

## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2019;12(1):xxxx

DOI:

### Visseral Leishmaniasis (Kala Azar) tedavisinde allopurinol ve ketakonazol kullanımı

Asuman Akar, Necdet Kuyucu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

#### Öz

**Amaç:** Kala-azar klasik olarak beş değerlikli antimon bileşikleri (Stibogluconate sodyum = pentostam, methylglucamine antimoniate = Glucantim) ile tedavi edilir. Beş değerlikli antimon bileşiklerine dirençli vakalarda pentamidine (Lomidine), lipozomal amfoterisin B, interferon- $\gamma$ , granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, aminosidin, miltefosine gibi ilaçların diğer ilaçlarla birlikte veya tek başlarına tedavide başarılı olduğu bildirilmektedir. Alternatif bir tedavi rejimi de daha az toksik olan allopurinol ve ketakonazol gibi ilaçların kullanımınıdır. Bu çalışmada allopurinol ve ketakonazolün birlikte kullanımı ile tedavi etkinliği araştırılmıştır. **Yöntem:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesinde visseral leishmania tanısı ile izlenen 6 çocuk hastada bir yıl içinde oral ketakonazol ve allopurinol tedavisi değerlendirildi. Vakaların tamamına 1 ay süreyle Allopurinol (20mg/kg/gün/2 dozda) ve ketakonazol (5mg/kg/gün/2 dozda) verildi. **Bulgular:** Bir aylık tedavi sonrasında dört vakada tam remisyona görülürken iki vakada remisyona sağlanamadı. Remisyona sağlanamayan vakaların biri başka bir merkezde tanı almış olup Glucantim tedavisi verilmişti. Ateş, halsizlik ve solukluk yakınması ile bize başvurduğunda kemik iliğinde leishmania amastigotlarının görülmesi üzerine relaps olarak değerlendirildi. Allopurinol ve ketakonazol tedavisi başlandı. Tedavi ile remisyonda kabul edilen hasta tedavi bitiminden kırkbeş gün sonra tekrar aynı bulgularla bize başvurdu. İkinci relaps olarak değerlendirilerek Amfoterisin B (3mg/kg/gün) tedavisi verildi. Remisyona sağlanamayan diğer vakada tedavi başlangıcından sonraki otuzaltıncı günde reaktivasyon gelişti. Amfoterisin tedavisi verilerek remisyona sağlandı. **Sonuç:** Kala-azar tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri ve Amfoterisin B kullanılabilir. Bununla birlikte oral olarak kullanılan allopurinol ve ketakonazol güvenli ve ucuz bir tedavi yöntemi olarak ülkemizde diğer bir tedavi seçeneği olabileceği kanısındayız.

**Anahtar sözcükler:**Leishmania tedavisi, allopurinol, ketakonazol

### Treatment of Visceral Leishmaniasis the Use of allopurinol and ketoconazole

#### Abstract

**Aim:** Leishmania is traditionally treated with pentavalent antimony compounds (Stibogluconate sodium = pentostam, methylglucamine antimoniate = Glucanim). Drugs such as pentamidine (Lomidine), liposomal amphotericin B, interferon- $\gamma$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, aminosidine, miltefosine are known to be successful in treatment with or without other drugs in resistant cases to pentavalent antimony compounds.

**Yazının geliş tarihi:** 07.09.2018

**Yazının kabul tarihi:** 18.10.2018

**Sorumlu Yazar:** Asuman Akar, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği 4. Kat Yenışehir/Mersin, Türkiye. e-posta: asuman52ozen@yahoo.com, Tel: 03242410000-2208, 05455711531

An alternative treatment regimen is the use of drugs such as allopurinol and ketoconazole, which are less toxic. In this study, the efficacy of allopurinol and ketoconazole in combination therapy was investigated. **Method:** Oral ketoconazole and allopurinol treatment was evaluated in 6 children with visceral leishmania in Mersin University Faculty of Medicine. All the cases were given Allopurinol (20mg / kg / day / 2 doses) and ketoconazole (5mg / kg / day / 2 doses) for 1 month. **Result:** After one month of treatment, complete remission was observed in four cases, but no remission was achieved in two cases. One of the cases that could not be remitted was diagnosed in another center and was given Glucantim treatment. When fever, fatigue and pallor complained to us, it was evaluated as a relapse on the appearance of leishmania amastigotes in bone marrow. Allopurinol and ketoconazole therapy started. The patient was admitted to treatment with remission and applied to us with the same findings again forty-five days after the end of the treatment. Amphotericin B (3 mg / kg / day) was given as the second relapse. In the other case reactivation occurred in thirty-sixth day after initiation of treatment. **Conclusion:** Five valuable antimony compounds and Amphotericin B can be used in the treatment of leishmania. Nevertheless, allopurinol and ketoconazole, which are used orally, are safe and inexpensive treatment methods and we think that it may be another treatment option in our country.

**Key words:** Leishmania treatment, allopurinol, ketakonazol

## Giriş

Visceral leishmaniasis (Kala-azar) karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarını enfekte eden, intrasellüler olarak çoğalan protozoal bir enfeksiyondur.<sup>1</sup> Hastalık Sudan, Hindistan ve Brezilya'nın kuzey-doğusunda zaman zaman epidemilere neden olurken, dünyanın birçok ülkesinde endemik veya sporadik olarak görülmektedir.<sup>1</sup> Ülkemizde endemik bir hastalıktır. Sağlık Bakanlığının 2001 yılındaki çalışma yıllığında 1990 yılında 417, 1995 yılında 196, 2000 yılında 34 vaka saptandığı bildirilmektedir. Ülkemizde bildirim sistemlerinin yetersizliği düşünüldüğünde gerçek vaka sayılarının bu sayıların 20-40 katı olması muhtemeldir. Hastalık tüm dünyada görüldüğü coğrafik bölgelere göre genel olarak üç epidemiyolojik formda tanımlanır;

- 1) Akdeniz tipi: rezervuar sıklıkla köpeklerdir ve etken *L. Infantum*'dur. Genellikle çocuklarda hastalığa sebep olur,
- 2) Hindistan tipi: rezervuar sıklıkla insanlardır ve etken *L. Donovanii*'dir,
- 3) Afrika tipi: rezervuar sıklıkla kemiricilerdir ve çeşitli etkenlerle meydana gelmektedir.<sup>2</sup>

Çocuklarda hastalık çeşitli klinik formlarda prezente olabilir; sıklıkla halsizlik, kilo kaybı ve nedeni bilinmeyen ateşe sebep olur. Fizik muayenede deri ve mukozalarda solukluk, hepatosplenomegali ve

lenfadenopati sık karşılaşılan bulgulardır. Laboratuvar incelemelerinde ağır ve progresif kronik anemi, lenfosit ve monosit hakimiyetiyle lökopeni, trombositopeni, poliklonal hipergamaglobulinemi ile birlikte hipoalbuminemi ve zaman zaman karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilebilir. Hastalık tedavisiz bırakıldığında bakteriyel komplikasyonlar kadar renal, hepatik ve kardiyak yetmezlikler sonucunda sıklıkla fataldir.<sup>2,3</sup>

Kala azar tanısı klasik olarak hücre içi parazitin gösterilmesi ile konur. Dalak, kemik iliği, lenf nodu ya da karaciğer aspirasyonunda leishmaniasin gösterilmesi ya da kültürde üretilmesi gerekmektedir.<sup>2</sup> Dalak aspirasyonu ile parazit %98 oranında tespit edilmektedir. Dalak aspirasyonu Kenya ve Sudan'da rutin olarak uygulanmakla birlikte komplikasyonları nedeniyle dikkat etmek gerekmektedir.<sup>3</sup>

Kala-azar klasik olarak beş değerlikli antimon bileşikleri (Stibogluconate sodyum = pentostam, methylglucamine antimoniate = Glucantim) ile tedavi edilir.<sup>3,4</sup> Hastaların çoğunluğu bu tedaviye iyi yanıt verir. Son zamanlarda Hindistan ve Doğu Afrika'da ilaca direnç bildirilmesi yanında enjeksiyonun ağırlı olması, kas ve eklem ağrısı, ishal, kusma, karın ağrısı, hepatik, renal ve özellikle kardiyak toksisite gibi yan etkileri tedavide sorun oluşturmaktadır.<sup>1,3-5</sup>

Beş değerlikli antimon bileşiklerine dirençli vakalarda pentamidine (Lomidine) başarıyla kullanılmaktadır.<sup>3,5</sup> Son zamanlarda özellikle lipozomal amfoterisin B daha kısa süre verilerek daha az yan etki ile başarıyla tedavide kullanılmaktadır.<sup>6</sup> Interferon- $\gamma$ , granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, aminosidin, miltefosine gibi ilaçların diğer ilaçlarla birlikte veya tek başlarına tedavide başarılı olduğu bildirilmektedir.<sup>2,7</sup> Alternatif bir tedavi rejimi de daha az toksik olan allopurinol ve ketakonazol gibi ilaçların kullanımınıdır. Çalışmanın amacı allopurinol ve ketakonazolün birlikte kullanımı ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## **Yöntem**

Çalışma nedensel ilişkiyi incelemek amacı ile deneysel olarak yapılmıştır. Mersin üniversitesi tıp fakültesi çocuk servisinde visceral leishmania şüphesi ile başvuran altı vakaya tanı kemik iliğinde Leishmanial amastigotlarının görülmesi ile konuldu. Vakaların öyküleri, fizik muayene bulguları değerlendirildi ve laboratuvar incelemelerinden kan sayımı, sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, total protein, albümin, immunglobülinler ve karaciğer fonksiyon testleri ölçüldü. Vakalara uygulanan tedavi rejimleri, tedaviye verdikleri yanıtlar ve komplikasyonlar değerlendirildi. Elde edilen demografik veriler IBMSPSS 20,0 paket program ve Windows Microsoft Office Excel programı ile değerlendirildi.

## **Bulgular**

Vakaların üçü kız üçü erkek ve 2 ila 8 yaş (ortalama 4.1) arasında idi. Vakaların başvurudan önceki ateş süreleri ortalama 27.5 gün idi. Vakaların tamamında ateş, halsizlik, iştahsızlık, abdominal distansiyon var iken üç vakada kilo kaybı, bir vakada öksürük ve bir vakada bacaklarda ağrı mevcuttu. Fizik muayenede; vakaların tamamında solukluk, hepatosplenomegali var iken dört vakada fonksiyonel kardiyak üfürüm, iki vakada lenfadenopati ve bir vakada deri döküntüsü mevcuttu. (Tablo 1)

Vakaların hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde; beş hastada nötropeni, dört hastada ağır, bir vakada hafif, bir vakada orta şiddette anemi, beş vakada hafif bir vakada orta şiddette trombositopeni saptandı (Tablo 2).

Vakaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; üçünde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, tamamında albümin/globülin oranlarında tersine dönme, ikisinde koagülopati (DIC), tamamında IgG düzeyinde, ESR ve CRP düzeyinde artma gözlemlendi (Tablo 3). Koagülopati saptanan vakalarda aktif kanama gözlenmedi. Tedavi ile beraber koagülasyon parametrelerinin düzeldiği gözlemlendi. Vakaların hiçbirinde kemik iliği aspirat kültüründe üreme olmadı.

Vakaların tamamına 1 ay süreyle allopurinol (20mg/kg/gün/2 dozda) ve ketakonazol (5mg/kg/gün/2 dozda) verildi. Bir aylık tedavi sonrasında dört vakada tam remisyona görülür iken iki vakada remisyona sağlanamadı. Remisyona sağlanan vakalarda ateşin ortalama bir hafta sonunda düştüğü, klinik düzelmenin ortalama tedavinin 13.7 ününde olduğu gözlemlendi. Remisyona sağlanamayan vakaların biri daha önce başka bir merkezde tanı almış olup glucantim tedavisi verilmişti. Ateş, halsizlik ve solukluk yakınması ile bize başvurduğunda kemik iliğinde leishmania amastigotlarının görülmesi üzerine relaps olarak değerlendirildi. Allopurinol ve ketakonazol tedavisi başlandı. Ateşinin dördüncü gün düştüğü, klinik iyileşmenin on beşinci gün olduğu gözlemlendi. Ancak tedavi bitiminden kırkbeş gün sonra tekrar aynı bulgularla bize başvurdu. İkinci relaps olarak değerlendirilerek Amfoterisin B (3mg/kg/gün) tedavisi verildi. Aylık kontrollerle izlendi ve remisyona olduğu gözlemlendi. Remisyona sağlanamayan diğer vakada tedavi başlangıcından sonraki otuz altıncı günde reaktivasyon gelişti. Vakanın ateşi dördüncü günde düşmüş, klinik iyileşme yirminci günde görülmeye başlamıştı. Her iki elde ve yüzde büllöz lezyonlar gözlemlendi, post kala-azar dermal leishmaniasis olarak değerlendirildi. Amfoterisin tedavisi verilerek remisyona sağlandı.

**Tablo 1.** Kala Azar tanısı alan hastaların semptom ve bulguları.

Yakınma	n (%)	Bulgular	n (%)
Ateş	6 (100,0)	Solukluk	6 (100,0)
Halsizlik	6 (100,0)	Splenomegali	6 (100,0)
Abdominal distansiyon	6 (100,0)	Hepatomegali	6 (100,0)
İştahsızlık	6 (100,0)	Kardiak üfürüm	4 (66,6)
Kilo kaybı	3 (50,0)	Lenfadenopati	2 (33,3)
Öksürük	1 (16,6)	Deri döküntüsü (ekimoz, purpura)	1 (16,6)
Bacak ağrısı	1 (16,6)		

**Tablo 2.** Kala Azar tanısı alan hastaların hematolojik parametreleri

Hematolojik parametreler	n (%)
Hafif anemi (9-10.5 g/dl)	1 (16,6)
Orta anemi (7.5-9 g/dl)	1 (16,6)
Ağır anemi (<7.5 g/dl)	4 (66,6)
Nötropeni (0-1.0x10 <sup>9</sup> /l)	5 (83,3)
Hafif trombositopeni (50-140x10 <sup>9</sup> /l)	5 (83,3)
Orta trombositopeni (20-50x10 <sup>9</sup> /l)	1 (16,6)
Ağır trombositopeni (<20x10 <sup>9</sup> /l)	0 (0)

**Tablo 3.** Kala Azar tanısı alan hastaların biyokimyasal parametreleri.

Hasta no	1	2	3	4	5	6
ALT (U/L)	11	46	15	99	54	33
AST (U/L)	21	124	38	167	75	263
T.prot. (g/dl)	7.6	8.1	7.0	6.7	6.8	8.3
Albümin(g/dl)	2.6	2.5	2.6	2.8	2.6	2.7
PZ (sn)	15	15.2	12	16	18	12
APTZ (sn)	32	54	38	65	38	32
Fibrinojen(mg/dL)	255	219	166	257	242	257
IgG (mg/dL)	1828	2732	2782	1314	2130	4071
IgA (mg/dL)	103	342	265	83	250	546
IgM (mg/dL)	144	403	98,5	132	124	287
ESR (mm/s)	40	64	48	90	40	37
CRP (mg/L)	48	54	127	145	62	125

## Tartışma

Kala-azar tedavisinde antimon bileşikleri ilk seçenek olarak kullanılıp başarılı sonuçlar alınsa da, çalışmalarda birçok yan etki rapor edilmektedir.<sup>5,8</sup> Antimon bileşikleri ile ilgili sıklıkla kardiyotoksisite, hepatotoksisite, böbrek yetmezliği ve nadir olarak pankreatit meydana geldiği bildirilmektedir.<sup>4,9</sup>

Amfoterisin B pentavalan antimon bileşiklerine kıyasla in vitro olarak daha çok etkilidir.<sup>10,11</sup> 1990 yılından evvel yan etkilerinin çok olmasından dolayı kullanımı sınırlı iken lipozomal amfoterisin B, lipid kompleks amfoterisin B'nin kullanıma girmesiyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>3,6</sup> Kısa süreli lipozomal amfoterisin B tedavisinin kala-azar tedavisinde başarılı olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup> Antimon bileşiklerine nazaran daha az toksiktir ancak oldukça pahalıdır.<sup>3,8</sup> Miltefosine, gamma interferon, gronüosit makrofaj stimüle edici faktör ve paromomisin gibi ilaçlar antimon bileşikleri ile beraber yada tek ilaç olarak kullanılmış ancak genel kullanım için henüz yeterli çalışma bulunmadığından önerilmemektedir.<sup>1-3,7</sup>

Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol parazit içinde oksipürinlerin birikimine ve parazit için gerekli diğer metabolitlerin azalmasına yol açarak antileishmanial etki gösterir. Ketakanazol leishmania'nın sterol sentezini inhibe eder, membranların ayrılmasına yol açarak parazitin ölmesine neden olur. Kala-azar tedavisinde allopürinol eskiden tek başına ya da antimon bileşikleri ile beraber kombine olarak kullanılmıştır.<sup>13,14</sup> Wali ve ark.ları<sup>15,16</sup> yaptıkları çalışmada kala-azar tedavisinde ketakanazolu tek başına kullanmışlar ve başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Sundar ve ark.ları<sup>17</sup> kala-azar tedavisinde tek başına ketakanazol'un etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Halim ve ark.ları<sup>18</sup> renal transplantasyon yapılmış bir hastada daha sonra gelişen kala-azar tedavisinde antimon bileşikleri kullanımları sırasında, gelişen akut pankreatit nedeniyle allopürinol ve ketakanazol kullanmışlar ve tedavide başarılı olduklarını bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda da allopürinol ve ketakanazol

tedavisi başarılı bir şekilde kullanılmıştır.<sup>19,20</sup> Daha önce bir hastamızda antimon bileşikleri ile tedavi sırasında gelişen akut pankreatit nedeniyle kullandığımız allopürinol ve ketakanazol tedavisinden iyi sonuç almamız nedeniyle böyle bir ilaç rejimini daha fazla hastada kullanmayı düşündük.<sup>9</sup> Bizim hastalarımızın dördünde tam iyileşme gözlenir iken ikisinde tedavide başarısız olunmuş ve amfoterisin B tedavisi ile tedavi edilmişlerdir. Hiç birinde ilaca bağlı yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; Kala-azar tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri ve Amfoterisin B kullanılabilir. Bununla birlikte oral olarak kullanılan allopürinol ve ketakanazol güvenli ve ucuz bir tedavi yöntemi olarak ülkemizde diğer bir tedavi seçeneği olabileceği kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Wilson ME. Leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 1993;6:331-341.
2. Wittner M. Leishmaniasis. In: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1998:2452-2458.
3. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson AD. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.
4. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA Jr, Magill AJ, Endy TP, Coyne PE, Grogl M, Benson PM, Beard JS, Tally JD, Gambel JM, Kreutzer RD, Oster CN. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1457-1464.
5. Hepburn NC, Nolan J, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Q J Med* 1994;87: 465-472.
6. Catania S, Aiassa C, Tzahtzoglou S, Catania N, Tucciarone L, Antimi A, Ragni G, Clerico A. Visceral leishmaniasis treated with

- liposomal amphotericin B. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:73-74.
7. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, Junge K, Bryceson A, Berman J. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Eng J Med* 2002;347:1739-1746.
8. Herwald BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of the pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:296-306.
9. Kuyucu N, Kara C, Bakirtaş A, Teziç T. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in an infant who developed pancreatitis caused by meglumine antimoniate. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:456-458.
10. Lee MB, Gilbert HM. Current approaches to leishmaniasis. *Infect Med* 1999;16:37-45.
11. Berman JD: Human leishmaniasis: clinical, diagnosis and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;24:684-703.
12. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clin Infect Dis* 1995;21:188-193.
13. Kager PA, Rees PH, Welde BT, Hockmeyer WT, Lysterly WH. Allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75:556-559.
14. Ragusa R, Di Cataldo A, Sanperi P, Schiliro G. Treatment of visceral leishmaniasis with meglumine and allopurinol. *Am J Dis Child* 1993;147:611-612.
15. Wali JP, Aggarwal P, Gupta U, Saluja S, Singh S. Ketoconazole in treatment of visceral leishmaniasis. *Lancet* 1990;336:810-811.
16. Wali JP, Aggarwal P, Gupta U, Saluja S, Singh S. Ketoconazole in the treatment of antimony- and pentamidine resistant kala-azar. *J Infect Dis* 1992;166:215-216.
17. Sundar S, Kumar K, Singh VP. Ketoconazole in visceral leishmaniasis. *Lancet* 1990;336:1582-1583.
18. Halim MA, Alfurayh O, Kalin ME, Dammas S, Al-Eisa A, Damanhour G. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in renal transplant recipient after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate. *Clin Infect Dis* 1993;16:397-399.
19. Torrus D, Massa B, Boix V, Portilla J, Perez-Mateo M. Meglumine antimonate-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:820-821.
20. Huesa M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Rufí G, Alsina J, Grinyó JM. The renal transplant patient with visceral leishmaniasis who could not tolerate meglumine antimonate: cure with ketoconazole and allopurinol. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(12):2941-2943.