

PRİMER AMİBİK MENİNGOENSEFALİT (PAM) TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİLEŞİKLER

Toprak ve tatlı sularda özgür yaşayan bazı amipler (ÖYA)'in insanda ve diğer hayvanlarda ölümcül parazitizmlara neden oldukları 1960'lı yılların ikinci yarısından bu yana bilinmektedir. İstemli ya da fırsatçı parazit diye tanımlanan bu amipler bugünkü bilgilerimize göre üç cins içinde yer almaktadırlar: Naegleria, Acanthamoeba ve Balamuthia. Bunlardan Naegleria ve Balamuthia cinslerinde birer, Acanthamoeba cinsinde ise birden fazla türün insanda patojen oldukları saptanmıştır. Naegleria fowleri ivergen seyreden primer amibik meningoensefalite (PAM), sonuçta da ölüme yol açarken, Balamuthia mandrillaris ile bazı Acanthamoeba türleri süregelen seyreden granüloamatöz amibik meningoensefalite (GAE) neden olmaktadır. Bu amiplerin patojen etkileri, oluşturdukları parazitizmlar ve bunların tanısı ile tedavileri üzerinde bazı ülkeler ve merkezlerde yoğun çalışmalar yürütülürken, bir grup araştırmacı da bu amiplerin biyolojileri, fizyolojik, biyokimyasal, genetiksel yapıları üzerinde çalışmaktadırlar.

Naegleria Türleri

Naegleria cinsindeki amipler, sümüklü böcek gibi, buldukları yüzeyde kayarak hareket etmeleri nedeniyle "limax amoeba" olarak da tanımlanmışlardır. Bugün için bu cins Schizopyrenida takımının, Vahlkampfiidae ailesinde yer almaktadır. Hareketi yönünden E. histolytica'ya çok benzer fakat canlı iken çekirdeğinin kolayca görülmesi, kontraktil vaküole sahip olması, aerop oluşu ve vücuda giriş yolu yönlerinden ondan çok farklıdır. Bu cinsteki türlerin yaşam döngülerinde trofozoit ve kist dönemlerinin olduğu, trofozoitlerinin amibik ve kamçıllı olmak üzere iki farklı görünümde olabildiği saptanmıştır. Bunlardan amibik trofozoit, sabit bir şekli olmayan, 7-20 µm büyüklüğünde, lobopod tipi yalancı ayaklarla hareket eden, kontraktil vaküollü, genellikle tek çekirdekli, promitozla çoğalan tiptir. Kamçıllı trofozoit ise belli koşullarda görülen, sabit şekilli, iki kamçıllı ve çoğalmayan dönemdir. Naegleria türleri, bir trofozoit şeklinden diğerine dönüşüm geçirirken bir süre hem yalancı ayaklara hem de kamçılara sahip görünümündedir. Kist dönemi, yuvarlak görünümde olup, 7-10 µm çapında ve tek çekirdeklidir, çift cidarlı bir duvara sahiptir. Bu cidarlardan her ikisi de düz olup, dıştaki içtekinden daha kalındır. Bu amiple infekte dokularda bugüne kadar kist görülmemiştir. İnsan olgularından soyutulan Naegleria türü N. fowleri olarak isimlendirilmiştir. Buna karşın, çeşitli ülkelerde doğadan soyutulan tür sayısı çoktur. Bunlardan biri olan ve ilk tanımlanan tür olan N. gruberi'nin ise patojen olmadığı saptanmıştır. N. australiensis türü de, deney hayvanları için patojen olup, insan olgularından soyutulmamıştır. Son bilgilere göre de ribozomal DNA birimlerine dayanılarak onikiden fazla Naegleria türü bulunmaktadır.

Primer Amibik Meningoensefalit: İnsanda hastalık etkini Naegleria fowleri'nin neden olduğu ve yaklaşık bir haftada ölüme yol açan parazitizmlar, başlangıçta Primer amibik meningoensefalit olarak tanımlanmış ve PAME olarak kısaltılmış ama son yıllarda kısaltmanın sonundaki "E"

harfi atılarak "PAM" şeklini almıştır. "Primer" sözcüğünün kullanılmasındaki amaç gelişen merkezi sinir sistemi hastalığını, Entamoeba histolytica'nın neden olduğu beyin amip absesinden ayırt etmek içindir. Çünkü, ÖYA'lar, temelde, vücuda burundan girip, kripriform plaklardan geçerek beyinde yerleşmektedirler. Halbuki E. histolytica ağızdan alınan dört çekirdekli kistleri ile insana bulaşıp, kalın bağırsakta yerleşmektedir. Buna göre bu parazitin primer yani ilk yerleşim yeri kalın bağırsaktır ve koşullar oluştuğunda buradan orijin alarak, kanla veya komşuluk yoluyla diğer organlara, bu arada da beyine gidebilmektedir. Bu durumda da beyinde yerleşimi sekonder bir yerleşim olmaktadır.

PAM, hastalık belirtileri başlayıncaya kadar sağlıklı olan ve yakın geçmişinde durgun, tatlı sulara yüzme öyküsü bulunanlarda görülmüştür. İvegen seyreden, belirtiler başladıktan sonra 2-7 gün içinde ölümlerle sonlanan bir parazitozudur. Son görüşlere göre, etkeni Naegleria fowleri'dir. Bu amip, kişi yüzerken, suda oynarken veya dalıp çıkarken burundan vücuda girmekte, kripriform plaklardan geçerek koku alma loplara ulaşmakta ve beyin diğer bölgelerine yayılmaktadır. Hiçbir ağrı kesiciye yanıt vermeyen şiddetli baş ağrısı, 39-40° C'ye yükselen ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ense sertliği gibi menenjit belirtileri görülür; Kernig belirtisi pozitiftir. Klinik olarak pürülan bakteriyel menenjite benzer. Hastanın BOS'u pürülan veya sanguinopürülan yani kanlı ve irinlidir; mm³ deki lökosit sayısı 20 binden yükseğe çıkabilir; glikoz seviyesi düşmüş, protein seviyesi yükselmiştir. Ayrıca, BOS'tan hazırlanan ve Gram boyası ile boyanmış preparatlarda bakteri görülmez. N. fowleri PAM'lı kişilerin BOS'undan ve dokularından ksenik ve aksenik ortamlarda üretilmiştir. Hastadan alınan BOS'un direkt olarak veya boyalı preparatlarının incelenmesinde de görülebilir. Fakat bunun için incelemeyi yapan kişinin bu amipler konusunda deneyimli olması çok önemlidir.

Naegleria fowleri enfeksiyonları çok nadir görülmelerine karşın oldukça yıkıcı etkileri olan bir hastalıktır. 2005-2014 Yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinde 35 vaka rapor edilmiş ve bu vakaların ikisi dışındakiler hayatını kaybetmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1962 yılından itibaren bu enfeksiyona yakalandığı belirlenen 133 kişiden sadece üçü hayatta kalmıştır.

Genellikle enfeksiyon hastalık etkininin bulaşmasından yaklaşık olarak 5 gün sonra başlar. Baş ağrısı, ateş, mide bulantısı ve kusma ile eşlik eden belirtiler daha sonra boyun tutulması, konfüzyon, çevreye ve insanlara karşı ilgisizlik, denge kaybı, nöbetler ve halüsinasyonlar şeklinde görülebilir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra yaklaşık olarak 5 gün içinde (bazı durumlarda 1-12 gün arasında) hasta hayatını kaybetmektedir.

Tablo 1’de çeşitli yıllara Primer amibik meningoensefalit teşhisi konmuş hastaları tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaç ve/veya ilaç kombinasyonları görülmektedir.

Yıl	Klinik vaka raporlarında PAM tedavisinde kullanılan ilaçlar
1970	Amfoterisin B, sülfadiazin
1971	Amfoterisin B
1972	Amfoterisin B
1991	Amfoterisin B
1991	Amfoterisin B, rifampisin, ketokonazol
1993	Amfoterisin B
1993	Amfoterisin B, rifampisin, kloramfenikol
2002	Amfoterisin B, rifampisin, ornidazol
2005	Amfoterisin B, rifampisin, deksametazon, flukonazol,
2013	Amfoterisin B, rifampisin, flukonazol
2014	Amfoterisin B, rifampisin, flukonazol
2015	Amfoterisin B
2015	Amfoterisin B, rifampin, flukonazol, azitromisin, miltefosin, deksametazon
2016	Amfoterisin B, rifampin, flukonazol, azitromisin, miltefosin, deksametazon

Tablo 1: Klinik vaka raporlarına göre PAM tedavisinde kullanılan ilaçlar

PAM tedavisinde kullanılan en önemli bileşik amfoterisin B’dir. Tüm dünyada 2017 yılına kadar sadece 15 hastada PAM’ın tedavi edildiği bildirilmektedir. Amfoterisin B’nin yüksek toksisitesi ve düşük tedavi yüzdesi (%5) nedeniyle daha etkili, toksisitesi daha az olan yeni ilaç etken maddelerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Gülendame Saygı, Zübeyde Polat, C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 25 (3):140 – 149, 2003
- 2) Journal of Medical Microbiology (2016), 65, 885–896
- 3) https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/pdf/naegleria_factsheet508c.pdf