

KALA-AZAR*

Visseral Leishmaniasis (VL)

ICD-10 B55

* Kala-azar (VL) ülkemizde rutin izlenen bildirim zorunlu bir hastalıktır. Vakaların kayıt ve bildirimi için, Sağlık Bakanlığının yayınlamış olduğu “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”ne bakınız.

EPİDEMİYOLOJİSİ ve SÜRVEYANS GEREKÇESİ

İnsana *Leishmania* cinsi protozoon parazitlerle enfekte tatarcık (yakarca) sineklerinin (*Phlebotomus sp*) sokması sonucu bulaşan Kala-azar (visseral leishmaniasis; VL) kronik sistemik bir hastalıktır. Ülkemizde *Leishmania infantum* türünün neden olduğu Kala-azar, tedavisiz olgularda ölümle sonuçlanabilmektedir. Enfeksiyon esasen bir zoonozdur; etkenin başlıca rezervuarları evcil ve yabani kanidlerdir (köpek, tilki, çakal).

Dünyada tropikal ve subtropikal bölgelerin kırsal alanları başta olmak üzere yaklaşık 98 ülke veya bölgede VL halen endemiktir. Ülkemizde başta Ege, Akdeniz ve İç Anadolu olmak üzere hemen her bölgeden sporadik olarak bildirilmektedir. Enfeksiyona sıklıkla geç tanı konulmakta veya bazı hastaların lösemi, lenfoma gibi hatalı ön tanımlarla tedavi edilmeye çalışıldığı gözlenmektedir.

Hastalığın yaygınlığını değerlendirmek ve kontrolüne yönelik etkin programlar geliştirmek için sürveyansı gereklidir.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Akut, subakut (en sık) veya kronik seyredebilir. İnkübasyon süresi 3 hafta - 2 yıl arasında değişir. Hastalık düzensiz ateş, splenohepatomegali, anemi, lökopeni, trombositopeni, hipergamaglobülinemi gibi kan tablosunda değişiklikler, kronik zayıflama, güçsüzlük ve ileri dönemde asit oluşumu ile karakterizedir.

Klinik görünüm nadiren atipik olup, splenomegali olmadan ateş, bulantı, ishal, kusma, öksürük veya bunların kombinasyonları görülebilir.

Hastalık sıklıkla çocuklarda görülse de erişkinlerde de görülebileceği unutulmamalıdır.

STANDART VAKA TANIMI

Klinik tanımlama:

Türkiye’de enfeksiyonun “Akdeniz tipi” gözlenmektedir. Daha çok 11 yaşından küçük çocuklarda olmak üzere başka nedenlerle açıklanamayan;

- uzun süreli düzensiz ateş,
- splenohepatomegali (dalak büyüklüğü daha ön plandadır),
- pansitopeni ve kilo kaybı, ile karakterize hastalık.

Tanı için laboratuvar kriterleri:

- Klinik örneklerin (başta kemik iliği olmak üzere, dalak, karaciğer, lenf nodları biyopsisi, aspirasyon sıvısı, kan) boyalı preparatlarında parazitin amastigot şekillerinin gösterilmesi,
- Klinik örneklerin uygun besiyeri (NNN besiyeri gibi) ve uygun ısıda (24°C) kültürlerinden parazitin izole edilmesi,
- Serum örneğinde IFAT veya ELISA ile pozitif seroloji,
- Klinik örneklerde PCR pozitifliği

Vaka sınıflaması:

Olası vaka: Yoktur.

Kesin vaka: Klinik tanımlama ile uyumlu ve en az bir laboratuvar kriteri pozitif olan vaka.

KALA-AZAR TANISI İÇİN LABORATUVAR İNCELEMESİ

Laboratuvara ne tür klinik örnekler gönderebilirim?	<i>Mikroskopik inceleme ve kültür için</i> - kemik iliği, dalak, karaciğer, lenf nodu biyopsisi veya aspirasyon örneği <i>Moleküler teknikler için</i> – EDTA içeren tüplerde tam kan/kapiller kan ve yukarıda belirtilen aspirasyon örnekleri ve/veya boyanmamış preparatları <i>Serolojik inceleme için</i> – serum ÖNEMLİ: Ekleme de verilen veya benzeri bir “Laboratuvar Bilgi Formu” mutlaka ve eksiksiz olarak doldurulmalı ve örneklerle birlikte laboratuvara gönderilmelidir.		
Örnekleri almak için en uygun zaman nedir?	Örnekler mümkünse tedavi başlanmadan önce alınmalıdır. ÖNEMLİ: VL tanısında kültür ve mikroskopi için alınan örneklerin hemen işlenmesi gerekir. Şüpheli vaka olduğunda laboratuvar ile bağlantı kurup yardım istemeniz önerilir!		
Örnek almak için gerekli malzemeler nelerdir? Nasıl temin edebilirim?*	Klinik örnekleri hastadan nasıl almalıyım? Gerekliyse, hangi işlemleri uygulamalıyım?	Şehir içi (kısa mesafe) taşıma süre-sıcaklık	Şehirlerarası (uzun mesafe) taşıma süre-sıcaklık
Antikoagülsüz, jelli vakumlu, serum tüpü DİKKAT: ağzı pamuk tıkaçlı veya flasterli bir tüp, asla kullanılmaz!	Serum: Hastadan önerilen tüpe ~5 ml kan alınır; 5-6 kez yavaşça alt üst edilerek karıştırılır. <i>Çalkalama işleminden kesinlikle kaçınılmalıdır.</i> 15-20 dk bekledikten sonra santrifüj edilir ve laboratuvara gönderilir. <i>Jel içermeyen kan tüpü</i> kullanılması halinde (ya da örnek şehirlerarası gönderilecekse) santrifüj sonrasında serum kısmı <i>mutlaka</i> steril, vida kapaklı bir tüpe aktarılmalıdır.	≤1 s; OS >1 s; +4°C	≤48 s; +4°C >48 s; kuru buzda (-70°C)
Kültür isteniyorsa NNN [†] besiyeri önceden laboratuvarından temin edilmelidir (sızdırmaz vida kapaklı tüpte!) Lamlar, temizlenmiş (bir kenarı buzlu) [§] Saf metanol	Kemik iliği / Doku aspirasyonu: [#] Aseptik koşullarda, hekim tarafından alınır. Örnek miktarı >0.3 ml olmalıdır. <i>Mümkünse</i> kültür için hemen NNN tüpüne ekim yapılır. Ekim öncesinde NNN besiyeri <i>oda sıcaklığına getirilmiş</i> olmalıdır! Kalan örnekten 2-3 lam üzerine yayma preparat yapılmalıdır (<i>bu amaç için asla lamel kullanmayınız!</i>). Lam havada kurutulur ve saf metanol ile fikse edilir. <i>Kemik iliği ve doku aspiratından</i> yayma veya NNN ekimi yapılmamışsa; steril, EDTA’lı vida kapaklı bir tüpe aktarılır.	NNN tüpü ve lamlar: OS veya Kemik iliği; aspirat, biyopsi: ≤15 dk; OS	NNN tüpü ve EDTA’lı tüpte aspirasyon örneği: <48 s; OS
Steril, geniş ağızlı, vida kapaklı kaplar, %10’luk formalin, Steril SF	Doku biyopsisi: [#] Aseptik şartlarda, hekim tarafından alınır. En az 2-3 gr doku, 3-4 parça halinde alınmalıdır (kültür yapılacaksa en az 2 parça). Bir parçası ile temiz 2-3 lama bastırarak preparat hazırlanır. Kalanı iki kısma ayrılır; <i>birine</i> kurumayı önlemek için 1-2 ml steril SF konur ve kültür için parazitoloji laboratuvarına gönderilir; <i>diğeri</i> histopatolojik inceleme için %10’luk formaline alınır, patoloji laboratuvarına gönderilir.	≤15 dk; OS Formalin içindeki örnek; OS	--- Formalin içindeki örnek; OS
EDTA içeren vakumlu kan alma tüpü NNN besiyeri [†] (tüpü sızdırmaz vida kapaklı olmalıdır!)	Tam kan: Hastanın kanı EDTA’lı bir tüpe alınır. Örnek miktarı >1 ml olmalıdır. Tüpün içerisinde pıhtı oluşmaması için kan alınır alınmaz tüp 5- 6 kez yavaşça alt üst edilerek karıştırılır. <i>Çalkalama işleminden kesinlikle kaçınılmalıdır.</i> <i>Mümkünse</i> kültür için hemen NNN tüpüne ekim yapılır. Kalan örnekten 2-3 lam üzerine yayma preparat yapılmalıdır (<i>bu amaç için asla lamel kullanmayınız!</i>). Lam havada kurutulur ve saf metanol ile fikse edilir.	Kan: ≤15 dk; OS veya NNN tüpü: <48 s; OS	Kan: <24 s; +4°C veya NNN tüpü: <48 s; OS

Kısaltmalar - s: saat; dk: dakika; OS: oda sıcaklığı; SF: serum fizyolojik; EDTA: etilen diamin tetra asetik asit

* Tabloda önerilen örnekleme malzemesini -ayrıca belirtilmedikçe- hastanenin laboratuvarından temin edebilirsiniz.

† Besiyerini örnekleri göndereceğiniz Parazitoloji Laboratuvarından temin edebilirsiniz. NNN besiyeri buzdolabında 4 hafta, derin dondurucuda (-20° ile -80°C) çok uzun süre korunabilir. Kullanmadan önce mutlaka oda sıcaklığına getirilmelidir!

§ Mikrobiyolojik çalışmada yayma hazırlanırken asla lamel kullanılmaz! Lamel; yalnızca direkt preparatlarda lam üzerine konulan son derece ince, dayanıksız bir malzemedir. Kolayca kırılır ve tanı için çok değerli olan hasta örneği bu yüzden kaybedilebilir!

DİKKAT! Taze biyopsi, taze aspirat ve kan örnekleri şehirlerarası transport edilemez! Aspirat ve kan örnekleri EDTA’lı tüpe alınarak gönderilebilirler. Biyopsi örneğinden temiz lamlara bastırarak yayma preparat hazırlanır.

Örneklerin taşınması veya saklanması koşulları için

ÇOK ÖNEMLİ NOT!

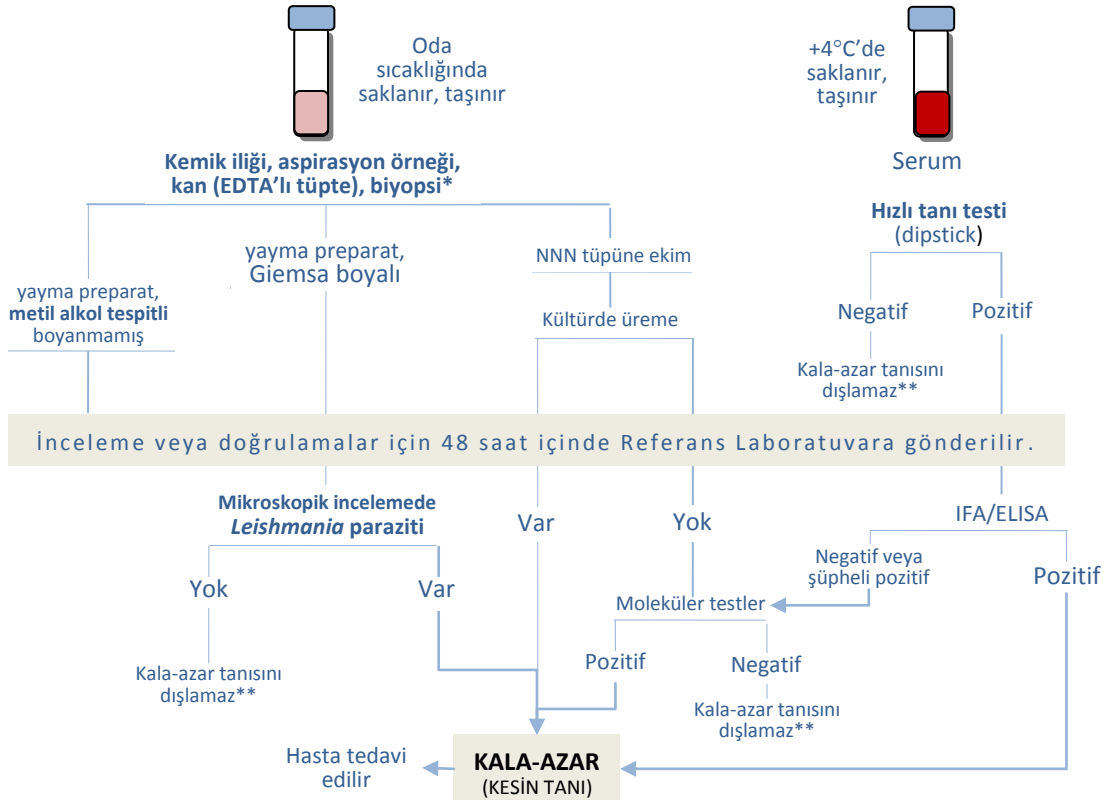
1. NNN kültür tüplerinin transport esnasında kırılma olasılığına karşı önlem alınmalıdır!
2. *Yaymaların* kırılma olasılığı ve birbiriyle teması kesinlikle önlenmelidir. Yüzeyle fiks edilmiş örneğin kazınip kaybolması önlenmelidir. Bu amaçla lamlar bir **lam kutusuna** konmalıdır. Ayrıca her lamın üzerine hasta adı-soyadı vb bilgi yazılmış olmalıdır.
3. *Yaymalar* havada kurutulup, saf metanol ile tespit edildikten sonra boyalı ya da boyasız olarak oda ısısında uzun süre saklanabilir.
4. *Biyopsi ve aspirasyon örnekleri* saklan(a)maz, 15-20 dakika içinde kurumadan ekim yapılmalı ya da yayma preparat hazırlanmalıdır. Ekim hemen yapılamayacaksa örnek EDTA'lı tüpe alınır ve 72 saat içinde işlem gerçekleştirilir

Güvenlik önlemleri nelerdir? Kendimi nasıl koruyabilirim?

En ciddi risk kan alma işlemi esnasında personele kan-kaynaklı patojenlerin (özellikle HIV ve hepatit etkenleri) bulaşma riskidir. Kan alma, serum ayırma gibi işlemler yapılırken kesinlikle **eldiven giyilmeli**, standart güvenlik önlemleri uygulanmalıdır. Ayrıca her türlü klinik örnek "enfeksiyöz" kabul edilmeli ve bu örneklerle çalışılırken standart güvenlik önlemleri alınmalı, uygun kişisel koruyucu ekipman giyilmelidir.

KALA-AZAR (VISSERAL LEISHMANIASIS; VL) ŞÜPHELİ VAKA

- Ateş (düzensiz olabilir), zayıflama, halsizlik
- Splenohepatomegali
- Pansitopeni (veya anemi, lökopeni, trombositopeni)
- Hiperгамaglobülinemi
- Endemik bölgede yaşama veya seyahat
- Uygulanan farklı tedavilere rağmen semptomların devam ediyor olması



* Taze biyopsi hemen laboratuvara ulaştırılmayacaksa temiz lamalara bastırarak preparat yapılır ve NNN tüpüne alınır.

** Klinik şüphe devam ediyorsa diğer yöntemlerden yararlanır.

Şekil 1: Kala-azar tanısında örnek seçimine göre tanı olanakları ve işlem adımları.

Örnekleri hangi laboratuvara gönderebilirim?	Kala-azar şüpheli vaka örneklerini size en yakın Parazitoloji Birimi olan Üniversite veya Eğitim Araştırma Hastanesi Laboratuvarına ya da Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Klinik Parazitoloji Araştırma ve Referans Laboratuvarına gönderiniz (adres ve iletişim bilgileri için bkz. Ek-5).
--	--

Hangi durumlarda örnekler laboratuvara kabul edilmez?	<p>Şu örnekler laboratuvara kabul edilmez:</p> <ul style="list-style-type: none"> – hemolizli serum örnekleri (hatalı sonuç verebilir); – çok az miktarda olan EDTA'lı kan örnekleri; – kırılmış yayma lamları; – kazınmış, yontulmuş kan yaymaları; – bakteri veya mantarla kontamine olmuş kültür tüpleri; – önerilen süre içerisinde ve uygun sıcaklıkta gönderilmemiş örnekler; – örneği içeren tüp/lam üzerinde hasta bilgileri yazılı olmayan örnekler; – hastaya ait uygun bir istek formu düzenlenmemiş örnekler.
---	---

Hangi laboratuvar incelemelerini isteyebilirim?	Sonuçları ne kadar zamanda alabilirim?	Sonuçları nasıl yorumlamalıyım?
Mikroskopik inceleme (Giemsa boyama ile)	1 gün	Mikroskopik inceleme raporunda amastigot formların görüldüğünü belirtmesi - " kesin tanı " bulgusudur (bkz. Şekil 1).
Kültür (NNN besiyerinde)	3 gün - 5 hafta*	Kültürlerde üreme sonucunda yapılan mikroskopik incelemede promastigotlar görülmesi - " kesin tanı " bulgusudur (bkz. Şekil 1).
Hızlı testler	Hasta başı, hemen	Hızlı testler ile pozitif sonuç Kala-azar olasılığını destekler. Doğrulama için, serolojik bir test ile (IFAT / ELISA) serum analiz edilmeli ve/veya diğer tanı yöntemlerine (mikroskopik inceleme, kültür, moleküler testler v.b.) başvurulmalıdır.
Seroloji (IFAT, ELISA)	1 hafta*	Kala-azar tanısında serolojik tekniklerin değeri benzer protozoonlarla çapraz reaksiyonlar nedeniyle sınırlı olmakla birlikte IFAT veya ELISA ile elde edilen pozitiflik bulgusu - " kesin tanı " koydurucu olarak kabul edilir (bkz. Şekil 1).
Moleküler testler (PCR)	1 hafta*	Moleküler testler ile <i>Leishmania</i> DNA'sının varlığının gösterilmesi - " kesin tanı " bulgusudur (bkz. Şekil 1).

* Sonucun çıkış süresi için laboratuvar ile bağlantı kurunuz!

Daha fazla bilgi için önerilen kaynaklar:

1. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Sağlık Bakanlığı 2005, Ankara. <http://www.saglik.gov.tr/extras/dokuman/Data/index.htm> [erişim tarihi: 15.10.2011]
2. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, No: 27, İzmir. 2007: 197-241
3. CDC. Parasites: Leishmaniasis <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/index.html> [erişim tarihi: 16.06.2011]