

## Kala-azar ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi

Adalet Meral Güneş<sup>1</sup>, Betül Sevinir<sup>1</sup>, Birol Baytan<sup>2</sup>,  
Ünsal Günay<sup>3</sup>, Didem Çalışkan-Aynacı<sup>3</sup>

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü,  
<sup>4</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi

**SUMMARY:** Güneş AM, Sevinir B, Baytan B, Günay Ü, Aynacı D. (Department of Pediatrics, Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey). Kala-azar treatment with liposomal amphotericin B. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 103-106.

Kala-azar is a reticuloendothelial system disease caused by *L. donovani*, *L. infantum* and *L. chagasi*. The presentation of the disease may be with prolonged fever, abdominal distention, fatigue, anorexia, hepatosplenomegaly, leukopenia, thrombocytopenia, pneumonia and hepatitis. The conventional treatment of kala-azar consists of pentavalent antimony compounds. Because of the resistance to drugs, including antimony, and the side effects of antimony compounds, amphotericin B therapy is now being used. The mechanism of liposomal amphotericin B is phagocytosis of drug particles by the macrophages infected by leishmania amastigotes. Amphotericin B has higher affinity for ergosterol, the precursor of ergosterol, of the parasite cell membrane in macrophages than for cholesterol of the mammalian cell membrane. Thus its effect is selective. In our study, four cases diagnosed as kala-azar and treated successfully with short-term liposomal amphotericin B therapy are presented.

**Key words:** children, kala-azar, liposomal amphotericin B.

**ÖZET:** Kala-azar *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* etkenleri ile oluşan bir retikuloendotelial sistem hastalığıdır. Vakaların %80'i beş yaş altındadır. Uzun ateş, karın şişliği, halsizlik, iştahsızlık, hepatosplenomegali, lökopeni, trombositopeni, pnömoni ve hepatit gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Kala-azar'da konvansiyonel tedavi pentavalan antimyon bileşikleridir. Tedavide antimyon içeren ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve antimyon bileşiklerinin yan etkileri nedeniyle amfoterisin B kullanımı gündeme gelmiştir. Lipozomal amfoterisin B'nin etki mekanizması; leishmania amastigotları ile enfekte olan makrofajlar tarafından dolaşımdan ilaç partiküllerinin fagosite edilmesidir. Amfoterisin B memeli hücre membranındaki kolesterolden çok makrofaj içindeki parazit hücre membranındaki ergosterol öncülü olan episterole yüksek düzeyde afinite gösterir ve böylece seçici bir etki oluşturur. Çalışmamızda kala-azar tanısı alan ve kısa süreli lipozomal amfoterisin B ile başarılı bir şekilde tedavi edilen dört vaka sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** kala-azar, lipozomal amfoterisin B.

Visseral leishmaniasis (VL) retikuloendotelial sistemi tutan yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık dünyanın pek çok bölgesinde endemiktir. Hastalık zoonozdur ve insanlar belirli şartlar altında enfekte olur. Uygun tedavi edilmediğinde, kronik progresif hastalık ölüme yol açar. Hastaların %80'i beş yaş altındadır. Kuluçka döneminin uzun olması ve başlangıç bulgularının özgül olmaması nedeniyle çocuklarda tanı koymak güçtür ve çoğunlukla geçikir<sup>1-3</sup>.

Tedavide antimyon içeren ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve antimyon bileşiklerinin yan etkileri nedeniyle amfoterisin B kullanımı gündeme gelmiştir. Amfoterisin B'nin etki mekanizması; *Leishmania amastigotları* ile enfekte olan makrofajlar tarafından dolaşımdan ilaç partiküllerinin fagosite edilmesidir<sup>4</sup>. Çalışmamızda kala-azar tanısı konan ve kısa süreli lipozomal amfoterisin B ile başarılı bir şekilde tedavi edilen dört vaka sunuldu.

### Vakaların Takdimi

Ocak 2002 – Eylül 2003 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na halsizlik nedeniyle başvuran dört vaka incelenmeye alındı. Bu hastaların tümünde halsizlikle birlikte karında şişlik yakınması da vardı. Ateş yüksekliği üçünde belirginken birinde saptanmadı. Bir hastada da sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme (AST 850 U/L, ALT 925 U/L, total bilirubin 3 mg/dl) saptandı. Tedavi son dozundan sonra bu düzeyler geriledi (AST 94 U/L, ALT 126 U/L, total bilirubin 0.7 mg/dl.)

Hastaların hepsinde hepatosplenomegali vardı. Hemogram değerleri incelendiğinde, tek veya tüm serilerde sitopeni olduğu gözlemlendi. Tanı amacı ile yapılan kemik iliği aspirasyonlarının ışık mikroskopi ile incelemesi sonucunda; normal kemik iliği hücrelerinin yanı sıra makrofaj sayısında artma ve makrofajlar içinde amastozigot formunda parazitler olmadı (Tablo I). Bu bulguları kala-azar tanısı alan hastalarımıza lipozomal amfoterisin B günde 3 mg/kg dozunda 0., 1., 2., 3., 4. ve 10. günlerde günde tek doz olmak üzere toplam 18 mg/kg IV verildi. Tedavinin birinci, beşinci ve onuncu gününde fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi (Tablo II).

### Tartışma

Zoonotik bir enfeksiyon olan kala-azar'ın ana rezervuarı köpekler ve kemiricilerdir. Etkenin insana geçişinde vektör, enfekte dişi kum sinekleridir (phlebotomus, tatarcık, yakarca)<sup>5-7</sup>. Kala-azarın ülkemizdeki insidansı tam olarak bilinmemektedir<sup>8</sup>, bölgesel yapılan çalışmalar vardır Hiçsönmez ve arkadaşlarının<sup>9,10</sup> 68 ve 44 vakalık serileri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden<sup>11</sup> 1981-2001 yılları arasında 40, Bursa'dan ise 1976-1989 yılları arasındaki 30 vakalık seriler bildirilmiştir<sup>12</sup>.

Akut başlangıçlı hastalıkta ateş yüksekliği, iştahsızlık, halsizlik, solukluk ve karın şişliği en sık başvuru nedenlerindedir. Fizik muayenede en belirgin bulgu ileri boyutlara ulaşabilen dalak büyüklüğüdür. Hepatomegali ve daha az sıklıkla lenfadenopati görülebilir<sup>13-15</sup>. Yurdumuzda, çocukluk çağında yapılan leishmaniasis araştırmalarında hepatosplenomegali %97.7-99.0 oranında, solukluk ise %50-99 oranında saptanmıştır<sup>13-15</sup>. Bizim hastalarımızın tümünde hepatosplenomegali ve solukluk belirgin idi.

Kesin tanı kültürde organizmanın üretilmesi veya dokularda amastigotların gösterilmesi ile konur. Kemik iliği aspirasyonu güvenilir bir tanı yöntemidir. Amastigotlar, Giemsa boyasıyla

**Tablo I.** Hastalarımızın demografik özellikleri

	1. vaka	2. vaka	3. vaka	4. vaka
Yaş	2 yaş	8 yaş	11 yaş	1.5 yaş
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek	Kız
Başvuru şikayetleri				
Ateş	+	+	-	+
Karında şişlik	+	-	+	+
Sulukluk	+	-	+	+
Tanı				
Kemik İliği	+	+	+	+
3N besiyerinde üreme	-	-	-	-
Formol Jel	+	+	+	+
Eşlik eden diğer hastalıklar	Yok	Yok	IgA nefropatisi	Pnömoni

**Tablo II.** Hastalarımızın tedaviye yanıtı

Vaka	Lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> de)			Hemoglobin (gr/dl)			Trombosit sayısı (mm <sup>3</sup> de)			Organomegali			
	1.gün	5.gün	10.gün	1.gün	5.gün	10.gün	1.gün	5.gün	10.gün	Dalak		Karaciğer	
1	4000	5345	8290	5.7	6.1	7.4	58 000	64 750	105 000	9 cm	4 cm	5 cm	3 cm
2	2700	4350	4950	9.9	10.7	11.0	163 000	205 000	284 000	8 cm	5 cm	3 cm	1 cm
3	3000	5300	6100	8.1	8.8	9.2	182 000	281 000	329 000	5 cm	1 cm	4 cm	1 cm
4	2100	5700	7240	6.0	8.0	10.3	45 000	192 000	322 000	9 cm	4 cm	6 cm	3 cm

hastaların %54-86 görülür<sup>3-7</sup>. Kemik iliği aspiratlarının Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) veya Schneider insect medium besi yerine ekimi yapılır. Türkiye’de kala-azar düşünülen çocuk hastalarda yapılan kemik iliği kültürü çalışmalarda, NNN besi yerinde kültür pozitifliği %16.6 ve %14.2 olarak bildirilmiştir<sup>3-8,11</sup>. Bu çalışmada vakaların hiçbirinde kültürde üreme olmamıştır.

Kala-azar’da konvansiyonel tedavi pentavalan antimon bileşikleridir. Antimon bileşikleri etkili olmasına karşın bazı dezavantajları vardır<sup>16</sup>. Hasta en az üç hafta süre ile hastanede yatarak tedavi almaları gerekir. Antimon bileşiklerinin miyalji, inatçı öksürük ve kusma yanında renal ve kardiyak yan etkileri de vardır. Fransa’dan yapılan bir çalışmada meglumin alan hastalarda %46.4, pentamidin alanlarda %55.9 oranında istenmeyen etki bildirilmiştir<sup>17</sup>.

Amfoterisin B preparatlarının 1970’lerin sonlarından beri kala azar tedavisinde yeri olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda stibogluconate sodiuma göre 200-400 kat daha etkili bulunmuştur. Hedef dalak ve karaciğerdeki makrofajlardır. Seruma göre karaciğer ve dalaktaki ilaç konsantrasyonları daha fazladır. Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg’dan yedi doz verildikten sonra toplam dozun %40’ı dalak ve karaciğerde saptanmıştır. Lipozomal amfoterisin B preparatlarının dalak ve karaciğerde yarılanma ömrü iki haftadır. Bu nedenle tedavi protokollerinde aralıklı kullanım önerilmektedir. İlaç ya lipozomal ilaç taşıyıcıları ile makrofajlara taşınır ya da küçük parçalar halinde makrofaj içine alınıp burada birleşerek etki eder. Amfoterisin B memeli hücre membranındaki kolesterole çok etkili değildir. Makrofaj içindeki parazit hücre membranındaki episterole daha fazla afinite gösterir. Bu nedenle yan etki daha az oluşur<sup>18-20</sup>.

Amfoterisin deoksisolat günde 0.5-1 kg/gün dozunda sekiz hafta süreyle kullanılabilir. Antimon bileşiklerine cevapsız vakalarda, günde 1 mg/kg günaşırı 15 infüzyon (30 gün) %98 kür sağlanmıştır<sup>19</sup>.

Geleneksel amfoterisin B preparatlarına göre liposomal amfoterisin B ve amfoterisin B kolesterol dispersion daha etkin ve potansiyel olarak daha az toksiktir. L. donovani ile enfekte farelerde yapılan bir çalışmada lipozomal amfoterisin B, klasik amfoterisin B’e göre beş kat daha etkili ve 25 kat daha az toksik bulun-

muştur<sup>19</sup>. Bu preparatların çeşitli kullanım, doz ve rejimleri bildirilmiştir. Tedavide 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B ya da 5 mg/kg lipid kompleks amfoterisin B beş günlük kullanımı etkin bulunmuştur<sup>21-24</sup>. Biz de hastalarımıza tedavi rejimlerinden biri olan 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B’yi 0., 1., 2., 3., 4. ve 10. günlerde günde tek doz olmak üzere, toplam 18 mg/kg dozunda uyguladık. Lipozomal amfoterisin B genellikle iyi tolere edilir ve en sık bildirilen yan etkiler hipokalsemi, nefrotoksisite ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır<sup>19</sup>. Çalışmamızda hiçbir yan etki ile karşılaşmadık.

Leishmaniasis tedavisinin etkinliğini test eden spesifik bir laboratuvar incelemesi yoktur. Tedaviden sonra başarıyı gösteren kesin kriterler ve testler olmamakla birlikte, ateşin kaybolması, tekrar kilo alımı, anemi, lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi ve splenomegalinin kaybolması belirleyici olabilir<sup>2-7-8</sup>. Lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen vakalarımızın klinik ve laboratuvar bulguları düzelmiştir ve halen poliklinik izleminde olan vakaların iyilik hali devam etmektedir.

Lipozomal amfoterisin B viseral leishmaniasis tedavisinde yeni ve iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Hastanede yatış süresinin kısalması ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle ilaç maliyetini karşılayabileceği belirtilmiştir<sup>23,24</sup>. İmmün yetmezliklerde, tekrarlayan enfeksiyonlarda, dirençli vakalarda ve süt çocuklarında viseral leishmaniasis tedavisinde güvenli ve etkili olarak kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. Arch Pediatr 2000; 7: 572-577.
2. Büyükaşık Y, İleri NS, Haznedaroğlu IC, Demiroğlu H, Dündar S. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. Postgrad Med J 1998; 74: 237-239.
3. Özgüven V. Kala-azar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 233-237.
4. Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 2185-2197.
5. Güner Ö. www.infeksiyon.org/docs/aseminer/kala-azar.doc
6. Bektaş S. Kala-azar. Yeni Tıp Dergisi 1990; 7(4): 53-65.
7. Hiçsönmez G. Kala-azar. Katkı Pediatri Dergisi 1992; 13: 256-264.
8. Kocabaş E, Antmen B, Alhan E, Yıldıztaş D, Aksaray N. Çocukluk çağında kala-azar. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998; 23: 95-101.

9. Hiçsönmez G, Özsoylu S. Studies of the anemia of kala-azar in 68 childhood cases. Specific antiparasitic chemotherapy is the most effective treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. 1977 Aug; 16 (8): 733-736.
10. Hiçsönmez G, Özsoylu S. Kala-azar in childhood: a survey of clinical and laboratory findings and prognosis in 44 childhood cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1972; 11: 465-467.
11. Totan M, Dağdemir A, Muslu A, Albayrak D. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. *Acta Paediatr* 2002; 91: 62-64.
12. Günay Ü, Sapan N. Bursa il merkezinde kala-azar enfeksiyon odağı. *Sağlık Dergisi* 1988; 60: 31-33.
13. Meral A, Sevinir B, Günay Ü. The re-emergence of visceral leishmaniasis: important diagnostic features. *J Trop Pediatr* 2001; 47(3): 187-188.
14. Wyler DJ, Hamer DH. Leishmaniasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (15<sup>th</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 1996, 972-974.
15. Wittner M. Leishmaniasis. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases Vol 2* (3<sup>rd</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 1992: 2036-2042.
16. Smith OP, Hann IM, Cox H, Novelli V. Visceral leishmaniasis: rapid response to AmBisome treatment. *Arch Dis Child* 1995; 73: 157-159.
17. Minodier P, Piarroux R, Garnier JM, Unal D, Perrimond H, Dumon H. Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 701-704.
18. Croft SL, Davidson RN, Thornton EA. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 111-118.
19. Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ. Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 56: 365-383.
20. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55: 585-612.
21. Rodriguez Wilhelmi P, Panizo C, Ruza E, Rocha E. Treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in three immunocompromised patients. *Med Clin* 2001; 116: 37-38.
22. Şaylı TR, Şahin F, Tunalı H, Evis B. Dirençli kala-azar vakasının lipozomal amfoterisin-B ile tedavisi. *THOD* 1994; 4: 124-126.
23. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, et al. Short course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome) *Clin Infect Dis* 1996; 22: 938-943.
24. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *QJ* 1994; 87: 75-81.