

# Lepraya Güncel Yaklaşım

## An Update: Leprosy: Review

Dr. Arzu TUNA,<sup>a</sup>  
Dr. Derya AYTİMUR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Arzu TUNA  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
arzutuna64@hotmail.com

**ÖZET** Halk arasında cüzam adıyla da bilinen, Lepra veya Hansen hastalığı; *Mycobacterium leprae* tarafından oluşturulan; başta deri ve sinir sistemi olmak üzere tüm organ ve sistemleri etkileyebilen, bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından eliminasyonu hedeflenmiş olmakla birlikte ancak henüz başarısızdır. Sorumlu mikroorganizma *M. leprae*'dir; asit fast boyanan bu basil, birçok özelliği bakımından *M. tuberculosis*'e benzemektedir. En sık bulaş, enfekte bireylerin burun sekresyonlarına temas ile olur. Hastalığın kesin tanısı, mikroorganizmanın gösterilmesiyle konur. Vücut sıcaklığının düşük olduğu kulak lopları, diz ve dirsek gibi lokalizasyonlardaki lezyonel deriden hazırlanan yaymalarda, asit-fast boyaları ile basilin gösterilmesi mümkündür. Histopatolojik incelemede tip 4 reaksiyon sonucunda oluşan granülomatöz yangı gözlenir. Leprada klinik bulguların ortaya çıkışı kişinin immun sistemi ile doğrudan ilişkilidir; basilin konakta yarattığı toksik bir etki bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisinde DSÖ'nün "çoklu ilaç rejimi" olarak önerdiği başlıca ilaçlar; dapson, rifampisin, klofazamin, ofloksasin ve minosiklidir. Leprada; tedavi başlangıcından sonra ortaya çıkan immunolojik reaksiyonlar da hastalığın önemli bir boyutunu oluşturur. Aşı ile tüberküloid lepraya bağışıklık sağlanabilmekle birlikte, lepromatöz leprada başarı sağlanamamaktadır. DSÖ tarafından aşılama önerilmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Lepra; mikobakterium lepra; tedavi

**ABSTRACT** Leprosy or Hansen's Disease which is caused by *Mycobacterium leprae* is a contagious and infectious disorder affects mostly skin and neural system. It's planned to eliminated by World Health Organization (WHO) but, it's still an overriding health problem. The causative agent, *Mycobacterium leprae* is an acid- fast bacillus and it's similar in many features with *M. tuberculosis*. Generally, bacillus infects the people who have a close relationship with patient by nasal secretions. The diagnosis is confirmed by demonstrating the bacillus. The specimens must be taken from the areas which have lower body temprature like lop ears, knee,elbow etc. There is an granulomatous inflammation and type 4 reaction with T cell intervention. There isn't toxic effect of bacillus on host, occurence of clinical findings depends on the patient's immunity. The recommended treatment options by WHO are dapson, rifampicin, clofazimine, ofloxacin, minocycline. The other important point of disease is immunological reactions which occur after treatment. The immunization can be provided to tuberculoid leprae by vaccination but it's not successful for the lepromatous lepra so vaccination is not recommended for lepromatous lepra by WHO.

**Key Words:** Leprosy; mycobacterium leprae; therapy

**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2011;21(1):17-24**

**H**alk arasında cüzam adıyla da bilinen Lepra veya Hansen hastalığı; *Mycobacterium leprae* tarafından oluşturulan; başta deri ve sinir sistemi olmak üzere tüm organ ve sistemleri etkileyebilen, bulaşıcı

bir enfeksiyon hastalığıdır. Tarih boyunca çok korkulan bir hastalık olan lepra, bu yönüyle birçok yazı ve sinema yapıtına konu olduğu gibi, oluşturduğu fiziksel deformiteler ve sakatlıklar nedeniyle sosyal sorunları da beraberinde getirmektedir.

Hastalığın tam olarak ne zaman ortaya çıktığı bilinmemekle birlikte; hastalık ile ilgili ilk yazılı kayıtlar M.Ö. 600'lü yıllara aittir. Mısır'da bulunan bazı kalıntılar Hint, Mısır ve Çin uygarlıklarının, M.Ö. 13-16. yüzyıllarda hastalığı tanıdıkları varsayımını desteklemektedir. Tarihte; Haçlı seferleri esnasında çok sayıda lepra olgusunun görülmesi, hastalığın Avrupa'ya bu şekilde geldiğini düşündürmüştür.

Hastalık etkeni olan basil; 1873 yılında Gerhard Armauer Hansen tarafından lepralı hastaların burun salgularından yapılan yaymalarda tanımlanmıştır.

## SORUMLU MİKROORGANİZMA

Asit fast bir basil olan *M. leprae*, 4-7 µm boyutlarında, hareketsiz ve mikroaerofilik yapıda olup; bazı özellikleri bakımından *M. tuberculosis*'e benzerdir. Modifiye Ziehl Neelsen ile boyanmakla birlikte, *M. tuberculosis*'ten farklı olarak gümüş nitrat ile boyanmaz. Tüm mikobakterilerin hücre duvarında ortak olarak bulunan, birbirine kovalent olarak bağlanmış peptidoglikan, arabino-galaktan ve mikolik asit molekülleri *M. leprae*'nin hücre duvarında da mevcuttur.<sup>1</sup>

Bakteriye spesifik immunolojik yapıyı, hücre duvarının dominant lipiti olan PGL-1 (fenolik glikolipit) kazandırır. Genomik yapısı *M. tuberculosis*'e göre daha küçük olup; %89'u ortak genleri içermektedir. İnsan solunum sistemindeki bazı enzimler, *M. leprae*'nin çoğalmasında görevli genlerde delesyona yol açar; bu nedenle basil, kültür ortamlarında üretilmez.<sup>2</sup>

Zorunlu olarak hücre içinde yaşayan mikroorganizmanın bölünme süresi 12.5 gündür. 27-33 °C arasında ürediği için; kalçalar, yüz, kol ve bacakların dış yüzü gibi soğuk deri alanları ve bu alanlara yakın periferik sinirler ile üst solunum yolunu etkiler. Kültür besiyerlerinde in vitro olarak üremeyen mikroorganizma, vücut ısısı düşük olan armadillo ve fare ayak tabanlarında üretilir.<sup>1</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

Lepra; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2000 yılının sonuna kadar eliminasyonu planlanan bir hastalıktır.<sup>3</sup> Ancak halen, dünyada 24 ülkede genel sağlık sorunlarından biridir.<sup>4</sup> DSÖ tarafından uygulanan eliminasyon ve lepra kontrol programı sayesinde son iki dekatta lepralı olguların sayısında %90 azalma olmuştur.<sup>1</sup>

DSÖ verilerine göre; 2001 yılında, lepralı olgu sayısı 763 262 iken; 2008 yılı başında bu rakamın 212 802'e düştüğü belirtilmektedir.<sup>1</sup>

Hastalık genç ve orta yaş grubunda (35 yaş ve altı) daha sıktır. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür.

## BULAŞ YOLU

İnsandan insana bulaşın nasıl olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, uzun süreli yakın temasa olduğu düşünülmektedir. Basil başta burun mukozası sekresyonları olmak üzere vücut salguları ile bulaşır.<sup>5</sup> Bulaş kaynağı sadece insandır. Hijyen standartlarının düşük olduğu ortamlarda bulaş riski arttığı için; lepromatöz lepralı bireylerle aynı ortamı paylaşan çocuklar, en riskli grubu oluşturmaktadır.<sup>6</sup>

Enküasyon zamanı tüberküloid form için 5 yıl iken, lepromatöz form için 20 yıla kadar uzayabilmektedir.<sup>1</sup> Moet ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; yaşam boyunca lepra ile enfekte olmak için en riskli yaş grubunun 5-15 yaş arası ile 30 yaş ve üstü olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup> Nadiren deri bütünlüğünün bozulduğu alanlardan da bulaş olabilmektedir.<sup>6</sup> Mississippi'de yaşayan 3 olguda, enfekte armadillo ile temas sonrası hastalık geliştiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

## SINIFLAMA

DSÖ ve Ridley-Jopling olmak üzere iki temel sınıflama mevcuttur. DSÖ sınıflaması daha basit olduğu için daha çok kabul görmüştür.

DSÖ sınıflaması: Temel olarak lezyon ve alınan örnekteki basil sayısı esas alınır.<sup>9</sup>

Paucibacillary (PB) (az basilli) lepra: Beş veya daha az sayıda lezyon mevcut olup deri sürüntüle-

rinde basil saptanmaz. Tek bir lezyon varsa özel olarak tek lezyon PB olarak tanımlanır.

Multibacillary (MB) (çok basilli) lepra: Altı veya daha fazla sayıda lezyon olup, deri sürüntülerinde basil saptanır.

Deri sürüntüsü; lezyonun kenarından, kanatmadan alınmalıdır. İncelenen doku sıvısında, 100'lük büyütme her sahada, basil sayısına göre bakteriyel indeks hesaplanır. Her sahada ikiden fazla sayıda basil görülmesi MB lepra olarak kabul edilir.<sup>10</sup>

Ridley-Jopling sınıflaması: Kişinin immun durumu, lezyonlardaki histopatolojik bulgular, motor ve duyu sinirlerinin etkilenme durumuna göre yapılır.

- İndeterminate (tanımlanmamış) lepra
- Tuberküloid (TT) lepra
- Borderline tuberküloid (BT) lepra
- Mid-borderline (BB) lepra
- Borderline lepromatöz (BL) lepra
- Lepromatöz (LL) lepra

Bu sınıflamada, alt gruplar dermiste bulunan asit-fast basil sayısı ile orantılıdır.

DSÖ sınıflamasındaki paucibacillary (PB) lepra; DSÖ sınıflamasındaki; tanımlanmamış, tuberküloid, borderline tuberküloid lepraya karşılık gelirken; MB, borderline lepromatöz ve lepromatöz lepraya karşılık gelmektedir.

Lepranın endemik olarak görüldüğü bir ülke olan Filipinlerde, 2003-2005 yılları arasında; tedavi edilmemiş 264 lepralı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; sadece deri lezyonlarının sayısına göre yapılan bir sınıflama ile Ridley-Jopling sistemindeki gibi histopatolojik bulgular ve sürüntülerdeki basil sayısı baz alınarak yapılan iki sınıflama karşılaştırılmış ve derideki lezyon sayısı esas alınarak az basilli olarak kabul edilen olguların %51'inin aslında çok basilli kriterlerine sahip olduğu ve dolayısıyla yetersiz tedavi aldığı saptanmıştır.<sup>10</sup>

## ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Leprada klinik bulguların ortaya çıkışı, kişinin immun sistemi ile doğrudan ilişkilidir; basilin ko-

nakta tek başına yarattığı toksik bir etki bulunmamaktadır. Hücre duvar yapısında bulunan lipoproteinler, konakta bulunan Toll-like reseptörlere bağlanarak konaktaki immun yanıtın ilk basamağını başlatır. Basilin sinir hücresine girişinde etkili olan fenolik glikolipit 1 ve laminin 2 reseptörleri, Schwann hücrelerinin aksonal ünitesinde yer almaktadır. Bu durum *M. leprae*'nin neden periferik sinirleri etkilediğini açıklamaktadır.<sup>11</sup>

Erken yaşta Parkinson hastalığı gelişmesinde sorumlu olduğu düşünülen, 10p13 kromozomunda yer alan PARK ve PACRG lokuslarının, lepra için risk oluşturduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bu genlerin; makrofajların antijen sunumu esnasında ubikutin aracılıklı spesifik ligazları kodlaması, bu enzimlerin *M. leprae*'ya karşı immun yanıtta rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>12</sup>

Granülomatöz bir yangıya neden olan hastalığın patogenezinde hücre aracılıklı immunité ile Tip 4 ve gecikmiş tip hipersensitivite önemli rol oynamaktadır.

## KLİNİK BULGULAR

Lepranın endemik olmadığı bölgelerde çalışan hekimler lepra tanısını koymakta zorlanabilmektedirler. Önemli olan hastalığı akla getirmek ve anamnez alırken en azından kişinin endemik bölgelerde seyahat vs. gibi nedenlerde bulunup bulunmadığını öğrenmektir.

1-) Periferik sinir değişiklikleri: Leprada özellikle aurikuler, ulnar, radyal, superfisial peroneal, sural ve posterior tibial sinirlerin tutulumuna ait bulgular saptanabilir. Etkilenen sinirlerde hem duysal hem de motor defisit bulguları (atrofi, kas gücü kaybı vs) görülmekle birlikte; uzun dönemde ekstremité kontraktürleri gelişebilir.

C tipi sinir liflerinin etkilenmesine bağlı olarak eldiven-çorap tarzında ağrı, ısı ve propriyoseptif duyuların kaybı; sempatik sinir etkilenmesine bağlı olarak da palmoplantar alanlarda anhidroz görülebilir. Deri lezyonlarında duyu kaybı en tipik bulguyu oluşturmaktadır.<sup>1</sup>

2-) Kutanöz bulgular: Deri bulguları Ridley-Jopling sınıflamasındaki alt gruplara göre farklılıklar gösterir.

Tanımlanmamış lepra: Kişinin hastalığa karşı göstereceği immun yanıt net değildir yani lezyonda spontan gerileme olabileceği gibi leprada beklenen granüloamatöz reaksiyon da gelişebilir.

Küçük, hipopigmente veya eritematöz, duyu kaybının eşlik ettiği maküler bir lezyon görülür. Hastaların önemli bir kısımda ilk belirti uyuşukluk hissidir.<sup>1</sup>

Tüberküloid lepra: Basile karşı immun yanıt iyi olduğundan hastalık ya spontan kür ile ya da bireyin immun sistemini baskılayan bir durumun ortaya çıkmasıyla lepromatöz forma dönüşmesi ile sonlanır.

Lezyon; annüler, etraf deriden keskin bir sınır ile ayrılan, endüre, eleve, üzerinde kıl kaybının eşlik ettiği hipopigmente bir plaktır. Perilezyonel duyu kaybı olabilmekle birlikte; lezyonun kendisi tipik olarak hipoesteteik ve anhidriotik olup çapı 10 cm'yi geçmez. Lezyon sayısı genellikle tektir. Bu hastalarda tedavi endikedir.

Histopatolojik olarak erken evre lezyonlarda büyük lenfositlerin eşlik ettiği küçük tüberküller görülür. Eski lezyonlardan yapılan incelemelerde; çok sayıda lenfositlerle çevrelenmiş ekzositoz gösteren Langhans tipi dev hücreler görülür.<sup>13</sup>

Borderline Tüberküloid lepra: Basilin aşırı derecede çoğalmasını baskılayacak bir immun yanıt mevcuttur ancak bu yanıt, hastalığın spontan kür ile sonuçlanmasını sağlayacak ölçüde değildir. Bu hastaların klinik gidişleri stabil olmayıp genellikle ya tüberküloid ya da lepromatöz forma dönüşürler.

Primer lezyon, satellit papüllerle sınırlanan keskin sınırlı eritematöz plaktır. Tüberküloid lepradaki plaklara göre eritemi, skuamı ve elevasyonu daha azdır ancak daha geniş çaptadır. Koyu tenli-lerde hipopigmentasyon çarpıcı bir şekilde görülür. Lezyonlar genellikle çok sayıda ve asimetrik yerleşimlidir. Bu hastalarda mutlaka sinir tutulumuna ait bulgular da mevcuttur.<sup>1</sup>

Histopatolojik incelemelerde Langhans hücreleri nadiren görülür, bu hücreleri kuşatan lenfosit varlığı da sık değildir. Asit fast basil ve plazma hücrelerinin varlığı nadirdir, görülmesi duru-

munda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonundan şüphelenilmelidir.<sup>13</sup>

Mid-borderline Lepra: Stabilizasyonun en az olduğu alt grup hastalardan oluşur.

İç ve dış kısmından keskin bir şekilde sınırlanmış klasik "İsviçre peyniri" olarak tanımlanan görüntüyü oluşturan, ortasında adacık şeklinde normal deri alanlarını barındıran geniş annüler plaklar görülür.

Başka bir klinik forma geçebilme potansiyeli oldukça yüksektir.<sup>1,14</sup>

Borderline Lepromatöz Lepra: Basilin proliferasyonunu sınırlayamayan immun sistem nedeniyle doku hasarının ön plandadır.

Bu hastalardaki plaklar; keskin sınırlı değildir, ek olarak papüllerle birlikte nodüller de görülebilir. Tipik olarak annüler formdaki plaklar asimetrik yerleşmekle birlikte nodüllerin dağılımı simetrik- tir. Periferik sinir tutulumu sıktır. En çok ulnar ve median sinir etkilenir.

Histolojik olarak yoğun lenfositik infiltrat; makrofajlar ile sarılır. Sinir lifinin perineumunda tabaka şeklinde paralel dizilmiş lenfositik infiltrasyon gözlenir. Köpüksü görünümdeki makrofajlar ve asit fast basiller kolaylıkla görülür.<sup>1,14</sup>

Lepromatöz lepra: Lepra basilin immun sistem tarafından kontrol altına alınamamasıyla mul-tiorgan tutulumunun gözleendiği bir tablodur.

Yaygın olarak gözlenen nodüllerin burun kökünde ve kulaklarda ortaya çıkmasıyla "aslan yüzü" görünümü oluşur. Simetrik olarak yerleşen bu nodüllerin çapı genellikle 2 cm'den büyük boyutlara ulaşır. Kaşların medial ve lateral kısımlarının yama şeklinde dökülmesiyle alopesik alanlar oluşur. Saçlı deri; vücut ısısının yüksek olmasından dolayı dökülmenin ve lezyonun beklenmediği bir alandır.

Lepromatöz leprada lezyon olmayan alanlarda da dermal infiltrat gözlenir. Eski lezyonlarda yabancı cisim tipi dev hücreler görülebilir. Nodüllerde incelmış epiderminin altında çok sayıda köpüksü makrofaj ve araya serpilmiş gibi görünen az sayıda lenfositler görülür.<sup>1,14</sup>

## LEPRA'DA DİĞER ORGAN TUTULUMUNA AİT BULGULAR

Lepromatöz lepralı hastalarda bakteriyemi nedeniyle tüm vücut yaygın bir şekilde etkilenebilir. Sindirim sistemi hariç neredeyse tüm organlar enfekte olabilir. Lenf nodları, kemik iliği ve testisler basilin bolca bulunduğu organların başında gelir. Ancak bu kadar yaygın organ tutulumuna rağmen bulgu ve semptomlar sınırlıdır.

Leprada göz komplikasyonları olguların yaklaşık olarak %90'ında görülür. Lepranın tüm formlarında korneal hipersentivite mevcut olup yaygın hastalıkta, göz tutulumu ön kamarada ve iriste yoğun bir inflamasyon şeklinde karşımıza çıkabilir. İnflamasyon nedeniyle korneal opasiteler; incimsi beyaz benekler oluşabilir. İris ve siliyer cisim tutulduğunda akut ve yaygın bir iridosiklit gelişebilir.<sup>14,15</sup> Basillerin kıl folliküllerini doğrudan infiltre etmesi ile trikiyazis gelişebilir. Kapak malpozisyonlarında cerrahi tedavi gerekebilir. Komplikasyonlar sonucunda olguların %30-50'sinde körlük gelişir.<sup>16</sup>

Lepromatöz ve borderline lepromatöz grupta, üst solunum sistemi tutulumuna bağlı nazal septumda destrüksiyon ve nazal kollaps sonucunda semer burun deformitesi gelişebilir. Bu destrüktif süreç öncesinde hastalar sıklıkla nazal konjesyondan yakınır. Vokal kordlar üzerinde nodül oluşumuna bağlı olarak seste kabalaşma görülebilir.

Özellikle erkeklerde saha sık olmak üzere testiküler tutulumla sekonder atrofi gelişmesi sonucunda FSH ve LH hormon düzeyleri artar; infertilite, impotans ve erken osteoporoz görülebilir.

Organ tutulumu ise sıklık sırasına göre karaciğer, dalak, periferik lenf nodları, ve kemik iliğidir.<sup>15</sup>

## LEPRA'DA GÖRÜLEN İMMÜNOLOJİK REAKSİYONLAR

Leprada karşımıza çıkabilecek immünojenik reaksiyonlar klinik özellikleri açısından karakteristik olup hastalığın önemli bir boyutunu oluştururlar. Bu reaksiyonlar hastaların yaklaşık %50 sinde görülür ve çoklu ilaç tedavisine başladıktan sonra ortaya çıkar. Verilen tedaviye ek olarak aşılama, A vitamini kul-

lanımı, gebelik, iyodür veya bromür gibi maddeler bu reaksiyonların tetikleyicileri olabilir.<sup>17</sup>

İki tip reaksiyon mevcuttur. Tip 1 reaksiyon; hücrel immünite aracılığıyla eski lezyonlardaki inflamasyon nedeniyle meydana gelirken; Tip 2 reaksiyonların patogeneğinde immün kompleksler rol oynar.<sup>14,17</sup>

### TİP 1 REAKSİYONLAR (GERİYE DÖNÜŞÜMLÜ)

Tip 1 reaksiyonlar; *M. leprae*'ya karşı gelişen artmış hücrel yanıtın göstergesi olup genellikle tedaviye başladıktan sonra ortaya çıkar. Eğer reaksiyonlar antibiyoterapi esnasında oluşuyorsa reversal (tersine dönen) reaksiyonlar, borderline formdan lepromatöz forma ilerleme gösteriyorsa downgrading (kötüleşme gösteren) reaksiyonlar olarak adlandırılır.

Borderline spektrumunda bulunan tüm hastalar tip 1 reaksiyon geliştirebilme riski taşır. Borderline lepromatöz lepralı gibi *M. leprae*'ya ait antijenik yükü çok fazla olan hastalarda, reaksiyonlar daha uzun süreli ve tekrarlayıcıdır.<sup>14,18</sup>

Tip 1 reaksiyonlar; mevcut olan eski lezyonlarda kızarıklık, ısı artışı, şişlik, hassasiyet gibi inflamasyon bulgularının ortaya çıkması şeklindedir. Ateş, titreme, eklem ağrısı gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Lezyonlarda sellülit benzeri bulgular ortaya çıkar.

Tip 1 reaksiyonların en korkulan komplikasyonu nöral hasardır.

Patogeneğinde hücrel immünitinin *M. leprae* antijenlerine karşı aşırı cevap oluşturması rol oynar, bu nedenle basil ile enfekte olmuş her doku hasar görebilir. Sinir tutulumu olduğunda o sinire ait ani gelişen fonksiyon kaybı ve sinir lifinde kalınlaşma ile hassasiyet meydana gelir.<sup>18</sup>

### TİP 2 REAKSİYONLAR /ERİTEMA NODOSUM LEPROZUM

Eritema nodozum leprozum (ENL); borderline lepromatöz ve lepromatöz lepralı hastaların yaklaşık olarak yarısında görülebilen bir tablo olup, %90 olguda antibiyoterapiye başladıktan birkaç yıl sonra veya gebelik esnasında görülür.

ENL klinikte; tek akut epizot, tekrarlayan akut epizotlar ve kronik ENL olarak üç farklı şekilde görülebilir.

Patogeneizde dolaşan immun kompleksler rol oynar. Bunlar çoğunlukla bakterilerin yoğun olarak bulunduğu dokularda birikir ve komplemanı aktive ederek polimorfonükleer hücreler tarafından yürütülen inflamasyonu başlatırlar.<sup>19</sup>

Tip 1 reaksiyonların aksine nötrofili görülür, ateş yüksekliğinin eşlik ettiği kas ve eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar sıktır.

Deri lezyonları karakteristik olarak eritemli dermal nodüllerdir. Bu lezyonlar eskilerinin yerinde değil sağlam deri alanlarında oluşur. Şiddetli lezyonlarda ülserasyon görülebilir. Klasik olarak eritema nodosum lezyonlarının aksine lezyonlar yaygın olup daha çok kol ekstansörleri ve uylukta ortaya çıkarlar. Ateş, genel durum bozukluğu gibi sistemik tutulum varlığında hipotansiyon ve taşikardinin eşlik etmesiyle septik şok benzeri bir tablo oluşur.<sup>19</sup>

Lezyonun immunfloresan incelemesinde lökositoklastik vaskülit görülür.<sup>14</sup>

Reaksiyonun şiddeti ve süresi değişken olup, birkaç günden bir yıla kadar uzayabilir.

## TANI

Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi hastalığın kesin tanısı, etkenin gösterilmesi ile konmaktadır. Deriden veya sinirden alınan doku örneğinde Fite-Faraco boyası yapılarak basil gösterilebilir. Bu yöntem genellikle gelişmiş ülkelerdeki lepra laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Lepranın endemik olduğu ülkelere; genellikle deriden alınan ince yaymalarda basil gösterilebilir. Deriden özellikle sıcaklığın düşük olduğu; kulak lopları, diz dirsek gibi bölgelerdeki lezyonlardan yapılan yaymalarda asit fast boyaları ile basil boyanarak gösterilebilir.<sup>12</sup>

*M. leprae*'nin hücre duvarındaki fenolik glikolipit 1 (PGL 1)'e karşı özgü antikorların serolojik testlerle saptanması veya dokuda az sayıda basilin polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilmesi tanı koymada yardımcı değildir. Bütün çok basilli hastalarda bu testler pozitif olduğundan diğer yöntemlerle daha kolayca tanıya ulaşılabilmektedir. Az sayıda basile sahip kişilerde bu testler çoğunlukla negatiftir, aynı zamanda endemik bölgelerdeki sağ-

lıklı bireylerde de pozitif testler saptanabilmektedir.<sup>12</sup>

Lepralı hastalarda saptanabilecek diğer laboratuvar bulguları; yalancı pozitif sifiliz testleri, hiperglobulinemi, kriyoglobulinemi, anemi ve lenfopenidir.<sup>17</sup>

Lepromin deri testi; kişilerin lepraya karşı immunitesini ve prognozunu belirlemede yardımcı olabilecek basile ait antijenlerin saflaştırılarak intra dermal yolla uygulanması esasına dayanan bir yöntemdir. Bir tanı testi olmayıp, leprayla karşılaşmış veya tüberkülozlu kişilerle temas öyküsü olan bireylerde de pozitif saptanabilmektedir. Test enjeksiyon yapılan yerdeki endürasyonun 4 hafta sonrasında milimetre olarak ölçülmesi esasına dayanır. İdeali bu alandan biyopsi alınıp histopatolojik olarak granülatöz reaksiyonun ortaya konmasıdır.<sup>12</sup> Histamin ve pilokarpin ile yapılan deri testleri de otonomik sinir disfonksiyonunu ortaya koymak için yapılabilecek diğer testlerdir. Sinir tutulumu olan lezyonlara bu maddelerin uygulanmasıyla normalde beklenen Lewis'in üçlü yanıtı gözlenmez.<sup>20</sup>

## TEDAVİ

Lepra tedavisi eskiden Şolmogra yağı adı verilen bir doğal yağ ile yapılmıştır. 1940'larda lepra basilinin üremesini durduran sülfon türevi ilaçlar tedaviye girmiş ve lepralı hastalar bunları tüm yaşamları boyunca kullanmaya başlamışlardır. 1970'lerde yapılan araştırmalar sonucu çoğu tüberküloz tedavisinde de kullanılan rifampisin, etionamid, prazinamid gibi ilaçlarla, lepra basiline etkili klofazimin isimli ilaç tedavi için kullanılmaya başlamıştır.<sup>21</sup>

Günümüzde DSÖ'nün çoklu ilaç rejimi olarak önerdiği başlıca ilaçlar; dapson, rifampisin, klofazamin, ofloksasin ve minosiklin'dir. Bunların dışında levofloksasin, sparfloksasin ve klaritromisin de lepraya etkili antibiyotikler arasındadır.<sup>22</sup>

1982 yılından önce lepra tedavisinde dapson monoterapisi standart tedavi olarak kabul edilmekteydi. Bir çok hastada bu tedavi etkili olabilmekle beraber, dapsona dirençli olguların sayısı artış gösterdikçe DSÖ; hastaların tedaviye uy-

munu kolaylaştırmak ve ilaçlara karşı direnç gelişimini engellemek amacıyla çoklu ilaç tedavi protokolünü önermiştir. ABD’de dapson direnci az görüldüğünden, dapson ile monoterapi halen tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.<sup>22</sup>

Deri biyopsilerinde veya yaymalarında basil saptanamayan; beşten az sayıda lezyonu olan inde-terminete veya tüberküloid lepralı hastalarda 12 ay boyunca 600 mg/gün dozunda rifampisin ve 100 mg/gün dozunda dapson tedavisi verilmektedir. Az basilli bu hastalarda nüks olması durumunda çok basilli hastalara uygulanan tedavi protokolüne geçilmektedir.<sup>14,22</sup>

ABD’de çok basilli hastalara; iki yıl süreyle; 100 mg/gün dapson, 50 mg/gün klofazamin, 600 mg/gün rifampisin tedavisi veya DSÖ’nün önerdiği çoklu ilaç tedavisiverilmektedir. Klofazamin alamayan hastalarda alternatif olarak, 100 mg/gün minosiklin veya 400 mg/gün ofloksasin verilebilir.

DSÖ’nün önerdiği tedavi rejimi ABD’de uygulanan rejime göre daha kısa süreli ve daha ucuzdur. Ancak önerilen kısa dönem tedavi rejiminde tedavinin sonunda deri lezyonları halen sebat edebilir. Az basilli hastalarda 6 aylık tedavinin sonunda lezyonlar genellikle 1-2 yıl içerisinde kaybolurlar. ABD’de önerilen tedavi süresi aşılsa da deri lezyonları kaybolana kadar tedaviye devam edilmektedir.<sup>22</sup>

DSÖ’nün üzerinde dikkatle durduğu nokta; beşten fazla sayıda lezyonu olup, biyopsisinde basil saptanan her hastanın çok basilli olarak kabul edilmesi ve tedavinin buna göre düzenlenmesidir.<sup>23</sup>

## ÇOKLU İLAÇ REJİMİ VE İLAÇ DİRENCİ

*M. leprae*’ya karşı ilaç direnci dünya çapında yaygın olarak bildirilmektedir. İlaç direnci en fazla dapson ve rifampisine karşı olmaktadır.

Endonezya, Myanmar ve Filipinler’de yapılan, 252 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, olguların %3’ünde dapson, %2’sinde rifampisine direnç saptanmış ve bu direncin basilin geliştirdiği genetik mutasyonlarla olduğu gösterilmiştir. Rifampisine karşı DNA bağımlı RNA polimeraz’ın beta alt üni-

tesinde görev alan rpoB geni, dapsona karşı ise dihidropteroat sentezinde görev alan fol P geni ile direnç geliştiği saptanmıştır.<sup>24</sup>

## REAKSİYONLARIN TEDAVİSİ

Hastalara ilaç tedavisi başlandıktan sonra reaksiyonların gelişmesi durumunda ilaç dozunun azaltılması veya ilacın bırakılması önerilmemektedir. Hafif reaksiyonlarda tedavi destekleyici olmalıdır. Yatak istirahati ve nonsteroid antiinflamatuvarlar yeterlidir.

Tip 1 reaksiyonlar, sistemik steroid tedavisi gerektirmektedir. Başlangıç tedavisi olarak 40-60 mg/gün dozunda metil prednizon önerilmektedir. Reaksiyonun şiddetine ve süresine göre steroid dozu ve süresi ayarlanabilir. Klofazamin, Tip 1 reaksiyonların tedavisinde 300 mg/gün dozunda verilebilir. Sistemik steroidler ile yanıt alınamayan olgularda veya doz düşümünde, adjuvan olarak 5-10 mg/gün dozunda siklosporin tedaviye eklenebilir.<sup>24</sup>

Dirençli ENL vakalarında tedavide talidomid kullanılabilir. Özellikle TNF inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etki gösteren talidomid tedavisiyle kan TNF ve solubl IL-2 düzeylerinin azaltıldığı gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Kronik ENL ve tekrarlayan ENL vakalarında metotreksat, azatioprin denenebilecek tedavi seçenekleri arasındadır. Literatürde infliksimab ile tedavi edilen iki ENL olgusu mevcuttur.<sup>25</sup>

Tip 2 reaksiyonlarda en etkili ilaç talidomiddir. Teratojenik etkileri nedeniyle doğurgan yaş-taki kadın hastalarda önerilmemektedir. Önerilen başlangıç dozu 400 mg/gün’dür ancak sedasyon gibi merkezi sinir sistemi yan etkileri ortaya çıkarsa 100-200 mg/gün dozunda devam edilebilir. Akut gelişen ve talidomide yanıt alınabilen Tip 2 reaksiyonlarda birkaç hafta da tedavi kesilebilir ancak tablonun kronikleşmesi durumunda altı aylık takiplerle ilaç kesimine karar verilmelidir. Sistemik steroid ve klofazamin tedavisi de tip 2 reaksiyonlarda etkili olabilmektedir, talidomid; steroid doz düşümünde tedaviye eklenebilecek seçeneklerdir.<sup>14,19</sup>

## KORUNMA

Hastalığın endemik olduğu iki ülke olan Brezilya ve Hindistan'da yapılan olgu kontrollü çalışmalarda Tüberküloz basiline karşı bağışıklanmada kullanılan BCG aşısı ile %34-54 oranlarında lepraya karşı koruyuculuk sağlanabilirken, bu aşı; ısıyla öldürülmüş *M. leprae* basili ile kombine edildiğinde koruyuculuk %68'e yükselmektedir.<sup>17</sup> Bu konuda yapılan 29 çalışmanın değerlendirildiği bir metaa-

nalizde; BCG aşılmasının lepradan koruyuculuğu %20-90 gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır; bu farklılık, aşının yapıldığı popülasyonun genetik ve çevresel özelliklerin değişkenliği ve farklı çalışmalarda, değişik doz ve aralıklarla uygulama yapılması ile açıklanmıştır.<sup>26</sup> Yapılan çalışmalarda aşılama ile tüberküloid lepraya bağışıklık sağlanabilirken, lepromatöz lepraya karşı anlamlı yanıt elde edilemediği belirtilmektedir. DSÖ tarafından hastalığı önleme açısından aşılama önerilmemektedir.<sup>3</sup>

## KAYNAKLAR

1. Aasi S, Abrams M, Ahmed A, Alam M, Alster T, Amado A, et al. Disease due to microbial agents, infestations, bites, and stings. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7<sup>th</sup> ed. Vol. 2. The McGraw-Hill 2008. p.1786-96.
2. Cole ST, Eglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature 2001;409(6823):1007-11.
3. Leprosy-Global situation. Wkly Epidemiol Rec 2000;75(28):226-31.
4. Meima A, Smith WC, van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JD. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. Bull World Health Organ 2004;82(5):373-80.
5. Brandsma JW, Bizuneh E, Temam F, Naafs B. Mycobacterial infections causing cutaneous disease; or how is leprosy transmitted? Lepr Rev 2008;79(2):196-8.
6. Abraham S, Mozhi NM, Joseph GA, Kurian N, Rao PS, Job CK. Epidemiological significance of first skin lesion in leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1998;66(2):131-9.
7. Moet FJ, Pahan D, Schuring RP, Oskam L, Richardus JH. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. J Infect Dis 2006;193(3):346-53.
8. Abide JM, Webb RM, Jones HL, Young L. Three indigenous cases of leprosy in the Mississippi delta. South Med J 2008;101(6):635-8.
9. WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser 1998;874:1-43.
10. Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the clasification of leprosy for the treatment purposes. Clin Infect Dis 2007;44(8):1096-9.
11. Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts JF, Salzer JL, Brennan PJ, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of Mycobacterium leprae. Cell 2000; 103(3):511-24.
12. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL Truman RW, Williams DL, et al. The continuing challenges of leprosy. Clin Microbiol Rev 2006;19(2):338-81.
13. Menicucci LA, Miranda A, Antunes SL, Jardim MR, da Costa Nery JA, Sales AM, et al. Microscopic leprosy skin lesions in primary neuritic leprosy. J Am Acad Dermatol 2005; 52(4):648-52.
14. Grekin R, Neuhaus I, Wei M. Hansen disease. In: William DJ, Timothy GB, Dirk ME, eds. Translator ed: Aydemir EH. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Publishing 2008. p. 343-52.
15. Klioze AM, Ramos-Caro FA. Visceral leprosy. Int J Dermatol 2000;39(9):641-58.
16. Yılmaz S, Maden A, Saklamaz A, Türe M. [A rare eye-lid malposition in a patient with leprosy]. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007; 16(2):130-2.
17. Abeck D, Ambros-Rudolph C, Berneburg M, Bieber T, Blum A, Böhm M, et al. Mycobacterial infections. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3<sup>th</sup>ed. Heidelberg: Springer Medicine Verlag; 2009. p.187-93.
18. Britton WJ. The management of leprosy reversal reactions. Lepr Rev 1998;69(3):225-34.
19. Wels O. A new therapeutic approach to type 2 leprosy reactions. Int J Dermatol 1999; 38(12):931-3.
20. Brennan, PJ. Skin test development in leprosy: progress with first generation skin test antigens, and an approach to the second generation. Lepr Rev 2000;71(Suppl):50-4.
21. Moschella, SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. J Am Acad Dermatol 2004;51(3):417-26.
22. Ishii N. Recent advances in the treatment of leprosy. Dermatol Online J 2003; 9(2):5.
23. Cellona RV, Balagon MF, dela Cruz EC, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. Int J Lepr Other Mycobact Dis 2003;71(4): 308-19.
24. Andersson AK, Chaduvula M, Atkinson SE, Khanolkar-Young S, Jain S, Suneetha L, et al. Effects of prednisolone treatment on cytokin expression in patients with leprosy type 1 reactions. Infect Immun 2005;73(6):3725-33.
25. Walker SL, Waters MF, Lockwood DN. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. Lepr Rev 2007;78(3):197-215.
26. Zodpey SP. Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. Indian J Dermatol Venerol Leprol 2007;73(1):86-93.