

Leishmania infantum'un Etken Olduğu Bir Kutanöz Leishmaniasis Olgusu

A Case of Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania infantum

© Serhat Sirekbasan¹, © Erdal Polat², © Zekayi Kutlubay³, © Burhan Engin³

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi TÜBİTAK Biyoterapi Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Sirekbasan S, Polat E, Kutlubay Z, Engin B. *Leishmania infantum*'un Etken Olduğu Bir Kutanöz Leishmaniasis Olgusu. Türkiye Parazitoloj Derg 2019;43(1):41-3.

Öz

Flebotomların vektörlüğünü yaptığı *Leishmania*, insanlarda visseral ve kutanöz leishmaniasis olmak üzere iki klinik tablo oluşturmaktadır. Ülkemizde yaygın olarak görülen kutanöz leishmaniasis deride kalıcı bir iz bırakarak kendiliğinden iyileşebilmektedir. Visseral leishmaniasis ise tedavi edilmediğinde öldürücü olabilmektedir. Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar ile kutanöz leishmaniasis etkeninin visseral leishmaniasis, visseral leishmaniasis etkeninin ise kutanöz leishmaniasis'e neden olabildiği gösterilmiştir.

Kahramanmaraş'lı olan; 34 yaşındaki kadın hasta kutanöz leishmaniasis ön tanısı ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Alınan örneklerden hazırlanan yayma preparatı, Giemsa ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir. Eküvyonla alınan örnekler ise Real Time PCR ve High Resolution Melting Analysis (HRMA) yöntemi ile çalışılmıştır.

Direkt mikroskopik incelemede *Leishmania* amastigotları görülerek tanı konulmuştur. Real Time PCR ile *Leishmania* pozitif saptanan örneğin HRMA incelemesinde *L. infantum* olduğu tespit edilmiştir.

Asya ve Avrupa kıtalarını birbirine bağlayan bir konumda olan ülkemizde *Leishmania* enfeksiyonları ile ilgili epidemiyolojik verilerde yaşanan değişikliklerin farkında olunması gerekmektedir. Kutanöz leishmaniasis'in etkeninin *L. infantum* olması ve tedavi edilmeden kendiliğinden iyileşmesinden dolayı bize ilginç gelen bu olgunun sunulmasının uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz Leishmaniasis, *Leishmania infantum*, yüksek çözünürlüklü erime analizi

ABSTRACT

Leishmania is a disease that is transmitted via Phlebotomine sand flies. Two clinical forms of leishmaniasis are observed in humans: Visceral and cutaneous leishmaniasis. The latter is very widespread in our country and may resolve by itself with scar formation. Whereas visceral leishmaniasis can be lethal if left untreated. Recently, molecular studies have shown that agents causing visceral leishmaniasis may cause cutaneous leishmaniasis and vice-versa.

A 34-year-old female patient from Kahramanmaraş was sent to the microbiology laboratory with a pre-diagnosis of leishmaniasis. The smear taken from the patient was stained with Giemsa and was viewed by using a light microscopy. The materials taken via swab were examined with Real Time PCR and High Resolution Melting Analysis (HRMA).

Leishmania amastigotes were viewed by using microscopy and diagnosis was confirmed. Real Time PCR was positive for *Leishmania* and HRMA showed that the agent was *L. infantum*.

As our county has a bridging role between Asia and Europe, we should be aware of the recent epidemiological changes about *Leishmania* infections. We wanted to present this case because the causative agent of cutaneous leishmaniasis was *L. infantum* in this case and the disease resolved without treatment.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, *Leishmania infantum*, high resolution melting analysis



Geliş Tarihi/Received: 02.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 01.01.2019

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhat Sirekbasan, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi TÜBİTAK Biyoterapi Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Tel/Phone: +90 537 509 7755 **E-Posta/E-mail:** serhatsirekbasan@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7967-3539

GİRİŞ

Leishmaniasis, dişi kum sineği (*Phlebotomus* ve *Lutzomyia*) sineklerinin kan emmesi esnasında insana bulaştırdığı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre en önemli yedi tropikal hastalıktan birisidir ve dünya üzerinde yaklaşık olarak 98 ülkede endemik olarak görülmektedir. Klinik olarak genel anlamda şekil bozukluğuna yol açıp iz bırakarak iyileşen Kutanöz Leishmaniasis (KL) ve tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen Visseral leishmaniasis (VL) şeklinde ikiye ayrılabilir (1-3).

Klasik kitap bilgilerine bakıldığında VL etkeninin *L. infantum* ve *L. donovani*; KL etkeninin ise *L. tropica* ve *L. major* olduğu ifade edilmektedir (4,5). Ancak son zamanlarda *L. tropica*'nın VL, *L. donovani* ve *L. infantum*'un ise KL oluşturduğu vakalara rastlanmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte seyahat olanaklarındaki ve insan ilişkilerindeki artış, iklimsel değişiklikler, sosyo-ekonomik ve sosyo-politik koşullar gibi durumların yıllar içinde değişmesi; yeni türlerin ülkemizde görülmesine ve yıllardır aynı olan parazit türünün değişmesine katkı sağladığının bir göstergesidir (6-8).

Moleküler yöntemler ile etkeninin *L. infantum* olduğunu saptadığımız kutanöz leishmaniasis'li bu olguyu sunmanın uygun olacağını düşünmekteyiz.

OLGU SUNUMU

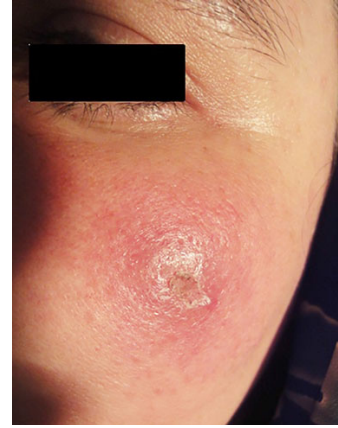
Kahramanmaraş'lı 34 yaşındaki kadın hastanın sol yanağında, üzeri krutlu ağrısız ülser lezyonla dermatoloji polikliniğine başvurmuştur (Resim 1). İstanbul'da ikamet eden hasta, yaz aylarında memleketi Kahramanmaraş'a seyahat öyküsü bulunmaktaydı. KL ön tanısı ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen hastanın yüzündeki lezyondan iğne yardımıyla yaranın sağlam deriyle olan kenarından mevcut lezyonun kabuğu kaldırılarak altındaki seröz sıvı alınmıştır. Alınan örneklerden yayma preparatlar hazırlanarak Giemsa ile boyanmış ve ışık mikroskopunda incelenmiştir. Direkt mikroskopik incelemede *Leishmania* amastigotları görülen hastaya KL tanısı konmuştur.

Moleküler çalışma için eküvyon ile alınan örnekler Real Time PCR ve High Resolution Melting Analysis (HRMA) yöntemi ile çalışılmıştır. Real Time PCR sonucuna göre pozitif saptanan örneğin HRMA incelemesinde elde edilen eğrinin *L. infantum* olduğu tespit edildi. Moleküler olarak pozitif saptanan bu izolat dizi analizi işlemine tabii tutularak elde ettiğimiz *L. infantum* türünün Gen bankasına kayıtlı olan diğer türlerle %96 oranında benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır ve haftada iki defa olmak üzere toplam sekiz doz intralezyonel meglumin antimonat tedavisi düzenlenmiştir. Hastanın altı ay sonra yapılan takibinde ilaç temininde yaşanan sıkıntıdan dolayı bu süre içerisinde tedavi almadığı ve buna rağmen yüzündeki lezyonun kendiliğinden iyileşmiş olduğu görülmüştür (Resim 2).

TARTIŞMA

Leishmaniasis hastalığına bilinen 20'den fazla *Leishmania* türü neden olduğu halde, hastalığın genelde KL ve VL olarak adlandırılan iki şekli vardır. İç organlar leishmaniasisi olarak da bilinen VL ciddi bir klinik tablo oluşturur. Ülkemizde genellikle Şark çıbanı olarak da bilinen KL ise yaygın olarak görülen şeklidir (1,2).



Resim 1. Hastanın sol yanağında üzeri krutlu ülser lezyon



Resim 2. Hastanın yüzünde kendiliğinden iyileşen lezyon

Akdeniz bölgesi ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de VL etkeni *L. infantum* ve *L. donovani*; KL etkeni ise *L. tropica* ve *L. major* olduğu ortaya konmuştur (9). Fakat yakın zamanda yapılan moleküler ve epidemiyolojik çalışmalarla birlikte KL geçmişi olmayan VL hastalarında *L. tropica*, VL öyküsü olmayan KL hastalarında da *L. infantum* tespit edildiği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (6,7,10,11).

Ülkemizde 1990-2010 yılları arasında bildirilen toplam 46,003 KL olgusunun illere göre dağılımına baktığımızda %50'si Şanlıurfa'da görülmekte, bunu sırasıyla Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş illeri takip etmektedir. Bu dönemde Kahramanmaraş'tan bildirilen olgular, tüm olguların %2'sini oluşturmaktadır (12). İnci ve ark.'nın (13) 2011-2014 yılları arasında Kahramanmaraş'ta yaptıkları bir çalışmada olguların yıllık dağılımının yıllara bağlı arttığı belirtilmektedir. Ayrıca bu hastaların %69'unun savaştan kaçarak çadır kamplara yerleşen Suriyeli mülteciler olduğu bildirilmektedir (13).

Uygun tedavinin planlanması için etken olan *Leishmania* türünün hızlı bir şekilde belirlenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca enfeksiyonun değişen epidemiyolojisinin takibi de o bölgede hastalığın önlenmesi ve mücadelesinde ayrı bir önem arz etmektedir.

Leishmania türlerinin genotipleme de; sınırlayıcı enzim parça uzunluğu çeşitliliği (RFLP), Multi Locus Enzyme Electrophoresis ve Multi Locus Sequence Typing (MLST) gibi yöntemler uzun yıllardır kullanılmaktadır (14,15). Bu yöntemlerin, maliyet yüksekliği ve karmaşık verilerin yorumlanması gibi uzun

prosedürlerinin olması, bazı dezavantajları beraberinde getirmektedir. Bu dezavantajların üstesinden gelebilmek için RFLP ve MLST gibi analiz türleri ile kıyaslandığında ortalama olarak üç kat daha hızlı ve beş kat daha ucuz olduğu bildirilen HRMA yönteminin muazzam bir potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir (16,17).

Bizde KL şüphesiyle laboratuvarımıza tanı amacıyla gönderilen hastamızdan aldığımız örneğin Giemsa ile boyalı preparatlarında yapılan mikroskopik incelemesinde *Leishmania* amastigotlarını görüp pozitif olarak değerlendirdik ve Real Time PCR sonucuna göre de pozitif saptadığımız örneğin HRMA incelemesinde etkenin *L. infantum* olduğunu tespit ettik. Ayrıca dizi analizi sonucu ortaya çıkan gen dizileri BLAST ile analiz edilerek Gen Bankasına kayıtlı olan diğer türler ile %96 oranında benzerlik gösterdiği görüldü. Elde edilen DNA diziliminin BLAST analizi sonucunda benzerlik gösterdiği sekansın özelliğine bakıldığında post kala-azar dermal leishmaniasis tablosundan belirlenmiş Sudan izolatu ile benzerlik göstermektedir (18).

SONUÇ

Uygun tedavinin planlanması ve hastalığın önlenmesi noktasında hastalık etkeni parazitin tür düzeyinde belirlenmesi oldukça önemlidir. Çünkü aynı klinik tabloyu oluşturan farklı türlerde, hastalığın seyir şiddeti aynı olmamakta ve tedavi rejimleri değişmektedir. Tür düzeyinde tanı yaparak varsa ilaç direncine sebep olan genetik değişikliği saptamak gerekli tedbirlerin alınması hususunda önemlidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

* Yazar Katkıları

Fikir: S.S., E.P., Z.K., Tasarım: S.S., E.P., Denetleme: E.P., B.E., Veri Toplanması ve/veya İşlemesi: S.S., Z.K., Analiz ve/veya Yorum: S.S., E.P., Z.K., Literatür Taraması: S.S., Z.K., Yazıyı Yazan: S.S., E.P., Eleştirel İnceleme: E.P., B.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* 2012;7(5):e35671.
- Ozbel Y, Özensoy Toz S. Leishmaniasis. In: Özcel MA, editor. *Tıbbi Parazit Hastalıkları (Medical Parasitic Diseases)* İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; 2007. pp. 197-244.
- Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infectious Dis* 2004;27:305-18.
- Unat EK, Yucel A, Altas K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5. Baskı. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları No: 15, 1995;564-86.
- Aygun G. Kan ve Doku Protozoonları İçinde: Kiraz N, Samastı M, Aygun G (eds). *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı*, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No: 283, 2011;1353-64.
- Alborzi A, Rasouli M, Shamsizadeh A. *Leishmania tropica*-isolated patient with visceral leishmaniasis in southern Iran. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:306-7.
- Koltas IS, Eroglu 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.
- Toz SO, Nasereddin A, Ozbel Y, Ertabaklar H, Culha G, Sevil N, et al. Leishmaniasis in Turkey: molecular characterization of *Leishmania* from human and canine clinical samples. *Trop Med Int Health* 2009;14:1401-6.
- Özbel Y, Turgay N, Özensoy S, Özbilgin A, Alkan MZ, Özcel MA, et al. Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean region. *Ann Trop Med Parasitol* 1995;89 Suppl 1:89-93.
- Serin MS, Daglioglu K, Bagirova M, Allahverdiyev A, Uzun S, Vural Z, et al. Rapid diagnosis and genotyping of *Leishmania* isolates from cutaneous and visceral leishmaniasis by microcapillary cultivation and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of minixon region. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53:209-14.
- Eroglu F, Koltas IS, Alabaz D, Uzun S, Karakas M. Clinical manifestations and genetic variation of *Leishmania infantum* and *Leishmania tropica* in Southern Turkey. *Exp Parasitol* 2015;154:67-74.
- T.C. Sağlık Bakanlığı istatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr>.
- Inci R, Ozturk P, Mulayim MK, Ozyurt K, Alatas ET, Inci MF. Effect of the Syrian Civil War on Prevalence of Cutaneous Leishmaniasis in Southeastern Anatolia, Turkey. *Med Sci Monit* 2015;21:2100-4.
- Ozderem D, Eroglu F, Genc A, Demirkazik M, Koltas IS. Comparison of microscopic examination, rK39, and PCR for visceral leishmaniasis diagnosis in Turkey. *Parasitol Res* 2009;106:197-200.
- Abd El-Salam NM, Ayaz S, Ullah R. PCR and Microscopic Identification of Isolated *Leishmania tropica* from Clinical Samples of Cutaneous Leishmaniasis in Human Population of Kohat Region in Khyber Pakhtunkhwa. *Biomed Res Int* 2014;861831.
- Hernandez C, Alvarez C, Gonzalez C, Ayala MS, Leon CM, Ramirez JD. Identification of Six New World *Leishmania* species through the implementation of a High-Resolution Melting (HRM) genotyping assay. *Parasit Vectors* 2014;7:501.
- Tsukayama P, Nunez JH, De Los Santoz M, Soberon V, Lucas CM, Matlashewski G, et al. A FRET-based real-time PCR assay to identify the main causal agents of New World tegumentary leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e1956.
- Kuhls K, Mauricio IL, Pratlong F, Presber W, Schönian G. Analysis of ribosomal DNA internal transcribed spacer sequences of the *Leishmania donovani* complex. *Microbes Infect* 2005;7:1224-34.