



Visseral Layşmanyazis Tedavisi

Visceral Leishmaniasis Treatment

Selma ATEŞ^(ID)

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Makale atfı: Ateş S. Visseral layşmanyazis tedavisi. FLORA 2024;29(4):405-421.

ÖZ

Leishmania'nın farklı türleri, kendi kendine iyileşen lokalize kutanöz ülserlerden ölümcül sistemik hastalığa kadar değişen şiddette çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kutanöz layşmanyazis; mukokutanöz layşmanyazis ve visseral layşmanyazis (VL) olarak farklı tipte klinik tablolarla tanımlanmıştır. Visseral layşmanyazis, Leishmania donovani kompleksinden kaynaklanır. Bu hastalıklar, sağlık hizmetlerine daha az erişimi olan yoksul insanları etkiledikleri için önem taşıyan, ihmal edilmiş bulaşıcı hastalıklardır. Layşmanyalar, geniş coğrafi dağılımlarının yanı sıra morbidite ve mortaliteleri nedeniyle bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütüne göre, dünya çapında her yıl tahmini 50.000 ile 90.000 yeni VL vakası meydana gelmektedir. Küresel vakaların %90'ından fazlası Brezilya, Eritre, Etiyopya, Hindistan, Kenya, Somali, Güney Sudan ve Sudan'dan bildirilmiştir. Visseral layşmanyazis en şiddetli formdur ve tedavi edilmeyen kişilerin %90'ında ölüme neden olabilir. Asya'daki bir eliminasyon girişimi kapsamında, tanı ve tedaviye daha iyi erişim ve daha yoğun vektör kontrolü sayesinde VL vakalarının sayısı son on yılda önemli ölçüde azalmıştır ancak bu azalma yeterli değildir. Dünya Sağlık Örgütü, layşmanyazisi yeni tedavilerin geliştirilmesinin öncelikli olduğu ihmal edilen tropikal hastalıklardan biri olarak listelemektedir. Layşmanyazisin kesin kontrolü için erken tanı ve ilaç direnci dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Visseral leishmaniasis; Tedavi

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis Treatment

Selma ATEŞ

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Türkiye

Different species of Leishmania cause a variety of clinical presentations, ranging in severity from self-healing localized cutaneous ulcers to fatal systemic disease. Various types of clinical presentations have been described by the World Health Organization (WHO) as cutaneous leishmaniasis, mucocutaneous leishmaniasis, and visceral leishmaniasis. Visceral leishmaniasis is caused by the Leishmania donovani complex. These are neglected infectious diseases of significant importance, as they disproportionately impact impoverished populations with limited access to healthcare. Leishmaniasis pose a significant public health problem due to their widespread geographic distribution, as well as their associated morbidity and mortality. WHO estimates that 50,000 to 90,000 new cases of visceral leishmaniasis occur globally each year. Over 90% of global cases are reported from Brazil, Eritrea, Ethiopia, India, Kenya, Somalia, South Sudan, and Sudan. Visceral leishmaniasis is the most severe form of the disease and can result in death in 90% of untreated

Geliş Tarihi/Received: 29/11/2024- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 10/12/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 26.12.2024

cases. The number of visceral leishmaniasis cases has significantly decreased over the past decade with better access to diagnosis and treatment, as well as intensified vector control efforts under an elimination initiative in Asia; however, these measures remain insufficient. WHO lists leishmaniasis as one of the neglected tropical diseases for which the development of new treatments is a priority. For definitive control of leishmaniasis, early diagnosis and drug resistance must be prioritized.

Key Words: Visceral leishmaniasis; Treatment

GİRİŞ

Laysmanyazis, *Leishmania* cinsinin 20'den fazla türünü içeren bir grup protozoan parazitin neden olduğu kronik infeksiyöz hastalıktır^[1-3].

Leishmania'nın farklı türleri, kendi kendine iyileşen lokalize kutanöz ülserlerden ölümcül sistemik hastalığa kadar değişen çeşitli klinik tablolara neden olur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kutanöz laysmanyazis (CL), mukokutanöz laysmanyazis (MCL) ve visseral laysmanyazis (VL) olarak farklı tipte klinik tablolar tanımlanmıştır^[2,3].

Bulaşma, flebotom kum sineklerinin ısırmasıyla gerçekleşir. Kan nakli, intravenöz uyuturucu kullanımı, organ nakli ve konjenital ile laboratuvar kazaları istisnai bulaşma biçimlerini oluşturur. Visseral laysmanyazis, *Leishmania donovani* kompleksi tarafından oluşturulur. *Leishmania infantum* Güney Asya'da Hindistan, Bangladeş, Nepal ve Afrika Boynuzu'nda Sudan, Etiyopya, Kenya ve Somali VL'nin etkenidir. Sağlıklı yetişkinler de dahil olmak üzere her yaş grubunu etkilemiştir^[4-6]. Hindistan alt kıtasında *L. infantum* bulaşması antroponotik, Doğu Afrika'da ise hem antroponotik hem de zoonotik bulaşma görülür. *L. infantum* (*Leishmania chagasi*) Akdeniz, Orta Doğu, Afganistan, İran, Pakistan ve Brezilya'da görülür. Ayrıca, Orta Asya, Çin, Meksika ve Orta ve Latin Amerika'da sporadik vakalar bildirilmiştir^[6,7]. *L. infantum* zoonotiktir ve çoğu bölgede başlıca rezervuarı infekte ev ve yabani köpekler oluşturur^[6,7]. Tilkiler, rakun ve çakallar dahil olmak üzere birçok başka memeli türü de *L. infantum* ile infekte olabilmekle birlikte Madrid'de büyük bir salgın tavşanlardaki infeksiyonla ilişkilendirilmiştir^[6,7]. Zoonotik rezervuarlar nedeniyle, insan VL vakalarının yokluğunda *L. infantum* bulaşması sürdürülebilir *L. infantum*'a bağlı klinik hastalığın 10 yaş altı çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkinlerde görülme olasılığı yüksektir^[5].

Hastalığın Global Yayılımı ve Epidemiyolojisi

Visseral laysmanyazis, çoğunlukla Hindistan alt kıtası, Doğu Afrika ve Güney Amerika bölgelerinde olmak üzere 79 ülkede endemiktir. Dünya Sağlık Örgütüne göre, dünya çapında her yıl tahmini 50.000 ile 90.000 yeni VL vakası meydana gelmektedir. Ocak 2021'de bildirilen küresel VL vakalarının %90'ından fazlası Brezilya, Eritre, Etiyopya, Hindistan, Kenya, Somali, Güney Sudan ve Sudan'dan bildirilmiştir. Visseral laysmanyazisin salgınları sıklıkla Doğu Afrika ve Güney Asya'da meydana gelmektedir. Güney Amerika'da VL vakalarının %97'si Brezilya'da yoğunlaşmıştır. Ancak hastalığın komşu ülkelere coğrafi olarak yayılması Arjantin, Kolombiya ve Uruguay'da ithal vakalar görülmesine yol açmıştır^[4]. 2014'ten bu yana bildirilen VL vakalarının sayısı %59 azalarak 2022'de 30.801 vakadan 12.773 vakaya düşmüştür^[3]. İnsan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)] ile koinfeksiyon, VL kontrolü için en büyük zorluklardan biridir. Brezilya ve Hindistan'da şu anda %6'ya varan koinfeksiyon bildirilmektedir. Etiyopya'da ise endemik bölgelerde VL hastalarının %18 kadarı koinfektir^[8].

Patogenez ve Bağışıklık

Laysmanyalar zorunlu hücre içi protozoan parazitlerdir. Parazitler vektörleri içinde hücre dışı promastigotlar olarak kalırlar. Nötrofillerden kaçma ve cilt makrofajlarını istila etme yeteneğine sahiptirler burada farklılaşan amastigotlar çoğalarak retikülo-endotelyal sistemdeki diğer makrofajları istila eder ve kemik iliği, karaciğer ve dalağa yerleşirler^[6,9].

T hücreli bağışıklık yanıtı sağlam olan konaklarda tedaviden sonra bile ömür boyu cilt makrofajlarında kalırlar. Cilt, semptomatik VL'nin nüksetmesi için bir rezervuardır. T hücresel bağışıklık yanıtı bozulmuş kişilerde ve HIV infeksiyonlu hastalarda nüks riski artar. Nüks genellikle

tedaviden 6-12 ay sonra görülür. Laysmanyaya enfeksiyonunun ardından hücresel bağışıklık aktive olur. Th1 ve Th2, sitokin üretimi ve makrofajların aktivasyonu ile karakterizedir^[10]. Spesifik antikorlar da tespit edilmesine rağmen bunların rolü belirsizliğini korumaktadır. Hastalığın seyrinin altında yatan immünolojik mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Enfeksiyondan sonra, T hücresel bağışıklık yanıtı entegre bir şekilde ortaya çıkmaktadır. İnterlökin 12 (IL12), hücresel bağışıklığı teşvik eder. Aktifleştirilmiş CD4 T hücreleri, enfeksiyonun bölgelerine gelir ve lokal inflamatuvar yanıt oluşturur. CD4 T hücresi yanıtı, sitokinlerin, esas olarak IL12 ve ayrıca IL2 ve tümör nekroz faktörünün katılımı ve aktive edilmiş makrofajlar tarafından hücre içi parazit öldürülmesi yoluyla interferon (IFN)- γ -indüklenen makrofaj aktivasyonu ile ilişkilidir^[8]. Makrofajların deaktivasyonu, Th1 tepkilerinin baskılanması ve laysmanyal enfeksiyonun yayılması IL10 tarafından indüklenir. İnsan VL'sinde artmış IL10 seviyeleri tekrar tekrar tespit edilmiştir ve kontrolsüz laysmanyal enfeksiyonda kritik öneme sahiptir^[11].

Tanı

Visseral laysmanyaziste klasik tanı, doku örneklerinde veya kültürlerde amastigot parazit evresinin mikroskopik olarak görülmesidir ve duyarlılık, örneğe göre değişiklik gösterir. Dalakta %90'ın üzerinde, kemik iliğinde %50-80 ve lenf nodu aspiratlarında daha da düşüktür. Kan örnekleri, daha yüksek parazitemiye sahip olan HIV ile enfekte hastalar dışında düşük duyarlılığa sahiptir^[6,12]. Tanıda direkt aglütinasyon testi, ELISA, immüno floresan ve western blot dahil olmak üzere çeşitli serolojik testler mevcuttur. Bu antikor tespit yöntemleri, akut visseral hastalık için yüksek bir duyarlılığa sahip olmasına rağmen kesin olarak spesifik değildir. Antikorlar tedavi sonrası azalır ve asemptomatik bireyde de bulunabilir, bu yüzden serolojik sonuçlar klinik ile yorumlanmalıdır^[6,12]. Yeni testlerin ortaya çıkmasıyla, bunlardan bazıları şu anda rutin uygulamada nadiren kullanılmaktadır. Hızlı tanı testlerinden (RDT) rK28 antijeni bazlı RDT'ler, Sudan'da rK39-RDT'den daha iyi hassasiyet göstermiştir^[6]. Asya ve Doğu Afrika'daki kontrol programları endemik bölgelerde şüpheli vakalarda pozitif RDT sonucu olan hastalara VL tedavisini önermektedir. Hızlı tanı testleri de diğer serolojik testlerde olduğu gibi sınırlamalara sahiptir,

klinik ile yorumlanmalıdır ve nükslerde tanı değeri yoktur. Antikorların tespit edilemediği veya düşük konsantrasyonlarda bulunabileceği bağışıklığı baskılanmış bireylerde tanı değerleri sınırlıdır. Lateks aglütinasyon testi olan katex (KALON Biological, Birleşik Krallık), idrarda ısıya dayanıklı düşük moleküler ağırlıklı (5-20 kDa) bir karbonhidrat antijeni tespit eder ve %93'lük yüksek özgüllük %64'lük duyarlılık gösterir. Yapılan çalışmalar IgG1'in akut evre VL ile ilişkili olduğunu ve asemptomatik enfeksiyonda prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir. *L. infantum*'dan etkilenen ülkelerde polimeraz zincir reaksiyonunun tanı algoritmasında rolü olmasına rağmen, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda, moleküler teknikler genellikle rutin teşhisin bir parçası olmayıp karmaşık, pahalı ve klinik tanı için özgüllükleri optimal görünmemektedir^[13]. Ters transkriptaz döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) testinin duyarlılığı %83'tür. Karadağ testi olarak da bilinen "leishmanin skin test" (LST), gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu ölçen bir test olup LST, hastaların anerjik durumu nedeniyle aktif VL'de negatiftir ve klinik pratikte çok az tanılabilir değeri vardır, epidemiyolojik araştırmalarda önceki maruziyetin bir belirtici olarak yararlıdır^[12].

Klinik

Laysmanyaya enfeksiyonları, asemptomatik enfeksiyondan yaşamı tehdit eden ciddi hastalığa kadar farklı tablolara neden olabilir. 2002 ile 2011 yılları arasında Irak'ta bulunan 200 Birleşik Devletler askerinin %19.5'inde asemptomatik *L. infantum* enfeksiyonu saptanmıştır^[14]. Visseral laysmanyazisin en önemli klinik belirtisi Kala-azar olup Hintçede "kara humma" olarak bilinen sendromdur. Kuluçka süresi genellikle iki ile altı ay arasında olmakla birlikte birkaç haftadan birkaç yıla kadar da değişebilir. Visseral laysmanyazis hepatosplenomegali, yüksek ateş, pansitopeni ve hipergamaglobülinemi ile karakterize en ciddi laysmanyazis formudur ve tedavi edilmezse ciddi ilerleyici kaseksiye, çoklu organ hasarına, sekonder enfeksiyonlara ve hastanın ölümüne yol açabilir^[15]. Hepatomegali genellikle splenomegaliden daha az saptanır. Visseral laysmanyazisin klinik seyri endemik bölgelerde benzer olmakla birlikte bazı farklılıklar vardır. Büyümüş lenf nodları Hindistan'daki VL olgularında nadir iken Sudan'daki VL hastalarında sık görülür. Kala-azar ismine yol açan

hiperpigmentasyon cildin koyulaşması anlamına gelir, Hindistan alt kıtasındaki VL hastalarında tanımlanmıştır ve nadirdir^[16]. Dalak, karaciğer ve kemik iliğinde tutulumla bağlı kemik iliği baskılanması, hemoliz ve ciddi anemi görülebilir. İleri Kala-azar olgularında belirgin kaşeksi, hipoalbüminemi ve ödem görülür. Hastalığın geç dönemlerinde karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık ve asit görülebilir^[16,17]. Trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ise hemorajik komplikasyonlara neden olabilir. Spontan kanama görülebilir. Nadiren, bağırsak tutulumu ile kronik ishal ve malabsorbsiyonla karşılaşılabilir^[17]. Yaygın damar içi pıhtılaşma, VL'nin nadir görülen ölümcül bir komplikasyonudur^[18,19].

Bağırsıklık sisteminin baskılanması sekonder bakteriyel infeksiyon riskini artırır. Hamilelik sırasında Kala-azar infeksiyonu spontan düşük veya konjenital layşmanyazise yol açabilir^[20]. Böbrek yetmezliği VL'li yetişkinlerin ve çocukların büyük bir kısmında görülmektedir^[20,21]. Genellikle immün kompleks interstisyel nefrite bağlanır^[21]. Post-Kala-azar dermal layşmanyazis, VL tedavisinden sonra sağlıklı insanlarda ortaya çıkan bir cilt belirtisidir^[22].

TEDAVİ

Tedavi edilmeyen semptomatik VL neredeyse her zaman ölümcüldür. Bu nedenle, VL'li tüm semptomatik hastaların antilayşmanyal ilaçlarla tedaviye ihtiyacı vardır. Ek yardımcı ilaçlar ve diğer destekleyici bakım da gerekebilir^[2,6]. Kutanöz layşmanyazisin aksine tedavi için tür tanımlaması genellikle VL için gerekli değildir. İlaçlara karşı duyarlılıklar bölgesel farklılıklar gösterebileceği için VL endemik bölgelerinde birinci basamak tedavi önerileri de farklılaşmıştır^[2,8,22]. Visseral layşmanyazis teşhisi koyulan hastalarda HIV/AIDS veya hücre aracılı immünsupresyona yol açacak nedenler de değerlendirilmelidir.

Visseral layşmanyazisin endemik olduğu bölgelerdeki immünkompetan kişilerdeki asemptomatik *L. infantum* ve *L. infantum-chagasi* infeksiyonlarının çoğunluğu kendiliğinden iyileşir. Kişi yakından izlenebiliyorsa, durumu anlıyorsa ve tedaviyi geciktirme konusunda rahatsa takip edip, VL belirtileri ve semptomları gelişirse tedavi düşünülebilir^[23]. Visseral layşmanyazise karşı etkili ilaçlar arasında amfoterisin B, beş değerlikli antimon ilaçları,

paromomisin ve miltefosin yer almaktadır.

Beş Değerlikli Antimon Bileşikleri

Sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat

Uzun bir dönem, VL, beş değerlikli antimon bileşikleri sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat ile tedavi edilmiştir. Günümüzde Hindistan alt kıtasında, ilaç direnci nedeniyle sodyum stiboglukonat (SSG) artık önerilmemektedir^[12]. Beş değerlikli antimon bileşiklerinin etki mekanizması belirsizdir ve SSG'nin ön ilaç olduğu ve antilayşmanyaya aktivitesini göstermek için üç değerlikli antimoniyallere dönüşmesi gerektiği kabul edilmektedir. Antimoniyallerin layşmanyaları apoptozis süreciyle öldürdüğü de bildirilmiştir^[11]. Tiyo metabolizması etki mekanizmalarında kritik öneme sahiptir. Visseral layşmanyazis için SSG'nin meglumin antimonat ile etkinliğini ve toksisitesini karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur, iki ilacın birbirinin yerine kullanılabileceği kabul edilir^[24].

Toksisite genellikle kümülatif dozla ilişkilidir. Kusma, mide bulantısı, iştahsızlık, kas ağrısı, karın ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı ve genel bir enerji veya motivasyon eksikliği gibi ciddi yan etkiye neden olduğu bilinmektedir. Elektrokardiyografik anormallikler, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, artmış lipaz ve amilaz seviyeleri ve hemoglobin değerlerinde azalma, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkiler sık görülür^[25].

Kas içine uygulandığında ağrılı olmasının yanı sıra, antimoniyaller kardiyotoksiktir ve aritmilere neden olabilir. Bu yan etki özellikle HIV-VL koinfeksiyonunda belirgindir^[12].

Beş değerlikli antimon bileşikleri Amerika Birleşik Devletleri'nde lisanslı değildir ve Amerika Birleşik Devletleri veya Kanada'da mevcut değildir^[4].

Beş değerlikli antimon tedavisi 20 mg/kg/gün IV veya IM, 28-30 gün boyunca antimon dirençli layşmanyaya türlerinin yaygınlığının düşük olduğu bölgelerde, VL'li immünkompetan kişiler için tedavide önerilmektedir^[4,23,25].

Kuzeydoğu Hindistan, Bangladeş, Nepal ve Butan'da terapötik başarısızlıklarla ilgili veriler, toksisiteyle ilgili endişeler, lipozomal amfoterisin B (L-AMB) ve miltefosinin VL için birinci basa-

mak ilaçlar olarak tercih edilmesine yol açmıştır. Ancak SSG bazı bölgelerde hala bir seçenek olmaya devam etmektedir. Doğu Afrika, Brezilya ve Yunanistan'da yapılan çalışmalar, SSG'nin hem *L. infantum-chagasi* hem de *L. infantum* infeksiyonu için etkinliğinin %90-95'in üzerinde olduğunu göstermektedir^[23].

Doğu Afrika'da, günde 20 mg/kg sodyum stiboglukonat ile 17 gün boyunca intramusküler paromomisin (15 mg/kg) kombinasyonu tercih edilen tedavi yöntemidir^[4].

Antimon direnci

Antimon ilaçlarına karşı yüksek düzeyde direnç, özellikle Ganj Nehri'nin kuzeyinde, Hindistan'ın Bihar Eyaletinde ve güneydoğu Nepal'de yaygındır. Bu bölgelerde, Yeni tanı VL vakalarının %60'a kadarında antimonlara yanıt alınamamaktadır. Konvansiyonel amfoterisin B deoksikolat, birinci basamak tedavi de SSG'nin yerini almıştır. Dozaj ve süre açısından yetersiz tedavi ve zayıf uyum, Hindistan'da yaygın antimon direncini teşvik etmektedir. Bu ülkede, antimonlara karşı yüksek orandaki yanıtsızlık laşmanyal infeksiyonunun antroponotik iletimiyle desteklenmektedir; dirençli parazitlerin insanlar arasında hızla yayılma şansını artırmaktadır^[11]. Antimon direncinin ortaya çıkma ve yayılma biçimleri büyük ölçüde bilinmemektedir. Parazit içindeki ilaç konsantrasyonunun, ilaç alımını azaltarak veya ilacın dışarı atılmasını/sekestasyonunu artırarak azaltılması antimon direncinin primer mekanizmasını oluşturur; diğer potansiyel direnç mekanizmaları arasında ilaç aktivasyonunun inhibisyonu, aktif ilacın inaktivasyonu ve gen amplifikasyonu yer alır^[11,26]. Tiyol metabolizması hem klinik hem de laboratuvarında oluşturulan direnç mekanizmalarında önemli bir role sahiptir^[11]. Laşmanyaların yüzeylerindeki zarla çevrili ATP bağlayıcı kaset taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu, antimon direncinin bir başka mekanizmasıdır^[11].

Amfoterisin B

Geniş spektrumlu bir antifungal ajan olan amfoterisin B deoksikolat (AmB-D), laşmanyalar türlerine karşı etkilidir. Antimon ilaçlarının etkisiz olması nedeniyle Hindistan'da VL için ilk tedavi olarak AmB-D tercih edilmektedir^[4]. Özellikle ergosterol olmak üzere membran sterollerile kompleksler oluşturarak iyon kanallarının oluşumuna yol açar, membran geçirgenliğini artırır^[27].

Tedaviye yanıtsızlık ve nüksler, HIV infeksiyonlu hastalar dışında nadiren görülür. Bu popülasyonda, nükse ve aynı zamanda reinfeksiyona bağlı olan VL'nin sekonder atakları yaygındır^[11]. Tekrarlayan VL atakları sırasında HIV infeksiyonlu hastalarda tekrarlayan kullanımdan sonra bile tedavi veya sekonder profilaksi için yararlı bir ilaç olmaya devam edecek gibi görünmektedir^[11].

Konvansiyonel amfoterisin B, günde 0.75-1.0 mg/kg/gün 15-20 gün veya 0.75-1.0 mg/kg 30-40 gün boyunca günün başında kullanılır. Dört saatlik yavaş intravenöz (IV) infüzyon olarak uygulanmalıdır^[4,28]. En büyük dezavantajları, uzun süreli uygulanması ve infüzyonla ilişkili ateş ve titreme, nefrotoksisite ve hipokalemi, ilk doz anafilaksi gibi yaşamı tehdit eden ve ilacın hastanede uygulanmasını gerektiren yan etkilerdir^[4]. Konvansiyonel amfoterisin B, Hindistan'ın Bihar eyaletinin bazı bölgelerinde antimoniyallerin yerini birinci basamak VL tedavisi olarak almıştır^[4,8].

Lipozomal amfoterisin B

Lipozomal amfoterisin B yüksek terapötik etkinliğe ve uygun güvenlik profiline sahip ilaçtır; formülasyonda kolesterolün bulunması, memeli hücre zarlarıyla etkileşimi en aza indirerek toksisiteyi azaltır^[11]. Amfoterisin B'nin, L-AMB, amfoterisin B lipid kompleksi ve amfoterisin B kolesterol dispersiyonu olmak üzere üç lipid formülasyonu vardır.

Amfoterisin B'nin lipozomal formülasyonları, 3-5 günlük şemalarla hızlı ve %100'e varan iyileşme oranları, hasta için iyileştirilmiş kolaylık ve sağlık bakım maliyetlerinin azaltılması nedeniyle tercih edilir^[11]. Lipozomal amfoterisin B, mast hücreleri ve bazofilleri tetikleyen C3a/C5a anafilaksitoksinlerinin neden olduğu IgE aracılığıyla olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açar. Akut infüzyon reaksiyonları göğüs ağrısı; hipoksi, dispne; şiddetli bacak, yan veya karın ağrısı ve ürtikerle birlikte kızarma görülebilir^[23].

Visseral laşmanyazis tedavisinde L-AMB'ye karşı yanıtlarda coğrafi farklılıklar vardır^[6]. Lipozomal amfoterisin B etkinliğini değerlendiren ve toplam 348 hastayı içeren kümülatif dozları >18 mg/kg olan dört Avrupa çalışmasında %98 ile %100 iyileşme oranları saptanmıştır. Yetmiş dört hastayı içeren iki Afrika çalışmasında 10 ile 24 mg/kg arasında uygulanan doz ile %88

ile %100 iyileşme oranları göstermiştir^[29-31]. Hindistan'da yapılan büyük bir retrospektif kohort çalışması, iyi güvenlik profili ve düşük nüks oranları ile 20 mg/kg L-AMB ile %99'lük ilk kür oranı göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2005 yılında dünyanın tüm bölgelerindeki immünkompetan VL hastalarında, belirli dozlama programından bağımsız olarak, yüksek iyileşme oranlarına ulaşmak için toplam 20 mg/kg'luk kümülatif dozun yeterli olduğu sonucuna varılmıştır^[32]. Güney Asya'da VL hastaları için

birinci basamak tedavi olarak L-AMB önerilir. Hindistan ve Nepal'de antimon ilaçlarına karşı direnç yaygındır. Bu bölgelerde miltefosin ve konvansiyonel veya lipit ilişkili amfoterisin B deoksikolat son 15 yıldır birinci basamak tedavi olarak antimon ilaçlarının yerini almıştır^[10,12,13,22,23]. Lipozomal amfoterisin B rejimine bir alternatif, Tablo 1'de listelenen çeşitli kombinasyon rejimlerinden biridir.

Hindistan'da, parazitolojik olarak doğrulanmış *L. infantum*'a bağlı VL'li kişilerde beş gün

Tablo 1. İmmün sistemi baskılanmamış VL için tedavi önerileri

Bangladeş, Bhutan, Hindistan ve Nepal'de *L. donovani*'nin neden olduğu antroponotik VL

Visseral layşmanyazis için DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimleri ^[4]	L-AMB 3-5 mg/kg/günlük doz, infüzyonla verilir 3-5 günlük bir süre boyunca toplam 15 mg/kg'a kadar doz infüzyonla veya 10 mg/kg/tek doz infüzyonla Kombinasyonlar (birlikte uygulanan) L-AMB (5 mg/kg infüzyonla, tek doz) + miltefosin (aşağıdaki gibi yedi gün boyunca günlük) L-AMB (5 mg/kg infüzyonla, tek doz) + paromomisin (aşağıdaki gibi 10 gün boyunca günlük) Miltefosin + paromomisin, ikisi de aşağıda belirtilen gibi 10 gün boyunca günlük Amfoterisin B deoksikolat 0.75-1.0 mg/kg/gün infüzyonla, günlük veya 15-20 doz için gün aşırı Miltefosin 2-11 yaş arası çocuklar için günde 2.5 mg/kg; 12 yaş ve <25 kg vücut ağırlığı olan kişiler için günde 50 mg; 25-50 kg vücut ağırlığı için günde 100 mg; >50 kg vücut ağırlığı için günde 150 mg; 28 gün boyunca oral olarak Paromomisin Yirmi bir gün boyunca günde kg vücut ağırlığı başına 15 mg (11 mg baz) intramusküler olarak Beş değerlikli antimonlar Otuz gün boyunca günde 20 mg Sb5+ /kg IM/IV olarak etkili kaldıkları bölgelerde: Bangladeş, Nepal ve Hindistan'ın Jharkhand, Batı Bengal ve Uttar Pradesh eyaletleri
Doğu Afrika'da (Etiyopya, Eritre, Kenya, Somali, Sudan ve Uganda) ve Yemen'de <i>L. donovani</i> 'nin neden olduğu VL Visseral layşmanyazis için DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimleri ^[4]	Kombinasyon Beş değerlikli antimonlar (günde 20 mg Sb5+/kg intramusküler veya intravenöz) + paromomisin [günde 15 mg (11 mg baz)/kg vücut ağırlığı IM] 17 gün boyunca Beş değerlikli antimonlar Otuz gün boyunca günde 20 mg Sb5+/kg intramusküler veya intravenöz L-AMB 3-5 mg/kg/gün doz, 6-10 gün boyunca toplam 30 mg/kg doza kadar infüzyonla verilir Amfoterisin B deoksikolat 15-20 doz için günde 0.75-1 mg/kg/gün infüzyonla, günlük veya günde bir Miltefosin Yukarıdaki dozajda 28 gün boyunca oral yoldan

Tablo 1. İmmün sistemi baskılanmamış VL için tedavi önerileri (devamı)

Bangladeş, Bhutan, Hindistan ve Nepal'de <i>L. donovani</i> 'nin neden olduğu antroponotik VL	
<i>L. infantum</i>'un neden olduğu VL: Akdeniz Havzası, Orta Doğu, Orta Asya, Güney Amerika	
Visseral layşmanyazis için DSÖ tarafından önerilen tedavi rejimleri ^[4]	L-AMB 3-5 mg/kg/gün infüzyonla 3-6 gün, toplam doz 18-21 mg/kg'a kadar Beş değerlikli antimonlar: 20 mg Sb5+/kg/gün 28 gün IM veya IV Amfoterisin B deoksikolat: 0.75-1.0 mg/kg/gün infüzyonla, günlük veya 20-30 doz için gūnaşırı, toplam doz 2-3 g
Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Tropikal Tıp ve Hijyen Derneği (ASTMH) Tarafından Hazırlanan Klinik Uygulama Kılavuzları ^[23]	Bağıışıklık sistemi yeterli L-AMB 3 mg/kg/gün IV (1-5, 14 ve 21. günlerde (toplam doz, 21 mg/kg); Doğu Afrika için 40 mg/kg. Miltefosin 2.5 mg/kg/gün (maksimum 150 mg) 28 gün boyunca Hindistan alt kıtasında edinilen VL için (yaş 12, kilo 30, gebe olmayan veya emziren) Alternatifler: Pentavalan antimoniyal 20 mg/kg/gün IV/IM 28 gün (direncin düşük olduğu durumlarda) Amfoterisin B (Lipozom kaynaklı tamamlayıcı aktivasyonla ilişkili psödoalerjisi olan kişiler için)
Pan Amerikan Sağlık Örgütü Kılavuzu ^[35]	L-AMB 3 mg/kg/gün, yedi gün, toplam 20 mg/kg *Kreatinin yükselmesi durumunda dozlar arasında 24 saatten fazla aralıklar gerekebilir Amphotericin B deoxycholate Çocuklar: 1 mg/kg/gün, 14 gün, total 800 mg Yetişkinler: 1 mg/kg/gün, 14-21 gün, total doz 50 mg. *Maksimum doz 50 mg/gün. Kreatinin yükselmesi durumunda dozlar arasında 24 saatten fazla aralıklar gerekebilir Beş değerli antimonlar: 20 mg Sb+5/kg/gün 20 gün
IV: İntravenöz, IM: İntramusküler, L-AMB: Lipozomal amfoterisin B, VL: Visseral layşmanyazis.	

boyunca uygulanan veya tek bir infüzyon olarak verilen toplam 10 mg/kg L-AMB dozu, %96'lık bir etkililik oranıyla ilişkilendirilmiştir. Daha kısa tedavi süreleri (örneğin, sadece tek bir infüzyon bile) ve çeşitli toplam L-AMB dozları içeren rejimler de dahil olmak üzere bir dizi farklı dozaj rejimi incelenmiştir^[23]. Üç yüz dört hastayı içeren çalışmada, tek doz L-AMB (10 mg/kg) ile konvansiyonel amfoterisin B deoksikolat (toplam doz 15 mg/kg; 15 doz boyunca her iki günde bir 1 mg/kg) karşılaştırılmıştır ve etkinlik (%96) eş değer saptanmıştır^[2,33]. Tek doz L-AMB (10 mg/kg) kullanımının da %95'in üzerinde bir iyileşme oranıyla etkili olduğu bulunmuş olup, bu ilaç Hindistan'daki ulusal layşmanyazis eliminasyon programında kullanılmaktadır^[6]. 2010'dan beri,

Hindistan alt kıtasında *L. infantum*'un neden olduğu VL için DSÖ, L-AMB'yi tek doz infüzyonla 10 mg/kg veya 3-5 gün boyunca günlük doz başına 3-5 mg/kg infüzyonla toplam 15 mg doza kadar önermektedir^[4]. On mg/kg'ın tek infüzyon olarak kullanımı ciddi hipotansiyon riski taşımaktadır ve bu toplam doz Güney Asya dışında yetersizdir^[34].

Doğu Afrika dışındaki bölgelerde toplam L-AMB dozunun 18-21 mg/kg olduğu çoklu rejimler etkili bir şekilde kullanılmasına rağmen Doğu Afrika'da edinilen VL'li kişilerde ise 40 mg/kg veya daha yüksek dozlar gerekebilir^[23]. Food and Drug Administration (FDA) tarafından önerilen yedi doz rejimi (toplam doz 21 mg/kg) kullanılarak yapılan çalışmalarda altı ayda terapötik başarı

oranı %85 iken, 7.5 mg/kg'da %40 idi. Doğu Sudan'da, toplam 30 mg/kg dozda L-AMB, 10 gün uygulanmış %94'lük bir başlangıç başarı oranı tespit edilmiştir. Uganda ve Kenya'da, terapötik başarısızlığın, toplam 20 mg/kg L-AMB dozu alan VL'li kişilerde (%13), toplam 30 mg/kg dozla tedavi edilenlere (%3.9) göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Sudan'da daha önce eksik parazitolojik yanıt veren veya pentavalan antimon ve aminosidin tedavisinden sonra hastalığı tekrarlayan veya ciddi hastalığı olan kişileri tedavi etmek için yapılan açık bir L-AMB denemesinde, sıfır, üç ve 10. günlerde uygulanan 3-5 mg/kg'lık bir tedavi rejimi olguların %50'sini; sıfır, üç, altı, sekiz, 10 ve 13. günlerde uygulanan altı doz 3-5 mg/kg 16 kişinin %88'ini iyileştirmiştir^[23]. Doğu Afrika'da VL'li hastaların tedavisi için birinci basamak tedavi olarak 17 gün boyunca 20 mg/kg/gün SSG ile 15 mg/kg/gün paromomisin önerilmiştir^[19]. Alternatif seçenekler arasında 14 gün boyunca 2.5 mg/kg/gün miltefosin ve 20 mg/kg/gün paromomisin kombinasyon tedavisi veya L-AMB monoterapisi (toplam doz 30 mg/kg) yer almaktadır^[2,4].

Avrupa ve Amerika'da VL'li hastaların tedavisi için birinci basamak tedavi olarak L-AMB (yedi gün boyunca günde 3 mg/kg) önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B mevcut değilse, diğer lipid formülasyonları veya amfoterisin B deoksikolat kullanılmalıdır. Yan etkiler veya eşlik eden hastalıklar amfoterisin B kullanımını engelliyorsa, bunun yerine beş değerlikli antimonlar kullanılabilir. Pan Amerikan Sağlık Örgütü, bu bölgelerde etkinliğinin düşük olması nedeniyle VL tedavisinde miltefosinin kullanılmamasını önermektedir^[35]. Lipozomal amfoterisin B, Latin Amerika'da *L. infantum-chagasi*'nin neden olduğu VL'yi tedavi etmek için de başarıyla kullanılmıştır ancak yayımlanan veriler sınırlıdır^[23].

Dünyadaki farklı endemik VL bölgelerinden elde edilen etkinlik verilerine dayanarak, L-AMB su anda önerilen birinci basamak antilaysmanyal ilaçtır^[6]. Food and Drug Administration onaylı dozaj rejimi 1 ile 5, 14 ve 21. günlerde intravenöz olarak 3 mg/kg/gündür (toplam doz, 21 mg/kg)^[6,23,31,32].

Lipozomal amfoterisin B, hücre penetrasyonunda, farmakokinetik özelliklerde ve lipoproteinler ve konak hücrelerle etkileşimlerde farklılıklar nedeniyle konvansiyonel amfoterisin B deoksiko-

lattan önemli ölçüde daha az toksisiteye neden olmaktadır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, konvansiyonel amfoterisin B veya amfoterisin B lipid kompleksine göre daha az şiddetlidir^[35]. Kreatinin seviyesinde geçici artışlar meydana gelebilmesine rağmen L-AMB'den kaynaklanan akut ve kronik toksisite, tek doz olarak 15 mg/kg uygulandığında bile düşüktür^[35]. Lipozomal amfoterisin B'ye karşı klinik direnç nadir görülmektedir ancak kültürde dirençli parazitler üretilmiştir^[31].

Amfoterisin B'nin Diğer Lipit İlişkili Formülasyonları

Amfoterisin B lipid kompleksi (ABLC) ve amfoterisin B koloidal dispersiyonu

Amfoterisin B lipid kompleksi (ABLC) ve amfoterisin B koloidal dispersiyonu, L-AMB'den farklı farmakokinetik ve toksisite profillerine sahiptir ve VL tedavi denemelerinde daha az çalışılmıştır. Hint VL'si olan 153 kişi arasında yapılan randomize klinik çalışmada, amfoterisin B deoksikolat (15 doz boyunca her iki günde bir 1 mg/kg), L-AMB (beş gün boyunca günde 2 mg/kg) ve ABLC (beş gün boyunca günde 2 mg/kg) ile terapötik başarı oranları sırasıyla %96, %96 ve %92 idi; L-AMB, en az yan etkiyle ilişkilendirildi. Otuz gün boyunca her iki günde bir veya 15 gün üst üste 1 mg/kg dozunda amfoterisin B deoksikolat, Hint VL'sinin tedavisi için %95-100 etkiliydi ancak L-AMB'ye kıyasla önemli ölçüde daha fazla böbrek toksisitesi, hipokalemi ve infüzyonla ilişkili toksisite saptanmıştır^[23].

Amfoterisin B lipid kompleksi, seçilmiş VL vakalarının tedavisinde yararlı olabilse de bu ortamda kullanımı L-AMB'ye göre daha az belgelenmiştir. Üç mg/kg L-AMB, 5 mg/kg ABLC'ye eş değerdir. Amfoterisin B deoksikolata kıyasla L-AMB'nin daha az nefrotoksitesine ile ilişkili olmasına rağmen L-AMB ile tedavi edilen kişilerin %15'inde bazal serum kreatinin düzeylerinde iki kat artış görülmektedir^[23].

Diğer Preparatlar

Hindistan'da, amfoterisin B lipid kompleksi (toplam 5 ile 15 mg/kg'lık kısa süreli tedaviler) ve amfoterisin B lipid emülsiyonu (15 mg/kg) için etkinlik gösterilmiştir^[4,31,35]. Amfoterisin B'nin ABLC ve amfoterisin B koloidal dispersiyonu gibi diğer lipid ilişkili formülasyonları, tedavide genellikle önerilmez, VL tedavisi için

onaylanmamıştır ve tedavide daha az çalışılmış, biyoeşdeğerlik belirlenmemiştir^[23].

Miltefosin

Başlangıçta kanser karşıtı bir ilaç olarak geliştirilen miltefosin, VL için ilk etkili oral ilaçtır. Miltefosinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. İlaç, hücre sinyal yollarına müdahale ettiği düşünülen bir fosfokolin analogudur ve parazit lipid biyosentetik enzimlerini hedef aldığına dair bazı kanıtlar vardır^[36]. Hücre zarı üretimini ve sinyal yollarını düzenleyerek anti-paraziter etki yapar ve hem in vitro hem de in vivo koşullarda parazitleri eş zamanlı olarak öldürür. Özellikle, parazitin hayatta kalması için çok önemli olan PI3K/AKT yolunu bloke eder. Normal hücreleri olumsuz etkilemezken infekte makrofajları kan dolaşımında ortadan kaldırır^[27]. Antimon bileşiklerine yanıt vermeyen vakalar da yüksek etkinlik oranlarıyla ilişkilidir. Hindistan'da miltefosin ile tedavi edilen 1132 VL'li yetişkin ve çocukla yapılan çok merkezli faz IV çalışmasında, *intention to treat* analizine göre iyileşme oranları %82 ve per-protokol analizine göre %95 idi. Miltefosin Hindistan, Almanya ve Kolombiya'da lisanslıdır^[11].

Doğu Afrika'da, Hint alt kıtasına göre daha yüksek bir toplam lipozomal amfoterisin dozu (30 mg/kg) gereklidir. Miltefosin ve paromomisin monoterapisinin etkinlikleri kabul edilemeyecek kadar düşüktür^[37]. Etiyopya'da VL'li HIV ile infekte olmayan kişiler arasında yapılan çalışmada, terapötik başarı oranı %75.6'dır. *L. infantum-chagasi*'den kaynaklanan VL için miltefosin kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir^[23].

Doğu Afrika'da miltefosin kullanımına ilişkin veriler, kuzey Etiyopya'da yürütülen ve HIV negatif hastalarda sodyum stiboglukonat kadar güvenli ve etkili, HIV koinfekte hastalarda ise daha güvenli ancak daha az etkili olduğu bulunan bir çalışmayla sınırlıdır^[23]. Doğu Afrika'da yapılan bir faz çalışmasında 10 mg/kg tek doz L-AMB + 10 gün SSG (20 mg/kg/gün), 10 mg/kg tek doz L-AMB + 10 gün miltefosin (2.5 mg/kg/gün) ve sadece miltefosin (28 gün boyunca 2.5 mg/kg/gün) karşılaştırılmıştır^[37]. Tedaviden 210 gün sonra, kesin iyileşme L-AMB + SSG için %87 (%95 CI 77-97), L-AMB + miltefosin için %77 (%95 CI 64-90) ve sadece miltefosin için

%72 (%95 CI 60-85) idi. Her üç tedavi rejiminde genç hastalarda daha düşük etkinlik gözlemlendi. Doğu Afrika'da 439 hasta üzerinde yapılan bir faz 3 çalışmasında, 14 gün boyunca miltefosin (2.5 mg/kg/gün) + paromomisin (20 mg/kg/gün) alanların altı ayda iyileşme oranı, 17 gün boyunca SSG (20 mg/kg/gün) + paromomisin (15 mg/kg/gün) alanlarla benzer saptanmıştır (%91.2'ye karşı %91.8)^[38].

Etkinlik verileri Hindistan alt kıtası için en güçlüdür. Hindistan'da VL'li 398 hastayı kapsayan bir çalışmada, 299'u miltefosin (<25 kg ise günde 50 mg ve >25 kg ise günde 100 mg) ve 99'u konvansiyonel amfoterisin deoksikolat (her iki günde bir 1 mg/kg; toplam 15 infüzyon) alan hasta grupları karşılaştırılmış iyileşme oranları sırasıyla %94 ve %97 olarak saptanmıştır^[39]. Hint alt kıtasında (Güney Asya) *L. infantum*'un neden olduğu VL, ≥12 yaşında, ≥30 kg ağırlığında, hamile veya emziren olmayan immünkompetan bir kişi için günde 2.5 mg/kg oral yoldan alınan miltefosin (maksimum doz= 100 mg/gün) ile 28 gün tedavi, özellikle <75 kg ağırlığındaki kişilerde L-AMB'ye olası bir alternatiftir^[3,4,23].

Doğu Afrika'da VL'li hastaların tedavisi için miltefosin ve 20 mg/kg/gün paromomisin kombinasyon tedavisi alternatif tedaviler arasındadır^[3,4].

Vücut ağırlığına dayalı miltefosinin dozunun daha düşük sabit serum konsantrasyonuna sahip olduğu ve çocuklarda daha yüksek tedavi başarısızlığıyla ilişkili olduğu bulunmuştur^[6,8,12].

Miltefosin genellikle anoreksi, mide bulantısı, kusma (%38) ve ishal (%20) gibi gastrointestinal yan etkilere neden olur. Bazen yan etkiler şiddetli olabilir ve tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Cilt alerjisi, yüksek hepatik transaminaz konsantrasyonları ve nadiren böbrek yetmezliği görülebilir. Miltefosin potansiyel olarak teratojeniktir ve hamile kadınlar veya tedavi süresi ve sonrasında üç ay boyunca yeterli kontrasepsiyonun sağlanmadığı çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır. Gözde, ağrı, kızarıklık, görme bozukluğu, sekonder glokoma üveitli veya üveitsiz inflamatuvar keratit görülebilir^[3].

Miltefosin Hindistan'da 2002'den beri ruhsatlıdır ve reçetesiz olarak satılmaktadır. Direnç ortaya

çıkmasını kolaylaştırabilecek faktörlerden biri uzun yarı ömrüdür (yaklaşık 150 saat). Önerilen rejime uyulmaması da yaygın parazit direncine yol açabilir.

Miltefosine karşı laboratuvar onaylı direnç bildirilmemiştir ancak miltefosin tedavi ile %8 ile %30 oranında klinik başarısızlık bildirilmiştir^[31]. Miltefosin tedavisini takiben VL'nin tekrarlaması, hastaların %3 ile %11'inde tanımlanmıştır; bu tür hastalar genellikle amfoterisin B kurtarma tedavisine iyi yanıt verir^[40,41]. Tek nokta mutasyonları nedeniyle tedavi sırasında kolayca ortaya çıkabilir. İlaç birikimindeki azalma, bugüne kadar incelenen tüm miltefosine dirençli layşmanya türlerinde ortak paydadır ve bu, azaltılmış alım, artan dışarı akış, daha hızlı metabolizma veya değiştirilmiş plazma membran geçirgenliği yoluyla elde edilebilir^[11]. Miltefosin taşıyıcısı LdMT ve onun spesifik beta alt birimi LdRos3 olmak üzere iki protein, parazitin plazma membranındaki miltefosin translokasyon mekanizmasının bir parçasını oluşturur ve miltefosin alımı için gereklidir. ATP bağlayıcı kaset taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu, ilacın hücre içi birikiminin azaltılması yoluyla miltefosin direncinin edinilmesi için başka bir mekanizmadır^[11].

Pentamidin isetionat

Pentamidin türevleri *L. donovani*, *Trypanosoma brucei* ve *Pneumocystis jirovecii*'ye karşı aktiviteye sahiptir. Bu bileşikler poliamin üretimini

hedefler ve kinetoplast DNA'sıyla etkileşime girecek topoizomera II'yi inhibe ederek elde eder. *L. donovani*'de, arginin taşıyıcısının işlevini engeller, arginin ve poliaminlerin taşınmasını engelleyerek parazit büyümesini geciktirir. Pentamidin, topoizomera II'yi inhibe eder, mitokondriyal membranın potansiyelinde bir azalmaya ve ardından sitokrom c'nin salınmasına yol açar *L. panamensis* ve *L. infantum* gibi parazitlerde DNA kırılmasına neden olur^[27]. Suboptimal etkililik ve geri döndürülemez insüline bağımlı diyabetes mellitus riski nedeniyle birincil tedavi olarak nadiren kullanılır. Etiyopya'da yapılan bir klinik çalışmada, HIV-VL koinfeksiyonu olan hastalar için ikincil profilaksi olarak etkinliğini göstermiştir^[8,42] (Tablo 2). Pentamidin toksisitesi, ani ölüm (QT uzaması etkisi nedeniyle), gecikmiş semptomatik hipoglisemi, hipotansiyon, alerjik reaksiyonlar ve insüline bağımlı diyabeti içerir^[23].

Paromomisin (aminosidin)

Paromomisin (aminosidin), genellikle intramusküler olarak uygulanan bir aminoglikozid antibiyotiktir^[4].

30S ribozomal alt birimine bağlanarak parazit protein sentezinin bozulmasına neden olur. Parenteral form FDA tarafından onaylanmamıştır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmamaktadır. Hint yarımadasının belirli bölgelerinde, VL tedavisinde ve CL'nin sistemik tedavisinde sistemik ve topikal amaçlar için kullanılmaktadır^[27].

Tablo 2. Sekonder profilaksi

Doğu Afrika ve Güneydoğu Asya'da HIV ile eş zamanlı infekte hastalarda VL tedavisine ilişkin DSÖ Kılavuzu^[8]	Doğu Afrika'da - Pentamidin isetionat 4 mg/kg/gün (yetişkinler için 300 mg 3-4 hafta haftada bir) Güneydoğu Asya'da Amfoterisin B deoksikolat 1 mg/kg (her 3-4 haftada bir) L-AMB 3-5 mg/kg/gün (3-4 haftada bir) - L-AMB 3 mg/kg/doz, 2-3 haftada bir
Amerika'da layşmanyazis tedavisine yönelik kılavuz. Pan Amerikan Sağlık Örgütü^[35]	Tercih Edilen Terapi - Lipozomal amfoterisin B* 4 mg/kg IV her 2-4 haftada bir Alternatif Terapi - Amfoterisin B lipid kompleksi* 21 günde bir 3 mg/kg veya - Beş değerlikli antimon (meglumin antimoniat) 20 mg/kg IV veya IM her dört haftada bir veya - Pentamidin isetionat 4 mg/kg (maksimum 300 mg) IV her 2-4 haftada bir

IV: İntravenöz, IM: İntramusküler, L-AMB: Lipozomal amfoterisin B, VL: Visseral layşmanyazis.

Parazitlerin paromomisine duyarlılığı coğrafi olarak değişmektedir. Doğu Afrika'da, Hindistan'da değerlendirilen doz aralığı ile paromomisin monoterapisinin etkinliği %90'ın altındadır ve Doğu Afrika'da daha yüksek paromomisin dozları önerilmektedir^[43,44]. Hindistan'da yürütülen çalışmalar 21 ile 28 gün boyunca 12 ile 20 mg/kg/gün (kas içi veya IV uygulama) arasındaki dozlarda %88 ile %95 etkinlik göstermiştir^[43,45]. Hindistan'da, paromomisin monoterapisi için önerilen doz programı, 21 gün boyunca 15 mg/kg/gündür^[4,46]. 2006 yılında Hindistan hükümeti paromomisini VL tedavisi için onaylamıştır. Doğu Afrika'da, paromomisinin tek başına bir terapötik ajan olarak kullanıldığında etkinliğinin orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Yeni teşhis koyulmuş laşmanyazis hastaları için ikinci bir tedavi seçeneği önerilmiştir^[27].

Paromomisin ucuzdur ancak 21 gün boyunca günlük intramusküler enjeksiyon gerektirmektedir^[11]. Enjeksiyon bölgesinde hafif ağrı en sık görülen yan etkidir (%55). Hastaların %2'sinde geri dönüşümlü ototoksikite görülür. Böbrek toksisitesi nadirdir. Bazı hastalarda karaciğer enzim konsantrasyonlarının yükselmesiyle birlikte hepatotoksikite gelişebilir, yanı sıra tetani de bildirilmiştir. İntramusküler veya tercihen intravenöz infüzyonla verilir. Diyabet, şiddetli hipoglisemi, şok, miyokardit ve böbrek toksisitesi gibi şiddetli yan etkiler kullanımını sınırlar^[4].

Paromomisin direnci oluşturma riski muhtemelen miltefosine göre daha düşüktür. Fakat paromomisin bir aminoglikozit olduğundan monoterapi olarak kullanıldığında direncin hızla ortaya çıkması mümkündür^[11]. Paromomisinin parenteral formülasyonu FDA tarafından onaylanmamıştır ve ABD'de mevcut değildir ancak Doğu Afrika'da VL için birinci basamak rejimin bir parçasıdır^[4]. Doğu Afrika'da paromomisin, 17 gün boyunca pentavalan antimon (20 mg/kg/gün) ile kombinasyon (15 mg/kg/gün) halinde birinci basamak rejimdir. Paromomisin monoterapi olarak önerilmemektedir^[2,4,47]. Miltefosin ve 20 mg/kg/gün paromomisin kombinasyon tedavisi veya L-AMB monoterapisi (toplam doz 30 mg/kg) yer alır. Miltefosin ve paromomisin monoterapisinin etkinlikleri kabul edilemeyecek kadar düşüktür^[31,37].

Visseral laşmanyazis-HIV koinfekte hastalar

İnsan immün yetmezlik virüsü-VL koinfeksiyonu olan hastalar, immün yetmezliği olmayan hastalardan daha yüksek dozlar ve daha uzun tedavi gerektirir. CD4 sayıları ile ters orantılı görünen nüks ve ölüm riski yüksektir. Ayrıca VL, antiretroviral tedaviye yanıtı olumsuz yönde etkiler^[8,12]. CD4 sayısına bakılmaksızın ömür boyu antiretroviral tedavinin başlatılmasını gerektirir^[12]. Bir çalışma, VL-HIV koinfekte hastalarda L-AMB (toplam dozda 30 mg/kg) ve miltefosin birlikte kullanımının primer tedavi ve relapslı hastalarda yüksek iyileşme oranları (%84) ve daha düşük başarısızlık oranlarıyla sonuçlandığını göstermiştir^[8].

Mevcut DSÖ önerileri, Doğu Afrika'da VL-HIV koinfeksiyonu olan kişiler için L-AMB monoterapisine göre L-AMB + miltefosin önermektedir. Kombinasyon halinde verildiğinde dozlar: L-AMB (30 mg/kg vücut ağırlığına kadar kümülatif tedavi dozu, her tedavi gününde 5 mg/kg olarak verilir bir, üç, beş, yedi, dokuz, 11) + miltefosin (28 gün boyunca günde 100 mg) uygulanır^[4,23].

Visseral laşmanyazis-HIV koinfekte hastalarda tedavi yanıtı değişkendir ve genellikle daha yüksek paromomisin ve L-AMB dozlarına ihtiyaç duyarlar^[27]. İnsan immün yetmezlik virüsü pozitif hastalara toplam 30 mg/kg L-AMB dozunda uygulandığında, iyileşme oranı %60 iken, HIV negatif bir popülasyonda bu oran %93'tür^[28]. Kırk mg/kg'lık daha yüksek bir dozun, ilk VL epizodunda %74'lük bir iyileşme oranına ancak nüks vakalarında ise %38'lik iyileşme oranına yol açtığı, iki grupta ise başarısızlık oranlarının sırasıyla %16 ve %56 olduğu bildirilmiştir^[8]. Dünya Sağlık Örgütü kılavuzlarında L-AMB + miltefosin kombinasyonunda L-AMB (toplam 30 mg/kg), Güneydoğu Asya'da ise aynı öneriler geçerli olmakla birlikte kombinasyonda kullanılacak miltefosin süresi 14 gündür^[8]. Lipozomal amfoterisin B monoterapi uygulanacaksa L-AMB dozu: 1-5, 10, 17 ve 24. günlerde 5 mg/kg olmak üzere 40 mg/kg'a kadar arttırılmalıdır. Ancak L-AMB 4 mg/kg olmak üzere total 40 mg/kg olan farklı doz yaklaşımları kullanılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Visseral layşmanyazis-HIV koinfekte hastalar ve immünsuprese hastalarda VL tedavisi

Doğu Afrika ve Güneydoğu Asya'da HIV ile eş zamanlı infekte hastalarda VL tedavisine ilişkin DSÖ KILAVUZU ^[8]	Doğu Afrika'da VL-HIV koinfeksiyonu L-AMB + miltefosin: L-AMB (toplam 30 mg/kg'a kadar, birinci, üçüncü, beşinci, yedinci, dokuzuncu ve 11. günlerde 5 mg/kg) + miltefosin (28 gün boyunca 100 mg/gün) L-AMB: Toplam 40 mg/kg'a kadar, 1-5, 10, 17 ve 24. günlerde 5 mg/kg) Güneydoğu Asya'da VL-HIV koinfeksiyonu • L-AMB + miltefosin L-AMB (toplam 30 mg/kg'a kadar, birinci, üçüncü, beşinci, yedinci, dokuzuncu ve 11. günlerde 5 mg/kg) + miltefosin (100 mg/gün - 14 gün) üzeri • L-AMB ≤40 mg/kg, 1-4, 8, 10, 17 ve 24. günlerde 5 mg/kg Bağıışıklık sistemi baskılanmış konak (HIV) • L-AMB 4 mg/kg/gün IV, 1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38 (38 gün 10 doz), toplam 40 mg/kg doz için • L-AMB + miltefosin kombinasyonu • CD4 <200 için sekonder profilaksi Diğer immün sistemi baskılanmış konak (organ nakli sonrası) • L-AMB 4 mg/kg/gün iv (1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde) (38 günlük bir süre boyunca 10 doz), Toplam 40 mg/kg doz için L. infantum/chagasi Tercih Edilen Terapi • L-AMB * 20-60 mg/kg toplam doza ulaşarak 3-5 mg/kg IV günlük veya 1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde 4 mg/kg IV gibi kesintiye uğramış program Alternatif Terapi • Amfoterisin B deoksikolat* 0.5-1.0 mg/kg IV günlük toplam doz 1.5-2.0 gram veya • Beş değerlikli antimon (meglumin antimoniat) 20 mg/kg IV veya IM günlük 28 gün boyunca Şu anda yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde araştırmacı tarafından başlatılan deneysel yeni ilaç başvurusuyla mevcuttur L. donovani Tercih Edilen Terapi (Kombinasyon) • L-AMB * (Birinci, üçüncü, beşinci, yedinci, dokuzuncu ve 11. günlerde 5 mg/kg 30 mg/kg IV toplam doz + miltefosin 50 mg PO günde iki kez 28 gün (Doğu Afrika) veya 14 gün (Güneydoğu Asya) boyunca Alternatif Terapi • L-AMB*, 3-5 mg/kg IV günlük 20-60 mg/kg total doza veya 1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde 4 mg/kg IV gibi kesintiye uğramış program Hint Donovanii için • Miltefosin günde 2.5-3 mg/kg (günde maksimum 150 mg) 30-44 kg ağırlığındaki hastalar için: 28 gün boyunca günde iki kez 50 mg PO ≥45 kg ağırlığındaki hastalar için: 28 gün boyunca günde üç kez 50 mg PO
--	---

Layşmanyazis tanısı ve tedavisi:
Amerika Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği (IDSA) ve Amerikan Tropikal
Tıp ve Hijyen Derneği (ASTMH)
Tarafından Hazırlanan Klinik
Uygulama Kılavuzları^[23]

HIV virüsü ile yaşayan yetişkinlerde
ve ergenlerde fırsatçı infeksiyonların
önlenmesi ve tedavisine yönelik
kılavuz^[48]

Sekonder profilaksi önerisi

Özellikle HIV pozitif bireyler için geçerli olduğundan, VL tanısı koyulan hastaların HIV durumunu belirlemek önemlidir. İkincil profilaksi ART kullanmayan, düşük CD4 hücre sayısına sahip (<200 hücre/ mm^3), daha önce birden fazla VL epizodu geçiren, VL'nin ilk epizodu sırasında klinik veya parazitolojik iyileşme sağlayamayan, takipte CD4 hücre sayısında artış olmayan hastalar gibi nüks riski yüksek olan hastalar için önerilir. Hastalar vaka bazında değerlendirilmelidir^[4].

İnsan immün yetmezlik virüsü-VL koinfeksiyonu olan hastalar için sekonder profilaksi Avrupa dışında iyi tanımlanmamıştır. Lipozomal amfoterisin B profilaksisini öneren uluslararası kılavuzlar tek bir küçük randomize çalışmadan ve Avrupa'da birkaç vaka serisinden elde edilen sınırlı kanıtlara dayanmaktadır^[12]. İnsan immün yetmezlik virüsü-VL koinfeksiyonu olan tüm hastalara, özellikle CD4 sayısı <200 hücre/mikroL olan hastalarda, VL'nin tedavi sonrası nüksetme riskini azaltmak için sekonder profilaksi uygulanması önerilmektedir^[48].

Doğu Afrika'daki hastalar için pentamidin isectionat önerilmektedir^[8,48]. Etiyopya'da eş zamanlı infekte hastalar üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışması Doğu Afrika'da ikincil profilaksi rejimi seçimine rehberlik etmektedir, 4 mg/kg pentamidin izoetionatın aylık infüzyonlarının bir yıl içinde önceki gözlemsel çalışmalarda bildirilen %56 ile karşılaştırıldığında %29 oranında başarısızlıkla sonuçlandığını göstermiştir^[12]. Hint alt kıtasında, diyabet riskinin artması nedeniyle pentamidin izoetionat profilaksisi uygun değildir. Miltefosinin tedavi başarısızlık oranlarını arttırdığı da göz önüne alındığında bu ilacın kullanımı da söz konusu değildir. Lipozomal amfoterisin B formülasyonlarıyla profilaksi bir seçenek olmaya devam etmektedir^[8]. Hindistan'da yakın zamanda yapılan bir retrospektif çalışma, 1 mg/kg amfoterisin B deoksikolat aylık infüzyonu kullanılarak yapılan sekonder profilaksinin, 12 ay boyunca eş zamanlı infekte hastalarda etkili olduğunu göstermiştir (Tablo 2)^[12].

Güney Asya'daki hastalar için L-AMB önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B mevcut değilse, her üç ile dört haftada bir 1 mg/kg intravenöz amfoterisin B deoksikolat kullanılabilir^[8,42].

Avrupa ve Amerika'da HIV-VL koinfeksiyonu olan hastalarda sekonder profilaksiye ilişkin veriler İspanya'da ve daha az ölçüde Güney Asya'da yürütülen çalışmalara dayandırılmıştır. Lipozomal amfoterisin B, 3-5 mg/kg intravenöz 2-4 haftada bir önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B mevcut değilse, 1 mg/kg intravenöz amfoterisin B deoksikolat da her 3-4 haftada bir kullanılabilir^[8,35,48].

Profilaksi takibinde hastanın CD4 hücre sayısı 350 hücre/ mm^3 veya üzerinde kalırsa veya HIV viral yükü en az altı ay boyunca tespit edilemezse ve VL nüksetmesine dair klinik bir kanıt yoksa profilaksi durdurulabilir^[48]. Ancak CD4 sayısı >350 hücre/mikroL olsa bile VL nüks olguları bildirilmiştir.

Diğer bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılar

Visseral layşmanyazisli hastalarda antilayşmanyal tedavi verilirken immünsupresif ilaç dozu azaltılmalıdır. Solid organ nakli, malignite veya diğer immünsupresif hastalarda VL tedavisi için lipozomal amfoterisin önerilmektedir. Sekonder profilaksi immünsupresif hastalarda, HIV negatif ve nüks yoksa gerekli değildir. Asemptomatik VL'li olgular yakından izlenmeli, koruyucu tedavi ya da primer profilaksi uygulanması gerekmemektedir^[23].

Nüks tedavisi ve kurtarma tedavisi

Visseral layşmanyazis nüksü, ilk tedaviden sonra herhangi bir zamanda parazitolojik doğrulama ile VL belirti ve semptomlarının tekrarlaması olarak tanımlanır^[23].

Özellikle VL-HIV, koinfekte hastalarda VL'nin önemli bir özelliğidir ve birden fazla nüks yaygındır. Birkaç çalışmada, önceki VL atakları, düşük CD4 hücre sayısı ($<200/\text{mm}^3$), ilk ataktan sonra klinik veya parazitolojik kür sağlanamaması, takipte CD4 hücre sayısında artış olmaması ve ART, sekonder profilaksi başlatılmaması nüks için risk faktörleri olarak belirlemiştir^[8].

İlk tedaviye yanıt vermeyen VL'li bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, aynı veya daha yüksek toplam dozda L-AMB ile yeniden tedavi edilerek veya L-AMB artı miltefosin gibi bir kombinasyonla yönetilebilir^[23]. İnsan immün yetmezlik virüsüne sahip kişilerde VL tedavisi için antilayşmanyal ilaçların farmakokinetik alt çalışmasında,

amfoterisinin kan konsantrasyonlarının HIV'siz VL hastaları arasında yapılan çalışmalarda ölçülenlerden iki kat daha düşük olduğu bulundu. Ek olarak, gözlenen daha düşük miltefosin konsantrasyonlarının ise yetişkinlerde yaklaşık 2.5 mg/kg/gün olarak kilo bazlı bir dozaj kullanılmasının gerekliliğini vurguladığı düşünülmektedir. Ancak amfoterisin B ve miltefosin konsantrasyonları ile tedavi sonucu arasında bir ilişki gözlenmemiştir^[48].

İlk tedaviye yanıt veren ancak daha sonra nüks eden immünoyeten VL hastaları alternatif veya potansiyel olarak daha uzun bir tedavi süreciyle ilk ilaçla tedavi edilmelidir. Lipozomal amfoterisin B ile ilk tedaviye yanıt vermeyen immünoyeten VL hastaları, daha yüksek dozda veya daha uzun süreli L-AMB veya alternatif bir ilaçla kombinasyon rejimiyle tedavi edilmelidir^[8,48]. Kombinasyonlar L-AMB ile miltefosin/paromomisin/miltefosin artı paromomisin içerebilir. Miltefosin veya pentavalan antimon bileşiğiyle ilk tedaviye yanıt vermeyen immünoyeten VL hastaları, L-AMB veya L-AMB yoksa alternatif bir ilaçla tedavi edilmelidir^[23].

Gebelik ve emzirme

Gebelikte VL tedavisi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Anne, fetus ve yenidoğan için lamsmanyazisin mortalite riskinin yüksek olması, ilacın yan etkilerinden daha ciddi bir durumdur. Tedavi edilmediği takdirde düşük, konjenital enfeksiyon ve fetal ölümle ilişkilendirilmiştir. Lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen annelerde düşük veya dikey bulaşma bildirilmemiştir. Beş değerlikli antimonlar gebelikte daha az güvenlidir, spontan düşük, erken doğum ve annede hepatik ensefalopati ve dikey bulaşmaya neden olabilirler^[4,6]. Miltefosin gebelikte kontrendikedir. Lipozomal amfoterisin B, gebelikte VL tedavisi için tercih edilen ilaçtır. Alternatif seçenekler arasında amfoterisin B deoksikolat ve pentavalan antimon bulunur. Lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen beş gebe kadın ve meglumin antimonat ile tedavi edilen üç vaka için iyi klinik ve gebelik sonuçları bildirilmiştir^[20].

Tedavi takibi

Visseral lamsmanyazis tedavisine yanıt genellikle 5-7 gün sonra başlar ve kilo alımı, splenomegalinin gerilemesi ve hematolojik profillerde iyileşme

izler. Splenomegalinin düzelmesi birkaç ay sürebilir. İmmünoyeten hastaların %90-95'inden fazlasında tedaviye iyi klinik yanıt görülürken, %5-10'dan azında tedaviye yanıtızsızlık, ölüm veya ciddi toksisite görülmektedir. İyileşmiş immünoyeten bireylerin %5-10'unda tedavi sonrası altı ay içinde nüks gelişir^[4,6].

Sonuçlar ve Öneriler

Antilamsmanyal ilaç seçimindeki temel kısıtlamalar maliyet ve bulunabilirliktir. Belirli rejimlere tedavi yanıtı bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Özellikle bu sorunu yaşayan ülkelerde ilaca ulaşım sağlanmalıdır. Visseral lamsmanyazisli hastaların tedavisinde ortaya çıkan ilaç direnci dikkate alınmalı, VL'li hastalar HIV koinfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir; pozitif saptanırsa, HIV agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Mevcut ilaçların hepsinin bir veya daha fazla dezavantajı olduğundan, ilaç geliştirmeye daha fazla yatırım yapılması hala çok gereklidir. Kombinasyon tedavisi de değerlendirilmelidir. Mevcut antilamsmanyaların yaşam süresini tehlikeye atmamak için bunların dağıtımı, klinik yanıtı ve direnci izlenmelidir. Direnç gelişimini engellemek için uyumun artırılması amacıyla gerekirse doğrudan gözetimli tedavi uygulanmalıdır. Dirençli parazitlerin daha fazla yayılmasını önlemek için VL vakalarının erken dönemde tedavi edilmesi, antilamsmanyal ilaca ulaşım ve klinik yanıtı izlenmelidir. Visseral lamsmanyazis tedavisi hızlı tanı, birinci basamak ilaçların seçimi, antimon bileşiklerine yanıt vermeyen vakaların ve HIV ile eş zamanlı enfekte vakaların yönetimi kılavuzlara dayanmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SA

Analiz/Yorum: SA

Veri Sağlama: SA

Yazım: SA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: SA

Onaylama: SA

KAYNAKLAR

1. Santos GA, Sousa JM, Aguiar AHBM, Torres KCS, Coelho AJS, Ferreira AL, et al. Systematic review of treatment failure and clinical relapses in leishmaniasis from a multifactorial perspective: Clinical aspects, factors associated with the parasite and host. *Trop Med Infect Dis* 2023;8:430. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8090430>
2. Alves F, Bilbe G, Blesson S, Goyal V, Monnerat S, Mowbray C, et al. Recent development of visceral leishmaniasis treatments. Successes, pitfalls, and perspectives. *Clin Microbiol Rev* 2018;31:4. <https://doi.org/10.1128/CMR.00048-18>
3. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (Erişim tarihi: 29.07.2024).
4. World Health Organization (WHO). Expert Committee on the Control of the Leishmaniases. Control of the Leishmaniases: Report of a Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010.
5. Bern C. Visceral leishmaniasis; epidemiology and control.. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-epidemiology-and-control> (Erişim tarihi: 29.07.2024).
6. Griensven JV, Diro E. Visceral leishmaniasis: Recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:79-99. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.005>
7. Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: Community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20546. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.30.20546>
8. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East. Erişim adresi: https://iris.WHO.int/bitstream/handle/10665/354703/9789240048294_eng.pdf?sequence=1 (Erişim tarihi: 29.07.2024).
9. Saha S, Mondal S, Banerjee A, Ghose J, Bhowmick S, Ali N. Immune responses in kala-azar. *Indian J Med Res* 2006;123:245-66.
10. Nylen S, Sacks D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immun* 2007;28:378-84. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.07.004>
11. Maltezou HC. Drug resistance in visceral leishmaniasis. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010: 617521. <https://doi.org/10.1155/2010/617521>
12. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet* 2018;392:951-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2)
13. Mary C, Faraut F, Lascombe L, Guman HI. Quantification of *Leishmania infantum* DNA by a real-time PCR assay with high sensitivity *J Clin Microbiol* 2004;42:5249-55. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5249-5255.2004>
14. Mody RM, Lakhal-Naouar I, Sherwood JE, Koles NL, Shaw D, Bigley DP, et al. Asymptomatic visceral *Leishmania infantum* infection in US soldiers deployed to Iraq. *Clin Infect Dis* 2019;68:2036. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy811>
15. Yadagiri G, Singh A, Arora K, Mudavath SL. Immunotherapy and immunochemotherapy in combating visceral leishmaniasis. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1096458. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1096458>
16. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Rosanna W, et al. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 2007;5:873-88. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1748>
17. Baba CS, Makharia GK, Mathur P, Ray R, Gupta SD, Samantaray JC. Chronic diarrhea and malabsorption caused by *Leishmania donovani*. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:309.
18. de Santana Ferreira E, de Souza Júnior VR, de Oliveira JFS, Costa MFH, da Conceição de Barros Correia M, de Sá AF. Rare association of consumptive coagulopathy in visceral leishmaniasis: A case report. *Trop Doct* 2021;51:120-2. <https://doi.org/10.1177/0049475520967239>
19. Mishra P, Dixit A, Chatterjee T, Bhattacharya M, Bhattacharya J, Dutta P, et al. Disseminated intravascular coagulation as an unusual presentation of Kala-azar: Report of two cases. *Scand J Infect Dis* 2004;36:5. <https://doi.org/10.1080/00365540410020550>
20. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:229.
21. Verma N, Lal CS, Rabidas V, Pandey K, Singh D, Kumar S, et al. Microalbuminuria and glomerular filtration rate in paediatric visceral leishmaniasis. *Biomed Res Int* 2013;2013:498918. <https://doi.org/10.1155/2013/498918>
22. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:98. <https://doi.org/10.1177/2049936116646063>
23. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of Leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* 2016;63:e202. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw670>
24. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2006;61:223. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(05\)61006-8](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(05)61006-8)
25. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46:296. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.46.296>

26. Mukherjee A, Padmanabhan PK, Singh S, Roy G, Girard I, Chatterjee, M, et al. Role of ABC transporter MRPA, γ -glutamylcysteine synthetase and ornithine decarboxylase in natural antimony-resistant isolates of *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chem* 2007;59:204-11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl494>
27. Sheikh SY, Hassan F, Shukla D, Bala S, Faruqui T, Akhter Y. A review on potential therapeutic targets for the treatment of leishmaniasis. *Parasitology International* 2024;100:102863. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2024.102863>
28. Sundar S, Chakravarty J, Rai VK, Agrawal N, Singh SP, Chauhan V, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: Response to 15 daily versus alternate-day infusions. *Clin Infect Dis* 2007;45:556. <https://doi.org/10.1086/520665>
29. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VR, Buffels R. Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: A multicenter study. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:143. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.66.143>
30. Thakur CP, Pandey AK, Sinha GP, Roy S, Behbehani K, Oliaro P. Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in India: A randomized dose-finding study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:319. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(96\)90271-0](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(96)90271-0)
31. Bern C, Weller PF, Bogorodskaya M. Visceral leishmaniasis; Treatment. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment> (Erişim tarihi: 29.07.2024).
32. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis *Clin Infect Dis* 2006;43:917. <https://doi.org/10.1086/507530>
33. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2010;362:504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903627>
34. Mondal D, Alvar J, Hasnain MG, Hossain MS, Ghosh D, Huda MM, et al. Efficacy and safety of single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in a rural public hospital in Bangladesh: A feasibility study. *Lancet Glob Health* 2014;2:e51. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70118-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70118-9)
35. Pan American Health Organization (PAHO). Guideline for the treatment of leishmaniasis in the Americas. Erişim adresi: <https://www.paho.org/en/documents/guideline-treatment-leishmaniasis-americas-second-edition> (Erişim tarihi: 25.07.2024).
36. Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des* 2002;8:319. <https://doi.org/10.2174/1381612023396258>
37. Wasunna M, Njenga S, Balasegaram M, Alexander N, Omollo R, Edwards T, et al. Efficacy and safety of AmBisome in combination with sodium stibogluconate or miltefosine and miltefosine monotherapy for African visceral leishmaniasis: Phase II randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004880. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004880>
38. Musa AM, Mbui J, Mohammed R, Olobo J, Ritmeijer K, Al-coba G, et al. Paromomycin and miltefosine combination as an alternative to treat patients with visceral leishmaniasis in Eastern Africa: A randomized, controlled, multi-country trial. *Clin Infect Dis* 2023;76:e1177. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac643>
39. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002;347:1739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021556>
40. Rijal S, Ostyn B, Uranw S, Rai K, Bhattarai NR, Dorlo TP, et al. Increasing failure of miltefosine in the treatment of Kala-azar in Nepal and the potential role of parasite drug resistance, reinfection, or noncompliance. *Clin Infect Dis* 2013;56:1530. <https://doi.org/10.1093/cid/cit102>
41. Sundar S, Singh A, Rai M, Prajapati VK, Singh AK, Ostyn B, et al. Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use. *Clin Infect Dis* 2012;55:543. <https://doi.org/10.1093/cid/cis474>
42. Diro E, Ritmeijer K, Boelaert M, Alves F, Mohammed R, Abongomera C, et al. Long-term clinical outcomes in visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus-coinfected patients during and after pentamidine secondary prophylaxis in Ethiopia: A single-arm clinical trial. *Clin Infect Dis* 2018;66:444. <https://doi.org/10.1093/cid/cix807>
43. Chunge CN, Owate J, Pamba HO, Donno L. Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:221. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(90\)90263-E](https://doi.org/10.1016/0035-9203(90)90263-E)
44. Melaku Y, Collin SM, Keus K, Gatluak F, Ritmeijer K, Davidson RN. Treatment of Kala-Azar in Southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: A retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:89-94. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.77.89>
45. Thakur CP, Kanyok TP, Pandey AK, Sinha GP, Zaniewski AE, Houlihan HH, et al. Prospective randomized, comparative, open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:429. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(00\)90130-5](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90130-5)
46. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2007;356:2571. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066536>
47. Goyal V, Das VNR, Singh SN, Singh RS, Pandey K, Verma N, et al. Long-term incidence of relapse and post-ka-

la-azar dermal leishmaniasis after three different visceral leishmaniasis treatment regimens in Bihar, India. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008429>

48. Clinical Info. AIDS info guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Erişim adresi: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/leishmaniasis?view=full>. (Erişim tarihi: 25.07.2024).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Selma ATEŞ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye

E-posta: selmaguler38@hotmail.com