

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

KUTANÖZ LEİSHMANİASİS TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Necmettin KIRTAK
UZMANLIK TEZİ
GAZIANTEP - 1996

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Dermatoloji Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içerisinde yetişmemizde ve tez çalışmalarım da katkılarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na, Sayın Uz. Dr. Zülal ERBAĞCI'ya ve şanlıurfa'da bulunduğum sürece yardımlarından dolayı Sayın Kadri BULUT'a, ayrıca tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
KUTANÖZ LEISHMANİASİS	2
LEİSHMANİA PARAZİTİ.....	2
VEKTÖR.....	4
GEÇİŞ YOLU.....	5
İMMUNOPATOGENEZ.....	5
KLİNİK BELİRTİLER.....	6
Rezidivan leishmaniasis.....	7
TANI.....	8
DİREKT SMEAR.....	8
KÜLTÜR.....	8
HİSTOPATOLOJİ.....	9
HAYVAN İNOKÜLASYONLARI.....	9
SEROLOJİ.....	10
AYIRICI TANI.....	10
TEDAVİ.....	11
ANTİMONİALLER.....	12
PENTAMİDİNE.....	13
AMPHOTERİCİNE B.....	14
ALLOPURİNOL.....	14
KETOCONAZOLE VE ITRACONAZOLE.....	14
İMMUNOTERAPİ.....	14
DAPSONE.....	14
LOKALİZE İSİ.....	15
KRİYOTERAPİ	16
ETKİ MEKANİZMASI.....	16
KRİYOTERAPİDE UYGULANAN TEKNİKLER.....	17
KRİYOTERAPİDE KULLANILAN SOĞUTUCULAR.....	17
KRİYOTERAPİ ENDİKASYONLARI.....	18
KRİYOTERAPİNİN KONTRENDİKASYONLARI.....	20
KRİYOTERAPİNİN AVANTAJLARI.....	21
KRİYOTERAPİNİN KOMPLİKASYONLARI.....	21
3-MATERYAL VE METOD.....	22
4-BULGULAR.....	25
5-TARTIŞMA.....	35
6-SONUÇLAR.....	40
7-ÖZET.....	41
8-SUMMARY.....	42
9-KAYNAKLAR.....	43

KUTANÖZ LEISHMANİASİS TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ

GİRİŞ

Kutanöz leishmaniasis(KL), bütün dünyada yaygın olarak görülen bir protozoon enfeksiyonudur. Hastalığa leishmaniasis grubu parazitlerden *L.tropica*, *L.major*, *L.aethiopica* ve *L.infantum* neden olmaktadır (1,2,3). *Phlebotomus* türü vektörlerle insanlara taşınan hastalık yurdumuzda da görülmektedir. Geçmiş yıllarda özellikle yurdumuzun Güneydoğu Anadolu Bölgesinde görülen ve değişik isimlerle adlandırılan hastalık son yıllarda yine aynı bölgede dikkat çekici bir artış göstermektedir (4).

Hastalığın tedavisinde çok çeşitli ilaçlar ve yöntemler denenmiş olmasına rağmen henüz ideal bir tedavi metodu tespit edilememiştir. Hastalığın yaygın olduğu Şanlıurfa il merkezinde halen tedavi sistemik veya intralezyonal(i.l) n-methyl glutamine(glucantime) ile yapılmaktadır. Ancak ilacın ithal edilmesi, pahalılığı, uygulama zorluğu ve birtakım toksik yan etkilerinin olmasından dolayı daha kolay, daha ucuz tedavi metodlarının bulunması gerekmektedir.

Son yıllarda çeşitli dermatozların tedavisinde kullanılan kriyoterapi KL'de de kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (1,2,5,6).

Ancak bütün tedavi yöntemlerinde etken parazitin türüne göre elde edilen sonuçlar farklılık göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda Şanlıurfa bölgesinde etkenin *Leishmania tropica* olduğu saptanmış, bugüne kadar bu yörede kriyoterapi ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır (7).

Bu çalışmada Şanlıurfa yöresindeki KL vakalarında kriyoterapinin etkinliği, halen burada sıklıkla uygulanan il. glucantime tedavi yöntemi ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

KUTANÖZ LEİSHMANİASİS

Kutanöz Leishmaniasis(KL) diğer isimleriyle oriental sore, Baghdad boil, Kandahar sore, Lahore sore, bouton d'orient, Delhi boil, Aleppo boil; Türkçe'de ise şark çıbanı, Halep çıbanı, Antep çıbanı, yıl çıbanı gibi isimlerle adlandırılan, Leishmania grubu hücre içi parazitlerin memeli konakçılarda oluşturduğu, enfekte tatarcıklarla taşınan bir hastalıktır (1,2,3).

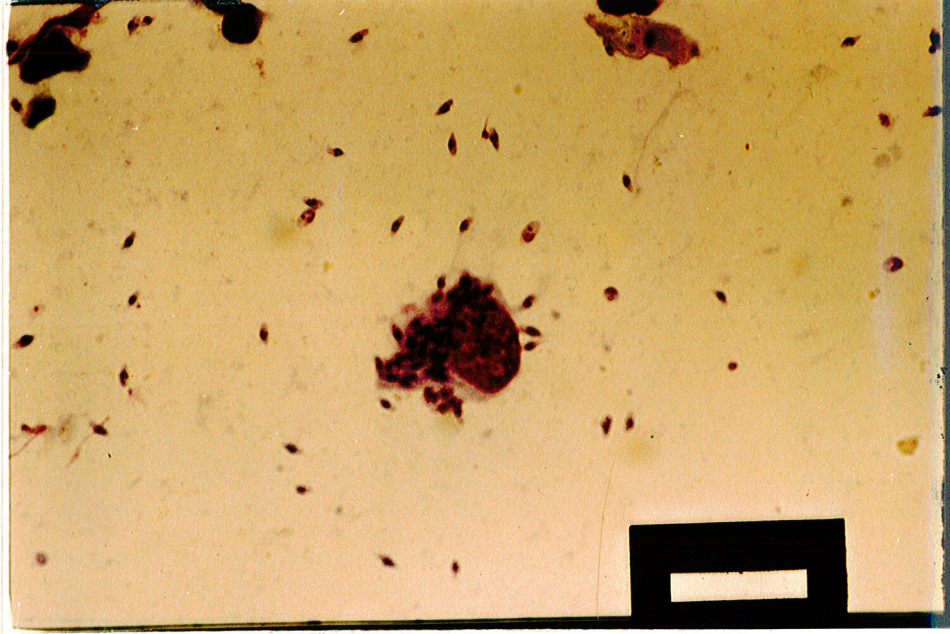
Leishmanianın bütün formlarının prevalansı tüm dünyada 12 milyondan fazladır. Endemik bölgelere yeni göçler, dünyanın ilginç bölgelerine yapılan turistik geziler, insektisit kullanımındaki azalma, teşhis metodlarının iyileşmesi leishmaniasis insidansında artışa sebep olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından yılda yaklaşık 400.000 yeni vaka bildirilmektedir (2).

KL ülkemizde yıllardır özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesinde değişen şiddetlerde seyrederek görülmektedir. 1981 yılından beri Şanlıurfa yöresinde endemik bir görünüm kazanmıştır (2). Bu yörede "Güzellik Yarısı" adı verilen hastalığın GAP projesi tamamlandıktan sonra daha da artacağı tahmin edilmektedir.

LEİSHMANİA PARAZİTİ

Parazit hayat siklusu boyunca amastigot ve promastigot olarak iki morfolojik formda bulunmaktadır. İnsanlarda ve diğer memeli hayvanlarda bulunan doku formu yuvarlak veya oval hareketsiz, kamçısız amastigotlar halindedirler. Amastigotlar 2-3 µm. boyundadırlar. Monositler, PNL'ler ve endotel hücreleri içinde bazen kümeler halinde veya bu hücrelerin parçalanmasından dolayı hücre dışında tek tek bulunurlar. Giemsa yöntemi ile boyanan preparatlarda soluk mavi sitoplazma ve pembe veya koyu kırmızı boyanan çekirdeği görülür. Bazen iyi boyanan preparatlarda çekirdeğin

yanında daha koyu ve parlak kırmızı veya menekşe renginde kinetoplast görülebilir. Kinetoplast küçük bir DNA içerir (Şekil 1).

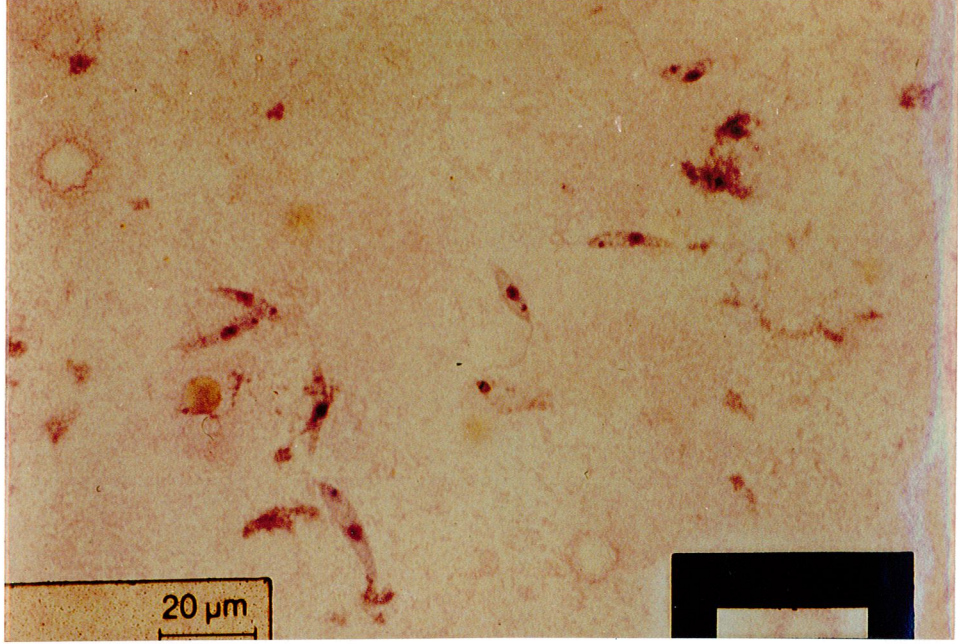


Şekil 1: Lezyondan yapılan smear'in Giemsa ile boyanması sonucu intra ve ekstraselüler amastigotlar (X1000).

Dişi phlebotom enfekte bir konağı ısırınca kanla beraber amastigot formları emer. Amastigotlar tatarcığın orta barsağında promastigot forma döner. Promastigotlar uzun kamçılı ve hareketlidirler. 10-15 μm boyunda ve 2-3 μm enindedirler (Şekil 2). Promastigotlar tamamen gelişince barsaktan farinkse ve hortuma göç ederler ve tatarcık bir sonraki kan emme anında promastigotları başka bir memeliye aktarır. Kan emme sırasında 10-200 promastigot dermise girer. Promastigotlar dermiste komplemanı aktive eder ve C_3 'e bağlanır. Promastigotların serbest olanlarının pekçoğu PNL ve eozinofiller tarafından parçalanır. Bazı promastigotlar dermal makrofajların yüzey reseptörlerine bağlanır ve fagosite edilir. Makrofaj içerisinde promastigotlar amastigotlara dönüşürler. Bunlara Leishman-Donovan cisimcikleri de denir. Bunlar hücrelerin fagolizozomları içine girerler. Parazitler fagolizozom içerisinde parçalanmaya karşı dirençlidirler ve ikiye bölünerek çoğalırlar. Makrofaj amastigotlarla tamamen dolunca parçalanır ve

amastigotlar tekrar ekstrasellüler bölgeye geçerler. Hücre dışındaki amastigotlar diğer makrofajlar tarafından alınır. Ekstrasellüler bölgedeki süreç bilinmemektedir (1,2,5).

Promastigot formlar NNN(Novy, Mc Neal, Nicolle) diye adlandırılan tavşan kanlı tuzlu agar besiyerinde veya Schneider'in insekt kültür ortamında üretilirler (1,2,3,8,9).



Şekil 2: Kültürden yapılan smear'in mikroskopik görünüşü. Kamçılı ve hareketli promastigotlar (X600).

VEKTÖR

Leishmanianın Eski Dünya formu sıklıkla Phlebotomus genusuna bağlı tatarcıklar, özellikle *P. papatasi* ve *P. sergenti* tarafından nakledilirler. Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada hastalığın bu iki vektörle taşındığı gösterilmiştir. Tatarcıklar sivrisineğe benzer ve 1,5-4 mm. boyundadırlar. Bu yüzden sivrisinek ağlarından ve cibinliklerden geçebilirler. Dişi tatarcıklar enfekte hayvanlardan köpek, çakal, tilki, fare veya enfekte insanlardan kan emerek enfekte hale gelirler. Yaşamlarını kan emerek sağlayan phlebotomlar alaca karanlıkta uçar ve geceleri gezinip beslenirler. Gündüzleri ise ekolojik ihtiyaçlarına göre uygun ortamlarda örneğin; kuş ve hayvan yuvaları, ağaç ve duvar kovukları, ahırlar, saman ve gübre yığınları ve tuvalet köşelerinde bulunurlar. Kısa mesafelere uçabilirler. Bu uzaklık yaklaşık 1 km. dir.

Phlebotomların yaşaması için ortalama asgari % 45 - 60 oranında nem olması ve sıcaklığın yılda en az 1 ay süreyle 20 derecenin altına düşmemesi gerekmektedir. Larvaların erişkin hale geçebilmesi için bu sıcaklık gereklidir (1,2,9,10).

Tatarciğın ısırmasına bağlı hastalığa ait deri belirtisi genellikle tektir. Fakat bazen parazitler deriden kan ve lenf yoluyla ilerler ve diğer kısımlarda yeni odaklar yaparlar (1).

GEÇİŞ YOLU

Deriden insekt vektörün ısırmasının yanında, cinsel ilişki, laboratuvarında inokülasyon, kan transfüzyonu, deriden direkt temasla ve plasenta yoluyla da geçiş bildirilmiştir (1,9,11).

İMMUNOPATOGENEZ:

Leishmanial enfeksiyonlarda hücresel immünitenin merkezi bir rolü olduğu pekçok çalışma ile gösterilmiştir. Hastalıkta makrofaj hassasiyeti ve T hücre cevabı birlikte rol oynar. Hastalığın alevlenme ve iyileşmesinde spesifik CD4+T hücre subgrubunun aktivitesi önem kazanmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalarda leishmaniasise karşı olan direncin büyük bir oranda γ -IFN üreten T helper hücrelerinin bir subgrubuna(Th-1), küçük bir oranının da interleukin 4'e(IL-4) bağlı olduğu ortaya konmuştur. Th-1 hücrelerinin canlı parazitlerle ilgili leishmanial antijenleri tanıdığı ve böylece enfekte makrofajları elimine ettiği gösterilmiştir. Diğer yandan hastalığa karşı olan duyarlılığın γ -IFN üretmeyen ancak diğer sitokinlerle beraber IL-4 ve granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) üreten T-helper hücrelerinin Th-2 subgrubunun artışı ile ilişkili olduğu da ortaya konmuştur.

Enfeksiyon sırasında anti-leishmanial antikorların da oluşmasına rağmen bunların varlığı hastalığın düzelmesi ile orantılı değildir.

KL yaklaşık 1 yıl sürdükten sonra kendiliğinden iyileşir. Bu iyileşme T helper hücrelerinin bir veya birkaç subgrubuna bağlıdır. Kendiliğinden iyileşen KL devamlı bir bağışıklık bırakmaktadır. Bazı vakalarda türler arası bağışıklık ta rapor edilmiştir.

İnsanlarda KL'e karşı doğal bağışıklık yoktur, ancak çok seyrek olarak hastalığın endemik olduğu bölgelerde hastalığa yakalanmayan kişilere rastlanır. Hastalığa yakalanmada yaş ve cinsiyetin bir rolü yoktur. Bununla birlikte hastalık genellikle çocuklarda görülür. Bunun nedeni endemik bölgelerde insanların çocukluğunda enfeksiyonu geçirmelerinden dolayı ileri yaşlarda bağışık olmalarıdır.

Hastalığın şiddeti ve gidişi kişinin direncine ve parazitin hastalandırma gücüne göre değişir. L. tropica'ya bağlı oluşan KL'da etken parazitler derinin retiküloendotelial sistem hücrelerinde lenfoid dokuda yaşar ve hastalığı yalnız deride yapar. İç organları tutmaz. Deri lezyonları geç ülsere olur, erken lezyonlarda parazit sayısı çoktur ve lenf bezleri %10 oranında tutulur (1,2).

KLİNİK BELİRTİLER:

Lokalize KL genellikle yüz, boyun, ve kollar gibi phlebotomun rahatça ısırabileceği vücudun örtülmeyen kısımlarını etkiler. Yeni Dünya KL'inde primer lezyon sıklıkla tektir. Buna karşılık Eski Dünya KL'de multiple primer lezyonlar bulunabilir.

Ortalama 1-3 aylık bir inkübasyon periyodundan sonra ağrısız, eritematöz, translusen bir papül gelişir. Sonra bu plak veya nodüle dönüşür. Lezyon sıklıkla morumsu, düzgün bir sınırla ülsere dönüşür. Ülser tabanı granüloamatöz ve kabukludur, kenarları ise hipertroftiktir (9).

Altı - 12 ay sonra ülser spontan olarak geriler, hipopigmente veya hiperpigmente bir deprese skar bırakarak iyileşir. İmmünite sıklıkla tam değildir ve %10 hastada sekonder enfeksiyon görülebilir (12).

Leishmaniasis klinik formları, sebep olan türler ve en sık görülen yerler aşağıda gösterilmiştir (2).

Klinik form	Sebebe olan tür	Sık görülen yerler
-------------	-----------------	--------------------

KUTANÖZ LEİSHMANİASIS

Eski Dünya.....	L.major.....	Yakın Doğu, Afrika
	L.tropica.....	Yakın Doğu, Eski SSCB
	L.aethiopica.....	Etyopya, Kenya

	L.infantum.....	Akdeniz ülkeleri
Yeni Dünya.....	L.mexicana complex.....	Meksika, Orta Amerika
	L.braziliensis complex.....	Brezilya, Bolivya
	L.amazonensis.....	Brezilya

MUKOKUTANÖZ LEİSHMANİASİS

DIFFÜZ(ANERJİK) KUTANÖZ LEİSHMANİASİS

Eski Dünya.....	L.aethiopica.....	Etyopya
Yeni Dünya.....	L.braziliensis complex.....	Güney Amerika

VİSSERAL LEİSHMANİASİS

	L.donovani.....	Hindistan, Kenya
	L.infantum.....	Akdeniz ülkeleri

REZİDİVAN LEİSHMANİASİS

	L.tropica.....	Orta Doğu, Eski SSCB
--	----------------	----------------------

POST KALAAZAR DERMAL LEİSHMANİASİS

	L.donovani.....	Hindistan, Nepal, Çin
--	-----------------	-----------------------

Bu çok çeşitli leishmania paraziti türlerini belirlemek için çeşitli metodlar mevcuttur (2). Bunların içinde sıklıkla kullanılan en güvenilir metodlar şunlardır:

- 1- Monoklonal antikolar.
- 2- İzoenzim karakterizasyonu.
- 3- DNA hibridizasyonu.

Rezidivan Leishmaniasis: KL skarla iyileştikten sonra skarın merkezinde veya periferinde yeni lezyonların gelişmesiyle oluşur. Etken organizma Orta Doğu'da genellikle L. tropica, Güney Amerika'da ise sıklıkla L.braziliensis'dir. Lezyonlar tedaviye dirençlidir ve kronikleşmeye meyillidirler. Lezyonlarda parazit nadir olarak bulunabilir. Rezidivan lezyonlar parazitin türlerine karşı özel bir reaksiyon değildir. Konağın reaksiyonuna bağlıdır. Klinik olarak sıklıkla skatris periferinde kırmızı-kahverengi veya kahverengi-sarı renkte papüller ve tüberküllerle karakterizedir. Histolojik olarak akut ve kronik şekillerdeki KL'in özellikleri görülür. Hastalarda leishmanın deri testi kuvvetli pozitiftir.

Rezidivan leishmanianın tedavisi zordur. Pentostamin i.i enjeksiyonu ile iyi sonuç alınan vakalar rapor edilmiştir. İ.i steroid enjeksiyonları da bir başka tedavi metodudur (1,2,9).

TANI

Endemik bölgelerde klinik olarak; lezyonların az sayıda olması, lokalizasyonu, süresi, çeşitli antimikrobiyal tedavilerle sonuç alınamaması, ağrı ve kaşıntı olmaması tanı için yeterlidir (5). Ancak bunun yanında şüphelenilen vakalarda veya endemik olmayan bölgelerde aşağıda sıralanan laboratuvar metodlarından biri veya birkaçı klinik bulgularla beraber bizi tanıya götürür (1,2,3,9,13).

- 1- Direkt smear.
- 2- Kültür.
- 3- Histopatoloji.
- 4- Hayvan inokülasyonları.
- 5- Seroloji.

DİREKT SMEAR:

Paraziti tespit etmekte en sık kullanılan metod direkt smeardir. Direkt smear yaparken 11 no.lu bistüri veya steril lansetle lezyon kenarı çizilerek alınan doku serözitesi lama yayılır. Alkolle sabitleştirip, Giemsa boyası ile boyanır. Işık mikroskopunda koyu mavi nükleuslu küçük noktavi şekilli kinetoplastı olan, soluk, mavi oval cisimcikler şeklinde amastigotlar görülebilir. Amastigotlar makrofajın sitoplazmasında veya hücre dışı yerleşmişlerdir (1,2).

KÜLTÜR:

İnce iğne aspirasyonu ile kültüre edilecek doku serözitesini almadan önce lezyon içerisine steril serum fizyolojik enjekte edilmelidir. Alınan doku serözitesi veya biyopsi örneği NNN(Novy, Mc Neal, Nicolle) tavşan kanlı tuzlu agar veya fetal buzağı serumu bulunduran Schneider'in insekt kültür ortamı gibi sıvı ortamda kültüre edilebilir. Bu kültür ortamlarında promastigot formlar

ürerler. Birkaç gün sonra kültür ortamında promastigotlar görülebilir. Dört haftadan önce kültür sonucuna negatif denilmemelidir (1,2,9).

Weigle ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada direkt smear ve kültürün KL teşhisindeki sensitivitesini karşılaştırmışlar ve eşit olarak bulmuşlardır. Kolay yapılabilmesi ve ucuz olmasından dolayı direkt smear yapmayı öncelikle önermişlerdir (13).

HİSTOPATOLOJİ

Akut KL: Epidermal değişiklikler çok çeşitlidir. Atrofi, ülserasyon, hiperkeratoz, parakeratoz, nekroz, bazal hücre dejenerasyonu gibi çeşitli değişikliklerin yanında, epidermis hücrelerinin içinde parazit de görülebilir. Dermisde ise sıklıkla görülen histiyosit, lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Bizi tanıya götüren spesifik bulgu ise özellikle erken lezyonlarda dermal makrofajların sitoplazması içerisinde amastigotların görülmesidir. Genelde parazit sayısı lezyon süresine göre ters orantılıdır. Amastigotlar H&E boyası ile donuk mavi-gri boyanır. Genellikle demetler halinde bulunur. Giemsa ile kırmızı boyanırlar. H&E veya Giemsa boyası ile amastigotlar görülemezse immunoperoksidaz monoklonal antikor boyası ile görülebilirler. Akut KL lezyonlarının uzun süreli olanlarının histopatolojisi kronik tiptekilere benzeyebilir.

Kronik KL: Bu safhada dermal infiltrat nodülerdir ve lenfosit ve plazma hücrelerinin etrafını çevrelediği tüberküloid tip histiyositik granülomalar karakteristiktir. Amastigotlar genellikle tespit edilemezler. Bu histoloji ile diğer tüberküloid tip granuloma yapan lupus vulgaris, tüberküloid lepra, granülomatöz rosaceadan ayırmak gerekir. Özellikle kazeifikasyon nekrozunun olmaması ile lupus vulgarisden ayırtdedilir (1,2,9).

HAYVAN İNOKÜLASYONLARI:

Kültürde üretilmeyen örnekler uygun hayvanlara(hamster) inoküle edilebilir. Hamsterler birçok leishmania türüne karşı çok duyarlıdırlar. Enfekte

materyal hamsterlere intraperitoneal veya intrakütanöz inoküle edilir. İnokülasyondan 3-6 ay sonra hamsterlerin ölmesi bizi tanıya götürür. Fakat bu metod rutin tanıda pratik değildir (1,2,3).

SEROLOJİ:

Hücresele ve humoral cevabın her ikisi de hastalığın seyri esnasında rol oynar. Hayvan deneyleriyle koruyucu immün reaksiyonun sadece hücreye bağımlı immünite ile oluştuğu gösterilmiştir.

Hücreye bağımlı immün cevap *leishmanin(Montenegro) deri testi* ile ölçülebilir. Bu test intradermal yapılır ve endemik olmayan bölgelerde tanı amacıyla kullanılabilir. Fenolle öldürülmüş promastigotlar dermise enjekte edilir ve 48-72 saat sonra enjeksiyon yerinde oluşan endüre nodülün çapına göre okunur. Yetmişiki saatte leishmanin deri testi (+) olanda yapılan biyopside üst dermiste yaygın hücresele infiltrasyon, aralıklı histiyosit ve eozinofiller bulunur.

Hücreye bağımlı immüniteyi ölçen testlerden birisi de in vitro olarak yapılan *lenfosit proliferasyon testleri'* dir. Bu testte inkübasyondan 6 gün sonra kaba promastigot ekstraktlarına cevap olarak oluşan periferik kandaki lenfosit proliferasyonu ölçülmektedir. Ancak bu test varolan ve geçmişteki enfeksiyonun her ikisini de gösterir. Bu yüzden tanıda daha az kullanılmaktadır.

Hümorale cevaptaki antikorları belirlemek için complement fixation test(CFT), haemaglutination test(HI), indirect fluorescent antibody test(IFAT), counter-current immunoelectrophoresis(CIEP) ve enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) yöntemleri kullanılmaktadır (1,2,9)

AYIRICI TANI (9)

Fungal enfeksiyonlar

- Paracoccidioidomycosis
- Chromoblastomycosis
- Sporotrichosis
- Blastomycosis

Bakteriyal enfeksiyonlar

-Mycobakteriyal

Lepra

Lupus vulgaris

Tüberkülozis verrükoza kutis

Diğer mikobakteriler

-Treponematodal

Sifiliz

Pinta

Yaws

-Stafilokokkal/Streptokokkal pyodermiler

İmpetigo

Ektima

Fronkülozis

Viral enfeksiyonlar

-Orf

Neoplastik hastalıklar

-Kutanöz T-hücreli lenfoma

-Bazal hücreli karsinoma

-Skuamöz hücreli karsinoma

-Keratoakantoma

İnflamatuvar hastalıklar

-Sarkoidozis

-Yabancı cisim granulomu

-Pyojenik granulom.

TEDAVİ

KL tedavisinde kullanılan çok çeşitli topikal ve sistemik ilaçlar mevcuttur. Bunlar antimonialler, pentamidine, amphotericine B, allopurinol, ketoconazole, itraconazole, immunoterapi, dapson, lokalize ısı, kriyoterapi, elektrokoterizasyon, cerrahi yöntem, CO₂ lazer, paromomisin merhemleri, oral metranidazol, isoniazid, klofazimin, trimetoprim-sulfometoksazol, rifampisin, atebrin, bleomisin, dihidroemetin, sikloguanil pamoat ve

lipozomlardır (1,2,3,9,13). Bunlardan bazılarının tedavideki etkinlikleri aşağıda özetlenmiştir (9):

Terapötik ajan	Etkisi
Antimonialler (iv./im.).....	E
Antimonialler (i.l.).....	?
Pentamidine.....	E
Amfotericine B.....	E
Allopurinol.....	?
Ketoconazole.....	?
Itraconazole.....	?
İmmunoterapi.....	?
Dapsone.....	?
Lokalize ısı.....	?
Paromomisin merhemleri.....	?
Kriyoterapi.....	?
Trimetoprim-Sulphometoxazole?	
Rifampisin.....	?

E : Belirgin etki.

? : Sınırlı klinik çalışmalar mevcut.

KL tedavisinde hiçbir ilaç %100 etkili değildir. Bunun yanında en etkili görünen ilaçlar ciddi yan etkilere sahiptir.

ANTİMONİALLER

Beş-değerli antimuan bileşikleri KL tedavisinde belirgin iyileşme sağlayan tek kemoterapötik ajandır. İn vivo koşullarda leishmanisid etki gösterirler. İn vitro durumda etkinlikleri çok düşüktür. Memeli hücrelerinde 3-değerli antimuan türevlerine dönüşmek suretiyle hücre içi parazitlere karşı etkinlik kazandıkları sanılmaktadır. Üç değerli antimuan türevi ilaçların da leishmanisid etkinliği vardır, fakat daha toksik olduklarından leishmania enfeksiyonlarında kullanılmazlar.

Organik antimuan bileşiklerinin moleküler yapıları tam olarak aydınlatılamamıştır, nisbeten stabil olmayan yapılardır.

Etkili iki formu mevcuttur :

1- Sodium stibogluconate(Pentostam).

2- n-methyl glutamine veya Meglumine antimonate(Glucantime).

Her ikisinin de leishmanisid etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (14,15). Bu bileşikler kısmen -SH gruplarına bağlanmak suretiyle çeşitli enzimleri inhibe ederler. Glikolizde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan ve fosfofruktokinaz enzimi tarafından katalize edilen fruktoz-6-fosfatın, fruktoz-1,6-difosfata dönüşümünü inhibe ederler. Glikolizin diğer basamaklarındaki enzimleri de inhibe ederler. Parazitin ribozomlarında protein sentezini bozabilirler.

Beş değerli organik antimuan bileşikleri mide-barsak kanalı mukozasını aşırı derecede tahriş ettikleri için güçlü kusturucu etki gösterirler, bu nedenle ağız yolundan verilmezler. Bu ilaçların parenteral uygulanmalarını takiben kandan kısmen dalağa geçerler ve orada birikirler. İdrardan 5-değerli antimuan türevi şeklinde itrah edilirler; fakat dokularda kısmen 3-değerli bileşik şeklinde buldukları tespit edilmiştir (15).

Sistemik kullanımda antimuan bileşiklerinin başağrısı, baygınlık, konvulziyon, kas ve eklem ağrıları, ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Elektrokardiyografide T dalgalarında düzleşme veya çökme görülebilir. Düzeltilmiş QT aralığında uzama ve ST segmentlerinin konkav hale geçmesi halinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hamilelerde, hepatit, myokardit, nefrit veya kalp hastalığı bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir (13,16,17,18).

Intralezyonal uygulanan antimuan enjeksiyonları ağırlı olduğundan hastalar bu tedaviyi zor tolere etmektedirler (16). Leishmaniasis tedavisinde günde 1 kez 60-100 mg/kg(max. doz 6 gr.) dozunda im. uygulanır. Tedavi süresi 12 -15 günlük kürler halindedir. İlk kür başarısız bulunmuşsa 4-6 hafta sonra ikinci bir kür yapılır (17).

Eski Dünya KL'i spontan iyileştiğinden ve ciddi yan etkileri nedeniyle antimonialleri tedavide ilk tercih olarak öneren çok az yayın mevcuttur (14).

PENTAMİDİNE

İn vitro olarak leishmania organizmalarına etkilidir. Meglumine antimonate ile eşit etkiye sahiptir. Ancak parenteral verilmektedir. Hipotansiyon ve hipoglisemi sık görülen yan etkilerindedir. Eğer

antimonialleri kullanmak kontrendike ise veya antimoniallere direnç varsa gūnaşırı 2 mg/kg toplam 7 enjeksiyon yapılır (18).

AMPHOTERİCİNE B

İn vitro olarak leishmania organizmalarına etkilidir. Ancak parenteral verilmesi gerekir. Ağır toksik etkilerinden dolayı KL'de yaygın kullanılmamaktadır. Günlük total dozun 1-3 gr.'ı aşmayacak şekilde 0,5-1,0 mg/kg etkili dozudur (20).

ALLOPURİNOL

Eski Dünya KL'inde allopurinol ile yapılmış çalışma yoktur. Yeni Dünya KL'inde Glucantime'den daha etkili olduğunu gösteren raporlar mevcuttur. 20 mg/kg/gün dozunda 15 gün süreyle 6 saatte bir verilir(14).

KETOCONAZOLE VE ITRACONAZOLE

KL'de etkili oldukları gösterilmiştir. Hücre membran biyosentezine katılarak etkisini gösterir. Dermatofit veya kandida enfeksiyonlarında uygulanan dozlarından daha yüksek dozlarda kullanılırlar (21).

İMMUNOTERAPİ

Leishmanization sağlıklı bir bireyin kol veya kalçasına aktif KL lezyonundan alınan materyalle enfeksiyonun inoküle edilmesidir. Ancak WHO profilakside bu metodu önermemektedir.

Öldürülmüş leishmania, leishmania fraksiyonları ve BCG ile karıştırılmış öldürülmüş leishmania organizmaları ile yapılan aşılarda henüz araştırma aşamasındadırlar. Bu aşılama yöntemi ile spesifik ve non-spesifik immün cevap uyarılmaktadır. İki veya üç aylık enjeksiyonlar halinde kullanılır. Sitokinlerden özellikle γ -IFN da immunoterapide kullanılmaktadır (1,14).

DAPSONE

Dapson fosfolipid sentezini azaltarak ve folik asit biyosentezine katılarak etki eder. Günde 200 mg. 45 gün süreyle verilir (22).

LOKALİZE İSİ

KL'de 55 °C'de 5 dakika süreyle deri sıcaklığını arttıran infrared radyasyon kullanılır. Oldukça iyi sonuçlar elde edilen, etkili, toksik olmayan, ucuz ve uygulaması basit bir tedavi yöntemidir (23,24).

Diğer tedavi alternatiflerinden paromomisin merhemleri, yumuşak beyaz parafin içerisinde %15'lik paromomisin sülfat ve %12'lik metilbenzotonyum klorid ile hazırlanır günde 2 kez uygulanır. Rifampisin(600-1200 mg/gün), Trimetoprim-Sulphometoxazole(160-800 mg. günde 2 kez ve 3-4 hafta süreyle) ve oral Metronidazole(250 mg. günde 3 kez, 10 günlük periyotlar halinde) ile yapılan çalışmalar halen devam etmektedir(14).

KRİYOTERAPİ

Kriyoterapi kelimesi, Yunanca Kryos (buz gibi, donmuş) ve therapy (tedavi) kelimelerinden oluşmuştur. Kriyoterapi çeşitli benign ve malign deri lezyonlarında alternatif bir tedavi metodu veya diğer metodlara yardımcı olarak kullanılabilir (5, 25, 26).

1850'li yıllarda kullanılmaya başlanan kriyoterapi 20.yy'ın başlarında Dermatoloji alanına girmiştir(26).

ETKİ MEKANİZMASI (26,27,28,29,30,31)

Dokunun donması sırasında oluşan tahrip mekanizması hücrelere yapılan direkt etki ve erimeden sonra gelişen vasküler staza bağlıdır.

Bu şekilde dokuda 4 ana değişiklik olur:

- 1- Ekstrasellüler buz oluşumu.
- 2- Hipertonik hasar.
- 3- Sensitizasyon hasarı.
- 4- İntrasellüler buz oluşumu.

Ekstrasellüler buz oluşumu :

Donma ve erime sonunda ekstra ve intrasellüler kompartmanlarda hacim değişikliği olur ve hücre zarı tahrip olur. Tek başına hücre harabiyeti için yetersizdir. Hücre içi buz oluşumu harabiyet için daha etkilidir.

Hipertonik hasar :

Ekstrasellüler buz oluşunca ekstrasellüler sıvı miktarı azalır. Bu da hücredeki solute konsantrasyonunu artırır. Hücre içi ve hücreler arası sıvıda ozmotik gradient oluşur, bu da hücre içi elektrolitlerin hücre dışına çıkmasına sebep olur ve hücre hacmi küçülür. Hücre zarı parçalanır. Bu olaylar özellikle erime safhasında olur.

Sensitizasyon hasarı :

Hücre membran fosfolipidleri özellikle ozmotik gradientin gerçekleştiği erime fazında yıkıma uğrar.

Intrasellüler buz oluşumu :

Ekstrasellüler buz oluşumu ve sensitizasyon hasarı sadece donma yavaş ise gerçekleşir. Hızlı donmada ise intrasellüler buz oluşur. Bu şekilde hücre içi organeller özellikle mitokondri ve endoplazmik retikulum yıkıma uğrar.

Tekrarlayan donma-erime siklusları ile maksimum tahrip edici etki oluşturulur.

Melanositler keratinositlere göre donma ile daha fazla yıkıma uğrarlar. Bu da depigmentasyona sebep olur.

KRİYOTERAPİDE UYGULANAN TEKNİKLER

- 1- Dipstick (pamuk uçlu aplikatörle yapılan daldırma) tekniği.
- 2- Open-spray tekniği.
- 3- Cryoprobe tekniği.
- 4- Cone-spray tekniği.

Lezyonun karakteri, büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre bunlardan biri tercih edilir (29,32). Pamuk uçlu aplikatörler ancak verruka gibi benign lezyonlarda, open-spray tekniği pürüzlü yüzeyle benign ve malign lezyonlarda, cryoprobe çoğunlukla parlak yüzeyle düzgün kenarlı nodüler lezyonlarda, cone-spray ise bazı özel alanlarda tercih edilmektedir (31,32). Donmanın süresi lezyonun karakterine ve uygulanan tekniğe göre değişir. Bu süre open-spray tekniği ile 3-60 saniye arasındadır. Cryoprobe ile bu süre 2 veya 3 kat uzayabilir (33).

KRİYOTERAPİDE KULLANILAN SOĞUTUCULAR (26,29,34)

Kaynama noktası (°C)

Klorodiflorometan.....	-41
Dimetil eter ve propan.....	-24, -42
Karbondioksit, karı.....	-78
Nitröz oksit.....	-89
Sıvı nitrojen.....	-196

Sıvı nitrojenin avantajları:

- Ucuz olması
- Kolay depo edilmesi
- Klinik kullanımda hızlı ve kolayca uygulanması
- Diğer ajanlara göre hızlı donma sağlamasıdır.

KRİYOTERAPİ ENDİKASYONLARI (26,27,28,34).

A) Kriyoterapinin uygulanabileceği benign durumlar :

- Akne vulgaris, kistik
- Akne keloidalis
- Adenoma sebaceum
- Alopesia areata
- Anjiokeratoma
- Atipik fibroksantoma
- Cherry anjioma
- Chondrodermatitis nodularis helicis
- Chromoblastomycosis
- Clear cell akantoma
- Condyloma acuminatum
- Dermatofibroma
- Yaygın yüzeysel atipik porokeratosis
- Elastosis perforans serpiginosa
- Epidermal nevüs
- Meme ucunun eroziv adenomatosisi
- Folikülitis keloidalis
- Granuloma annulare
- Granuloma pyogenicum
- Hemanjioma
- Herpes labialis
- İdiopatik guttat hipomelanosis
- Leishmaniasis
- Lentiginos
- Lentigo simplex

Vulvanın Lichen sclerosos et atrophicusu

Lupus eritematosus

Lenfanjioma

Lenfanjioma kutis

Molluscum contagiosum

Mukosel

Miksoid kist

Orf

Porokeratosis plantaris diskreta

Mibelli porokeratosisi

Prurigo nodularis

Pruritis ani

Psöriasis

Rinofima

Rosasea

Sebase hiperplazi

Seboreik keratoz

Solar lentigo

Siringoma

Trikiasis

Trikoepitelioma

Variköz venler

Venöz lake

Verrukalar (periungual, plana, vulgaris, plantar)

B) Kriyoterapinin uygulanabileceği premalign lezyonlar :

Aktinik chelitis(Lökoplazi)

Aktinik keratosis

Bowen hastalığı

Queyrat eritroplazisi

Keratoakantoma

Lentigo maligna

In situ skuamöz hücreli karsinoma

C) Kriyoterapinin uygulanabileceği malign lezyonlar :

- Bazal hücreli karsinoma
- Skvamöz hücreli karsinoma
- Bazoskuamöz karsinoma
- Kaposi sarkomu

KRIYOTERAPİNİN KONTRENDİKASYONLARI (29,35,36)

A) Kesinlikle kontrendike olduğu durumlar :

- 1-Morfea benzeri veya sklerozan bazal hücreli karsinoma
- 2-Anormal soğuk duyarlılığı olan hastalar
 - Kriyoglobulinemi
 - Kriyofibrinojenemi
 - Raynoud sendromu
 - Kollajen vasküler hastalıklar
 - Trombosit eksikliği hastalıkları

3-Ülseratif barsak hastalıkları

4-Pyoderma gangrenosum

5-Renal dializ hastaları

6-İmmunosüpressif ilaç kullanan hastalar

7-Multipl myeloma ve agamaglobulinemi

B) Relatif kontrendike olduğu durumlar :

1-Saçlı derideki neoplazmlar

2-Alanazi ve nazolabial sulkustaki neoplazmlar

3-Süperfisial sinirlerin üzerinde yer alan lezyonlar

4-Tragus önü ve göz kapağındaki lezyonlar

5-Postauriküler lezyonlar

6-Gözün serbest kenarındaki lezyonlar

7-Üst dudak ve vermilion hattındaki lezyonlar

8-Parmakların lateral kenarları, ulnar fossa ve dirsekte yer alan lezyonlar

9-Kartilaj ve periosta fikse olan tümörler

10-Üç cm.den büyük çaptaki nodüler ve ülseratif lezyonlar (palyatif amaçlar dışında)

- 11-Tekrarlayıcı karsinomalar (palyatif amaçlar dışında)
- 12-Alt ekstremitede özellikle tibia üzerinde yer alan lezyonlar
- 13-Klinisyenin deneyim eksikliği

KRİYOTERAPİNİN AVANTAJLARI

Kriyoterapinin bazı diğer tekniklere göre çok fazla avantajı vardır (29,34,37) Bunlar:

- 1-Poliklinikte uygulanabilmesi
- 2-Ucuz olması
- 3-Genel anestezi gerektirmemesi
- 4-İsteğe bağlı lokal anestezi gerekliliği
- 5-Ameliyat şartları gerektirmemesi
- 6-Güvenli ve relatif olarak basit bir işlem olması
- 7-İşgücünü engellememesi
- 8-Mükemmel kozmetik sonuçlar alınması
- 9-Hamilelerde kullanılabilmesi
- 10-Ameliyat olmaktan korkan hastalar için uygun olması

KRİYOTERAPİNİN KOMPLİKASYONLARI (25,29,34 38)

Kriyoterapi ile genellikle çok az komplikasyon görülür. Ağrı çoğunlukla hatalı bir uygulama sonrasında ortaya çıkar. Palmoplantar ve timak çevresindeki lezyonlar donma sırasında çok ağrılı olurlar. Mukozalar çok daha duyarlı olduklarından, tedavi sırasında lokal anestezikler kullanılmalıdır. Ödem kriyoterapiden sonra görülebilir. En çok göz çevresinde ortaya çıkar. Verrukalar gibi sert lezyonlarda uygulama alanının dışındaki bölgelerde ödem ile birlikte hemorajik bül de gelişebilir. Hemoraji nadir görülürse de damarlarla ilişkili tümörlerin tedavisi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Yüzeyel sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak sinir harabiyetleri görülür. Ayrıca hipertrofik skatrisler, atrofi, reversible pigment değişiklikleri diğer komplikasyonlardır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Haziran-1995 ve Ekim-1995 tarihleri arasında Şanlıurfa Harrankapı Sağlık Ocağına başvuran ve kendilerine klinik ve bakteriyolojik olarak KL tanısı konulan hastalarda yapıldı.

Kriyoterapi çalışmasına 52 hasta, i.I glucantime çalışmasına 26 hasta ile başlandı. Hastaların bir kısmının takibeden kontrollere gelmemesinden dolayı kriyoterapi çalışmasını 42 hasta, i.I glucantime çalışmasını ise 20 hasta tamamladı.

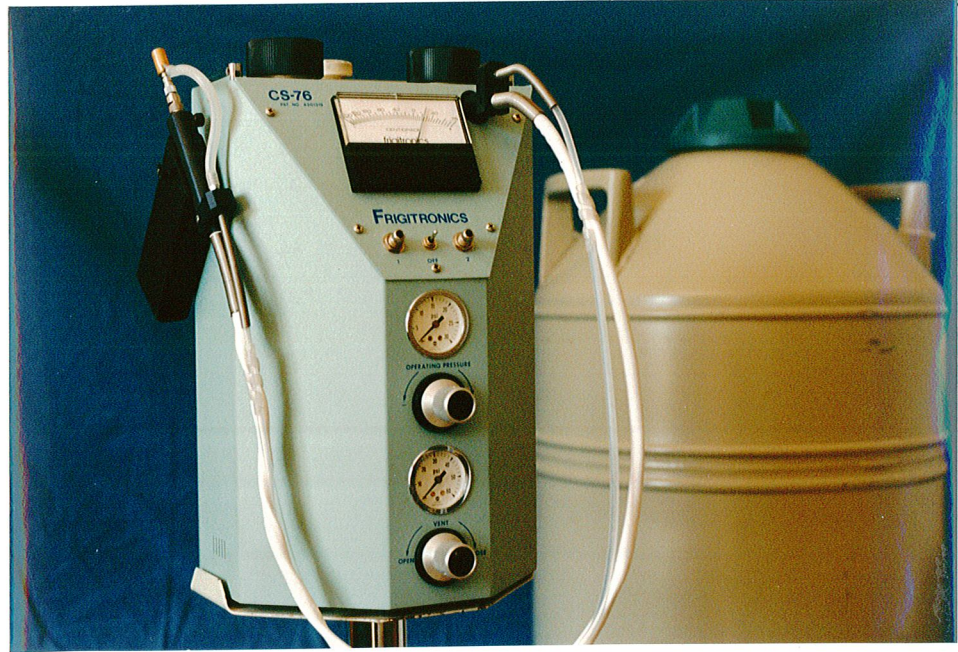
Sağlık ocağına başvuran hastaların kimlik bilgileri kaydedildi. Lezyonların lokalizasyonu yüz, üst ekstremité ve alt ekstremité olarak, büyüklükleri ise çapı 1 cm. ve daha küçük, 1-2 cm. arası ve 2 cm. ve daha büyük olarak sınıflandırıldı. Her hastaya mevcut lezyonlarının süreleri ay olarak ve daha önce tedavi görüp görmediği, gördüyse bunların neler olduğu soruldu Kriyoterapi çalışmasına alınan hastalara soğukla artan hastalıklarının olup olmadığı soruldu.

Hastalar genel bir fizik muayeneden geçirilerek, tedavinin kontrendike olabileceği durumlar (soğuk ürtikeri, raynoud hastalığı...vs.) araştırıldı ve bu vakalar çalışma dışı bırakıldı. Enfekte ve çok büyük lezyonlara kriyoterapi uygulanmadı.

Kriyoterapi ve i.I glucantime tedavisine başlamadan hemen önce klinik olarak teşhis konulan hastaların tamamından direkt smear yapıldı. Lezyon kenarından bistüri ile çizerek alınan doku serözitesi bir lam üzerine yayıldı. Havada kurutulduktan sonra alkol ile tespit edildi. Önceden 1/4 oranında distile su ile dilüe edilen Giemsa boyası lam üzerine dökülerek 5 dakika bekletildi. Sonra musluk suyu ile yıkanarak kurumaya bırakıldı. Preparatlar immersiyon yağı damlatılarak 100X büyütme ile ışık mikroskobunda değerlendirildi. Mikroskopda makrofaj içerisinde veya dışında Leishmania amastigotları görülen hastalar pozitif olarak değerlendirilerek

çalışma kapsamına alındılar. Tedavi programına alınan hastalardaki lezyonların tamamının tedavi öncesi, tedavi ortası ve tedavi sonrasında resimleri çekildi.

Kriyoterapi Frigitrronics CS 76 cihazı ile sıvı azot gazı kullanılarak 3'er hafta aralarla toplam 3 kez uygulandı (Şekil 3). Her kriyoterapi uygulaması çift donma-erime siklusu şeklinde open-sprey veya cryoprobe kullanılarak uygulandı. Buz topu lezyondan 1-2 mm. uzaklığa varacak şekilde oluşturuldu. Kriyoterapi yapılan hastaların hiçbirisinde thermocouple kullanılmadı. Tedaviden sonra Povidon-iodine antiseptik solusyonla atuşman şeklinde pansuman yapılması önerildi. Hastalar yan etkiler yönünden takip edildi. Üçüncü uygulamadan 3 hafta sonra hastalar klinik ve bakteriyolojik olarak tekrar değerlendirildi.



Şekil 3: Frigitrronics CS 76 kriyoterapi cihazı ve likid nitrojenin depolandığı Dewar kabı.

Intralezyonal tedavi Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilerek sağlık ocağına gönderilen glucantime ampulleri kullanılarak yapıldı. Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri olmak üzere haftada 3 gün yapılan tedavi 10 seansa tamamlandı. Lokal antisepsiyi takiben ilaç insülin enjektörü ile lezyonu kabartıncaya kadar lezyon içine enjekte edildi. Tedavi süresince

hastalar yan etkiler yönünden izlendi. Tedavinin bitiminden 3 hafta sonra hastalar klinik ve bakteriyolojik olarak tekrar değerlendirildi.

Değerlendirme Kriterleri

Tüm tedavi sonuçları şifa, kısmi iyileşme ve cevapsız olarak değerlendirildi. Kısmi iyileşmede parazit görülmediğinden şifa ve kısmi iyileşme toplamı tedavinin iyileştirme etkinliği olarak kabul edildi. Değerlendirme kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Değerlendirme kriterleri.

	Klinik iyileşme	Bakteriyolojik iyileşme
Şifa	Tam, lezyon silinmiş	Parazit (-)
Kısmi iyileşme	Lezyonda kısmi gerileme	Parazit (-)
Cevapsız	Düzelme yok	Parazit (+)

Kriyoterapi ve i.I glucantime tedavisiyle elde edilen sonuçlar istatistiki olarak iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Kriyoterapi çalışmasını tamamlayan 42 hastanın 14'ü (%33,3) erkek, 28'i (%66,6) kadındı. Kontrol grubu olarak seçilen i.l glucantime tedavisini tamamlayan 20 hastanın 10'u (%50,0) erkek, 10'u (50,0) kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması yıl olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2:Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamları(yıl olarak).

	Kriyoterapi grubu	i.l glucantime grubu
Erkek hasta	13,4	14,1
Kadın hasta	12,0	11,0
Toplam	12,5	12,5

Her iki grupta tedaviye alınan hastalar 2-50 yaş arasında idi. Çalışmamızda leishmaniasisin ortalama 12 yaş grubunda sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Kriyoterapi alışma grubuna alınan 42 hastada toplam 57 lezyon, i.l tedaviye alınan 20 hastada ise toplam 33 lezyon mevcuttu. Bu lezyonların ortalama devam süresi ay olarak Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3:Ortalama lezyon süresi (ay).

	Ortalama lezyon süresi
Kriyoterapi grubu	4,5
i.l glucantime grubu	5,5
Toplam	4,9

Tedaviyle alınan toplam 90 lezyonun ortalama süresi yaklaşık 5 ay civarında idi.

Kriyoterapi ve i.l tedavi grubuna alınan hastalardaki lezyonları yüz, üst ekstremit ve alt ekstremit olmak üzere lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı.

	Yüz	Üst ekstremité	Alt ekstremité	Toplam
Kriyoterapi grubu	42 (%73,6)	14 (%24,5)	1 (% 1,7)	57 (%100)
İ.l glucantime grubu	16 (%48,4)	9 (%27,2)	8 (%24,2)	33 (%100)
Toplam	58 (%64,4)	23 (%25,2)	9 (%10,0)	90 (%100)

Tabloda görüldüğü gibi % 64,4'lük bir oranla lezyonlar en çok yüzde, ikinci sıklıkla üst ekstremitéde, üçüncü sıklıkta ise alt ekstremitéde lokalize olmuştur. Çalışma kapsamına alınan vakaların hiçbirinde gövde lezyonu yoktu.

Kriyoterapi ve i.l tedavi çalışmalarına alınan hastalardaki lezyonların büyüklüklerine göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Lezyonların büyüklüklerine göre dağılımı.

	<1cm.	1-2cm.	>2cm	Toplam
Kriyoterapi grubu	36 (%63,1)	14 (%24,5)	7 (%12,2)	57 (%100)
i.l glucantime grubu	17 (%51,5)	12 (%36,3)	4 (%12,2)	33 (%100)
Toplam	53 (%58,8)	26 (%28,2)	11 (%12,2)	90 (%100)

Tedaviye alınan lezyonların özellikle 2 cm. çapından küçük olmasına özen gösterilmiştir. Hastaların sadece %12,2'sinin lezyonu 2cm. çapından büyük idi.

Kriyoterapi çalışması esnasında cryoprobe veya open-sprey tekniği uygulanan lezyon sayıları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Lezyonlara uygulanan kriyoterapi şekli.

Cryoprobe uygulanan lezyon sayısı	34 (% 59,6)
Open-sprey uygulanan lezyon sayısı	23 (% 40,3)
Toplam lezyon sayısı	57 (% 100)

Tabloda görüldüğü gibi hastaların çoğuna cryoprobe tekniği uygulanmıştır.

Kriyoterapi çalışmasına alınan hastalardan 3'ü daha önceden diğer tedavi metodları ile tedavi gören, ancak iyileşmeyen vakalardı ve bu 3 hastada toplam 8 lezyon mevcuttu

İ.I glucantime tedavisine alınan hastalardan sadece 1'i daha önceden başka bir tedavi metodu ile tedavi gören, ancak iyileşmeyen vaka idi ve bu hastada 3 lezyon mevcuttu.

Kriyoterapi çalışması sonuçları 1. ve 2. kriyoterapi uygulamalarından 3'er hafta sonra, i.I tedavinin sonuçları ise tedavi bitiminden 3 hafta sonra değerlendirildi. Şifa, kısmi iyileşme ve cevapsız olarak yapılan değerlendirme sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Her iki grupta lezyonlarda elde edilen tedavi sonuçları.

	Kriyoterapi grubu	İ.I glucantime grubu
Şifa	51 (%89,4)	17 (%51,5)
Kısmi iyileşme	2 (% 3,5)	6 (%18,8)
Cevapsız	4 (% 7,1)	10 (%30,3)
Toplam	57 (% 100)	33 (% 100)

Kısmi iyileşme sağlanan vakalarda parazit görülmediğinden şifa ve kısmi iyileşme toplamı tedaviyle sağlanan iyileştirme yüzdesi olarak kabul edilmiştir. Buna göre kriyoterapi ile elde edilen iyileştirme yüzdesi, i.I glucantime tedavisine göre istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($t=2,87, p<0,05$).

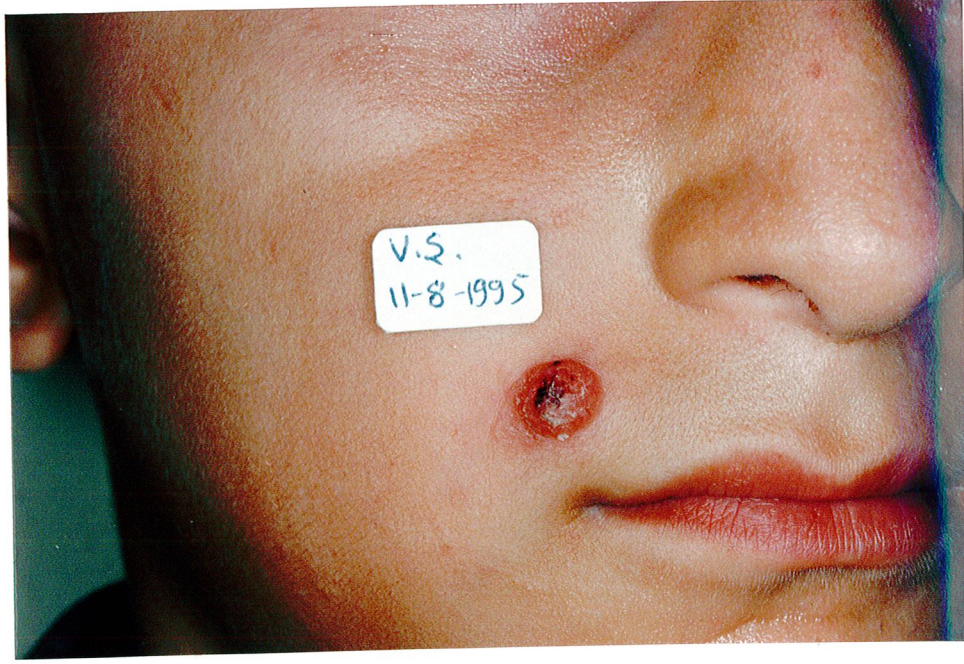
Kriyoterapi öncesi ve sonrası hastaların durumları Şekil 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, de gösterilmiştir.



Şekil 4: Tedavi öncesi.



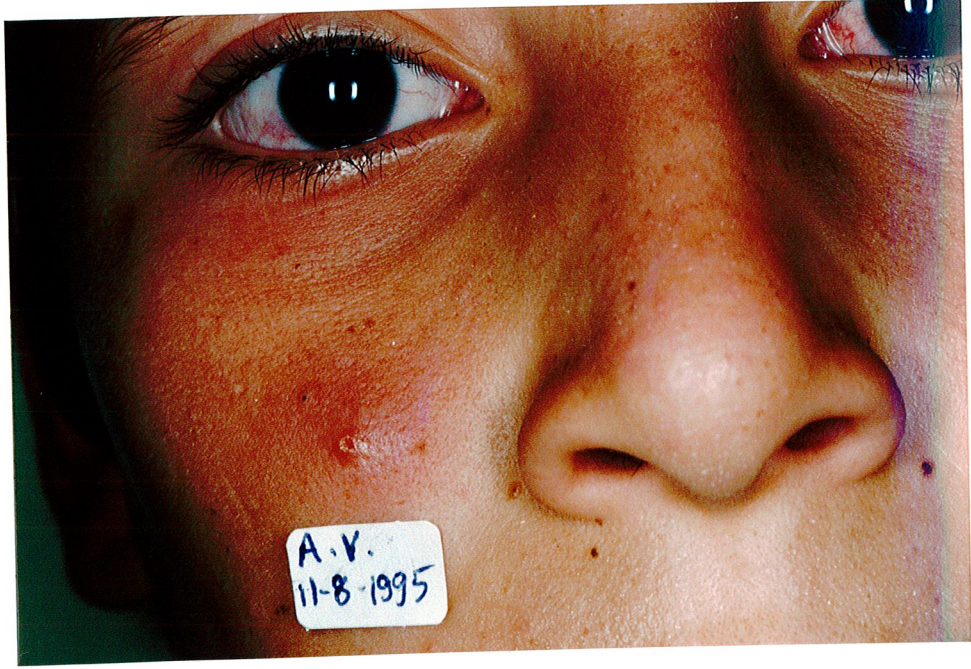
Şekil 5: Şekil 4'deki hastanın tedavi sonrası durumu.



Şekil 6: Tedavi öncesi.



Şekil 7: Şekil 6'daki hastanın tedavi sonrası durumu.



Şekil 8: Tedavi öncesi.



Şekil 9: Şekil 8'deki hastanın tedavi sonrası durumu.



Şekil 10: Tedavi öncesi.



Şekil 11: Şekil 10'daki hastanın tedavi sonrası durumu.



Şekil 12: Tedavi öncesi.



Şekil 13: Şekil 12'deki hastanın tedavi sonrası durumu.

Kriyoterapi ile iyileşme sağlanan vakaların seanslara göre yüzdeleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Kriyoterapi seans sayılarına göre tedavi sonuçları.

	İyileşen		İyileşmeyen	Toplam
	Şifa	Kısmi iyileşme		
Tek seans	34 (% 59,6)	–	23 (% 40,3)	57 (% 100)
İki seans	17 (%29,8)	2 (% 3,5)	4 (% 7,0)	23 (% 40,3)
Üç seans	–	–	4 (% 7,0)	4 (% 7,0)
Toplam	53 (%92,9)		4 (% 7,0)	57 (% 100)

Toplam 57 hastanın 34 (%59,6)'üne tek seans kriyoterapi uygulamasıyla şifa elde edilmiştir. Geriye kalan 23 (%40,3) hastaya ikinci seans kriyoterapi uygulanmış ve bunların 17 (%29,8)'inde şifa, 2 (%3.5)'inde de kısmi iyileşme sağlanmıştır. İkinci seans sonrası iyileşmeyen 4 (%7,0) hastaya tekrar kriyoterapi uygulanmış ancak tedaviye cevap alınamamıştır. Üç seans sonunda toplam 53 (%92,9) hasta tedaviyle iyileşmiş sadece 4 (%7,0) hastada kriyoterapi ile sonuç alınmamıştır.

Kriyoterapi yapılan ve kısmi iyileşme ile sonuçlanan her iki lezyon da yüzde lokalize idi ve cryoprobe ile uygulama yapılmıştı. Her iki lezyon da 1 cm. den küçük idi.

Kriyoterapi yapılan ve cevapsız olarak değerlendirilen 4 lezyon da yüzde lokalize idi. Lezyonların 4'ü de 1 cm. den küçük idi. Üçüne cryoprobe, 1'ine ise open-sprey tekniği uygulanmıştı.

Kriyoterapi yapılan hastalardan tek lezyonu bulunan bir hastada kriyoterapiyi takiben lokal enfeksiyon gelişti. Sistemik ve topikal antibiyotik uygulanmasıyla lezyon düzeldi.

Kriyoterapi uygulanan bütün vakalarda lezyon yerinde postinflamatuvar hipopigmentasyon görüldü. Zaman içerisinde bunlarda değişik derecelerde repigmentasyon gözlemlendi.

İ.İ glucantime tedavisine alınan tek lezyonu bulunan bir hastada 9 seans i.İ tedaviden sonra, 3 lezyonu bulunan ikinci bir hastada ise 8 seans i.İ

tedaviden sonra lezyonlarda selülit gelişti. Bu vakalarda i.l tedaviye devam edilmedi ve bu hastalar değerlendirme dışı bırakıldılar.

Tedavisi tamamlanan hastaların takibi esnasında şifa olarak değerlendirilen 2 hastada nüks gözlemlendi. Her iki hastanın tek lezyonu vardı ve her iki lezyonda hastaların yüzünde lokalize idi. Nükseden her iki lezyonun büyüklüğü 1 cm. den küçük idi. Lezyonlardan birine cryoprobe tekniği uygulanmış ve tek seans tedaviyle, diğerine ise open-spray tekniği uygulanmış ve 2 seans tedaviyle şifa sağlanmıştı. İ.l glucantime tedavisinden sonra ise nükse rastlanılmadı.

TARTIŞMA

Kutanöz leishmaniasis (KL) ülkemizde, özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık görülen bir protozoan enfeksiyonudur. Türkiye’de KL’in en fazla görüldüğü yer Şanlıurfa il merkezidir ve son 10 yıldan beri bu bölgede hastalık giderek artmakta ve endemik bir görünüm kazanmaktadır (1,10,39). GAP projesi ile Şanlıurfa’ya olan aşırı göç ve bunun sonucu altyapısı yeterli olmayan hızlı şehirleşme, mevcut tedavi yöntemleriyle hastaların tam tedavi edilememesi, vektör kontrolünün istenilen düzeyde olmaması gibi faktörlerden dolayı hastalığın daha da artacağı tahmin edilmektedir.

KL lezyonları genellikle vücudun açık kalan kısımlarında sık görülmektedir ve özellikle hastalığın sık görüldüğü bölgelerde çocuklar erişkinlere nazaran daha fazla enfekte olmaktadır. Yaptığımız çalışmada hastalığın ortalama 12 yaş civarında görüldüğü ve çoğunlukla yüzde lokalize olduğu tespit edilmiştir. Çukurova bölgesinde yapılan bir çalışmada hastalığın 10-19 yaş grubunda sık gözlendiği ve lezyonların çoğunlukla baş-boyun bölgesinde yer aldığı bildirilmiştir (39). Çalışmamızda ortalama yaşın daha düşük bulunmasının sebebi Şanlıurfa’da çok çocuklu ailelerin daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

KL lezyonları hiç tedavi edilmese de 1-3 yıl gibi bir zamanda kendiliğinden skar bırakarak iyileşmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Eski Dünya KL’inde kemoterapinin olası yan etkileri ve tedavinin maliyeti yüzünden tedaviyi pek gerekli bile görmemektedir (40). Ancak lezyonlar genellikle vücudun açık bölgelerinde lokalize olduğundan oluşan skarlar kozmetik olarak sakınca oluşturmaktadır. Bunun yanında enfekte insanlar enfeksiyon kaynağı olarak da hastalığın yayılmasında rol oynamaktadırlar. Bu yüzden KL lezyonları erken olarak ve etkili metodlarla tedavi edilmelidirler (9,39,41).

KL tedavisinde topikal ve sistemik olarak kullanılan çok çeşitli ajanlar bulunmaktadır. Antimonialler, pentamidine, ketoconazole, lokalize ısı, kriyoterapi, elektrokoterizasyon ve paromomycine merhemleri bunlardan bazılarıdır (9). KL’in etkili ve kolay tedavisini bulmak için çalışmalar halen devam etmektedir (42,43). Hastalığın endemik olduğu bölgelerde poliklinik

şartlarında kolay uygulanabilen, ucuz, yan etkisi az olan ve iyi kozmetik sonuç sağlayan, güvenilir bir tedavi yoluyla hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Koff ve Rosen¹⁴ Eski Dünya KL'inde lokal tedavinin yeterli olduğunu, kriyoterapi ve lokal ısı uygulamasının tedavide en iyi ilk seçenekler olduğunu bildirmektedirler. Ancak bunlara alternatif olarak i.l antimonial ilaçların kullanılabilceğini öne sürmektedirler.

Halen Şanlıurfa'da KL tedavisi i.l ve i.m glucantime ile yapılmaktadır. Hastalara gūnaşırı olarak haftanın 3 günü i.l veya i.m glucantime enjeksiyonları yapılmakta ve toplam enjeksiyon sayısı 10'a tamamlanmaktadır. Eğer 10 seans tedaviden sonra lezyon düzelmezse tekrar bir tedavi kūrüne başlanılmaktadır. Hastalığın özellikle küçük yaşlarda sık görüldüğü gözönüne alınırsa (çalışmamızda ortalama 12 yaş), özellikle i.l enjeksiyonların ağırlı oluşu, lokal enfeksiyonlara yol açması, ilacın ithal edilmesi ve pahalılığının yanında bazen temin edilememesi ve bu yüzden tedaviye ara verilmesi tedavinin dezavantajlarıdır.

Kriyoterapi KL'de basit ve etkili bir tedavi metodudur (44, 45). Bugüne kadar Şanlıurfa bölgesindeki KL'li hastalarda kullanılmamıştır. Çalışmamızda bu bölgedeki KL'de kriyoterapinin etkinliğini belirlemek istedik ve kontrol grubu olarak i.l glucantime tedavisini tercih ettik.

KL'de kriyoterapi ile elde edilen değişik sonuçlar mevcuttur. Leibovici ve Aram⁴⁶ akut KL'li 14 hastaya pamuk uçlu aplikatör kullanarak likid nitrojenle kriyoterapi uygulamışlardır ve 3-8 hafta içinde bütün lezyonlarda herhangi bir skar oluşmadan iyileşme tespit etmişlerdir.

Bassiouny ve arkadaşları⁴⁷ Suudi Arabistan'da 30 KL'li hastada yaptıkları bir çalışmada CO₂ kriyocihazı kullanarak 4-5 hafta içerisinde bütün lezyonlarda iyileşme tespit etmişlerdir.

Faber⁴⁸ 4 hastada kriyoterapi ile yaptığı çalışmada %100 iyileşme elde etmiştir.

Bu çalışmalarda başarı oranının %100 bulunması çalışmaya alınan vaka sayılarının azlığına bağlanabilir. Nitekim daha geniş serilerde yapılan çalışmalarda daha düşük iyileşme oranları bulunmuştur. Örneğin 767 lezyonu bulunan toplam 572 hastada iyileşme oranı %91,3 olarak bulunurken (39) 232

lezyonu bulunan 170 vakada ise bu oran %97,7 olarak bulunmuştur (41). Çalışmamızda kriyoterapi ile iyileştirme oranını %92,9 olarak bulduk.

KL'in tedavisinin etken türüne göre farklılık gösterebileceği öne sürülmektedir (14). Ancak teknik olarak çok zor olan tür tayini işlemi rutinde uygulanmamaktadır. Daha önce Şanlıurfa'da yapılan tür tayini çalışmasında etken *L. tropica* olarak tespit edilmiştir (7).

Kriyoterapi esnasında oluşan donma ile leishmania organizmaları hızlıca tahrip olur ve lezyonlar 3-8 hafta içinde iyileşirler (46). Donma ile biyolojik ortamdaki sıvı buz kristallerine dönüşür. Bu da dokunun özelliği ve kanlanmasına göre değişik derecelerde lokal nekroz oluşmasına sebep olur. Oluşan nekroz ile lezyon tahrip olur. Erken dönemde donmanın oluşturduğu etki ile hücrelerde piknotik değişiklikler, ödem, sitoplazmada vakuolizasyon ve retiküler yapıda bozulma meydana gelir. Geç dönemde ise epidermolizis, dermal ödem, arteriyol ve venüllerde dejenerasyon ve trombüsler oluşur (5, 26, 35, 49).

Kriyoterapide kullanılan değişik dondurucular mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları likid nitrojen, nitroz oksit ve karbondioksit karıdır. Çalışmamızda likid nitrojeni kullandık. Likid nitrojenin diğer donduruculara nazaran bazı avantajları mevcuttur. Hızlı ve kolay uygulanması ve diğer ajanlara göre hızlı donma sağlaması bunlardan bazılarıdır (25, 34).

KL tedavisinde likid nitrojenin çeşitli metodları (dipstick, cryoprobe, open-spray ve spray-cone tekniği) ve karbondioksit problemleri kullanılmaktadır (34,46,47,48). Küçük çaplı, düzgün yüzeyli ve nodüler lezyonlarda daha çok cryoprobe tekniği, büyük çaplı ve pürüzlü yüzeyli lezyonlarda ise daha çok open-spray tekniği tercih edilmektedir (31). Çalışmamızda 34 (%59,6) lezyona cryoprobe, 23 (%40,3) lezyona ise open-spray tekniğini uyguladık.

Kriyoterapi uygulaması sırasında genellikle çift donma-erime siklusu tercih edilmektedir. Çünkü tekrarlayan donma-erime siklusları ile maksimum tahrip edici etki oluşturulmaktadır. Çift donma-erime siklusu tek donma-erime siklusuna göre daha etkilidir (26,29,30,50). Çalışmamızda kriyoterapiyi bütün lezyonlara çift donma-erime siklusu şeklinde uyguladık.

KL'de il glucantime tedavisi ile elde edilen değişik sonuçlar mevcuttur. Otuzsekiz lezyonu bulunan 20 hastada yapılan bir çalışmada 10

hafta içerisinde %76,3 iyileşme elde edilmiştir (51).

Bir başka çalışmada 2416 lezyonu bulunan 1666 vakada %96,7 iyileşme elde edilmiştir (39).

Kontrol grubu olarak seçtiğimiz i.I glucantime grubunda iyileşme oranını %69,7 olarak bulduk. İ.I glucantime ile tedavi süresinin oldukça uzun olması, lokal enfeksiyon riski, tedavinin maliyeti ve uygulama zorluğu bu tedavi yönteminin başlıca dezavantajlarıdır.

KL'e kriyoterapi uygulaması sırasında ve daha sonra ciddi yan etki görülmez, ama hafif hipopigmentasyon görülebilir (47). Yüzyetmiş hastada yapılan çalışmada kriyoterap ile bütün hastalarda hipopigmente bir skatris dokusu ile iyileşme elde edilmiştir. Aynı çalışmada yalnızca bir hastada uygulama yapılan lezyon üzerinde sekonder enfeksiyon gelişmiştir (41). Çalışmamızda kriyoterapi uyguladığımız hastalarda geçici hipopigmentasyon dışında ciddi bir yan etki ile karşılaşmadık (Şekil 9). İ.I glucantime grubunda ise enjeksiyonlar esnasında lokal sterilizasyona özen gösterilmesine rağmen 2 lezyonda lokal enfeksiyon gelişti. Bu hastalara enfeksiyon tedavisi verildi ve değerlendirme dışı bırakıldı. Lokal enfeksiyon hasta sirkülasyonunun çok olduğu bölgelerde i.I glucantime uygulamasının önemli bir komplikasyonudur.

Kriyoterapi ve i.I glucantime uygulaması nüksler açısından karşılaştırıldığında kriyoterapi ile nüks oranı daha fazla görülmektedir (39). Yediyüzaltmışyedi lezyonu bulunan 572 hastada nüks oranı kriyoterapi ile %8,6, 2416 lezyonu bulunan 1666 hastada i.I glucantime ile nüks oranı %3,2 olarak bulunmuştur (39). Çalışmamızda kriyoterapi ile 2 (%3,7) lezyonda nüks gözlemledik. İ.I glucantime ile nükse rastlamadık. Kriyoterapi ile nüks gözlemlediğimiz 2 lezyon da 1 cm.den küçük ve yüzde lokalize idi. Lezyonların küçük olmasına rağmen nüks göstermelerinin sebebi yüz gibi kozmetik açıdan önemli olan bir bölgede lokalize olmaları ve tedavide bu yüzden fazla agresif davranılmadığından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak: KL tedavisinde kriyoterapi, uygulamanın basitliği ve poliklinik şartlarında yapılabilmesi, ucuz oluşu, iyi kozmetik sonuç elde edilebilmesi, hastaların tedaviyi iyi tolere etmesi, yan etkilerinin az olması ve yüksek iyileştirme oranları ile i.I glucantime tedavisine karşı tercih edilmelidir.

Özellikle uygun yerleşimli ve erken lezyonlarda kriyoterapi ya tek

başına veya kombine olarak uygulanabilir. Ancak bunun yanında tedavi edici hekimliğin koruyucu hekimliğe göre daima daha pahalı olduğu unutulmamalıdır. Çoğu hastalıklarda olduğu gibi Şanlıurfa bölgesinde yaygın olan KL'i eradike etmenin en kolay ve en ucuz yolu koruyucu hekimliğin ön plana çıkarılmasıdır. Ayrıca yerel yönetimlerin ve halkın katkısı da sağlanarak derelerin ıslahı, özellikle hastalığın yoğun görüldüğü mahallelerde altyapı çalışmalarının tamamlanması, ahırların şehir dışına çıkarılmasının yanında ahır ve çöplüklerin muntazaman insektisitlerle ilaçlanması başlıca alınacak tedbirlerdir.

SONUÇLAR

1- Bu çalışma Kutanöz leishmaniasis(KL)'de kriyoterapinin etkinliğini belirlemek için yapılmıştır. Dondurucu ajan olarak likid nitrojen kullanılmıştır. Halen Şanlıurfa'da uygulanan intralezyonal(i.l) glucantime kontrol grubu olarak seçilmiştir.

2-KL yurdumuzda özellikle Şanlıurfa ve çevresinde sık görülen, GAP projesi sonucunda daha da artacağı tahmin edilen bir protozoan enfeksiyonudur.

3-Şanlıurfa bölgesinde etken Leishmania tropica olarak saptanmıştır.

4-Hastalığın endemik olduğu bölgelerde çocuklar erişkinlere nazaran daha fazla enfekte olmaktadır ve lezyonlar vücudun açık kalan kısımlarında sık görülmektedir.

5-KL lezyonları hiç tedavi edilmese de 1-3 yıl gibi bir zamanda kendiliğinden skar bırakarak iyileşmektedir.

6-Kozmetik açıdan uygun olmayan skarların oluşmasını önlemek ve enfekte insanlar enfeksiyon kaynağı olarak hastalığın yayılmasında rol oynadıklarından dolayı KL tedavi edilmelidir.

7-Hastalığın tedavisinde çok çeşitli ilaçlar ve metodlar bulunmasına rağmen henüz ideal bir tedavi metodu bulunamamıştır.

8-Çalışmamızın sonucunda kriyoterapi ile %93, i.l glucantime ile yaklaşık %70 iyileşme elde edilmiştir. Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kriyoterapinin KL tedavisinde i.l glucantime göre tedavi edici etkinliği daha fazla bulunmuştur.

9-Kriyoterapi yeni başlayan, çapı küçük ve uygun lokalizasyonlu KL lezyonlarında etkili ve güvenilir bir tedavi metodudur.

ÖZET

Kutanöz leishmaniasis(KL) tedavisinde kriyoterapinin etkinliğini belirlemek için yapılan bu çalışma Şanlıurfa il merkezindeki hastalarda gerçekleştirildi. Klinik ve parazitolojik olarak KL teşhisi konan 57 lezyonu bulunan 42 hastaya kriyoterapi uygulandı. Her hastaya maksimum 3 uygulama yapıldı. Üçer haftalık aralarla toplam 3 uygulama yapıldı ve her uygulama çift donma-erime siklusu şeklinde gerçekleştirildi. Lezyon büyüklükleri ve şekline göre open-spray veya cryoprobe tekniği uygulandı.

Kontrol grubu olarak alınan 33 lezyonu bulunan 20 hastaya halen bu bölgede kullanılan intralezyonal(i.l) glucantime uygulandı.

Sonuçlar tedaviden 3 hafta sonra şifa, kısmi iyileşme ve cevapsız olmak üzere 3 kategoride değerlendirildi. Kriyoterapi uygulanan 57 lezyonun 34'ünde (%59,6) tek seansla, 17'sinde (%29,8) 2 seansla tam şifa elde edildi. İ.l glucantime uygulanan 33 lezyonun tedavi sonunda 17'sinde (%51,5) tam şifa sağlandı. Tam şifa kısmi iyileşmelerle birlikte değerlendirildiğinde kriyoterapi ile %93, i.l glucantime ile yaklaşık %70 iyileşme elde edildi. Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavinin önemli bir yan etkisi gözlenmedi. Yeni başlayan, çapı küçük ve uygun lokalizasyonlu KL lezyonlarında kriyoterapinin etkili ve güvenilir bir tedavi metodu olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

The aim of this study was to assess the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL). The study has been carried out in patients living in Şanlıurfa city. Cryotherapy was applied in 42 patients with 57 CL lesions diagnosed both clinically and parasitologically. Maximum 3 applications were performed in each patient with 3 weeks intervals. Each application was performed out as double freeze-thaw cycle. Either open-spray or cryoprobe technics were used according to the size and configuration of each lesion.

Twenty patients with 33 lesions were selected as a control group and these patients were given glucantime intralesionally which is a therapy method that has been used currently in that area.

Results were evaluated in 3 categories as cure, partial response, and nonresponse. The cure was obtained in 34 (59,6 %) lesions in single cryotherapy application and in 17 (29,8 %) lesions in double application out of 57 lesions. Complete cure was obtained in 17 (51,5 %) out of 33 lesions in intralesional glucantime group. When the results of cure and partial response evaluated together, the success of both therapy was increased up to 93 % with cryotherapy and 70 % with intralesional glucantime respectively. The differences between results of both therapy were statistically important. The cryotherapy method is more effective than intralesional glucantime. No important side effects were seen with cryotherapy. In conclusion, it may be suggested that cryotherapy for the treatment of CL is an effective and safe method especially for acute, small, and appropriately located lesions.

KAYNAKLAR

1. Memişoğlu HR, Kotoğyan A, Acar MA, Özpoyraz M. Leishmaniasis, Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı. İstanbul: Cem Ofset Matbaacılık Sanayi, 1994; 221-230.
2. Farah FS, Klaus SN; Frankenburg S, et al. Protozoon and Helminth Infections. In: Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. 4th ed. Vol. 2. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1993; 2769-2787.
3. Arnold HL, Odom RB, James WD, eds.Parasitic Infestations, Stings and Bites. In: Andrews' Diseases of the Skin, Clinical Dermatology. 8th ed. Philedelphia: WB Saunders Company, 1990: 487-494.
4. Saylan T, Atbaş A, Aydın R, Vardar B, Özarmağan G, Onsun G, şark ıbanında son yılların gözlemleri. X. Ulusal Dermatoloji Kongresi 23-25 Ekim. 1984, Abant-Bolu, Hazırlayan: Taşpınar A, Yenigün Matbaası, Ankara. 1985; 263-265.
5. Zacarian SA, Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. In: Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders. Ed. Zacarian SA . St Louis: CV Mosby Co; 1985: 1-31.
6. Yılmaz E, Alpsoy E, etin L, Başaran E. Benign, premalign ve malign deri tümörlerinin tedavisinde kriyoterapi. *Lepra Mec* 1995; 26: 77-84.
7. Gramiccia M, Bettini S, Yaşarol S. Isoenzyme characterization of leishmania isolates from human cases of cutaneous leishmaniasis in Urfa, south-east Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78: 568.

8. Kotoğyan A . Kutanöz leishmaniasis. *Deri Hast Frengi Arş* 1995; 1: 9-10.
9. Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 257-272.
10. Le Pont F. Report of a mission to the leishmaniasis foci of Düziçi and Şanlıurfa, in Turkey. In: *Medical Officer, Trypanosomiasis and Leishmaniasis Control of Tropical Diseases*. Ed. Desjeux P. Switzerland: World Health Organization 1994; 1-18.
11. Nanji AA, Greenway DC. Leishmania braziliensis infection of the nipple. *Br Med J* 1985; 290: 433-434.
12. Killick-Kendrick R, Bryceson ADM, Peters W, et al. Zoonotic cutaneous leishmaniasis in Saudi Arabia: lesions healing naturally in man followed by a second infection with the same zymodeme of Leishmania major. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 363-365.
13. Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, et al. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Columbia: A comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36(3): 489-496.
14. Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 693-708.
15. Memişoğlu HR, Acar MA, Göçük M. Leishmaniasis olgularında intralezyonal antimuan bileşiklerinin uygulanması. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1988, İstanbul, ED. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Teknografik Matbaacılık AŞ. İstanbul. 1988; 531-541.
16. Kuman HA. Leishmania enfeksiyonlarının sağaltımı. *Leishmaniasis'de*. Ed. Yaşarol Ş. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1989; 99.

- 17.Kayaalp O. Tibbi Farnakoloji. 4. baskı. Cilt 1. Ankara, Toraman Matbaası, 1987; 861-863.
- 18.Morris-Jones SD, Bryceson AD. Cutaneous leishmaniasis after expedition to Panama. *The Lancet* 1990; 336: 691-692.
- 19.Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Columbia. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 417-425.
- 20.Control of the leishmaniasis: report of a WHO expert committee. In: World Health Organization Technical Report Series 793. Geneva Switzerland: WHO 1990; 793: 1-58.
- 21.Kubba R, Al-Gindan Y. Leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1989; 125(7): 331-351.
- 22.Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85(2): 212-213.
- 23.Navin TR, Arana BA, Arana FE, et al. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42(1): 43-50.
- 24.Junaid AJN. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. *Int J Dermatol* 1986; 25: 470-472.
- 25.Kotoğyan A. Kriyoterapi. *Dermatoloji'de*, Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı. İstanbul: Cem Ofset Matbaacılık Sanayi, 1994; 808-809.

- 26.Grekin RC. Physical Modalities of Dermatologic therapy. In: Andrews' Diseases of the Skin, Clinical Dermatology. Arnold HL, Odom RB, James WD, eds. 8th ed. Philedelphia: WB Saunders Company, 1990; 1008-1015.
- 27.Farrant J, Walter CA. The cryobiological basis for cryosurgery. J Dermatol Surg Oncol 1977; 3: 403-407.
- 28.Memişoğlu HR, Doğruöz K. Dermatoloji'de Kriyoterapi. VII. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu 1985, Ankara, Hazırlayan: Taşpınar A. Ankara. 1985; 116-122.
- 29.Memişoğlu HR, Dermatoloji'de soğuk tedavisi. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1992, Erzurum, Ed. Ural A, Kot S, Özdemir ř, Aktaş A, Parlak M, Doğu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. şti. Erzurum. 1992; 53-63.
- 30.Gage AA. Experimental cryogenic injury of the palate; observations pertinent to cryosurgical destruction of tumors. Cryobiology 1978; 15: 415-425.
- 31.Gage AA, Meenaghan M, Natiella J, et al. Sensitivity of pigmented mucosa and skin to freezing injury. Cryobiology 1979; 16: 348-361.
- 32.Dawber RPR. Cold kills. Clin Exper Dermatol 1988; 13: 137-150.
- 33.Graham GF. Cryosurgery. Clin Plast Surg 1993; 20: 131-147.
- 34.Kuflik EG. Cryosurgery updated. J Am Acad Dermatol 1994; 6: 925-944.
- 35.Zacarian SA, Complications, indications and contraindications in cryosurgery. In: Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders. Ed. Zacarian SA.. St Louis: CV Mosby Co, 1985; 283-297.

- 36.Dawber RPR. Some indications and contrindications for cryosurgery in the treatment of facial malignancy. *Dermatology in Five Continents. Proceedings of the XVII. World Congress of Dermatology.* Berlin, May 24-29, 1987, Eds. Orfonas CE, Steadler R, Gollnick H, Springer-Verlag, 1988; 1070.
- 37.Kuflik EG. Cryosurgical treatment of cutaneous lesions. In: *Dermatologic surgery: principles and practice*, Roenigk RK, Roenigk HH, eds. New York: Marcel Dekker 1989; 219-239.
- 38.Cook DK, Georgouras K. Complications of cutaneous cryotherapy. *Med J Aust* 1994; 161(3): 210-213.
- 39.Özpoyraz M, Uzun S, Aksungur VL, Memişoğlu HR, Kurt H, Karakaş M. Çukurova bölgesinde kutanöz leishmaniasis. *TÜRKDERM* 1995; 29: 25-29.
- 40.UNDP, World Bank, WHO special programme for research and training in tropical diseases (TDR): *Leishmaniasis.* In: *Tropical Diseases Progress in Research* Geneva Switzerland, WHO, 1991; 79-89.
- 41.Kotoğyan A, Memişoğlu HR, İşçimen A, Acar MA, Serdaroğlu S, Göçük M, Aydemir EH, Mat EC. Layşmanyozis kutisli 170 olguda kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1990; 24(3): 175-179.
- 42.Weinrauch L, Livshin R, Jacobs GP, et al. Cutaneous leishmaniasis: failure of tropical treatment with imidazole derivatives in laboratory animals and man. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 133-134.
- 43.El-On J, Cawish F, Ewans DA, et al. Topical treatment of cutaneous leishmaniasis in Belize: in vitro and in vivo studies with *Leishmania mexicana*. *Int J Parasitol* 1993; 23: 121-127.

44. Weinrauch L, El-On J. Current therapy of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1987; 26: 567-568.
45. Chong H. Oriental sore: a look at trends in an approaches to the treatment of leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1986; 25: 615-622.
46. Leibovici V, Aram H. Cryotherapy in acute cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1986; 25: 473-475.
47. Bassiouny A, El-Meshad M, Talaat M, et al. Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 1982; 107: 467-474.
48. Faber WR. Cryosurgery for cutaneous leishmaniasis. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 345-346.
49. Zacarian SA. Cryosurgery for cancer of the skin. In: *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders*. Ed. Zacarian SA. St. Louis, CV Mosby, 1985; 96-162.
50. Neel HB, Ketcham AS, Hammond WG. Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. *Arch Surg* 1971; 102: 45-48.
51. Harms G, Cheade AK, Douba M, et al. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85(2): 214-216