

Bir Köpekte *Leishmania infantum* Olgusu

Remzi GÖNÜL

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, 34851/Avcılar-İstanbul - TÜRKİYE

Seçkin Serdar ARUN

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 34851/Avcılar-İstanbul - TÜRKİYE

Tamer DODURKA

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, 34851/Avcılar-İstanbul - TÜRKİYE

Erol HANDEMİR

Veteriner Araştırma Enstitüsü, Konya - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.10.2000

Özet: Leishmaniasis özellikle köpekleri, insanları ve rodentleri etkileyen başta Akdeniz bölgesi, Afrika, Asya ve Orta ve Güney Amerika olmak üzere dünyanın birçok yerinde yaygın olarak bulunan parazitik bir hastalıktır. Köpekler viseral formun rezervuarı olduklarından, kompleks klinik özellikler içeren hastalıkların bile erken dönemde teşhisi, leishmaniasisin kontrolünde önemli rol oynar. Bu yazıda, bir köpekte immunolojik ve histolojik olarak teşhis ettiğimiz leishmaniasisin klinik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdık.

Anahtar Sözcükler: Leishmaniasis, köpek

Leishmania infantum in a Dog: Case Report

Abstract: Leishmaniasis is a worldwide, parasitic disease found in the Mediterranean area, Africa, Asia and Central and South America that affects mainly dogs, humans, and rodents. Dogs are the domestic reservoirs of the visceral form so that early detection of canine infections including complex clinical features may be important in the control of leishmaniasis. In this article we compared the clinical and laboratory results of leishmaniasis, which was diagnosed immunologically and histologically in a dog.

Key Words: Leishmaniasis, dog

Giriş

Kronik ve genellikle ölümcül seyreden leishmaniasis, insan, köpek ve rodentlerin protozoal bir hastalığıdır (1-6). Leishmaniasis, Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere, Afrika, Asya ve Amerika'daki köpek popülasyonunda büyük bir sağlık problemi teşkil eder (1,2,3,5-11).

Leishmaniasis, kutanöz ve viseral olmak üzere iki formda seyreder. Kutanöz formun etkenleri *L. mexicana*, *L. braziliensis* ve *L. tropica*, viseral formun etkenleri ise *L. donovani*, *L. infantum* ve *L. chagasi*'dir (2). Köpeklerde hastalığı meydana getiren etkenler daha çok *L. canis* (*L. donovani*) ve *L. tropica* (*L. braziliensis*)'dir (1,2,7,12,13,14). Hastalık kan emen sinekler vasıtasıyla taşınır (1,2,5,7,11,12,13). Köpeklerde inkubasyon periyodu aylar ya da yıllarca sürebilir (1,4,12).

Parazitler, bulaştığı yerdeki deride, makrofajlar içinde çoğaldıktan sonra dalak, karaciğer, lenf yumruları, kemik iliği ve bağırsaklara yayılarak viseral formun oluşumuna yol açarlar (1,4,9,13,14). Viseral leishmaniasis köpeklerde kronik kilo kaybı, iştahsızlık, eksersiz toleransında azalma, periferik lenfadenopati, keratokonjunktivitis, kaslarda zayıflık, aralıklı bir ateş, anemi, hiperproteinemi, uyuşukluk, hepatomegali ve splenomegali ile karakterize ilerleyici sistemik bir hastalıktır (1,2,4,6,7,9-12,14,15). Daha sonraları epistaksis, kronik renal bozukluk, pıhtılaşma bozuklukları, nasal depigmentasyon, erozyon ve şiddetli ülserasyonların geliştiği bildirilmektedir (4,7,10,11,15). *L. tropica* ile infekte köpeklerde gözlenen kutanöz formda ise deride aylarca devam eden ağrılı ülser ve nodüller, pul pul dökülme, periokuler alopesi ve kabuklarla karakterize

dermatitis tablosu şeklinde lezyonlar görülmektedir (1,2,4,6,11,13,14,15). Viserel formda da deride ülserler görülebildiği bildirilmiştir (1,4,11,13,14,15).

Teşhis anemnez, klinik muayene, indirekt immunofluoresan testi ve etkenin kemik iliği, dalak, lenf yumrusu ya da deri biopsisinde görülmesiyle konur (2-9,11,12,14-18).

Lezyonlar eskidiği ve granülomatöz karakter kazandığında histopatolojik olarak çeşitli derecelerde küçük lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan perivasküler ve perifoliküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve diffuz dermatitis şeklinde görülür. Leishmanialar; intra ve ekstraselüler olarak bulunurlar (13,15-18). Amastigotlar yuvarlak oval biçimde 2-4 milimikron boyutlarında makrofajlar içinde yuvarlak bazofilik çekirdekli olarak genellikle granülomatöz yangı odağı içinde histolojik olarak görülürler (1,11,13,14,15,17,18). Etkenler Giemza ile çok iyi boyanmaktadır (1,11,13,14,15).

Olgunun Tanımı

Materyalimizi İ.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı kliniğine getirilen 20 kg ağırlığındaki 5 yaşlı erkek Kangal ırkı köpek oluşturdu.

Hasta yaklaşık 6 ay kadar önce başlayan zayıflama, vücudun çeşitli yerlerinde tekrarlayan yaraların oluşması, gözlerde çapaklanma, aşırı salivasyon, polidipsi, poliüri ve durgunluk şikayetleriyle kliniğimize getirildiğinde iştah normaldi.

Klinik muayenede hayvanın kaşektik ve genel durumun kötü olduğu görüldü. Mukozalar solgun olmakla birlikte, konjunktivada purulent bir akıntı mevcuttu. Yapılan palpasyon sonucu abdomende hassasiyet ve lenf yumrularında büyüme saptandı. Derinin muayenesinde, özellikle ekstremitelerde ve eklem bölgelerinde derinleşmiş ülseratif yaralar görüldü (Şekil 1).

Hemogramda eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), hematokrit değeri (Ht) ve hemoglobin konsantrasyonunun (Hb) düştüğü, lökosit sayısı (WBC) ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) arttığı, trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) normal sınırlar içinde olduğu gözlenirken (Tablo 1), serum biyokimyasında laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), globulin ve total protein (TP) enzim düzeylerinin arttığı, serum demir (Fe) ve albumin düzeylerinin azaldığı, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), bakır (Cu), glukoz, alanin aminotransaminaz (ALT), total bilirubin, kreatinin ve üre düzeylerinin ise normal sınırlar içinde olduğu saptandı (Tablo 2).

Alınan kan örneğinin laboratuvar muayenesi sonucu serum protein elektroforezinde; Albumin %10,8, Alfa-1 Globulin %2,0 Alfa-2 Globulin %9,1, Beta Globulin %6,8 ve Gama Globulinin ise %71,30 oranında bulunduğu tespit edildi (Şekil 2).



Şekil 1. Leishmaniasisli köpekte gözlenen deri lezyonları.

Eritrosit sayısı (RBC)	3,94 x10 ⁶ /mm ³	↓
Ortalama eritrosit hacmi (MCV)	57,7 mm ³	↓
Eritrosit dağılım değişikliği (RDW)	%18,6	↑
Hematokrit (Ht)	%22,7	↓
Trombosit (PLT)	403 x10 ³ /mm ³	N
Ortalama trombosit hacmi (MPV)	8,1 µm ³	N
Lökosit sayısı (WBC)	24,8 x10 ³ /mm ³	↑
Hemoglobin konsantrasyonu (Hb)	7,3 g/dl	↓
Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH)	18,5 pg	N
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)	32,1 g/dl	N

Tablo 1. Leishmaniasisli köpekte saptanan hemogram bulguları.

↓ : düşük, ↑ : yüksek, N : Normal referans sınırları içinde (19).

Laktat dehidrogenaz (LDH)	658 U/L	↑
Kreatin kinaz (CK)	546 U/L	↑
Demir (Fe)	67 µg/dl	↓
Total Demir Bağlama Kapasitesi (TIBC)	422 µg/dl	N
Bakır (Cu)	72 mg/dl	N
Glukoz	108 mg/dl	N
Aspartat aminotransferaz (AST)	106 U/L	↑
Alanin aminotransaminaz (ALT)	35,2 U/L	N
Gamma glutamil transferaz (GGT)	12 U/L	↑
Total Bilirubin	0,3 mg/dl	N
Alkalin fosfataz (ALP)	224 U/L	↑
Kreatinin	0,5 mg/dl	N
Üre	17 mg/dl	N
Total Protein (TP)	7,6 g/dl	↑
Albumin	0,82 g/dl	↓
Globulin	6,78g/dl	↑

Tablo 2. Leishmaniasisli köpekte saptanan biyokimyasal bulgular.

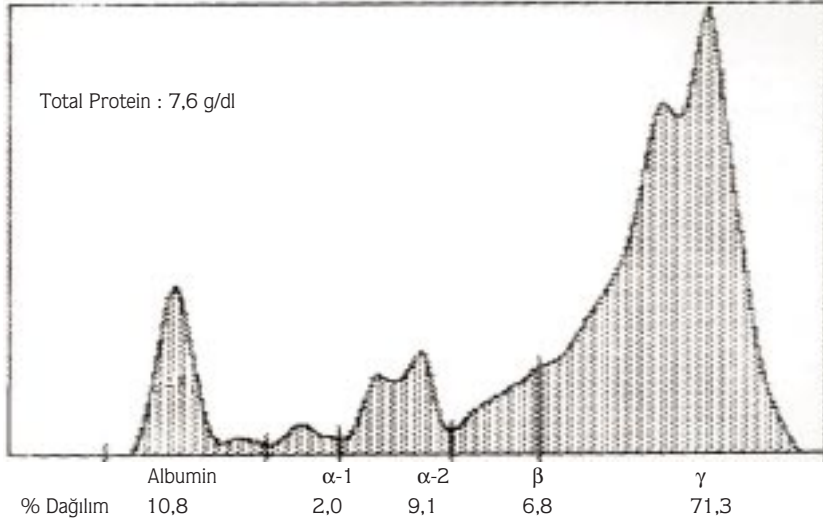
↓ : düşük, ↑ : yüksek, N : Normal referans sınırları içinde (19).

Klinik ve fiziksel muayenesinde visceral leishmaniasis ön tanısı ile etken izolasyonuna (amastigot formlar için) gidilen köpektan alınan kan örneğinin, IFAT ile yapılan serolojik kan muayenesinde L. infantum'a karşı spesifik IgG antikör pozitifliği 1/1024 titrasyonunda pozitif bulunarak hastalık doğrulandı.

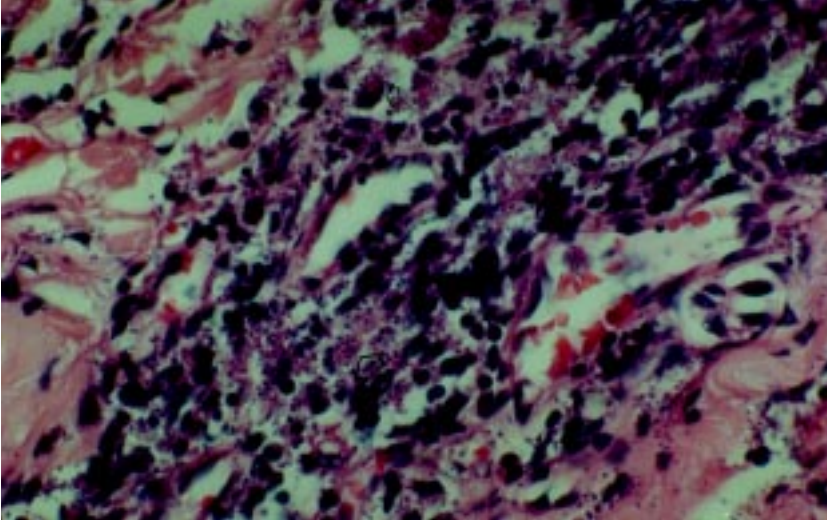
Alınan deri biopsi örneğinin histolojik muayenesinde, epidermis tabakası ülser, hiperkeratotik ve derinin tüm katlarına infiltrate olan lenfosit, plazmasit, histiyosit ağırlıklı mononükleer yangı hücreleri ile nötrofil lökosit ağırlıklı polimorf yangı hücreleri infiltrasyonu gözlemlendi. Bu alanlarda ekstrasellüler ve makrofajlar içinde amastigotlar görüldü (Şekil 3, 4). Hastanın ölmesi üzerine yapılan

otopsi muayenesinde kadavranın kaşektik görünümde ve eklem bölgelerinin üzerindeki deri dokusunda yaygın ülser alanların olduğu izlendi. Karın ve göğüs boşluğu açıldığında karaciğer kapsulasında beyaz odaklar göze çarptı. Dalağın atrofik ve lenf yumrularının büyüdüğü dikkati çekti.. Bu organların histopatolojik incelemesinde kapsula bağ dokusuna yakın alanlarda ve sinuslarda parazitler ile dolu makrofajlar görüldü.

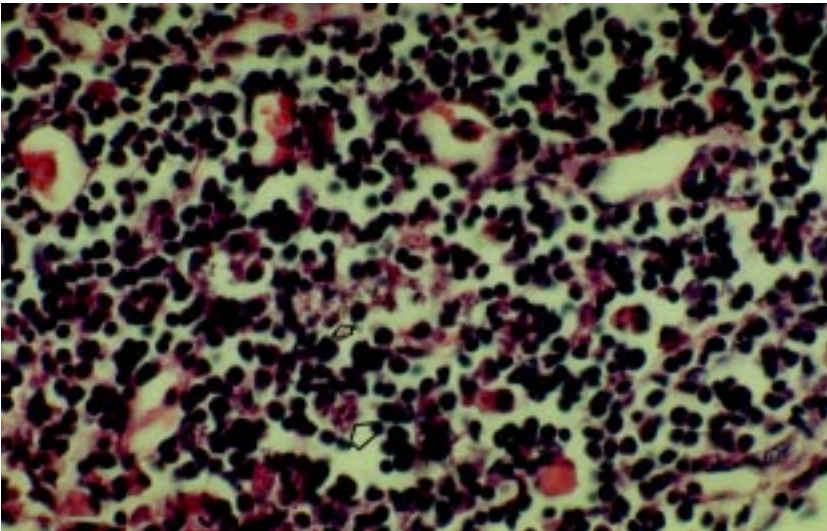
Bu organlarda plazmasitlerin, retikulositlerin ve makrofajların tüm hücresele tabloya hakim olduğu gözlemlendi. Lenf yumrusunda ve dalakta lenfoid tükenme dikkati çekti. Karaciğer parankiminde histiyositler, lenfositler ve lökositlerden oluşan granülom



Şekil 2. Leishmaniasisli köpekte serum protein elektroforezinde protein fraksiyonlarının dağılımı.



Şekil 3. Leishmaniasisli köpekte deri biopsi örneğinin histolojik kesiti. Deride ekstrasellüler ve fagosite edilmiş haldeki amastigotlar x10.



Şekil 4. Leishmaniasisli köpekte lenf yumrusu biopsi örneğinin histolojik kesiti.. Lenf yumrusunda fagosite edilmiş amastigotlar x40.

yapılarına rastlandı. Bu bulgulara ek olarak kronik pankreatitis ve kronik enteritis gözlemlendi.

Tartışma

Zoonotik bir hastalık olan leishmaniasis kronik ve ölümcül seyrederek (1,2,4,6,12). Hastalık, Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere, Afrika, Asya ve Amerikadaki köpek popülasyonunda büyük bir sağlık problemi teşkil etmektedir (1,4,7-11). İmmunolojik ve histolojik olarak teşhis edilen bu olgu, hastalığın ülkemizde de yaygın olabileceğini ortaya koymaktadır.

Araştırmacıların (1,2,4,6,7,9-12,14,15), leishmaniasisli hastalar için bildirdiği kaşeksi, iştahsızlık, hareket etmede isteksizlik, keratokonjunktivitis, kaslarda zayıflık, uyuşukluk, hepatomegali ve lenfadenopati gibi klinik belirtilerin bu vakada da mevcut olduğunu saptadık. Bununla birlikte hastada özellikle ekstremiteler ve vücudun tuber-koksa gibi kemik çıkıntılarının bulunduğu yerlerde araştırmacıların bildirdiğine benzer ülseratif deri lezyonlarının mevcut olduğu görüldü (1,2,4,11,13,14,15).

Leishmaniasis, deri biopsisi ve lenf yumrusu aspirasyon örneklerinin histolojik muayenesi ile teşhis edilebildiğinden, bazı atipik lezyonlu şüpheli hastalar da bu tür muayeneler ile ayırt edilebilmektedir (4,6,11,15-18). Bu nedenle ülseratif deri lezyonları tablosu ile kliniğimize getirilen hastada lezyonlu bölgeden aldığımız deri biopsi ve lenf yumrusu aspirasyon materyallerinin histolojik muayenesi sonucunda hastalık teşhis edilebildi. Yapılan histolojik muayeneler sonucunda araştırmacıların bildirdiğine benzer olarak lenfositler, plazma hücreleri, nötrofiller ve histiyositik makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ve diffuz dermatitis şeklinde bir tablonun olduğu ve Leishmania etkenlerinin yangısal reaksiyonun olduğu bölgelerde histiyositlerin sitoplazmasında ve ekstrasellüler olarak buldukları görüldü (13,15).

Araştırmacılar (3,4,6,8,9,14), serolojik testler ile hastalığın kesin teşhisinin konulabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle indirekt immuno-fluoresan antikor tekniği (IFAT) hastalığın teşhisinde oldukça duyarlı ve spesifik bir test olup, pozitif hastalarda 1/40 ile 1/1024 arasında titrasyonların diagnostik olduğu bildirilmiştir (3,4,8,9,14). Bu nedenle olgumuzda, IFAT ile belirlenen antikor pozitifliğinin 1/1024 olmasıyla teşhise gidilmiştir.

Araştırmacılar (8-11,15), hastalığa yakalanmış hayvanlarda hastalığın süresi ile orantılı bir şekilde serum protein elektroforezinde değişiklikler, serum TP düzeyinde artış, albumin konsantrasyonunda azalma ve albumin/globulin (A:G) oranında değişiklik saptamışlardır. Biz de, yaptığımız laboratuvar muayeneleri sonucu serum TP (7,6 g/dl) ve A:G oranının (0,12) Poli ve ark. (8)'nin leishmaniasisli köpeklerde bildirdiği değerlere benzer olduğunu gördük. Leishmaniasisli köpeklerde gözlenen hipergamma-globulinemi ve hipoalbuminemi RES aktivasyonu ile ilişkili olarak B lenfositlerin belirgin proliferasyonuna bağlı gelişen yangısal cevapla uyumludur (9,10). Buna bağlı olarak özellikle γ globulinlerdeki belirgin şekilde artış (monoklonal gammopati) ve albumin düzeyindeki azalışın leishmaniasis için karakteristik olduğu bildirilmiştir (10). Vakamızda serum albumin ve globulin düzeyindeki değişimler araştırmacıların bu bulgularına uyum göstermektedir.

Araştırmacılar (4,10,15), leishmaniasisli köpeklerin %80'inde aneminin tespit edilebildiğini bildirmişlerdir. Leishmaniasisli köpeklerde görülen bu anemi retikuloendothelial sistemdeki hiperaktiviteye bağlı olarak gelişmekte ve hemoglobin sentezinin bozulmasından kaynaklanmaktadır (10). Vakamızda araştırmacıların bildirdiğine benzer şekilde (10,15), düşük RBC, Hb ve Ht değerleri ve mikrositer/normokromik tipte anemi saptanmıştır. Ayrıca Burillo ve ark. (10) leishmaniasisli köpeklerin %90'ında, yangı nedeniyle demir tutulumuna bağlı olarak serum demir düzeyinin düşük olduğunu ve TIBC'nin azaldığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte hastada bulunan ülseratif deri ve gastrointestinal lezyonlarındaki hemorajik kan kayıplarının zamanla serum demir konsantrasyonunda azalmaya, TIBC'nde ise artmaya yol açabildiği de bildirilmektedir (10,19,20). Vakamızda ise serum demir düzeyinin düştüğü fakat TIBC'nin normal olduğu belirlenmiştir.

Olguda viseral leishmaniasis sonucu LDH, CK ve AST enzim aktivitelerindeki artışlar iskelet (ekstremitelerdeki derin ülseratif yaralar) ve düz kaslardaki (enteritis) hasara, yüksek GGT ve ALP aktiviteleri ise karaciğerdeki granülomlar nedeniyle gelişen kolestazise bağlı olabilir.

Otopsi ile saptanmış olduğumuz kaşeksi, derideki ülserasyon alanları ve histopatolojideki lenfoid tükenme ile histiyositlerin çoğunlukta olduğu dermatitis, lenfadenitis, splenitis ve hepatitis bulguları viseral leishmaniasis tablosunu göstermektedir. Dalak dokusundaki atrofi literatürlerde de bildirildiği gibi (16,17,18) kronik vakalarda görülmektedir.

Sonuç olarak dünyanın birçok yerinde zoonotik olarak yaygın bir şekilde bulunan ve birçok sistemi birden etkileyerek hastanın genel durumunda hızla bozulmaya yol açıp ölüme sebep olan leishmaniasisin İstanbul bölgesinde yaşayan bir köpekte teşhis edilmiş olması,

hastalığın kontrolü için gerekli eradikasyon önlemlerin alınması ve yayılım alanının araştırılması için gerekli çalışmaların bir an önce yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Fraser, C.M., Associarte, A.M.: Visceral Leishmaniasis in part Generalized Conditions. The Merck Veterinary Manual. 1986; Part I. Sixth Ed. Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., USA
2. www.panis.spc.org.fj/RefStuff/Manual/Multiple%20Species/LEISHMANIASIS:HTML:Leishmaniasis. 2000.
3. Bernadina, W.E., Luna, R.D., Oliva, G., Ciaramella, P.: An immunodiffusion assay for the detection of canine leishmaniasis due to infection with *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*. 1977; 73: 207-213.
4. Luna, R.D., Vuotto, M.L., Ielpo, M.T.L., Ambrosio, R., Piantedosi, D., Moscatiello, V., Ciaramella, P., Scalone, A., Gradoni, L., Mancino, D.: Early suppression of lymphoproliferative response in dogs with natural infection by *Leishmania infantum*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 1999; 70: 95-103.
5. Oskam, L., Slappendel, R.J., Beijer, E.G.M., Kroon, N.C.M., Ingen, C.W., Özsenoy, S., Özbek, Y., Terpstra, W.J.: Dog-DAT: a direct agglutination test using stabilized, freeze-dried antigen for the serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. *FEMS Immunology and Microbiology*. 1996; 16: 235-239.
6. Özbek, Y., Oskam, L., Özsenoy, S., Turgay, N., Alkan, M.Z., Jaffe, C.L., Özcel, M.A.: A survey on canine leishmaniasis in western Turkey by parasite, DNA and antibody detection assays. *Acta Tropica*. 2000; 74: 1-6.
7. Grant, D.I., Thoday, K.L.: The Skin. *Canine Medicine and Therapeutics*. Blackwell Scientific Publications. London, 1991; Third Ed. 381.
8. Mancianti, F., Pedonese, F., Poli, A.: Evaluation of dot enzyme-linked immunosorbent assay (dot-ELISA) for the serodiagnosis of canine leishmaniasis as compared with indirect immunofluorescence assay. *Veterinary Parasitology*. 1996; 65: 1-9.
9. Poli, A., Sozzi, S., Guidi, G., Bandinelli, P., Mancianti, F.: Comparison of aminosidine (paromomycin) and sodium stibogluconate for treatment of canine leishmaniasis. *Veterinary Parasitology*. 1997; 71: 263-271.
10. Burillo, F.L., Perez, F.M.G., Liesa, J.P., Fabian, M.C.A.: Iron status and anemia in canine leishmaniasis. *Revue Med. Vet.* 1994; 145, (3):171-176.
11. Morgan, L.W., Kerlin, R.L., DeBoer, D.J.: Difficult dermatologic Diagnosis. *JAVMA*. 1997; 210, (2): 181-182.
12. Arias, J.R., Monterio, P.S., Zicker, F.: The Reemergence of Visceral Leishmaniasis in Brazil. *Emerging Infectious Disease*. 1996; 2, (2).
13. Yılmaz, K.: Paraziter Deri Hastalıkları. *Kedi ve Köpek Hastalıkları, Deri Hastalıkları Bölüm 5*. Ankara, Medisan Yayın Serisi 1998; 32: 265-266.
14. Tüzer, E., Toparlak, M.: Veteriner Protozooloji. İ.Ü. Veteriner Fakültesi Yayını İstanbul. 1999; 105: 15-16.
15. Lester, S.J., Kenyon, J.E.: Use of allopurinol to treat visceral leishmaniasis in a dog. *JAVMA*. 1996; 209, (3): 615-617.
16. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N.: *Pathology of Domestic Animals* Academic Press Inc. 1985; 210.
17. Hazıroğlu, R., Milli, Ü.H.: *Veteriner Patoloji II. Cilt, Tamer Matbaacılık, Yayıncılık Tan.Hiz.Tic. ve Paz.Ltd.Şti.* 1998; 377.
18. Müller, G.H., Kirk, R.W., Scott, D.W.: *Kleintier-Dermatology*, Gustav Fischer, 1993; 251.
19. Turgut, K.: *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçıvanlar Basım-Sanayi*. Konya. 2000. Bölüm 2-6, 19-211.
20. Andreoli, T.E., Carpenter, C.C.J., Plum, F., Smith, L.H.: *Cecil Essentials of Medicine*. Second Ed. W.B. Saunders Com. Philadelphia. 1990; 502-506.