

Yedi Dakika / Yedi Bölge: Endemik Enfeksiyonlar

Güneydoğu Anadolu: Leishmania

Dr. Şafak Kaya
Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH



Epidemiyoloji

- DSÖ'ye göre yaklaşık 80 ülkede 350 milyondan fazla insan riskli alanlarda yaşamaktadır.
- Her yıl bu sayıya tahminen 1-1,5 milyonu kutanöz, 500 bini visseral ve mukokutanöz olmak üzere toplam 1,5-2 milyon hasta eklenmektedir.

Epidemiyoloji

- Ülkemizde yaklaşık 50 milyon kişi bu enfeksiyon açısından risk altındadır.
- Tahmini yıllık yeni olgu sayısı 5000 civarındadır ve bunların çoğu Şanlıurfa, Diyarbakır, Mardin, Osmaniye, Adana, Hatay, Kahramanmaraş, İçel ve Antalya'dan bildirilmektedir.

- Endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere

Hastalık sınırlı bir bölgede olmaktan çıkmıştır

projelerinde, baraj ve petrol işletmelerinde

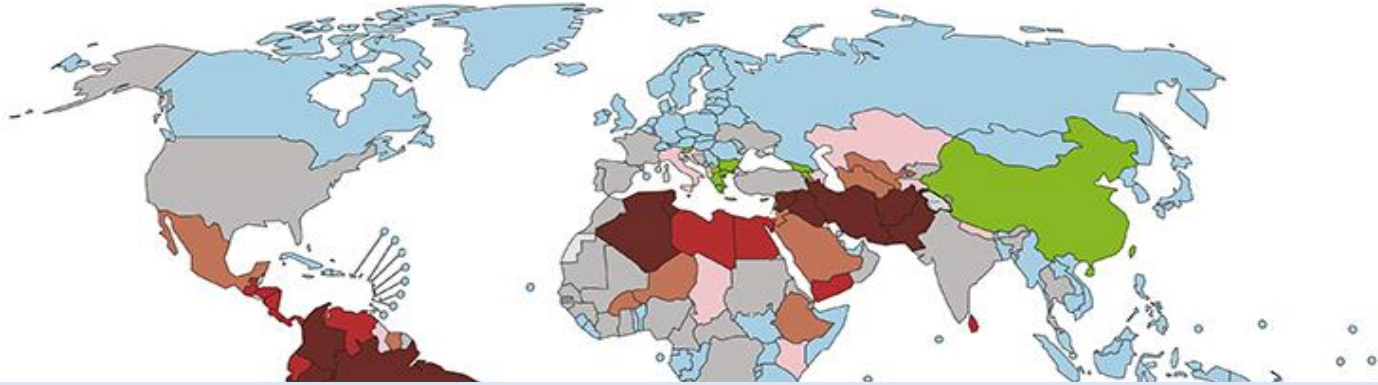
Ayrıca son yıllarda sayıları yaklaşık 3 milyonu bulan Suriyeli mülteciler ile birlikte KL olgularında belirgin bir artış olmuştur.

- Parazitin tipine ve konağın immün yanıtına bağlı olarak

Türkiye’de görülen hastalıklar

- Visseral leishmaniasis
- Kutanöz leishmaniasis
- Kutanöz leishmaniasis (Şark Çıbanı, KL)
- Mukokutanöz leishmaniasis (MKL)

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2018



Dünya'daki olguların %90'ından fazlası Afganistan, Sudan, İnan, Irak, Suriye, Suudi Arabistan, Cezayir, Peru, Kolombiya, Bolivya ve Brezilya'da görülmektedir.

Bolivia (Plurinational State of) - 29	United Kingdom - 3	<100
Belgium - 25	El Salvador - 2	0
Sweden - 23	Bangladesh - 1	No autochthonous cases reported
Venezuela (Bolivarian Republic of) - 20	Greece - 1	No data
Uzbekistan - 7	Italy - 1	Not applicable
China - 5	Panama - 1	

CL: cutaneous leishmaniasis.

Reproduced from: *Leishmaniasis: Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2018*. World Health Organization, Copyright © 2018. Available at: <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/> (accessed on January 5, 2021).

Kutanöz leishmaniasis (KL)

- İki temel klinik form vardır.
- Bunlardan Orta ve Güney Amerika'da gözlenen klinik forma "**Yeni Dünya KL**"si,
- Başlıca Güney Avrupa, Ortadoğu, Güneybatı Asya ve Afrika'da gözlenen ve ülkemizdeki Şark Çıbanı'nın da karşılığı olan klinik forma ise "**Eski Dünya KL**"si adı verilmektedir.

Kutanöz leishmaniasis

Leishmaniasis zorunlu makrofaj içi protozoan parazitlerin neden olduğu, **vektör aracılı** bir hastalıktır.

İnsan, leishmaniasisde genellikle ikincil ya da tesadüfi konaktır

Ülkemizde özellikle Şanlıurfa bölgesinde insandan insana vektör aracılı antroponotik bulaş söz konusudur.

Bunun dışında kemirgenler ve köpekler gibi diğer memeliler rezervuar konak olarak bilinmektedir.

Kutanöz leishmaniasis

- Etken parazitlerden ülkemizde öne çıkan türler *L. tropica* ve *L. major*
- Nadiren *L. infantum*

Kutanöz leishmaniasis (KL)

- Ülkemizin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde etken tür *L. tropica*'dır ve bu türde bulaş antroponotiktir.
- ***Phlebotomus sergenti* (en sık) ve *Phlebotomus papatasi* (tatarcık,üvez vb)**
- Hastalığa vektörlük yapan erişkin dişi kum sineklerinin aktiviteleri ilkbaharın son dönemleri ve yaz başlangıcında başlar ve havalar soğuyuncaya kadar devam eder.
- Bu dönem Güneydoğu Anadolu için Mayıs-Ekim ayları arasındaysa da her iklim bölgesi için farklılıklar görülebilir ve bu sezona “bulaşım sezonu” adı verilir

Leishmania: yaşam döngüsünde iki şekli var

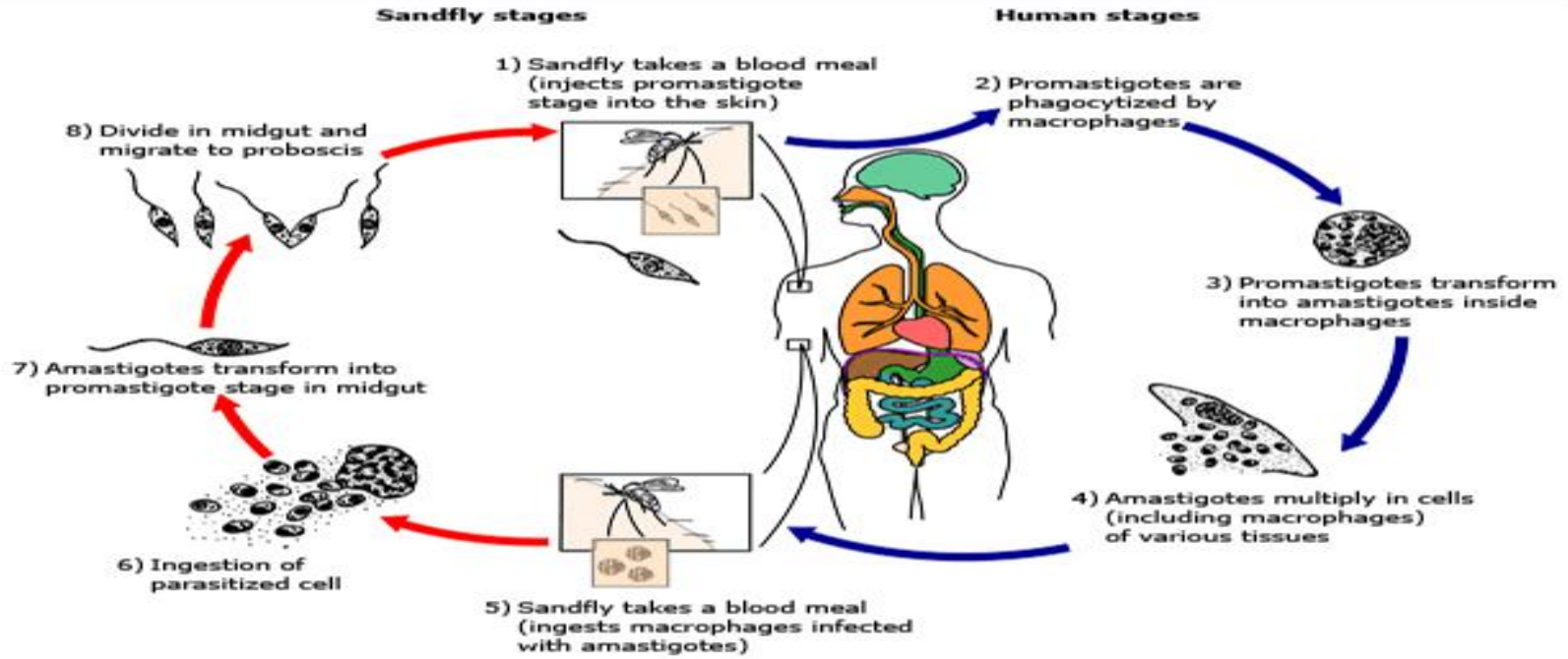
Vektörde bulunan Promastigot şekli

- Kamçısı var
- Hareketli

Memeli konakta bulunan Amastigot şekli

- Makrofaj hücrelerinde çoğalıyor
- Hareketsiz

Leishmania'nın yaşam döngüsü



- *Hastalık, enfekte dişi kum sineğinin kan emerken, farinksindeki leishmania promastigotlarını deriye inoküle etmesi ile bulaşır.*

Parazit, konakçı ve diğer faktörler enfeksiyonun semptomatik hale gelip gelmediğini ve kutanöz veya viseral leishmaniasis ile sonuçlanıp sonuçlanmadığını etkiler.

Kutanöz leishmaniasis (KL)

Dermiste makrofajlar tarafından fagosite edilen parazit kamçısını kaybederek amastigot haline dönüşür.

İkiye bölünerek makrofaj içerisinde çoğalan ve sonunda makrofajı patlatıp hücre dışına çıkan amastigotlar diğer hücreleri de enfekte ederler.

Konağa ve parazite ait çeşitli faktörlere bağlı olarak amastigotlar bu aşamadan sonra ya elimine edilirler ya da hücrel immüniteyi etkileyerek enfeksiyonu başlatırlar.

Kutanöz leishmaniasis (KL)

Akut lezyon parazitle yüklü makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri içerir.

Kronik olgularda ise; klasik olarak histiositlerden ve bazen de Langhans tipi hücrelerin eşlik ettiği tüberküloid granülomadan oluşan ve göreceli olarak daha az parazit içerdiği bir histolojik tablo gözlenir.

Bu olgularda paraziti bulmak oldukça zordur.

Lupus vulgaris, sarkoidoz, derin mikoza ayırım güç!

Klinik Belirtiler

- Leishmania'ların enfekte kum sineği tarafından deriye inokülasyonunu takiben, genellikle haftalarla ya da aylarca süren bir kuluçka döneminin ardından klinik lezyon belirmeye başlar.



Geçirilmiş enfeksiyonlar kişiyi, reenfeksiyonlardan büyük oranda koruyarak ömür boyu süren bir bağışıklık kazandırır.

Klinik Belirtiler

- *L. tropica* ve *L. infantum*'un etken olduğu kuru tip KL, ülkemizde en sık görülen tip olup klinik olarak değişik formlarda karşımıza çıkabilir.

Hastalık, hastaların “sivilce” diye tanımladıkları ağrısız, kahverengimsi eritematöz bir papül şeklinde başlar.

Yaklaşık 6 ay içerisinde giderek genişleyen ve derinleşerek nodüle dönüşen lezyon 1-2 cm çapa ulaşır

Klinik Belirtiler

- Zamanla bu endüre nodül ortasından ülserin üzeri tabana sıkıca yapışarak kabukla kaplanır.

Bu kabuk

Genellikle giysiyle örtülmeyen açık bölgelere yerleşmeleri ve tüm gelişim süreci boyunca ağrısız olmaları KL lezyonlarının önemli klinik özellikleridir.

akut inflamatuvar dönemde gözlenen, lezyon kenarlarının normal deriden ortadaki krater şeklindeki ülserin doğru bir eğimle yükselmesi ile karakterize **volkan belirtisi**, KL'yi akla getiren ve diğer kronik ülserlerden ayıran önemli bir bulgudur



Klinik Belirtiler

Lezyonların %90'ı yaklaşık 2 yıla kadar uzayabilen bir süreç içerisinde yerinde deriden çökük bir skartris Dokusu bırakarak kendiliğinden iyileşirler (akut KL).

Hastaların %5-10'unda ise lezyonlar kronikleşir ve tedavi edilmezlerse yaşam boyu sebat edebilirler.

Klinik Belirtiler

- Kırsal veya zoonotik KL olarak da bilinen ve etken olarak sıkça *L. major*'un saptandığı **ıslak tip KL** kuru tipten daha az sıklıkla görülmektedir.
- *Bu tip çoğunlukla Suriyeli mültecilerde, çeşitli nedenlerle Türkiye Cumhuriyetlerine, İran, Irak ve Afganistan'a seyahat eden kişilerde görülmektedir.*
- *Kuluçka süresi kuru tipe göre daha kısa olup genellikle 2 ayı aşmaz.*

Kutanöz layşmanyazis şüphesi yaratan klinik ipuçları

Klinik özellikler

- Eritematöz papül, nodül, plak, ülsere nodül, ülsere plak (özellikle çocuk ve gençlerde)
- Kronik seyir (haftalardır, aylardır hatta yıllardır var olması)
- Yüz, el-kol, ayak-bacak gibi açık bölgelere yerleşim
- Ağrısız olması
- Endemik bölgede yaşıyor olmak
- Lezyon belirmeden en az birkaç ay önce (yaz mevsiminde) endemik bir bölgeye seyahat öyküsü
- Ailede başka kişilerde de benzer lezyonların olması



Klinik Ayırıcı Tanı

- Bakteriyel deri enfeksiyonları
- Deri tüberkülozları,
- Malign ülserler,
- Enfekte böcek ısırığı,
- Granülomlar (yabancı cisim veya böcek ısırığı),
- Mikotik enfeksiyonlar,
- Miyazis,
- Tropikal ülser, sarkoidoz, travmatik ülserler, şarbon, psödolenfoma ve sporotrikoz
- Erizipel, egzama, sporotrikoz, lupus vulgaris, psoriazis

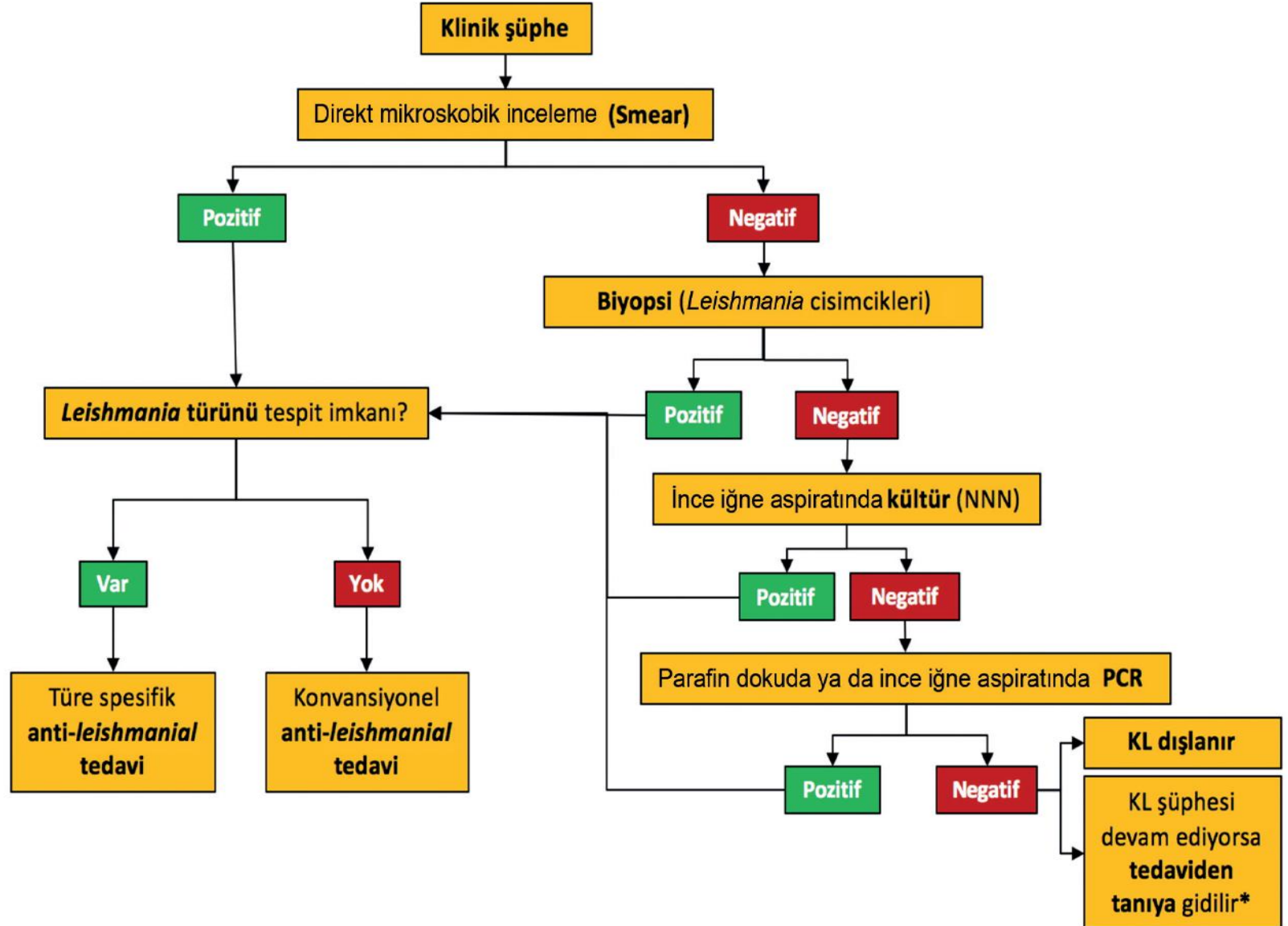
Tanı

Laboratuvar yöntemlerinden birisi ile doğrulanmalıdır.

- *Dermal kazıntı smear'i (Giemsa ile boyanır ve direkt mikroskopik inceleme yapılır),
- *Kültür (NNN besi yerine ince iğne aspiratı veya biyopsi materyali ekilir),
- *İnsizyonel biyopsi (H&E ve Giemsa ile boyanır),
- *PCR (Biyopsi materyalinde veya lezyon aspiratlarında).

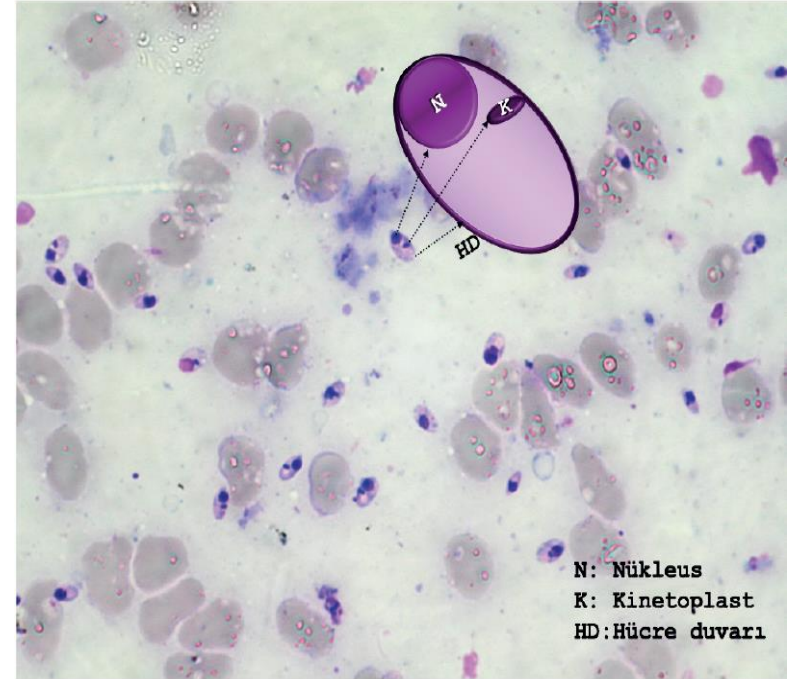
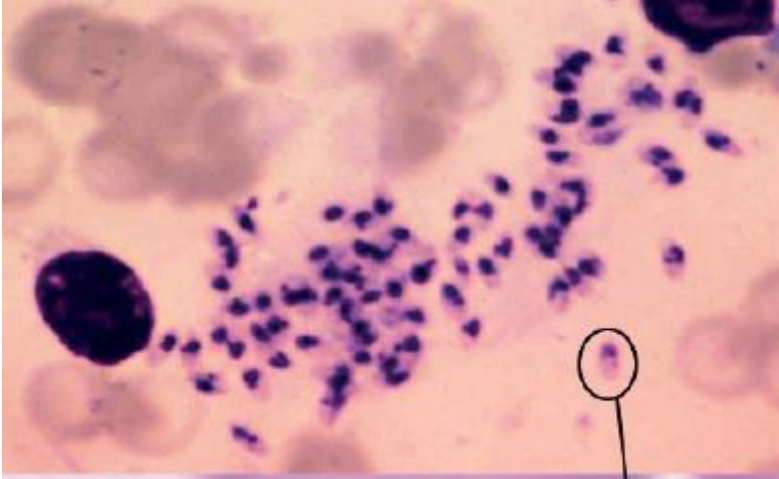
Tanı

Tanıda en önemli adım klinik olarak KL'yi akla getirmektir.



Tanı

- KL ülkemizde bildirim zorunlu bir hastalıktır ve tanısı doğrulanmış her hastanın bildirim yapılmalıdır.



Tedavi

KL lezyonlarının çok büyük bir kısmı yerinde çökük bir skatris bırakarak kendiliğinden iyileşir.

İyileşme süresi *L. tropica* ve *L. infantum* için 6-20 ay ve *L. major* için 2-6 ay

Kutanöz layşmanyazis'de mutlak tedavi endikasyonları

- a. Kozmetik olarak kabul edilemez lezyonlar
- b. İnatçı lezyonlar (lupoid, kronik, >6 ay)
- c. Büyük lezyonlar (çapı 2 cm üzerinde)
- d. Eklem üzeri/yüzü yerleşmiş lezyonlar
- e. Çok sayıda lezyon (5 adetten fazla)
- f. Mukozalara ya da bu alanlara (*dudak, göz kapağı, burun içi*) yakın yerleşim gösteren lezyonlar
- g. Nodüler lenfaiitin eşlik ettiği lezyonlar
- h. Psikolojik olarak etkilenmiş hastalar
- i. İmmün yetmezliği olan hastalar

Tedavi

- *Bunların dışındaki görece endikasyonlar ise hastanın tedavi talebinin olup olmamasına göre ve olası ilaç yan etkileri ve tedavi maliyeti doğrultusunda yapılacak yarar/risk değerlendirmelerinin sonucunda belirlenir.*

Hastalığın kronikleşmesine ve yayılımına neden olabileceğinden insizyonel ya da punch biyopsi dışında tanı ve tedavi amaçlı tüm cerrahi girişimlerden kesinlikle kaçınılmalıdır.

Tedavi

KL tedavisinde iki temel yaklaşımdır söz konusudur.

- Paraziti öldürmeye yönelik antienfektif tedavi
- Hem lezyonu harap etmeye hem de paraziti öldürmeye yönelik fiziksel tedavi.

KL için kullanılan etkili tedaviler vardır. Ancak her klinik tipe ve coğrafik bölgeye uygun, standart ve ideal tek bir tedavi seçeneği yoktur.

Tedavi

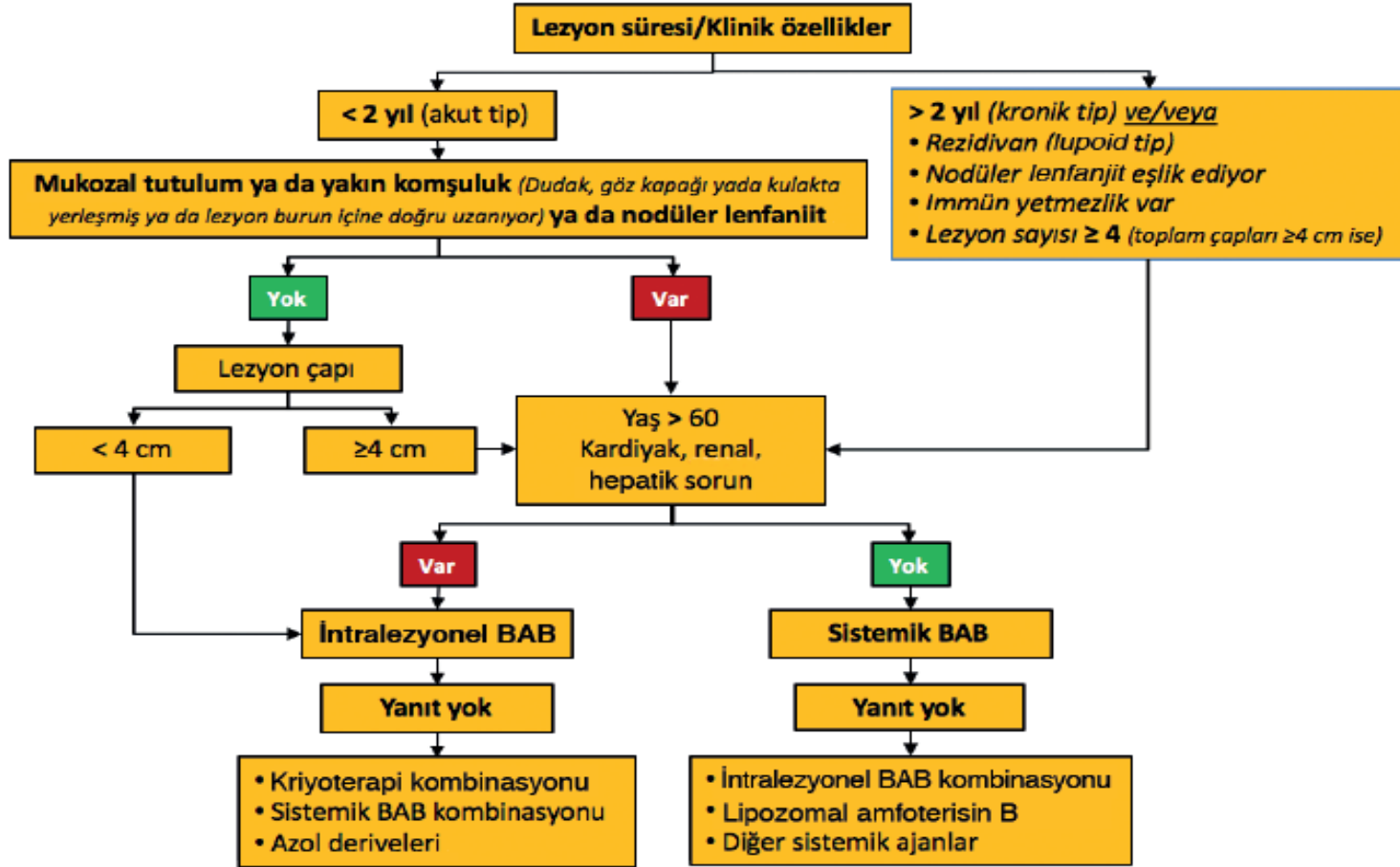
Hastalığın klinik şiddeti ve tedaviye yanıtı **etken parazitin tipine** göre değişmektedir.

Dolayısıyla tanı çalışmalarında örneğin PCR ile tip tayini yapılması etkin bir tedavi için önerilen yaklaşımdır.

Terapötik olarak eş değerli olan iki adet beş değerli antimon bileşiği (BAB) vardır. Bunlar **meglumine antimonate (Glucantime®)** ve **sodium stibogluconate'dır (Pentostam®)**

Tablo 2. Kutanöz layşmanyazis tedavisinde kullanılan antienfektif ajanlar	
İlaç	Uygulama şekli ve dozu
Birinci seçenek	
Beş değerli antimon bileşikleri (BAB)	Sistemik 10-20 mg/kg/gün 15-20 gün, I.V., IM Lokal (intralezyonel)
İkinci seçenek	
Amfoterisin B Miltefosin Pentamidin	Liposomal, I.V. 3 mg/kg/gün 5. gün ve 10. gün 2.5 mg/kg/gün veya 150 mg/gün-4 hafta 2-4 mg/kg gūnaşırı 3 enjeksiyon (I.V. veya IM)
Diğerleri	
Aminosidin (%15 paromomisin) Ketokonazol Itrakonazol Flukonazol Terbinafin Azitromisin Allopurinol Dapson Çinko sülfat Rifampisin	Merhem, günde 2 kez 10-20 gün 400-600 mg/gün 6 hafta (<i>L. major</i>) 7 mg/kg/gün, 400 mg/gün 3-4 hafta (<i>L. major</i>) 200 mg/gün 6 hafta (<i>L. major</i>) 250-500 mg/gün 4 hafta 500 mg/gün 10 gün (1-2 ayda bir 3-4 siklus) 20 mg/kg/gün 15 gün 100 mg, 2x1/gün, 6 hafta 10 mg/kg/gün, oral, 6 hafta 1200 mg/gün, oral, 28 gün (<i>L. tropica</i>)
IM: İntramusküler, I.V.: İntravenöz	

Tedavi



Fiziksel Tedavi

- Kriyoterapi
- İnfrared, ultrasound ve radyo dalgaları ile yapılan lokal ısı tedaviler
- *Lokal fotodinamik tedavi*

Korunma

- Tüm hastaların tespiti ve tedavileri, vektör tatarcıklar ve rezervuarlarla mücadele, sağlık personelinin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi
- Kişisel korunmada en etkili yöntem %50- 65 korunma sağlayan permetrine daldırılmış ve sık dokunmuş cibinliklerin kullanılması
- Bunun dışında endemik bölgelere seyahatlerde insektisitler veya böcek kovucu ilaçlar kullanılabilir..
- Vektör tatarcıklar zayıf uçucu sinekler oldukları için bulunan kapalı ortamlarda hava sirkülasyonu yaratacak vantilatör gibi cihazların kullanılması faydalı olabilir.
- Endemik bölgelerde köpekler KL'nin evcil rezervuarlarıdır. Deltamethrin emdirilmiş köpek tasmalarının kullanılması korunmada etkili olabilir.

Geographic distribution of visceral leishmaniasis



2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü'ne 200.000'e yakın VL vakası bildirilmiştir.

L. donovani Güney Asya'da (Hindistan, Bangladeş ve Nepal) ve Doğu Afrika'da (Sudan, Etiyopya, Kenya, ve Somali'de)

L. infantum (*L. chagasi*) nedeniyle VL , Akdeniz'de (İspanya, Fransa ve Yunanistan dahil), Orta Doğu, Afganistan, İran, Pakistan ve Brezilya'da.

Epidemiyoloji

- Tropikal hastalıklar arasında leishmaniasis, mortalitede ikinci sırada ve morbiditede yedinci sırada yer almaktadır.
- Leishmaniasis, yoksullukla ilişkisi ve tanı, tedavi ve kontrol için yatırılan sınırlı kaynaklar nedeniyle "**en çok ihmal edilen hastalıklardan**" biri olarak kabul edilir.

Epidemiyoloji

Bir bireyin leishmania enfeksiyonundan klinik VL'ye ilerleme olasılığını artıran faktörler

- Zayıf beslenme durumu,
- <5 yaş (*L. infantum* enfeksiyonu için),
- HIV koenfeksiyonu ve
- Konakçı immünogenetik faktörler

Bulaş

- *L. infantum* enfeksiyonu zoonotik kabul edilir; ana rezervuar evcil köpeklerdir.
- Ancak Madrid'in bir banliyösündeki büyük bir salgın tavşanlardan kaynaklanmıştır

Ayrıca intravenöz ilaç kullanımı, kan transfüzyonu, organ nakli, konjenital enfeksiyon ve laboratuvar yoluyla da bulaşabilir.

Klinik

Asemptomatik enfeksiyon

- Leishmaniasis enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir.

Parazit virölansı, genetik yatkınlık, beslenme durumu, kullanılan testin duyarlılığından kaynaklanmaktadır

- Avrupa'da > 30: 1
- Brezilyalı çocuklarda 6: 1
- Bangladeş'te 4:1

Klinik

Semptomatik enfeksiyon

- Akut
- Subakut
- Kronik

Akut

- Ateş (ani, şiddetli)
- Splenomegali (çoğunlukla yumuşak)
- Hepatomegali (yumuşak, keskin kenarlı ve düzgün yüzeyli)
- Hiperpigmentasyon
- KCFT yüksekliği ve sarılık (kötü prognoz)
- Pansitopeni
- Hematüri , proteinüri , ekimoz, peteşi, diş eti kanamaları
- Asit ve ödem, 2-3 ay içinde ölüm

Subakut

En sık, selim seyirli (tdv edilmez ise 2 yıl sürer)

- Ateş (başlangıçta günde 2 kez pik, sonra dalgalı)
- Splenomegali (yumuşak----sertleşir)
- Pansitopeni
- Hepatomegali (1. ayın sonunda farkedilir)
- LAP (boyunda, Afrika“da sık)
- Granülositopeni, lökopeni, monositoz
- Hipoalbuminemi, gamaglobülin artışı
- Purpura, gingivitis

Kronik

Hafif seyirli

- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Anemi

Klinik

- İmmünsüpresyon, ikincil bakteriyel enfeksiyon riskini artırır.
- Kutanöz ve oral mukozal enfeksiyonlar, pnömoni, otitis media, gastrointestinal enfeksiyonlar ve sepsis

Kala-azar, tedavi olmaksızın neredeyse her zaman öldürücüdür. Tedavide bile ölüm oranları %10 veya daha yüksek olabilir.

- Sarılık, aşırı zayıflık, şiddetli anemi ve HIV koenfeksiyonu artmış mortalite ile ilişkilidir.
- Hindistan ve Etiyopya'da HIV, VL ve tüberküloz üçlüsü giderek daha fazla rapor edilmektedir.
- Tüberküloz koinfeksiyonu, HIV yokluğunda bile VL mortalitesini artırır

Viskerotropik hastalık

- Kala-azara benzer, ancak önemli ölçüde daha hafif olan sistemik bir hastalık için kullanılan bir terimdir.
- Sendrom, 1991 Körfez Savaşı'nın sekiz ABD askeri gazisi arasında tanımlanmış ve *L.tropica* enfeksiyonuna atfedilmiştir.
- Semptomlar ateş, halsizlik, öksürük, aralıklı ishal, karın ağrısı, adenopati ve hafif hepatosplenomegali

Post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL)

- *L. donovani*'ye bağlı VL tedavisine klinik yanıtın ardından gözlenen kronik bir deri döküntüsüdür.

VL olgularında tedavi sonrası

- %5-10"unda 2-4 yıl sonra (Hindistan)
- %50"sinde 6 ay sonra (Sudan)
- PKDL genellikle bazen plaklara veya nodüllere ilerleyen eritemli veya hipopigmente maküller ile kendini gösterir.

Tanı klinikle konmasına karşın deriden inceleme yapılırsa %80 amastigotlar görülür .

- PKDL'ye ilerleme için risk faktörleri belirsizdir ancak enfeksiyona karşı immün yanıtı, parazit suşunu ve tedavinin etkinliğini içerebilir

Tanı

Dokuda amastigotların gösterilmesi

- Dalak aspirasyonunda %93-99
- Kemik iliği %53-86
- Lenf nodu % 53-65
- KC biyopsisi (KI ve dalak aspirasyonuna göre daha az ancak sıklıkla KI negatifken pozitif)

Tanı

Kültürde üretilmesi

- NNN (Novy-MacNeal-Nicole)
- Schneider"s modifiye besiyeri
- 22-26 C
- Parazit inokulumuna bağlı olarak birkaç gün ile birkaç haftada üreme

Kültürün duyarlılığı, örneklenen materyaldeki parazit yüküne bağlıdır, ancak genellikle % 60 ila 85'tir.

Tanı

Parazit DNA"sının dokuda gösterilmesi

- PCR
- Kemik iliği yada kan

Tanı

Serolojik tanı

- İndirekt floresan testi (IFA)
- ELİSA
- rK39 ELİSA
- rK39 hızlı tanı testi (rK39 dipstick)
- Direkt Aglütinasyon testi (DAT)
- Hızlı Aglütinasyon tarama testi (FAST)
- Western Blot (WB)

Tanı

Leishmanin (montenegro) deri testi

- Aktif enfeksiyon sırasında negatif, iyileşme ya da tedavi sonrası pozitif
- Epidemiyolojik çalışmalarda önemli ancak VL tanısında önemi yok

Quantiferon Testi

AYIRICI TANI

- Sıtma
- Histoplazmoz
- Amebik karaciğer apsesi
- Schistosomiasis
- Lenfoma
- Tüberküloz

Tedavi

- Tedavinin yokluğunda, tedavi olmaksızın tam olarak ortaya çıkan klinik VL'nin (kala-azar) vaka ölüm **oranı > %90**.
- Ölüm genellikle **hemorajik** veya **enfeksiyöz** komplikasyonlara bağlıdır.

Treatment of visceral leishmaniasis in adults

	Preferred therapy and duration	Alternative therapy	Other options/issues
VL in previously immunocompetent patient	Liposomal amphotericin B 3 mg/kg IV on days 1 to 5, 14, and 21 to achieve total dose of 20 mg/kg*	Miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 28 days [¶]	Nutritional support, treatment of hemorrhagic or infectious complications Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM daily for 28 days or amphotericin B lipid complex injection (optimal regimen not established)
HIV-VL coinfection	Liposomal amphotericin B 4 mg/kg on days 1 to 5, 10, 17, 24, 31, and 38 to achieve total dose of 40 mg/kg	Combination of liposomal amphotericin B plus miltefosine (optimal regimen not established)	ART should be initiated or optimized Alternative regimens for treatment failure: miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 28 days [¶] or sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM daily for 28 days or amphotericin B lipid complex injection (optimal regimen not established)
	Secondary prophylaxis: Liposomal amphotericin B 4 mg/kg every two to four weeks	Secondary prophylaxis: Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg IV or IM every four weeks	Secondary prophylaxis: pentamidine-isethionate 4 mg/kg IV in normal saline every four weeks [◇]
Post kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL)	Miltefosine 2.5 mg/kg/day orally for 12 weeks ^{¶§}	Sodium stibogluconate ^Δ 20 mg/kg/day IV or IM for 30 to 120 days (for courses ≥60 days, usually given in 20-day courses with 10-day rest periods)	Liposomal amphotericin B (optimal regimen not established but most reports achieved total dose of ≥30 mg/kg)

Kontrol

- Viseral leishmaniasis (VL) kontrolü iki ana yaklaşıma dayanmaktadır:
- İnsanlar arasında kum sineği ısırıklarını azaltmak için vektör kontrolü ve enfeksiyon rezervuarını azaltmak için enfekte insan ve hayvanların yönetimi.

- TEŞEKKÜRLER