

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticileri
Doç. Dr. Nermin ŞAKRU
Prof. Dr. Seray Ö. TÖZ

**EDİRNE MERKEZ İLÇESİ KEDİ VE KÖPEK EVİNDEKİ
KÖPEKLERDE LEISHMANIASIS SEROPREVALANSI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Biyolog Ayşe DÜZBEYAZ

EDİRNE – 2006

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticileri
Doç. Dr. Nermin ŞAKRU
Prof. Dr. Seray Ö. TÖZ

**EDİRNE MERKEZ İLÇESİ KEDİ VE KÖPEK EVİNDEKİ
KÖPEKLERDE LEISHMANIASIS SEROPREVALANSI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Biyolog Ayşe DÜZBEYAZ

Tez No :

EDİRNE – 2006

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca eğitimime büyük katkıları olan, tezim süresince değerli bilgilerini ve sabrını benden eksik etmeyen hocam ve tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Nermin ŞAKRU başta olmak üzere Anabilim Dalımız bölüm başkanı Sayın Prof.Dr. Metin OTKUN, değerli öğretim üyeleri Doç.Dr. Müşerref TATMAN OTKUN, Doç.Dr. Şaban GÜRÇAN ve tez çalışmam boyunca benden bilgilerini esirgemeyen yardımcı tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Seray Ö. TÖZ'e teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca çalışmamda desteği olan Sayın Doç.Dr. Muzaffer ESKİOCAK ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TAKSONOMİ.....	3
TARİHÇE.....	5
MORFOLOJİ.....	5
YAŞAYIŞ VE KONAKLAR.....	7
EVRİM.....	8
PATOLOJİ.....	9
KLİNİK.....	11
VL PROGNOZU.....	15
İMMUNOLOJİ.....	15
EPİDEMİYOLOJİ.....	16
TANI.....	19
SAĞALTIM.....	22
KORUNMA.....	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
ÇALIŞMA ALANI.....	27
ÖRNEK TOPLAMA İŞLEMİ.....	28
İFA TESTİ.....	30
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	36
SONUÇLAR.....	43

ÖZET.....	44
SUMMARY.....	45
KAYNAKLAR.....	46
RESİM LİSTESİ.....	58
TABLO LİSTESİ.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	60
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
CanVL	: Canine Visseral Leishmaniasis
DAT	: Direkt Aglütinasyon Test
DKL	: Diffüz Kutanöz Leishmaniasis
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HIV	: Human Immundeficiency Virus
İFAT	: İndirekt Flouresan Antikor Testi
İHA	: İndirekt Hemaglütinasyon
KFR	: Kompleman Fiksasyon Reasyonu
KL	: Kutanöz Leishmaniasis
LPG	: Lipofosfolikan
MKL	: Mukokutanöz Leishmaniasis
N.N.N.	: Novy-Mac Neal-Nicolle
PKDL	: Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis
VL	: Visseral Leishmaniasis
WHO	: World Health Organization

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilen 6 önemli hastalıktan biri olarak rapor edilen Leishmaniasis, dünyada 88 ülkede, 5 kıtada endemik olarak görülmektedir (1). Toplam 350 milyon insanın risk altında bulunduğu ve bunlardan 12 milyon insanın enfekte olduğu bildirilmektedir (1–3). Visseral leishmaniasis (VL)'in yıllık olgu sayısı 500.000 olup, bunlardan %90'ının Bangladeş, Brezilya, Hindistan, Nepal ve Sudan (3,4), Kutanöz leishmaniasis (KL)'in yıllık olgu sayısının ise 1–1.5 milyon olup, bunlardan %90'ının Afganistan, Brezilya, İran, Peru, Suudi Arabistan ve Suriye'de görüldüğü belirtilmektedir (4). Ülkemizde ise VL'in Ege, Akdeniz ve Orta Anadolu Bölgelerinde, KL'in ise Güney-doğu ve Akdeniz Bölgelerinde ve son olarak Ege'de Aydın ilinde endemik olarak, diğer yörelerimizde sporadik olarak görüldüğü bildirilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'na 2004 yılında bildirilen 30 VL olgusundan bir tanesi ölümle sonuçlanırken, 4187 KL olgusunda ise ölüme rastlanılmadığı rapor edilmektedir (5).

Leishmaniasis, Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede insan ve hayvan sağlığı yönünden önemli bir problem olarak bildirilmektedir. Ülkemizin, Asya ve Avrupa kıtaları arasında bir geçiş oluşturduğu, leishmaniasisin epidemiyolojisinde önemli olan farklı ekolojik ve iklimik özellikler gösterdiği belirtilmektedir. Seyri ve coğrafi yayılışı yanında, zoonotik/antroponotik karakterli bir hastalık olması nedeniyle ayrı bir önem taşıdığına dikkat çekilmektedir. Akdeniz bölgesindeki insan ve köpek leishmaniasisinin etiyolojik ajanı *Leishmania infantum* olarak bildirilmektedir. Köpekler, *L.infantum*'dan ileri gelen leishmaniasis hastalığında enfeksiyon riskini sürekli kılan en önemli rezervuar olarak tanımlanmaktadır (6).

Ülkemizde, sokak köpeklerinin, halk sağlığını birçok yönden ilgilendiren önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Bu sorun, büyük çoğunluğu belediyelere ait olan ve son birkaç yılda açılan hayvan barınaklarıyla çözümlenmeye çalışılmakta; ancak ülke genelindeki hayvan barınağı sayısı ihtiyacı karşılamaktan oldukça uzak bulunmaktadır. Hayvan barınaklarına toplanan sokak köpeklerinin geneline ektoparazit mücadelesi, kuduz aşılması ve kısırlaştırma yapılmakta ve barındırılan köpekleri sahiplendirme girişiminde bulunmaktadır. Ancak bakım ve beslenme koşullarında yetersizlik ve güçlükler yaşanmasının yanısıra VL gibi gerek veteriner, gerekse de insan hekimliğini ilgilendiren enfeksiyonların kontrolü yapılamamaktadır.

Akdeniz ülkelerinde Canine Leishmaniasis (CanL)'in bölgeden bölgeye farklı olduğu ve enfekte köpeklerin yüzdesinin %1-37 arasında olduğu daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmektedir (7). Trakya Bölgemizde ise bu konuyla ilgili daha önce herhangi bir çalışma yapılmamış olmasına ve Edirne Sağlık Müdürlüğü'ne bu hastalıkla ilgili yeni olgu bildirilmemesine karşın, sınır komşularımız olan Yunanistan ve Bulgaristan'dan olgular sıklıkla rapor edilmektedir (8,9). Bu nedenle çalışmamızda Edirne Belediyesi'ne bağlı Kedi ve Köpek Evindeki köpeklerde CanL seroprevalansının araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

TAKSONOMİ

Lainson & Shaw, parazitin kültürde veya deney hayvanlarında üreme hızı, coğrafi yayılışı, neden olduğu klinik özelliklerinin göz önüne alındığı, *Leishmania spp.* sınıflandırmasını yapmışlardır (1972). Bu sınıflamada Garnham (1971) ve Belding (1965)'in *Leishmania* türlerini özetlediği benzer özellikler kullanılmıştır (10).

Leishmania parazitinin tanımlanması ve sınıflandırılmasında, izoenzim analizi altın standart olmak üzere, monoklonal antikolar, salgı faktörleri ve moleküler analiz yöntemleri kullanılmaktadır (11).

Leishmania cinsinin sınıflandırılmasında, Rioux ve ark.'nın izoenzimleri temel alarak yapmış oldukları filogenetik analizin basitleştirilmiş sınıflandırılması kullanılmaktadır. (12).

Evren	: Animalia
Şube	: Protozoa
Alt şube	: Sarcomastigophora
Üst sınıf	: Mastigophora
Sınıf	: Zoomastigophorea
Takım	: Kinetoplastida
Alt Takım	: Trypanosomatina
Aile	: Trypanosomatidae

Alt cins : *Leishmania* (Ross, 1903)

<i>L.donovani</i> kompleksi	<i>L.donovani</i> (Laveran & Mesnil, 1903) <i>L.archibaldi</i> (Castellani & Chalmers, 1919)
<i>L.infantum</i> kompleksi	<i>L.infantum</i> (Nicolle, 1908) (syn. <i>L.chagasi</i> Cunha & Chagas, 1937)
<i>L.tropica</i> kompleksi	<i>L.tropica</i> (Wright, 1903)
<i>L.killicki</i> kompleksi	<i>L.killicki</i> (Rioux, Lanotte & Pratlong, 1986)
<i>L.aethiopica</i> kompleksi	<i>L.aethiopica</i> (Bray, Ashford & Bray, 1973)
<i>L.major</i> kompleksi	<i>L.major</i> (Yakimoff & Schokhor, 1914)
<i>L.turanica</i> kompleksi	<i>L.turanica</i> (Strelkova, Peters & Evans, 1990)
<i>L.gerbilli</i> kompleksi	<i>L.gerbilli</i> (Wang, Qu & Guan, 1964)
<i>L.arabica</i> kompleksi	<i>L.arabica</i> (Peters, Elbihari & Evans, 1986)
<i>L.mexicana</i> kompleksi	<i>L.mexicana</i> (Biagi, 1953) (syn. <i>L.pifanoi</i> Medina & Romero, 1959)
<i>L.amazonensis</i> kompleksi	<i>L.amazonensis</i> (Lainson & Shaw, 1972) (syn. <i>L.garnhami</i> Scorza et al., 1979) <i>L.aristidesi</i> (Lainson & Shaw, 1979)
<i>L.enriettii</i> kompleksi	<i>L.enriettii</i> (Muniz & Medina, 1948)
<i>L.hertigi</i> kompleksi	<i>L.hertigi</i> (Herrer, 1971)

Alt cins : *Viannia* (Lainson ve Shaw, 1987)

<i>L.braziliensis</i> kompleksi	<i>L.braziliensis</i> (Vianna, 1911) <i>L.peruviana</i> (Velez, 1913)
<i>L.guyanensis</i> kompleksi	<i>L.guyanensis</i> (Floch, 1954) <i>L.panamensis</i> (Lainson & Shaw, 1972) <i>L.shawi</i> (Lainson et al., 1989)
<i>L.naiiffi</i> kompleksi	<i>L.naiiffi</i> (Lainson & Shaw, 1989)
<i>L.lainsoni</i> kompleksi	<i>L.lainsoni</i> (Silveira et al., 1987)

TARİHÇE

Şark çıbanı olarak bilinen kutanöz leishmaniasisin, çok eski bir hastalık olduğu, bazılarının MÖ 1500-2500'den önceki metinlerden elde edilen, MÖ 7. yüzyıl Kral Ashurbanipal kütüphanesindeki yazıtlarda çarpıcı tanımlarının yapıldığı belirtilmektedir. Onuncu yüzyılda Avicenna'nın da dahil olduğu, Kuzey Afganistan'da Balkh yarasını tanımlayan Arap hekimler tarafından detaylı tanımları yapılmakta ve Bağdat'ın da içinde bulunduğu Orta Doğu'daki farklı yerlerden kayıtlarının bulunduğu bildirilmektedir (13).

Leishmania ilk kez 1900 yılında Leishman tarafından Hindistan'da dizanteriye yakalanan bir hastanın dalak yaymasında görülmüştür (13–16). Aynı yıl Donovan'ın, Madras'da VL olgularında ölümden önce veya sonra dalaktan elde ettiği materyalden hazırlanan yayma preparatlarda paraziti görmüş olduğu ve 1903 yılında yayınladığı not edilmektedir. Yine aynı yıl Ross tarafından *Leishmania donovani* olarak isimlendirildiği belirtilmektedir. 1908 yılında ise Nicolle ve Compte'nin köpekte *Leishmania* bulunduğunu bildirdiği ve bu parazite Nicolle tarafından *Leishmania infantum* adı verildiği rapor edilmektedir (14–16). İlk başta Eski Dünya ve Yeni Dünya leishmaniasis'inin aynı olduğu düşünülse de, 1911'de Güney Amerika'da Gaspar Vianna'nın, Afrika ve Hindistan'da görülenlerden farklı paraziti, yeni bir tür olarak tanımlanan *L.braziliensis*'i bulmuş olduğu belirtilmektedir. 1922'de de Yeni Dünya tatarcık cinsinin *Lutzomyia* olduğunun bulunduğu bildirilmektedir (13).

Ülkemizde ise Kala-azar'ın varlığını ilk yazanın Kristamonas olduğu Unat tarafından bildirilmektedir. 1918'de Dr. Hofert Kaller İzmir civarında, 1931 yılında İbrahim Osman, 1936 yılında Dr. Akil Muhtar Özden tarafından VL olguları yayınlanmıştır. Dr. Akif İsmet Çetingel, 1936 ve sonrasında yapmış olduğu yayınlarla hastalığa dikkat çekmektedir (17). Türkiye'de köpeklerde leishmaniasis ilk olarak 1951 yılında Bursa'dan ve 1954 yılında İstanbul'dan bildirilmiştir (18). 1982 yılında, CanL ile ilgili yürütülen bir çalışmada, 1150 köpekte doğal enfeksiyon oranının %1.6 olduğu rapor edilmektedir (2).

MORFOLOJİ

Leishmania cinsinde yer alan parazitlerin evrimlerinde; memeli konakta görülen “amastigot” ve vektörde görülen “promastigot” olmak üzere morfolojik olarak iki farklı şekil bulunmaktadır.

Amastigot

“Leishman-Donovan Cismi” olarak da bilinmektedir (19). 3–5 µm boyunda, oval veya yuvarlak şekilde, kamçısız ve hareketsiz olarak bilinmektedir. Genellikle monositler, polimorf çekirdekli lökositler ve endotel hücreleri içinde kümeler halinde bulunmakta, bu hücrelerin parçalanması sonucunda hücre dışında tek tek veya gruplar halinde görülebilmektedirler. Sitoplazmada merkeze yakın yuvarlak veya oval, 1–1.2 µm çapında büyük bir nükleus, nükleus içinde büyük bir karyozom ve nükleusa bitişik yuvarlak veya çomak şeklinde kinetoplast bulunduğu bildirilmektedir. Sitoplazmada kinetoplast yakınında nokta şeklinde bir blefaroplast ve blefaroplasttan çıkıp ön kısımda sonlanan bir aksonem varlığı bulunmaktadır. Sitoplazmada ayrıca mitokondrium, endoplasmik retikulum, golgi cismi, vakuol, lizozom ve glikozomların da yer aldığı belirtilmektedir. Giemsa yöntemi ile boyanmış preparasyonlarda soluk mavi boyanan sitoplazma, koyu kırmızı veya menekşe rengine boyanan nükleus ile kinetoplast görülmektedir (15,17,19–24).

Promastigot

10–20 µm boyunda, 1,5–3 µm eninde olarak görülmektedir. Mekik şeklinde bir gövdesi ve yaklaşık uzunluğu parazitin uzunluğunda olan, ön uçtan çıkan serbest bir kamçısının bulunduğu bildirilmektedir. Vücudun ortasında bir nükleus, ön uçta yuvarlak veya at nalı şeklinde kinetoplast, kinetoplastın önünde blefaroplastın yer aldığı ve sitoplazmada ayrıca mitokondrium, endoplasmik retikulum, golgi cismi, lizozom ve glikozomların varlığı da belirtilmektedir. Giemsa ile boyanmış preparasyonlarda mavi boyanan sitoplazma içinde; ortada pembe veya kırmızı rene boyanan nükleus ile bunun önünde parlak kırmızı veya leylak rengine ufak bir kinetoplast ve blefaroplast görülmektedir (15,19–22,24,25).

Leishmania'ların yapısı elektron mikroskopuyla da incelenmiştir. Amastigot şeklinde, türe göre kinetoplastın içerdiği fibrillerin düzeninin ve çapının değişebildiği bildirilmektedir. Yüzey membranında yer alan mikrotübüllerin amastigot şekline sağlamlık kazandırdığı düşünülmektedir. Yüzey membranın katlanması internal bir boşluk oluşturmakta ve flagellar cep olarak isimlendirilmektedir. Mikrotübüllerin, flagellar cep membranı altında uzanmadığı görülmektedir. Kinetoplast DNA'sı birbirine bağlı binlerce dairesel DNA molekülünün birleşimi olarak ifade edilmektedir. DNA daireleri 2 farklı büyüklükte olup, birlikte mitokondriyal genomu oluşturmaktadır. Promastigot şeklinde ise, merkezde 0,6–1 µm çapında bir nükleus bulunmaktadır. Desmosomal plakların kamçının hücreye sıkıca tutunmasında görev aldığı belirtilmektedir (20).

YAŞAYIŞ VE KONAKLAR

Rezervuar Konaklar

Hastalığın yayılışının; enfeksiyon için uygun bir rezervuar, uygun bir vektör ve hassas bir konak populasyon olmak üzere 3 önemli faktöre bağlı olduğu bildirilmektedir (15). *Leishmania*'lar için bir konağın rezervuar olabilmesinin; (i) rezervuar konak sayıca bol ve uzun ömürlü olmalı (ii) enfeksiyona yakalananların oranı yüksek ve bazı hallerde %10 üstünde olmalı (iii) rezervuarda enfeksiyonun gidişi uzun sürmeli (iv) enfeksiyon konağı ağır hastalandırmamalı ve öldürücü olmamalı (v) parazitler deri ve kanda bol olmalı (vi) konak ve vektörler arasında temas sıkı olmalı şartlarına bağlı olduğu bildirilmektedir (21).

Leishmania cinsinin, özellikle küçük çocuklar ve immün sistemi baskılanmış kişiler başta olmak üzere, insanlarda ve hayvanlarda hastalık oluşturmakta olan antroponotik ve zoonotik olmak üzere iki tip leishmaniasise neden olduğu rapor edilmektedir (1,6,26). *L.tropica*'nın neden olduğu KL'de insan rezervuar konak olarak verilmektedir. *L.major*'un sebep olduğu KL'de ise, kemirgen konağın mevcut olmadığı durumlarda, insan ikincil rezervuar konak olarak göze çarpmaktadır. Bunun yanında, *Leishmania* cinsinin primer konağının mevcut olduğu durumlarda, aynı alanda bulunan diğer memelilerin de enfekte olabilme riski taşıdığı ve onların da sekonder veya rastlantısal konak olabildiği belirtilmektedir (1). İnsanı enfekte edebilen *Leishmania* türlerinin rezervuar konakları memeli hayvanların geniş bir bölümünü kapsamakta ve insan da bu grubun içine dahil edilmektedir (25). Köpeklerin Akdeniz ülkelerinde *L.infantum* (6,27–34) ve Güney Amerika'da ise *L.chagasi*'nin başlıca rezervuarı olduğu ve bu sebeple hastalığın insanlara bulaşması açısından en önemli kaynağı oluşturdukları düşünülmektedir (6,34). Vahşi kanin türlerinden tilki, çakal, kurt ve rakon köpeklerinin hem Yeni Dünya, hem de Eski Dünya ülkelerinde *L.infantum* ile enfekte olduğu bildirilmektedir (1). Enfekte köpeklerin parazitini esas konağı olduğu düşünülmekte ve insanda VL oluşumunu sağlayan geçişte önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (6). İnsanın *L.major* için rastlantısal konak olup (6,35), yaşam döngüsünün devamında önemli bir yer almadığı, Hindistan'daki PKDL'de ise *L.donovani* enfeksiyonu için asıl rezervuar olduğu bildirilmektedir (24).

Vektörler

Tatarcıkların enfekte rezervuar konaktan veya enfekte insandan kan emme sonucunda enfekte olduğu not edilmektedir (24). Eski Dünya tatarcık vektörleri arasında yer alan *Phlebotomus*'lar (6,24,36,37) Phlebotomidae familyasına dahil olup, bu familyanın yaklaşık

600 tür ve alt tür içermekte olduğu belirtilmektedir. Bunlardan da 30 tatarcık türünün de vektör olduğu veya olabileceği bildirilmektedir (37,38). Portekiz, İspanya, Fransa, İtalya, Kuzey Afrika, Yugoslavya, Kıbrıs, Suriye, Libya, Romanya, Tunus gibi ülkeler yanında Akdeniz bölgesinde de *L.infantum* vektörleri olarak rapor edilen tatarcık türleri arasında *Phlebotomus neglectus*, *Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus ariasi* ve *Phlebotomus perfiliewi*'nin yer aldığı bildirilmektedir (39). Yeni Dünya ülkelerinde ise vektör olarak *Lutzomyia* cinslerinin rol aldığı rapor edilmektedir (6,24,37).

Bulaşım

Esas olarak bulaşımın, enfekte dişi tatarcığın ısırmasıyla gerçekleştiği bildirilmektedir (24). Diğer nadir bulaşım yollarının ise cinsel ilişki (24), kan nakli, organ transplantasyonu ve anneden bebeğe transplasental yolla bulaşım olduğu belirtilmektedir (40–44). Hastalığın, hamilelik sırasında anne ve fetus hayatını ölümlle tehdit edebileceği de bildirilmektedir (45). Ayrıca VL'nin organ naklinde nadir görülen komplikasyonlardan olduğu ve böbrek naklinin daha sık gerçekleşmesi nedeniyle hastalığın daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır (46).

Endemik bölgelerde asemptomatik vericilerin kanlarından yapılan kültür sonuçlarının pozitif bulunmasıyla birlikte bu vericilerin hastalık kaynağı olduğu vurgulanmıştır (42,44). Bunun yanında *Leishmania*'nın canlılığını ve enfekte edebilme özelliğini kan bankası depolarında sürdürebildiği ve asemptomatik hastalarda gözlenen paraziteminin, kan alım sürecinde parazitin kanda taşınabileceğini desteklediği bildirilmektedir (42,44,47).

Bunların yanında ilaç kullanıcıları tarafından kontamine olmuş enjektörlerin kullanımı veya laboratuvar enfeksiyonu şeklinde de hastalık bulaşımının mümkün olabileceğine değinilmektedir (24,41,42,48). Ayrıca köpekten köpeğe ısırma yoluyla da direkt olarak bulaşabileceği bildirilmektedir (32,49).

Phlebotomus'ların tekrar tekrar kan emmelerinin, enfeksiyonu bulaştırmaları açısından önemli olduğu da vurgulanmaktadır (14).

EVRİM

Leishmania parazitlerinin yaşam döngüsünün KL, mukokutanöz leishmaniasis (MKL) ve VL'de aynı fakat klinik semptomların farklılık gösterdiği belirtilmektedir (13,50).

Enfekte dişi tatarcığın ısırmasıyla bulaşan leishmaniasis, dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Tatarcıkların primer olarak taşıyıcı hayvan rezervuar konaktan enfekte olduğu, bunun yanında bazı türlerde insanın da rezervuar olabileceği bildirilmektedir (51). Yaşam döngüsü, paraziti bünyesinde bulunduran dişi tatarcığın, insandan kan emmesiyle

başlamaktadır (21,22,50,51). Bunların tatarcığın orta barsağında promastigot şekline döndüğü ve ikiye bölünerek çoğaldığı, çoğalan promastigotların da tatarcığın farinks ve ağız boşluğuna göç ettiği not edilmektedir. Tatarcığın 8–10 gün sonra enfeksiyöz olduğu ve kan emmek amacıyla soktuğu memeliye promastigotları verdiği bildirilmektedir (21,22). Burada, mononükleer hücreler tarafından fagosite edilen parazitin promastigot şekillerinin kamçılarını kaybederek amastigot şekillere dönüştüğü ve ikiye bölünerek makrofajların içinde çoğaldıkları bildirilmektedir. Hücre patlayana kadar amastigot şekilleri sayılarını arttırmakta ve diğer fagositik hücreleri enfekte ederek, yaşam sikluslarını devam ettirmektedirler (21,22,50,51). Bunların en çok dalak, karaciğer, kemik iliği, böbrek, böbrek üstü bezi, bağırsak mukozası, mezenter lenf gangliyonlarındaki retikuloendotelial hücrelerde bulunduğu, nadiren kanda görüldüğü, beyaz kan hücrelerinde çoğalabildiği bilinmektedir (21,22). Tatarcıklardaki evrim süresinin, tatarcığın türüne, *Leishmania*'nın türüne ve çevrenin sıcaklığına bağlı olarak 4–18 gün arasında değiştiği belirtilmektedir. *L.infantum*'un insan ve diğer memeli hücrelerinin sitoplazmasında bulunan amastigot şekillerine Leishman-Donovan cisimleri de denilmektedir (21,52). Enfekte konağın başka bir tatarcık tarafından ısırılmasıyla, parazitin tatarcık bünyesine geçtiği ve daha sonra başka bir konağa aktarılmakta olduğu, bununla da yaşam döngüsünün sürdüğü not edilmektedir (51).

PATOLOJİ

Leishmania parazitinin, dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf dokularına ulaşarak birçok hastalığa neden olabileceği bildirilmektedir. Bu parazitin neden olduğu leishmaniasis deriyi ve mukoz membranı enfekte edebilecek özellikte olarak belirtilmektedir. Semptomların özellikle immünsüpresif hastalarda hayatı tehdit edecek boyutlara ulaşabileceği rapor edilmektedir (53). Hastalığın, tatarcık inokulasyonunu takiben, promastigotların retikuloendotelial hücrelere girmesi ve orada amastigot şekline dönüştükten sonra bölünerek çoğalması sonucu olduğu bildirilmektedir (24,50). Başlangıçta epitel hücrelerle, daha sonra da dev hücrelerle sarılmış granülomlar oluşmaktadır. Parazit lokal lenf nodlarına, daha sonra da homojen olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğine yayılmakta ve bununla da klinik sendromlara neden olmaktadır (50).

Dalak

Parazitlerle dolu retikuloendotelial hücrelerin hiperplazisine bağlı olarak belirgin splenomegali gözlenilmektedir (50). Dalağın ağırlığındaki artışın hastanın yaşına ve hastalığın

süresine bağlı olarak değiştiği rapor edilmektedir. Kapsül kalınlaşması nadir olarak görölmektedir (15).

Karaciğer

Mononökleer fagositlerin artması sonucunda, dalakta olduğu gibi karaciğerde de gelişen bir hipertrofi varlığından bahsedilmektedir. Hepatosplenomegalinin Kala-azar'da geç bir bulgu olduğu ve parazitli konak hücrelerinin proliferasyonuna ve konjesyona bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir (4). Kupffer hücrelerinin büyüklüğünde ve sayısında önemli bir artış gözlemlendiği ve çoğunun amastigot ile dolu olduğu da bildirilmektedir (15,50).

Lenf Nodları

Özellikle mezenterik ve inguinal bölgedekiler başta olmak üzere lenf bezlerinde hafif büyümeden bahsedilmektedir (15). Bu yapıların lenfositlerle çevrili, amastigotlarla dolu makrofajları içerdiği görölmektedir (15,50). Tonsillar lenf nodlarının da *Leishmania* içermekte olduğu not edilmektedir (50).

Ağız ve Nazofarinks

Sudan, Doğu Afrika ve Hindistan'da, VL bazen oral ve farinks lezyonlarının nedeni olarak verilmektedir. Bu lezyon görünümüne, birçok parazitte dolu farklı sayıda histiositten granüloma kadar değişen yapıların neden olduğu belirtilmektedir. Parazit sayısının, oral lezyonlarda nazofarinksdekilerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (50).

Gastrointestinal Sistem

Duedonum ve jejunumda retikuloendoteliyal hücrelerin proliferasyonu, submukozanın parazitte dolu hücrelerle infiltrasyonu ve bazen hücrelerin hiperplazisiyle atrofi gözlemlendiği bildirilmektedir (24,50). Diyarenin, bağırsakların parazitte istila edilmesi ve ülserleşmesi veya sekonder enterit sonucunda olduğu belirtilmektedir (1).

Deri

VL'e bağlı olarak deri belirtileri de görölmektedir. Bunlar tedavinin sonlarına doğru veya tedaviden 1–2 hafta sonra görülebildiği gibi, tedaviden 1–2 yıl sonra, spontan iyileşmeden yıllarca sonra da görülebilmektedir. "Post-Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL)" adı verilen deri belirtilerinin, KL erken dönem deri lezyonlarından farklılık

gösterdiği belirtilmektedir. Makülle başladığı ve lezyon büyüdükçe epidermisin incelmeye ve böylece hipopigmentasyona neden olduğu not edilmektedir. Daha sonra da lezyonların eritematöz bir hal aldığı ve nodüler olduğu, bol lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu içerdiği gösterilmektedir. Bu süre içinde amastigotların sayısında artış ancak hastalığın son safhasına doğru ise düşüş gözlemlendiği bildirilmektedir (15).

Diğer organlar

Kemik iliğinin genelde parazitle dolu makrofaj içerdiği gözlenmektedir. Ayrıca parazitler kalp kası, adrenal bez ve parotid bezlerinde de identifiye edilmektedirler. Böbreklerin, intestinal nefrit veya proliferatif glomerulonefrit gösterebildiği ve immün kompleks içerebildiği bildirilmektedir (50).

KLİNİK

Parazit özellikleri (enfektivite, patojenite, virulans), konak faktörleri ve konak yanıtının, hastalık işaretlerini ve klinik belirtilerini düzenlediği; yanıt ve belirtilerin parazit türlerine ve endemik bölgeye göre değişiklik gösterdiği belirtilmektedir (4). Visserotropik türlerin neden olduğu *Leishmania* enfeksiyonlarının; duyarlılık, hastalığa yanıt, yaş, beslenme durumu, doğuştan etki ve T hücre immün yanıtının zamanında oluşumu gibi konak faktörlerine bağlı olarak asemptomatik kalabildiği gözlenmektedir (4,47). Dermotropik türlerle oluşan leishmanial enfeksiyonların, deride veya komşu lenf nodlarında lokalize olarak kaldığı gösterilmektedir. Belirli türlerin ise burun ve orafaringiyal mukozaya, deriye veya karaciğer, dalak, kemik iliği ve uzaktaki lenf nodlarına ulaştıkları bildirilmektedir. Yayılma noktalarının belirgin olduğu ancak parazit özelliklerine, sıcaklığa karşı duyarlılığa, doku tropizmine, immün sistemden kurtulma özelliğine ve virulansına bağlı olarak değiştiği vurgulanmaktadır (4).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından leishmaniasis hastalığının 4 klinik formda görüldüğü bildirilmektedir: Bunlar: (a) iç organlarda görülen Visseral Form (VL, Kala-Azar), (b) en çok görülen ve genellikle antroponotik olan Kutanöz Form (KL), (c) ilerleyici doku formu olan Mukokutanöz (MKL) ve (d) tedavisi güç, kronik deri lezyonları oluşturan Diffüz Kutanöz Form (DKL) olarak belirtilmektedir (24,26,38). Ülkemizde VL ve KL yanında, köpeklerde Canine Leishmaniasis (CanL) de görülmektedir (14,54).

Visseral Leishmaniasis (VL)

Klinik inkübasyon periyodu, 3 haftadan 2 yıla kadar değişmekte olup ortalama 2–4 ay olarak verilmektedir (24,55). Enfeksiyon asemptomatik veya birçok olguda olabildiği gibi akut, subakut veya kronik olarak gözlenilmektedir (35). Halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, zayıflama, öksürük, diyare, birçok hastada ilk olarak gözlenen bulgular arasında sayılmaktadır fakat bunlardan hiçbiri spesifik semptom olarak tanımlanmamaktadır (24,55). Bunun yanında, lenf nodlarında büyüme, bulantı, ödem (56), uzun süreli ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, anoreksiya, çocuklarda gelişme geriliği gibi bulgular da bildirilmektedir (4,38,57,58). Karaciğer, dalak, kemik iliği, lenf bezleri, bağırsak çeperi ve deri gibi organ ve dokularda makrofaj sayısında artış, plazma hücreli granülomların oluşması, karaciğer, dalak, lenf bezlerinin büyümesi gibi değişiklikler de rapor edilmektedir (14). Fiziksel tanıda, hastaların %90'ında splenomegali, %75'inde hepatomegali gösterilmektedir. Dalağın orantısız olarak büyüdüğü ve bazen pelvise kadar uzanabildiği bildirilmektedir. Hastalık ilerledikçe fiziksel bulgularda artış saptandığı not edilmektedir. Sudan ve Akdeniz'de, hastalık afebril lenfadenopati olarak görülmektedir (24). Abdominal ağrının dalağın büyümesine bağlı olarak geliştiği, öksürük ve diyarenin enfeksiyonla arttığı rapor edilmektedir (24,56). Öksürük ve hemoptizinin, akciğer tüberkülozu gibi ko-enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebildiği bildirilmektedir (57). Bulantının, kronik leishmanial inflamasyon veya meydana gelen hepatite bağlı olarak geliştiği öne sürülmektedir. Ödem, saç ve deri değişikliklerinin oluşması sendromun bir parçası olarak verilmektedir. Genelde, Afrika'da hastalıktan önce veya febril hastalık boyunca, primer deri lezyonlarının oluşumu gösterilmektedir (24). Hindistan'da, hastalarda esas olarak, özellikle yüz, el ve gövdenin üst kısmında, koyulaşma, bazen de derinin siyahlaşması izlenmektedir (24,58). Ayrıca düşük ayak, sağırılık ve multipl kranial sinir felci izlenen nörolojik bulgular arasında yer almaktadır (59). Endemik alanlarda, enfeksiyonun, halsizlik, yorgunluk ve aralıklı olarak hepatosplenomegaliye neden olduğuna işaret edilmektedir (24). Tedavi edilmeyenlerde, zamanla, kaşeksi, trombositopeniye bağlı kanama, ikincil enfeksiyona karşı duyarlılık ve ölüm gözlenebileceği rapor edilmektedir (4,38).

Kutanöz Leishmaniasis (KL)

KL enfeksiyonunun subklinik olarak kalabildiği gibi, haftalar süren inkübasyon periyodundan sonra klinik hale gelebildiği belirtilmektedir (35). Tatarcığın soktuğu dönemde tipik olarak oluşan papülün, daha sonra nodül şeklinde genişlediği ve 1–3 ay içerisinde ülserleştiği rapor edilmektedir (4,35). Siğil benzeri lezyonlar da Eski Dünya türlerinde

gözlenilmektedir. Brezilya'da ise yayılmış lezyonlar ve lokalize olmuş lenfadenopati deri ülserlerinden önce gözlenilmektedir (4). Eski Dünya türlerinde kendiliğinden iyileşen türler sık olarak yer almakta fakat bunların şekli bozulmuş yaralar halinde oluştuğu ve uzun süreli iz bıraktığı vurgulanmaktadır (38). *L.major*'e bağlı olarak gelişen KL'de, lezyonların hızlıca nekroz şeklinde geliştiği ve ıslak ağırlı hal aldığı belirtilmektedir. Dudak ve burun üzerindeki lezyonların mukozaya yayılmadığı bildirilmektedir. *L.tropica*'nın etken olduğu formlarda, lezyonların yüzde ve çocuklarda daha sık olarak gözlendiği, *L.infantum* ve *L.chagasi*'nin neden olduğu KL'de ise burun, ağız ve larinksde nadir olduğu, *L.aethiopica* olgularında, yüzün merkezinde konumlanmış lezyonların görüldüğü rapor edilmektedir. Bu papüllerin toplanarak, kabuklanmamış veya ülserleşmemiş yaygın nodül veya plaklar oluşturduğu belirtilmektedir. *L.braziliensis*'in neden olduğu KL'de özellikle kol ve bacaklarda görülen tek, hızlı büyüyen, kırmızı kenarlı ülserler oluştuğu gözlenmektedir. *L.panamensis* enfeksiyonunun lenf nodlarına yayıldığı ve yıllarca ağırlı olarak kaldığı belirtilmektedir. *L.mexicana* ise, yüzdeki ve kulak arkasındaki ağırlı yaraların nedeni olarak bildirilmektedir (24).

Mukokutanöz Leishmaniasis (MKL)

Mukokutanöz enfeksiyonların, ağız-burun ve faringiyal boşluklarda kötü lezyonlar oluşturarak geniş hasarlar verdiği, yüzde bozulmalara neden olduğu ve bu yapıların hayat boyunca acılar çektiği vurgulanmaktadır (38). *L.braziliensis* ve az bir çoğunluğu da *L.panamensis* ve *L.guyanensis*'e bağlı kutanöz lezyonların görüldüğü hastaların %2-40'ında oluşan ülserlerin, iyileşme zamanına bağlı olarak metastatik mukozal lezyonların geliştiği belirtilmektedir. Burun mukozası başta olmak üzere, farinks, larinks ve üst dudağın da sıkça etkilendiğinden bahsedilmektedir. Başlangıç lezyonu nodül şeklinde olup, enfeksiyonun dudak ve burun mukozasından mukokutanöz bölümüne ve bazen yüz derisinin etrafına ve konjunktivaya kadar yayıldığı rapor edilmektedir (24). Lezyonların larinks ve farinkse kadar ulaşım, ciddi şekilde hasarlar verdiği not edilmektedir (4). Sepsis, pnömoni gibi ikincil enfeksiyona bağlı ölüm olabileceği belirtilmektedir. Kendiliğinden iyileşme pek görülmemektedir (24).

Diffüz Kutanöz Leishmaniasis (DKL)

Yayılmış lezyonlardan lepromatöze kadar değişebilen tiplerde lezyon oluşumu görülmektedir (38). Parazit istilasına uğramış nodüllerin geniş çaplı olduğundan ama ülserleşme gözlenilmediğinden bahsedilmektedir (4). Fakat bu lezyonların bir süre sonra lokal

olarak yavaşça derinin diğer bölümlerine özellikle kol, bacak ve yüze yayılarak, nodül, plak ve soluk pigmentli maküller oluşturduğu bildirilmektedir. Hastalığın yıllar boyunca sürebileceği ve kendiliğinden iyileşmenin nadir olarak görülebileceği not edilmektedir (24).

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvardaki hematolojik testler VL belirtilerini tanımlamada kullanışlı olup, hematokrit ve hemoglobin seviyesi, beyaz kan hücre sayısı ve total serum protein seviyesi tanıda kullanılmaktadır (55). Dalakta kan yıkımının artması ve kemik iliğinin bu yıkıma karşılık vermek için normalden fazla kan yapması sonucunda, kemik iliği tablosunun bozulmasıyla, hastada, trombositopeni, anemi, monositoz ile birlikte lökopeni (pansitopeni) gözlenmektedir (4,14,35,56). Bunlarla birlikte hipoalbüminemiyle ilişkili olarak hipergamaglobülinemi (4,35) ve hipoproteinemi de gösterilmektedir (56). Anemide hemoglobin düzeyi 6–8 gm/dl, lökopenide ise lökosit sayısı 3000/mm³ olarak verilmektedir (50).

Canine Leishmaniasis (CanL)

Köpeklerdeki hastalık, asemptomatik, oligoseptomatik ve semptomatik olmak üzere 3 tipte incelenmektedir (6). İlk aşamada herhangi bir hastalık belirtisi gözlenmediği bildirilmektedir (55). Klinik semptomlar ve görülme zamanlarının, semptomsuz dönemden birçok semptomun gözlendiği döneme kadar geniş bir alana yayılabileceği belirtilmektedir. Bu dönemler, akut, subakut, kronik veya latent şeklinde sınıflandırılmaktadır. İlk dönemin yavaş ilerlediği fakat kilo kaybı ile birlikte asteni ve apati gözlendiği bildirilmektedir. Üç aydan sonra da kutanöz semptomlar, kalp bozuklukları, konjunktivit ve renal bölgede ağrıya rastlanıldığı, hemorajinin de ilk gözlenen semptomlar arasında yer aldığı vurgulanmaktadır. Patent dönemde ise yüksek ateş (39–40 °C), apati, asteni, iştahsızlık, polidipsi, kilo kaybı gibi bulgular gözlenilmektedir. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegalinin de bu dönemde görülebileceği not edilmektedir. Son dönemde ise, birçok organın etkilenmekte olduğu, ülserler ve tüy döküntülerinin de yaygın olarak bulunduğu işaret edilmektedir. Köpeklerin bu dönemde kaşeksi gösterdiği ve renal veya karaciğer yetmezliği sonucu kaybedebileceği rapor edilmektedir (6). Belirtiler arasında kilo kaybı, tüylerin opaklaşması ve lenfadenopati, keratokonjunktivit, göz çevresinde tüy dökülmesi, deride ülserasyon, uzamış tırnaklarda deformasyon, geniş deri döküntüleri, arka kaba etlerde sertleşmenin yer aldığı da not edilmektedir (32,60). Lenf nodu büyüklüğünün, arka ayağın gerisindeki popliteal nodlardan kolayca anlaşılabilirliği belirtilmektedir. Ağız ve dudakların mukoz membranı renksiz olduğu

ve bu bölgede veya burun çevresinde ülserler görülebildiği rapor edilmektedir. Tırnak uzaması ve deformasyonu, gözlerde pirulan sıvı oluşumu ve konjunktivit geç safhalarda gözlenen bulgular arasında verilmektedir (55).

VL PROGNOZU

Hastanın zamanla çok zayıfladığı ve abdomenin, karaciğer ve dalağın büyümesiyle çok fazla şiştiği gözlenmektedir. Bu süre zarfında pnömokokkal otit, pnömoni ve septisemi, tüberküloz, kızamık ve bruselloz, basiller ve amibik dizanteri gibi lokal endemik enfeksiyonlar gelişebilmektedir (24). Bunlarla birlikte burun, diş eti kanamalarının yanında, kansızlık, granülositopeni, pansitopeni de görülebilmektedir (15). Tedaviye yanıtın, ateşin günlük, hemoglobin düzeyinin ve dalak büyüklüğünün haftalık değerlendirilmesi ve tedavinin sonunda da kemik iliği yayması ve kültürün değerlendirilmesiyle anlaşılabilirdiği bildirilmektedir. Hastaların çoğunda, ateşin 7 gün içinde kaybolduğu, hemoglobin düzeyinin yükseldiği ve 2 haftada dalağın küçüldüğü ve tedavi sonrasında parazitlerin gözlenmediği not edilmektedir (50). Tedavi edilmeyen hastaların % 80-90'ının öldüğü (24,31,50), tedavi uygulandığında ise, sadece ümitsiz olanların kaybedildiği rapor edilmektedir. Çoğu hastanın Leishmanin'e duyarlı hale geldiği ve bunların bağışık olduğu düşünülmektedir. Afrika'da olguların %5'inden, Hindistan'da ise %20'sinden fazlasında PKDL geliştiği belirtilmektedir (24).

İMMUNOLOJİ

Leishmaniasisde parazitin vücutta yerleşmesi sonucu kişide antikorlar oluştuğu ve hücrenel bağışıklık geliştiği belirtilmektedir (16,25,32,50,60). Parazitin yüzeyinde bulunan iki proteinin, nötral bir proteaz olan gp63 ve LPG parazit-makrofaj etkileşiminde önemli bir rol oynadığı rapor edilmektedir. Parazitin makrofaja tutunmasının ardından aktif fagositoz gerçekleşmekte ve parazite benzer bir vakuol oluşarak, bu vakuol ile lizozom membranlarının birleştiği belirtilmektedir. Ancak bazı yüzey antijenleri ile nötral proteazların yardımıyla parazitin burada sindirilemediği ve promastigot formdan amastigot forma dönüşerek replikasyona uğradığı rapor edilmektedir. Amastigotlarla dolan makrofajın bir süre sonra patladığı ve ortama salınan amastigotların yeni makrofajları enfekte ettiği bildirilmektedir (25,61).

Leishmaniasisin immün regulasyon temel prensibinin, makrofajlar içinde replike olan parazitin aktive olmuş makrofajlar tarafından öldürülmesi olduğu belirtilmektedir (35,62). Optimum koşullarda, T-helper hücre tip 1 (Th1) yanıtının leishmaniasidal aşamayı aktive ettiği not edilmektedir. Antijen sunan dendritik hücreler etrafında gerçekleşen bu kompleks yanıtına ek olarak, CD⁴ T hücrelerinin yanıtı ve IL-2 (İnterlökin), IFN- γ (İnterferon) ve tümör nekroz faktör (TNF)'ün dahil olduğu pro-inflamatuar sitokinlerinin salgılanmasının gerçekleştiği bildirilmektedir (4). IFN- γ 'nın birçok immünolojik sistemde inflamasyon yanıtı oluşturduğu ve diğer hücrelerin antijen sunan kısımlarına tutunmasında görev aldığı gösterilmektedir. CD⁴ T hücrelerinin B hücre yanıtının oluşumuna ve antikor üretimine yardımcı olduğu da belirtilmektedir. Buna ek olarak, makrofajın opsonize olmuş organizmaları kavramasının, oksidatif yanmayı ve organizmaların öldürülmesini tetiklediği, bunun da tahminen parazit antijen sunumunu arttırdığı ve bundan dolayı da, T hücre yanıtını geliştirdiği not edilmektedir (62).

Canlı köpeklerin, semptomatik enfeksiyon yanında asemptomatik veya birden fazla semptom taşıyan oligosemptomatik formları görülmektedir. Köpeklerdeki semptomatik VL, T hücrelerinin dahil olduğu immünolojik değişikliklerle ilişkili olarak bildirilmektedir. Bu değişiklikler arasında *Leishmania* antijenlerine karşı gecikmiş tipte hipersensitivitenin eksikliği, perifer kanda T hücre sayısının azalması, CD4⁺ hücrelerinin önemli derecede azalması ve in vitro ortamda mononükleer hücrelerin İnterlökin-2 (IL-2) üretiminden bahsedilmektedir (32,63).

EPİDEMİYOLOJİ

Leishmaniasis, Akdeniz'de kıyısı olan ülkelerde, Arabistan yarımadası, Irak, İran, Kafkasya, Pakistan, Hindistan, Çin, Sudan ve Etiyopya başta olmak üzere Afrika'nın kuzey yarımküresinde kalan kısmında, Bulgaristan ve Portekiz'de, Orta ve Güney Amerika'daki birçok ülkede rastlanan bir parazitik hastalık olarak bilinmektedir. Bu hastalığın 88 ülkede 5 kıtada milyonlarca insanı risk altında bıraktığı rapor edilmektedir (1,14,22,37,38,64-67). Dünya Sağlık Örgütü tarafından en önemli 6 hastalıktan biri olarak tanımlanmaktadır (14). Leishmaniasis'de 21 *Leishmania* cinsi insan için patojen olarak, 30 tatarcık cinsi de vektör olarak bildirilmektedir (35,38). Esas 2 epidemiyolojik grup olarak (i) bulaşım siklusunda hayvan rezervuar konakları içeren zoonotik form, (ii) vektör için esas enfeksiyon kaynağı olarak insanın rol aldığı antroponotik form bildirilmektedir (38).

Leishmania cinsinde yer alan türlerin değişik hastalıklara sebep oldukları halde morfolojik olarak benzer organizmalar olduğu belirtilmekte ve bunlar Eski Dünya ve Yeni Dünya türleri olarak ayrılmaktadır (14,15). VL olgularının %90'ının ise Bangladeş, Hindistan, Nepal, Sudan ve Brezilya'da olmak üzere 5 ülkede görüldüğü bildirilmektedir (3,4,35,66,68). Eski Dünya türlerinden *L.donovani*, *L.infantum* ve *L.tropica*'nın (1,14,15,20,26,35,58), Yeni Dünya türlerinden ise *L.chagasi* ve *L.amazonensis*'in VL için etken olduğu belirtilmektedir (35,58). Birçok ülkede ise esas etkenin *L.infantum* olduğu belirtilmektedir (1,6,26,69) VL rezervuarı olarak insanlar (1,26), ev ve sokak köpekleri, tilki, çakal, kurt gibi vahşi kaninler verilmektedir (1,26,70). En önemli rezervuar konağın ise köpekler olduğu not edilmektedir (1,6,26,69,71).

KL etkenleri arasında *L.tropica*, *L.major*, *L.aethiopica*, *L.infantum* türleri Eski Dünya türleri arasında (1,4,15,16,20,35,50,60,72), *Viannia* alt türlerinden *L.mexicana*, *L.(V) amazonensis*, *L.(V) venezuelensis* Yeni Dünya türleri arasında sayılmaktadır (4,35,46,50). KL rezervuarları olarak kemirgenler (26,64), köpekler ve insanlar (1) bildirilmektedir. KL olgularının %90'ının Afganistan, Brezilya, İran, Peru, Suudi Arabistan, Suriye ve Cezayir olmak üzere 7 ülkede görüldüğü bildirilmektedir (3,4,35,66,68).

MKL' e neden olan türlerin, Eski Dünya türlerinden *L.tropica*, *L.major* (35,58), Yeni Dünya türlerinden ise *L.chagasi*, *Viannia* alt türlerinden de *L.(V) braziliensis*, *L.(V) panamensis*, *L.(V) guyanensis* olduğu belirtilmektedir (4,35,38,58,73). MKL olgularının %90'ının Boliviya, Brezilya ve Peru'dan rapor edildiği belirtilmektedir (3,67).

DKL etkenleri arasında Eski Dünya türlerinden *L.aethiopica* (1,20,35,50,58,73), Yeni Dünya türlerinden ise *L.mexicana* (1,35,50,58,73), *L.amazonensis*, *L.ganhami*, *L.pifanoi* (73)'nin yer aldığı bildirilmektedir. Hastalık nadiren Latin Amerika ve Etiyopya'dan bildirilmektedir (4).

Leishmaniasis hastalığında Eski Dünya *Leishmania* türlerinin *Phlebotomus* cinsi, Yeni Dünya *Leishmania* türlerinin ise *Lutzomyia* cinsi dişi tatarcıklarla taşındığı belirtilmektedir (1,3,37,73).

Bir çalışmada 1997–2000 yılları arasında Türkiye'de 161 VL olgusu bildirildiği, bu olguların bölgelere göre dağılımının ise Akdeniz Bölgesinde %48.5, Ege Bölgesinde %18.6, Orta Anadolu'da %18.6, Marmara'da %7.5, Güney Anadolu Bölgesinde % 3.1, Karadeniz Bölgesinde % 3.1, Doğu Anadolu'da %0.6 olduğu bildirilmektedir. 1994–2000 yılları arasında 18216 KL olgusu bildirildiği, bu olguların bölgelere göre dağılımının ise Güney Doğu Anadolu %61.7, Akdeniz Bölgesi %37.5, Orta Anadolu %0.4, Ege Bölgesi %0.4, Karadeniz Bölgesi %0.1, Doğu Anadolu %0, Marmara Bölgesi ise %0 olduğu belirtilmektedir

(64). 2004 yılında ise T.C. Sağlık Bakanlığı'na bildirilen 30 VL olgusundan 1'i ölümle sonuçlanırken, 4187 KL olgusunda ise ölüme rastlanılmadığı rapor edilmektedir (5).

Akdeniz ülkelerinde yapılan çalışmalarda, CanL'nin oldukça yaygın olduğu gösterilmektedir (1,6,26). Türkiye'de 1995'ten beri VL hastalarının bulunduğu bölgelerde sınırlı sayıdaki köpekte yapılan incelemelerde enfeksiyon oranının Karabük'te %8 (34), Aydın Ketendere köyünde %20.8 (72), Kuşadası'nda %9.1 (74), Karaburun ve Eğlenhoca köyünde %23 (75), Bursa'da %4.3 (76), Manisa civarındaki 24 köyde %3.6–19 (77) ve Muğla'da %3.8 (54) olduğu rapor edilmektedir.

VL insidansının erişkinlerdekine göre çocuklar ve gençlerde (78), erkeklerdekine de kadınlardakine göre daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (79). Ayrıca Sudan'daki bir çalışmada, yıllık VL insidansının en yüksek olarak bulunduğu yaş grupları; 1996'da 5–7 yaş, 1997'de 8 -10 yaş ve 1998'de 11–13 yaş şeklinde sıralanmaktadır (79).

Leishmaniasis hastalığı için bazı risk faktörlerinin insan kaynaklı olup, göç, şehirleşme, immünsüpresyon veya kötü beslenme gibi etkenleri içerdiği, bazılarının ise doğal çevresel değişiklikler olduğu belirtilmektedir (38,80). Özellikle kötü hijyen şartlarında yaşayan düşük sosyo-ekonomik durumlarda olan ülkelerde daha sık rastlanıldığı rapor edilmektedir (15,24,38). Yoksulluk, fakir ev koşulları ve dışarıda veya yerde uyuma gibi riski artırıcı ekolojik faktörlerle ilişkili olarak gösterilmektedir (68). Yakarcaların yumurtlayabilmeleri için nispi nemin %100 civarında olması ve yumurtaların genellikle organik madde yönünden zengin ve nemli topraklara, güneş almayan yerlere saklanması gerektiği bildirilmektedir. Bundan dolayı, hastalığın rastlandığı ülkelerde, ısı, nem, bölgenin yüksekliği ve bitki örtüsü gibi faktörlere bağlı olarak vektör olan tatarcık türlerinin o bölgede fazlasıyla çoğalabildiği ve rezervuar olan insan ve hayvanların bulunmasıyla bölgesel karakter gösterdiği belirtilmektedir (15).

Türkiye'de köpekler VL açısından ana rezervuar konak olarak kabul edilmekte ve enfeksiyon oranının, en az bir insan VL olgusunun görüldüğü bölgedeki köpek popülasyonunda oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir (77). Epidemiyolojik yapıdaki değişimler de risk faktörünü tetikleyici nedenler arasında belirtilmektedir (81). Antroponotik VL açısından diğer endemik toplumlardaki VL taşıyıcıları, ev halkının birbirleriyle temasları ve VL hastalarıyla yakın komşulukla karşılaştırıldığında Direkt Aglütinasyon Testi ile yüksek pozitiflik ve pozitif leishmanin deri testi sonuçları elde edilmektedir (82–84). Köpeklerdeki seroprevalansın çocuklardakinden 3 kat daha fazla olduğu, bunun da tatarcık ısırma oranının köpeklerde insanlardakinden daha yüksek olduğunu gösterdiği not edilmektedir. Bununla da köpeklerin insanlar gibi rastlantısal konak olmadığı vurgulanmaktadır. İnsan enfeksiyon oranı

köpek yoğunluğu ile birlikte artmakta ve köpek sahibi olmanın, ev halkı üyeleri için de önemli bir risk faktörü oluşturduğu rapor edilmektedir (65).

Cibinlik kullanılmaması, yerde uyuma, ev halkının küçükbaş (tavuk, keçi, ördek) hayvan beslemesi, evin yakınında büyükbaş hayvan bulunması, evin 3 odalı veya daha az odalı olması, evin yakınında göl bulunması, ailenin daha önce göç etmiş olması gibi karakterlerin hastalık bulaşında risk faktörü oluşturduğu vurgulanmaktadır. Evin çamur, tuğla, tahta, çimentodan yapılmış olması da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (85). Ayrıca bitki örtüsünün, evin bulunduğu bölgenin yakınında bulunan ağaç sayısının, ev yakınındaki ahıl ambar sayısının ve tipinin de çevresel risk faktörlerinden olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda, tarlada çalışmanın ve çocukların yatılı okullarda kalmalarının ve hastalarla aynı evi paylaşmanın da riski arttırabildiği bildirilmektedir (79,86). *Lutzomyia* dağılımının ağaçlık alanlara yakın olan evlerde daha fazla olduğu not edilmektedir (87). Bunların yanında HIV ko-enfeksiyonunun ve intravenöz ilaç kullanıcılarının da risk faktörü oluşturdukları vurgulanmaktadır (38).

TANI

Leishmaniasis erken tanısının, hastanın birçok hasar almasını veya hastanın ölümünü önlemek açısından önemli olduğu not edilmektedir (88). Leishmaniasis'in laboratuvar tanısının etkensel tanı (parazitin gösterilmesi), doku örneklerinde parazit DNA'sının tanımlanması ve immunolojik tanı şeklinde konulabileceği belirtilmektedir (67,89).

Etkensel Tanı (Parazitin gösterilmesi)

Etkensel tanı, mikroskopik bakı, kültür ve hayvan inokulasyonu ile gerçekleştirilmektedir (67). Klinik örneklerde amastigotların direkt olarak gösterilmesi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (4,90).

Mikroskopik bakı: Dalak, karaciğer, lenf bezleri veya daha az tehlikeli olan kemik iliği ponksiyonunda parazitin gösterilmesi esasına dayandırılmaktadır (1,6,26,35,81,91). Dalak, kemik iliği ve lenf nodu aspirat yaymalarının tanıdaki duyarlılığı sırayla %95'den fazla (4,37), %55-97 ve %60 olarak verilmektedir (4). Fakat dalak fatal hemorajiye neden olabildiğinden (89), dalağın aspirasyonunda çok dikkatli olunması ve mümkümsü deneyimli personel tarafından alınması gerektiği belirtilmektedir (26).

Kültür: Dalak, kemik iliği, lenf nodu ve karaciğer materyallerinin kültürde kullanımının uygun olduğu bildirilmektedir (90). Dermal yaraların da kültüre edilebileceği fakat kontaminasyon riskinin yüksek olduğu rapor edilmektedir (35). N.N.N. (Novy - Mac

Neal - Nicolle) besiyeri kültür için uygun olarak kabul edilmektedir (6,89). Kültürde en yüksek üreme, 22–28 °C'ler arasında gösterilmektedir (89). Mikroskopi ve kültürün kombine olarak kullanılması, tanıdaki duyarlılığı %85 üzerine çıkarmakta ve kültürün veya DNA analizinin tür identifikasyonunu sağladığı belirtilmektedir(4).

Deney hayvanlarına inokulasyon: *Leishmania*'ların izolasyonun-da golden hamsterlar en uygun laboratuvar hayvanları olarak bildirilmektedir. Leishmaniasis şüpheli olguların kan, kemik iliği ya da ezilmiş doku örnekleri laboratuvarda üretilmiş hayvanların periton içine, burun derisine veya ayak tabanına inoküle edilmekte ve direkt mikroskopi ile saptanarak besiyerine inoküle edilmektedir (89). İnokulasyon yapılmış olan hayvanların işlemde 2 ay sonra öldürülmesi ve dalağının parazit açısından taranması gerektiği rapor edilmektedir (6).

Ksenodiagnosis: Vektörde enfeksiyonun göstergesi olarak bilinen, özel hayvan inokulasyonu olarak kabul edilmektedir (92). Sadece özel laboratuvarlarda yapılabileceği vurgulanmaktadır (6).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): *Leishmania*'nın spesifik tür identifikasyonu Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve izoenzim yapısı kullanılarak yapılan zymodeme teknikleri kullanılarak yapılmaktadır (35,89,93). DNA bazlı tanıda hedeflerden birisi de kinetoplast DNA mini çemberi olarak bildirilmektedir. *Leishmania* PCR analizlerinde klinik örnek olarak, periferik kan, kemik iliği aspirasyon örneği, kandan ayrılan beyaz kan hücreleri, deri ve mukoza lezyonlarının kenarından alınan aspirat örnekleri önerilmektedir (4,89,94). Lezyonda parazit DNA'sının PCR ile tanımlanmasının hem KL, hem de MKL tanısında oldukça duyarlı olduğu not edilmektedir (4). Bu testin duyarlılığı %80–100 olarak verilmektedir (67). Lenf nodunda ve kemik iliği aspirasyonlarında *Leishmania* parazitlerini tanımlamada PCR yöntemi, mikroskobiden daha duyarlı olarak bildirilmektedir (89). PCR ve mikroskopi sonuçlarının %85 oranında uyum gösterdiği belirtilmektedir (95). Türkiye'de ise insan ve köpeklerde leishmaniasis tanısında kullanılan PCR'ın alternatif olması yerine, diğer yöntemlerle birlikte uygulanmasının tanı ve takipte daha yararlı olacağı bildirilmektedir (96). İmmünsüpresif VL hastalarında ise, PCR (%82), mikroskopi (%55) ve kültürden (%55) daha duyarlı olarak verilmektedir (88).

İmmunolojik Tanı

Serolojik testlerin oldukça duyarlı ve uygun olduğu bildirilmektedir (37). VL için kullanılan serolojik testlerin doğruluğunun, uygulanan tekniğe, kullanılan materyale ve kullanılan antijen saflığına bağlı olduğu vurgulanmaktadır. Aktif VL olguları için duyarlılığın genelde yüksek fakat özgüllüğün net olarak verilemediği belirtilmektedir (91). Endemik alanlarda VL'de, erken olgu tanımı için en etkili kombinasyonun, tavsiye edilen tekniklerden

bir tanesinin kullanıldığı serolojik tarama ve serolojik tanının şüpheli olarak bulunduğu olgularda ileri olarak parazitolojik tanının kullanılması olduğu anlatılmaktadır (97).

Non-spesifik immunoglobulinleri tanımlayan testler arasında Formol gel veya aldehit testi, Chopra antimon testleri ve Sia'nın globulin çöküntüsü deneylerinin yer aldığı not edilmektedir. Bu testlerden özellikle en uygun olanı Formol-gel olup, bu testin hastalığın ilk ayında pozitif, 3-4 ayda tam pozitif, iyileştikten sonra da 3-4 ay kadar pozitif kaldığı belirtilmektedir (89). Serolojik tanıda antikorların saptanması amacıyla, İmmüdiffüzyon, İmmüelektroforez, Western Blot (WB), İndirekt Flouresan Antikor Testi (İFAT), Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), Direkt Agglutination Testi (DAT) (37,64,67) yanında, Kompleman Fiksasyon Reaksiyonu (KFR), İndirekt Hemaglutinasyon (İHA) ve rK39-ELISA testleri uygulanmakta, idrarda antijen saptanmasında ise KATEX testinden yararlanılmaktadır (37).

VL tanısında en çok kullanılan testlerin DAT ve ELISA olduğu bildirilmektedir (37,67). DAT'nin duyarlılığı %91-100, özgüllüğü %72-100, ELISA'nın duyarlılığı ve özgüllüğünün %100 olduğu belirtilmektedir (67,74,89). DAT'ın esas alındığı parazit tanı stratejisininin araştırılmasında, bölge durumunu kontrol etmek açısından, bu testin parazitolojik tanıdan daha iyi olduğu not edilmektedir (91). rK39 ELISA testinin duyarlılığı %100 (95,98), özgüllüğü ise %93-100 olarak verilmektedir (37,90,94). DAT ve rK39 ELISA testi arasındaki uyum ise %96 olarak verilmekte (91), her iki testin de duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu rapor edilmektedir (99). rK39 ELISA testinin, VL araştırmasında İFAT ve ELISA testleri ile uyumluluk gösterdiği izlenilmektedir (100).

ELISA'nın İFAT ve İHA'dan daha duyarlı olduğu vurgulanmaktadır (89). İFAT duyarlılık ve özgüllüğünün %100'e yakın olduğu bildirilmektedir (29,37,101-103). İHA duyarlılığı ise %100 olarak verilmektedir (104). Bunların yanında yapılan bir çalışmada, hastaların tümü immüelektroforezle pozitif bulunurken, İHA ile %60 oranında pozitiflik saptanılmaktadır. Parazitolojik olarak leishmaniasis tanısı konmuş 46 kişinin serumlarında KFR ile de %96-97 pozitiflik bildirilmektedir (89). KATEX ise antijen bazlı bir test olup, VL'li hastanın idrarında leishmanial antijeni tanımlamada kullanılmaktadır (37,67,89,90). Bu testin duyarlılığının %68-100, özgüllüğünün ise %100 olduğu belirtilmektedir (37,89). VL tanısında kullanılan deri testi Leishmanin ya da Montenegro deri testi olarak bilinmektedir (67). Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (93).

Enfektif köpeklerin önemli bir oranının asemptomatik olması nedeniyle köpeklerdeki leishmaniasis prevalansının saptanması için serolojik yöntemlerin kullanılmasının zorunlu olduğu belirtilmektedir (6,105). CanL tanısının insaninkinden farklı olmayıp, her ikisinde de

elde edilen klinik, epidemiyolojik, parazitolojik ve biyokimyasal bilgiler bir arada kullanılmaktadır. Direkt tanı yöntemlerinde, mikroskopiyal bakıda kemik iliğinin lenf nodu aspiratlarından daha duyarlı olduğu (%60–75), bunun yanında kültürün duyarlılığı %25 oranında arttırdığı belirtilmektedir. PCR'ın, semptomatik olgularda %89–100 duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir. Serolojik tekniklerin farklı duyarlılıklar gösterdiği, bunlar arasında ELISA ve WB'un en az PCR kadar duyarlı oldukları not edilmektedir. Hücre sel immünite tanısı açısından uygulanan Montenegro veya Leishmanin deri testinin enfekte köpeklerde pozitif sonuç verdiği rapor edilmektedir. Humoral immünite açısından İFAT, ELISA, dot-ELISA, WB ve immünokromatografik dipstik testleri kullanılmaktadır. Bunlar arasından İFAT serolojinin altın standardı olarak tanımlanmaktadır (6).

SAĞALTIM

Kanama, pnömoni, tüberküloz ve dizanteri klinik enfeksiyon bulgularının mevcut olduğu VL hastalarında her an ölüm gözlenebileceğinden, oldukça etkili, hızlı aktif tedavinin uygulanmasının önemine dikkat çekilmektedir (35). *Leishmania* türlerinin aralarında farklı duyarlılıklar göstermesinin yanında, hastaların da tedavilere farklı hızda yanıt verdiği bilinmektedir. Optimum rejimler farklı endemik alanlarda farklı olabilmektedirler (24). Antileishmanial etki yapan yaklaşık 25 bileşik bulunmakta fakat bunlardan bazıları insanlar için antileishmanial ilaç olarak sınıflandırılmakta ve çoğu parenteral olarak kullanılmaktadır. İlk etkili ilaç, 1912'de keşfedilen ve ilk olarak 1922'de Hindistan'da Brahmchari tarafından *Leishmania donovani*'ye karşı etkili olduğu rapor edilen ureastibamine'dir (106).

Anti-leishmanial etki için parenteral olarak pentavalan antimonlar, amphotericin B, liposomal amphotericin B, pentamidine, paromomycin sulphate, interferon γ kullanımı oral olarak da ketoconazole, itraconazole, dapsone ve allopurinol kullanımı önerilmektedir (35). VL tedavisi için pentavalan antimonlar, amphotericin B, liposomal amphotericin B ve pentamidin ilk aşamada kullanılan ajanlar arasında belirtilirken (1,55,107,108,109), KL tedavisi için ise pentavalan antimonlar, amphotericin B, pentamidine ve paromomycin kullanımı önerilmektedir (107,108,109).

Pentavalan Antimon: Günde 20 mg/kg şeklinde 28–30 gün, intravenöz ya da intramuskuler olarak kullanımı önerilmektedir (56,110). En çok kullanılan Pentavalan (5'li) Antimonial bileşiklerin 2 farklı preparasyonu olan Sodium stiboglukonat (100 mg Sb/ml) ve Meglumine antimonat (80 mg Sb/ml) bileşikleri olduğu belirtilmektedir (24,107,111). Gasser ve ark. (106) tarafından, tedavi sırasında Antimon bileşiklerinin pankreatite neden olabileceği

belirtilmekle birlikte, kutanöz ve visseral formlar için primer olarak verilmesinin uygun olabileceğine değinilmektedir (112). Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, antimonların *Leishmania* amastigotlarında glikolitik enzim ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe ettiği ve adenozin trifosfat (ATP) ve guanozin trifosfat (GTP) oluşumunda doza bağlı inhibisyon olduğu bildirilmektedir (106). Bu bileşiklerin kullanılmasının, Hindistan'ın Bihar eyaletinde, şimdilerde de komşu bölge olan Nepal'de de hastaların %40-65'inde dirençle sonuçlandığı vurgulanmaktadır (107). Bu ilaçların genelde yüksek etkileri yanında, uygulamanın parenteral yolla yapılması, tedavinin uzun süreli olması, halsizlik, aminotransferaz seviyesinin yükselmesi (35), elektrokardiyografik anomaliler gibi dezavantajlarının varlığı da not edilmektedir (1,4,108). Bu ajanların kullanımında, abdominal ağrı, trombositopeni veya lökopeni, mide bulantısı gibi yan etkiler de rapor edilmektedir (1,4,34,106). Bu ajanın tedaviye yanıt oranı %90–95 olarak verilmektedir (4,110).

Amphotericin B Deoxycholate: Amphotericin B'nin (AmpB) çok iyi leishmaniasidal etkisi olduğu vurgulanmaktadır (113). Toksisitesini azaltmak amacıyla günde 1 mg/kg şeklinde 20 gün verilmektedir. Özellikle Hindistan'da 1 mg/kg şeklinde 15 doz olarak 30 günlük sürede verilmesinin uygun olduğu belirtilmektedir. Amphotericin B etkili bir ajan olarak kabul edilmekte fakat ters reaksiyon verebilmesi ve toksik olması, infüzyon gereksinimi, uzun süreli tedavi gibi zorluklarla uygulanması zor bir ajan olarak bildirilmekte (110) ve ikinci tercih olarak kullanılmaktadır (112). Bu ajanın kullanımının sınırlandırılmasının nedenleri arasında, kasılma ve titremeye birlikte görülen yüksek ateş, tromboflebit, miyokardit, hipokalemi, renal bozukluk ve ölümün yer aldığı belirtilmektedir. Bu ilacın %95 oranında tedaviye yanıt verdiği not edilmektedir (107,110).

Liposomal Amphotericin B: 3 mg/kg dozda 5 gün süresince, ek olarak da 10. günde 6. doz şeklinde verilmesi tavsiye edilmektedir (110). DKL hariç diğer tüm leishmaniasis şekilleri için olduğu gibi *L.infantum* kökenli VL olgularında düşük dozlarda bile etkili olan AmpB ve toksik etki yapmayan bir seçenek olarak Liposomal Amphotericin B (L-AmpB) önerilmektedir (1,24,114). İyi tolere edilebilen bu ilacın endemik bölgelerdeki çocuk ve erişkinlerde oldukça etkili olduğu belirtilmektedir. Etkili dozların verilmesiyle %95 oranında iyileşme sağlanılmaktadır (110, 115).

Pentamidine: Bu ilacın, her iki günde bir 4 mg/kg veya haftada 3 kez, 15–30 doz şeklinde verilmesi önerilmektedir (35). Pentamidine başlarda pentavalan antimon bileşiklerine karşı dirençli kala-azar olguları için kullanıldığı fakat daha sonra fiyatı ve insüline bağlı şeker hastalığı ve ölüme neden olan toksik etkisinden dolayı kullanımının sınırlandırıldığı not edilmektedir (113). Bu ajanın kullanılması, hastalarda sık olarak mide bulantısı, kusma veya

diyare gibi sonuçlar oluşturabileceği gibi, seyrek olarak da hiperglisemiye veya kardiyotoksisteye neden olabileceği vurgulanmaktadır (4). Pentamidine'nin tedaviye yanıt oranı başlangıçta yaklaşık %100, son zamanlarda ise %70 olarak verilmektedir (116).

Paromomycin Sulphate (Aminosidine): Günde 15–20 mg/kg dozda 21 gün boyunca verilmektedir (35,110). Tek olarak veya antimon bileşikleriyle kombine kullanımı tavsiye edilmektedir (113). KL tedavisi olarak hastaya verilmesi sonrasında, eritem, ağrı, ödem oluşumu gibi sonuçların meydana gelebileceği bildirilmektedir. VL için kullanımında ise ototoksiste oluşabildiği belirtilmektedir (4). Bu ajanın etki mekanizmasının sitokrom C inhibisyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Hindistan ve Kenya'da *L.donovani* veya *L.infantum*'un neden olduğu VL için ilk alternatif olarak aminosidine bileşikleri kullanılmaktadır (24). Bu bileşikler genelde, antimonial veya pentamidine tedavisine cevap alınmadığı zamanlarda uygulanmaktadır (36). Paromomycin bileşiğinin tedaviye %93–97 oranlarında yanıt verdiği belirtilmektedir (4,110,116).

Miltefosine: Antimon direnci görülen enfeksiyonlar da dahil olmak üzere VL için oral olarak kullanılan ilk ilaç olarak tanımlanmaktadır (4,110). Bu ajan, 28 gün boyunca 50 mg, 25 kg ve üzerindeki kişilere günde 2 kez, vücut ağırlığı olarak 25 kg altındakilere ise günde 1 kez verilmektedir (110,113). Antineoplastik ajan olarak geliştirilen bu ilacın, membran aktive eden bir alkalifosfolipid olduğu belirtilmektedir. Yüksek düzeyde pentavalan antimon direnci olan bölgelerde denendiğinde, başarılı koruyuculuk, tolere edilebilen ters reaksiyon ve hem erişkin, hem de çocuklarda etkinlik gözlenilmektedir (110). Miltefosine'in memeli hücrelerin, inositol metabolizması ve fosfolipaz aktivasyonuna etki ettiği bilinmektedir (113). Bu ajanın tedaviye yanıt oranı %95 olarak verilmektedir (107,110).

Ketoconazole: Günde 400 mg/kg şeklinde 28 gün kullanımının uygun olduğu belirtilmektedir. *Leishmania* promastigotlarının membran geçirgenliğini engelleyerek etki ettiği not edilmektedir (108). Itraconazole: 200 mg/kg dozunda 4–8 hafta süresince kullanımı tavsiye edilmektedir. Toksik etkisinin ketoconazolden daha az olduğu vurgulanmaktadır (106). Ketoconazole ve itraconazole gibi azole gruplarının membrandaki ergosterol sentezini inhibe ettiği rapor edilmektedir (113). Allopurinol: İlk oral ajan olup, memeli hücrelerde pürin metabolizmasını, *Leishmania*'da ise pürin anabolizmasını inhibe ettiği bilinmektedir. Günde 20 mg/kg şeklinde 28 gün kullanımı önerilmektedir (106). İnterferon γ (IFN γ): VL için verilen ek tedavi olarak bilinmektedir. Bu bileşiğin antimonlarla birlikte verilmesinin önceden tedavi edilmemiş hastalarda parazit eliminasyonunu arttırdığı bildirilmektedir (106).

Tedavi edilmeyen vakaların % 95'i 2–3 sene içinde ölümle sonlandığı ve uygun

tedavinin ölüm oranını % 5-10'a kadar düşürebildiği yapılan çalışmalarda rapor edilmektedir (22,24). Olgu ölüm hızının (normalde %5 civarında) tedaviye rağmen, kültürel nedenler ve ilaç erişimine bağlı olarak kadınlarda erkeklerdekinden 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (107). Bazı hastalar tedaviye, 7–10 günden sonra klinik iyileşme ile yanıt vermektedirler. Dalağın tamamen düzelebilmesi için 1 yıla kadar bir süre gerektiği, persistan veya tekrarlayan splenomegalinin, kötüleşmeyi veya ikincil enfeksiyonun varlığını işaret ettiği belirtilmektedir. Kötüleşmede ve özellikle tepkisiz ve immünsüpresif hastalarda, tedavinin parazitolojik iyileşmeye kadar devam ettirilmesi önerilmektedir (4,24).

KORUNMA

Leishmaniasisin kontrolü ile ilgili yaklaşımlar; erken tanı, olguların tedavisi ve gerekli olan yerlerde vektör ve rezervuar konakların kontrolünün yapılmasında birleşmektedir. Endemik bölgelerdeki sağlık eğitimi, kontrol stratejisinin önemli bir maddesi olarak belirtilmektedir (24,117). Zoonotik VL (ZVL) ve Zoonotik KL (ZKL) açısından, leishmaniasis kontrolü için rezervuar kontrolü ve vektör kontrolü önerilmektedir (26,118). ZVL'nin görüldüğü genelde kırsal kesimde köpeklerin insanların yaşamında yardımcı ve gerekli olması nedeniyle tedavi ile itlaf arasında karar verilmesi zor olduğu ve bölgede mutlaka kontrol yöntemlerinin kombine bir şekilde uygulanması gerektiği belirtilmektedir (54). İnsanın esas konak olduğu bölgelerde, hastaların tanımlanması ve tedavisi, parazitin bulaşımını azaltmak amacıyla anlamlı olarak kabul edilmektedir (1,24,26).

Enfekte köpekler, hem klinik semptomlar, hem de serolojik tanıyla identifiye edilmektedir (24,69,119). Çalışmalar, köpek kontrolünün, hem köpeklerde, hem de çocuklarda *Leishmania* insidansını azaltacağına işaret etmektedir (118). Köpeklerin vurularak veya zehirlenerek öldürülmelerinin en etkili yöntemler arasında yer aldığı belirtilmektedir. Ayrıca birçok ülkede, ilaç direnci, tekrarlanan enfeksiyon veya tehlikeli epidemiyolojik konum gibi özel durumlarda, enfekte ev köpeklerinin ötenazi ile öldürülmesinde artış olduğu rapor edilmektedir (1). Köpeklerdeki kontrolün, asemptomatik köpeklerdeki seropozitifliği tanımlamadan yapılamayacağı belirtilmektedir. Enfekte köpeklerin eliminasyonu tavsiye edilmekte fakat etik ve sosyal sebeplerden dolayı da alternatif kontrollerin uygulanmasının gerekli olduğu rapor edilmektedir (27).

Hem köpeklerin, hem de insanların korunmasının aşılarla da mümkün olabileceği

bildirilmektedir. Aşılamada, Eski ve Yeni Dünya ülkelerinde insanlarda klinikte test edilen farklı *Leishmania* türlerinin promastigot formlarından hazırlanan antijen preparasyonu kullanılmaktadır. Bu yöntemin KL'e karşı etkisinin %0–75 arasında değiştiği belirtilmektedir. Vektörde parazitin farklılaşmasıyla ilişkili antijenler, promastigot yüzeyinin lipofosfoglikanları (LPG) olup, taşınımı bloke eden aşılarda bu yapıların kullanıldığından bahsedilmektedir. Kan emme sırasında tatarcıkta bu antijenlere karşı alınan spesifik antikörlerin, vektör içindeki normal parazit gelişimini engellediği belirtilmektedir (118). Geliştirilen köpek aşılı, steril immüniteye neden olmakta ve sağlıklı deride görülen amastigotları elimine ettiği de yapılan bir çalışmada belirtilmektedir (119).

“Anti-feeding” etkisi açısından sentetik pyrethroidlerin, tatarcık ısırmasında mutlak koruma sağladığı bildirilmekte ve bununla ilgili bazı yöntemler uygulanmaktadır. Pyrethroid emdirilmiş yatak tülleri, giysiler ve halkalar genelde tropikal bölgelerde sivrisinek ve *Phlebotomus* ısırma riskini azaltarak sıtma ve leishmaniasis kontrolü açısından kullanılmaktadır. Laboratuvar çalışmalarında köpeklere deltametrim emdirilmiş tasmalar takılmasının, hayvanı dişi tatarcık sineklerine karşı %85–98 oranında koruduğu rapor edilmektedir. Bu uzun süreli etkinin, tasmanın sürtünerek köpeğin derisindeki lipid tabakası içine deltametrim bırakan uzun süreli bir depo görevi yapmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (120). Araştırmalarda en etkili tasmanın deltametrim içeren ve Scalibor (Türkiye’de Paraband®) adı ile piyasada bulunan tasmalar olduğu belirtilmektedir (54). Deltametrim emdirilmiş tasma takılan bölgelerde, Scalibor’un geniş çaplı kullanımının, CanL’in endemik olduğu Güney Avrupa ülkelerindeki bulaşım riskini azaltmakta olduğu rapor edilmektedir (121).

Kesin vektörün saptanması, kontrolü, yerleşme merkezlerinin birkaç yüz metre etrafında tatarcıkların üreme bölgelerinin ortadan kaldırılması, buralara çeşitli insektisit ve larvasit ilaçların serpilmesinin tatarcıkla savaşta önemli olduğu bildirilmektedir. Tatarcıklar gece sokuklarından, az aydınlık, iyi havalandırılmayan alt katlara girdiklerinden ve kısa mesafelere uçtuklarından evlerin güzel aydınlatılması, iyi havalandırılması, pencere ve kapılarda tatarcıkların giremeyeceği kadar küçük delikli tel kafeslerin ve ince delikli cibinlik kullanılmasının daha etkili olacağı bildirilmektedir (54). Evler, tavuk çiftlikleri ve bunun gibi yapıların insektisitle spreylene, tatarcıkların kontrol altına alınabilmesi açısından tavsiye edilmektedir (55). Spreyleme hem basit, hem de etkili bir metot olup, bu amaçla kullanılan DDT’nin ucuz, uzun süre etkili ve güvenli olmasından dolayı hala kullanılan bir insektisid seçeneği olduğundan bahsedilmektedir (122).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ÇALIŞMA ALANI

Edirne merkez ilçesinde yer alan Edirne Belediyesi'ne bağlı Kedi ve Köpek Evindeki köpeklerde CanL seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır. Bu bölgede daha önce bu parazitin çalışılmamış olması ve VL'de rezervuar konağı köpeklerin oluşturması nedeniyle; çalışma Edirne Kedi ve Köpek Evi'nde gerçekleştirilmiştir. Edirne Kedi ve Köpek Evi, Edirne merkez ilçesinde yer alan, Edirne Belediyesi Veteriner İşleri Müdürlüğü'ne bağlı bir bakım evidir. Açık ve kapalı bir alanda birlikte bakılan köpeklerin her türlü ihtiyaçları Edirne Belediyesi'ne bağlı veteriner ve teknisyenler tarafından karşılanmaktadır.



Resim 1. Edirne Merkez İlçesi Kedi ve Köpek Evinden bir görüntü

Edirne ili Türkiye'nin Marmara Bölgesinin Trakya kısmında yer almaktadır. Güneyinde Ege Denizi, kuzeyde Bulgaristan, batıda Yunanistan, doğuda Tekirdağ, Kırklareli ve Çanakkale illeri ile çevrilidir. Edirne ilinin deniz seviyesinden ortalama yüksekliği 41m, yıllık ortalama sıcaklığı 13.4 °C olup, en yüksek sıcaklık 41.5 °C Temmuz ayında, en düşük sıcaklık ise -22.2 °C ocak ayında gerçekleşmiştir. Yıllık ortalama yağış miktarı ise 585.9 mm iken, yıllık ortalama nispi nem oranı da %70'dir.

ÖRNEK TOPLAMA İŞLEMİ

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan 2006/019 protokol no'lu izinle yapılmıştır.

Mayıs 2006'da Edirne merkez ilçesindeki Kedi ve Köpek Evinde bulunan 37 köpekten brakial venden 3-5ml kan örneği toplanmıştır. Irk, cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmadan alınan kan örneklerinin, oda ısısında 4000 devirde 10 dakika santrifüj uygulanarak serumları ayrılmış ve serumlar endorf tüplerine aktarılarak, kullanılıncaya kadar -80 °C'de saklanmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarında hazırlanan promastigot antijenleri kullanılarak İndirekt Flouresan Antikor Testi (İFAT) ile anti-*leishmania* antikorlarının varlığı araştırılmıştır.



Resim 2. Köpeklerden kan alınırken



Resim 3. Köpekte deri lezyonları

İNDİREKT FLOURESAN ANTİKOR (İFA) TESTİ

Gerekli Araç, Gereç, Tampon ve Solusyonlar

Tamponlar ve Solusyonlar:

Fetal Sığır Serumu % 10 (FCS, Sigma Cat No: S1632)

Antibiyotik Solüsyonu %2 (Sigma Cat No:P3539)

RPMI 1640 (Biological Industries Cat No: 01–106-1A)

PBS (Fosfat tampon solüsyonu)

K₂HPO₄ : 2.40 gr

NaH₂PO₄ : 0.44 gr

NaCl : 17.0 gr

Distile su ile 2000 ml'ye tamamlanmış, 1M NaOH veya HCl ile pH 7.4' e ayarlanmıştır.

Kapatma Solüsyonu:

PBS : 1ml

Gliserin : 9ml

Karıştırılmış, kullanılıncaya kadar kapalı şişelerde saklanılmıştır.

Konjuge:

FITC işaretli anti-dog IgG konjuge olarak kullanılmıştır. (Sigma A-3187) 1/200 oranında PBS ile sulandırılarak uygulanmıştır.

Araçlar

Fluoresan mikroskopu: (Olympus BHS₅₀) ışık kaynağı olarak HBO 50 cıva buharlı ampul ve mavi band filtre seti, uyarma filtre seti olarak 490 engelleme filtresi 510 nm dalga boyu kullanılmıştır.

İFAT için Antijen Hazırlanması

Antijen hazırlama işleminde, % 10 Fetal Sığır Serumunu (FCS, Sigma Cat No: S1632) ve %2 Antibiyotik Solüsyonu (Sigma Cat No:P3539) içeren RPMI 1640 (Biological Industries Cat No: 01-106-1A) ile besiyeri hazırlanmış ve 25 cm²'lik flasklara konulmuştur. Daha önce VL hastalarından N.N.N. besiyerinde izole edilen ve çoğaltılan *Leishmania infantum* (MON-1) promastigotları antijen olarak kullanılmıştır. Bu promastigotların bulunduğu N.N.N. besiyeri tüpünden RPMI 1640 besiyerinin bulunduğu flask'a 4-5 damla aktarılmış ve 26°C'lik etüvde saklanarak, 2 günde bir inverted mikroskop ile kontrol edilmiş, bir hafta sonra promastigotlar bol olarak ürediğinde antijen hazırlamak üzere sıvı toplanmıştır.

Yaklaşık 5ml'lik besiyeri santrifüj tüpüne aktararak 2500 rpm'de 15dk santrifüj edilerek üst kısmı atılmış ve dipte kalan kısım üzerine fosfat tamponlu tuz (PBS- phosphate buffered saline) eklenerek aynı şartlarda santrifüj yapılmıştır. Bu yıkama işlemi 7 kez tekrarlanmıştır. En son yıkama işleminden sonra çökelti 1ml PBS ile sulandırılmış ve promastigotlar Thoma lamı kullanılarak sayılmış ve 2x10⁶ promastigot/ml olacak şekilde sulandırılmıştır. İFAT lamlarının her bir çukuruna 10 µl antijen konulmuş ve kurutulduktan sonra pelür kağıtlara sarılarak kullanılmaya kadar -20 °C'de saklanmıştır.

İFAT Yöntemi Uygulanması

Testin Uygulanması

1. Köpek serumları, sulandırma plaklarında PBS ile 1/16, 1/32, 1/64, 1/128 oranlarında sulandırılmış ve her bir sulandırmadan bir damla antijen kaplı lamlardaki yerlerine aktarılmıştır.
2. Test sırasında daha önce yüksek pozitif, orta pozitif, düşük pozitif ve negatif olduğu bilinen köpek serumları da kontrol serumu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.
3. Lamalar 37 °C'lik etüvde nemli kapalı kutularda 30 dk tutulmuş ve süre sonunda PBS ile iki kez 5'er dk yıkanıp oda ısısında kurutulmuştur.
4. FITC işaretli anti-dog IgG (Sigma, A9042) 1:200 oranında sulandırılarak kullanılmış ve her deliğe bir damla konulmuştur.
5. Lamalar 37 °C'lik etüvde nemli kapalı kutular içinde 30 dk tutulmuş ve süre sonunda PBS ile iki kez 5'er dk yıkanmıştır.
6. Lamalar kurumadan kapatma solüsyonu damlatılmış ve lamel kapatılmıştır.

7. Lamlar, fluoresan mikroskopunda (Olympus BHS₅₀) X20 objektifte ışık kaynağı olarak HBO 50 cıva buharlı ampul ve mavi band filtre seti kullanılarak uyarma filtre seti 490 engelleme filtresi 510 nm dalga boyunda değerlendirilmiştir.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Parlak sarı-yeşil fluoresans pozitif, soluk veya hiç sarı yeşil fluoresans görülmemesi negatif olarak yorumlanmıştır. Fluoresan veren en yüksek serum dilusyonu, o örneğe ait antikor titresi olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Edirne Merkez İlçesi Kedi ve Köpek Evindeki köpeklerde yapmış olduğumuz çalışmada, ırk ve yaş ayırımı yapılmadan toplam 37 köpekten kan alınmıştır. Bu köpeklerden 10 tanesinin dişi ve 27 tanesinin de erkek olduğu not edilmiştir.

Kan alımı sırasında, köpeklerdeki klinik bulgular not edilmiş ve kilo kaybı, deri lezyonları, tüy dökülmesi, lenfadenopati, epistaksis, keratokonjuktivit, tırnak uzaması ve deformasyonu gibi leishmaniasisin köpeklerde meydana getirdiği klinik bulgulardan sadece 13, 19, 26, 27 no'lu köpeklerde boyun veya bacak bölgelerinde deri lezyonları göze çarpmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında uygulamış olduğumuz İFA testinde 1:128 ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Pozitif ve negatif kontrollerinin gerektiği gibi çalıştığı testimizde, 7 köpekte 1/16 sulandırılarda şüpheli antikor pozitifliği gözlenmiştir. Ancak cut-off değeri dikkate alındığında araştırmada yer alan 37 köpeğe ait kan serumlarının tamamı anti-*L.infantum* IgG antikorları yönünden seronegatif olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki köpeklerin özellikleri ve test sonuçları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Köpeklerin özellikleri ve test sonuçları

Numara	Cinsiyet (E/D)	Deri Lezyonu	İFAT Sonucu
1	E	-	Neg
2	E	-	Neg
3	E	-	Neg
4	E	-	Neg
5	E	-	Neg
6	D	-	Neg
7	E	-	Neg
8	E	-	Neg
9	E	-	Neg
10	D	-	Neg
11	E	-	Neg
12	E	-	Neg
13	E	+	Neg
14	E	-	Neg
15	E	-	Neg
16	E	-	Neg
17	E	-	Neg
18	E	-	Neg
19	E	+	Neg
20	E	-	Neg
21	E	-	Neg
22	E	-	Neg
23	E	-	Neg
24	D	-	Neg
25	D	-	Neg
26	D	+	Neg
27	D	+	Neg
28	D	-	Neg
29	D	-	Neg
30	E	-	Neg
31	E	-	Neg
32	E	-	Neg
33	E	-	Neg
34	E	-	Neg
35	D	-	Neg
36	D	-	Neg
37	E	-	Neg

+ : Pozitif, - : Negatif, Neg: Negatif

Testimizde, 7 köpekte 1/16 sulandırımında şüpheli antikor pozitifliği gözlenmiştir. Bu şüpheli pozitifliğin cinsiyete göre dağılımı tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Test sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Köpek sayısı	Negatif	Şüpheli pozitif
		Köpek sayısı	Köpek sayısı
Dişi	10	7	3
Erkek	27	23	4
Toplam	37	30	7

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Türkiye'nin de dahil olduğu başta Akdeniz Havzası içerisinde yer alan ülkeler olmak üzere, dünyada leishmaniasis enfeksiyonlarına dikkat çekilmekte ve önemli hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (1,26). Dünyanın birçok ülkesinde, görülen VL önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (38). Dünyada 88 ülkede, 5 kıtada endemik olarak görülmekte (1), insanlarda yıllık olgu sayısının yaklaşık 500.000 civarında olduğu bildirilmektedir (3,4,38). Risk faktörlerinin artmasıyla, zoonotik VL'in birçok ülkede sorun oluşturmaya neden olabileceği not edilmektedir (32).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hastalığın 4 klinik formda kendini gösterdiği bildirilmektedir: Bunlar: (a) Visseral Form (VL, Kala-Azar), (b) Kutanöz Form (KL), (c) Mukokutanöz (MKL) ve (d) Diffüz Kutanöz Form (DKL) olarak bildirilmektedir (24,26,38). Ülkemizde VL ve KL yanında, köpeklerde görülen CanL'e rastlanmaktadır (14,54).

Tatacıklar enfekte rezervuar konaktan veya enfekte insandan kan emme sonucunda enfekte olmaktadır (24). Eski Dünya leishmaniasis vektörü olarak *Phlebotomus* (6,24,36,37), Yeni Dünya ülkelerinde ise vektör olarak *Lutzomiya* cinslerinin rol aldığı rapor edilmektedir (6,24). Rezervuarlar arasında ise küçük çocuklar ve immün sistemi baskılanmış kişiler başta olmak üzere, insanlar, tilki, çakal ve köpeklerin yer aldığı belirtilmektedir (1,6,26). Ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde Akdeniz tipi VL görülmekte, etkenin ise *L. infantum* olduğu bildirilmektedir (1,6,69). VL'nin prevalansı ve coğrafi dağılımında en önemli rezervuar olduğu bildirilen köpeklerin (1,6,26,69,71), vektör olan *Phlebotomus*'ların bulunduğu yerlere kolayca girmeleri, hem potansiyel yabancı rezervuar türleri, hem de insanlarla sıkı ilişki içinde olmaları nedeniyle VL'nin gerçek yayılımını ölçmek için ideal biyolojik model olabileceği bildirilmektedir (123).

CanL Akdeniz ülkelerinde, özellikle İspanya, Fransa, Yunanistan, Portekiz, İtalya, Malta, Fas, Tunus ve Cezayir’de endemik olarak görülmektedir (2,7,55). Akdeniz ülkelerinde CanL’in bölgeden bölgeye farklı olduğu ve enfekte köpeklerin yüzdesinin %1–37 arasında olduğu rapor edilmektedir (7). Köpek ve insan leishmaniasisi arasında direkt bir ilişki saptanmadığı da vurgulanmaktadır (124).

Köpeklerde yaşın enfeksiyon taşınımında iyi bir indikatör olduğu (32) ve seropozitif köpeklerdeki prevalansın yaşla birlikte arttığı vurgulanmaktadır. Bunun sebebi olarak da köpeklerin zaman geçtikçe *Phlebotomus* ısırıklarına daha çok maruz kaldığı gösterilmektedir (125). Cinsiyetler arasında belirgin bir fark olmadığı (6,27,32,101,126) ama yaşlı köpeklerde erkeklerin daha çok enfekte olduğu (6,27,103) ancak ırkla ilgili istatistiksel bir fark gözlenmediği bildirilmektedir (101).

İran’da yapılan bir çalışmada, köpeklerdeki seroprevalansın küçük çocuklardakinden 3 kat daha yüksek olduğu ve bununla da tatarcıkların köpekleri insanlara oranla daha fazla ısırıkları ortaya koyulmaktadır. Bunun da, köpeklerin, insanlar gibi rastlantısal konak olmadığını gösterdiği bildirmektedirler (65). İnsanlardaki VL’nin taşınımında köpeklerin rolünün araştırıldığı bir çalışmada da ksenodiagnosis tekniğiyle köpekler üzerindeki tatarcıkların %75’inde, insanlar üzerindeki ise sadece %29 oranında enfeksiyona rastlanılmaktadır (69).

VL ile ilgili, insanlarda ateş, anoreksiya, diyare, hepatomegali, splenomegali, lenf bezlerinde büyüme gibi klinik belirtiler yanında (4,34,38,56), anemi, trombositopeni, pansitopeni gibi laboratuvar bulguları gözlenirken (4,34,35,38), köpeklerde ise tüy dökülmesi, göz lezyonları, lokal veya genel lenfadenopati, kilo kaybı, deri lezyonları, tırnaklarda uzama gibi semptomlar olduğu rapor edilmektedir (55,71,127,128). Köpeklerde görülen CanL’nin inkübasyon periyodu, parazitin virulansına, insan ve hayvan deneyleriyle ortaya koyulan konak genetik duyarlılığına bağlı olarak birkaç aydan birkaç yıla kadar değişmektedir (129). Töz ve arkadaşlarının (128) yaptıkları bir çalışmada, köpeklerde kilo kaybının en çok, burun kanamasının ise en az görülen özgün semptomlardan olduğu not edilmektedir.

Çalışmamızda ise, kan örneklerinin toplandığı dönemde, köpeklerin yalnızca 4 tanesinde, sadece boyun, ayak gibi bölgelerde deri lezyonları görülmüş, diğer bulguların hiçbirine rastlanılmamıştır.

Yapılan çalışmalarda, semptomatik köpekler gibi asemptomatik köpeklerin de enfeksiyonu bulaştırdığı bildirilmektedir (32,106,130). Türkiye’nin batı bölgelerinde yapılan bir çalışmada, köpeklerde enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde köpek popülasyonunun 1/3’ünün asemptomatik olduğu vurgulanmaktadır (128). Bunun yanında, Yunanistan’ın

başkenti olan Atina’da yürütülen bir çalışmada, enfeksiyonu taşıyan köpeklerin büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğuna dikkat çekilmektedir (129). Enfeksiyona kaynaklık açısından yalnız semptomatik köpeklerin dikkate alınması sonucu enfeksiyon oranının düşük tahmin edilmesiyle yetersiz önlem alınmasına sebep olunabileceği vurgulanmaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda da, endemik bölgelerde, köpeklerde serolojik çalışmaların önem kazandığı belirtilmektedir (28).

Leishmaniasis’in insan ve rezervuarlardaki tanısı, hastalığın kontrolü ve epidemiyolojisinin anlaşılması için önemlidir (77). Parazit açısından etkensel tanının, mikroskopik bakı, kültür ve hayvan inokulasyonu ile gerçekleştirildiği bildirilmektedir (67). Klinik örneklerde amastigotların direkt olarak gösterilmesi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir (4,76,90,97).

CanL tanısının insan VL tanısından farklı olmadığı, her ikisinde de elde edilen klinik, epidemiyolojik, parazitolojik ve biyokimyasal bilgilerin bir arada kullanıldığı bildirilmektedir. Tanı metotları, parazit izolasyonu ve immün tanı teknikleri olarak ayrılmaktadır. Direkt tanı yöntemlerinden, mikroskopik bakıda kemik iliğinin lenf nodu aspiratlarından daha duyarlı olduğu (%60–75), kültürün de duyarlılığı %25 oranında arttırdığı belirtilmektedir (6). Bunun yanında köpeklerde yapılan başka bir çalışmada, kemik iliği aspiratlarının oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükte (%100) olduğu fakat kan örneklerinin %60 duyarlılıkta olduğundan bahsedilmektedir (71). PCR’in, semptomatik veya parazitolojik olarak doğrulanmış olgularda %89–100 duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir. Serolojik tekniklerin farklı duyarlılıklar gösterdiği, bunlar arasında ELISA ve WB’un en az PCR kadar duyarlı (%100) oldukları not edilmektedir. Humoral immünite açısından İFAT, ELISA, dot-ELISA, WB ve immüno-kromatografik dipstik testleri de kullanılmaktadır. Bunlar arasından İFAT serolojinin altın standardı olarak tanımlanmaktadır (6,29,71,99,106).

VL için serolojinin duyarlı ve kullanışlı bir teknik olduğu ve klinik belirtilerle uyumluluk gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (28,36,75,102,119). Töz ve arkadaşlarının (75), Karaburun ve Urla Bölgesinde yapmış oldukları çalışmada, hastalığın belirtilerinden bir veya birkaçını gösterenlerde mutlaka ayırıcı tanı için en az bir serolojik testin uygulanmasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır. Töz ve arkadaşları (128), diğer bir çalışmada ise semptomatik köpeklerin %23.7’sinde seropozitiflik saptadıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca Aydın Bölgesinde yapılan bir başka çalışmada, anti-*Leishmania* antikoları yönünden pozitif olduğu belirlenen 5 köpekten 2’sinde hastalıkta bildirilen önemli klinik bulgulara rastlanırken, 3 köpekte CanL ile ilişkili bir bulgu ve amastigot gözlenilmediği bildirilmektedir. Bu sonuçla, hastalığın tanısında doku biyopsi incelemelerinin yetersizliği ve

serolojik tanının önemli olduğu vurgulanmaktadır (28). Özellikle hastalığın ilk aşamasında köpeklerin seronegatif olduğu, bu nedenle leishmaniasis olasılığının unutulmaması gerektiği vurgulanmaktadır (71).

Yapılan çalışmalarda, ELISA'nın daha duyarlı, İFAT'ın ise daha özgül olduğu bildirilerek, leishmaniasis tanısında kullanılan en yaygın testin İFAT olduğu vurgulanmaktadır (74,99,104,131).

VL'nin endemik olarak görüldüğü diğer bir ülke olan İspanya'daki bir çalışmada, 160 köpek serumundan 120'si *L.infantum* antikoru açısından pozitif olarak bulunmuş, bu çalışmada, İFAT'ın özgüllüğü %100, duyarlılığının ise %99 olduğu bildirilmektedir (29). Buna karşın, bir çalışmada ise dot-ELISA duyarlılığı %91.9, İFAT duyarlılığı %98.7 olarak verilmektedir (71). Bunun yanında, rK39 ve İFAT testlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada, 68 köpekten 67'si İFAT ile, 68 enfekte köpekten de 66'sında rK39 ile pozitiflik saptanmıştır. Her iki testin özgüllüğü %100 olarak verilirken, rK39 ile %97, İFAT ile de %99 oranında duyarlılık elde edildiği bildirilmektedir (99). Yunanistan'da yürütülen bir çalışmada, asemptomatik köpeklerin %63 (46/73)'ünde PCR ile pozitif sonuç elde edilirken, İFAT ile sadece %12.3 (9/73) köpekte enfeksiyon varlığı gösterildiği vurgulanmıştır (132). Bunlara karşın, 1741 köpekten alınan kan örnekleri İFA ve ELISA testleriyle anti-*leishmania* antikoru açısından taranmış ve 159 köpekte İFA testi ile, 235'inde ise ELISA testi ile pozitif sonuç gözlenmiştir. Bununla da, antijen saptanan ELISA testinin İFAT tekniğinden daha güvenilir olduğu rapor edilmektedir (131). Köpeklerde yapılan çalışmada, 98 köpeğin dalak veya lenf nodu aspiratlarında PCR ile %86 oranında pozitif, kültür ile de %74 oranında pozitif sonuç elde edildiği bildirilmektedir (133). Güney Kıbrıs'ta araştırılan köpeklerin %64 (14/22)'ünün kültür ve PCR yöntemiyle pozitif olduğu rapor edilmektedir (7). Güney Kıbrıs'ta yürütülen başka bir çalışmada, köpeklerde leishmaniasis seroprevalansı farklı bölgelerde %10 ve %1.7 olarak verilmektedir (106). Fransa'da ise asemptomatik köpeklerin %13 (19/145)'ünde, semptomatik köpeklerin de %43 (18/42)'ünde parazit varlığı gösterilmektedir (7).

Bulgaristan'da VL prevalansına dikkat çekilmekte ve esas olarak Güney Bulgaristan'da yer alan Stara Zagora bölgesindeki ölüm oranının %50.7 olduğu bildirilmektedir (8). Bunun yanında, VL olguları Bulgaristan'dan son 5 yılda, her yıl 10–12 olgu şeklinde sık rapor edilmektedir (134).

Yunanistan'da endemik alanların esas olarak ülkenin güney ve yarımada kısmında görüldüğü ve canine leishmaniasis oranının %22 civarında olduğu belirtilmektedir. Visseral leishmaniasis odağının Bulgaristan'ın sınır bölgesi olduğu bildirilmektedir (135).

Yunanistan'da ise bölgemize yakın olan Makedonya Şehrinde canine leishmaniasis seroprevalansı, asemptomatik köpeklerde %10.8, semptomatik köpeklerde ise %40 olarak verilmektedir. İnsanlardaki leishmaniasis seroprevalansı ise %9.2 oranında asemptomatik olarak gözlenmektedir (9) .

Türkiye birçok yerde yapılan çalışmalarda CanL tanısında kullanılan en yaygın testin İFAT olduğu gözlenmektedir (74,76,101,102,128).

Töz ve arkadaşları (74) tarafından, Kuşadası Köpek Evinde yürüttükleri çalışmada, 109 köpekten kan alarak, İFA ve rK39 testleri ile serolojik açıdan tarama yapıldığı, araştırma sonucunda, toplam 10 köpeğin (%9.1) testlerin herhangi biriyle seropozitif veya sınırda pozitif bulunduğu gösterilmektedir. Muğla İli'nin Göktepe İlçesi'ndeki çalışmada, 52 adet köpek kanı İFA testiyle parazit açısından taranmış ve bunlardan sadece 2'si pozitif olarak bulunmuştur (54). Aydın İli'nde yapılan çalışmada ise İFAT yöntemi ile 25 köpeğin 5'inde seropozitiflik saptanırken, tüm seropozitif köpeklerden alınan lenf aspirasyon materyalinin üçünde enfeksiyonun parazitolojik olarak teyit edildiği bildirilmektedir (72). Bunun yanında İFAT'ın kullanıldığı bir çalışmada, ELISA ile pozitif bulunan kesin VL'li 15 köpekte DAT ile uyumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (136).

Ertabaklar ve ark. (76)'nın Çorum'da yaptıkları çalışmada, 131 köpeğin 18'i hem İFAT, hem de DAT ile pozitif olarak saptanmış, bununla da iki test arasındaki uyumun %94.4 olduğu not edilmiştir. Batı Karadeniz Bölgesinde yürütülen bir çalışmada, 25 köpekten toplanan kan örneklerinden İFAT ile 5, DAT ile 3, rK39 testi ile de 2 seropozitiflik saptanmış, uygulanan İFAT, DAT ve rK39 ELISA testlerinde sırasıyla %20, %12 ve %8 olmak üzere farklı seropozitiflik oranlarının elde edildiği bildirilmiştir (34).

Konya, Bursa ve İzmir yöresinde, köpeklerde yapılan bir çalışmada, 278 köpekten İFAT ile 2 köpek pozitif olarak bulunurken, kan, karaciğer, dalak ve lenf nodlarından hazırlanan yaymaların hiçbirinde amastigot varlığına, kültürde de promastigot varlığına rastlanılmadığı bildirilmiştir (102). Ankara'da yürütülen bir çalışmada, 116 köpekten toplanan serumların 3 (%2.58)'ünde *L.infantum* açısından pozitiflik (130), Sakarya İli'ndeki sokak köpeklerinde yapılan çalışmada, İFAT ile % 1.45 (1/69) oranında pozitiflik elde edildiği bildirilmektedir (101).

Çalışmamıza benzer şekilde, İstanbul'da yürütülen bir çalışmada, 152 köpeğin hiçbirinde İFAT ile pozitif sonuç elde edilememiş (104), Kavacık'ta aynı test kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da 50 köpekten alınan kanların yine hiçbirinde *L.infantum* antikorları saptanılmamıştır (103). Toplam 182 köpekten alınan serumlarda, CanL oranının Bursa'da %4,3, Muğla'da ise %33,3 olduğu gösterilmiş, Antalya ve İstanbul'dan kan alınan

köpeklerin hiçbirinde anti-*L. infantum* antikorunun saptanılmadığı bildirilmiştir (126).

Diğer bir analiz olan PCR yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, direkt bakıda, örnek alımındaki hatalardan dolayı hassasiyetin düşük olduğu, ancak PCR yöntemiyle hassasiyetin artırılabilirdiği, ayrıca serolojik yöntemlerin de yüksek hassasiyet ve özgüllük gösterdiği vurgulanmaktadır (97).

Türkiye'nin batısında gerçekleştirilen bir çalışmada, mikroskopik bakı ve kültürde negatif olarak gözlenen köpeklerde PCR ile pozitif sonuç elde edilmektedir. Bununla da, mikroskopi ve PCR sonuçlarının %85 oranında uyumluluk gösterdiği ama PCR'in mikroskopi ve kültürden daha duyarlı olduğu not edilmektedir (96). Buna karşın, nadir de olsa, uygun örnek alınamamasına ve örnekteki PCR inhibitörlerine bağlı olarak PCR ile yanlış sonuçlar alınabileceğine ve bu nedenlerle de PCR'in diğer yöntemlere alternatif olarak değil de, diğer yöntemlerle birlikte uygulanmasının leishmaniasis tanı ve takibinde daha yararlı olacağı önerilmektedir (97).

Çalışmamızda, köpeklerden ırk, cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmaksızın toplam 37 köpekten kan alınmış ve İFAT ile köpek serumlarının hiçbirinde IgG antikor varlığına rastlanılmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarının daha önce İstanbul'da Handemir ve ark. (104), Kamburgil ve ark. (103), Coşkun ve ark. (126) tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla uyumlu olduğu görülmüştür.

Leishmaniasisin kontrolü ile ilgili yaklaşımlar; erken tanı, olguların tedavisi ve gerekli olduğu yerlerde vektör ve rezervuar konakların kontrolünün yapılmasında birleşmektedir. Endemik bölgelerdeki sağlık eğitimi, kontrol stratejisinin önemli bir maddesi olarak belirtilmektedir (117). Rezervuar kontrolünde tasmalı köpeklerin %85–98 oranında tatarcıklara karşı korunduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca deltametrim emdirilmiş tasma (Scalibor, Paraband®) kullanılan köpeklerde, hastalığın öldürücü etkisinin haftalar sonra %76'dan %42'ye indiği not edilmektedir (121). İFA testi ile pozitif olan köpeklerin tedavisi veya ortamdan uzaklaştırılmasının her zaman insanlar için potansiyel riski azalttığı belirtilmektedir (34).

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgularla Edirne Kedi ve Köpek Evindeki köpeklerde CanL seropozitifliğinin görülmediği ortaya konmuştur. Bu köpek evindeki köpekler şehir merkezinin farklı bölgelerinden toplanmışlardır. Çevre köylerden örneklenecek köpeklerle çalışmanın genişletilmesi bölgedeki hastalığın durumunun aydınlatılması açısından yararlı olacaktır. Dünyanın birçok ülkesinde göç ve şehirleşme olgularının artması, endemik bölgelerde yeni yerleşim yerlerinin oluşması, düşük sosyo-ekonomik ülkelerde beslenme bozukluklarının artması, yeni baraj ve sulama sistemleri ile çevrenin ekolojik yapısının

değişmesi, tarım endüstrisinin gelişmesi, ülkeler arası seyahatlerin çoğalması, HIV+VL olgularının artışı, kullanılan klasik ilaçlara karşı direncin artması sonucu insanlarda leishmaniasis olgularının artışı bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların ve kontrol programlarının devam ettirilmesi gerekmektedir.

SONUÇLAR

VL, özellikle Akdeniz ve Ege Bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Bu hastalığın, Yunanistan ve Bulgaristan'da da sık olarak görülmesi, bu ülkelerle sınır komşusu olan Edirne için de risk ortamı oluşturmaktadır.

Çalışmamızın sadece Edirne Merkez İlçesi Kedi ve Köpek Evindeki köpeklerle sınırlı tutulması, bu bölgenin durumu ile ilgili açıklayıcı bir sonuç vermese de, bakım evindeki köpeklerin bir bölümünün sokaktaki başıboş köpeklerden oluşması göz önüne alınırsa, uygulamamızın bu hastalıkla ilgili bir ön bilgi olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Çalışmanın bir sonraki aşamasında çevre köylerdeki köpeklerden örnekleme yapılmasının aydınlatıcı olacağını düşünmekteyiz.

Yapmış olduğumuz serolojik araştırmada herhangi bir parazite rastlanılmamasına rağmen, başı-boş sokak köpeklerinin tamamının kontrol altına alınmadığı sürece, köpeklerin VL için risk faktörü olma olasılığını ortadan kaldırmamaktadır.

VL vektörü olan tatarcık sineklerinin Türkiye'de geniş bir parazitolojik coğrafyaya sahip olması ve başı-boş kontrolsüz sokak köpeklerinin yoğun olarak bulunması nedenlerinden dolayı, VL serolojisi açısından daha geniş çalışmalar yapılmasının, o bölge ile ilgili daha net sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; özellikle endemik bölgelerde, insanlarda ve hayvanlarda tedavi aşamalarında dahi ciddi sağlı problemlerine neden olan zoonotik VL için, rezervuar konak durumundaki köpekler kontrol altına alınmalı ve vektör tatarcık sinekleri ile insan ve çevre sağlığına zarar vermeyecek mücadele ve kontrol programları uygulanmalıdır.

EDİRNE MERKEZ İLÇESİ KEDI VE KÖPEK EVİNDEKİ KÖPEKLERDE LEISHMANIASIS SEROPREVALANSI

ÖZET

Visseral leishmaniasis tropikal ve subtropikal ülkelerde görülmekte olup, ülkeler arası seyahatler ve Human Immundeficiency Virüs+Leishmaniasis ko-enfeksiyonlarının artışı, kullanılan klasik ilaçlara karşı direncin artması gibi nedenlerle son yıllarda önemi artan bir hastalıktır. Hastalığın kontrol altına alınmasında en önemli rezervuar köpek olup, Akdeniz ülkelerinde yapılan serolojik çalışmalarda, köpeklerde %1–37 arasında değişen prevalans oranları saptanmış, izole edilen suşların ise *Leishmania infantum* MON-1 olduğu belirlenmiştir.

Parazit varlığını araştırmak amacıyla uygulanan serolojik testlerden olan İndirekt Flouresan Antikor Testinin, hassasiyet ve özgüllük açısından diğer testler ve parazitolojik tanı yöntemleriyle uyumluluk gösterdiği, parazitolojik yöntemlerin uygulamalarının zorluğu ve invaziv olmaları nedeniyle serolojik yöntemlerin rezervuarlardaki seroprevalansın saptanmasında önemli olduğu belirtilmiştir.

Edirne Merkez İlçesi Kedi ve Köpek Evinde yapmış olduğumuz çalışmamızda ise, köpeklerden alınan serumlar İndirekt Flouresan Antikor Testi ile visseral leishmaniasis açısından taranmıştır. Köpeklerin hiçbirinde seropozitiviteye rastlanılmamıştır. Çalışmamızın Edirne bölgesi için bir ön çalışma olarak değerlendirilip, daha verimli sonuç alınabilmesi için daha fazla sayıda ve farklı bölgelerden köpeğe serolojik tarama yapılmasının ve vektör *Phlebotomus* türlerinin belirlenmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Leishmania infantum*, Leishmaniasis, Canine leishmaniasis, serolojik tanı, İndirekt Flouresan Antikor Testi, Edirne

SEROPREVALANCE OF LEISHMANIASIS AMONG DOGS HOSTED IN MUNICIPAL DOG-CAT SHELTER IN EDIRNE

SUMMARY

Visceral leishmaniasis is a disease found in tropical and subtropical areas. The importance of the disease has increased in recent years, due to increase prevalence of Human Immunodeficiency Virus+Leishmaniasis co-infection, resistance against to medicines and increase people travel activities. The dogs are main reservoirs of the disease and their control will be also controlled transmission of the disease from dog to human. The prevalence of the disease has been found between 1% and 37% among dogs and *Leishmania infantum* MON-1 has been determined as main *Leishmania* species causing visceral leishmaniasis in the Mediterranean Basin.

The sensitivity and specificity of Indirect Fluorescent Antibody Test has been shown concordance with other serological tests and parasitological diagnostic methods. It has also been shown that Indirect Fluorescent Antibody Test is more applicable in the diagnosis of visceral leishmaniasis in reservoirs, in comparison with other diagnostic technics.

In the present study, the dogs hosting in Municipal Dog/Cat shelter in Edirne were screened for visceral leishmaniasis by Indirect Fluorescent Antibody Test. No seropositive dogs were found. This is a preliminary study performed first time in the particular area and needs extensive studies on seroepidemiology and vector *Phlebotomus* species for better understanding.

Key words: *Leishmania infantum*, Leishmaniasis, Canine leishmaniasis, Serologic diagnosis, Indirect Fluorescent Antibody Test, Edirne

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. World Health Organization. Switzerland: 1990. Report No: 793.
2. Desjeux P. Information on the Epidemiology and Control of the Leishmaniasis by Country or Territory. Switzerland: World Health Organization; 1991. Report No: 91/2.
3. World Health Organization. The Leishmaniasises. World Health Organization 1993-October. Report No: 93/2
4. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366(9496) : 1561–77.
5. www.saglik.gov.tr. (erişim tarihi 5 Ekim 2006).
6. Alvar J, Canavate C, Molina R, Moreno J, Nieto J. Canine Leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2004; 57: 1–88.
7. Dereure J. Geographical distribution and the identification of parasites causing canine leishmaniasis in the Mediterranean Basin. In: Killick-Kendrick R (Ed.). *Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain*. France Hoeschst Roussel Vet 1999; 18–25.
8. Filipov G, Harizanov R. Geographical prevalence of visceral leishmaniasis in Bulgaria-past and present, *Medicine and Pharmacy* 2004; 3–4, 7–9 4. In: Chakarova B, Tsachev I, Filipov G, Filipova V, Chakarov S, Stephanova B, Karastojanova K. New cases of leishmaniasis visceralis in southern Bulgaria. *Trakia J Sci* 2005; 3(4): 75–7.

9. Charalabides S, Dafas G, Epivatianos P. Detection of specific IgG, IgM and IgE immunoglobulins towards various parasites in the population of Macedonia. *Acta Microbiol Hellenica* 1992; 37: 365-7. In: Papadopoulou C, Kostoula A, Dimitrou D, Panagiou A, Bobojianni C, Antoniadis G. Human and canine leishmaniasis in asymptomatic and symptomatic population in Northwestern Greece. *J Inf* 2005; 50: 53–60.
10. Lumsden WHR. Leishmaniasis and trypanosomiasis the causative organisms compared and contrasted. *Trypanosomiasis and Leishmaniasis with special reference to Chagas' disease*, London: Associated Scientific Publishers; 1973; p. 3–27.
11. Campino L. Leishmaniasis in Portugal: enzyme polymorphism of *Leishmania infantum* based on the identification of 213 strains. *Trop Med Int Health* November 2006; 11(11): 1708–14.
12. Rioux JA, Lanotte G, Serres E, Pratlong F, Bastien P, Perieres J. Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasitol Hum Comp* 1990; 65(3): 111–In: <http://www.leishdomus.org/leish.htm> (erişim tarihi: 13 Ekim 2006).
13. Cox FEG. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4):595–612.
14. Saygı Gülendame. Protozoonlar. *Temel Tıbbi Parazitoloji*. Sivas: Esnaf Ofset Matbaacılık; 1998; p. 16–85.
15. Altıntaş N. Leishmaniasis. Özcel MA (Editör). *GAP ve Parazit Hastalıkları'nda*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1993; p. 89–120.
16. Merdivenci Ahmet. Kanda, Retikulo-endotelial Sistem Hücrelerinde Parazitlenen Kamçılılar. *Medikal Protozooloji'de*. 2nd ed. İstanbul: Temel Matbaası; 1981; p. 134–54.
17. Kuman HA, Altıntaş N. *Protozoon Hastalıkları*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1996. p. 79–100.
18. Yaşarol Ş, Sencer Ü. Ege'de Kala-Azar olayları ve rezervuarları üzerine araştırmalar. *Türk Hijyen Tecrubi Biyol Derg* 1964. 24: 298–305.
19. Garcia Lynne S, Bruckner David A. *Clinically Important Human Parasites. Diagnostic Medical Parasitology*. 2nd ed. Washington: American Society of Microbiology; 1993; p. 139–58.
20. Collier L, Balows A, Susman M. Leishmaniasis in the Old World. In: Cox FEG, Kreier JP, Wokelin D (Eds.). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 8th ed; 1998; ch 13 p. 241–66.

21. Unat EK. Tıp Parazitolojisi. Tıp Parazitolojisi. 5th ed. İstanbul: Doyuran Matbaası; 1995, p. 564–9.
22. Çetin ET, Ang O, Töreci K. Protozoon Hastalıklarında Tanı Yöntemi. Çetin ET, Ang O, Töreci K (Editörler). Tıbbi Parazitoloji’de. 5th ed. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi; 1995; p. 98–114.
23. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Göral G, Helvacı S. Medikal Protozooloji. Kılıçturgay K (Editör), Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji’de. Bursa: Onur Yayıncılık; 1992; p. 240–8.
24. Bryceson ADM. Leishmaniasis. In: Cook Gordon C (Ed.), Manson's Tropical Diseases. 20th ed. London: WB Saunders Company LTD; 1996; p. 1213–45.
25. Ak M, Özbel Y, Özensoy S, Turgay N. Visseral Leishmaniasis. Özcel MA (Editör), İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları’nda. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1995; p. 69–119.
26. World Health Organization. Guidelines for Leishmaniasis Control at regional and subregional levels. World Health Organization 1988. Report No: 88/25.
27. Mohebalı M, Hajjaran H, Hamzavi Y, Mobedi I, Arshi S, Zarei Z et al. Epidemiological aspects of canine visceral leishmaniosis in the Islamic Republic of Iran. *Vet Parasitol* 2005; 129: 243–51.
28. Voyvoda H, Paşa S, Töz SÖ, Özbel Y, Ertabaklar H. Aydın’ın bazı ilçe ve köyleri ile İzmir’in Selçuk İlçesindeki köpeklerde leishmaniasis ve dirofilariosis’in prevalansı. *Turk J Vet Anim Sci* 2006; 28: 1105–11.
29. Guillen Llera JL, Lopez Garcia ML, Reinoso EM, Gonzalez RDV. Differential serological testing by simultaneous indirect immunofluorescent antibody test in canine leishmaniasis and ehrlichiosis. *Vet Parasitol* 2002; 109: 185–90.
30. Ryan PR, Arana BA, Ryan JR, Wirtz RA, Wortmann GW, Rizzo NR. The domestic dog, a potential reservoir for *Leishmania* in the Peten region of Guatemala. *Vet Parasitol* 2003; 115(1): 1–7.
31. Campino L, Santos-Gomes G, Rica Capela MJ, Cortes S, Abranches P. Infectivity of promastigotes and amastigotes of *Leishmania infantum* in a canine model for leishmaniasis. *Vet Parasitol* 2000; 92(4): 269–75.
32. Moreno J, Alvar J. Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. *Trends Parasitol* 2002; 18(9): 399–405.

33. Dereure J, El Safi SH, Bucheton B, Boni M, Kheir MM, Davoust B et al. Visceral leishmaniasis in eastern Sudan: parasite identification in humans and dogs; host-parasite relationships. *Microbes Infect* 2003; 5(12): 1103–8.
34. Davidson R. Leishmaniasis in humans, with particular reference to leishmaniasis with a canine reservoir. Canine leishmaniasis: an update. In: Killick-Kendrick R (Ed.). *Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain. France Hoeschst Roussel Vet* 1999: 72–7.
35. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999; 354: 1191–9.
36. Bruckner DA, Labarca JA. Leishmania and Trypanosoma. In: Murray Patrick R, Baron Ellen Jo, Jorgensen James H, Tenover Michael A, Tenover Robert H (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press Washington, DC; 2003; p. 1960–69.
37. Singh RK, Pandey HP, Sundar S. Visceral leishmaniasis (kala-azar): challenges ahead. *Indian J Med Res* 2006; 123: 331–44.
38. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27(5): 305–18.
39. Killick-Kendrick R. The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. *Clin Dermatol* 1999; 17: 279–89.
40. Figueiro' -Filho EA, Duarte G, El-Beitune P, Quintana SM, Maia TL. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12: 31–40.
41. Boehme CC. Congenital Visceral Leishmaniasis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(2): 359–60.
42. Singh S. New developments in diagnosis of leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 311–30.
43. Meinecke CK, Schottelius J, Oksam L, Fleischer B. Congenital transmission of Visceral Leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. *Pediatrics* 1999; 104(5): e65.
44. Cardo LJ. Leishmania: risk to the blood supply. *Transfusion* 2006; 46: 1641–5.
45. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(2): 229–33.

46. Basset D, Faraut F, Marty P, Dereure J, Rosenthal E, Mary C et al. Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect* 2005; 7(13): 1370–5.
47. Fichoux YL, Quaranta JF, Aueuvre JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I et al. Occurrence of *Leishmania infantum* Parasitemia in Asymptomatic Blood Donors Living in an Area of Endemicity in Southern France. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 1953–7.
48. Knoblock J, Demar M. Accidental *Leishmania mexicana* infection in an immunocompressed laboratory technician. *Trop Med Int Health* 1997; 2(12): 1152–5.
49. Duprey ZH, Steurer F, Rooney JF, Kirchhoff VL, Jackson JE, Rowton ED et al. Canine Visceral Leishmaniasis, United States and Canada, 2000–2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3): 440–6.
50. Chulay JD. Leishmaniasis. In: Dyson J (Ed), *Hunter's Tropical Medicine*. 7th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 1991. ch 5. p. 638–55.
51. www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm (erişim tarihi 10 Ekim 2006)
52. Serter Demir. *Leishmania Türleri: Visceral (Kala-azar), Deri ve Mukozal Leşmanyalar*. Serter Demir, Ertem Ekin, Gökengin Deniz (Editörler). *Başlıca Bakteriyal, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları'nda*. Nobel Tıp Kitabevi LTD. STI; 2000; p. 422–30.
53. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 11th ed. Missouri: Mosby Inc; 1998. ch 4. 604–709.
54. Ertabaklar H, Töz S. O, Şakru N, Keleş E, Özbel Y. Muğla İli Göktepe Köyünde çocuklarda ve köpeklerde Visceral Leishmaniasis'in araştırılması. *T Parazitoloj Derg* 2001; 25(2):128–31.
55. World Health Organization. *Manual on Visceral Leishmaniasis Control*. World Health Organization 1996. Report No: 96/40.
56. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Canavate C, Figueras MC et al. Comparison of New Diagnostic Tools for Management of Pediatric Mediterranean Visceral Leishmaniasis. *J Clin Microbiol* 2006; 44(7): 2343–7.
57. Bhattacharya SK, Sur D, Karbwang J. Childhood visceral leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 353–6.

58. Markell EK, John DT, Krotoski WA. Other blood and tissue dwelling protozoa. In: Markell EK, John DT, Krotoski WA (Eds). Markell and Voge's Medical Parasitology. 8th ed. Pennsylvania: WB Saunders Co; 1986: p. 146–60.
59. Hashim FA, Ahmed AE, el Hassan M, el Mubarak MH, Yagi H et al. Neurologic changes in visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52(2): 149–54.
60. Töz SÖ. Zoonotik Visseral Leishmaniasis Prevalans Araştırması (tez). İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2003.
61. Yurdakul P. Leishmania enfeksiyonlarının immünpatogenezi. *Mikrobiol Bul* 2005; 39(3): 363–81.
62. McMahon-Pratt D. Mechanisms of pathogenesis – differences amongst *Leishmania* species. World Health Organization. Report on Leishmaniasis 2004-February. Report No: TDR/SWG/04.
63. Barbieri CL. Immunology of canine leishmaniasis. *Parasite Immunol* 2006; 28(7): 329–37.
64. Ok UZ, Balcıoğlu IC, Taylan Özkan A, Özensoy S, Özbel Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop* 2002; 84(1):43–8.
65. Gavvani AS, Mohite H, Edrissian GH, Mohebbali M, Davies CR. Domestic dog ownership in Iran is a risk factor for human infection with *Leishmania infantum*. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67(5):511–5.
66. Bhattacharya SK, Sur D, Sinha PK, Karbwang J. Elimination of leishmaniasis (kala-azar) from the Indian subcontinent is technically feasible & operationally achievable. *Indian J Med Res* 2006; 123: 195–6.
67. Salotra P, Singh R. Challenges in the diagnosis of post kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 295–310.
68. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol* 2006; 22(12): 552–7.
69. Miles M, Vexenat JA, Jampos JHF, Castro JAF. Canine Leishmaniasis in Latin America: control strategies for Visceral Leishmaniasis. Canine leishmaniasis: an update. In: Killick-Kendrick R (Ed.). Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain. France Hoeschst Roussel Vet 1999: 46–53.
70. Berman J. Visceral leishmaniasis in New World and Africa. *Indian J Med Res* 2006; 123: 289–94.

71. Ferrer L. Clinical aspects of canine leishmaniasis. Canine Leishmaniasis: an update. In: Killick-Kendrick R (Ed.). Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain. France Hoeschst Roussel Vet 1999: 6–10.
72. Gültekin B, Ertuğ S, Eren H, Karagenç T, Turgay N, Doyuran ES. Aydın İli Ketendere Köyünde visseral leishmaniasis epidemiyolojisi. *T Parazitol Derg* 2003; 27(2): 102–5.
73. Gramiccia M, Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *Int J Parasitol* 2005; 35: 1169–80.
74. Töz SÖ, Ertabaklar H, Özbel Y, Balcıoğlu Cİ, Yıldızlı N, Alkan MZ. Seroprevalance of Canine Visceral Leishmaniasis in Kuşadası, Turkey. *Turk J Vet Anim Sci* 2005; 29: 23–6.
75. Töz SÖ, Korkmaz M, Balcıoğlu Cİ, Özbel Y, Ertabaklar H, Rastgeldi S. Karaburun ve Urla Bölgesinde Zoonotik Visseral Leishmaniasis. *T Parazitol Derg* 2002; 26(3): 234–8.
76. Ertabaklar H, Töz SÖ, Özkan AT, Rastgeldi S, Balcıoğlu IC, Özbel Y. Serological and entomological survey in a zoonotic visceral leishmaniasis focus of North Central Anatolia, Turkey: Corum province. *Acta Trop* 2005; 93(3): 239–46.
77. Özensoy S, Özbel Y, Turgay N, Alkan MZ, Gül K, Gilman-Sachs A et al. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(3):363–9.
78. Papadopoulou C, Kostoula A, Dimitriou D, Panagiou A, Bobojianni C, Antoniadis G. Human and canine leishmaniasis in asymptomatic and symptomatic population in Northwestern Greece. *J Infect* 2005; 50(1):53–60.
79. Bucheton B, Kheir MM, El Safi SH, Hammad A, Mergani A, Mary C et al. The interplay between environmental and host factors during an outbreak of visceral leishmaniasis in eastern Sudan. *Microbes Infect* 2002; 4(14): 1449–57.
80. Desjeux P. The increase the risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 239–43.
81. Guizani I. Molecular tools for studying the epidemiology of leishmaniasis. World Health Organization. Report on Leishmaniasis; 2004-February. Report No: TDR/SWG/04.
82. Schafer KU, Kurtzhals JA, Gachihi GS, Muller AS, Kager PA. A prospective sero-epidemiological study of visceral leishmaniasis in Baringo District, Rift Valley Province, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 471–5.

83. Nandy A, Neogy AB, Chowdhury AB. Leishmanin test survey in an endemic village of Indian kala-azar near Calcutta. *Ann Trop Med Parasitol* 1987; 81: 693–9.
84. Saran R, Gupta AK, Sharma MC. Leishmanin skin test in clinical and subclinical kala-azar cases. *J Commun Dis* 1992; 24: 242–4.
85. Schenkel K, Rijal S, Koirala S, Koirala S, Vanlerberghe V, Van P et al. Visceral leishmaniasis in southeastern Nepal: A cross-sectional survey on *Leishmania donovani* infection and its risk factors. *Trop Med Int Health* 2006; 11(12): 1–8.
86. Şakru N, Töz SÖ, Korkmaz M, Kavaklı T, Alkan MZ, Özbel Y. The infection risk of visceral leishmaniasis among household members of active patients. *Parasitol Int* 2006; 55(2):131–3.
87. Feliciangeli MD, Delgado O, Suarez B, Bravo A. Leishmania and sand flies: proximity to woodland as a risk factor for infection in a rural focus of visceral leishmaniasis in west central Venezuela. *Trop Med Int Health* 2006; 11(12): 1–7.
88. Schallig H, Oksam L. Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification. *Trop Med Int Health* 2002; 7(8): 641–51.
89. Sundar S, Rai M. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(5):951–8.
90. Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ* 2003; 326(7385): 377–82.
91. Özbel Y, Turgay N, Alkan MZ, Babaoğlu A, Töz SÖ, Babalıoğlu N. Batı Karadeniz Bölgesinde Zoonotik Visceral Leishmaniasis odağı: Karabük. *T Parazitoloj Derg* 2002; 26(4): 362–6.
92. Boelaert M, Rijal S, Regmi S, Singh R, Karki B, Jacquet D et al. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Am. J Trop Med Hyg* 2004; 70(1): 72–7.
93. Daldal N, Özensoy S, Aksoy Ü, Akısü Ç. Besiyerleri ve Hayvan İnokulasyonları. Özcel MA, Altıntaş N (ed). *Parazit Hastalıklarında Tanı'da*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1997; 1–411.
94. Özçelik S. Kamçılı Protozoonlar ve Yaptıkları Hastalıklar. Mete Ömer (Editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999; ch 6 1191–207.

95. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 494–501.
96. Özbel Y, Oskam L, Özensoy S, Turgay N, Alkan MZ, Jaffe CL et al. A survey on canine leishmaniasis in western Turkey by parasite, DNA and antibody detection assays. *Acta Trop* 2000; 74(1): 1–6.
97. Töz SÖ, Özbel Y, Atay MG, Ertabaklar H, Şakru N, Özkan AT ve ark. İnsan ve köpeklerden alınan klinik örneklerde Leishmaniasis Tanısı için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) uygulanması. *T Parazitoloj Derg* 2002; 26(3): 239–44.
98. Otranto D, Paradies P, Sasanelli M, Spinelli R, Brandonisio O. Rapid immunochromatographic test for serodiagnosis of canine leishmaniasis. *J Clin Microb* 2004; 42(6): 2769–70.
99. Bern C, Chowdhury R. The epidemiology of visceral leishmaniasis in Bangladesh: prospects for improved control. *Indian J Med Res* 2006; 123: 275–88.
100. Özkan AT, Babür C, Kılıç S, Örgen C, Töz SÖ. Sakarya Sokak Köpeklerinde Visceral Leishmaniasis'in İndirekt Fluoresan Antikor (IFAT) Yöntemi ile Araştırılması. *T Parazitoloj Derg* 2003; 27(2): 97–101.
101. Kamburgil K, Dik B. Köpeklerde Visceral Leishmaniasis'in İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT) ile tespiti. *T Parazitoloj Derg* 1998; 22(4): 348–53.
102. Kamburgil K, Handemir E, Bıyıkoğlu G, Pişkin FÇ. İstanbul'un Kavacık Bölgesi Sokak köpeklerinde İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT) ile Visceral Leishmaniasis'in seroprevalansı. *T Parazitoloj Derg* 1998; 22(4):354–8.
103. Handemir E, Öncel T, Kamburgil K. İstanbul sokak köpeklerinde Visceral Leishmaniasis seroprevalansı. *T Parazitoloj Derg* 2004; 28(3): 123–5.
104. Iqbal J, Hira PR, Saroj G, Philip R, Al-Ali F, Madda PJ, Sher A. Imported visceral leishmaniasis: diagnostic dilemmas and comparative analysis of three assays. *J Clin Microbiol* 2002; 40(2): 475–9.
105. Gradoni L. Epizootiology of canine leishmaniasis in southern Europe. *Canine Leishmaniasis: an update*. In: Killick-Kendrick R (Ed.). *Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain*. France Hoeschst Roussel Vet 1999: 32–9.
106. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 307–15.

107. Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv in Parasitol* 2006; 61: 223–74.
108. Croft SL, Seifert K, Yardley V. Current scanerio of drug development for leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123: 399–410.
109. Croft SL, Barrett MP, Urbina JA. Chemotherapy of trypanosomiases and leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2005; 21(11): 508–12.
110. Murray H. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(6): 787–794.
111. Lamothe J. Treatment of canine leishmaniasis from A (Amphotericin B) to Z (Zyloric). Canine leishmaniasis: an update. In: Killick-Kendrick R (Ed.). *Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain. France Hoeschst Roussel Vet* 1999: 12–7.
112. Gradoni L, Bryceson A, Desjeux P. Treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. 1995; 73: 191–7.
113. Sundar S, Chatterjee M. Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities. *Indian J Med Res* 2006; 123: 345–52.
114. Özsoylu Ş. Treatment of visceral leishmaniasis. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 449–51.
115. Erduran E, Bahadır A, Gedik Y. Kala-azar associated with coombs-positive autoimmune hemolytic anemia in the patients coming from the endemic area of this disease and successful treatment of these patients with Liposomal Amphotericin B. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22(349): 349–55.
116. Sundar S. Drug trials. World Health Organization. Report on Leishmaniasis 2004-February. Repot No: TDR/SWG/04.
117. Neouimine NI. Leishmaniasis in the Eastern Mediterranean Region. *East Med Healt J* 1996; 2(1): 94–101.
118. Davies C. Control of zoonotik VL. World Health Organization. Report on Leishmaniasis 2004-February. Repot No: TDR/SWG/04.
119. Solano-Gallego L, Morell P, Arboix M, Alberola J, Ferrer L. Prevalence of *Leishmania infantum* infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. *J Clin Microbiol* 2001; 39(2): 560–3.

120. Killick-Kendrick R. Anti-feeding effects of synthetic pyrethroids against phlebotomine sand flies and mosquitoes and the prospects of controlling canine leishmaniasis with deltamethrin-impregnated ProtectorBands (Scalibor®). Canine leishmaniasis: an update. In: Killick-Kendrick R (Ed.). Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain. France Hoeschst Roussel Vet 1999: 82–90.
121. Lucientes J. Laboratory observations on the protection of dogs from the bites of *Phlebotomus perniciosus* with Scalibor® ProtectorBands: preliminary results. Canine leishmaniasis: an update. In: Killick-Kendrick R (Ed.). Proceeding of the International Canine Leishmaniasis Forum: 1999 Aug 01; Barcelona Spain. France Hoeschst Roussel Vet 1999: 92–4.
122. Kishore K, Kumar V, Kesari S, Dinesh DS, Kumar AJ, Das P et al. Vector control in leishmaniasis. Indian J Med Res 2006; 123: 467–72.
123. Töz SÖ. Leishmaniasis’de rezervuar araştırmaları ve kullanılan serolojik yöntemlerin değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1996. Rapor No: 2000 TIP016.
124. Harith AE, Slappendel RJ, Reiter I, Knapen F, Korte P, Huigen E et al. Application of a direct agglutination test for detection of specific anti-*Leishmania* antibodies in the canine reservoir. J Clin Microbiol 1989; 27: 2252–7.
125. Zivicnjak T, Martinkovic F, Marinculic A, Mrljak V, Kucer N, Matijatko V et al. A seroepidemiologic survey of canine visceral leishmaniasis among apparently healthy dogs in Croatia. Vet Parasitol 2005; 131 (1–2): 35–43.
126. Coşkun S, Batmaz H, Aydın L, Yılmaz F. Türkiye'nin batısında köpeklerde *Leishmania infantum* infeksiyonunun seroprevalansı. T Parazitol Derg 1997; 21(3):287–91.
127. Gönül R, Arun SS, Dodurka T, Handemir E. Bir Köpekte *Leishmania infantum* olgusu. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26: 689–94.
128. Töz SÖ, Özbel Y, Ertabaklar H, Yıldızlı N, Korkmaz M, Alkan MZ. Comparisons of clinic findings and serological data in the diagnosis of canine leishmaniasis. Turk J Vet Anim Sci 2005; 29: 269–273.
129. Sideris V, Papadopoulou G, Dotsika E, Karagouni E. Asymptomatic canine leishmaniasis in Greater Athens area, Greece. Eur J Epidemiol 1999; 15: 271–6.
130. Aslantaş O, Özdemir V, Kılıç S, Babur C. Seroepidemiology of leptospirosis, toxoplasmosis and leishmaniasis among dogs in Ankara, Turkey. Vet Parasitol 2005; 129:187–91.

131. Barbosa-De-Deus R, Mares-Guia ML dos, Nunes AZ, Costa KM, Junqueira RG, Mayrink W et al. Leishmania major-like antigen for specific and sensitive serodiagnosis of human and canine visceral leishmaniasis. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9(6): 1361–6.
132. Leontides LS, Saridomichelakis MN, Billinis C, Kontos V, Koutinas AF, Galatos AD et al. A cross-sectional study of *Leishmania spp.* infection in clinically healthy dogs with polymerase chain reaction and serology in Greece. Vet Parasitol 2002; 109: 19–27.
133. Strauss-Ayali D, Jaffe CL, Burshtain O, Gonen L, Baneth G. Polymerase chain reaction using noninvasively obtained samples, for the detection of *Leishmania infantum* DNA in dogs. J Infect Dis 2004; 189(9):1729–33.
134. Valkova I, Kurdova R, Elenkov I, Jordanova D, Filippov G, Iankova M et al. First case of *Leishmania*/HIV co-infection in Bulgaria. Int Conf AIDS 2004; 11–16 Jul. In: www.aegis.com (Erişim tarihi 13 Ekim 2006).
135. Harizanov R, Filipov G, Yordanova D, Kurdova R. Visceral Leishmaniasis In Bulgaria. In: Galabov AS (Ed.). Eleventh Congress of the Bulgarian Microbiologists with International Participation 2006 October 5–7; Varna, Bulgaria. 2006: p. 214.
136. Oskam L, Slappendel RJ, Beijer EG, Kroon NC, van Ingen CW, Özensoy S et al. Dog-DAT: a direct agglutination test using stabilized, freeze-dried antigen for the serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. FEMS Immunol Med Microbiol 1996; 16(3): 235–9.

RESİM LİSTESİ

Resim No	Resim Adı	Sayfa No
1	Edirne Merkez İlçesi Kedi ve Köpek Evinden bir görüntü	28
2	Köpeklerden kan alınırken	29
3	Köpekte deri lezyonları	29

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
1	Köpeklerin özellikleri ve test sonuçları	34
2	Test sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	35

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Lefkoşe (K.K.T.C.)’de doğdum. İlköğrenimimi Fikri Karayel İlkokulu’nda bitirdikten sonra Güzelyurt Türk Maarif Kolejine başladım. 1992–1998 yılları yaz aylarında İngiltere’de İngilizce eğitimi aldım. 2000 yılında koleji bitirdim. Üniversite öğrenimimi 2000–2004 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Biyoloji Bölümünde tamamladım. 2004 yılında başlamış olduğum Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji alanında yüksek lisans programına halen devam etmekteyim.

EKLER




T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı:

Karar Tarihi:

7-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.02.2006 tarihinde; “Edirne Merkez İlçesindeki Kedi ve Köpek Evindeki Köpeklerde Leishmaniasis Seroprevalansı” adlı TÜTFEK 2006/019 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Ayşe DÜZBEYAZ’ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Anabilim Dalında yapılacağı, Yrd.Doç.Dr.Nermin ŞAKRU’nun yürütücüsü olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.


Doç.Dr.Dikmen DÖKMECI
BAŞKAN
Farmakolog


Doç. Dr. Betül BİNER
ORHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanı


Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı

Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit Nusret
BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.DoçDr.Hakan ERBAŞ
Üye
Biokimya Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patoloji Uzmanı


Emine SAKMAN
Eczacı

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52