

# LAYŖMANYOZ

**YUSUF ZİYA DEMİROĞLU**

BAŖKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ADANA UYGULAMA VE ARAŖTIRMA MERKEZİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ

# PLAN

- Tanım
- Epidemiyoloji (Dünya ve Türkiye)
- Parazit
- Vektör
- İmmunopatogenez
- Visseral layşmanyoz
- Visserotropik layşmanyoz
- PKDL
- Kutanöz Layşmanyoz
- Korunma

# LAYŞMANYOZ

- *Leishmania* spp.
- Zorunlu hücre içi parazitleri
- Enfekte dişi tatarcık (Phlebotomus türleri)

# LAYŞMANYOZ

Visseral (VL)

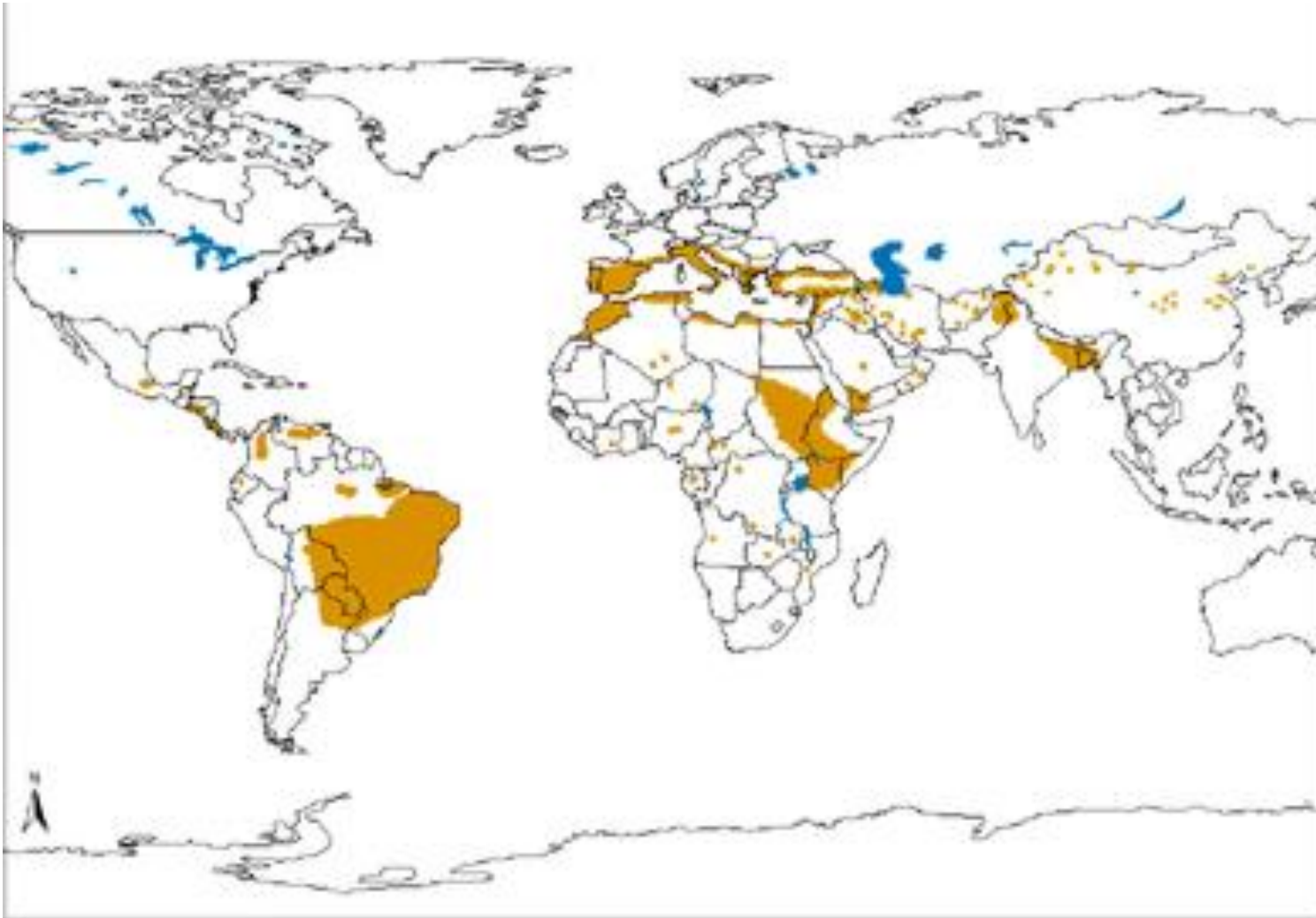
Kutanöz (KL)

Mukokutanöz (MKL)

# Epidemiyoloji

- 88 ülke , 350 milyon insan
- 12 milyon kişi enfekte
- Her yıl 2 milyon yeni olgu
  - 500.000 VL,
  - 1,5-2 milyon KL
- 50.000-60.000 ölüm

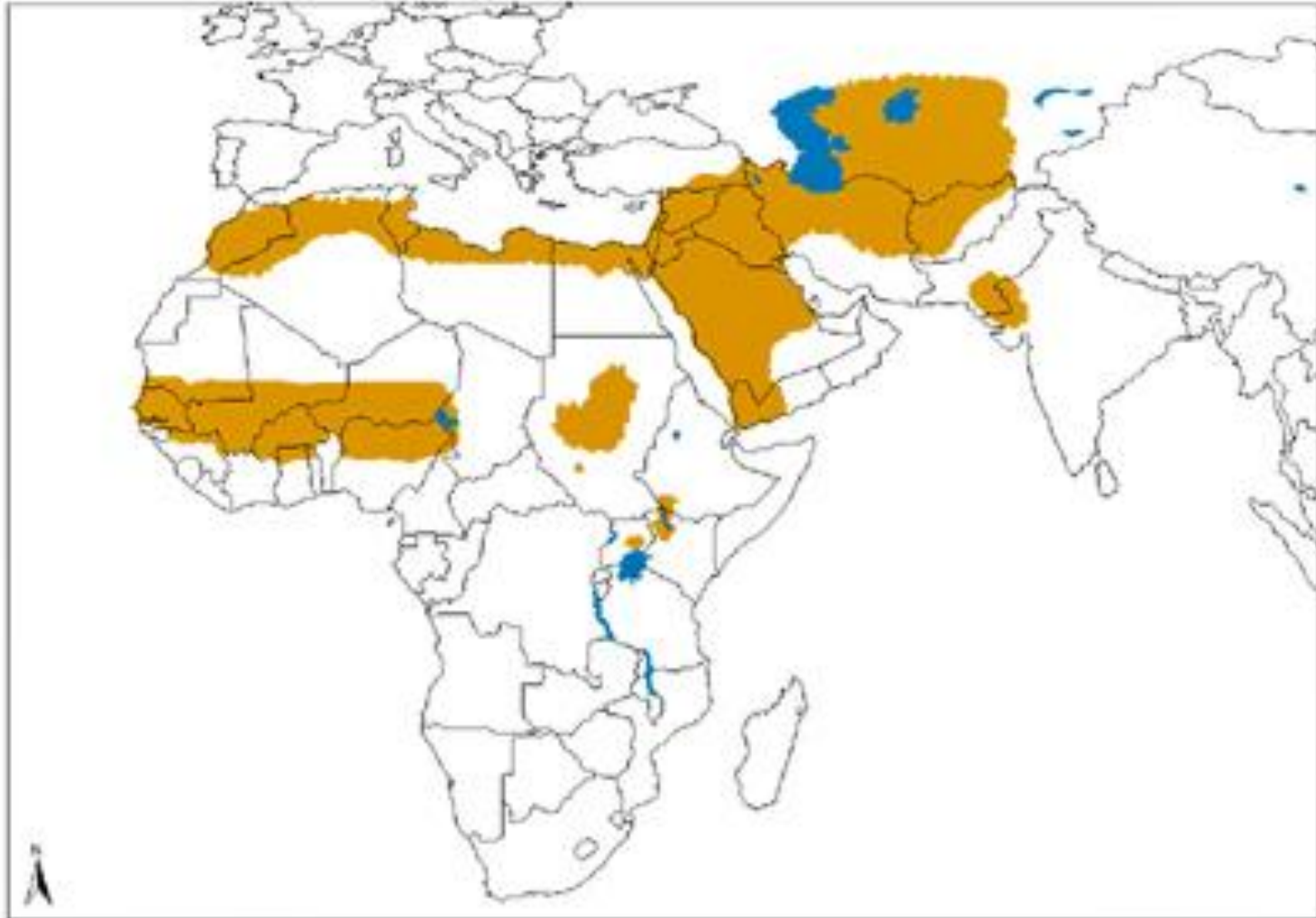
# Visseral Layşmanyoz



# Eski dünya KL – *L.tropica/L.aethiopica*



# Eski Dünya KL - *L. major*





# Yeni Dünya KL ve MKL



# Epidemiyoloji

## Visseral Layşmanyoz

- Hindistan
- Bangladeş
- Sudan
- Nepal
- Brezilya

% 90

## Kutanöz Layşmanyoz

- Afganistan
- Cezayir
- Kolombiya
- Brezilya
- İnan
- Irak
- Suriye
- Etopya
- Kuzey Sudan
- Kosta-Rika
- Peru

%75

# Epidemiyoloji- Türkiye

- Türkiye de yıllık 37 VL, 2300 KL
- 1990-2010 arası 46.003 olgu\*
- %96'sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş
- Son 20 yılda bildirilen KL olgularınının %50'si Şanlıurfa

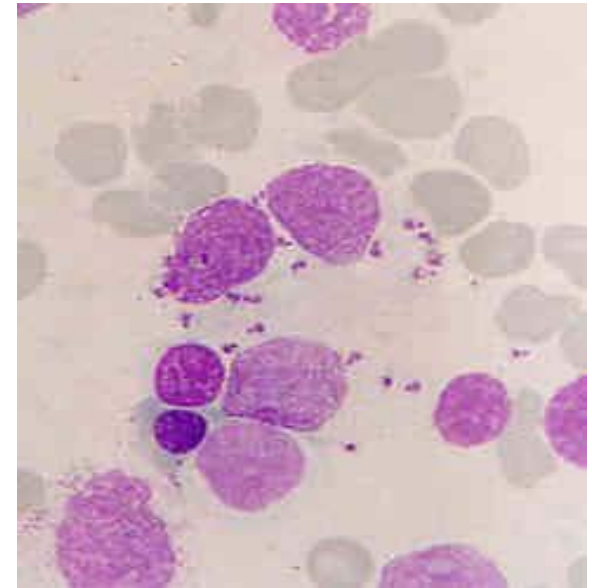
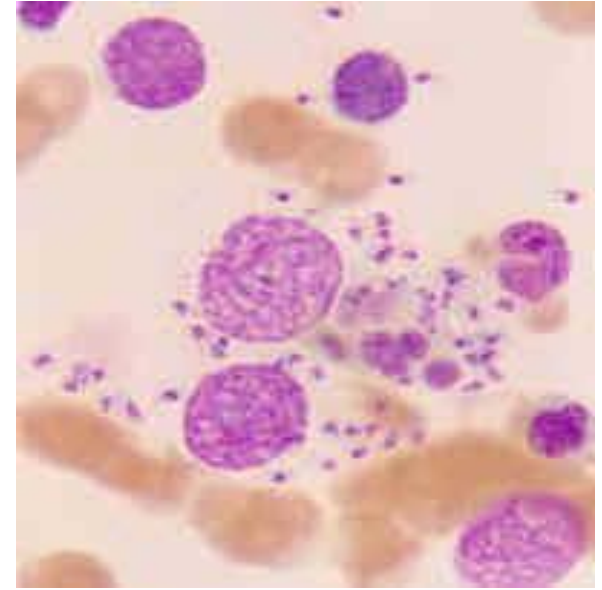
# *Leishmania*

- Dimorfik hayat siklusu olan protozoa
- *Viannia* ve *Leishmania* subgenusu
- *Viannia* orta ve güney Amerika
- *Leishmania* tüm dünyada

# *Leishmania*

## Amastigot;

- 2-4  $\mu\text{m}$
- yuvarlak veya oval
- Monositler, PMNL ve
- endotel hücreleri içinde,
- bazen kümeler halinde
- bazen de bu hücrelerin
- parçalanması sonucu
- hücrelerin dışında tek tek



# *Leishmania*

## Promastigot

10-15  $\mu\text{m}$  boy, 1,5-3,5  $\mu\text{m}$

Mekik

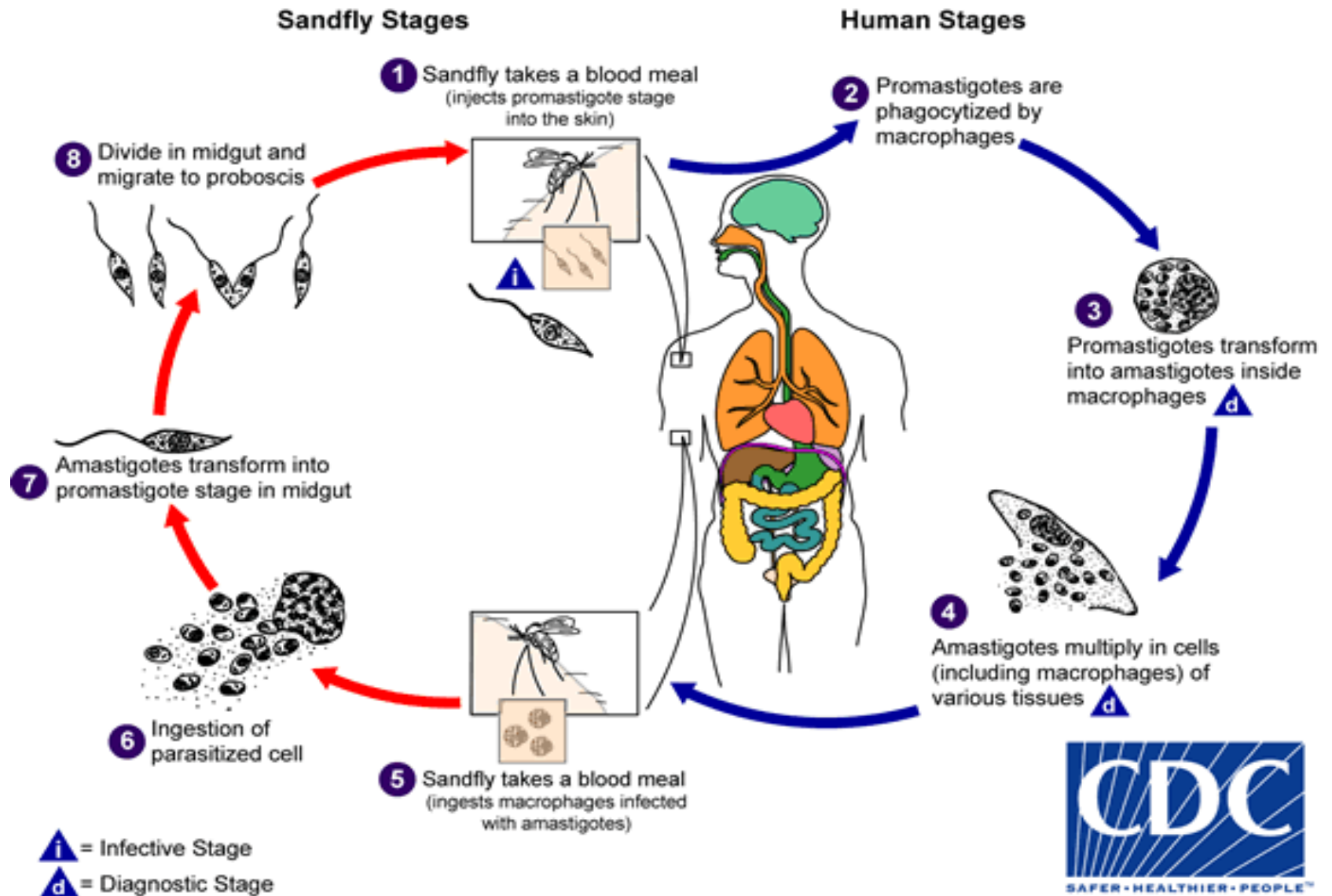
20  $\mu\text{m}$  uzunlukta ön uçtan  
çıkan kamçılı

Tatarcıklarda

NNN by



# Leishmania hayat siklus



# Vektör

- *Phlebotomus* ve *Lutzomia*



- Tatarcık; yakağan; yakarca; gübdüşen





# Vektör

- Deniz seviyesinden yüksek dağlara, nemli topraklardan çöllere kadar değişik habitatlara adapte olabilirler
- 2-3 mm, oldukça uzun bacaklara sahip, vücutları tüylü, geceleri aktivite gösterir, gün boyu karanlık ve nemli mikrohabitatlarda saklanır
- İstirahat halindeyken kanatlarını karın üzerinde “V” şeklinde tutmaları, kan emmek için yöneldikleri konakçısına konmadan önce çevresinde kısa sıçramalar yapmaları ile tanınırlar

# Vektör

Akdeniz ülkelerinde;

*P. ariasi, P. perniciosus* → *L. infantum*

Ege bölgesinde\*

*P. sergenti, P. papatasi, P. major, P. syriacus* →

*L. infantum*

rezervuar köpekler

*P. sergenti* → *L. tropica*

# Vektör

Çukurova'yı da içine alan bir çalışmada\*;

14 *Phlebotomus* 2 *Sergentomia* genusu

En sık görülen türler %32 *P. tobbi*, %18 *P. papatasi*,  
% 13.3 *P. perfiliew*, %11 *P. halepensis*

\*\*Çukurova'da yapılan bir çalışmada *P. tobbi*'nin *L. infantum*'u taşıdığı gösterilmiştir.

\*Şimşek FM. J Vector Ecology 2007;32:269-79

Svobodová M, **Alten B.** Int J Parasitol. 2009 Jan;39(2):251-6.

# İMMUNOPATOGENEZ

- Parazit-vektör

- Vektör- memeli konak  
hyalüronidaz-maksadılan

- Parazit-memeli konak  
Doğal bağışık yanıtın aşılması  
Adaptif immun yanıtın aşılması

# İMMUNOPATOGENEZ

Th1/Th2 dengesinin Th2 yönüne kayması veya Th1 yanıtının baskılanması

KL'e duyarlılık IL-4 artışı ile oluşan Th2 yanıtı



Hastalık

IL-12 ile yönlendirilen IFN- $\gamma$  nın dominant olduğu Th1 yanıtı



Şifa

# İMMUNOPATOGENEZ

VL 'de polarize olmuş Th2 yanıtı değil de baskılanmış Th1 yanıtı kronikleşme ve visseralizasyondan sorumlu

# Visseral Layşmanyoz

- Kala-azar, dumdum ateşi, assam ateşi, infantil splenomegali
- L. donovani complex  
(L.infantum, L.donovani, L. cahagasi)
- Asemptomatik enfeksiyon;
  - çocuklarda 6.5:1
  - erişkinlerde 18:1 (Brezilya'da)

# VL

- Erkek /kadın 3:1- 4:1
- İnkübasyon genellikle 2-8 ay (10 gün - >1 yıl)

## Kolaylaştırıcı faktörler

- HIV
- Kronik immunsupresif tedavi ( MTX, steroid, TNF-alfa blokerleri)
- Solid organ transplantasyonu
- Lösemi, lenfoma



# VL-Klinik

- Akut
- Subakut
- Kronik



# VL-Klinik

## Akut

- Ateş (ani, şiddetli )
- Splenomegali ( çoğunlukla yumuşak)
- Hepatomegali ( yumuşak, keskin kenarlı ve düzgün yüzeyli)
- Hiperpigementasyon
- KCFT yüksekliği ve sarılık ( kötü prognoz)
- Pansitopeni
- Hematüri , proteinüri , ekimoz, peteşi, diş eti kanamaları
- Asit ve ödem, 2-3 ay içinde ölüm

# VL-Klinik

## Subakut

- En sık, selim seyirli (tdv edilmez ise 2 yıl sürer)
- Ateş (başlangıçta günde 2 kez pik, sonra dalgalı)
- Splenomegali ( yumuşak----sertleşir)
- Pansitopeni
- Hepatomegali ( 1. ayın sonunda farkedilir)
- LAP ( boyunda, Afrika'da sık)
- Granülositopeni, lökopeni, monositoz
- Hipoalbuminemi, gamaglobülin artışı
- Purpura, gingivit, deride tropik bzklar,

# VL-Klinik

- Kronik

- Hafif seyirli
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Anemi

# Ayırıcı Tanı

Akut VL	Subakut-Kronik VL
Sıtma	Bruselloz
Tifo	Histoplazmoz
Enfektif Endokardit	EMN
Sarkoidoz	Lösemi, Lenfoma
Hemofagositik Send	Myeloproliferatif hst
Tifüs	Hepatosplenik şiştomiyaz
Miliyer TB	Sıtma
KC Amip absesi	

# Visserotropic layşmanyoz

- *L. tropica*
- 1990-91 yılında Körfez savaşı - ABD askerleri
- Düşük derecede ateş, bitkinlik, huzursuzluk ve bazı vakalarda ishal
- Bazı vakalarda hafif splenomegali
- Klasik kala-azar veya progresif VL gelişmez
- Benzer oligosemptomatik olgular İtalya ve Brezilya'dan bildirilmiş

# POST KALA-AZAR DERMAL LAYŖMANYOZ (PKDL)

## VL olgularında tedavi sonrası

- %5-10'unda 2-4 yıl sonra (Hindistan)
- %50'sinde 6 ay sonra (Sudan)

- *L. donovani*
- BeŖ değerli antimon tedavileri sonrası
- Hiperpigemente, hipopigemente makul olarak baŖlayıp kalabileceęi gibi papül, nodül veya verrüköz forma dönüŖebilir
- Lezyonlar yüzde, gövdede, ekstremitelerde ve aęız çevresinde görülebilir

# PKDL



\*Lipozomal AmB tedavisi alan ve miltefosin\*\* alan olgularda da PKDL bildirilmiştir

\*Das V. [J Postgrad Med.](#) 2013 Jul-Sep;59(3):226-8.

\*\*Das V [Am J Trop Med Hyg.](#) 2009 Mar;80(3):336-8.



# PKDL

- Hindistanda deri lezyonları 20 yıla kadar devam ederken, Sudan'da birkaç ay veya 1 yılda iyileşir
- Tanı klinikle konmasına karşın deriden inceleme yapılırsa %80 amastigotlar görülür
- Hindistan'da tedavi gerekirken Sudan'daki vakalarda çoğu zaman spontan iyileşme görülür.

\**L. Infantum* tarafından oluşturulan AIDS tanılı, öyküsünde VL tanısı ile antimon tedavisi alan bir İtalyan hastada HAART tedavisi sonrası gelişen PKDL olgusu bildirilmiştir

# TANI

## A- Etkensel Tanı

### 1- Dokuda amastigotların gösterilmesi

- Dalak aspirasyonunda %93-99
- Kemik iliği %53-86
- Lenf nodu % 53-65
- KC biyopsisi ( KI ve dalak aspirasyonuna göre daha az ancak sıklıkla KI negatifken pozitif)
- Dalak aspirasyonu ? ( Hayatı tehdit edici kanama ??)

# TANI

## 2- kültürde üretilmesi

- NNN ( Novy-MacNeal-Nicole)
- Schneider's modifiye besiyeri
- 22-26° C

Parazit inokulumuna bağlı olarak birkaç gün ile birkaç haftada üreme

## 3- Parazit DNA'sının dokuda gösterilmesi

- PCR
- KI yada kan

# TANI

## B-Serolojik tanı

- İndirekt floresan testi (IFA)
- ELİSA
- rK39 ELİSA
- rK39 hızlı tanı testi (rK39 dipstick)
- Direkt Aglütinasyon testi (DAT)
- Hızlı Aglütinasyon tarama testi (FAST)
- Western Blot (WB)

# VL-TANI

	Sensitivite %	Spesifite %
IFA	55-70	70-89
ELİSA rK39	100	100
rK39 hızlı test	67-70	97-100
DAT	91-100	72-95
KATEX	68-100	-

# TANI

\*Ş. Urfa'dan 51 KL (tedavi edilmemiş), 62 KL (tedavi altında), 29 VL, 43 negatif kontrol

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
<b>ELISA</b>				
KL (113)	78	95.3	97.8	63.1
VL (29)	93.1	95.3	93.1	95.3
<b>WB</b>				
KL (113)	99	72.1	90.3	96.9
VL (29)	100	72.1	70.7	100

# TANI

## C-Leishmanin (montenegro) deri testi

- Aktif enfeksiyon sırasında negatif, iyileşme ya da tedavi sonrası pozitif
- Epidemiyolojik çalışmalarda önemli ancak VL tanısında önemi yok

# *Leishmania*-Quantiferon

Anti Leishmania antijenleri kullanılarak,

- 18 VL ( tedavi görmüş)
- 20 KL ( tedavi görmüş)
- 20 kontrol

VL olgularında *L. major* ve *L. infantum* H2B antijenlerine karşı IFN- $\gamma$  yanıtı



# *Leishmania*-Quantiferon

- *Leishmania donovani* ( Hindistan) H2B, H2B-PSA2,H2B-Lepp12; crude soluble antijen (CSA) ve Soluble Leishmania antijen (SLA)
  - 13 aktif VL
  - 15 VL ( tedavi sonrası 6 ay geçmiş)
  - 11 kontrol (Non endemik bölgeden) ,
  - 19 kontrol ( endemik bölgeden )
- SLA antijen, kullanıldığında sensitivite %80, spesifite %100

# VL- Tedavi

## 1- Beş değerli antimon bileşikleri

Sodyum stiboglukonat  
Pentsotam  
100 mg/ml

Meglumin antimonat  
Glukantim  
81 mg/ml

20 mg/kg/gün IM veya IV (%5Dextroz içinde 5-10 dk)  
30 gün

# Antimon bileşikleri- yan etkiler

## 1- GİS yan etkileri

Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık

## 2- Kardiyotoksik etkiler

En sık: T dalga negatifliği

En ciddi: Q-T aralığının uzaması, aritmi, ani ölüm

Q-T >0.5 saniye tedavi kesme endikasyonu

## 3- Hematolojik yan etkiler

Nadir: anemi, lökopeni, trombositopeni

## 4- Biyokimyasal testlerde bozulma:

Pankreatik enzimlerde artış

Karaciğer fonksiyon testlerinde artış

# Antimon bileşikleri ile tedavide prognozu kötü etkileyen faktörler

- 45 yaş (Afrika)
- Malnütrisyon
- Hipoalbuminemi
- Ödem
- Böbrek ve hepatik hastalıklar
- Ko-enfeksiyonlar (pnömoni, TB veya HIV gibi)

# VL- Tedavi

## 2- Lipozomal Amfoterisin B

### FDA önerisi

İmmunkompetan;

- 3 mg/kg/gün 1-5,14,21.gün

İmmunkompromize

- 4 mg/kg/gün 1-5, 10,17,24, 31,38 gün

Gebelik kategorisi B

\*Sudan'da 12 gebe VL olgusunda kullanılmış,  
anomali yok, 1 prematüre

# VL- Tedavi

## 3- Paramomisin (PM)

Aminoglikozid

15mg/kg/gün IM, 21 gün

Renal ve ototoksisite açısından dikkatle izlem

Antimon bileşikleriyle kombine kullanım önerilir

# VL- Tedavi

## 4- Miltefosin (MF)

Anti neoplastik, fosfokolin analogu

Oral yoldan kullanılan tek ilaç

100 mg/gün, çocuklarda 2,5mg/kg/gün 4hf

Sık bulantı, kusma, grade 3 yan etki %3

En önemli yan etki teratojenik

Tedavi sonrası 3-5 ay kontrasepsiyon

# VL- Tedavi

## 5- Klasik amfoterisin B ( AmB-deoksikolat

1mg/kg/gün 15 gün yada gün aşırı aynı doz 30 gün

Nefrotoksisite

## 6- Pentamidin isethionate

Ciddi yan etkiler

Hipotansiyon

Hipoglisemi; hayatı tehdit edici, pankreasta hasar

İnsülin bağımlı DM,



# VL- Tedavi

## Deneysel alıřmalar

\*İnvitro olarak klaritromisin ve azitromisin'in L. tropica promastigot ve amastigotlar üzerine etkisi gösterilmiř.

# Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases Geneva, 22–26 March 2010

VL, *L.infantum*, Akdeniz, Ortadoğu, Orta Asya, Güney Amerika

LAMB: 3-5 mg/kg/gün 3-6 gün, total doz: 18-21 mg/kg (B)

Antimon: 20 mg Sb/kg her gün im veya iv 28 gün (B)

Klasik AMB: 0.75-1 mg/kg infüzyon her gün ya da gün aşırı 20-30 doz Total doz:2-3 gr (C)

# Kutanöz Layşmanyoz

“Urfa Çıbani”, “Antep çıbani”, “yıl çıbani”,  
“Halep Çıbani”, “Şark Çıbani”, “güzellik  
yarası”

## Eski dünya

- *L. tropica*, *L. major* ya da *L. aethiopica* en sık
- *L. infantum* / *L. chagasi*, *L. donovani* basit KL

## Yeni Dünya

- *L. brazilens*, *L. mexicana*, *L. panamensis*
- *L. infantum*/*L. chagsi*

KL

## Şanlıurfa

- *Leishmania tropica*

## Çukurova'da

- *Leishmania infantum* ve *L. tropica*

# KL-Klinik

- **Kuru tip**; *L. tropica* ve *L. infantum*  
İnkübasyon 2-8 ay (kuru tip)  
En sık
- **Yaş tip** ; *L. major*  
inkübasyon 2 aydan kısa  
Komşu ülkelerde, bazen Ş. Urfa'da

# KL-Klinik

- En sık yüzde, açık alanlarda eritemli papül olarak başlar, yavaşça yumuşak ve üzeri kurutlu nodüle dönüşür
- Yaş tip fronkül benzeri nodül olarak başlar
- Tedavisiz olgular 1-1,5 yıl içinde sosyal, psişik ve estetik problemlere yol açarak skatris ile iyileşir

Akut vaka; %90-95

Kronik vaka; %5-10 (2 yıl içinde iyileşmeyen)

# KL – Doğal seyir



Eritematöz papül şeklinde başlar



.. zamanla büyür



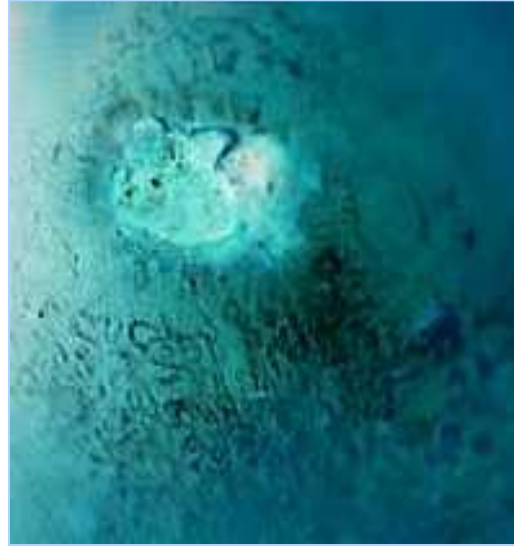
..ülserleşir



ve skar ile iyileşir.

ülser ağrısız-nekrotik tabanlı ve endüre kenarlı olup genellikle sıkıca yapışık bir kabukla örtülüdür”

# Volkan belirtisi

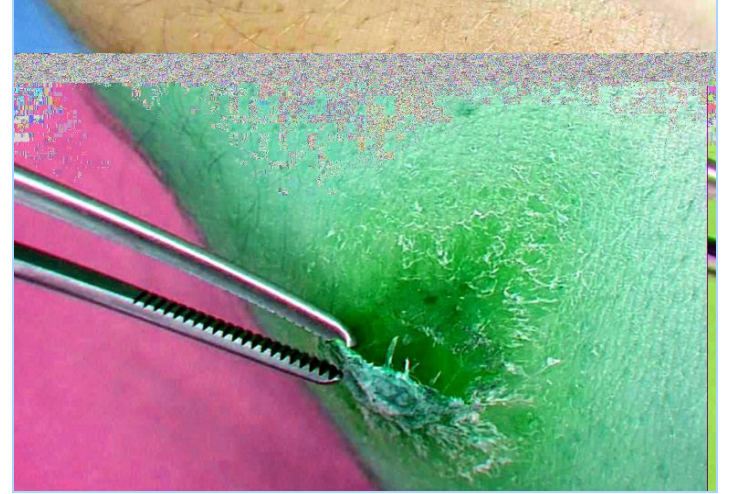


“santral bir krater ve eğimli sert kenarlar”





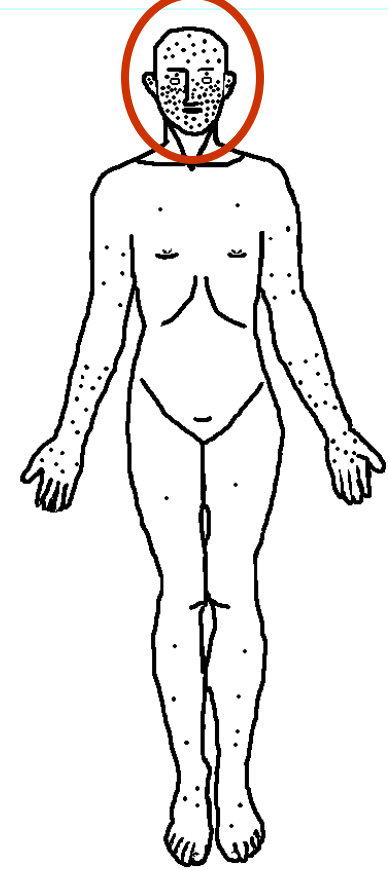
# Çivi Belirtisi



Kabuğun alt kısmındaki dikensi çıkıntılar



%60



..lezyonların çoğu vücudun açık bölgelerine  
lokalizedirler (%90)

# KL-nodüloülseratif



# KL-papüler



# KL- nodüler



# KL-plak



**KL**



impetiginize



Verrüköz

**KL**



Hiperkeratotik



Ekzematoid



KL



zosteriform

# Rezidivan KL

- İyileşmiş bir KL sikatris dokusunun periferinde, sınırında yeni eritemli kırmızı-sarımsı papüllerin ortaya çıkması ve bunların bir araya gelip birleşmesi
- KL lezyonu tamamen iyileştikten 1-2 yıl sonra bile papüller ortaya çıkabilir.
- Tedavisi oldukça güç

“Lupoid Leishmaniasis” Lupus vulgarise benzer

# Rezidivan KL



Gürel MS. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2012

# Ayırıcı Tanı

- Bakteriyel deri enfeksiyonları
- Deri tüberkülozu
- Sarkoidoz
- Şarbon
- Malign ülserler
- Enfekte böcek ısırığı
- Mikotik enfeksiyonlar
- Sporotrikoz
- Miyazis

# Tanı

1- Dermal kazıntı yaymaları

2- Kültür

3- insizyonel biyopsi ( H+E veya Giemsa)

4-PCR

# Tedavi

## Endikasyonları

- 1- Kozmetik olarak kabul edilemez lezyonlar
- 2- İnatçı lezyonlar ( >6 ay, lupoid ve kronik)
- 3- Büyük lezyonlar (>2 cm)
- 4- Eklem üzeri / yüze lokalize lezyonlar
- 5- Çok sayıda lezyon ( >5 )
- 6- Mukozal lezyonlar
- 7- Nodüler lenfanjitin eşlik ettiği lezyonlar
- 8- Psikolojik olarak etkilenmiş hastalar
- 9- İmmun yetmezliği olan hastalar

# Tedavi

## Antienfektif tedavi

- 1- Beş değerli antimon bileşikleri;  
intralezyonel (hf 1-3 kez, 5-10 uygulama)  
sistemik (IM/IV, 15-20 gün)
- 2- Lipozomal AmB; 0,5-1mg/kg/gün, 20 gün
- 3- Miltefosin; ? 2,5 mg/kg/gün, 28 gün
- 4-Flukonazol, itrakonazol, azitromisin;?  
Ketakonazol 600 mg/gün 6 hf

# Tedavi

## Fiziksel tedavi

- Kriyoterapi (sıvı azot veya karbondioksit)
- İnfaruj
- Ultrason
- Termoterapi
- Fotodinamik tedavi

## İmmunoterapi

- İnterferon
- İmikimod



# Korunma

## Tatarcıkların kontrolü

- Habitatlarının tahribi veya değiştirilmesi yoluyla savaş
- İnsan ve hayvan barınaklarına kalıcı insektisit püskürtme yoluyla savaş
- İnsektisit emdirilmiş cibinlikler ve perdelerle savaş
- Repellent kullanımı
- Deltamethrin emdirilmiş köpek tasmaları

## Ařı