***Leishmania* ve *Trypanosoma* türleri**

Hemoflagellat (kan kamçılıları) ve Trypanosomatidae ailesi üyeleridir.

Kan kamçılılarının evrim şekilleri; amastigot, promastigot, epimastigot ve tripomastigottur. Amastigot hareketsiz ve oval bir form iken, promastigotta kamçı, parazitin ön tarafından

**Leishmania spp.**

Zorunlu hücre içi bir protozoondur. Vektör aracılı bir protozoon enfeksiyonuna neden olmaktadır. Biyolojik vektörü, çeşitli kum sinekleri (genellikle Phlebotom, Lutzomyia cinsi)dir. Oldukça küçük, vücutları tüyler ile kaplı ve kambur böceklerdir.

*Leishmania* taksonomisi, önceleri klinik belirti ve bulgulara göre; Kutanöz (deri), Mukokutanöz (deri ve mukozlar) ve Viseral (iç organlar) leyişmaniyaz olarak ayrılmıştır. Hala da öğrenim kolaylığı sağlaması açısından bu sınıflandırma devam etmektedir. Yeni dünya (Amerika) ve Eski dünya (Asya- Avrupa) da gözlenen türler vardır. Daha sonraları, kinetoplast DNA’sının restriksiyon analizi (şizodem analizi), çekirdek DNAsının hibridizasyonu ve izoenzim paternleri (zimodem analizi-zimotaksonomi) ile 6-25 adet enzimin kullanıldığı 44 adet zimodem belirlenebilmiştir. Antijenik özellikler önemlidir. Bu yöntemler ile ekolojik verilerle beraber, klinik gruplama ile bazen uyan, bazen de çakışan bir taksonomi ortaya çıkmaktadır

*Leishmania* spp., retiküloendotelyal sistem hücrelerinde (makrofajlar, mononükleer hücreler, kemik iliği, lenf bezi, dalak, karaciğer) yerleşir. Hücrelere giren *Leishmania* konak makrofajı içinde fagolizozom içerinde başarılı bir şekilde yaşamaya devam eder.

**Yaşam döngüsü**

Çeşitli klinik tablolara neden olan farklı türler, eski dünyada *Phlebotomus* spp. ve yeni dünyada da *Lutzomyia* spp. tarafından insan ve diğer omurgalılara bulaştırılmaktadır. Vektör insanı soktuğunda metasiklik promastigot formunu insana enjekte eder. Bu formlar, önce lokal makrofajlar içerisine girerek amastigot forma dönüşüp çoğalmaya başlar. Eğer sistemik yayılım gösterecek bir *Leishmania* türü ise dolaşıma ve oradan da retiküloendoteliyal sistem dokularına ulaşır.

**Kutanöz leishmaniasis (deri leyişmaniyazı)**

Türkiye’de yerel vakalarda en sık görülen etkendir. Eski Dünya’da (Türkiye dahil) etken: *L. tropica* kompleksi; Vektör: *Phlebotomus* cinsi kum sinekleri (tatarcık-yakarca). Bulaş, kum sinekleri (biyolojik vektör) dışında, direkt temas, sinek ısırıkları ile mekanik bulaş (mekanik vektör) sonucu da oluşabilir. *L. tropica* enfeksiyonu; genellikle şehirlerde (Akdeniz kıyısı, Özbekistan, Türkmenistan, Ermenistan, Azerbaycan, Afganistan, Kenya) görülmektedir. Köpek doğal konak ama insan için rezervuar rolü şüphelidir. Genellikle rezervuar, insandır.

**Patogenez**

Deri içine verilen promastigotlar, makrofajlar ve kapiller endotellerinde amastigota dönüşerek çoğalır. Granülomatöz reaksiyon ve papül-nodül oluşumu, Parazit hasarına bağlı beslenme bozukluğu ve ülser oluşumu, Piyojenik enfeksiyon, Konak bağışıklığının galibiyeti ve iyileşme takip eder.

Kutanöz leyişmaniyazda, inkubasyon süresi 1-2 aydan 3 yıla kadar. Esas olarak kuru tipte deri leyişmaniyazına yol açar. Genellikle yüzde veya vücudun görünen, açıkta kala yerlerinde, sıklıkla tek lezyon ve başlangıç lezyonu: küçük kırmızı papüldür, kurudur ve kaşıntılı olabilir. Daha sonra, 2 cm veya daha büyük boyutlara ulaşabilir ve aylar sonra ülserleşebilir. Tedavi edilmezse 1 yıl veya daha uzun sürebilen kronik hastalıktır (şark çıbanı, yıl çıbanı). İyileşme genellikle 20. haftadan sonra tamamlanır.

***L. aethiopica***

*L. tropica*’ya benzer, kuru tipte, kronik deri leyişmaniyazına yol açar. Etyopya, Kenya, Güney Yemen’de görülür. Rezervuar: kaya damanı (rock hyrax)

**L. major** (Türkiye’de de görülmektedir)

Türkmenistan’da Karakum ve Kızılkum çölleri, Özbekistan, Kazakistan, İran, Suriye, İsrail, Ürdün, Afrika’da Cezayir, Mısır, Tunus, Sudan, Çad, Nijerya, Senegal, Kenya’da rastlanır. Esas olarak kırsal alanda, rezervuar konak olan gerbiller ve diğer kemirgenler insan enfeksiyonunda önemlidir. Yaş tipte deri leyişmaniyazına neden olmaktadır. İnkubasyon süresi 2 haftadır, 3-6 ay süren akut enfeksiyon ve özellikle alt ekstremitede, papül ile başlayan, seröz eksuda ile kaplı (yaş tip) lezyonlar çok erken ülserleşir. Sekonder veya uydu lezyonlar meydana gelebilir.

Genelde deri leyişmaniyazı lezyonları genellikle kendini sınırlar ama bazen iyileşeme. Nedenleri: anerji (Yaygın kutanöz leismaniasis (L. aethiopica, L. pifanoi ile) veya hipersensitivite (Tam olarak paraziti yok edemez, primer lezyon iyileşir ama aktif periferal lezyonlar oluşmaya devam eder (tüm deri leishmaniasis vakalarında olabilir) olabilmektedir.

**Yeni dünya deri leismaniasisi (**Vektör: *Lutzomyia* cinsi kum sinekleri)

***L. mexicana* (chiclero ülseri)** Genellikle tek, %40 kulak kıkırdağını etkiler. Rezervuar: orman kemirgenleri. Çok nadir dissemine olabilir. ***L. pifanoi*** tek lezyon, aylar veya yıllar sonra yaygın deri enfeks iyonuna dönüşebilir. Ülserleşmez ama iyileşmez de; Lepramatöz lepraya benzer lezyonlar olabilir. *L. peruviana:* uta, *L. tropica* lezyonlarına çok benzer. Bir veya bir kaç kendiliğinden iyileşen lezyon bulunur. Rezervuar: evcil köpekler ve kemiricilerdir. ***L. guyanensis***(pian bois) genellikle tek lezyon ama lenfatik yayılım olabilir.

Klinik sınıflandırmada istisnalar bulunur. Mesela, aslında genellikle visseral leyişmaniyaza yol açan; *L. infantum* ve *L. chagasi* kutanöz leyişmaniyaza da yol açabilmektedir.

**Tanı**

Klinik (belirti ve bulgular) yanında, lezyonun aktif sınırlarından, ülser tabanından elde edilen aspirasyon sıvısında Giemsa ile boyandıktan sonra mikroskopi yapılarak, makrofaj içinde 4.5µmx3.3µm çapında, yuvarlak-oval tipik amastigotlar görülmeye çalışılır. Ülser yüzeyinden sürüntü yapılırsa, bakteriler etkisi ile amastigotlar görülemez. Alınan klinik örnekler; NNN besiyeri, Schneider’ın Drosophila besiyeri gibi özel besiyerlerine ekilirse, *Leishmania*’ların promastigot şeklinde kamçılı formlar olarak üredikleri gözlenebilir. Hamster burnuna subkutan inokülasyon ile etken üretilebilir. Lezyonda az sayıda amastigot olması nedeni ile moleküler tanı testleri duyarlılığı yükseltir. Montenegro (veya leishmanin) deri testi (ölü promastigotların intradermal enjeksiyonu-ppd’ye benzer bir test ) yüksek oranda pozitif

Deri leyişmaniyazına karşı oluşan immunite aynı türle meydana gelebilecek leyişmaniyaza karşı koruyucu; *L. major* enfeksiyonundan sonra *L. tropica*’ya da koruyucu bağışıklık gelişir ancak tersi geçerli değildir.

**Tedavi**

Sodyum stiboglukonat, meglumin antimoniat, Amfoterisin B, oral ketokonazol, steroidler, miltefosin kullanılan ilaçlardır.

**Mukokutanöz leyişmaniyaz**

Eski dünyatürleri ile primer olarak gözlenmez. *L. braziliensis* (espundia) yeni dünyada en sık rastlanan mukokutanöz leyişmaniyaz etkenidir. Ağız ve burun mukozasında ülserlerle karakterizedir. Deriden komşulukla yada hematojen yolla mukozalara yayılabilir. Deri ve mukoza beraber de tutulabilir. Mukoza lezyonu çok sonra da gelişebilir, kemikleri tutmaz. Ölüm meydana gelirse, genellikle sekonder enfeksiyonlardan kaynaklanır. Tedavisinde, sodyum stiboglukonat, sikloguanil pamoate, amfoterisin B gibi etken maddeler kullanılabilir.

**Visseral leyişmaniyaz**

İç organlar leyşmanyazı, klinik ve biyokimyasal bulgular olarak farklı seyreder. *L. donovani* kompleksi üyeleri etkendir. Amastigotlar, sadece kutanöz doku ve muköz membranların retiküloendotelyal hücrelerinde sınırlı değil, iç organlarda bulunur.

***L. donovani***, her yaş grubunu tutar. Kala azar (kara ateş) ismini alan enfeksiyon daha çok Hindistan, Doğu Pakistan, Afrika’da gözlenir. Vektörü tüm eski dünya etkenleri gibi *Phlebotomus* cinsi kum sinekleridir. L. donovani, primer deri leishmaniasisine yol açmaz. Dermal leishmanoid- post kala azar deri leyişmaniyazı, daha önceden viseral leishmaniasis tedavisi gören kişilerde önce makül, sonra da nodüle dönüşebilen, kelebek tarzında yüzde veya vücutta yaygın bir lezyondur. Kum sinekleri için iyi bir kaynak oluşturur.

L. chagasi, yeni dünyada gözlenen visseral leyişmaniyaz etkenidir.
Orta ve güney Amerika’da ve Vektör: Lutzomyia kum sinekleridir. Doğal konaklar: tilkiler, evcil köpek ve kedilerdir. Esas olarak çocuklarda gözlenir.

TÜRKİYE’DE iç organlar leyşmanyazında etken, *L. infantum*’dur. Akdeniz kıyısında-Avrupa, Asya, Afrika’da görülür. Esas olarak köpeklerin hastalığı, insanlar tesadüfi konak olarak kabul edilir. Daha çok çocuklarda hastalığa neden olur. HIV pozitif hastalarla ilişkilendirilmiştir.

**Klinik**

İnkubasyon süresi: 2 hafta-18 aydır. İlk belirti: Karın şişliği (hepatosplenomegali). Sıtma atağına benzer akut başlangıç, Diare, tifoya benzer başlangıç, Ateş; devamlı, intermittan veya düzensiz olabilir (günde 2-3 defa pik yapar), Anemi, Kilo kaybı, Hepatosplenomegali (yumuşak), İleri evrelerde asit bulunur. Kala azar (kara ateş): yüzde alın, şakaklar ve ağız çevresinde pigmentasyon nedeni ile konan bir isimdir. Nadiren nörolojik belirtiler gözlenebilir.

**Tanı**

Klinik düşündürse de kesin tanı: parazitin gösterilmesidir. Dalak ponksiyonu, karaciğer ponksiyonu (daha az riskli), sternal kemik iliği aspirasyonu, venöz kandan buffy-coat (beyaz kan hücrelerini içeren tabaka) yayma yapılarak mikroskopi uygulanır. Kültür yöntemi kullanılabilir.

Mikroskopi ve kültür karşılaştırıldığında; tedaviden önce iki yöntemin duyarlılıkları aynı ama tedavi sırasında ve sonrasında Schneider’ın Drosophila besiyerinde kültür daha duyarlı bulunmuştur. Montenegro (leishmanin) deri testi, aktif viseral leishmaniasisde negatif ama başarılı tedaviden 2 ay sonra pozitifleşir. Serolojik testler: ELISA, indirekt floresan antikor testi, Western blot, immunokromatografik yöntemler (*L. donovani* K39 antijeni) kullanılabilir. Moleküler yöntemlerin parazitolojik tanı için en çok kullanıldığı parazitlerden biridir.

**Patogenez**

Progresif bir hastalık ve tedavi edilmeyenlerde: mortalite oranı, 2 yıl içinde %75-95 ve genellikle araya giren enfeksiyonlarla meydana gelmektedir. Klinik olarak yıllarca süren kronik formları da bulunur. Hepatosplenomegali RES hücrelerinde proliferasyona bağlı iken, kemik iliği, dalak yıkılımı: kan hücrelerinde azalma, Hipergamaglobulinemi görülür. İyileşmede hücresel immunite etkin (T lenfositler ve makrofajlar) ve reenfeksiyona dirençte de antikorlar da rol alır.

Epidemiyoloji

Şehirlerde genellikle insandan insana bulaşan bir hastalık ve kırsalda zoonozdur. Afrika’dakiler deri lezyonlarına da yol açar. Kenya’da sadece deriyi tutar. İtalya’da insanlarda ve köpeklerde endemik. Türkiye’de de benzer (*L. infantum*).

TEDAVİ

Sodyum stiboglukonat, Meglumin antimoniat (Deri leyişmaniyazından daha uzun süreli tedavi), Lipozomal amfoterisin B , Allopurinol, IFN-γ kombinasyonu, Miltefosin kullanılan etken maddelerdir.

***Trypanosoma* türleri
(Uyku hastalığı ve Chagas)**

İnsanda görülen çeşitli kan kamçılılarının evrim şekilleri
Afrika trypanosomiyazı etkenleri, *Trypanosoma brucei gambiense* ve *Trypanosoma brucei rhodesiense*’dir. Vektör aracılı enfeksiyonlar, vektör: Tse tse sineği (çe çe sineği). Doğu ve Batı Afrika’da sırası ile rhodesiense ve gambiense türleri görülür.

**Yaşam döngüsü**

Tse tse sineklerinde enfektif form=metasiklik tripomastigot form meydana gelir. Bulaşma,, başlıca Glossinaların (♀ ve ♂) insanı sokarak kan emerken deriden tripomastigotları vermesi ile oluşur ama cinsel temas ile, kan transfüzyonu, anneden bebeğe ve sütle gerçekleşebilir. Beyazlar siyahlara oranla daha duyarlıdır

**Klinik**

Hastalığın ilk döneminde Glossina’nın soktuğu yerde 2-3 cm çapında, sertçe ve koyu kırmızı renkte ağrılı bir lezyon ve ödem gözlenir. **Hemolenfatik dönemde**; ilk belirti akşamları pik yapan 38-38.5˚C civarında ateş, akşamları şiddetlenen baş ağrısı, hepato-splenomegali, lenfadenopati (sıklıkla servikal ve subklavikular lenf bezleri bir zincir şeklinde (Winterbottom belirtisi) tutulur. Yüzde lokalize ödem ve deri belirtileri, özellikle beyazlarda, pembemsi eflatun renkte çevresi muntazam olmayan büyük plaklar şeklinde görülebilir.

**Meningoensefalik** dönem, Nörolojik belirtilerin ön plana çıktığı dönemdir. Duyu bozuklukları, karakter değişiklikleri, kemiklerde ve kaslarda ağrılar, hormonal bozukluklar, mensturasyon kesilmesi, erken doğum, kardiyovasküler belirtiler (EKG değişiklikleri) ve İştahsızlık veya iştah artımı gözlenir. Sinir sistemi belirtileri, uyku bozuklukları, genel durum bozuk, zayıf, titrek, uykuya meyilli, şuur kapanır ve koma gelişir. Komplikasyon olarak bir enfeksiyon, böbrek veya kardiyovasküler neden ile ölüm gözlenir. Erken dönemde, etkili tedavi ile iyileşme olabilir ancak, meningoensefalitik dönemde prognoz kötüdür.

***Trypanosoma cruzi* (Amerika tripanosomiyazı-Chagas hastalığı)**

İnsanda; kanda kamçılı form olan tripomastigot formu gözlenirken kalp kası hücresi, çizgili kaslar, merkezi sinir sistemi hücrelerinde kamçısız form amastigot formu meydana gelmektedir. Meksika, Orta ve Güney Amerika’da görülen vektör aracılı bir enfeksiyondur. Kesin konak: insan, köpek, kedi, yabani kemirgenler, armodillo, vektör ise Panstrongylus, Triatoma gibi hematofaj ve reduviid böcekler (Kissing bugs)’dır. Bulaşma, Reduvid böceklerin insanı sokarken açtıkları yara çevresine dışkılarını bırakması sonucu hastanın kaşıması ile kendi kendine enfektif formu inoküle etmesi sonucu meydana gelmektedir. Anneden bebeğe ve kan transfüzyonu ile, cinsel temas ve sütle de bulaş olabilir.

**Klinik**

Başlangıç, sokulan yerde yaklaşık 1 cm çapında lezyon (chagoma, deri şankroidi) ve göz kapağında ödem (Romana belirtisi). Akut dönem: ateş, halsizlik, lenfodenopati, hepatosplenomegali, meningoensefalit oluşursa kısa sürede ölüm meydaha gelir. Kronik dönemde, dokularda amastigotların çoğalması sonucunda; kalp kasının miyokardit, kardiyomegali, megaözafagus ve megakolon görülür.

**Tanı**

Kandan direkt tanı, mikroskopide tripomastigotların görülmesi ile konur. Xenodiagnosisde, kontrollü olarak hasta kanı emdirilen artropodlar, bir süre sonra disseke edilerek etken aranır ve hastanın enfekte olup olmadığı anlaşılır. Serolojik testler de kullanılabilir.