

# Lepra: İhmal Edilmiş Eski Bir Hastalık

## Leprosy: An Ancient Neglected Disease

Gönül Aslan<sup>®</sup>

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Atıf/Cite as:** Aslan G. Lepra: İhmal Edilmiş Eski Bir Hastalık. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(4):205-219.

### ÖZ

*Lepra veya Hansen hastalığı, aside dayanıklı bir basil olan Mycobacterium leprae'nin neden olduğu deri, periferik sinirler ve üst solunum yolu mukozasını tutan kronik granülatöz bir enfeksiyondür. Lepra, doku hasarı ve periferik sinirlerde demiyelinizan lezyonlarla karakterize eski, sinsi ve ihmal edilmiş bir hastalıktır. Bir zamanlar Avrupa ve Asya'da görülen lepra günümüzde çoğunlukla sıcak ılıman tropikal iklime sahip gelişmekte olan ve fakir ülkelerde olmak üzere 105 ülkede endemik olarak görülmektedir. M. leprae'ya karşı konak bağışıklığı, Th1 tipi sitokinlerin güçlü üretimine sahip tüberküloid lepradan, Th2 tipi sitokinlerin yüksek seviyeleri ve suboptimal proinflatuar yanıt ile karakterize edilen lepromatöz lepraya kadar farklı klinik paternler şeklinde görülür. Lepra tanısında klinik bulguların yanı sıra, lezyonların aktif kenarından yapılan biyopsilerin histopatolojik, bakteriyolojik ve moleküler yöntemlerle incelenmesi ve lepromin deri testi kullanılmaktadır. Bu derleme ile Dr. Gerhard-Henrik Armauer Hansen'in M. leprae'yi keşfinin 150. yılı anısına, farkındalık yaratmak, halen dünyanın 136 ülkesinde görülen, unutulmuş ve ihmal edilen lepra hastalığı patogenezi ve mikrobiyolojik tanısında güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.*

**Anahtar kelimeler:** Mycobacterium leprae, tarihçe, lepra patogenezi, bulaşma, sınıflandırma, tanı, tedavi

### ABSTRACT

*Leprosy or Hansen's disease is a chronic granulomatous infection of the skin, peripheral nerves and upper respiratory tract mucosa caused by Mycobacterium leprae, an acid-fast bacillus. Leprosy is an old insidious and neglected disease characterized by tissue damage and demyelinating lesions in peripheral nerves. Leprosy, which was once seen in Europe and Asia, is now endemic in 105 countries, mostly in developing and poor countries with warm temperate tropical climates. Host immunity against M. leprae appears in different clinical patterns, from tuberculoid leprosy with strong production of Th1-type cytokines to lepromatous disease characterized by high levels of Th2-type cytokines and a suboptimal proinflammatory response. In the diagnosis of leprosy, clinical findings, examination of biopsies from the active edge of the lesions by histopathological, bacteriological and molecular methods, and lepromin skin test are used. The aim of this review is to raise awareness to commemorate the 150th anniversary of Dr. Gerhard-Henrik Armauer Hansen's discovery of M. leprae and review the current information on the pathogenesis and microbiological diagnosis of leprosy, the forgotten and neglected disease, which is still seen in 136 countries of the world.*

**Keywords:** Mycobacterium leprae, history, pathogenesis of leprosy, transmission, classification, diagnosis, treatment

### Alındığı tarih / Received:

18.03.2023 / 18.March.2023

### Kabul tarihi / Accepted:

05.07.2023 / 05.July.2023

### Yayın tarihi / Publication date:

08.12.2023 / 08.December.2023

### ORCID Kayıtları

G. Aslan 0000-0002-1380-0379

✉ drgaslan@gmail.com

## GİRİŞ

Lepra veya cüzzam hastalığı, *Mycobacterium leprae*'nin neden olduğu esas olarak cilt, periferik sinirler ve üst solunum yolu mukozasını etkileyen, kronik, tedavi edilebilir bulaşıcı bir hastalıktır<sup>(1)</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gelişmekte olan ülkelerde büyük bir tehdit olarak kabul edilen altı hastalıktan biridir. Tedavi edilebilir olmasına rağmen

lepra, genellikle geç veya yanlış teşhis nedeniyle ciddi, yaşam boyu süren sakatlıklara ve şekil bozukluklarına neden olmaktadır. Her yıl yaklaşık 200.000 yeni lepra tanısı konmaktadır<sup>(2,3)</sup>.

Endemik bölgelerde devam eden bulaşmada muhtemelen subklinik enfekte bireyler en önemli rezervuarı oluşturmaktadır<sup>(3)</sup>. Bu nedenle DSÖ 2011–2015 küresel stratejisinde eliminasyon için *M. leprae* enfeksiyonunun erken tespitini, ardından etkili tedavinin hayati önemini vurgulamaktadır<sup>(2)</sup>.

Bu derleme ile Dr. Gerhard-Henrik Armauer Hansen'in *M. leprae*'yi keşfinin 150. yılı anısına lepra eliminasyon stratejileri kapsamında farkındalık yaratmak; halen dünyanın 136 ülkesinde görülen, unutulmuş ve ihmal edilen lepra hastalığı, patogenezi ve mikrobiyolojik tanısında güncel bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## TARİHÇE

Lepra hastaları yüzlerce yıl toplumdan dışlanmış, damgalanmış ve yargılanmışlardır. Özellikle batı toplumlarında, lepra hastalığı ilahi olarak ceza veya lanet olarak atfedilmiştir<sup>(4)</sup>. Norveçli bir bilim adamı olan Dr. Gerhard-Henrik Armauer Hansen, hastalığın etiolojisi ile ilgili kalıtsal ya da tanrının laneti teorisine meydan okuyarak, cüzzamın bulaşıcı bir hastalık olduğunu söylemiş ve *M. leprae*'yi keşfetmiştir<sup>(5)</sup>.

Lepra hastalığı tarihçesinde önemli basamaklar bulunmaktadır:

- (1) Dr. Armauer Hansen tarafından basilin keşfedilmesi, 1873, Norveç,
- (2) Dr. Guy Henry Faget tarafından tedavide sülfon ilacının kullanılması, 1941, Carville,
- (3) Dr. Charles Shepard tarafından fare ayak tabanında basilin üretilmesi, 1959, CDC, ABD
- (4) Dr. Waldemar Kirchheimer ve Dr. Eleanor Storrs tarafından dokuz bantlı armadilloya cüzzam basilinin inokülasyonu ve sonrasında bu canlıların Hansen hastalığını geliştirmeye duyarlı olduğunun gösterilmesi, 1968, Güney Körfez Araştırma Enstitüsü, Carville<sup>(4)</sup>.

Dr. Gerhard Henrik Armauer Hansen, Christiania Üniversitesi Tıp Fakültesinde okumuş ve Avrupa çapında cüzzam araştırmaları üzerine ana otorite olan Dr. Daniel C. Danielssen ve Dr. Carl W. Boeck ile birlikte çalışma fırsatı bulmuştur. O yıllarda Dr. Danielssen dahil birçok bilim insanı hastalığın kalıtsal geçiş teorisini savunuyordu. Temas sonrası uzun inkübasyon süresi nedeniyle hastalığın etiolojisinde henüz bulaşıcılık teorisi söz konusu bile değildi<sup>(5)</sup>.

Norveç'te 1850'lerde yaklaşık %0.2, Bergen'de ise %2.5 kişinin cüzzamlı olduğu tahmin ediliyordu<sup>(5)</sup>.

Dr. Hansen, Dr. Danielssen ile birlikte Norveç genelinde cüzzamlı hastaları ziyaret ediyordu. Dr. Hansen hastalığın bulaşıcı olduğunu kanıtlamak için hastaların lezyonlarından örnek alıp inceliyordu. Bulaşma kavramının henüz yeterince anlaşılmadığı bu çağda "bulaşma teorisi"ni düşünmek ve paylaşmak aslında oldukça cesur bir yaklaşımdı. Hansen inandığı bulaşma teorisini Hocası Dr. Danielssen'le paylaştığında önemli fikir ayrılığı yaşadılar. Hastalığın bulaşma yoluyla geçişi kavramı teorisinin diğer bilim adamları tarafından da ciddi şekilde eleştirilmesine rağmen, Hansen teorisini kanıtlamak için daha fazla araştırma yapmaya çalıştı<sup>(5)</sup>.

Dr. Hansen, 1869'da yayınlanan ilk çalışmasında cüzzamlı dokudaki patolojik değişiklikleri tanımladı. Ancak Dr. Hansen'den yetersiz ekipman ve son derece ilkel olan bakterileri boyama tekniği ile lepra basilini yeterince etkili tanımlamasını beklemek haksızlıktı. Viyana'da 1870 yılında, boyama ve histopatoloji alanında aldığı ileri düzey eğitimle tekniğini geliştirdi. Nihayet 1873 yılında, henüz 32 yaşındayken, cüzzamlı hasta materyalindeki bulaşıcı etkeni belirleme konusundaki araştırmaları başarıyla sonuçlandı ve tarihsel çalışmasını yayınladı<sup>(5)</sup>.

Cüzzam hastalarının nodüllerinden alınan dokularda bakteriye benzeyen çubuk şeklindeki cisimleri tanımlamış ve bu bakterilerin cüzzamın etkeni olduğunu ve cüzzamın kalıtsal ya da cüzzamlıların günahlarının cezasını çekmesi gerektiğini söyleyen tanrının bir laneti olmadığını savundu. Aslında Dr. Hansen mikroorganizmaların insan hastalıklarına neden olabileceğini öne süren ilk araştırmacıydı. Dünya çapındaki tıp adamları bu açıklama ve onun iddialı önerisini komik buluyor ve bunun Hansen'in hayal gücünün bir ürünü olduğunu düşünüyordu. Meslektaşlarından aldığı büyük eleştirilere rağmen lepra hastalığının nedeninin mikroorganizmalar olduğunu öne süren tezinden hiç vazgeçmedi<sup>(5)</sup>.

Birçok bilim adamı Koch'un postülatına uygun olmadığı için Hansen'in teorisini reddetti. Hansen, Koch'un varsayımlarını yerine getirmek için çaresizce, rızası olmadan bir kadının gözüne cüzzamlı bir hastadan alınan materyali inoküle etti<sup>(5)</sup>. İnsanlar üzerinde deney yapmaya yönelik pervasız ve etik dışı

girişimi onu mediko-hukuki bir bataklığa sürükledi, 1880'de Dr. Hansen, insanlar üzerinde deney yaparak tıp etiğini ihlal ettiği için mahkemede suçlu bulundu ve Bergen Hastanesi'nden kovuldu<sup>(5)</sup>.

Robert Koch'un öğrencisi Alman bakteriyolog Albert Neisser, 1879'da hastalığı incelemek için Norveç'e gitti ve Dr. Hansen'den lepra nodüllerinden hazırladığı preparatları aldı. Almanya'ya döndüğünde kullandığı ileri boyama teknikleri sayesinde Hansen'den daha iyi sonuçlar elde etti, Dr. Hansen'den söz etmeden 1880'de bilimsel bulgusunu yayınladı, Neisser lepra neden olan organizmayı keşfetme onurunun kendine ait olduğunu iddia ediyordu<sup>(5)</sup>. Neisser'in intihal girişimi haberi, Norveç'e ulaştığında bilim camiası ve özellikle de Dr. Danielssen'in öğrencisi Hansen'in hakkını savundu<sup>(5)</sup>. Sonunda Berlin'de bir Lepra Kongresi'nde bu büyük keşif için Hansen resmi kâşif olarak ilan edildi. Hastalık etkenini keşfinden dolayı Hansen onuruna cüzzam hastalığına "Hansen Hastalığı", cüzzam etkeni basile de "Hansen Basili" adı verildi<sup>(5)</sup>.

Cüzzamlıların toplumun etkilenmemiş kesiminden uzakta, ihtiyati tecritte yaşamalarına izin vermelerini emreden yasanın 1885'dekabul edilmesiyle, Hansen'in yorulmak bilmeyen çalışmasının sonucu olarak Norveç'te cüzzam hastalığı yükü hızlı ve istikrarlı bir düşüş göstermiştir<sup>(5)</sup>.

## Epidemiyoloji

Dünyanın en eski hastalıklarından biri olan cüzzamın sömürge, ticaret, askeri istilalar, kölelik ve kitlesel göçlerle Hindistan, Çin ve Mısır'dan kıtalar arasında yayıldığı düşünülmektedir<sup>(4,6)</sup>.

DSÖ tarafından gelişmekte olan ülkelerde büyük bir tehdit olarak kabul edilen altı hastalıktan biri olarak ilan edilmiştir. Tedavi edilebilir olmasına rağmen, cüzzam genellikle geç veya yanlış tanı nedeniyle ciddi, yaşam boyu süren sakatlıklara ve deformiteye yol açar. DSÖ cüzzam eradikasyon hedefi önündeki en önemli engel hastalığın tanı ve bulaş yolları ile ilgili halen kısıtlılıkların olması ve çoklu ilaç dirençli olguların artışıdır<sup>(6)</sup>.

Cüzzam tropikal ülkelerde, özellikle az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde endemiktir. 1980'lerin başında çoklu ilaç tedavisinin kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın görülme sıklığı önemli ölçüde azalmasına rağmen özellikle Güneydoğu Asya'da, Amerika'da, Afrika'da, Pasifik'te, Batı Akdeniz'de hala yoğun olduğu ve 105 ülkede endemik olarak görüldüğü bildirilmektedir<sup>(7)</sup>.

Halen dünyada her yıl 120'den fazla ülkede 200.000'den fazla yeni lepra vaka bildirimi yapılmaktadır. Bir halk sağlığı sorunu olan lepranın, küresel olarak (10.000 nüfusta 1'den az yaygınlık olarak tanımlanır) ortadan kaldırılması 2000 yılından 2010 yılına kadar çoğu ülkede başarılmıştır. Brezilya, Hindistan ve Endonezya'dan 2019'da 10.000'den fazla yeni vaka bildirirken, diğer 13 ülkenin (Bangladeş, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Etiyopya, Madagaskar, Mozambik, Myanmar, Nepal, Nijerya, Filipinler, Somali, Güney Sudan, Sri Lanka ve Birleşik Tanzania Cumhuriyeti) her biri 1000–10.000 yeni vaka bildirmiştir. Dünyada 99 ülkeden 1000'den az yeni vaka bildirimi yapılırken 45 ülkede hiç yeni vaka bildirilmemiştir<sup>(8)</sup>.

## Türkiye'de Lepra

Türkiye'de Lepra "Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar" kapsamında yer almakta ve bu hastalığa yönelik "Lepra Eradikasyon Programı" uygulanmaktadır. Ülkemiz DSÖ'nün lepra eliminasyon hedefine ulaşmış olup, hastalık prevalansı 10.000'de 1 vakanın altına inmiştir. Halihazırda kayıtlı 485 lepra hastası ve 2021'de üç yeni vaka bilgisi bulunmaktadır. Hastalarının tedavi ve takipleri, Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniklerinde yapılmaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar DSÖ ile iş birliği içerisinde Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz karşılanmaktadır<sup>(9,10)</sup>.

Türkiye'de modern anlamda Lepra savaşı 1957 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları öğretim üyelerinden Doç. Dr. Etem Utku tarafından Ankara Cüzzam Savaş Derneği'nin kurulmasıyla başlamış, daha sonra Lepra hastalarının tedavisi için kullanmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp

Fakültesi Cebeci Hastanesi kampüsü içinde yer alan Ankara Lepra Eğitim ve Araştırma Merkezi Binası yaptırılmıştır<sup>(11)</sup>.

Lepranın ülkemizden eliminasyonunda; mevcut lepra hasta sayısının saptanması, mevcut hastaların kayıt altına alınarak belirlenmesi, yeni vaka oluşumunun önlenmesi için şüpheli muhitin/hasta çevresinin sıkı kontrolü, basilli hastaların takibi, inaktif hastaların takibi ve kontrolü, hastaların tıbbi tedavisi ile birlikte rehabilitasyonu, hasta ve yakın çevresinin hayat standardının yükseltilmesi aşamaları başarıyla tamamlanmıştır<sup>(11)</sup>.

Türkiye'deki hasta sayısının tespiti için 1960-1970 yılları arasında Elazığ, Erzurum, Kars, Van, Ağrı ve Hakkari bölgesinden başlatılarak on yıl süren taramalar ile ülkemizdeki hasta sayısının tespiti gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaları takiben belirlenen mevcut hastalar kayıt altına alınmış, hastalar istatistiksel olarak değerlendirilerek, yaş grupları, cinsiyet ve tanıya göre ayrılmış, düzenli olarak arşiv kayıtları tutulmuştur. Bu dönemde kalifiye eleman yetiştirilmesi amacıyla kurslar, seminerler düzenlenmiştir. Prof. Dr. Türkan Saylan ve Doç. Dr. Ethem Utku, Dr. Mustafa Sütlaş, Prof. Dr. Ayşe Yüksel, Prof. Dr. Necmettin Gürhan, Prof. Dr. Ahmet Akçaboy, Prof. Dr. Atif Taşpınar, Prof. Dr. Cengizhan Erdem, Op. Dr. Bilhan Akçaboy başta olmak üzere birçok sağlık görevlisi lepra eliminasyonunda emek harcamıştır. Prof. Dr. Türkan Saylan, herkes cüzzamlı hastalardan fersah fersah kaçarken, adeta lanetli ilan edilmiş, insan yerine konulmazken, yakınlarının bile yaklaşımdan korktuğu cüzzamlıları kucaklayıp, anne şefkati ile bağrına basarak "Onlara Dokunun" diyerek şifa dağıtmıştır. Prof. Dr. Türkan Saylan Uluslararası Lepra Birliği'nin kurucu üyeliği ve Başkan yardımcılığı görevlerini ve 2006 yılına kadar Dünya Sağlık Örgütü'nün lepra danışmanlığı görevlerini başarıyla yürütmüş, Ülkemiz ve Dünyada lepra ile mücadelelerinden dolayı 1986'da Hindistan'da "Uluslararası Gandhi Ödülü" ne layık bulunmuştur<sup>(11,12)</sup>. Ülkemizde lepraya karşı verilen mücadelenin tarihini ve bu mücadelenin simge ismi Prof. Dr. Türkan Saylan'ın hayatı ve

çalışmalarının anlatılarak, hafızalarda bu konuyla ilgili bellek yaratılması için "Türkan Saylan - Lepra Anı Evi Projesi" ve Dr. Mustafa Sütlaş'ın Cüzzam Hikayesi; "Düş Kurmadan Dünya Dönüşmez" kitabı ile cüzzamlılara adanmış hayatları ve başarıları unutulmaz kılmıştır<sup>(13,14)</sup>.

## Bakteriyoloji

*Mycobacterium leprae*, *Schizomyces* sınıfı, *Actinomycetales* takımı, *Mycobacteriaceae* ailesi ve *Mycobacterium* cinsinde yer alır. Mikroskobik incelemede çubuk şeklinde hareketsiz, 1.5-8 mikron uzunluğunda, 0.2-0.3 mikron eninde basillerdir. Hücre duvarının yüksek lipid içeriği nedeniyle Ziehl-Neelsen (ZN) boyama yöntemi ile aside dirençli basil (ARB) özelliği gösterir. *M. leprae*, diğer mikobakterilerden farklı olarak "globi" olarak isimlendirilen tıpkı bir paketteki sigaralar gibi çalı demetleri şeklinde paralel dizilim oluşturur. *M. leprae* Gram boyama yöntemi ile hayalet adı verilen Gram negatif görüntüler olarak veya Gram pozitif boncuk benzeri basil şeklinde görünmektedir<sup>(7,15)</sup>.

*Mycobacterium leprae*'nın ince yapısı mikobakteri cinsi ile ortaktır. Basilin sitoplazma, plazma zarı, hücre duvarı ve kapsül yapılarına sahip olduğu elektron mikroskobu ile gösterilmiştir. Sitoplazma, Gram pozitif mikroorganizmalarla ortak yapılar içerir. Plazma membranı, yüzey antijenleri ile ilişkili proteinleri içeren geçirgen bir çift katlı lipit tabakasına sahiptir. Plazma membranına bağlı hücre duvarı diğer mikobakterilere benzer şekilde peptidoglikana bağlanmış dallı zincirli polisakaritler, mikolik asitleri destekleyen arabinogalaktan ve lipoarabinomannan'dan oluşur. Endişyapı olankapsül, lipid yapıda özellikle defitiyoseroldimikoserosat ve fenoliktrisakarit bağlı glikolipid (PGL-1) içerir. Bu trisakarit *M. leprae*'nın spesifik antijenidir<sup>(7)</sup>.

*Mycobacterium leprae*'nın genomu 2001 yılında Cole ve ark. tarafından dizilendi ve moleküler ağırlığı yaklaşık olarak  $2.2 \times 10^9$  dalton olan dairesel genomun G+S içeriğinin %57.8 olduğu tespit edildi.

*Mycobacterium leprae* mikro-aerofiliktir ve ideal olarak 30-35°C arasında değişen bir sıcaklıkta ürer. Enfekte dokularda yüzlerce basil bir araya gelerek (globi olarak bilinir) kümeler oluşturur. *M. leprae*'nın henüz in vitro olarak kültürü yapılamamıştır ve jenerasyon süresi çok uzundur (14 gün)<sup>(6)</sup>. Kuluçka süresinin ortalama 2-5 yıl olduğu bildirilmekle beraber bu süre 10-20 yıla kadar uzayabilmektedir<sup>(1)</sup>.

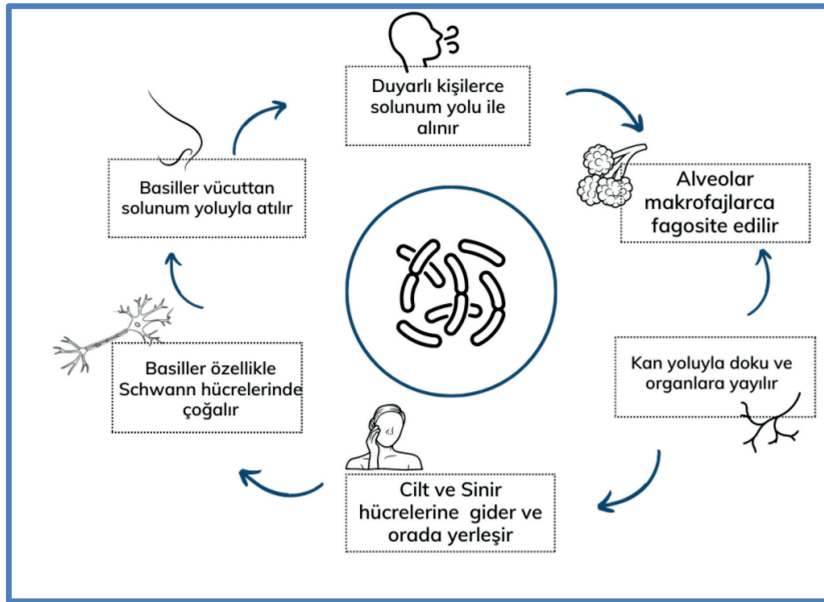
Charles C. Shepard 1960'da, Swiss albino fare ayak tabanında *M. leprae* inokülasyonu yaparak, deney hayvanı kültürü, antibiyotik tedavilerinin incelenmesi, geliştirilmesi ve antibiyotik direncinin belirlenmesini sağlamıştır<sup>(6)</sup>.

Kirchheimer ve Storrs<sup>(16)</sup> 1971'de, vücut ısısı 30°C ile 35°C arasında olan ve *M. leprae*'ya duyarlı dokuz bantlı armadilloları mükemmel bir hayvan modeli olarak tanımlanmıştır. Bu hayvan modeli sayesinde çok yüksek miktarlarda basil üretimi 1980'lerde ve 1990'larda yürütülen birçok antijenik ve genetik çalışma için temel oldu ve sonunda 2001'de *M. leprae* genomunun dizi analizi gerçekleştirildi<sup>(16)</sup>.

Han ve ark.<sup>(17)</sup>, 2008 yılında, diffüz lepromatöz lepra ile başvuran iki hastada *M. lepromatosis* olarak bilinen yeni bir tür tespit etti. Bu yeni mikobakteri (*M. lepromatosis*) türünün tüm genom dizilim sonuçları, *M. leprae*'ya filogenetik açıdan oldukça benzediğini ve aynı atadan köken aldıklarını kanıtlandı<sup>(18)</sup>.

### ***Mycobacterium leprae* bulaşma yolları**

Enfeksiyonun ana rezervuarları olarak İnsan, Afrika yeşil maymunları ve Louisiana'daki dokuz bantlı armadillolar bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Cüzzamın bulaşı, duyarlı ve genetik olarak yatkın bireyler ile tedavi edilmemiş multibasiler (MB) lepralı hastalar arasındaki uzun süreli yakın teması gerektirir. Hasta kişinin üst solunum yolu salgısında bulunan basillerin duyarlı kişiler tarafından solunması yoluyla bulaş gerçekleşir. Burun mukozası *M. leprae*'nin ana giriş veya çıkış yoludur<sup>(7)</sup>. Enfekte aerosollerin solunması ile *M. leprae*'nin bulaştığına dair kesin kanıtlar olduğu halde günümüzde hala bulaşma yollarının tam olarak aydınlatılmadığı, *M. leprae*'nin bulaş yollarının düşündüğümüzden çok daha karmaşık olduğu bildirilmektedir<sup>(19)</sup>.



Şekil 1. *Mycobacterium leprae* patogenezi (Çizim: Sezin Sezer Güllü tarafından yapılmıştır)

Amerika'da endemik olarak bulunan dokuz bantlı armadilloların (*Dasyus novemcinctus*) *M. leprae*'nin başka bir doğal konağı ve rezervuarı olduğu bilinmektedir. Bu durum göz önüne alındığında hem antropotik hem de zoonotik bulaşmanın mümkün olduğu düşünülmüştür<sup>(19)</sup>.

Yapılan çalışmalar yer sincaplarının (*Ictidomystridecem lineatus*) *M. leprae* enfeksiyonuna duyarlı olduğunu göstermiştir. Son araştırmalar, İngiltere ve İskoçya'daki kızıl sincapların (*Sciurus vulgaris*) *M. lepromatosis* veya *M. leprae* ile enfekte olduğunu göstermiştir. Meredith ve ark.<sup>(20)</sup> tarafından yapılan çalışmada İskoçya'nın çeşitli yerlerinden altı kırmızı sincapta dermatit bildirilmiştir. Tüm hayvanlarda iki taraflı değişken alopesi alanları ve burun bölgesi, dudaklar, göz kapakları, kulak kepçesi ve tüm uzuvların distal kısımlarında kutanöz şişlik görülmüştür. Histolojik incelemede üç sincap üzerinde çok sayıda ARB'ye ek olarak granülomatöz dermatit ve epitelooid makrofajlar gösterilmiştir. Yapılan PCR çalışmasında elde edilen hsp65 gen bölgesine ait amplikonların sekanslanması sonucu *M. lepromatosis* ile %99 sekans homolojisi olduğu ortaya çıkmıştır<sup>(20)</sup>.

Çevresel rezervuarlarla ilgili araştırmalar da Lavania ve ark.<sup>(21)</sup> (2006), Hindistan'daki ulusal cüzzam araştırma enstitüsü (JALMA) yakınlarındaki 15 köyden 18 toprak örneği almıştır. Bu numunelerin altısı PCR sonucunda *M. leprae* için pozitif bulunmuştur<sup>(21)</sup>. Mohanty ve ark.<sup>(22)</sup> Hindistan'da hastalara yakın cüzzam endemik bölgelerinden toprak ve su örnekleri, cüzzam bulunmadığı düşünülen alanlardan kontrol örnekleri almıştır. Cüzzamın endemik olduğu bölgeden alınan toprak örneklerinin %25.4'ü ve su örneklerinin %24.2'si *M. leprae* 16S rRNA için pozitifken, tüm kontrol örnekleri negatif bulunmuştur<sup>(22)</sup>.

Hücre içi mikroorganizmalar ve serbest yaşayan amipler arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Wheat ve ark.'nın<sup>(23)</sup> yaptığı çalışmada *M. leprae*'nin *Acanthamoeba echinulata*, *Acanthamoeba castellanii*, *Acanthamoeba polyphagave* *Hartmannella vermiformis*'te 35 gün ve amip kistlerinde sekiz aya kadar canlı kaldığı saptanmıştır<sup>(23)</sup>.

## Risk

Endemik bölgelerde yaşamak, indeks hastanın klinik sınıflandırılması, yaş, fiziksel ve genetik yakınlık başlıca risk faktörleridir. İndeks lepra hastası ile kan bağı, aynı evde yaşama ve lepra hastasının klinik sınıflandırması bulaş için en önemli risk parametreleridir. MB lepralı hastalarla temas paucibasiller (PB) lepralı hastalarla temastan daha yüksek bulaş riski taşımakta yine lezyon sayısının fazla olması da bulaş riskini artırmaktadır. Yaşlı kişilerin daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır, 5-15 yaş ve 15-20 yaşları arasında artan bir risk olduğu, 20-29 yaşları arasında riskin azaldığı, 30 yaşından sonra riskin tekrar kademeli olarak arttığı bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda lepranın kadınlarda daha fazla görüldüğü ifade edilmiş ve özellikle genç erişkin gebelerde hamileliğin immünolojik etkilerinin teorik olarak bu yaş grubunda daha yüksek lepra insidansına yol açabileceği düşünülmüştür. Gebe kadınların çalışma dışı bırakıldığı araştırmalarda cinsiyet farkı gözlemlenmediği bildirilmektedir<sup>(24)</sup>.

Genel popülasyonda ve temaslarda Bacille-Calmette-Guerin (BCG) aşı uygulaması vaka kontrol çalışmaları BCG'nin *M. leprae*'ya karşı koruma sağladığını göstermiştir<sup>(24)</sup>.

## İmmünoloji

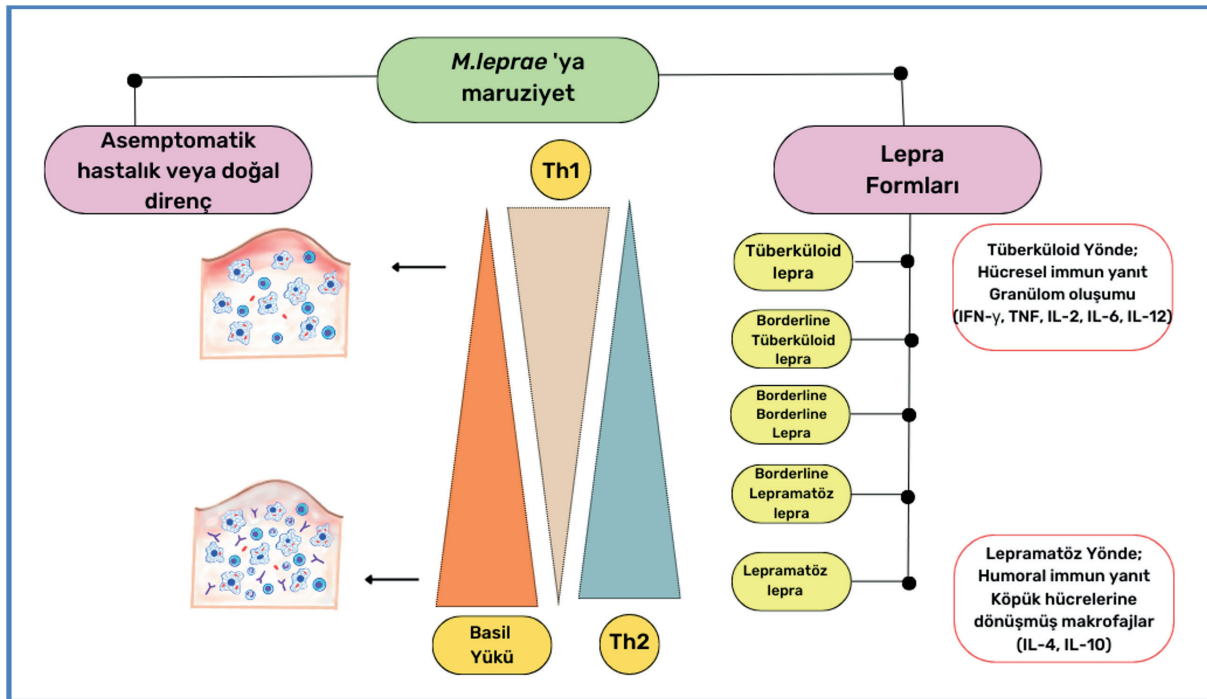
*Mycobacterium leprae*'ya karşı oluşan immünolojik yanıt tipleri, farklı klinik belirtilerle ilişkili bir (yelpaze) spektrum oluşmaktadır<sup>(25)</sup>. Bu spektrum ilk kez Ridley ve Jopling<sup>(26)</sup> tarafından önerilen; klinik, histopatolojik, mikrobiyolojik ve immünolojik özellikleri kapsayacak şekilde tüberküloid lepra (TL), borderline (sınırdan) tüberküloid lepra (BT), borderline-borderline lepra (BB), borderline lepromatöz lepra (BL) ve lepromatöz lepra (LL) olarak sınıflandırılmıştır<sup>(26-28)</sup>. (Tablo 1)

Hücrel yanıtın öne çıktığı tüberküloid form-PB ve hücrel yanıtın baskın olduğu lepromatöz form-MB, *M. leprae* replikasyonu ile karakterizedir<sup>(29)</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1. Lepra sınıflandırmasında klinik bulgular ve bakteriyolojik indeks<sup>(26,27)</sup>**

DSÖ Sınıflandırılması (1987)	Paucibasiller (PB)		Multibasiller (MB)		
	Tek deri lezyonu	2-5 deri lezyonu		>5 deri lezyonu	
Bakteriyolojik indeks*	0	0-1+	1-3+	3-5+	5-6+
Lepra Tipi	Tüberküloid		Borderline		Lepromatöz
Ridley&Jopling Sınıflandırılması (1966) <sup>(26)</sup>	TL	BT	BB	BL	LL
Deri Lezyonları	Kuru pullu cilt, tek infiltrate lezyon	2-5 lezyon	Çoklu makülopapüler lezyon	Çoklu makülopapüler lezyon	Cilt kalınlaşması, çoklu makülopapüler lezyonlar ve nodüller
Nörolojik Hasar	Hasar yok	Az miktarda hasar		Yavaş Simetrik Tutulum	
Bulaş		Düşük		Yüksek	
Değerlendirme	0: Alanın hiçbirinde basil yok. 1+: 100 alanda ortalama 1-10 basil. 2+: 10 alanda ortalama 1-10 basil. 3+: Her alanında ortalama 1-10 basil. 4+: Her alanında ortalama 10-100 basil. 5+: Her alanında ortalama 100-1000 basil. 6+: her alanında ortalama 1000'den fazla basil				

\*İmmersiyon objektifinde (100X) 6-8 boyalı smear incelenip sayılarak hesaplanır. TL: Tüberküloid lepra, BT: Borderline tüberküloid, BB: Borderline borderline, BL: Borderline lepromatöz, LL: Lepromatöz lepra



**Şekil 2. Lepra hastalığında klinik sınıflama *Mycobacterium leprae*'ya maruz kalındığında konak bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan immün yanıt paternlerindeki farklılıklar. Lepromatöz leprada basil yükü yüksek, tüberküloid leprada basil yükü azdır. (Çizim: Sezin Sezer Güllü tarafından yapılmıştır)**

*Mycobacterium leprae*'ya karşı konağın bağışıklık yanıtında Th1-Th2 polarizasyonunda lokal sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, immünolojik olarak aktif hormonlar, antijen dozu ve konağa giriş yolu, antijen sunucu hücrelerin uyarı türü, T hücreler ve T hücrereseptör (TCR)'ün sinyal gücü, MHC-antijen kompleksi, doğal ve edinsel immünite hücrelerinin dengesi ve karmaşık etkileşimi rol oynar<sup>(30,31)</sup>. Bunlardan en önemlisi yeni aktive olan T hücrelerini çevreleyen sitokin havuzudur. Polarize T hücrelerinin (Th1/Th2 yanlı) *M. leprae*'ya yanıtı çeşitli klinik belirtilerle cüzzam patogeneğinde kritik bir öneme sahiptir<sup>(31)</sup>.

*Mycobacterium leprae*'ya karşı konak bağışıklığı, Th1 tipi sitokinlerin güçlü üretimine sahip tüberküloid cüzzamdan, Th2 tipi sitokinlerin yüksek seviyeleri ve suboptimal proinflatuar yanıt ile karakterize edilen lepromatöz hastalığa kadar hastalarda görülen klinik belirtilerin çeşitliliğini belirler<sup>(32)</sup> (Şekil 2).

Th1 efektör hücreler IFN- $\gamma$ , Th2 hücreler IL-4 üreterek immün yanıtın polarizasyonundan birincil derecede sorumlu tutulmuştur<sup>(31)</sup>.

Konak bağışıklık paternlerindeki farklılık, cüzzam hastalığının gelişimi ve klinik formunda belirleyicidir<sup>(6)</sup>.

Lepra enfeksiyonuna karşı ilk engel bütünlüğü bozulmamış epitel, epitel salgıları ve IgA'dır. Basilin yok edilmesinde doğal bağışıklık hücrelerinden aktif makrofajlar, NK hücreleri ve sitotoksik T lenfositler etkin rol alır. Dendritik hücreler tarafında virülansı düşük *M. leprae* sunumu doğal immünite ile cüzzamın klinik belirtileri gelişmeden bağışıklık yanıt oluşturabilir. Konak basille enfekte olduktan sonra, başlangıç evresinde konak immün yanıtı belirsizdir<sup>(7)</sup>.

Lepraya karşı gelişen son derece karışık immün yanıtta patolojik lezyonlarda T hücresi alt kümelerinin heterojenitesinin, NKT (natural killer T cells), Treg (regulatör T hücre),  $\gamma\delta$  T hücreleri ve yakın dönemde tanımlanan düzenleyici B hücrelerinin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca Th1, Th17 ve Th9 benzeri hücrelerin, efektör T hücrelerinin oluşumu üzerinde düzenleyici olduğu ortaya konmuştur<sup>(31)</sup>.

İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak tüberküloid lezyonlarda ve kandaki T hücre fenotipi araştırılmış, CD4+ T hücrelerinin baskın olduğu ve CD4:CD8 oranının 2:1 olduğu tespit edilmiştir. Lepromatöz lezyonlarda ise CD8+ T lenfosit popülasyonu baskın iken kanda CD4:CD8 oranının 0.6:1 olduğu saptanmıştır. LL'de CD8+ hücrelerin çoğu CD28- fenotipindeki T-supresör hücrelerken, TL'de CD28+ T-sitotoksik hücreler hakimdir<sup>(7)</sup>.

T bellek fenotipinde CD4+ hücrelerinin tüberküloid granülom merkezinde CD8+ hücrelerince çevrelenmiş /sarılmış makrofajlara bağlı olduğu gözlenmiştir. Lepromatöz granülomlarda T supresör CD8+ hücreleri makrofajlar ve CD4+ hücrelerinden oluşmaktadır. Lezyonlardan yapılan T hücre klonlarının analizi ile CD4+ ve CD8+ klonları tarafından farklı sitokin paternlerinin üretildiği gösterilmiştir<sup>(7)</sup>.

Güçlü hücre aracılı bağışıklık ve düşük humoral bağışıklık görülen TL, ağırlıklı olarak Th1, Th17 immünolojik yanıt tarafından yönetilir. IL-2, IL-12, TNF, IFN- $\gamma$  tipi sitokinlerin aktif olması sonucunda fagositik aktivite ve granülom oluşumu güçlüdür, *M. leprae*'nın çoğalmasını engeller. Serum Ig düzeyi normaldir. LL'de, Th2, Th22, Treg immünolojik yanıtı ön plandadır, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 sitokinleri aktif ve hipergamaglobülinemi gözlenir. Th1 yanıt yetersiz olduğu için lezyonlarda *M. leprae* çoğalması engellenemez. Lezyonlarda çok sayıda basil, zayıf granülom oluşumu gözlenmektedir<sup>(1,33)</sup>.

Humoral bağışıklık paterni ön planda olan lepromatöz formunu geliştiren bireylerde *M. leprae*'ya özgü bir hücre duvarı bileşeni fenolik glikolipid-1'e (PGL-1) karşı üretilen IgM antikorları koruma sağlamaz, basillerin çoğalması ve yayılmasına engel olamaz. LL'da hastalar genellikle çok fazla sayıda lepra basili taşıdıkları için LL'nin en bulaşıcı formudur<sup>(7)</sup>.

### Klinik formların sınıflandırılması

Lepra Schwann hücrelerine tropizm gösteren kronik bir hastalıktır. Hastalarda ilk olarak duysal nevrit görülür ancak daha sonra tanı konulmasında gecikilen ve tedavi edilmemiş hastalarda daha



cididi motor bozukluklar kendini gösterir. Lepranın asırlardır anlatılan ve şu anda görülen klinik tablosunda tanımlanan plantar ülserler, litik kemik lezyonları (burun, falanks vb.) ve felçler (unlar sinirde, lagoftalmi) sık görülen komplikasyonlar olarak adlandırılabilir<sup>(6)</sup>.

İndeterminate phase/belirsiz faz olarak bilinen erken dönemde çeşitli klinik belirtiler görülebilir ancak bu dönemde cüzzam hastalığını teşhis etmek zordur. Klinik, immünolojik farklılıkları olan TL'den LL'ye geniş bir spektrum gösterir. Ridley ve Jopling sınıflandırılmasına göre cüzzamın beş klinik formu tanımlanmıştır; TL, BT, BB, BL ve LL<sup>(6)</sup>. (Tablo 1).

DSÖ tedavi seçimini kolaylaştırmak için deri lezyonu bulunmayan / tek deri lezyonu/≤5 deri lezyonu bulunan, basil indeksi 0-1 (+) olan hastaları PB lepra, >5 deri lezyonu bulunan ve basil indeksi 1-6 (+) hastaları MB lepra olarak tanımlama ve sınıflama yapmıştır<sup>(6,33)</sup> (Tablo 1).

## TANI

### Klinik bulgular

Lepra tanısında genellikle klinik değerlendirme ilk adımdır ve çoğu durumda yeterlidir. Tanıda en önemli zorluk bu hastalığın özellikle gelişmiş

ülkelerde çok nadir görülmesinden dolayı ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar listesinde akla gelmemesidir. Lepra tanısında seyahat veya aile öyküsünün (örneğin, endemik bir bölgeden evlat edinilmiş veya göç etmiş) alınması önemlidir. Deri lezyonları genellikle ilk klinik bulgu olarak gözlemlenmektedir. Erken dönemde tanı konulup uygun tedavi uygulanmazsa, lepra deri, sinirler, uzuvlar ve diğer organlarda kalıcı hasara neden olacak şekilde ilerleyebilir

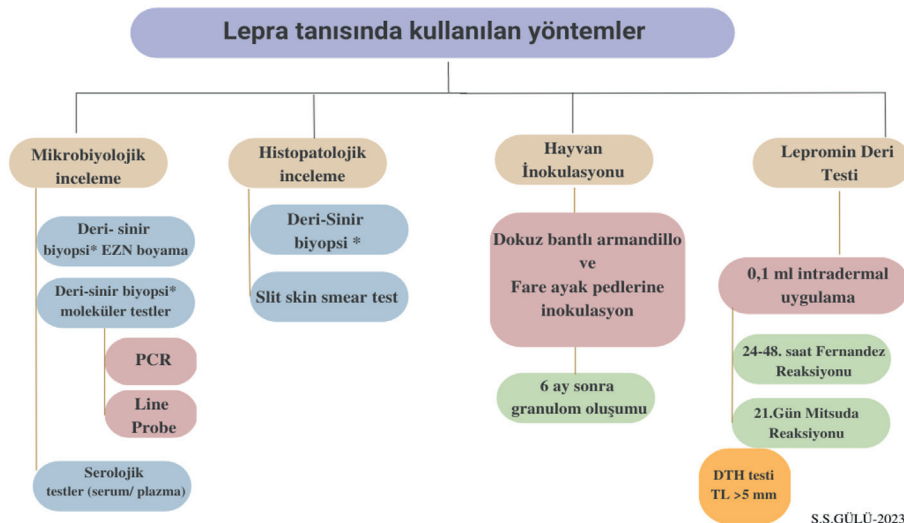
DSÖ ana tanı kriterlerini şu şekilde sıralamıştır;

- (1) Hipopigmente veya eritematöz cilt lezyonu veya kırmızimsı cilt, kesin duyu kaybı olan yama;
- (2) Kalınlaşmış veya duyu kaybı ile genişlemiş periferik sinir ve/veya sinir tarafından sağlanan kas zayıflığı; ve
- (3) Biyopsi veya deri yaymasında EZN boyalı preparatlarda gözlenen ARB pozitif basil

Her üç kriter de mevcut olduğunda, duyarlılık %95'e kadar çıkmaktadır<sup>(8,34)</sup>. Klinik tanı yanı sıra lepra tanısında mikrobiyolojik, histopatolojik, lepromin deri testi ve deney hayvanına inokülasyon gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır (Şekil 3).

### Slit Skin Smear Testi

Slit skin smear (SSS) testi 1935'te Wade tarafından tanımlanmış, 1947'de modifiye edilmiş, derideki



Şekil 3. Lepra tanısında kullanılan yöntemler (Çizim: Sezin Sezer Güllü tarafından yapılmıştır)

küçük bir kesikten deri yayması (smear) örneği alınıp, ARB boyanarak incelenmesi prensibine dayalı bir testtir. SSS testi tecrübeli uzmanlar tarafından yapıldığında neredeyse %100 özgüllüğe sahip ve rutin yatak başı kullanımı için yeni modern tanı araçları sağlanamadığında en basit tanı tekniği olarak bildirilmektedir. SSS testi lepra tanısı, tiplerin ayırt edilmesi, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve hastaların takibinde kullanılmaktadır<sup>(35)</sup>.

Örnek toplama için kulak memeleri ve dirsek kontralateral bölgesindeki aktif lezyonlar tercih edilmektedir. Yaralanma olmadığında hem kulak memelerinde hem de dirseklerde intradermal tıraş yapılabilir. SSS testinin özgüllüğü %100, duyarlılığı ise %50'dir<sup>(36)</sup> (Tablo 2).

Vücudun kısmen daha soğuk bölgeleri tercihen burun mukozası, kulak memesi, alın, çene, ön kolların ekstansör yüzeyleri, dizde bulunan cilt lezyonlarından toplanan örnekler Fite Faraco (FF) veya modifiye ZN boyama yöntemi ile boyanıp aside dirençli basiller araştırılır. DSÖ skalasına göre bakteriyel indeks (BI) hesaplanır (Tablo 1).

Pozitif bir sonuç, hastanın MB lepra'ya sahip olduğunu gösterir. Ancak, PB lepra durumunda negatif sonuç alınabilir, klinik şüphe durumunda moleküler yöntemler gibi daha duyarlı yöntemlerle klinik tanı desteklenir. ARB boyama tekniği ile dokuda mikroskopik olarak ARB varlığını güvenilir bir şekilde tespiti için her gr başına en az  $10^4$  organizma bulunması gerekmektedir<sup>(34)</sup>.

Farklı lepra kliniği gösteren hastalarda kantitatif polimeraz zincir reaksiyon (qPCR) ve SSS testi yapılmış örneklerin %84'ünün qPCR'de pozitif olarak tespit edildiği, qPCR ve basil indeksi/histopatolojik pozitif bulgular arasında %87.3 uyum olduğu bildirilmektedir<sup>(37)</sup>. Demiss ve ark.<sup>(38)</sup> tarafından Etiyopya'da yapılan çalışmada klinik olarak MB lepra vakalarının %45.3'ünün SSS testi pozitif olarak belirlenmiştir<sup>(38)</sup>.

## Deri Biyopsisi ve Histopatolojik İnceleme

Deri biyopsisi lepra için önemli bir teşhis aracıdır. Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası kullanılarak yapılan histopatolojik incelemede TL epitelooid granülom ve Langhans dev hücre, diffüz makrofaj infiltrasyonu LL hücreleri veya Virchow hücresi görülür.

ZN boyası ve FF, kullanılarak histopatolojik incelemede doku kesitlerinde AFB basili gösterebilir. ZN boyası kolayca bulunabildiği ve düşük maliyetli olduğu için daha yaygın kullanılmaktadır. ZN boyama ile ARB dokuda gösterilebilir ve bakteriyolojik indeks olarak ölçülebilir<sup>(39)</sup>.

TL, adneks ve sinirleri çevreleyen nodüler ve histiyolenfositik infiltrasyonlarla kendini gösterir; sinirler ve ter bezlerinde infiltrasyon ve hatta destrüksiyonda gözlemlenebilir, bu da lezyonda hipoestezi veya anesteziye neden olur. Lepromatöz infiltrasyonlar histiyositik hücrelerle yoğundur. Köpüksü makrofajlar (Virchow hücreleri) ile karakterize edilir. Plazma hücreleri ve az miktarda lenfosit, iç organ ya da deri lezyonlarında bol ARB bulunur. Histopatolojik bulgular leprayı klinik tanımlamada kriter olarak kullanılır. Ridley-Jopling spektral sınıflandırmasında TL, BT, BB, BL ve LL olmak üzere beş klinik form tanımlanmıştır (Tablo 1). TL'de basil azdır, oysa LL'de Virchow hücrelerini içeren bir enflamatuvar infiltrat basil ile doludur. Deri biyopsi örneklerinin ve histopatolojik incelemenin özgüllüğü %70 ile %72 arasında değişir, ancak duyarlılık %49 ile %70 arasında değişir<sup>(34)</sup> (Tablo 3).

Deri biyopsisi incelemesinin duyarlılığında, biyopsinin örneklem büyüklüğünü temsil edecek nitelikteki uygun bölgeden alınması, ve patoloğun tecrübeli olması etkilidir<sup>(6)</sup>.

## Lepromin Testi

Lepromin testi intradermal bir testtir. 0.1 ml lepromin antijeninin (etkisizleştirilmiş *M. leprae*) önkol fleksör

**Tablo 2. Lepra tanısında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri<sup>(34)</sup>**

Tanı Testleri	Duyarlılık %	Özgüllük %
Slit skin smear testi İnce kesit	50	100
Deri Biyopsi Testi	49-70	70-72
Lepromin Testi	20–25 (düşük doz)	95–100 (düşük doz)
MLSA-LAM/ MLCwATL/ BT	10–15 (yüksek doz)	60–70 (yüksek doz)
PCR	67.9-81.5	91.4-96.5
Serolojik testler ELISA (PGL-1 Antikor araştırılması)	55-71.8	86.9-93.9

MLSA-LAM: *Mycobacterium leprae* soluble antigens lipoarabinomannan  
MLCwA: *Mycobacterium leprae* cell wall-associated antigens

**Tablo 3. DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimi<sup>(34)</sup>**

Tanı	Popülasyon	Tedavi	Doz	Süre
PB	Erişkin	Rifampisin	600 mg/ay	6 ay
		Clofazimin	300 mg/ay+50 mg/gün	6 ay
		Dapson	100 mg/gün	6 ay
	Çocuk (10-14 yaş)	Rifampisin	450 mg/ay	6 ay
		Clofazimin	150 mg/ay+50 mg/gün	6 ay
		Dapson	50 mg/gün	6 ay
Çocuk (<10 yaş veya <40 kg)	Erişkin	Rifampisin	10 mg/ay	6 ay
		Clofazimin	6 mg/ay+1mg/gün	6 ay
		Dapson	2 mg/gün	6 ay
	Çocuk (10-14 yaş)	Rifampisin	600 mg/ay	12 ay
		Clofazimin	300 mg/ay+50 mg/gün	12 ay
		Dapson	100 mg/gün	12 ay
MB	Çocuk (10-14 yaş)	Rifampisin	450 mg/ay	12 ay
		Clofazimin	150 mg/ay+50 mg/gün	12 ay
		Dapson	50 mg/gün	12 ay
	Çocuk (<10 yaş veya <40 kg)	Rifampisin	10 mg/ay	12 ay
		Clofazimin	6 mg/ay+1 mg/gün	12 ay
Dapson	2 mg/gün	12 ay		

yüzeyine enjeksiyonu ile geç tip aşırı duyarlılık (DTH) reaksiyonu oluşur. Oluşan erken reaksiyon 24. ve 48. saatte (Fernandez reaksiyonu), geç 21. günde (Mitsuda reaksiyonu) okunarak değerlendirilir. 5 mm'den büyük bir endurasyon basile karşı direnç varlığını gösterir, pozitif olarak okunur.

Lepromin testi (Lepromin H ve Lepromin A) aynı zamanda lepranın klinik sınıflandırılması ve prognozun belirlenmesini de sağlar. TL/BT'li hastalarda güçlü bir DTH reaksiyonu gözlenirken BL/LL'li olgular herhangi bir cilt reaksiyonu geliştiremez.

Son zamanlarda, armadillolarda üretilen *M. leprae*'dan (glikolipid içermeyen) *M. leprae* soluble antigens lipoarabinomannan (MLSA-LAM) ve *M. leprae* cell wall-associated antigens (MLCwA) (*M. leprae* hücre duvarı ile ilişkili antijenler) olmak üzere iki yeni deri testi antijeni geliştirilmiştir. TL/ BT lepra hastalarında her iki antijenin de düşük dozlarda duyarlılığı %20 ve %25, özgüllüğü %95–100, yüksek doz antijen uygulamada, duyarlılık %10 ve %15, özgüllük %60–70 iken LL/BL lepra hastalarının anerjik olduğu bildirilmiştir<sup>(34)</sup> (Tablo 2).

### PCR Testleri

*Mycobacterium leprae* yayılımını önlemek, sürveyans, erken tanı ve tedavi için klinik örneklerdeki *M. leprae* DNA'sını saptamaya yönelik PCR gibi duyarlılığı yüksek moleküler tekniklerde kullanılmaktadır. Erken dönemde çocuklarda lepra vakalarının büyük bir kısmı cilt yaymasında ARB negatif olarak gözlenmektedir. LL veya BL tipi olan hastalarda PCR duyarlılığı yüksek (%87-100); TL/BT tipi olan hastalarda duyarlılığın düşük olduğu (%30-83) bildirilmektedir<sup>(34)</sup>.

Son yıllarda moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmelerle teşhis edilmesi zor vakalarda qPCR, mikroskopik tespitten en az 20 kat daha hassas ve erken tanı için giderek daha önemli hale gelmiş; duyarlılık %78.5, özgüllük %89.3'e yükseltilmiştir. PCR rutinde çoğunlukla klinik tanıyı doğrulamak için kullanılmakta, MB lepra vakalarında duyarlılık yüksek iken PB lepra vakalarında daha düşüktür. PCR pahalı ve yoğun emek gerektiren bir yöntem olduğu için endemik bölgelerde rutin laboratuvar uygulamalarında yer alamamıştır<sup>(34)</sup>.

Nepal'de yeni teşhis edilen lepra olgularının PCR ve SSS mikroskopisini karşılaştırdığı kohort araştırmada SSS tekniği ile alınan örneklerle; SSS testi ile ARB varlığı araştırılmış ve aynı örneklerden DNA izolasyonu ve PCR yapılmıştır. SSS testinin ve PCR'ın duyarlılığı sırasıyla %18 ve %72 bulunmuştur. Vaka tespitinde PCR, SSS testine göre %54 iyileştirme avantajı sağlamıştır. Ayrıca PCR, AFB negatif vakaların %66'sında cüzzam tanısını doğrularak SSS testine üstünlüğünü göstermiştir. PCR duyarlılığının basil

indeksi sıfır olan PB lepra hastalarında; %44, MB lepra hastalarında %78 olduğu bildirilmiştir. Nispeten maliyetli bir teknik olan PCR'ın rutin tanı için her olguda uygulanması mümkün olmasa da erken dönemde şüpheli lepra vakalarının teşhisinde sekellerin gelişiminin ve bulaşların engellenmesinde faydalı olacağı bildirilmiştir<sup>(40)</sup>.

### Serolojik Testler

ELISA ve hızlı immünokromotografik testlerde *M. leprae*'nın hücre duvarındaki spesifik antijeni PGL-1 kullanılmaktadır. Anti-PGL-1 antikorlarının belirlenmesi hastaların erken tanı ve tedavisini sağlayarak sinir hasarını azaltmaktadır. Anti-PGL-1 antikorları ayrıca tedavinin etkinliğini izlemek, bir popülasyonda lepra hastalığının yaygınlığını araştırmak için de kullanılmaktadır<sup>(34)</sup>.

ELISA yöntemi ile PGL-1 antikor tespitinde duyarlılık MB vakalarda yüksek, PB lepralı hastalarda düşüktür. Duyarlılık %63.8 (%55.0–71.8), özgüllük %91.0 (%86.9–93.9) olarak bildirilmektedir<sup>(34)</sup> (Tablo 2).

### TEDAVİ

DSÖ tarafından direncin önlenmesi için çoklu ilaç tedavisi rejimi önerilmiştir. Basil sayısı kriter alınarak PB ve MB formlara, erişkinlere ve çocuklarda yaşa göre tedavi şemaları oluşturulmuştur<sup>(34)</sup> (Tablo 3).

Dapsonun en önemli avantajı, enfekte bireylerin bulaştırıcılığında hızlı düşüş sağlanması ve nüks oranlarını azaltmasıdır<sup>(34)</sup>.

İkinci basamak tedavi olarak minosiklin, ofloksasin ve klaritromisin de kullanılmaktadır. Lepra hastalarında ciddi sinir hasarı, kas-iskelet sistemi şekil bozuklukları olduğunda okulda ayrımcılık ve sosyal yaşamdaki zorluklar bireyleri önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle özellikle de çocuklarda erken tanı ve tedavi, bulaşmayı ve hastalık sekellerini azaltabilir. Çocukların tablet ve kapsül şeklinde ilaç almaları zor olduğu için oral solüsyon formlara her zaman ulaşılamaması gibi sorunlar tedaviye uyumu etkilemektedir<sup>(34)</sup>.

## KORUNMA

Profilaktik bağışıklama; maruz kalmadan önce veya sonra profilaksi amacıyla BCGLePvax ve *Mycobacterium indicuspranii* (MIP) gibi etkinliği kanıtlanmış aşılardan uygulanabilir<sup>(41)</sup>. Ancak, şu anda cüzzamdan korunmak için tek uygulanan aşı BCG dir<sup>(42)</sup>. Hindistan'da, üçüncü basamak bir hastaneye başvuran MB cüzzamlı vakalar (12 yaşına kadar) ile yapılan bir çalışmada, aşılanmamış grubun oranı BCG aşı grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.0352$ ). Bu çalışma, BCG aşılmasının hücre aracılı bağışıklığı artırmadaki rolünü vurgulamaktadır. BCG aşısının cüzzama karşı koruma oranının %20-90 arasında olduğu tahmin edilmiştir<sup>(43)</sup>.

Lepralı hastaların yetişkin ve çocuk ( $\geq 2$  yaş) temaslarında, koruyucu tedavi olarak tek doz rifampisin kullanılması önerilmektedir<sup>(44)</sup>. Tek doz rifampisin, çocukluk döneminde uygulanan BCG aşısı ile birlikte %80 kümülatif koruyucu etkinlik gösterdiği bildirilmiştir<sup>(45)</sup>.

## SONUÇ

İncil'deki sosyal imalar, toplumsal dışlanmışlık ve damgalama, teşhis ve tedavide mevcut biyopsikososyal zorluklar nedeniyle asırlık bir hastalık olan lepra, kültürel olduğu kadar tıbbi olarak da etkisini sürdürmektedir. Konak bağışıklık yanıtında Th1-Th2 polarizasyon farklılıkları hastalığın klinik olarak etkileyici derecede geniş bir spektrum oluşturmasına neden olmaktadır. Uzun inkübasyon periyodu, sinsi ilerleme, deri ve sinir tutulumunun birlikte olması, tanı ve tedavinin zamanında uygulanmasında önemli handikap yaratmaktadır. Son yıllarda geliştirilen duyarlı, hızlı tanı ve ilaç duyarlılık belirleme yöntemleri morbidite ve mortalitenin önlenmesinde başarılı olmaktadır.

Dünyanın her bölgesinden lepranın eradike edilmesi hedefine ulaşmak için; lepra bulaşının ortadan kaldırılması, endemik bölgeden gelen hipoestetik deri lezyonları ile başvuran hastalarda lepranın mutlaka hatırlanması, duyarlı, hızlı tanı tedavi yöntemlerine

erişimin sağlanması ve etkin aşı geliştirme çalışmaları desteklenmelidir.

## TEŞEKKÜR

Şekillerin çizimini yapan Doktora Öğrencim Sezin Sezer Güllü'ye teşekkür ediyorum.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Yoktur/bildirilmemiştir.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** None/not declared.

## KAYNAKLAR

1. Margoles L, del Rio C, Franco-Paredes C. Leprosy: a modern assessment of an ancient neglected disease. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2011;68(2):110-6.
2. Alberts CJ, Smith WC, Meima A, Wang L, Richardus JH. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull World Health Organ.* 2011;89(7):487-95. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.085662>
3. van Hooij A, Tjon Kon Fat EM, Batista da Silva M, et al. Evaluation of immunodiagnostic tests for leprosy in Brazil, China and Ethiopia. *Sci Rep.* 2018;8(1):17920. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36323-1>
4. Couto Dal Secco RG, França K, CastilloD, et al. A synopsis of the history of Hansen's disease. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(Suppl 1):27-30. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0590-2>
5. Ghosh S, Chaudhuri S. Chronicles of Gerhard-Henrik Armauer Hansen's life and work. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):219-21. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.156310>
6. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect.* 2015;45(9):383-93. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.09.002>
7. Lastória JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):205-18. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142450>

8. World Health Organization (WHO). Leprosy. WHO. 2023 [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy] (Erişim tarihi: 01.Mart.2023).
9. T.C. Sağlık Bakanlığı. Lepra. [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/lepra] (Erişim tarihi: Mart.2023).
10. Medimagazin. Türkiye’de 485 Lepra hastası bulunuyor. [https://medimagazin.com.tr/guncel/turkiyede-485-lepra-hastasi-bulunuyor-99116] (Erişim tarihi: Mart.2023).
11. Kundakçı N. Lepra/Cüzam hastalığı. [http://hastane.ankara.edu.tr/2021/01/25/lepra-cuzam-hastaligi/] (Erişim tarihi: Mart.2023).
12. Şahin Hamidi E. Cüzzamlılara adanmış bir hayat: Türkan Saylan. Gazeteduvar. 2020. [https://www.gazeteduvar.com.tr/saglik/2020/01/25/cuzzamlilara-adanmis-bir-hayat-turkan-saylan] (Erişim tarihi: Mart.2023).
13. Gümüş Akın G, Gümüş F. Türkan Saylan Lepra Anı Evi projesi. Unimuseum. 2019;2(1):21-7.
14. Köşlü A. Dr. Mustafa Sütlaş’ın cüzzam hikayesi; “Düş Kurmadan Dünya Dönüşmez”. Turk J Dermatol. 2015;2:110-2.
15. Nolte FS, Metchok B. *Mycobacterium*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology; 1995:400-37.
16. Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1971;39(3):693-702.
17. Han XY, Seo YH, Sizer KC, et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. Am J Clin Pathol. 2008;130(6):856-64. https://doi.org/10.1309/AJPP72FJZZRRVMM
18. Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, et al. In sight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genomes sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(14):4459-64. https://doi.org/10.1073/pnas.1421504112
19. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, Rutten V, Pieters T. Reservoir and transmission routes of leprosy; A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(4):e0008276. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008276
20. Meredith A, Del Pozo J, Smith S, Milne E, Stevenson K, McLuckie J. Leprosy in red squirrels in Scotland. Vet Rec. 2014;175(11):285-6. https://doi.org/10.1136/vr.g5680
21. Lavania M, Katoch K, Sachan P, et al. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA from soil samples by PCR targeting RLEP sequences. J Commun Dis. 2006;38(3):269-73.
22. Mohanty PS, Naaz F, Katara D, et al. Viability of *Mycobacterium leprae* in the environment and its role in leprosy dissemination. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2016;82(1):23-7. https://doi.org/10.4103/0378-6323.168935
23. Wheat WH, Casali AL, Thomas V, et al. Long-term survival and virulence of *Mycobacterium leprae* in amoebal cysts. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(12):e3405. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003405
24. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. J Infect Dis. 2006;193(3):346-53. https://doi.org/10.1086/499278
25. Moura RS, Penna GO, Cardoso LP, et al. Description of leprosy classification at baseline among patients enrolled at the uniform multidrug therapy clinical trial for leprosy patients in Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(6):1280-4. https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0049
26. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1966;34(3):255-73.
27. Health Protection Surveillance Centre. Leprosy (Hansen’s disease) factsheet for healthcare professionals. 2023 [https://www.hpsc.ie/az/other/leprosy/factsheets/factsheetforhealthcareprofessionals/] (Erişim tarihi: 01.Mart.2023).
28. Ruiz-Fuentes JL, Rumbaut Castillo R, Hurtado Gascón LC, Pastrana F. Leprosy in children: a Cuban experience on leprosy control. BMJ Paediatr Open. 2019;3(1):e000500. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000500
29. Rodrigues Júnior IA, Gresta LT, Noviello Mde L, Cartelle CT, Lyon S, Arantes RM. Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in Brazil. Int J Infect Dis. 2016;45:118-22. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.018
30. Walker SL, Lockwood DN. The clinical and immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77-78:103-21. https://doi.org/10.1093/bmb/ldl010
31. Sadhu S, Mitra DK. Emerging concepts of adaptive immunity in leprosy. Front Immunol. 2018;9:604. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00604

32. Sinsimer D, Fallows D, Peixoto B, Krahenbuhl J, Kaplan G, Manca C. *Mycobacterium leprae* actively modulates the cytokine response in naive human monocytes. *Infect Immun*. 2010;78(1):293-300. <https://doi.org/10.1128/IAI.00816-09>
33. Jin SH, Ahn KJ, An S. Importance of the immune response to *Mycobacterium leprae* in the skin. *Biomed Dermatol*. 2018;2(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s41702-017-0012-5>
34. Chen KH, Lin CY, Su SB, Chen KT. Leprosy: a review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *J Trop Med*. 2022;2022:8652062. <https://doi.org/10.1155/2022/8652062>
35. Mahajan VK. Slit-skin smear in leprosy: lest we forget it! *Indian J Lepr*. 2013;85(4):177-83.
36. Bobosha K, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJ, et al. Field-evaluation of a new lateral flow assay for detection of cellular and humoral immunity against *Mycobacterium leprae*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):e2845. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002845>
37. Azevedo MC, Ramuno NM, Fachin LR, et al. qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsy and slit skin smear of different leprosy clinical forms. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):71-8. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.017>
38. Demsiss W, Van Henten S, Takarinda KC, Kamau EM, Abdela SG. Slit-skin smear for the classification of leprosy; are we wasting time and resource? *J Infect Dev Ctries*. 2022;16(8.1):3S-7S. <https://doi.org/10.3855/jidc.15992>
39. Roy S, Patra AC, Bandhyopadhyay D. A comparative evaluation of acid fast bacilli positivity by slit skin smears, bacterial index of granuloma in paucibacillary and multibacillary leprosy types as per WHO Operational Classification. *Indian J Lepr*. 2020;92:1-9.
40. Siwakoti S, Rai K, Bhattarai NR, Agarwal S, Khanal B. Evaluation of polymerase chain reaction (PCR) with slit skin smear examination (SSS) to confirm clinical diagnosis of leprosy in Eastern Nepal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(12):e0005220. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005220>
41. World Health Organization (WHO). BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(24):3408-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.009>
42. Duthie MS, Saunderson P, Reed SG. The potential for vaccination in leprosy elimination: new tools for targeted interventions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(1):190-6. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762012000900027>
43. Sarkar T, Sarkar S, Patra AC, et al. BCG vaccination: effects on the patterns of pediatric leprosy. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(7):3673-6. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_478\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_478_20)
44. World Health Organization (WHO). Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. WHO; 2018 [<http://www.who.int/iris/handle/10665/274127>] (Erişim Tarihi: 01.Mart.2023).
45. Schuring RP, Richardus JH, Pahan D, Oskam L. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine*. 2009;27(50):7125-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.054>