boyun bölgesinde (%60'ı) ve akral bölgelerde, kum sineğinin kolayca ısırabileceği eklem çıkıntıları üzerindeki deride, tek veya çoklu lezyonlar şeklinde gelişir (2). Klinik olarak KL'yi akla getirecek ipuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kutanöz layşmanyazis şüphesi yaratan klinik ipuçları
Klinik özellikler
• Eritematöz papül, nodül, plak, ülsere nodül, ülsere plak (özellikle çocuk ve gençlerde) • Kronik seyir (haftalardır, aylardır hatta yıllardır var olması) • Yüz, el-kol, ayak-bacak gibi açık bölgelere yerleşim • Ağrısız olması • Endemik bölgede yaşıyor olmak • Lezyon belirmeden en az birkaç ay önce (yaz mevsiminde) endemik bir bölgeye seyahat öyküsü • Ailede başka kişilerde de benzer lezyonların olması

Klinik Ayırıcı Tanı

KL pek çok dermatozu yakından taklit edebildiğinden **"büyük taklitçi"** olarak da adlandırılmaktadır. Bu benzerlik bazen tanıda yanılgılara ve buna bağlı olarak da tedavi yanlışlıklarına ve morbiditelere neden olabilmektedir.

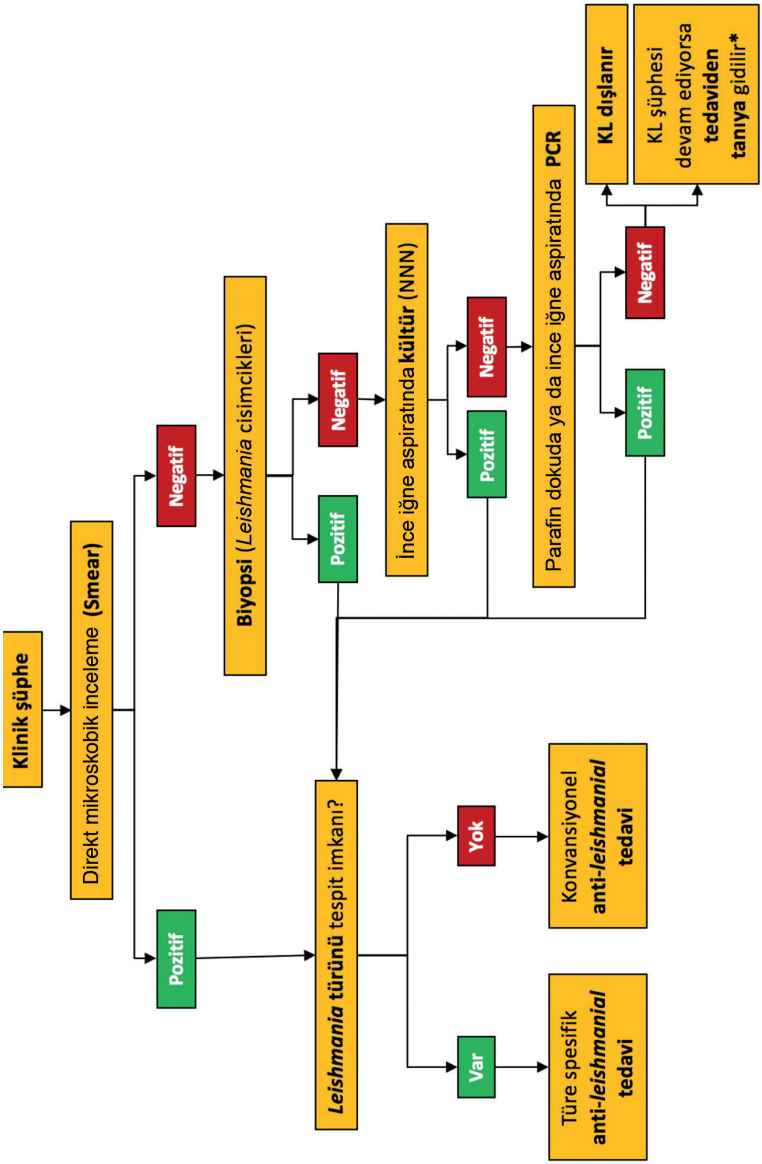
KL'nin ayırıcı tanısında bakteriyel deri enfeksiyonları, deri tüberkülozları, malin ülserler, enfekte böcek ısırığı, granülomlar (yabancı cisim veya böcek ısırığı), mikotik enfeksiyonlar, miyazis, tropikal ülser, sarkoidoz, travmatik ülserler, şarbon, psödolenfoma ve sporotrikoz gibi çok sayıda hastalık yer alır.

KL tipik görünüm dışında; erizipel, egzama, sporotrikoz, lupus vulgaris ya da psoriazis benzeri klinik tablolarla karşımıza çıkabilir ve tanı güçlüklerine yol açabilir (11-13). Özellikle nodüler veya nodüloülseratif lezyonlar ağız, burun ve göz çevresine yerleştiklerinde başta bazal ve skuamöz hücreli karsinomlar olmak üzere malinitelerle karıştırılabilmektedir (11,14-16).

Tanı

Endemik bölgelerde yaşayanlarda veya endemik bölgeye seyahat edenlerde gelişen tipik ülsere nodül veya plak şeklindeki lezyonlarda tanı kolaydır. Ancak hastalığın yukarıda sözü edilen geniş ve farklı klinik yansımaları nedeniyle bazı olguların tanısında önemli güçlükler yaşanabilir. Tanıda en önemli adım klinik olarak KL'yi akla getirmektir. Ardından klinik tanı aşağıdaki laboratuvar yöntemlerinden birisi ile doğrulanmalıdır. Yüksek spesifitesi nedeniyle aşağıdaki yöntemlerden birisi ile etkeni göstermeye yönelik *parazitolojik tanı* altın standarttır;

- Dermal kazıntı smear'i (Giemsa ile boyanır ve direkt mikroskobik inceleme yapılır),



Şekil 2. Kutanöz layşmanyazis tanı algoritması

**Etken parazitlerin gösterilemediği olgularda kuvvetli klinik şüphe devam ediyorsa tedaviden tanıya gidilebilir. Buna göre intralezyonel antimon uygulaması haftada 1 ya da 2 kez olmak üzere 5 enjeksiyon yapılır. Düzelme gözlenirse KL klinik tanısı doğrulanır ve tedaviye devam edilir. Düzelme yoksa KL tanısı büyük oranda dışlanır. KL: Kutanöz layşmanyazis*

- Kültür (NNN besi yerine ince iğne aspiratı veya biyopsi materyali ekilir),
- İnsizyonel biyopsi (H&E ve Giemsa ile boyanır),
- PCR (Biyopsi materyalinde veya lezyon aspiratlarında).

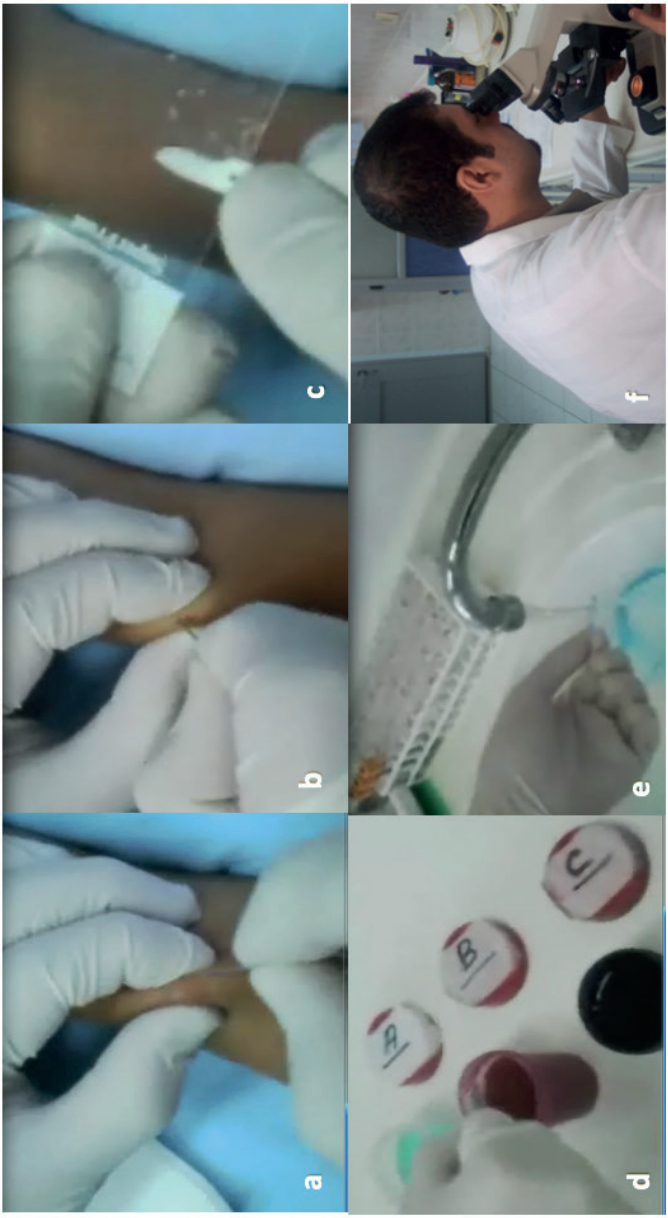
Bunlar içerisinde basit, hızlı, güvenilir ve ucuz bir yöntem olan **smear** en sık başvurulan tanı aracıdır (17).

KL ülkemizde bildirimi zorunlu bir hastalıktır ve tanısı doğrulanmış her hastanın bildirimi yapılmalıdır.

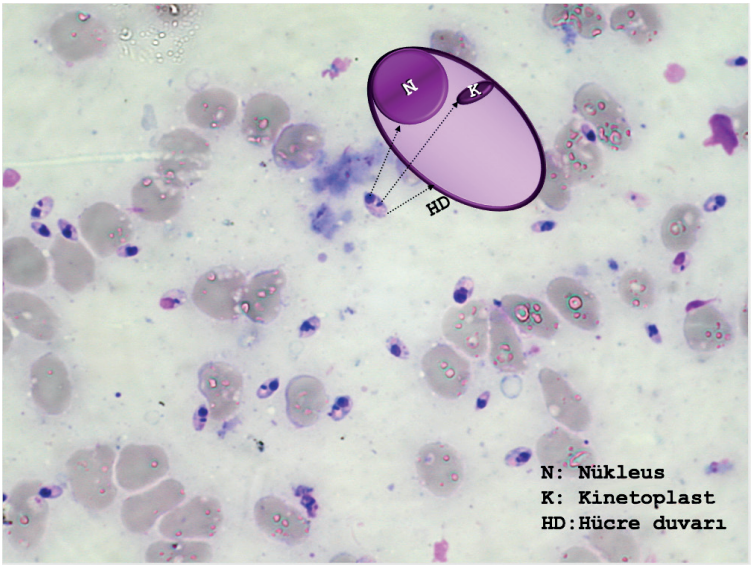
Tanıda yukarıdaki algoritma kullanılabilir **(Şekil 2)** (2);

Smear Uygulama Yöntemi (Dermal Kazıntı Smeari)

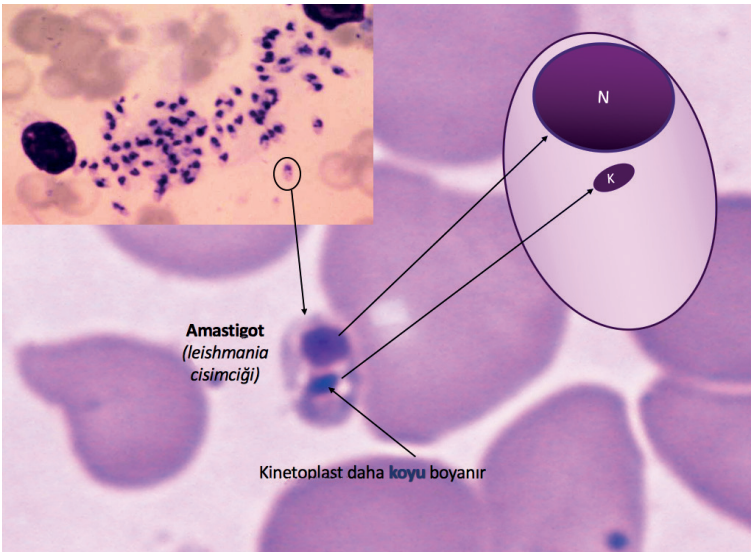
- Lezyon alanı alkol ile silinir.
- Lezyon kenarından ya da küçük papül-nodül ise tamamı baş ve işaret parmağı arasında sıkılır (bu uygulama işlem sırasında hem hastanın ağrı hissini azaltır hem de kanamayı önler).
- 15 numaralı bistüri ile sıkılan lezyonun kenarından 0,5 cm uzunluğunda üst dermise ulaşacak biçimde 1-2 mm derinliğinde bir insizyon yapılır **(Şekil 3a)**.
- İnsizyon üzerinde kanama olursa bir gazlı bezle alınır.
- Kanama durduktan sonra iki parmak arasında sıkılı tutulmaya devam edilirken bistürinin bombe karın kısmı ile yapılmış olan insizyonun uzun eksenine dik olarak dermis kazınır ve mümkün olduğunca kanamasız, dermal seröz bir materyal alınır **(Şekil 3b)** (Krutlu lezyonlarda krut bir kenardan hafifçe kaldırıldıktan sonra ülsere yüzeyden bistüri ile kazıntı alınır).
- Alınan materyal bir lam üzerine bistürinin karın yan kısmı (materyali içeren) lama paralel olacak şekilde dairesel hareketler yaparak ince bir şekilde yayılır **(Şekil 3c)**. En az iki adet yayma yapılması testin sensitivitesini arttırır.
- Yapılan yaymalar havada kurutulur ve alkolde tespit edilir (havada kurutulmuş lamın üzerini kaplayacak miktarda methanol damlatılır, çeşme suyunda yıkanır ve kurutulur).
- Yaymalar Giemsa ile boyanır **(Şekil 3d)**, çeşme suyunda yıkanır **(Şekil 3e)**, kurutulur.
- Boyamanın ardından yapılan mikroskobik incelemede öncellikle orta büyütmeli objektifler ile yaymalar taranır, sonra şüpheli alanlarda büyük büyütmeli immersiyon objektif ile *Leishmania* cisimcikleri (amastigotlar) aranır **(Şekil 3f)**.
- Makrofaj içinde ve/veya dışında genellikle oval şekilli, hücre duvarı ile çevrilmiş sitoplazma içinde bir köşede yerleşmiş, mor renkte boyanmış bir nükleus ve onun yanında ya da karşısında daha küçük ve biraz daha koyu renkte boyanan nokta ya da kısa bir çubuk şeklinde görünen kinetoplast denen yapıdan oluşan cisimciğin (amastigot) ya da cisimciklerin görülmesi durumunda smear pozitif olarak değerlendirilir **(Şekil 4, 5)**.



Şekil 3. Dermal kazıntı smearinin alınması ve boyanması



Şekil 4. Smearde *leishmania* cisimcikleri (amastigotlar)



Şekil 5. Çok sayıda *leishmania* amastigotu bir arada bulunduğunda "arı sürüsüne" benzer görünümde olabilirler

a. Kozmetik olarak kabul edilemez lezyonlar
b. İnatçı lezyonlar (lupoid, kronik, >6 ay)
c. Büyük lezyonlar (çapı 2 cm üzerinde)
d. Eklem üzeri/yüzü yerleşmiş lezyonlar
e. Çok sayıda lezyon (5 adetten fazla)
f. Mukozalara ya da bu alanlara (*dudak, göz kapağı, burun içi*) yakın yerleşim gösteren lezyonlar
g. Nodüler lenfaitin eşlik ettiği lezyonlar
h. Psikolojik olarak etkilenmiş hastalar
i. İmmün yetmezliği olan hastalar

Şekil 6. Kutanöz layşmanyazis'de mutlak tedavi endikasyonları

Biyopsi Materyalinden Yayma *(Touch preparat)*

Dermal kazıntı smeari negatif olup, biyopsi alınan hastalarda alınmış olan ve bir penset yardımıyla tutulan biyopsi materyalinin dermal yüzü lam üzerine bastırılarak dairesel hareketlerle sürülür. Hazırlanan yayma havada kurutulduktan sonra methanol ile tespit edilip Giemsa ile boyanır ve mikroskopta incelenir.

Tedavi

KL lezyonlarının çok büyük bir kısmı yerinde çökük bir skatris bırakarak kendiliğinden iyileşir **(Şekil 1d)**. İyileşme süresi lezyonun başlangıcından itibaren *L. tropica ve L. infantum* için 6-20 ay ve *L. major* için 2-6 ay arasında değişmekle birlikte, her olgu için süreyi öngörmek pek mümkün değildir. Baş-boyun bölgesi dışına yerleşmiş ve çapı 1 cm'yi geçmeyen lezyonlar ihmal edilebilmekle beraber KL'nin tedavi edilmesi için çok sayıda kişisel, hastaların aynı zamanda hastalığın kaynağı olabilmeleri nedeniyle de toplumsal gerekçeler vardır. Hastanın ve KL'nin klinik özelliklerine göre mutlak tedavi endikasyonları **Şekil 6**'da belirtilmiştir (2,18). Bunların dışındaki görece endikasyonlar ise hastanın tedavi talebinin olup olmamasına göre ve olası ilaç yan etkileri ve tedavi maliyeti doğrultusunda yapılacak yarar/risk değerlendirmelerinin sonucunda belirlenir.

Hastalığın kronikleşmesine ve yayılımına neden olabileceğinden insizyonel ya da punch biyopsi dışında tanı ve tedavi amaçlı tüm cerrahi girişimlerden kesinlikle kaçınılmalıdır.

İyileşmeyi hızlandırmak, kozmetik bölgelerde çirkin skatris oluşumunu, fonksiyon bozukluğu gelişimini ve lezyonlarda yayılımı ve relapsları önlemek tedavinin temel amaçlarını oluşturur. KL için kullanılan etkili tedaviler vardır. Ancak her klinik tipe ve coğrafik bölgeye uygun, standart ve ideal (topikal kullanılan, etkili, ucuz, güvenli) diyebileceğimiz tek bir tedavi seçeneği yoktur. Bu nedenle günümüz KL tedavisinin çok tatminkar olduğu söylenemez. Hastalığın klinik şiddeti ve tedaviye yanıtı etken parazitin tipine göre değişmektedir. Bu nedenle son yıllarda öne çıkan yaklaşım parazitin tipine özgü tedavilerin verilmesidir (19). Dolayısıyla tanı çalışmalarında örneğin PCR ile tip tayini yapılması etkin bir tedavi için önerilen yaklaşımdır **(Şekil 2)**.

İyileşme Kriterleri

Tam iyileşme deriden kabarık (papül, nodül, plak) lezyonların düzleşmesi, ülsere lezyonlarda ülserin kapanması olarak kabul edilmelidir. Lezyon büyüklüğünün 2/3 oranında gerilemesi, eritemin ve ödemin azalması, lezyonun yumuşaması kısmi iyileşme olarak değerlendirilmelidir. **Kısmi iyileşme** durumunda tedavisiz olarak bir ay sonra lezyon tekrar değerlendirilmelidir. Lezyon iyileşme eğilimini sürdürüyorsa tam iyileşme için izlemeye

devam edilir. Ancak takipte tam iyileşme oluşmazsa ikinci kür tedavi açısından hasta değerlendirilmelidir. Tedavisi tamamlanan olgular, nüks açısından bir yıl süreyle üç ayda bir kontrol edilmelidir (tam iyileşmeden aylar sonra bile nüks gözlenebilmektedir) (18).

Parazitin tipine ve kullanılan yönteme bağlı olarak 6 haftalık bir tedavi sonunda lezyon büyüklüğünde 2/3 oranında bir azalma olması beklenen durumdur. Eğer azalma 1/3 ile 2/3 arasında kalmış ise alternatif bir tedavi düşünülebilir. Ancak lezyonda 1/3'den az oranda küçülme olmuş ise mutlaka başka bir tedavi seçeneği aranmalıdır (1). Klinik ve parazitolojik iyileşmeyi birbirinden ayırmak gerekir. Klinik iyileşmeye rağmen PCR birkaç yıl kadar pozitif kalabilir (20).

Eğer tedavide skatris geliştirme riski olan destrüktif (fiziksel) bir tedavi planlanıyorsa "*tercih edilecek yöntemle elde edilecek kozmetik sonucun, lezyonun kendiliğinden iyileşmesi ile ortaya çıkacak kozmetik sonuçtan daha iyi olacağı*" beklentisi yüksek olmalıdır (2,18). Aksi durumda başka bir tedavi düşünülmelidir.

KL tedavisinde iki temel yaklaşım söz konusudur. Bunlar: Paraziti öldürmeye yönelik antienfektif tedavi ve hem lezyonu harap etmeye hem de paraziti öldürmeye yönelik fiziksel tedavi.

Antienfektif Tedavi

Günümüz KL tedavisinde her coğrafik bölge ve parazit tipi için en çok başvurulan tedavidir. *Leishmania* parazitine doğrudan toksik etki gösteren ajanlar kullanılır. Farklı öncelik ve sıklıkta kullanılmakta olan antienfektif ajanlar **Tablo 2**'de sıralanmıştır (18).

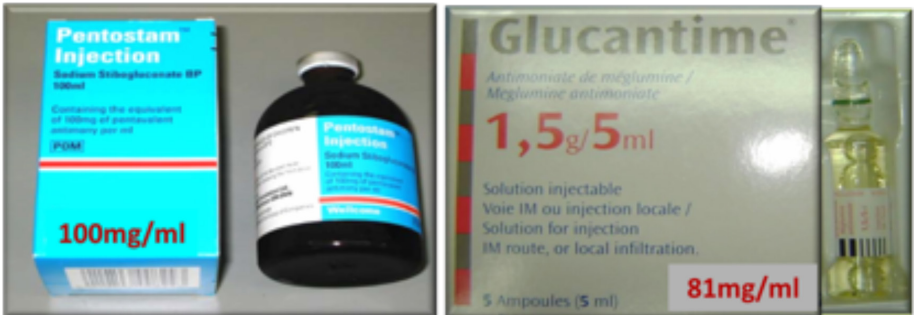
Beş Değerli Antimon Bileşikleri

Yaklaşık 90 yıldır layşmanyazis tedavisinin temelini oluştururlar (21). Oldukça etkili ve çoğu layşmanyazis formunda ilk seçenek olan bu bileşikler etkinliği araştırılan yeni ilaçlar için de *altın standart* olarak kabul edilirler (19). Etki mekanizmaları tam bilinmez ancak parazitin ATP sentezini inhibe ettikleri düşünülür. Terapötik olarak eş değerli olan iki adet beş değerli antimon bileşiği (BAB) vardır. Bunlar **meglumine antimonate** (Glucantime®) ve **sodium stibogluconate**'dır (Pentostam®) **(Şekil 7)**.

Tablo 2. Kutanöz layşmanyazis tedavisinde kullanılan antienfektif ajanlar

İlaç	Uygulama şekli ve dozu
Birinci seçenek	
Beş değerli antimon bileşikleri (BAB)	Sistemik 10-20 mg/kg/gün 15-20 gün, I.V., IM Lokal (intralezyonel)
İkinci seçenek	
Amfoterisin B	Liposomal, I.V. 3 mg/kg/gün 5. gün ve 10. gün
Miltefosin	2.5 mg/kg/gün veya 150 mg/gün-4 hafta
Pentamidin	2-4 mg/kg günaşırı 3 enjeksiyon (I.V. veya IM)
Diğerleri	
Aminosidin (%15 paromomisin)	Merhem, günde 2 kez 10-20 gün
Ketokonazol	400-600 mg/gün 6 hafta (*L. major*)
Itrakonazol	7 mg/kg/gün, 400 mg/gün 3-4 hafta (*L. major*)
Flukonazol	200 mg/gün 6 hafta (*L. major*)
Terbinafin	250-500 mg/gün 4 hafta
Azitromisin	500 mg/gün 10 gün (1-2 ayda bir 3-4 siklus)
Allopurinol	20 mg/kg/gün 15 gün
Dapson	100 mg, 2x1/gün, 6 hafta
Çinko sülfat	10 mg/kg/gün, oral, 6 hafta
Rifampisin	1200 mg/gün, oral, 28 gün (*L. tropica*)

IM: İntramusküler, I.V.: İntravenöz



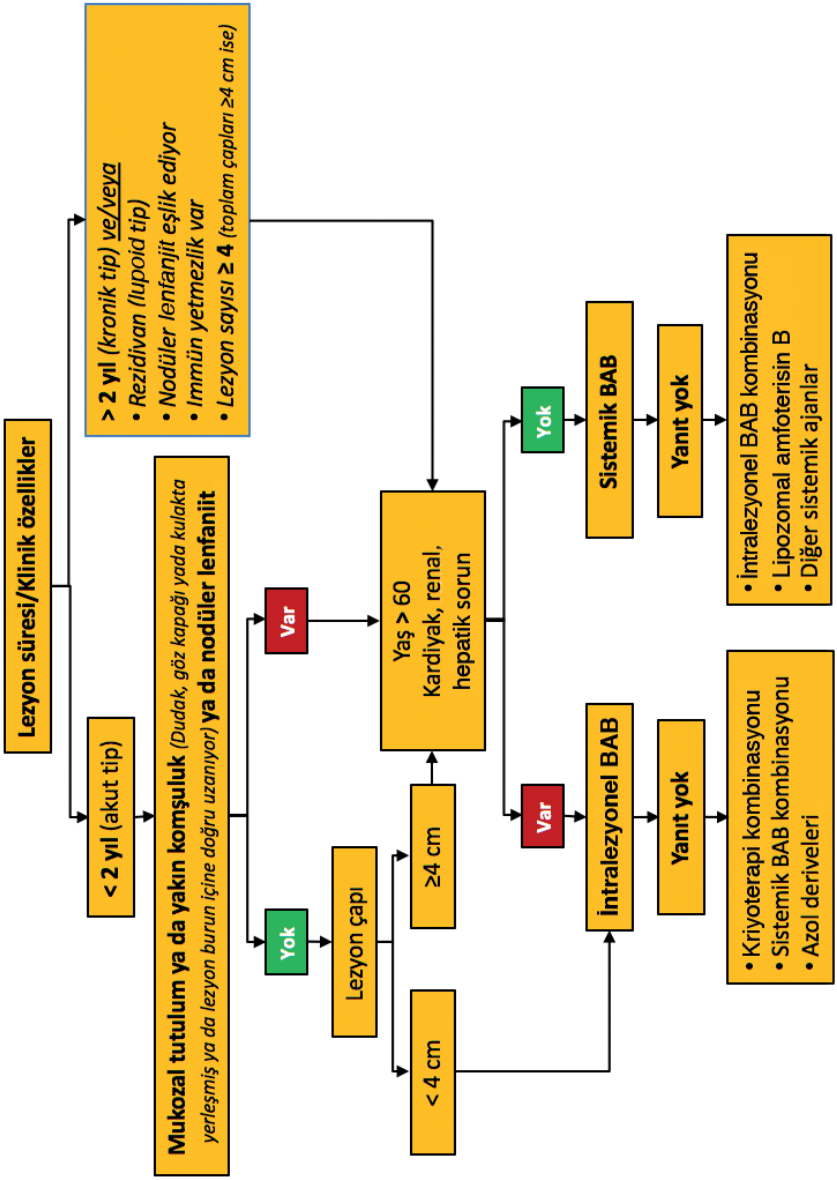
Şekil 7. Kutanöz layşmanyazis tedavisinde kullanılan beş değerli antimon bileşikleri

Her iki ilaç da eczanelerde bulunmayıp özellikle endemik bölgelerdeki İl Sağlık Müdürlükleri'nden reçete karşılığı ücretsiz olarak temin edilebilmektedir. BAB'ye karşı farklı coğrafik bölgelerde %15'e kadar varan oranlarda primer direnç bildirilmiş olmakla beraber halen pek çok *leishmania* tipi için en toksik ilaçlardır (1). Tedavinin etkisiz olması sıklıkla bu ilaçların terapötik dozların altında (<10 mg/kg/gün ya da obezite nedeniyle dozun yetersiz kalması) ve yetersiz süre (<10 gün) kullanımı ile ilişkilidir (1). Bu ilaçlar KL tedavisinde iki yöntem ile uygulanırlar; lokal (intralezyonel) ve sistemik (IM veya I.V.).

BAB'nin lezyon içerisine enjekte edilmesi şeklinde uygulanan intralezyonel BAB tedavisi geniş serilerde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (11,14). Bu uygulama ile ilaçların toksik etkileri ve tedavi maliyetleri en aza indirilmiş buna ek olarak ilaç yoğunluğunun lezyon alanında en yüksek seviyede olması sağlanmıştır. Mukozalara ve fonksiyon bozukluğuna yol açma riski olan anatomik bölgelere (dudak, göz kapağı vs.) yerleşmemiş, çok büyük ve enflamatuvar olmayan (çapı 4 cm'den küçük), akut (süresi 2 yıldan kısa) lezyonlarda, toksik etkilerinin daha sınırlı olması nedeniyle intralezyonel BAB, sistemik BAB tedavisine tercih edilebilir (2) **(Şekil 8)**. Ayrıca sistemik tedavinin, örneğin kardiyak vb. problemler nedeniyle kontrendike olduğu hastalarda bu tedavi daha öncelikli olarak düşünülmelidir (19).

Gebe ya da emzirenlerde antimon tedavisinin güvenirliliği ile ilgili yeterli bir bilgi bulunmadığından, sistemik veya intralezyonel tedavi önerilmemektedir. Tedavinin zorunlu olduğu hallerde kriyoterapi gibi fiziksel bir yöntem uygulanabilir. Gebelik ve emzirme bittikten sonra lezyon hala sürüyorsa tedavi için değerlendirilir.

İntralezyonel BAB uygulaması, olası bir *anafilaktik reaksiyona karşı* müdahale edebilme imkanı ve donanımı olan bir tedavi odasında, insülin enjektörü gibi ince uçlu (27-30 kalibre) bir enjektör ile yapılır. İlaç herhangi bir sulandırma yapılmadan

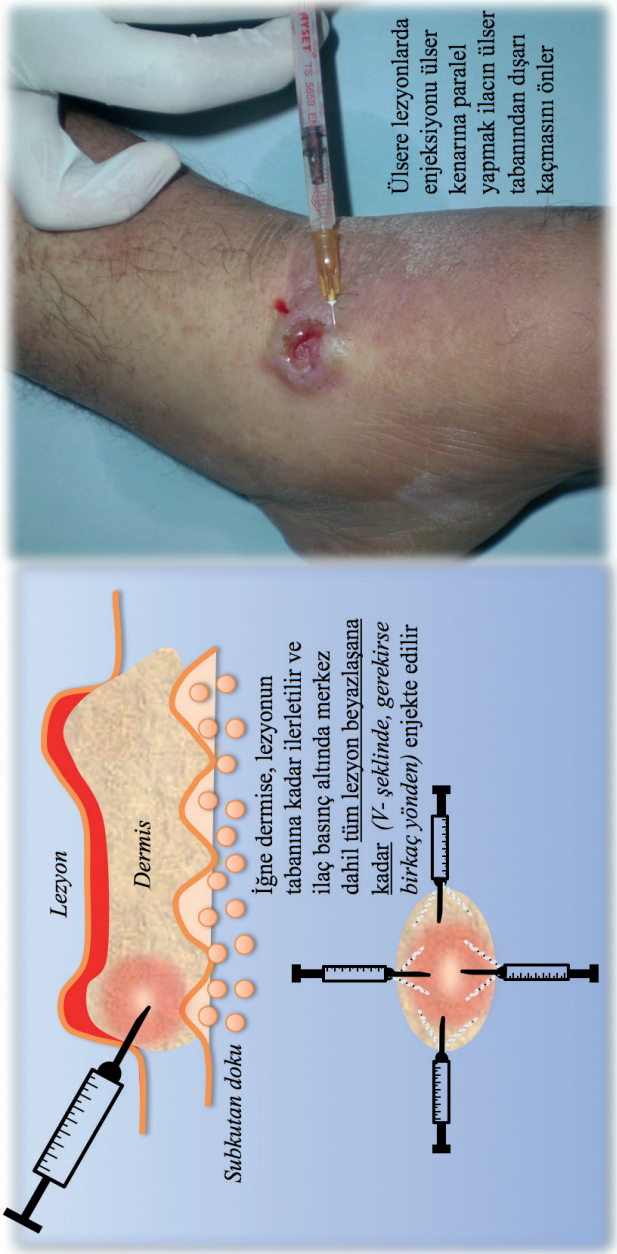


Şekil 8. Kutanöz layşmanyazis'de tedavi algoritması
BAB: Beş değerli antimon bileşiği

doğrudan lezyonun içerisine uygulanır (ancak Pentostam® kullanılacaksa ilacın partiküllü olması nedeniyle flakondan enjektöre çekilmeden önce kutuyla birlikte verilen filtreden geçirilmesi gerekir). İlacın lezyon alanında etkili bir doza ulaşabilmesi için tüm lezyon beyazlatılmalıdır (optimal doz). Yöntemin ayrıntıları **Şekil 9**'da verilmiştir. Bu enjeksiyonlar haftada 1-2 kez olmak üzere en az 5 enjeksiyon olacak şekilde iyileşme kriterleri göz önünde tutularak uygulanır. Deriden kabarık papül, nodül, plak şeklindeki lezyonların deri seviyesine inmeleri, ülsere lezyonların ise tamamen kapanması, iyileşme, dolayısıyla tedaviyi sonlandırma kriterleridir. Yeterli tedavi sonunda tam iyileşme olmasa bile tedaviye ara verilmeli ve hasta 1-3 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Tedavisiz geçen bu süre sonunda bile hastaların çoğunda tam iyileşme gözlenebilmektedir. İyi uygulanmış tedavilerden sonra nüks %2'den daha azdır. Ancak hastaların nüks açısından bir yıl kadar takibinde yarar vardır. Çok sayıda uygulanan intralezyonel BAB enjeksiyonlarından sonra enjeksiyon yerlerinde milium gelişimi sıkça karşılaşılan ancak zaman içerisinde kaybolan zararsız bir yan etkidir. Enjeksiyondan hemen sonra az sayıdaki olguda birkaç dakika süren aksırık-hapşırık nöbeti gelişebilmektedir. Yine enjeksiyondan sonra gelişen ve birkaç gün süren, lezyon yerinde geçici enflamasyon artışı, lokal duyarlılık ve ödem ise olguların çoğunda karşılaşılan bir durumdur. Ayrıca enjeksiyonların ağrılı olması (özellikle yüze yerleşmiş lezyonlarda) hastaların tedavi uyumu açısından (özellikle çocuk hastalarda) sorun yaratabilmektedir. BAB'ye karşı anafilaksi şeklinde aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir de olsa görülebilmektedir (2,18). İntralezyonel BAB, sistemik tedavi uygulanan ve lezyon yerleşimleri uygun olan hastalarda tedavi etkinliğini arttırmak ve iyileşme süresini kısaltmak amacıyla sistemik BAB tedavisi ile birlikte uygulanabilir. KL lezyonunda ısı artışı, ağrı, ödem gibi enfeksiyon belirtileri varsa uygun antibiyotik tedavisi ile iyileşinceye kadar intralezyonel BAB yapılmamalıdır.

Sistemik BAB tedavisi, lokal tedaviye yanıt vermeyen lezyonlarda, kronik, rezidivan ya da nüksi lezyonlarda, 4 cm'den büyük ve enflamatuvar lezyonlarda, yerleşim yeri itibarıyla fonksiyon bozukluğuna yol açma riski olan (eklem üzeri, göz kapağı, dudak vb.) lezyonlarda ve çoklu lezyonlarda (4 adetten fazla) kullanılabilir. Bunların dışında ana lezyona eşlik eden *nodüler lenfanjit* (lezyondan proksimale doğru lenf trasesi boyunca tespih taneleri şeklinde ele gelen subkütan nodüller) ve *immün yetmezlik* durumlarında lezyonların yayılım riskine karşı öncelik sistemik BAB tedavisi olmalıdır.

Glucantime®; kutusunda, her birinde 405 mg'lik BAB'ye eşdeğer 1,5 gr meglümine antimonate bulunan 5 mL'lik 5 ampul vardır (1 mL'de 81 mg BAB içerir). **Pentostam®**; 100 mL'lik flakondur (1 mL'de 100 mg BAB içerir). Antimon eşdeğeri (Sb) olarak 10-20 mg/kg/gün dozunda kullanılan her iki ilaç için de hastanın kilosuna göre önerilebilecek dozlar **Tablo 3**'de verilmiştir. BAB'nin günlük 20 mg/kg dozunun 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (22). Ancak klinik deneyimlerimize göre ülkemiz KL olgularının çoğu 20 mg/kg/gün dozunun altındaki dozlara yanıt vermektedirler (18).



Şekil 9. İntralezyonel beş değerli antimon bileşiği tedavisinin uygulama işlemi: Optimal doz tüm lezyonu beyazlatan dozdur

Tablo 3. Sistemik BAB tedavisinde kullanılan ilaçların hastanın kilosuna göre dozları (örnek tablo yaklaşık 15 mg/kg/gün dozu ile hesaplanmıştır). Hastanın durumuna ve lezyonun şiddetine göre kilosu 50 kg'nin üzerindeki hastalarda daha yüksek dozlar olabilir (genellikle 20 mg/kg/gün üzerindeki dozlara ihtiyaç duyulmaz). Yüksek dozlar (1500 mg/gün'den fazla) ikiye bölünmüş dozda verilebilir

Hastanın kilosu (Kg)	Doz	Glucantime®	Pentostam®
70	1000 mg	12 mL	10 mL
50	750 mg	9 mL	7,5 mL
30	500 mg	6 mL	5 mL
20	300 mg	4 mL	3 mL
10	150 mg	2 mL	1,5 mL
5	75 mg	1 mL	0,75 mL

Glucantime®; IM veya intralezyonel uygulanabilir (IV de uygulanabildiğine dair bildirimler olmakla beraber ticari ürünün prospektüsünde belirtilmemiştir), Pentostam®; IM, IV veya intralezyonel uygulanabilir. IM; derin enjeksiyon şeklinde, IV; yavaş, en az 5 dakikada uygulanır. Pentostam uygulamadan önce filtreden geçirilmelidir.

Sistemik BAB tedavisi 15-20 gün süre ile uygulanır ancak alınan yanıta göre tedavi süresi 30 güne kadar uzatılabilir. Aslında çoğu olguda 10 günden az olmamak koşulu ile 20 günün altındaki süreler yeterli olmaktadır. Örneğin; 40 gün gibi daha uzun sürelerin klinik iyileşme oranını arttırmadığı gösterilmiştir (22). Tedavi sonlandırıldığı zaman lezyonda sadece kısmi bir klinik yanıt gözlenebilir hatta birkaç hafta geçmesine rağmen hala tamamen iyileşmemiş olabilir. BAB'nin terapötik etkinliğinin tedavi bitiminden sonra da bir süre devam ettiği düşünüldüğünden hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi tedavi tamamlandıktan 4-6 hafta sonra yapılmalıdır (19). Bu süre sonunda yanıtın yetersiz olduğu düşünülüyorsa tedavi bir kür daha tekrarlanabilir. Son yıllarda bazı dirençli olgulara rastlanılmakla birlikte ülkemizdeki KL formlarının hemen hepsi BAB'ye iyi yanıt vermektedirler. Bu nedenle yanıt alınamayan tüm olgularda (özellikle parazitin gösterilemediği ve tek başına klinik veya histolojik bulgularla tanıya gidilmiş olgularda) tanı mutlaka yeniden gözden geçirilmelidir. İlaçların olası yan etkileri ve tedavi maliyetleri göz önüne alındığında tanının spesifitesi yüksek bir yöntemle doğrulanmış olması daha da önem kazanmaktadır.

BAB klinik pratikte güvenli ilaç olmasına rağmen nefrotoksik, hepatotoksik ve kardiyotoksik etkileri gözlenebilmektedir. Ayrıca pankreatit ve kemik iliği süpresyonu da gelişebilmektedir. Bu nedenle karaciğer, böbrek ve kalp hastalığı olanlarda özellikle sistemik kullanımları sakıncalı olabilir. BAB tedavisi alan hastaların yukarıda sayılan organ ve sistemlere etkileri açısından, **Tablo 4**'de verilen protokole göre takip edilmelerinde fayda vardır (18). Bu çok dikkatli takibin yapılabilmesi genellikle hastaların yatırılarak tedavisi ile mümkündür.

Tablo 4. Sistemik beş değerli antimon bileşiği tedavisi takip protokolü

- EKG; 1-2 haftada bir kontrol edilir, aşağıdaki durumlarda tedaviye ara verilir.
  - Ciddi bir aritmi varsa
  - QT aralığı 0,5 sn'den uzunsa *(Düzeltilmiş QT aralığı= QT / √RR)*
  - ST çökmesi varsa
- Transaminazlar haftada 1 kez kontrol edilir; normalin üst limitinin 5 katından daha yüksek ise tedaviye ara verilir.
- Hb, beyaz küre, trombositler; haftada 1 kez, amilaz ilk hafta günlük daha sonra haftada 2 kez kontrol edilir:
- Serum amilazı normalin üst sınırının 4 katından fazla ise (veya lipaz 15 katından fazla ise) tedaviye ara verilir.

Sıkça karşılaşılan ve klinisyeni kaygılandıran laboratuvar anormalliği karaciğer enzimlerinde yükselme ve asemptomatik hiperamilazemidir. Klinik deneyimlerimiz hem karaciğer enzimlerinin hem de amilaz değerlerinin normal sınırlarının 4-5 katına kadar yükselmesinin tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek bir risk yaratmadığı yönündedir. Bu seviyelerin üzerine çıkıldığında tedavi kesilir veya doz azaltılırsa değerler hızla normal seviyelere gelmektedir. Hatta hem bizim hem de başka merkezlerden rapor edilmiş deneyimlere göre tekrar eski dozlara dönüldüğünde bile söz konusu laboratuvar değerler bu defa güvenli sınırları aşmamaktadır (19). EKG'de Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki zaman olan QT süresi normalde 0,45 saniyeden kısadır. QT aralığında uzama sistemik BAB tedavisinde gelişebilen ve erken tespit gerektiren bir kardiyotoksisite işaretidir (düzeltilmiş QT aralığı olarak hesaplanır: QT mesafesinin iki R arası mesafenin karekköküne oranıdır). Düzeltilmiş QT (corrected QT) intervalinin 0,5 saniyeden uzun olması ciddi ve fetal bir aritminin başlayabileceğinin işaretidir. Bu nedenle düzeltilmiş QT intervali 0,5 saniyenin üzerine çıktığında tedaviye ara verilmelidir (18). BAB, QT aralığını uzatan antiaritmik ilaçlar ve etkileşim riski olan trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca BAB tedavisi sırasında alkol tüketimi hepatotoksisite riskini arttırabilir. Ayrıca bu ilaçlar nadir de olsa hipopotasemiye neden olabildiğinden elektrolit imbalansına yol açabilecek diyare veya diüretik kullanımı gibi durumlarda tedavinin sürekli ve yakın takibi gerekir. Tedavi sürecinde genellikle ilk 10 günden sonra gelişen ateş, halsizlik, miyalji, artralji, karın ağrısı ve anoreksi gibi genellikle tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyen yan etkiler hastaların önemli bir kısmında gözlenebilmektedir. Ancak bazen artralji ve miyaljiler hastaların tedaviyi bırakmak istemelerine yol açabilecek kadar şiddetli olabilmektedir. Bu durumda tedaviye bir analjezik eklenebilir. Klinik deneyimlerimizden bir diğeri ise sistemik BAB tedavisi sırasında ya da takiben (muhtemelen ilacın kemik iliği süpresyonu etkisine bağlı) gelişen zona zoster enfeksiyonudur.

Lipozomal Amfoterisin B

Genellikle BAB'ye dirençli veya BAB'nin kontrendike olduğu hastalarda kullanılan ve KL tedavisinde ikinci seçenek ilaçlardan birisi olan amfoterisin B, antifungal bir ajan olup *Leishmania* türlerine karşı da etkilidir. Klinik direncin görülmediği tek layşmanyazis ilacıdır (23). Ciddi yan etki profili önemli dezavantajıdır. Ancak doğrudan makrofajları hedefleyen daha düşük toksiteye sahip lipit formülasyonlarının (lipozomal amfoterisin B) keşfi başta visseral olmak üzere layşmanyazisin tüm formlarında kullanımını arttırmıştır. KL'de kullanılan dozu halen tartışmalı olmakla birlikte toplam birikmiş doz 18 mg/kg'yi geçmeyecek şekilde günde 3 mg/kg ardışık 5 gün ve 10. günde 6. doz şeklinde uygulama etkili bulunmuştur (24). Uygulama 30-60 dakikada yavaş infüzyon şeklinde yapılmalıdır. Uygulama süresince renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Ayrıca potasyum kaybı ve buna bağlı kardiyak aritmiler açısından da uyanık olunmalıdır. Yaşlılarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Bu ilacın çok pahalı olması KL tedavisinde birinci seçenek olmasını engelleyen en önemli faktördür (1,25).

Pentamidin

Genellikle "Yeni Dünya KL"sinde ve mukokutanöz layşmanyazis'de kullanılan, hatta *L. guyanensis* enfeksiyonlarında ilk seçenek olan ilaçtır (1,19). Pentamidine isethionate (Pentacarinat®) olarak üretilen ve ülkemizde bulunmayan bu ilaç toplam 3 enjeksiyon (IM veya IV) olacak ve günlük dozu 300 mg'yi geçmeyecek şekilde 2-4 mg/kg/gün dozunda kullanılır.

Miltefosine

Bir fosfokolin analoğu olan miltefosin (Impavido®) özellikle visseral layşmanyazis için umut verici yeni bir ajandır (25). "Eski Dünya KL"sinde özellikle *L. major* enfeksiyonlarında BAB'ye yakın etkiler bildirilmektedir. Oral kullanılması, bulantı, ishal ve kreatinin yüksekliği dışında ciddi yan etkilerinin olmaması BAB'ye kıyasla avantajlarıdır (1,25). *L. tropica* ve *L. infantum* enfeksiyonlarındaki etkinliği konusunda sınırlı veriler vardır. Miltefosine, BAB'ye dirençli veya amfoterisin B'ye çapraz direnci olan hastalarda bir seçenek olabilir (1). Ancak pahalı olması, bazen kullanımını kısıtlayan şiddetli bir bulantıya neden olabilmesi ve ülkemizde bulunmaması dezavantajlarıdır. Önerilen dozu 28 gün süre ile 2,5 mg/kg/gün'dür.

Paromomisin

Bir aminoglikozid olup parenteral ve topikal formülasyonları vardır (Leshkutan®) (1,26). Topikal formu parenteral ve intralezyonel uygulamalarla karşılaştırıldığında mükemmel bir seçenek olabilecek potansiyele sahiptir. Ancak KL'nin bazı formlarında sınırlı etkili ya da etkisiz bulunmuştur. Yine de ilacın perkütan emilimini arttıran *methylbenzethonium chloride* ile birlikte günde 2 kez 10-20 günlük uygulamanın intralezyonel BAB tedavisine alternatif olabileceği bildirilmektedir (19).

Flukonazol, İtrakonazol, Ketokonazol, Azitromisin, Allopurinol

Antifungal olan imidazol türevlerinin *leishmania* parazitlerine karşı da toksik etkileri vardır. Oral kullanımları ve düşük yan etki görülmesi avantajlarıdır. Flukonazolun *L. major* enfeksiyonlarında etkili olduğuna dair yayınlar olmakla birlikte plasebodan farklı bulmayan ve *L. infantum* enfeksiyonlarında etkisiz bulan çalışmalar da vardır. Ketokonazol ve itrakonazolün de özellikle *L. major* enfeksiyonlarında sınırlı ve şüpheli de olsa etkinlikleri konusunda veriler mevcuttur (22,25). Kendi deneyimlerimize göre 6 hafta süre ile 600 mg/gün dozunda ketokonazol, BAB kullanılamayan (toksite riski veya allerjik reaksiyon nedeniyle) veya dirençli hastalarda bir seçenek olarak düşünülebilir. Azitromisinin etkisi sınırlıdır. Diğer tedavilerin etkisiz kaldığı çocuklarda, gebelerde ve eşlik eden ağır hastalığı olanlarda denenebilir (25). Allopurinol, BAB'ye dirençli hastalarda sınırlı etkilerle kullanılabilecek bir başka seçenektir.

Fiziksel Tedavi

Kriyoterapi (sıvı azot veya CO_2) KL tedavisinde ülkemizde en sık kullanılan fiziksel yöntemdir. Tek başına kullanıldığı gibi intralezyonel BAB veya paromomisin merhem ile kombine edilerek de kullanılmaktadır. Kombine tedavilerin tek başına uygulamaya göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (20). Lezyon sınırından itibaren 2 mm'lik sağlam alanı da içine alan 10-25 sn'lik çift donma-erime siklusu şeklindeki haftalık uygulamalar etkili bulunmuştur (27). Ancak özellikle koyu tenlilerde neden olduğu kalıcı hipopigmentasyon ve daha yüksek relaps oranı (%12) nedeni ile seçilmiş ve çapı 3 cm'yi aşmayan veya intralezyonel BAB uygulanamayan lezyonlarda düşünülmelidir (11,14,28,29). İnfrared, ultrasound ve radyo dalgaları ile yapılan lokal ısı tedavileri (termoterapi, lezyon 30 sn süre ile 50 °C'de tutulur "*burn the boil*") de etkin olarak KL tedavisinde kullanılan iyi tolere edilen yöntemlerdir (21). Lokal fotodinamik tedavi ise "Eski Dünya KL"sinde standart tedavilere yanıt alınamayan hastalarda seçeneklerden birisi olabilir (26).

Korunma

KL artık yalnızca Güneydoğu Anadolu bölgemize sınırlı bir hastalık olmaktan çıkmış ve başta Çukurova olmak üzere diğer bölgelerimizi de tehdit eden ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Hem yerel hem de küresel nedenlere bağlı olası iklim, ekolojik ve demografik değişikliklerin etkisi ile hastalığın insidansında aşırı artışların olabileceği öngörülmektedir (2). Bu nedenle aynı zamanda kaynak rolü de oynayan tüm hastaların tespiti ve tedavileri, vektör tatarcıklar ve rezervuarlarla mücadele, sağlık personelinin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi hastalıktan korunmada bir an önce hayata geçirilmesi gereken yaklaşımlardır. Kişisel korunmada en etkili yöntem %50-65 korunma sağlayan permetrine daldırılmış ve sık dokunmuş cibinliklerin kullanılmasıdır (Dünya Sağlık Örgütü'nün onayladığı PermaNet® ve Olyset® jenerikli iki ürün vardır) (27,30). Bunun dışında endemik bölgelere seyahatlerde insektisitler veya böcek kovucu ilaçlar kullanılabilir. Vektör tatarcıklar zayıf uçucu sinekler oldukları için bulunulan kapalı ortamlarda hava sirkülasyonu yaratacak vantilatör gibi cihazların kullanılması faydalı olabilir. Endemik bölgelerde köpekler KL'nin evcil rezervuarlarıdır. Deltamethrin emdirilmiş köpek tasmalarının kullanılması korunmada etkili olabilir (27).

Kutanöz layşmanyazis tanı ve tedavisinde destek alınabilecek kurumlar

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul
- İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul
- Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana
- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Adana
- Çukurova Üniversitesi Tropikal Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Adana
- Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay
- Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Şanlıurfa
- Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa
- Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir
- Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa
- Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Parazitoloji Laboratuvarı, Ankara
- Şanlıurfa Şark Çıbanı Tanı ve Tedavi Merkezi, Şanlıurfa
- Alanya Şark Çıbanı Tanı ve Tedavi Merkezi, Antalya

KAYNAKLAR

1. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous *leishmania*sis. Dermatol Ther 2009;22:491-502.
2. Uzun S. *Leishmania*sis. Dermatoloji'de. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2008. p.659-77.
3. WHO. The world health report 2004. Changing history. Geneva: WHO, 2004. http://www.who.int/whr/2004/en/index.html (erişim Ocak 18, 2010).
4. Gürel MS, Ulukanligil M, Özbilge H. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). Int J Dermatol 2002;41:32-7.
5. Gürel MS, Yesilova Y, Ölgen MK, Özbel Y. Türkiye'de kutanöz leishmaniasisin durumu. Türkiye Parazitol Derg 2012;36:121-9.
6. Harman M. Kutanöz Leishmaniasis. Turk J Dermatol 2015;9:168-76.
7. Akman L, Aksu HS, Wang RQ, et al. Multi-site DNA polymorphism analyses of Leishmania isolates define their genotypes predicting clinical epidemiology of lesihmaniasis in a spesific region. J Eukaryot Microbiol 2000;47:545-54.
8. Alptekin D, Kasap M, Lüleyap U, et al. Sandflies (Diptera: Psychodidea) associated with epidemic cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa, Turkey. Acta Parasitol Turcica 1997;21(Suppl 1):168.
9. Uzun S, Baba M, Acar MA, et al. The "tin-tack" sign in cutaneous leishmaniasis. Journal of the American Academy of Dermatology 2002;46:8.
10. Vega-Lopez F, Hay RJ. Parasitic worms and protozoa. Rook's Textbook of Dermatology'de. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Oxford, Blackwell Publishing; 2004. p.1-32.
11. Uzun S, Uslular C, Yücel A, et al. Cutaneous lesihmaniaisis: evaluation of 3,074 cases in the Cukurova region of Turkey. Br J Dermatol 1999;140;347-50.
12. Karincaoglu Y, Esrefoglu M, Ozcan H. Atypical clinical form of cutaneous leishmaniasis: erysipeloid form. Int J Dermatol 2004;43:827-9.
13. Uzun S, Acar MA, Uslular C, et al. Uncommon presentation of cutaneous leishmaniasis as eczema-like eruption. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;12:266-8.
14. Uzun S, Durdu M, Culha G, et al. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. J Parasitol 2004;90:853-9.
15. Durdu M, Gökçe S, Bagirova M, et al. Periocular involvement in cutaneous leishmaniasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:214-8.
16. Akcali C, Baba M, Inaloz S, et al. Cutaneous leishmaniasis mimicking squamous cell carcinoma. Ann Acad Med Singapore 2008;37:435-6.
17. Durdu M, Baba M, Seçkin D. More experiences with the Tzanck smear test: cytologic findings in cutaneous granulomatous disorders. J Am Acad Dermatol 2009;61:441-50.
18. Uzun S. Kutanöz layşmanyazis. Dermatolojik Tedavi'de. İçinde: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editörler. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2010.
19. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. J Antimicrob Chemother 2004;53:158-66.
20. Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, et al. Detection of Leishmania DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. J Infect Dis 1998;178:911-4.

21. Lupi O, Bartlett BL, Haugen RN, et al. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. J Am Acad Dermatol 2009;60:897-925.
22. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, et al. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2007;7:581-96.
23. Korzeniewski K, Olszański R. Leishmaniasis among soldiers of stabilization forces in Iraq. Review article. Int Marit Health 2004;55:155-63.
24. Solomon M, Pavlotsky F, Leshem E, et al. Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:973-7.
25. Blum JA, Hatz CF. Treatment of cutaneous leishmaniasis in travelers 2009. J Travel Med 2009;16:123-31.
26. Neuber H. Leishmaniasis. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6:754-65.
27. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, et al. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a systematic review of the randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2007;57:335.
28. Memişoğlu HR, Kotoğyan A, Acar MA, et al. Cryotherapy in Cases with Leishmaniasis Cutis. JEADV 1995;4:9-13.
29. Gurel MS, Tatli N, Ozbilge H, et al. Efficacy of cryotherapy and intralesional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. J Egypt Soc Parasitol 2000;30:169-76.
30. Croft SL, Coombs GH. Leishmaniasis--current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. Trends Parasitol 2003;19:502-8.

Yayınevi: Galenos Yayınevi
Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1, 34093 İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **E-posta:** info@galenos.com.tr **Web:** www.galenos.com.tr
Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.
Adres: Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4.Levent / İSTANBUL
Tel.: +90 212 280 00 09
Baskı Tarihi: Haziran 2017/June 2017
Yayın Türü: Yerel Süreli/Local Periodical