



OLGU BİLDİRİSİ

Oral Terbinafin ve Azitromisin Kombinasyonuna Yanıt Veren Bir Kutanöz *Layşmanyazis*

Doç. Dr. Müzeyyen Gönül,¹ Yard. Doç. Dr. Işıl Deniz Oğuz,² Prof. Dr. Refika Ferda Artüz,³ Uzm. Dr. Nimet Aslan Özcan,⁴ Yard. Doç. Dr. Sevinç Çelik Şahin,⁵

¹ Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

² Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Giresun

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

⁵ Bozok Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

Yazışma Adresi: Dr. Müzeyyen Gönül, Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara
E-posta: muzeyyengonul@gmail.com

Özet

Oral Terbinafin ve Azitromisin Kombinasyonuna Yanıt Veren Bir Kutanöz *Layşmanyazis*

Layşmanyazis, ülkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Çukurova çevresinde endemik olarak izlenen bir hastalıktır. Tedavide en sık kullanılan ilaçlar beş değerlikli antimon bileşiklerinden meglumin antimonat ve sodyum stibogluconattır. Bizim olgumuzda beş değerlikli antimon bileşikleri temin edilemediği için alternatif tedavi olarak oral terbinafin ve azitromisin kombinasyonunu tercih ettik ve bu tedavi ile yan etkisiz ve başarılı bir sonuç elde ettik.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz *layşmanyazis*, terbinafin, azitromisin

Abstract

A Case of Cutaneous Leishmaniasis Responded to Combination Therapy of Oral Terbinafine and Azithromycin

Leishmaniasis is an endemic disease seen mainly in Southeast Anatolian and Çukurova regions of our country. Most commonly used drug treatments include meglumine antimonite and sodium stibogluconate which are both pentavalent antimony compounds. Since pentavalent antimony compounds were not available, we preferred the combination of terbinafine and azithromycin as alternative treatment in our patient and we reached a successful result with no side effects.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, terbinafine, azithromycin

Giriş

Kutanöz *layşmanyazis* (KL) en sık *Leishmania tropica*'ya bağlı gelişen tatarcıkların ısırtığı ile insana bulaşan paraziter bir enfestasyondur. Sıklıkla yüz ve ekstremiteler gibi giysiyle örtülmeyen alanlarda yerleşir. Eritemli bir papül olarak başlar. Lezyonlar yavaşça progrese olur ve ağrısız üzeri krutla kaplı nodül ve daha sonra volkan tarzında ülser dönüşür. Büyük çoğunluğu tedavisiz 1-1,5 yıl içinde sikatris bırakarak iyileşir. Bu sikatris görünür yerde olduğunda depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğu için çoğu hastada tedavi gereklidir. Tedavide ilk seçenek lokal ve gerektiğinde sistemik olarak verilebilen beş değerlikli antimon bileşikleridir (1).

Ancak bazı olgularda alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç olabilir.

Dirsek üzerinde ülser olan KL'li bir erkek olguda beş değerlikli antimon bileşiklerini temin edemediğimiz için alternatif tedavi olarak oral terbinafin ve azitromisin kombinasyonunu tercih ettik ve bu tedavi ile yan etkisiz ve başarılı bir sonuç elde ettik.

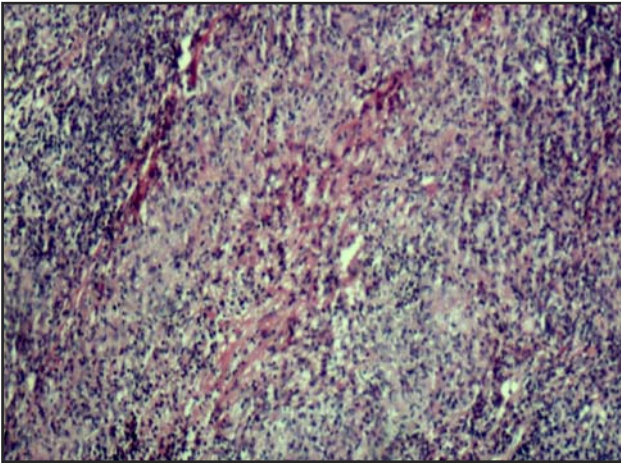
Olgu

29 yaşında erkek hasta polikliniğimize sol dirsekte ağrısız, üzeri kabuklu yara şikayeti ile başvurdu. Hastanın şikayeti yedi aydır mevcuttu. Önce küçük bir sivilce gibi başlayan döküntü daha sonra zaman içinde büyüyüp deriden kabarıp, ortasında sert bir kabuk olan yara haline dönüşmüştü. Lezyon başlamadan bir ay kadar önce Adana'ya seyahat öy-

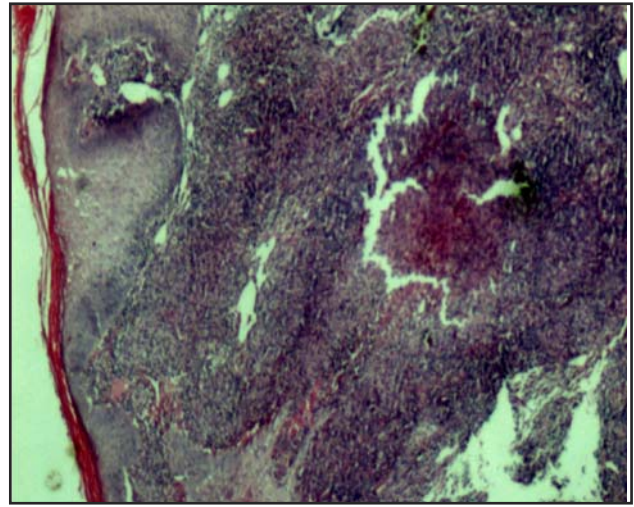


Resim 1. Sol dirsekte yaklaşık 5x5 cm boyutlarında deriden kabarıklık, ortasında kalın kahverengi bir krutun olduğu, volkan şeklinde ülsere lezyon

küsü vardı. Hastanın özgeçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Diğer sistemler açısından sağlıklı olan hastanın dermatolojik muayenesinde sol dirsekte yaklaşık 5x5 cm boyutlarında deriden kabarıklık, etrafı eritemli, ortasında kalın kahverengi bir krutun olduğu, orta sertlikte volkan şeklinde ülsere lezyon mevcuttu (**Resim 1**). Lezyonun üzerindeki krut kaldırılınca altta üzeri nemli görümlü sığ bir ülser ve krut altında dikensi beyaz çıkıntılar izlendi. Bölgesel lenfadenopati saptanmadı. Eklem hareket açıklığı doğaldı. Rutin laboratuvar incelemeleri normaldi. Layşmanyazis ön tanısı ile lezyondan yapılan yaymada leishmania paraziti izlenmedi, aside alkole rezistan basil (AARB) negatifti. Bakteriyojik yara kültüründe mikroorganizma üremedi. Lezyonun eritemli infiltrate kenarından yapılan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde dermiste yoğun lenfoid hücreler arasında santralinde minimal nekroz içeren granülom formasyonu izlendi (**Resim 2,3,4**). Hastanın lezyonundan alınan doku örneklerinin tü-



Resim 3. Dermiste yoğun lenfoid hücreler arasında santralinde minimal nekroz içeren granülom formasyonu (H&E, x100)



Resim 2. Akantotik epidermis altında dermisi diffüz patternde infiltrate eden inflamatuvar hücre popülasyonu (H&E, x40)

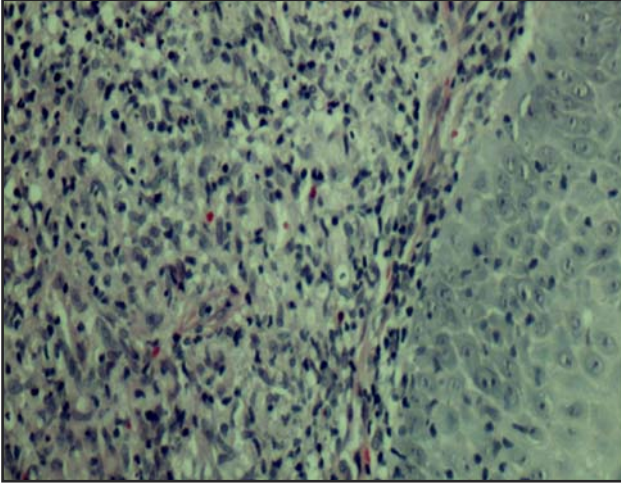
berküloz, mantar ve leishmania kültüründe üreme olmadı. Mikobakteri PCR negatifti. Leishmania PCR pozitif saptanması üzerine hastaya kutanöz layşmanyazis tanısı kondu. Lezyon büyük, ülsere ve eklem üzerinde olduğu için sistematik meglumin antimonat tedavisi planlandı ancak hastanın kliniğimize başvurduğu dönemde ilaç temininde sıkıntı olması nedeniyle hastaya oral terbinafin 1x250 mg/gün

(aralıksız her gün) ve azitromisin 500mg/gün (her ayın ilk 10 günü alacak şekilde üç kür) tedavisi toplam üç ay verildi. Tedavi bitiminde krutlu ülser ve infiltrasyon tamamen geriledi. Sikatris dokusu gelişmedi ancak lezyon postinflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak iyileşti (**Resim 5**).

Tartışma

Layşmanyazis, ülkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Çukurova çevresinde endemik olarak izlenen bir hastalıktır. Zorunlu hücre içi bir parazit olan *Leishmania* amastigot ve promastigot olmak üzere iki formda bulunur. Tatarcığın bağırsağında kamçılı promastigot halinde yaşayan mikroorganizma bu formda deriye inoküle olur.

Konakçı retikuloendotelial sisteminde ise kamçısız amastigot formuna dönüşür (1). Geçirilmiş veya subklinik enfeksiyonlar kişide yaşam boyu immünite geliştirir (2). *L. tropica*'nın neden olduğu kuru tip KL ülkemizde en sık görülen tiptir ve ısırdıktan sonra 2-8 aylık bir kuluçka döneminden sonra lezyon oluşmaya başlar. Önce eritemli bir papül şeklinde başlayan lezyon altı ay içinde giderek genişleyerek 1-2 cm'lik bir nodül halini alır. Nodül büyüdükçe



Resim 4. Dermiste yoğun lenfoid hücreler ile maskelenmiş iğsi-oval nükleuslu geniş soluk sitoplazmalı epitelioid histiyositler (H&E, x200)



Resim 5. Tedavinin 3. ayının sonunda lezyonun görüntüsü

ortasından ülserleşmeye başlar ve zamanla bu ülser üzerinde tabana sıkıca yapışmış bir krut gelişir (2). Bu krut kaldırıldığında alt kısmında kirli beyaz renkli dikensi çıkıntılar gözlenir. Bu bulguya *Hulusi Behçet*'in çivi belirtisi denir (1). Lezyon genellikle 1-1,5 yıl içinde sikatris bırakmadan iyileşir. Ancak %5-10 oranında iki yıl içinde spontan olarak iyileşmeyebilir ve kronik KL adını alır.

Hastalığın tanısı endemik bölgede yaşama veya endemik bölgeye seyahat hikayesi, klinik ve laboratuvar tetkikler ile konur (3). Lezyondan alınan örneklerle yapılan yaymanın Giemsa veya Wright ile boyanması ile amastigotlar gösterilebileceği gibi, Novy, McNeal, Nicolle (NNN) besiyerinde kültüre edilebilir. PCR yöntemiyle dokuda leishmania DNA'sı saptanabilir (1-3). Lezyondan hazırlanan yaymanın direkt mikroskopik incelemesi kolay ve sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Ancak her hastada yaymada pozitiflik saptanmayabilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada herhangi bir tanı yöntemi ile KL tanısı konmuş hastaların %78'inde yaymada amastigot saptanmış. Yine bu hastaların %92'sinde kültür pozitifliği ve %81,1'inde ise PCR pozitifliği saptanmıştır. Bu nedenle tek tanı yönteminden önce birkaç tanı yönteminin beraber kullanılmasının KL tanısının konma olasılığını arttıracığı yorumu yapılmıştır (4). Bizim hastamızda da yaymada ve biyopsi örneklerinde etkeni gösteremedik. Ancak endemik bölgeye seyahat öyküsü, lezyonun klinik özelliği, histopatolojik bulgular kuvvetle KL tanısını düşün-

dürdüğü için leishmania PCR incelemesi yapıldı ve PCR pozitifliği ile KL tanısı kondu.

KL'de tedavi iyileşmeyi hızlandırıp, relapsı önler bu nedenle tüm KL'li olgular tedavi edilmelidir. Ancak 1cm'den küçük, baş boyun lokalizasyonu dışındaki tek lezyonlu olguların tedavisiz takibinin yapılabileceğini savunan yazarlar da vardır (5). Tedavi; medikal tedavi, fiziksel yöntemler ve immünoterapi olmak üzere üç başlık altında toplanabilir (2,5). İlaç tedavileri içinde en sık kullanılanı beş değerlikli antimon bileşiklerinden meglumin antimonat ve sodyum stiboglukonatın intralezyonel veya sistemik kullanımındır. KL'da etkinliği gösterilmiş diğer ajanlar; amfoterisin B, pentamidin, miltefosin, oral çinkosülfat, azol grubu antifungaller, dapson, terbinafin ve azitromisindir (2,5).

Terbinafin leishmania parazitinin hücre duvarındaki ergosterol sentezini inhibe ederek etkisini gösteren bir ajandır (6). Çeşitli hayvan çalışmalarında çeşitli leishmania alt tiplerine karşı tedavi edici etkinliği gösterildiği gibi etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (7-13). İnsanlar üzerinde bildirilmiş yayın sayısı çok azdır. HIV pozitifliği olan kutanöz layşmanyazisli bir olguda sistemik terbinafinin etkili olduğu gösterilmiştir (10). Yapılan bir çalışmada ise 14 hastaya dört hafta boyunca günde iki kez 250 mg verilen terbinafin tedavisi sonrası 10 hastada (%71,5) iyileşme gözlenmiştir (11). 2015 yılında İran'da yapılmış bir çalışmada KL tanısı almış 40 hasta randomize olarak iki gruba bölünmüş. Bir

gruba üç hafta boyunca 15mg/kg/gün sistemik glukantim tedavisi diğer gruba ise dört hafta boyunca oral terbinafin tedavisi uygulanmış. Her iki gruba da iki haftada bir dört hafta boyunca kriyoterapi uygulanmış. Çalışmada iki grup arasında iyileşme oranları benzer bulunmuş. Sonuç olarak da terbinafin tedavisinin sistemik glukantim tedavisine dirençli ya da glukantim allerjisi olan KL hastalarında iyi bir alternatif tedavi olabileceği düşünülmüştür (12). 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise topikal terbinafinin KL'daki etkinliği araştırılmış. KL tanısı alan 88 hasta iki gruba ayrılmış. Bir gruba 20mg/kg/gün dozunda glukantim intramuskuler olarak uygulanmış ve beraberinde plasebo olarak topikal vazelin kullanılmış. Diğer gruba ise glukantim aynı şekil ve dozda verilirken yanına topikal terbinafin tedavisi eklenmiş. 20 günün sonunda iyileşme oranlarında anlamlı bir fark gözlenmezken ülsere nodül, nodül ve plak tarzı lezyonu olan hastaların iyileşme hızı anlamlı yüksek bulunmuş (13). Bu çalışmaya dayanarak terbinafinin topikal kullanımının sistemik kullanımı kadar etkin olmamakla beraber diğer sistemik tedavilere destekleyici olarak iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılabileceği söylenebilir. Ancak bu konuda başka çalışma olmadığı için bu tezi kanıtlayacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Azitromisin protein sentez inhibitörü makrolid grubu bir antibiyotiktir. *Krolewiecki* ve ark. tarafınca azitromisinin *Leishmania major* promastigotlarına ve amastigotlarına karşı in vitro ve in vivo etkisi olduğu gösterilmiştir (14). Azitromisinin leismaniya karşı direk öldürücü etkileri olabileceği gibi makrofajların çeşitli patojenleri öldürme yetisini arttırarak da makrofaj içindeki amastigot formlarına karşı etki gösterebildiği düşünülmüştür. Makrofajlarda ve enfekte dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, oral alınabilmesi, oral biyoyararlanımının yüksek olması, uzun yarı ömrü ve gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilmesi nedeniyle KL tedavisinde kullanılabilecek ajanlar arasına girmiştir (14). Azitromisinin leismania parazitine karşı in vitro etkin olabildiğini gösteren başka çalışmalar da vardır. *Tanyüksel* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada azitromisinin in vitro olarak fare periton makrofajlarındaki hücre içi *L. major* amostigotlarına karşı öldürücü et-

kisi olduğu gösterilmiştir (15). *Oliveria-Silva* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise azitromisinin in vitro olarak *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* ve

Leishmania chagasi'ye karşı etkili olduğu gösterilmiş ve layşmanyazis tedavisinde alternatif bir ilaç olabileceği görüşü ileri sürülmüştür (16). Azitromisinin kinik olarak

KL'da etkili olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi etkisiz bulan yayınlar da vardır (17-23). 2007 yılında Arjantin'de yapılan bir çalışmada KL tanısı olan 22 hastaya 500 mg/gün azitromisin, 23 hastaya ise 10mg/kg/gün meglumin antimonat tedavisi verilmiş. Bu çalışmada hastaların %45'i azitromisine yanıt verirken %82,6'sı meglumin antimonat tedavisine yanıt vermiş. Sonuç olarak azitromisin KL'e etkili olabilmekle birlikte meglumin antimonat kadar etkili bir tedavi olmadığı sonucuna varılmıştır (21). 2014 yılında Brezilya'da yapılan bir çalışmada tek başına oral azitromisin tedavisinin KL'de etkili olmadığı gösterilmiş (22). Azitromisin KL'de diğer tedavi ajanları ile birlikte kombine de kullanılabilir. 2012 yılında İran'da yapılan bir çalışmada 86 KL hastası iki gruba bölünmüş, bir gruba 10mg/kg/gün dozunda azitromisin ve allopurinol kombinasyonu diğer gruba intramuskuler glukantim tedavisi uygulanmış. İki ay sonunda iki grup arasındaki iyileşme oranları arasında anlamlı fark saptanmamış (23). Tüm bu çalışmalar ışığında azitromisin ilk seçenek olmamakla beraber diğer tedavileri almayan KL'li hastalarda kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bizim hastamızın lezyonu büyük, ülsere ve eklem üzerinde olduğu için etkinliği arttırabilmek için tek bir ajan değil de azitromisin ve terbinafini kombine vermeyi uygun gördük. Hepatotoksisite riskini azaltmak için de terbinafin dozunu literatürlerde belirtilen 2x250 mg dozu yerine 1x250 mg dozunda verdik ve yanına ayda 10 günlük kürler halinde 1x500 mg azitromisin ekledik. Üç aylık tedavi sonucu lezyonda iyileşme saptadık ve tedavi sonrası takibinde rekürrens saptamadık. Literatürde bu iki tedavi ajanının kombine verildiği bir makaleye rastlamadık.

Sonuç olarak KL endemik bölgelerde önemli bir sağlık sorunu olmakla birlikte özellikle klasik teda-

vileri veremediğimiz hastalarda terbinafin ve azitromisin tedavilerini de güvenle kullanabileceğimizi hatırlatmayı amaçladık.

Kaynaklar

1. Gürel MS, Yeşilova Y, Olgen MK ve ark. Cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Turkiye Parazit Derg* 2012; 36: 121-129
2. Uzun S. Leishmaniasis. Tüzün Y, Güler MA, Serdaroglu S ve ark. *LV. Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p659-682
3. Zeyrek FY, Erdoğan DD, Uluca N ve ark. The Role of serology in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012; 8: A121-A124
4. Ertabaklar H, Çalışkan ÖS, Boduç E, Ertuğ S. Comparison of direct microscopy, culture and polymerase chain reaction methods for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49: 77-84.
5. Aytekin S. Kutanoz lışmanyaziste tedavi. *Turkderm* 2009; 43: 44-47.
6. Chance ML, Havercroft PR, Goad LJ. Observations on leucine incorporation into sterol by *Leishmania*, and its inhibition by terbinafine. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999; 93: 185-188
7. Zakai HA, Zimmo SK. Effects of itraconazole and terbinafine on *Leishmania major* lesions in BALB/c mice. *Ann Trop Med Parasitol* 2000;94: 787-791
8. Simões-Mattos L, Teixeira MJ, Costa DC et al. Evaluation of terbinafine treatment in *Leishmania chagasi*-infected hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Vet Parasitol* 2002; 103: 207-216.
9. Sampaio RN, Takano GH, Malacarne AC ve ark. [In vivo Terbinafine inefficacy on cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL/6 mice. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 531-533.
10. González-Rupérez J, Javaloyas de Morlius M, Moreno Carazo A. Remission of localized cutaneous leishmaniasis in a HIV-positive patient using systemic terbinafine. *Dermatology* 1997; 194: 85-86.
11. Bahamdan KA, Tallab TM, Johargi H ve ark. Terbinafine in the treatment of cutaneous leishmaniasis: a pilot study. *Int J Dermatol* 1997; 36: 59-60
12. Farajzadeh S, Esfandiarpour I, Haghdoost AA, Mohammadi S, Mohebbi A, Mohebbi E, Mostafavi M. Comparison between combination therapy of oral terbinafine and cryotherapy versus systemic meglumine antimoniate and cryotherapy in cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. *Iran J Parasitol* 2015; 10: 1-8.
13. Farajzadeh S, Heshmatkhah A, Vares B, Mohebbi E, Mohebbi A, Aflatoonian M, Eybpoosh S, Sharifi I, Aflatoonian MR, Shamsi Meymandi S, Fekri AR, Mostafavi M. Topical terbinafine in the treatment of cutaneous leishmaniasis: triple blind randomized clinical trial. *J Parasit Dis* 2016; 40: 1159-1164.
14. Krolewiecki A, Leon S, Scott P ve ark. Activity of azithromycin against *Leishmania major* in vitro and in vivo. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 273-277
15. Tanyuksel M, Bas AL, Araz E, Aybay C. Determination of intracellular efficacies of azithromycin against *Leishmania major* infection in human neutrophils in vitro. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 93-96.
16. de Oliveira-Silva F, de Moraes-Teixeira E, Rabello A. Antileishmanial activity of azithromycin against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis*, and *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 745-749.
17. Minodier P, Zambelli L, Mary C ve ark. Cutaneous leishmaniasis treated with azithromycin in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 :80-81
18. Silva-Vergara ML, Silva Lde A, Maneira FR ve ark. Azithromycin in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 175-177
19. Layegh P, Yazdanpanah MJ, Vosugh EM, Pezeshkpoor F ve ark. Efficacy of azithromycin versus systemic meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 99-101
20. Teixeira AC, Paes MG, Guerra Jde O ve ark. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49: 235-238
21. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, Juarez M, Taranto NJ. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77: 640-646.
22. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SF, Romero GA, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47:756-62. doi: 10.1590/0037-8682-0266-2014.
23. Dastgheib L, Naseri M, Mirashe Z. Both combined oral azithromycin plus allopurinol and intramuscular Glucantime yield low efficacy in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol* 2012;51:1508-11. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05610.x.