






Allopürinol Tedavisinin Ksantin Taşları Üzerine Etkisi

The Effect of Allopurinol Therapy on Xanthine Stones

 Duygu TARHAN^a,
 Lora KOENHEMSI^b,
 A. Meltem ERCAN^a,
 H. Tamer DODURKA^c,
 M. Erman OR^b

^aBiyofizik ABD,
 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
^bİç Hastalıkları ABD,
 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
 Veteriner Fakültesi,
^cGastronomi ve Mutfak Sanatları ABD,
 İstanbul Rumeli Üniversitesi
 Sanat ve Tasarım Fakültesi,
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 13 Jun 2019
 Accepted: 20 Oct 2019
 Available online: 05 Nov 2019

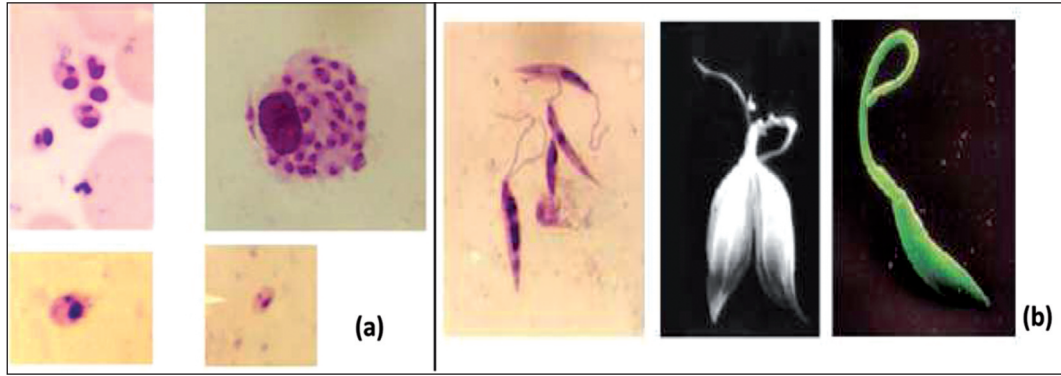
Correspondence:
 Duygu TARHAN
 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
 Biyofizik ABD, İstanbul,
 TÜRKİYE/TURKEY
 duygu.tarhan@istanbul.edu.tr

ÖZET Dünya Sağlık Örgütü tarafından 6 önemli tropikal hastalıktan biri olarak kabul edilen Leishmaniasis hastalığının yıllık ölüm oranının insanlarda yaklaşık olarak 57.000 civarında olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, Leishmaniasis tedavisi ve kontrolü sırasında karşılaşılan zorluklar nedeni ile paraziter hastalıklar içinde sıtımdan sonra en önemli ikinci hastalık olarak bilinmektedir. Leishmania, hem insanları hem hayvanları etkileyen birçok türü olan *Trypanosomatidae* ailesine ait protozoon bir parazittir. Kutanöz ve mukokutanöz deri ülselerinden ölümcül viseral formuna kadar değişen bir hastalık grubu olan Leishmaniasis, hem beşerî hem de veteriner alanda giderek daha sık gözlenen protozoal bir hastalıktır. Türkiye de dâhil olmak üzere Akdeniz havzasındaki çoğu ülkede yaygındır. Ülkemizde Leishmaniasis hastalığının şark çıbanı olarak da bilinen kutanöz Leishmaniasis ve viseral Leishmaniasis olmak üzere 2 klinik hâli görülmektedir. Leishmaniasis, genelde kendiliğinden de iyileşebilmesine rağmen zoonoz olduğundan ilaç ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Allopürinol, Leishmaniasis tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Fakat allopürinol, bir ksantin oksidaz inhibitörü olarak davranır ve nükleik asitler ile serbest pürin nükleotidlerinden ürik aside kadar giden metabolik yolda ksantin miktarının artmasına neden olur. Bu nedenle, genetik problemlerin dışında tedavi amacıyla kullanılan allopürinol, uzun süreli kullanımı sonucu yan etki olarak ksantin taşlarının oluşmasına yol açar. Bu derlemedeki amacımız, ksantin taşlarının oluşum mekanizmasını ve Leishmaniasis tedavisinde kullanılan allopürinölün ksantin taşları üzerine etkilerini araştırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Leishmaniasis; allopürinol; ksantin

ABSTRACT The annual mortality rate of Leishmaniasis, which is considered to be one of six major tropical diseases by World Health Organization, is reported that be around 57.000 in humans. It is also known as the second most important disease after malaria in parasitic diseases due to difficulties encountered during the treatment and control of Leishmaniasis. Leishmania is a protozoon parasite belonging to the family of *Trypanosomatidae*, which has many species that affect both humans and animals. Leishmaniasis, a disease group that varies from cutaneous and mucocutaneous skin ulcers to fatal visceral form, is a protozoal disease that is increasingly observed in both human and veterinary fields. It is widespread in most countries in Mediterranean basin, including Turkey. There are two clinical forms of Leishmaniasis observed in our country, which is cutaneous Leishmaniasis also known as oriental sore, and visceral Leishmaniasis. Although the Leishmaniasis is generally self-healing, it must be treated with medication as it is zoonotic. Allopurinol is one of drugs that used in treatment of Leishmaniasis. However, it acts as a xanthine oxidase inhibitor and causes an increase in the amount of xanthine in metabolic pathway reached up from nucleic acids and free purine nucleotide to uric acid. Therefore, allopurinol used for treatment leads to the formation of xanthine stones as a side effect due to long-term use of it except for genetic problems. In this review, our aim is to investigate the formation mechanism of xanthine stones and the effect of allopurinol used in Leishmaniasis therapy on xanthine stones.

Keywords: Leishmaniasis; allopurinol; xanthine



ŞEKİL 2: (a) Leishmania amastigot form ve (b) Leishmania promastigot form.⁷

formuna son yıllarda *Leishmania donovani*'nin VL etkeni olduğu alanlarda tedavi ardından deride oluşan post-kala-azar dermal Leishmaniasis ve diffüz kutanöz Leishmaniasis de eklenmiştir.⁸ KL formun etkenleri *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis* ve *Leishmania tropica* iken VL formun etkenleri ise *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum* ve *Leishmania chagasi*'dir.⁹

Hastalığın en yaygın formu olan KL; çoğunlukla yüz, kollar ve bacaklar gibi vücudun parazite maruz kalmış olan kısımlarında ülserle neden olur ve bu ülseler iyileştiğinde kalıcı yaralar bırakırlar. ML'de lezyonlar burun, ağız ve boğaz boşluklarının ve çevredeki dokuların mukoz membranlarının kısmen veya tamamen tahrip edilmesine neden olabilir. Kala-azar olarak da bilinen VL ise aşırı kilo kaybı, düzensiz ateş, dalak ve karaciğerde şişmesi ve anemi ile karakterizedir.¹

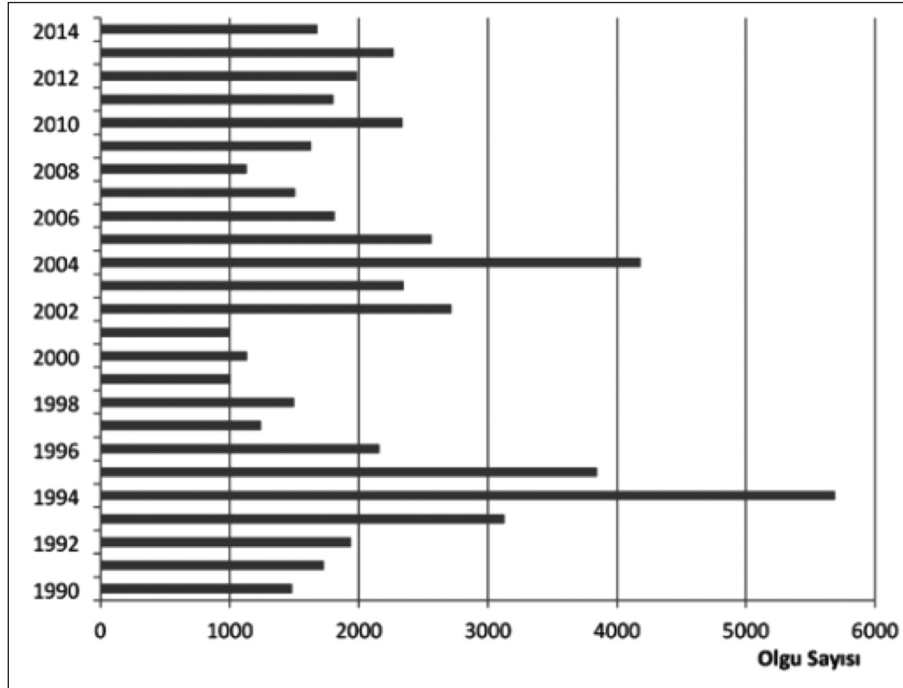
TÜRKİYE'DE LEİSHMANİASİS

Ülkemizde Leishmaniasis hastalığının şark çıbanı olarak da bilinen ve *Leishmania tropica*'nın etkeni olduğu KL ve *Leishmania infantum*'un etkeni olduğu VL olmak üzere 2 klinik hâli görülmektedir. 1990-2014 yılları arasında Türkiye'de bildirilen 53.847 KL olgusunun Şekil 3'teki yıllara göre dağılımından da görüldüğü üzere, 1994 ve 2004 yıllarında en maksimum KL olgusunun görüldüğü yıllardır.¹⁰ Türkiye'de köpeklerdeki Leishmaniasis ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen; Şanlıurfa, Ankara, Bursa, İzmir, Karabük, Kocaeli, Manisa, Konya, Muğla ve Sivas illerinde hastalık vakaları bildirilmiştir.¹¹ Bu şehirlere ek

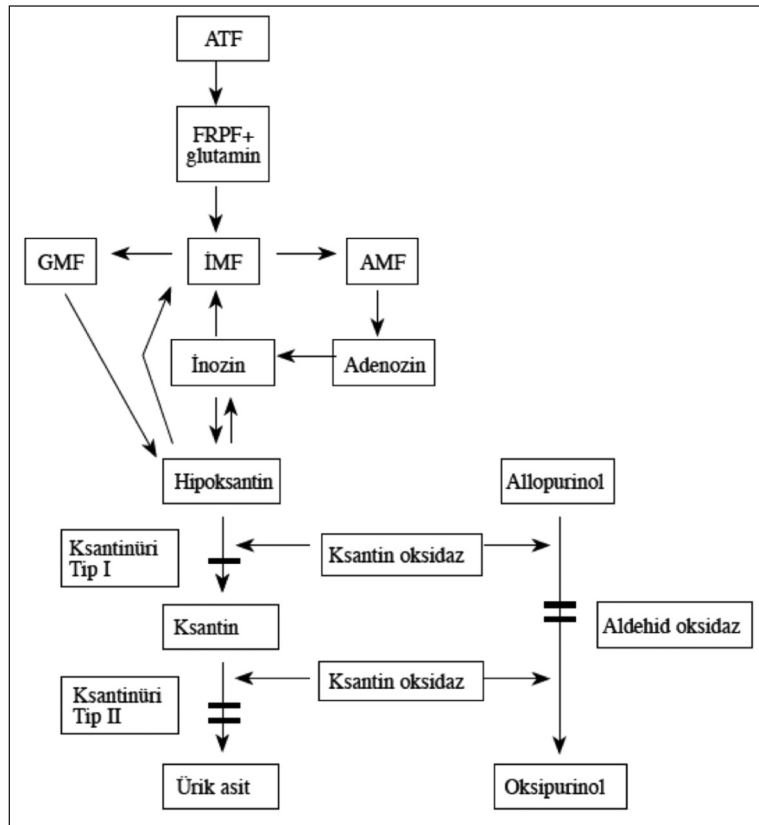
olarak, 2000 yılında Gönül ve ark., ilk kez İstanbul'da bir köpekte *Leishmania* varlığını tespit etmişlerdir.¹²

ALLOPÜRİNOL

Köpeklerde seyreden Leishmaniasis, genelde kendiliğinden de iyileşebilmesine rağmen zoonoz olduğundan ilaç ile tedavi edilmesi gerekmektedir. VL teşhis edildiği zaman hemen tedaviye başlanması gerekmektedir. Leishmaniasis hastalığını tedavi etmek için organik antimon bileşimleri (meoglumine antimoniate), miltefosin veya allopürinol kullanılmaktadır.^{5,7} Bu ilaçlara yanıt vermeyen vakalarda amfoterisin-B de kullanılabilir. Fakat gerek pahalı oluşu gerekse toksik etkileri nedeni ile tedavi esnasında ilk başta kullanılmamalıdır.⁷ Ülkemizde yukarıda sayılan ilaçlardan bir kısmının bulunmaması nedeni ile tedavide kullanılan ilaçlar sınırlıdır. Bu ilaçlardan biri olan allopürinol, hipoksantin analogu ve primer metaboliti oksipurinoldür. Allopürinol, *Leishmania* parazitinde pürin bazlarının yerine geçerek RNA sentezine katılıp pürin anabolizmasını inhibe eder. Bu nedenle pürin bazlarının yıkılması sonucunda meydana gelen hipoksantinün ürik asite dönüşmesini sağlayan ksantin oksidaz enzimini inhibe eder.^{13,14} Allopürinol, düşük konsantrasyonlarda enzimin bir substratı ve kompetitif inhibitörü iken, yüksek konsantrasyonlarda nonkompetitif inhibitördür. Şekil 4'te görüldüğü üzere, ksantin oksidaz enziminin inhibisyonu hipoksantin ve ksantini olumsuz etkiler. Ksantin göreceli olarak çözünür



ŞEKİL 3: Türkiye'de 1990-2014 yılları arasındaki kutanöz Leishmaniasis olgularının yıllara göre dağılımı.¹⁰



ŞEKİL 4: Ksantin-ürük asit metabolik yolunda tip I (-) ve tip II (=) ksantinüri ayrımı.

AMF: Adenozin monofosfat; İMF: İnozin monofosfat; GMF: Guanozin monofosfat; FRPF: 5-fosforibozilpirofosfat; ATF: Adenozin trifosfat.¹⁵

olmamasına ve idrarda atılan total oksipürin miktarının yarısını oluşturmasına rağmen, allopürinol tedavisi sırasında yan etki olarak ksantin taşlarının oluşumu görülebilir.¹⁵

KSANTİN TAŞLARI

Ksantin taşları insanlarda ve hayvanlarda çok nadir olarak görülmektedir. Asidik idrarda oluşur ve genelde radyografik incelemelerde radyolüsent karakterdedirler. Bu taşların oluşması ya genetik bir probleme ya da uzun süreli allopürinol ile tedaviye bağlıdır.¹⁶ Uzun süreli allopürinol kullanan vakalarda oluşan ksantin taşlarının, sadece tedaviye bağlı çok yüksek ürik asit yapımı söz konusu olan hastalarda ortaya çıkabileceği ifade edilmektedir. Leishmaniasisli köpeklerde, allopürinol ile 6 aylık tedavi (10 mg/kg/q12h, PO) ksantine kristalüriye neden olabilmektedir.¹⁷ Ksantin taşlarının oluşması ya da giderilmesi için kalıtsal formda yüksek miktarda sıvı tüketimi ve oral alkali ile iatrogenic formda ise allopürinolün uzaklaştırılması ile tedavi edilebilir.¹⁸

SONUÇ

Bu derleme sonucunda, ülkemizde de hem beşerî hem veteriner alanda görülen Leishmaniasis tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan

allopürinolün uzun süreli kullanımı sırasında istenmeyen bir etki olarak ksantin taşlarının oluşabileceği ve bu nedenle hekimlerin aralıklarla gerekli kontrolleri yapmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Duygu Tarhan, M. Erman Or; **Analiz ve/veya Yorum:** Duygu Tarhan, H. Tamer Dodurka, M. Erman Or; **Kaynak Taraması:** Duygu Tarhan, Lora Koenhems; **Makalenin Yazımı:** Duygu Tarhan, M. Erman Or, Lora Koenhems, A. Meltem Ercan, H. Tamer Dodurka; **Eleştirel İnceleme:** A. Meltem Ercan, H. Tamer Dodurka, M. Erman Or.

KAYNAKLAR

1. www.who.int. Ziyaret tarihi: 18.04.2018.
2. Gürel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Özbel Y. [Cutaneous Leishmaniasis in Turkey]. Türkiye Parazitolojisi Derg. 2012;36(2):121-9. [Crossref] [PubMed]
3. Ertabaklar H, Özkan TA, Özensoy S, Özbel Y, Babür C, Esen B, et al. [Examination of visceral leishmaniasis in children in Çorum]. Türkiye Parazitolojisi Derg. 2003;27(4):233-6.
4. Toz ÖS, Korkmaz M, Balçoğlu İC, Özbel Y, Ertabaklar H, Rastgeldi S. [Zoonotic visceral leishmaniasis in Karaburun and Urla region]. Türkiye Parazitolojisi Derg. 2002;26(3):234-8.
5. Ashutosh, Sander S, Goyal N. Molecular mechanisms of antimony resistance in Leishmania. J Med Microbiol. 2007;56:143-53. [Crossref] [PubMed]
6. Tait A, Sacks DL. The cell biology of parasite invasion and survival. Parasitol Today. 1988;4(8): 228-34. [Crossref]
7. Ateş F, Or M, Körpınar MA, Gönül R, Bahçeci T. [Use of antimony compounds in treatment of Leishmaniasis]. YU Vet Fak Derg. 2011;22(1): 53-7.
8. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011;105(1):1-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Pearson RD, Sousa ADQ, Jeromino SMB. Leishmania species: visceral (kalaazar), cutaneous and mucosal leishmaniasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.2831-44.
10. Harman M. [Cutaneous Leishmaniasis]. Turk J Dermatol. 2015;9(4):168-76. [Crossref]
11. Aslantaş O, Özdemir V, Kiliç S, Babür C. Seroepidemiology of leptospirosis, toxoplasmosis, and leishmaniasis among dogs in Ankara, Turkey. Vet Parasitol. 2005;129(3-4):187-91. [Crossref] [PubMed]

12. Gonül R, Arun SS, Dodurka T, Handemir E. [Leishmania infantum in a dog: case report]. *Turk J Vet Anim Sci.* 2002;26:689-94.
13. Narter F, Sarıca K. [Biomolecular mechanism of urinary tract stone disease]. *Endoüroloji Bülteni.* 2013;6:135-42. [[Crossref](#)]
14. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):415-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Akıncı N, Çakıl A, Öner A. Classical xanthinuria: a rare cause of pediatric urolithiasis. *Turk J Urol.* 2013;39(4):274-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Pais VM Jr, Lowe G, Lallas CD, Preminger GM, Assimos DG. Xanthine urolithiasis. *Urology.* 2006;67(5):1084.e9-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Plevraki K, Koutinas AF, Kaldrymidou H, Roumpies N, Papazoglou LG, Saridomichelakis MN, et al. Effects of allopurinol treatment on the progression of chronic nephritis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *J Vet Intern Med.* 2006;20(2):228-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Ferraro PM, Robertson W, Unwin R. Renal stone disease. *Medicine.* 2015;43(8):427-30. [[Crossref](#)]