

Sistemik Antimon ile Tedavi Edilen Kutanöz Leishmaniasis Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları

Clinical Characteristics and Treatment Responses of Patients Diagnosed with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Systemic Antimony

Nebiye YENTUR DONI¹ , İsa AN² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kutanöz leishmaniasis (KL) *Leishmania* genusuna ait protozoan parazitlerin neden olduğu bir cilt hastalığıdır. KL tedavisi için en sık tercih edilen tedavi seçeneği beş değerli antimon bileşikleridir. Bu çalışmanın amacı sistemik antimon ile tedavi edilen KL tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarını araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmaya deri ve zührevi hastalıkları kliniğimizde Mayıs 2018 – Mayıs 2020 tarihleri arasında KL tanısı konulan ve sistemik antimon ile tedavi edilen 52 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan klinik ve demografik özellikleri incelendi. Sistemik antimon (intramüsküler meglumin antimonat (IM MA)) 20 mg/kg /gün dozunda 21 gün boyunca uygulandı. Tedavi yanıtı 12. haftada değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 30 (%57,7)'u kadın ve 22 (%42,3)'si erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 26,5±14,23 yıl idi. Lezyonlar en sık yüz bölgesinde yerleşmekteydi ve en sık nodüloülseratif tip lezyonlar görüldü. KL tanısı 48 (%92,3) hastada kutanöz smearde ve 4 (%7,7) hastada lezyonlu derinin histopatolojik incelenmesinde amastigotların görülmesi ile konuldu. IM MA tedavisi alan hastalar tedavi yanıtı açısından 12. haftada değerlendirildiğinde 50 (%96,1) hastada lezyonlarda tam klinik iyileşme, 2(%3,9) hastada ise kısmi klinik iyileşme görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler ülkemizde daha önce yayınlanan KL ile ilgili klinik ve demografik veriler ile benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Antimon, Klinik özellikler, Kutanöz leishmaniasis, Meglumin antimonat

Abstract

Background: Cutaneous leishmaniasis (CL) is a skin disease caused by protozoan parasites belonging to the *Leishmania* genus. The most commonly preferred treatment option for CL treatment is pentavalent antimony compounds. The aim of this study is to investigate the clinical characteristics and treatment responses of patients diagnosed with CL treated with systemic antimony.

Materials and Methods: This retrospective study included 52 patients diagnosed with CL and treated with systemic antimony in our skin and venereal diseases clinic between May 2018 and May 2020. The clinical and demographic characteristics recorded in the patients' files were examined. Systemic antimony (intramuscular meglumine antimonate (IM MA)) was administered

Results: 30 (57.7%) of the patients in our study were female and 22 (42.3%) were male. The average age of the patients was 26.5±14.23 years. Lesions were most frequently located in the facial region, and noduloulcerative type lesions were most frequently seen. The diagnosis of CL was made by observing amastigotes in the cutaneous smear in 48 (92.3%) patients and in the histopathological examination of the lesioned skin in 4 (7.7%) patients. When the patients receiving IM MA treatment were evaluated at the 12th week in terms of treatment response, complete clinical recovery of the lesions was observed in 50 (96.1%) patients and partial clinical improvement was observed in 2 (3.9%) patients.

Conclusions: As a result, the data in our study were similar to the clinical and demographic data on CL previously published in our country.

Key Words: Antimony, clinical features, Cutaneous leishmaniasis, Meglumine antimonate

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. İsa AN
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: is_an89@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.12.2023

Kabul tarihi / Accepted: 28.12.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1404486

Giriş

Kutanöz leishmaniasis (KL) *Leishmania* genusuna ait protozoan parazitlerin neden olduğu bir cilt hastalığıdır (1,2). KL tedavisi için en sık tercih edilen tedavi seçeneği beş değerli antimon bileşikleridir. Bu ilaçlar KL tedavisinde intralezyonel ve sistemik olarak uygulanırlar (3,4). Antimon bileşiklerine karşı farklı coğrafik bölgelerde %15'e kadar varan oranlarda primer direnç bildirilmiş olmakla beraber halen pek çok leishmania tipi için en sık kullanılan ilaçlardır (1). Direncin asıl mekanizması, parazit hücreindeki aktif ilaç konsantrasyonundaki azalmadır. İlaç alım düzeyindeki azalma, artan akışkanlık, ilaç aktivasyonunun inhibisyonu, metabolizma veya sekestrasyona bağlı olarak ilacın inaktif hale getirilmesi ve By-pass mekanizmasının geliştirilmesi gibi faktörlere bağlı olarak ilaç konsantrasyonu azalmaktadır (1,3) Skar gelişme riski yüksek olan lezyonlarda, 5 cm'den büyük ve 5'ten fazla lezyonu bulunan hastalarda, rezidivan lezyonu olan, yüz bölgesinde lezyonu olan ve intralezyonel tedavilere yanıtız lezyonları olan hastalarda sistemik antimon tedavisi düşünülmelidir (1,3,5). Bu çalışmanın amacı sistemik antimon ile tedavi edilen KL tanılı hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarını araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmaya deri ve zührevi hastalıkları kliniğimizde Mayıs 2018 – Mayıs 2020 tarihleri arasında KL tanısı konulan ve sistemik antimon ile tedavi edilen 52 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarında kayıtlı olan yaş, cinsiyet, lezyon sayısı, lezyon büyüklüğü, lezyonların süresi, lezyonların yerleşim yeri ve tedavi yanıtları gibi klinik ve demografik özellikleri incelendi.

KL tanısı şüpheli lezyonlardan alınan sürüntü materyallerinin direk mikroskopik incelenmesi veya lezyonlu derinin histopatolojik incelenmesinde amastigotların görülmesi ile konuldu. Sistemik antimon tedavisi çapı 5 cm'den büyük ve 5 adetten fazla lezyonu olan, yüz bölgesinde lezyonu bulunan, rezidivan lezyonu bulunan ve intralezyonel tedavilere yanıtız lezyonları olan hastalara uygulandı. Sistemik antimon (intramüsküler meglumin antimonat (IM MA)) 20 mg/kg /gün dozunda 21 gün boyunca uygulandı. Tedavi yanıtı 12. haftada değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak, kategorik veriler frekans (%) olarak hesaplandı.

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (HRÜ.23.21.09/13.11.2023). Çalışma retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak yapıldığı için hasta onamları alınmadı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 30 (%57,7)'u kadın ve 22 (%42,3)'ü erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 26,5±14,23 yıl idi. Toplam lezyon sayısı 128 idi ve lezyon sayısı 1 ile 7 arasında değişmekteydi. En sık tek lezyon (%64) saptanırken, bir hastada 7 adet lezyon saptandı. Lezyonların yerleşim yerleri sıklık

sırasına göre yüz (62 lezyon), üst ekstremiteler (42 lezyon) ve alt ekstremiteler (24 lezyon) şeklindeydi. En sık nodüloülseratif tip lezyonlar (29 hasta) görülürken, diğer lezyonlar ise plak tip lezyonlar (19 hasta) ve papüler tip lezyonlar (4 hasta) idi. Ortalama lezyon süresi 6,9±2,4 ay ve ortalama lezyon büyüklüğü 6,6±2,4 cm idi (Tablo 1).

Tablo 1. Sistemik antimon ile tedavi edilen kutanöz leishmaniasis tanılı hastaların klinik özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	22 (%42,3)
Kadın	30 (%57,7)
Yaş (yıl)	26,5±14.23
Lezyon süresi (ay)	6,9±2.4
Lezyon büyüklüğü (cm)	6,6±2.4
Yerleşim yeri	
Yüz	62 (%48,4)
Üst ekstremiteler	42 (%32,8)
Alt ekstremiteler	24 (%18,8)
Lezyon tipi	
Nodüloülseratif	29 (%55,7)
Plak	19 (%36,5)
Papül	4 (%7,8)

KL tanısı 48 (%92,3) hastada kutanöz smearde ve 4 (%7,7) hastada lezyonlu derinin histopatolojik incelenmesinde amastigotların görülmesi ile konuldu. IM MA tedavisi alan hastalar tedavi yanıtı açısından 12. haftada değerlendirildiğinde 50 (%96,1) hastada lezyonlarda tam klinik iyileşme 2 (%3,9) hastada ise kısmi klinik iyileşme görüldü. Kısmi klinik iyileşme olan 2 hastada yüz bölgesinde rezidivan tip lezyonlar bulunmaktaydı.

Tartışma

KL'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiş olmasına rağmen aksini bildiren yayınlarda mevcuttur (1,6,7). Türkiye'de 3074 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %59'u kadın olarak bildirilmiştir (8). Diyarbakır'da yapılan bir başka çalışmada 1990 hastanın %55,5'inin kadın olduğu bildirilmiştir (9). Bu çalışmada da benzer şekilde hastalık kadınlarda daha sık görülmüştür.

KL'nin çocukluk yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeninin çocukluk çağında hastalığın geçirilerek bağışıklık kazanılması olabileceği belirtilmiştir (1,6,9). Uzun ve ark. yaptığı iki ayrı çalışmada KL hastalarının %41 ve %33'ünün 10-19 yaş aralığında olduğunu saptamıştır (8,10). Çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak hastalık çocukluk çağında daha sık görülmüştür.

KL, tatarcıkların elbiseyle örtülmeyen yerleri daha sık ısırması nedeniyle, bu bölgelerde lezyonlar daha sık ortaya çıkmaktadır (3,11). KL de lezyonlar farklı klinik görünümde olabileceği gibi en sık saptanan lezyon tipi nodüloülseratif tip lezyonlar olarak belirtilmiştir (3,13). Uzun ve ark. çalışmasında KL lezyonlarının %57,9'u yüz bölgesinde saptanmıştır (10). Ertuğ ve ark. da benzer şekilde KL tanılı hastaların %67,1'inde lez-

yonlar yüz bölgesinde saptanmıştır (12). Çalışmamızda da lezyonlar literatür verilerine benzer şekilde en sık yüz bölgesinde bulunmaktaydı ve en sık nodüloülseratif tip lezyonlar görülmekteydi.

KL de lezyonlar tek olabileceği gibi aynı anda çok sayıda lezyon da bulunabilmektedir (2,11,14). Türkiye’ de yapılan bir çalışmada KL tanılı hastaların büyük bir kısmında (%71) tek lezyon görüldüğü belirtilmiştir (15). Türkiye’ de yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde hastaların %68,5’inde tek lezyon saptanmıştır (13). Bu çalışmada da hastaların büyük kısmında tek lezyon görülürken bir hastada yedi adet lezyon saptanmıştır.

KL de lezyon büyüklüğü, hastalığın tanı süresi ve hastalığa bağlı diğer klinik durumlara göre değişebilmektedir (1,5). Gumurdulu ve ark. Çukurova bölgesinde yaptıkları, 40 hastayı içeren çalışmalarında, lezyon çaplarının 10 mm ile 70 mm arasında değiştiğini bildirmişlerdir (16). Bu çalışmada da lezyon boyutları literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

KL tanısı klinik özelliklere (epidemiolojik verilerle desteklenen) ve laboratuvar testlerine dayanmaktadır (11,17,18). Doğrudan parazitolojik inceleme (mikroskopi, histopatoloji ve parazit kültürü) ve/veya seroloji ve moleküler tanı ile dolaylı testler de dahil olmak üzere tanısal doğruluk açısından büyük farklılıklar gösteren çok sayıda tanı yöntemi tanımlanmıştır. Direk mikroskopik yöntemle %30 ile %96,2 arasında değişen oranda pozitiflik saptanmıştır (18-25). Bu çalışmada hastaların %92,3’ünde kutanöz smear ile tanı konulmuştur. Bu oranın yüksek olmasının nedeni, kutanöz yaymaların KL konusunda deneyimli dermatolog ve mikrobiyologlar tarafından incelenmesi olabilir.

KL tanısı alan hastalar hastalık kaynağı olması ve lezyonların ciddi skar bırakması nedeniyle tedavi edilmelidir. KL tedavisi için en sık tercih edilen tedavi seçeneği beş değerli antimon bileşikleridir. Bu ilaçlar KL tedavisinde intralezyonel ve sistemik olarak uygulanırlar. Sistemik antimon tedavisi 10- 20 mg/kg /gün dozunda 20 gün boyunca uygulanmaktadır (3-5). IL antimon tedavisi ile %60-67 arasında kür bildirilmiş iken sistemik antimon tedavisiyle %80 kür oranı bildirilmiştir (26). Çalışmamızdaki bütün hastalara IM MA tedavisi uygulanmıştır. IM MA tedavisi alan hastalar tedavi yanıtı açısından 12. haftada değerlendirildiğinde hastaların büyük bir kısmında (%96.1) lezyonlarda tam klinik iyileşme görülmüştür.

Kurumumuzun rutin laboratuvarındaki teknik imkanların yetersizliği nedeniyle, hastalığa neden olan *Leishmania* paraziti- nin tür düzeyinde tiplendirilmesinin yapılamaması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızdaki veriler ülkemizde daha önce yayınlanan KL ile ilgili klinik ve demografik veriler ile benzer bulunmuştur. Sistemik antimon tedavisinin, yüz bölgesinde yerleşen, 5’ten fazla lezyonu olan, çapı 5 cm’den büyük lezyonu olan, kronik lezyonları bulunan ve intralezyonel tedavilere yanıtı- z lezyonları olan hastalarda etkili bir şekilde kullanılabil- ceği düşünülmektedir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alınmıştır (HRÜ.23.21.09/13.11.2023).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.Y.D., İ.A.

Literatür Tarama: N.Y.D., İ.A.

Tasarım: N.Y.D., İ.A.

Veri toplama: N.Y.D., İ.A.

Analiz ve yorum: N.Y.D.

Makale yazımı: N.Y.D., İ.A.

Eleştirel incelenmesi: N.Y.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Uzun S, Gürel MS, Durdu M, Akyol M, Fettahlıoğlu Karaman B, Aksoy M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol.* 2018;57(8):973-982.
2. Gurel MS, Tekin B, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2020;38(2):140-151.
3. Ateş F, Or E, Körpınar MA, Gönül R, Bahçeci T. Leishmaniasis Tedavisinde Antimon Bileşiklerinin Kullanımı. *YYU Vet Fak Derg* 2011, 22 (1), 53 – 57
4. Lyra MR, Oliveira LFA, Schubach AO, Sampaio RNR, Rodrigues BC, Hueb M, et al. A Randomized, Controlled, Noninferiority, Multicenter Trial of Systemic vs Intralesional Treatment With Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2023;77(4):574-582.
5. An I, Harman M, Esen M, Çelik H. The effect of pentavalent antimonial compounds used in the treatment of cutaneous leishmaniasis on hemogram and biochemical parameters. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019;38(3):294-297.
6. Alvar J, Vélez 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.
7. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther.* 2009;22(6):491-502.
8. Uzun S, Usular C, Yucel A, Acar MA, Ozpoyraz M, Memişoğlu HR. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3,074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol* 1999;140(2):347-50.
9. Sucakli MB, Saka G. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Diyarbakir (2002-2006). *Turkiye Parazitoloj Derg* 2007;31(3):165-9.
10. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM, Memişoğlu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. *J Parasitol* 2004;90(4): 853-9.
11. Zeyrek FY, Gürses G, Ulucu N, Yentür Doni N, Toprak Ş, Yeşilova Y, et al. Is the agent of cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa changing? First cases of Leishmania majör. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2014;38(4):270-4.
12. Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran SE. Aydın İlindeki Deri Leishmaniasisi Olgularının Retrospektif İncelenmesi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2002;26 (2):140-2
13. Gurel MS, Ulukanligil M, Ozbilge H. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *Int J Dermatol* 2002; 41(1): 32-7.
14. Erat T, An I. Treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15706.
15. Çulha G, Akçalı C. Hatay ve Çevresinde Saptanan Kutanöz Leishmaniasis Olguları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2006;30 (4): 268-71.

16. Gumurdulu D, Ergin M, Tuncer I, Uzun S, Memisoglu H. Histopathological and clinical evaluation of the cutaneous leishmaniasis in Southern Anatolia, Turkey. *Aegean Pathology Society* 2004;57-61
17. Nezhad HA, Borhani M, Norouzi M, Merzaie M. Cutaneous Leishmaniasis in school children in a border area at southwest of Iran. *Sci Parasitol* 2012;13(4):153-158
18. An I, Harman M, Çavuş İ, Özbilgin A. The Diagnostic Value of Lesional Skin Smears Performed by Experienced Specialist in Cutaneous Leishmaniasis and Routine Microbiology Laboratory. *Turk J Dermatol* 2019;13(Suppl. 1):1-5
19. Khatri ML, Di Muccio T, Gramiccia M. Cutaneous leishmaniasis in North-Western Yemen: a clinicoepidemiologic study and leishmania species identification by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(4):e15-21.
20. Rahman SB, Bari AU. Laboratory profile in patients of cutaneous leishmaniasis from various regions of Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(6):313-36.
21. Tareen A, Afaq S, Haque AU. Comparative study of the diagnosis of cutaneous leishmaniasis by slit skin smear and skin biopsy for histopathology. *JRMC* 2014;18:83-6.
22. Azmi K, Nasereddin A, Ereqat S, Schnur L, Schonian G, Abdeen Z. Methods incorporating a polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism and their use as a 'gold standard' in diagnosing Old World cutaneous leishmaniasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71(2):151-5.
23. Dar NR, Khurshid T. Comparison of skin smears and biopsy specimens for demonstration of leishmania tropica bodies in cutaneous Leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(2):765- 67.
24. Aviles H, Belli A, Armijos R, Monroy FP, Harris E. PCR detection and identification of Leishmania parasites in clinical specimens in Ecuador: a comparison with classical diagnostic methods. *J Parasitol.* 1999;85(2):181-7.
25. Rodríguez N, Guzman B, Rodas A, Takiff H, Bloom BR, Convit J. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. *J Clin Microbiol.* 1994;32(9):2246-52.
26. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):335.e1-29.