

# Manisa İli 3 Yerli Kutanöz *Leishmaniasis* Olgusu

Ahmet ÖZBİLGİN, Ahmet YILDIRIM, İbrahim ÇAVUŞ, Serkan BAŞTEMİR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

Tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen *Leishmaniasis*, vektörü olan kum sinekleri (*Phlebotomus*, yakarca) aracılığıyla bulaştırılan zoonotik/antroponotik karakterli bir enfeksiyon hastalıkları grubudur. *Leishmaniasis* kendiliğinden iyileşebilen deri enfeksiyonları şeklinde görüldüğü gibi, iç organları tutan ve zaman zaman epidemilere neden olan sistemik enfeksiyonlar şeklinde de görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nin verilerine göre, bugün tüm dünyada toplam 98 ülkede yaklaşık 12 milyon insan *Leishmaniasis*e yakalanmış durumda, 350 milyon kişi ise risk altındadır. Her yıl bu rakamlara 2 milyon yeni olgunun katıldığı, bu olguların yaklaşık 1,5 milyonunun zoonotik/antroponotik kutanöz *Leishmaniasis* (KL), 500 bininin ise visceral *Leishmaniasis* (VL) olduğu tahmin edilmektedir.

Türkiye'de VL'ye *Leishmania infantum*, KL'ye ise *Leishmania tropica*, *L. infantum*, *L. major* ve *L. donovani* neden olmaktadır. Son yıllarda ülkelerindeki siyasal karışıklık ve savaş nedeniyle ülkemize sığınan Suriyeli mülteciler nedeniyle *Leishmaniasis* olgularında artış görülmüş endişe edilmektedir. Savaş öncesi son verilere göre her yıl, bazıları tedaviye dirençli yaklaşık 250 bin KL hastasının saptandığı Suriye'den ülkemize son 3 yılda yaklaşık 2,5 milyon kişinin sığındığı, bunların bir kısmının mülteci kampları dışında ikamet ettiği bildirilmiştir. Ülkemizde 2013-2014 arasında yaklaşık 4.000 civarında yerli KL olgusu bildirilmiştir. Başta Akdeniz ve Ege Bölgesi illerimizde olmak üzere birçok ilimizde de son yıllarda *Leishmaniasis* olgularında ve odaklarında önemli oranda artma görülmüştür.

Ülkemizin bir çok bölgesinde görülmeye başlayan KL tanısı konulmuş Manisa ilimizden 3 olgu burada paylaşılmış ve zaman zaman laboratuvar tanısında sorun yaşanan bu enfeksiyona dikkat çekilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Türkiye, Kutanöz *Leishmaniasis*, *Leishmania tropica*, Manisa

## SUMMARY

### Three Autochthonous Cutaneous *Leishmaniasis* Cases in Manisa

*Leishmaniasis* is a group of zoonotic/anthroponotic infections seen in tropical and subtropical regions and transmitted with sand flies (*Phlebotomus* sp.). In addition to self-treated cutaneous lesions, *Leishmaniasis* may also manifest as systemic infections that hold visceral organs and often cause epidemics. According to the data of the World Health Organization (WHO), approximately 12 million people from 98 countries worldwide are infected with *Leishmaniasis*, while 350 million people are at risk. Two million new cases 1.5 million for cutaneous zoonotic/antroponotik *Leishmaniasis* [CL] and 0.5 million for visceral *Leishmaniasis* [VL] are considered to occur annually.

In Turkey, *L. infantum* is the causative agent of VL while *L. tropica*, *L. infantum*, *L. major* and *L. donovani* are the causative agents of CL. In recent years, it is anticipated an overall increase in the number of *Leishmaniasis* cases after the immigration of more than 2,5 million Syrians to Turkey due to the political conflict and war in Syria, where almost 250,000 people are diagnosed as CL, annually, with some being resistant to treatments. A total of 4000 CL autochthonous cases have been reported in Turkey between 2013 and 2014. There are significant elevations in the rates of both reported cases and infection foci lately, in especially Mediterranean and Aegean Regions of Turkey.

Due to KL is seen in many regions of our country, we shared 3 cases in Manisa for point of this infection which has laboratory diagnosis problem.

**Key words:** Turkey, Cutaneous *Leishmaniasis*, *Leishmania tropica*, Manisa

## GİRİŞ

*Leishmaniasis*, 20'den fazla *Leishmania* türü protozon parazitlerinin neden olduğu ve enfekte

dişi kum sineklerinin (*Phlebotomus*) kan emmesi sırasında insanlara bulaştırdığı bir protozon parazit hastalığıdır. İnsanlarda dahil olmak üzere yaklaşık 70 hayvan türünün doğal rezervuar

**Alındığı tarih:** 30.12.2015

**Kabul tarihi:** 02.03.2016

**Yazışma adresi:** Ahmet Özbilgin, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dekanlık Binası, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, 2. Kat, Uncubozköy / Manisa

**e-posta:** a.ozbilgin@yahoo.com

olduğu bildirilmektedir. Hastalığın Visseral *Leishmaniasis* (VL), Kutanöz *Leishmaniasis* (KL) ve Mukokutanöz *Leishmaniasis* olmak üzere 3 ana formu vardır.

Kutanöz *Leishmaniasis* en sık görülen formudur. Vücudun açık kalan bölgelerinde nodüler ve ülserle cilt lezyonlarına neden olması, yaşam boyu izlerinin kalması, ciddi sakatlıklar bırakması nedeniyle önemlidir. KL olgularının üçte ikisi Afganistan, Cezayir, Brezilya, Kolombiya, İran ve Suriye’de meydana gelmektedir. Dünya çapında tahminen yılda 1,3 milyon yeni olgu meydana gelmektedir<sup>(1,2)</sup>.

Hastalık ülkemizde Şanlıurfa başta olmak üzere Güneydoğu Anadolu, Ege ve Akdeniz Bölgesi’ndeki illerimizde sıkça görülmektedir. Son yıllarda komşu ülkelerde yaşanan iç karışıklıklara ve savaşa bağlı olarak endemik bölgelerden göç nedeniyle ve küresel iklim değişikliklerine bağlı olarak ülkemizin endemik olmayan bölgelerinde de KL olgularına rastlanılmaktadır<sup>(3)</sup>.

Dünyada ve ülkemizde KL olgularının yaygın olmasının en önemli nedenleri; %60’a varan oranlarda ilaç direncinin bulunması, vektörlerinde insektisitlere karşı direnç geliştirmeleri ve rezervuar konak kontrollerinin yetersiz olmasıdır.

Ülkemizde KL’ye neden olan en önemli parazit türü *Leishmania tropica*’dır. *Leishmania infantum* başta olmak üzere *L. major* ve *L. donovani* türlerinden kaynaklanan olgularda tespit edilmiştir<sup>(4)</sup>.

Epidemiyolojik veriler, klinik özellikler ve laboratuvar testleri KL tanısında en önemli tanı kriterlerini verir. Endemik bölgede yaşamak, endemik olmayan bölgeye seyahat öyküsü epidemiyolojik tanı kriterlerindedir. KL tanısının konulmasında altın standart sağlam deri ile lezyonun birleştiği bölgeden iğne aspirasyonu ile

alınan materyalden yayma preparatların Wright veya Giemsa boyama yöntemi ile boyanarak amastigotların görülmesi veya alınan bu materyallerin NNN (Novy, McNeal, Nicolle) besiyerine ekilerek promastigotların üretilmesi ile *Leishmaniasis* tanısı konulmasıdır. Bunun dışında moleküler yöntemler veya parazit antijen saptanması yöntemleri de kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada KL tanısı alan olguların %78.4’ünde direkt mikroskopi, %92’sinde kültür ve %81.1’inde PCR pozitifliği olduğu izlenmiş; KL tanısında kültür yönteminin en duyarlı yöntem olduğu saptanmış ve KL tanısında birden fazla yöntemin kullanılmasının duyarlılık ve özgüllüğü artıracığı ve daha çok sayıda olgunun tanımlanmasına olanak sağlayacağı bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

Burada Manisa ili yerli olguları olan üç kutanöz leishmaniasisli hasta sunulmuştur.

## MATERYAL METOD

### 1. Kutanöz *Leishmaniasis*in Parazitolojik Tanısı

#### NNN Besiyerine Ekim

Kutanöz *Leishmaniasis* (KL) düşünülen hastaların lezyonlarından aspirasyon sıvısı alınmıştır. Bunun için lezyon çevresindeki doku %70 alkol ile temizlenip kurumaya bırakılmış, daha sonra lezyon baş ve işaret parmağı arasında tutularak yara ile sağlam dokunun birleşme sınırından 1 ml’lik insülin enjektörü ile 0,2-0,5 ml serum fizyolojik verilip yenien geri çekilerek aspirasyon sıvısı alınmıştır. Bu aspirasyon sıvısı besiyerinin içindeki sıvı faz içinde olabildiğince steril şartlarda süspanse edilmiştir.

#### Lezyondan yayma preparat yapılması (Boyalı mikroskopik inceleme)

Her hastadan KL tanısı için 2 adet yayma pre-

parat hazırlanmıştır. Belirtilen şekilde alınan aspirasyon materyallerinden veya bir lanset yardımıyla açılan delikten gelen seröz sıvı ile yapılan yayma preparatlardan bir tanesi metil alkolle tespit sonrası Giemsa ile boyanarak mikroskop altında (x1000 büyütme) *Leishmania* spp. amastigotlarının varlığı açısından değerlendirilmiştir.

## 2. Kutanöz Leishmaniasisin Moleküler Tanısı

### DNA izolasyonu

Hastaların lezyonlarından alınan aspirasyon sıvısı DNA izolasyonu hastaların aspirasyon sıvısı kullanılarak High Pure PCR Template Preparation Kit (Roch<sup>®</sup>, Germany) ile kitin açıklamalarına uygun olarak yapılmıştır. Örnekler moleküler çalışmalar başlatılincaya kadar -20 °C'de saklanmıştır.

### Genotiplendirme

*Leishmania* spp. parazitlerinin SSU rRNA ve 5.8 S rRNA'sını kodlayan genleri ayıran ribozomal internal transcribed spacer-1 (ITS-1) bölgesini hedefleyen problu gerçek zamanlı çevrim içi Polimer Zincir Reaksiyonu (PZR) testi uygulanmıştır. ITS-1 bölgesi; Forward; 5'-GCCGATCGACGTTGTAG-3', Reverse; 5'-GAAGCCAAGTCATCCATCGC-3' primerleri, QuantiTectR Probe PCR Kit karışımı ile birlikte aşağıda yazılı özgün proplar kullanılarak çoğaltılmıştır<sup>(6-8)</sup>.

Probe 1: LCRed640-ACCGAAACGCCGTCTA-TTTTTTTG-Phosphate

Probe 2: CCTCTCTCTCCCTCCCGCCAA-Fluorescein

Farklı türlerin (*L. tropica*, *L. infantum* / donovani ve *L. major* ayrımı) saptanması için belirlenen termal profil; denatürasyon, amplifikasyon,

erime eğrisi analizi ve soğutma basamaklarından oluşmaktadır. Erime eğrisi analizi ile referans suşların erime eğrilerine göre incelenen suşların genotiplendirilmesi gerçekleştirilmiştir<sup>(8)</sup>.

## OLGULAR

### OLGU 1

Burnunun sağ yanında 6 aydır iyileşmeyen bir lezyonu bulunan 18 yaşındaki kadın hasta Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Parazitoloji laboratuvarına KL öntanısı ile başvurmuştur (Resim 1). Alınan anamneze göre Manisa dışına seyahat öyküsü bulunmayan hasta, yaz süresince 1 ay boyunca Manisa'nın Ahmetli ilçesinde kalmış ve ilçe merkezine 30 dk. uzaklıktaki bağa traktör ile gidip gelmiştir. Bağda çok sayıda yakarca olduğunu ve yakarcalar tarafından ısırıldığını bildirmiştir. 10 gün süreyle 2X1 Enfexia<sup>®</sup> (Sefalosporin) 500 mg ve 2X1 Bactroban<sup>®</sup> Krem (% 2 Mupirosin) kullanmış ancak, yarısında iyileşme olmadığını bildirmiştir. Yara dokusu aspirasyon materyalinden hazırlanan yaymada Giemsa boyama ile amastigotları görülmesi, NNN besiyerinde *Leishmania* promastigotlarının üremesi ile hastaya tanı konulmuştur. Ayrıca kutanöz lezyon örneğine uygu-



Resim 1. Burnun sağ yanında 6 aydır iyileşmeyen lezyon.

lanan Real-Time PCR yöntemi sonucunun da pozitif olduğu görülmüş ve etken *L. tropica* olarak saptanmıştır. Hastaya haftada iki gün olmak üzere dört hafta süreyle intralezyonal Meglumine antimoniate (Glucantime®) tedavisi verildi. Tedavi sonunda hastanın lezyonunun iyileştiği, yapılan parazitolojik değerlendirme sonucu parazite rastlanmadığı görüldü.

## OLGU 2

Sol yanağında 6 aydır iyileşmeyen bir lezyonu bulunan 35 yaşındaki kadın hasta Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Parazitoloji laboratuvarına KL öntanısı ile başvurmuştur (Resim 2). Alınan anamneze göre hasta; ırmak yanında yer evinde yaşadığını, Salihli üzüm bağlarında Eylül ayı başında üzüm kesmeye katıldığını ve bağlarda gecelediğini Manisa dışına çıkmadığını bildirmiştir. Yara dokusu aspirasyon materyalinden hazırlanan yaymada Giemsa boyama ile amastigot görülmesi, NNN besiyerinde *Leishmania* promastigotlarının üremesi ile hastaya tanı konulmuştur. Ayrıca kutanöz lezyon örneğine uygulanan Real-Time PCR yöntemi sonucunun da pozitif olduğu görülmüş ve etken *L. tropica* olarak saptanmıştır. Hastaya haftada iki gün olmak üzere dört hafta süreyle uygulanacak intralezyonal Meglumine antimoniate (Glucantime®) tedavisi



Resim 2. Sol yanakta 6 aydır iyileşmeyen lezyon.

verildi. Tedavi sonunda hastanın lezyonunun iyileştiği, yapılan parazitolojik değerlendirme sonucu parazite rastlanmadığı görüldü.

## OLGU 3

Sağ ayağında 3 aydır iyileşmeyen tek lezyonu bulunan 18 yaşında kadın hasta Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Parazitoloji laboratuvarına KL öntanısı ile başvurmuştur (Resim 3). Alınan anamneze göre Turgutlu'da oturan hasta, Dağmarmara ilçesine bağlı Karaköy'e 15 günde bir gidip geldiğini ve Manisa dışına çıkmadığını bildirmiştir. Olguya yara dokusu aspirasyon materyalinden hazırlanan yaymada Giemsa boyama ile amastigot görülmesi; NNN besiyerinde *Leishmania* promastigotlarının üremesi ile tanı konulmuştur. Ayrıca kutanöz lezyon örneğine uygulanan Real-Time PCR yöntemi sonucunun da pozitif olduğu görülmüş ve etken *L. tropica* olarak saptanmıştır. Hastaya haftada iki gün olmak üzere dört hafta süreyle uygulanacak intralezyonal Meglumine antimoniate (Glucantime®) tedavisi verildi. Tedavi sonunda hastanın lezyonunun iyileştiği, yapılan parazitolojik değerlendirme sonucu parazite rastlanmadığı görüldü.



Resim 3. Sağ ayakta 3 aydır iyileşmeyen lezyon.



## TARTIŞMA

*Leishmaniasis*, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen 6 önemli tropikal hastalık arasında gösterilen, zoonotik/antroponotik karakterli vektör aracılığıyla bulaştırılan bir protozoon paraziter enfeksiyon hastalığıdır. *Leishmania* parazitleri kendiliğinden iyileşebilen ve öldürücü olmayan deri enfeksiyonlarından (KL), epidemilere neden olabilen, iç organları tutan ve binlerce kişinin ölümüne neden olabilen sistemik enfeksiyonlar (VL) gibi farklı hastalıklara neden olmaktadır.

*L. tropica*'nın etken olduğu kutanöz *leishmaniasis* Türkiye'de 1983 yılından bu yana bildirilmekte olup 2013-2014 yılları arasında Sağlık Bakanlığı verilerine göre yaklaşık 4000'e yakın yerli KL olgusu saptanmıştır.

Kutanöz *Leishmaniasis* başta Güney Doğu Anadolu Bölgesi olmak üzere Akdeniz, Orta Anadolu ve Ege bölgelerinden bildirilmektedir. Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde Şanlıurfa ilimiz bu hastalığın görüldüğü başlıca bölgedir ve günümüzde önemini korumaktadır<sup>(9)</sup>. Ege Bölgesinde başta Aydın ili olmak üzere yeni kutanöz *leishmaniasis* odakları oluşmakta ve hasta sayısı hızla artmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre olguları bildirdiğimiz Manisa ilinde 2005-2014 yılları arasında 33 hasta bildirilmiştir. Bu olguları bildirmemizdeki en önemli amaçlardan biride artık ülkemizin en batısındaki illerde bile KL olgularına sıkça rastlanmaya başlanmış olmasıdır. Bu enfeksiyon hastalığına gerek klinisyenlerin gerekse laboratuvar çalışanlarının dikkatini çekmek için bu üç olgu verilmiştir.

Lezyondan alınan seröz aspirattan yapılan yaymada mikroskopide *Leishmania* amastigotlarının görülmesi, NNN besiyerinde üremiş promastigotların görülmesi KL tanısının doğrulanmasında altın standart olup en çok tercih edilenidir<sup>(5)</sup>. Bizim hastamızda mikroskopi, kültür ve Real-Time PCR ile tanı konmuş ve etken

*L. tropica* olarak saptanmıştır.

Kutanöz *leishmaniasis* Türkiye'nin yalnızca endemik olduğu bölgelerde değil artık tüm ülkede sağlık problemi olma potansiyelini taşımaktadır. Bu nedenle şüphe edilen olgularda hastanın öyküsü iyice sorgulanmalı, lezyonların ayırıcı tanısında endemik olmayan bölgelerde de olduğu akılda tutulmalı, tanıya yönelik uygun laboratuvar tetkikleri hızla yapılmalı, bu süreçte laboratuvar ve klinik arasında aktif diyalog korunmalı ve etkin tedavi edilerek enfeksiyon zinciri kırılmalıdır.

Tedavi edilmediği takdirde 1-1,5 yılda atrofik sikatriss bırakarak iyileşebilen kutanöz *leishmaniasis*, mortaliteye ve belirgin fiziksel morbiditeye yol açmadığından önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmemektedir. Kutanöz *leishmaniasis* lezyonu bulunanlar ve kutanöz *leishmaniasis* sikatrissi olanlarda depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde azalma saptandığı bildirilmiştir. Akdeniz havzası'nda bulunan ülkelere ve ülkemizde kutanöz *leishmaniasis* tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri kullanılmaktadır. *Meglumine antimoniate* (Glucantime®), Sodyum stiboglukonat (Pentostam®) lezyonun durumuna ve yerine göre intralezyoner olarak uygulanması tercih edilir. İlaç tedavisinin dışında fiziksel (kriyoterapi, lazer, lokal ısıtma, cerrahi eksizyon) ve immunoterapi uygulamalarda bulunmaktadır<sup>(10-14)</sup>. Bizim olgularımızda *Meglumine antimoniate* (Glucantime®) tedavisi sonucu klinik ve parazitolojik iyileşme görülmüştür.

Bu olgular, *Leishmaniasis* ülkemizde yaygın olarak bulunan fakat son yıllarda Suriye'den gelen göçmenler nedeni ile hasta sayısının artması ve yeni odakların artmasıyla daha da önem kazanmış ve batı bölgelerinde seyahat öyküsü bulunmayanlarda bile görülmesinden dolayı iyileşmeyen deri lezyonlarında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmasını hatırlatmak amacıyla sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 22-26 March 2010. WHO Technical Report Series; No:949.
2. World Health Organization. Leishmaniasis. 2015 [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en]
3. **Pektaş B, Aksoy-Gökmen A, Kelekçi KH ve ark.** Glucantime ile tedavi edilen yurtdışı kaynaklı bir kutanöz *Leishmaniasis* olgusu. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014; 71:89-92.
4. **Koltas IS, Eroğlu F, Alabaz D, Uzun S.** The emergence of *Leishmania* major and *Leishmania donovani* in southern Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108: 154-8.  
http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trt119
5. **Ertabaklar H, Çalışkan SÖ, Boduç E, Ertuğ S.** Kutanöz *leishmaniasis* tanısında direkt mikroskopi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49:77-84.  
http://dx.doi.org/10.5578/mb.8344
6. **El Tai N, Osman OF, El Fari M, Presber W, Schönian G.** Genetic heterogeneity of ribosomal internal transcribed spacer in clinical samples of *Leishmania donovani* spotted on filter paper as revealed by single-strand conformation polymorphisms and sequencing. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:575-9.  
http://dx.doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90093-2
7. **El Tai NO, El Fari M, Mauricio I, et al.** *Leishmania donovani*: intraspecific polymorphisms of sudanese isolates revealed by PCR-based analyses and DNA sequencing. *Exp Parasitol* 2001; 97:35-44.  
http://dx.doi.org/10.1006/expr.2001.4592
8. **Özensoy Töz S, Culha G, Yıldız Zeyrek F, et al.** A real-time ITS1-PCR based method in the diagnosis and species identification of *leishmania* parasite from human and dog clinical samples in Turkey. *PLOS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2205.  
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002205
9. **Özbel Y, Özensoy Töz S.** *Leishmaniasis*. Tıbbi Parazit Hastalıkları (Eds. Özcel MA, Özbel Y, Ak M, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No 22, 2007: 197-241.
10. **Gürel MS, Yeşilova Y, Ölgün MK, Özbel Y.** Türkiye’de kutanöz leishmaniasisin durumu. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2012; 36:121-9.
11. **Dilek N, Dilek AR, Yuksel D, Saral Y, Metin A.** Endemik bölge dışında kutanöz *leishmaniasis*. *Dermatoz* 2015; 6:1-4  
(DOI: 10.15624.dermatoz15064o2)
12. **Bayazıt Y, Özcebe H.** Şanlıurfa ili kent merkezinde kutanöz *leishmaniasis* insidans ve prevalansı. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2004; 61:9-14.
13. **Çulha G, Doğramacı ÇA, Gülkan B, Savaş N.** Kutanöz *leishmaniasis* ve Hatay ilindeki durumu. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014; 71:171-8.  
http://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2014.09815
14. **Ser Ö, Çetin H.** Kutanöz *leishmaniasis* ve Antalya ilindeki durumu. *Türkiye Parazitoloji Derg* 2013; 37:84-91.  
http://dx.doi.org/10.5152/tpd.2013.21