ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇANAKKALE İLİ AYVACIK BÖLGESİNDE ZOONOTİK VİSCERAL LEISHMANIASIS'İN SEROLOJİK VE ENTOMOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Hayal TOK

Danışman:

Prof Dr Mahmut COŞKUN

Aralık, 2007

ÇANAKKALE

ÇANAKKALE İLİ AYVACIK BÖLGESİNDE ZOONOTİK VİSCERAL LEISMANIASIS'İN SEROLOJİK VE ENTOMOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Hayal TOK

Danışman:
Prof. Dr. Mahmut COŞKUN

Eş Danışman:
Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

Aralık, 2007

ÇANAKKALE

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

Hayal TOK tarafından **Prof. Dr Mahmut COŞKUN** yönetiminde hazırlanan **"ÇANAKKALE İLİ AYVACIK BÖLGESİNDE ZOONOTİK VİSCERAL LEISHMANIASIS'İN SEROLOJİK VE ENTOMOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI"** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mahmut COŞKUN

Yönetici

Doç. Dr. İ. Cüneyt BALCIOĞLU

Jüri Üyesi

Yard. Doç. Dr. Murat TOSUNOĞLU

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Emin ÖZEL

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı öneren ve çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mahmut COŞKUN'a ve Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL'e teşekkür ederim.

Arazi çalışmalarındaki katkı ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Seray ÖZENSOY TÖZ, Doç. Dr. İ. Cüneyt BALCIOĞLU ve Doç. Dr Hatice ERTABAKLAR'a, Kum sineklerinin diseksiyonu ve identifikasyonundaki yardımlarından dolayı Dr. Samiye DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayal TOK

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ph	: Phlebotomus
KanL	: Kanin leishmaniasis
L	: Leishmania
VL	: Visceral leishmaniasis
SF (EF)	: Salgı faktörü
WHO (DSÖ)	: Dünya Sağlık Örgütü
TDR	: Tropikal hastalıklar araştırma
LPG	: Lipofosfoglikan
RES	: Retiküloendoteliyal sistem
IgG	: Immun globulin G
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
Lat	: Enlem
Long	: Boylam
^{0}C	: Santigrat derece
IFAT	:İndirekt İmmunofluoresans Tekniği
MKL	:Mukokutenöz Leshmaniasis
PKDL	:Post Kala-Azar Deri Leishmaniasis'i
PZR	:polimeraz Zincir Reaksiyonu

ÇANAKKALE İLİ AYVACIK BÖLGESİNDE ZOONOTİK VISCERAL LEISHMANIASIS'İN SEROLOJİK VE ENTOMOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Çanakkale İlinde; Merkez, Kepez, Kalabaklı Köyü ve Ayvacık'a bağlı İlyasfakı Köyünde 2007 yılı Haziran ve Ağustos aylarında leihmaniasisin epidemiyolojik durumunu belirlemek için saha çalışmaları yapılmıştır. Visceral Leishmaniasis hastalığının rezervuar konağı olan köpeklerden kan örnekleri alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Ayrıca hastalığa vektörlük eden Phlebotomus türü kum sineklerinin yakalanması için gerekli ışık tuzaklar kurulmuş ve kum sinekleri toplanmıştır. Elde edilen kum sinekleri incelenerek tür tespitleri yapılmış ve çalışma alanında 6 Phlebotomus türünün bulunduğu tespit edilmiştir. Bu türler; Phlebotomus neglectus, P. tobbi, P. simici, P. papatasi, P. perfiliewi, P. halepensis'tir. Bu türlerden, P. neglectus'un %94,4 oranı ile İlyasfakı Köyünde, P. tobbi'nin ise sırasıyla %50 ve %48,1 oranları ile Merkez (Kepez dahil)'de ve Kalabatlı Köyünde baskın türler olduğu görülmüştür.

IFA testi ile 27 köpek serumu değerlendirilmiş ve hiçbir köpekte seropozitiflik tespit edilmemiştir. Sadece Kepez'den iki köpeğin 1/16 ve 1/64 sulandırımında seropozitiflik görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Çanakkale**,** Visceral leishmaniasis, Phlebotomus, Leishmania.

THE SEROLOGICAL AND ENTOMOLOGICAL SURVEY OF ZOONOTIC VISCERAL LEISHMANIASIS IN AYVACIK REGION OF ÇANAKKALE PROVINCE, TURKEY

ABSTRACT

Field studies were carried out to determine the epidemiological state of Leishmaniasis during June and August in 2007 in İlyasfakı village in Ayvacık, Kalabaklı Village, Kepez and city center. Blood samples were taken from the dogs which are the host of the Visceral Leishmaniasis disease and the physical examination was performed. In addition, the light traps were designed to catch the sand flies, the Phlebotomus species, which functions as vector to the disease. The species of the sand flies collected were identified and it was determined that there were six Phlebotomus species in the study area. These species are Phlebotomus negletus, P. tobbi, P. simici, P. papatisi, P. perfiliewi, P. halepensis. Among these species P. negletus, was found to be a dominant species in İlyasfakı village by %94,4 while P. tobbi was also found to be a dominant species in city center (including Kepez) and Kalabakı village by 50 % and 48,1 % respectively.

27 dog serums were studied through IFA test and no seropositivity was identified in any dogs. Seropositivity could only be seen in two dogs from Kepez when the serums were diluted at the rates of 1/16 and 1/ 64.

Key Words: Çanakkale, Visceral leishmaniasis, Phlebotomus, Leishmania

İÇERİK

TEZ SINAVI SONUÇ BELGESİ II
TEŞEKKÜR III
SİMGELER VE KISALTMALAR IV
ÖZET V
ABSTRACT VI
İÇERİK VII
ŞEKİLLERİN DİZİNİ IX
TABLOLAR DİZİNİ X

BÖLÜM 1 – GİRİŞ 1
1. Giriş 1
BÖLÜM 2 – LİTERATÜR ÖZETİ 4
2.1. Leishmania Morfolojisi 4
2.1.1. Amastigotlar 4
2.1.2. Promastigotlar 4
2.2. Leishmania'nın Sınıflandırılması 5
2.2.1. Dünya'da Leismaniasis Etkenler 6
2.3. Leishmania'ların Hayat Döngüsü 8
2.4. İnsanda VL 9
2.4.1. VL'nin Tarihçesi 10
2.4.2. VL'nin Coğrafik Dağılımı 11
2.4.3. VL'nin Kliniği 11
2.4.3.1. Akut VL 11
2.4.3.2. Subakut VL 12
2.4.3.3. Kronik VL 12
2.4.4. Tanı 12
2.4.4.1. Klinik Tanı 13
2.4.4.2. Etkensel Tanı 13
2.4.4.3. Serolojik Tanı 14

İÇERİK (DEVAM)

2.5. Kanin VL 16
2.5.1. KanL Patogenezi 16
2.5.2. KanL Klinik Belirtileri 17
2.5.3. KanL'nin Tanısı 19
2.5.3.1. Parazitolojik Yöntemler 20
2.5.3.2. Serolojik Yöntemler 20
2.5.3.3. Moleküler Yöntemler 20
2.6. Kum Sinekleri İle İlgili Kaynak Bilgiler 21
2.6.1. Sınıflandırma 21
2.6.2. Morfoloji 23
2.6.2.1. Ergin 23
2.6.2.2. Yumurta 27
2.6.2.3. Larva 27
2.6.2.4. Pupa 28
2.6.3. Coğrafik Dağılım 29
2.6.4. Habitat 29
2.6.5. Tür Tayininde Kullanılan Ayırt Edici Özellikler 30
BÖLÜM 3 GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Çalışma Alanı 31
3.2. Örneklerin Toplanması 32
3.3. NNN Besiyerinin Hazırlanması 32
3.4. Indirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT) 33
3.5. Vektör *Phlebotomus*'ların Toplanması ve İncelenmesi 33
BÖLÜM 4 BULGULAR 34
4.1. Köpeklerde Yapılan Çalışmalar 34
4.2. Kum Sinekleri İle Yapılan Çalışmalar 35
BÖLÜM 5 SONUÇ VE TARTIŞMA 41
KAYNAKLAR 45
ÖZGEÇMİŞ 54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Leishmania'nın Amastigot ve Promastigot Formları 5
Şekil 2.3. Leishmania'nın Evrimi 9
Şekil 2.6 Phlebotomus papatasi Dış Görünüşü 24
Şekil 2.6.1 Kum sineklerinde Palp 25
Şekil 2.6.2. Kum Sineğinde Dişi Genital Organ Kısımları 26
Şekil 2.6.3. Kum Sineklerinde Yumurta Tipleri 27
Şekil 2.6.4. Kum sineği 1. Dönem Larvası 28
Şekil 2.6.5. Kum Sineği Pupası 28
Şekil 3.1. Çalışma Yapılan Alanların Haritada Gösterilmesi 31
Şekil 3.2. Köpeklerin Ön Bacağından Kan Örneği Alınması 32
Şekil 4.1. Köpeklerde Leishmaniasise Özgü Klinik Belirtiler 35
Şekil 4.2.1. Kum Sineği Saptanan Lokalitelerde Kum Sineği Yoğunluğu 36
Şekil 4.2.2. Çanakkale'de Üç Farklı Lokalitede saptanan Vektör Türlerinin Dağılımı 36

1. GİRİŞ

Leishmaniasis, dünyada gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere 88 ülkede yaklaşık 12 milyon insanı etkileyen ve dünya nüfusunun yaklaşık onda birinin risk altında bulunduğu bir protozoon enfeksiyonudur (Roberts ve diğ., 2000).

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) Tropikal Hastalıkları Araştırma (TDR) bölümünde 6 önemli tropikal hastalıktan birisi olarak kabul edilen Leishmaniasis, Avustralya hariç dünyanın tropik ve subtropik tüm iklim bölgelerinde görülmektedir. Güney Amerika, Afrika, Batı Asya ve Güney Avrupa ülkelerinde ise endemiktir. Tropikal Hastalıklar Merkezince 1990 ve 1991 yıllarında yapılan toplantılarda her yıl yaklaşık 400.000 visseral leishmaniasis olgusuna rastlandığı ve 350 milyon insanın da risk altında olduğu bildirilmiştir (WHO, 1990)

Leishmaniasis, klinik olarak visseral leishmaniasis (VL), deri (kutanöz) leishmaniasisi (KL, Şark Çıbanı) ve mukokutanöz leishmaniasis (MKL) olmak üzere klinik tipte görülmektedir. Son yıllarda ise bu klinik tiplere dördüncü olarak *Leishmania donovani*'nin VL etkeni olduğu alanlarda tedaviden uzun süre sonra deride ortaya çıkan ve post kala-azar deri leishmaniasisi (PKDL) olarak isimlendirilen bir klinik tablo eklenmiştir (Osman, 1998). Leishmaniasisteki hastalık belirtileri *Leishmania* cinsinin yaklaşık 21 türü tarafından oluşturulur. Farklı *Leishmania* türleri tarafından oluşturulan visseral ve deri leishmaniasisi yeni ve eski dünyada görülmektedir (Byrceson, 1996). Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni VL olgusu eklenmekte ve bu olguların %90'ının Bangladeş, Brezilya, Hindistan, Nepal ve Sudan'da görüldüğü belirtilmektedir (WHO, 1996; Roberts ve diğ., 2000).

Hastalık için kanidler (köpek, tilki, kurt) rezervuar görevi yaparlar. Kanidlerde görülen bu hastalığa Kanin Leishmaniasis (KanL) adı verilmektedir. Dişi kum sinekleri (*Phlebotomus*, yakarca), hasta köpekten kan emerken kamçısız amastigot haldeki paraziti de alırlar. Alınan kan besini kum sineğinin midesinde "peritrofik membran" ile çevrilir ve sindirim başlar. Sindirimden kurtulmak için kamçılı promastigot forma dönüşen amastigotlar peritrofik membranı delerek bağırsak boşluğuna geçer ve bağırsak duvarına tutunur ve ikiye bölünerek çoğalır. Promastigotlar buradan farinkse göç eder ve buraya tutunarak enfektif "metasiklik

promastigot" haline geçer. Dişi kum sinekleri bir memeliden tekrar kan emdiğinde paraziti deriden enjekte eder. Parazit, konağın makrofajları tarafından fagosite edilir. Birçok kişide bu parazitler vücudun savunma sistemi tarafından yok edilir ve enfeksiyon başlamaz ancak ısırılan memelinin bağışıklık sistemi zayıf ve parazitin yaşaması için uygun ise promastigot form fagositik hücre lizozomu içinde amastigota dönüşür. (Slappendel, 1988). Parazit omurgalıya bulaştırıldıktan sonra 2 ile 8 ay arasında değişen bir inkübasyon dönemi geçirir. Çoğunlukla çocuklarda görülen VL nadir de olsa erişkinleri de tutar. Bağışıklık sistemi zarar görmüş (Örn; AIDS) erişkinlerde ise fırsatçı enfeksiyonlardan biri olarak görülür ve hastalık tedavi edilmediği takdirde yüksek oranda ölüm görülebilmektedir (Herwadt, 1999)., Klinik bulguların her zaman belirgin olmaması, diğer hastalıklarla benzerlik göstermesi ve parazitin görülmesi için yapılan uygulamalarda karşılaşılan zorluklar dolayısıyla VL tanısında rezervuarların araştırılması ve insan leishmaniasis vakalarının ortaya konulmasında serolojik testler önem kazanmıştır.

Leishmaniasisde Phlebotomidae familyası Phlebotaminae alt familyasına ait yaklaşık 30 kum sineği türü vektör görevi yapmaktadır (Herwaldt, 1999). Ülkemizde halk arasında "yakarca, yapyakan, mucuk, küpdüşen, çeti sineği" gibi isimlerle anılan bu sinekler, ağrı ve kaşıntıya neden olan sokmalarının yanında leishmaniasis, papatasi ateşi (tatarcık humması) ve bartonellosis gibi birçok hastalık etkenine vektörlük yapmaktadırlar (Erel, 1973; Doğan, 1981; Yaman, 1999). Taşıdıkları hastalıkların önemi açısından kum sineklerinin tanınması ve özellikle hastalık taşıyanlarının belirlenerek kontrolünün yapılması oldukça önem arzetmektedir. Bu nedenle öncelikle türlerin doğru olarak teşhisi çok önemlidir (Perfil'ev, 1968). Kum sineklerinin vektörlüklerinin populasyon dinamiğinin ve ekolojik özelliklerinin bilinmesi, epidemiyolojik devrenin anlaşılması ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (Yaman, 1999).

Ülkemizde ilk kez 1955 yılında Bursa ve İstanbul'dan tanımlanan CanL'nin son yıllarda artan epidemiyolojik araştırmalar ile ülkemizin hemen her bölgesinde yaygın olduğu tespit edilmiştir (Özbel ve Özensoy Töz, 2007).

Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarına göre Çanakkale'de ilk VL olgusu 1999 yılında Ayvacık ilçesi İlyasfakı köyünde yaşayan fakat belli bir süre Kepez bölgesinde çalışmış olan yetişkin bir hastada rapor edilmiştir. Daha önce bu bölgede

leishmaniasisin vektörleri ve rezervuar köpeklerdeki yaygınlığı konusunda herhangi bir çalışmanın bulunmaması nedeniyle hastanın yaşadığı bölgelerde epidomiyolojik bir araştırma yapılması amaçlanmıştır. Bu konuda yapılacak çalışmadan elde edilecek sonuçlar, bölgemizde elde edilmiş ilk sonuçlar olacaktır. Bu çalışma ile elde edilen bilgiler Sağlık Bakanlığı'nın ilgili birimleri ve İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirilecektir. Böylece bölgede koruyucu hekimlik açısından alınacak önlemlere yönelik bilgiler sağlanacak, Türkiye'de başlatılan rezervuarlarla ilgili geniş çaplı araştırmalara katkıda bulunacakdır.

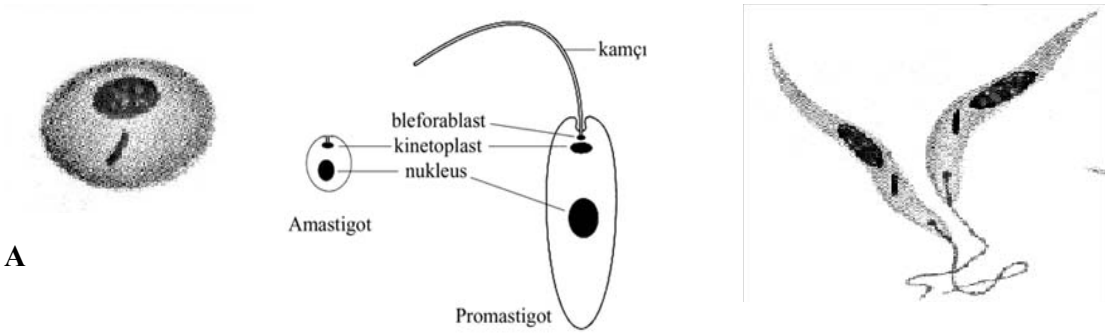
2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Leishmania Morfolojisi

Leishmania cinsi protozoonlar memelilerin zorunlu hücre içi parazitidirler. Enfekte *Phlebotomus* veya *Lutzomyia* cinsi dişi kum sinekleri ile kan emme sırasında omurgalılara bulaştırılmaktadırlar. *Leishmania* difazik hayat evresine sahiptir. İnsan ve diğer memelilerde amastigot, vektör olan kum sineklerinde ise promastigot formu bulunmaktadır (Merdivenci 1981; TDR 1990; Unat 1991; Markell 1992).

2.1.1. Amastigotlar; yuvarlak veya oval şekilli, 2.5-6.8 μm büyüklüğünde olup, lökositler, monositler veya endotel hücreleri içerisinde tek tek veya gruplar halinde bulunabilirler. Sitoplazmada uca yakın büyük bir nükleus ve nükleusa bitişik kinetoplast bulunmaktadır. Kinetoplastta da nükleusdakinden farklı bir DNA bulunmaktadır. DNA'nın dizilimi türlere göre farklılık gösterdiği için tür ayrımında yardımcı olmaktadır. Bütün *Leishmania* türlerinde sitoplazmada tek bir mitokondrium vardır. Sitoplazmada bulunan golgi aygıtı ve lizozomlar çeşitli enzim aktivitelerinden ve parazitin beslenmesinden sorumludurlar. Amastigotlar kamçı cebi içinde bir kamçıya sahip olmakla beraber kamçı hücre dışına çıkmamaktadır. (Kuman ve Altıntaş, 1996)

2.1.2. Promastigotlar; ise 15-20 μm boyunda, 1.5-5 μm genişlikte mekik şeklinde olup kamçılıdırlar. *Phlebotomus*'ların bağırsaklarında ve besi yerinde bulunan formudur. Ön uçdan çıkan serbest bir kamçısı vardır. Kamçı kökü yanında yerleşmiş 9 çift periferik ve 1 çift merkezi lifden oluşan bir aksonemi vardır. Nükleus ve nükleolus merkezde bulunur. Nükleus membranında porlar vardır. Ayrıca sitoplazma içerisinde golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum bulunmaktadır (Orhan ve Yaşarol, 1981; Byrceson 1996; Kuman ve Altıntaş, 1996).



A **B**

Şekil 2.1. *Leishmania*'nın (A). amastigot ve (B). promastigot formları. (Özbel ve Özensoy, 2007)

2.2.Leishmania'nın Sınıflandırılması

Leishmania'nın güncel sınıflandırması aşağıdaki gibidir (Orhan ve Yaşarol, 1981; Kuman ve Altıntaş, 1996; Özbel ve Özensoy, 2007).

Kingdom : *Protista*

Subkingdom : *Protozoa*

Phylum : *Sarcomastigophora*

Subphylum : *Mastigophora*

Classis : *Zoomastigophora*

Ordo : *Kinetoplastida*

Familya : *Trypanosomatidae*

Genus : Crithidia, Endotrypanum, Blastocrithidia, Herpetomonas, Leptomonas, Phytomonas

Genus : Leishmania

Subgenus : Leishmania

Species : *Leishmania donovani, Leishmania infantum, Leishmania chagasi, Leishmania tropica, Leishmania major, Leishmania aethiopica, Leishmania mexicana (L. mexicana, L. amazonensis, L. venezuelensis L. pifanoi, L. enriettii)*

Subgenus : Viannia

Species : *Leishmania braziliensis (L. braziliensis, L. colombiensis, L. equatorensis, L. peruviana), Leishmania guyanensis (L. guyanenesis, L. panamensis, L. shawi), Leishmania lainsoni, Leishmania naiffi.*

Soğukkanlı hayvanlarda görülen ve vektör tatarcıkların *Sergentomyia* cinsine ait olan sinekleri ile bulaştırılan *Leishmania* türleri de bulunmaktadır. Bunlar; *Leishmania adleri*, *Leishmania gymnodactyli*, *Leishmania hoogstraali*, *Leishmania tarentolae*'dır. Ayrıca; sınıflanmamış Leishmania türleri de vardır: *Leishmania arabica*, *Leishmania archibaldi*, *Leishmania deanei*, *Leishmania gerbilli*, *Leishmania guliki, Leishmania herreri, Leishmania hertigi, Leishmania killicki, Leishmania turanica* (Rioux, 1984)

2.2.1 Dünya'da Leishmaniasis Etkenleri (Kuman ve Altıntaş, 1996; Wilson ve Streit, 1996)

2.2.1.**1Visceral (iç organ) Leishmaniasis Etkeni *Leishmania* Türleri**

1) *Leishmania donovani* (Eski Dünya)
2) *Leishmania infantum* (Eski Dünya)
3) *Leishmania chagasi* (Yeni Dünya)

2.2.1.2. Deri Leishmaniasis'inde Etken Olan *Leishmania* Türleri

1. *Leishmania tropica* (Eski Dünya)
2. *Leishmania major* (Eski Dünya)
3. *Leishmania aethiopica* (Eski Dünya)
4. *Leishmania mexicana* (Yeni Dünya)
5. *Leishmania viannia braziliensis guyenensis* (Yeni Dünya)
6. *Leishmania v. braziliensis panamensis* (Yeni Dünya)
7. *Leishmania v. peruviana* (Yeni Dünya)
8. *Leishmania mexicana amazonensis* (Yeni Dünya)
9. *Leishmania pifanoi* (Yeni dünya)

2.2.1.3. Mukokütanöz Leishmaniasis (Espundia) Etkeni

1. *Leishmania viannia braziliensis braziliensis*

Leishmania donovani Hindistan, Sudan, Etopya ve Çin'de görülmektedir. Genellikle 10-30 yaş grubunda hastalığa sebep olurlar. Rezervuarın insan olduğu belirtilen hastalığın vektörü *Phlebotomus argentipes*'tir. Hastalarda tedavi sonrası 'Post Kala Azar Dermal Leishmaniasis' denilen klinik tabloya sıklıkla rastlanır. (Özbel ve Özensoy, 2007)

Leishmania infantum'un neden olduğu VL Akdenize kıyısı olan ülkelerde görülmektedir. Özellikle çocuklarda hastalığa neden olmaktadır. Rezervuarı olan köpeklerde de hastalık yaptığı bilinmektedir. Vektörleri: *Phlebotamus perniciosus, P. perfiliewi, P. chinensis, P. kandelakii.* Ülkemizde kesin bir vektörden söz edilememektedir (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania chagasi ise Brezilya ve Güney Amerika'da görülmektedir. Yetişkinlerde hastalık yapmaktadır. Rezarvuar konak vahşi köpekler vektörü ise *Lutzomyia longipalpis*'tir (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania tropica Orta Doğu, Akdeniz ve Asya'nın orta kısımlarında görülmektedir. Rezervuarı insan vektörü ise *P. sergenti*'dir. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesinde ve genellikle Şanlıurfa ilimizde görülmektedir. Bu bölgede hastalığa etken türün *L. tropica* , vetörün *P. sergenti* olduğu çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir (Gramiccia ve diğ., 1984; Alptekin ve diğ., 1999; Özbel ve diğ., 2000)

Leishmania major Orta Doğu, Hindistan, Pakistan, Afrika ve Asya'da görülmektedir. Vektörü *P. papatasi*'dir. Rezervuarı ise gerbillerdir (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania aethiopica Kenya ve Etopya'da görülür. Rezervuarı *Hyrax*'tır. Vektörü *P. longipes* ve *P. pedifer*'dir (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania mexicana Guatemala'da görülmektedir. Rezervuarı orman rodentleri vektörü ise *Lutzomyia olmeca*'dır (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania v. braziliensis guyanensis Guyana, Surinam ve Brezilya'da görülmektedir. Rezervuarları *Choleopus* vektörü ise *Lutzomyia umbratilis*. (Özbel ve Özensoy, 2007)

Leishmania v. braziliensis panamensis Panama Kosta Rika ve Kolombiya'da görülmektedir. Rezervuarı *Choleopus* vektörü *Lutzomyia trapidoi*'dir (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania v. peruviana Peru ve Arjantin'de görülür (Özbel ve Özensoy, 2007).

Leishmania mexicana amazonensis Güney Amerika'nın tropikal ormanlarında görülmektedir. Rezervuarı orman rodensitleri, vektörü *Lutzomyia flavis cutellata*'dır (Özbel ve Özensoy, 2007).

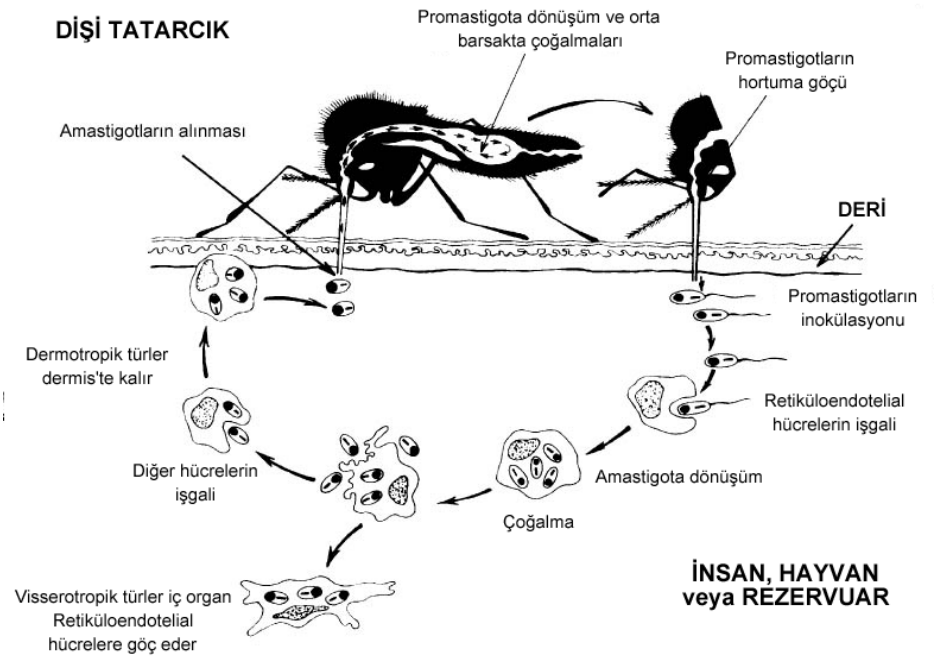
Leishmania v. braziliensis braziliensis Güney ve Orta Amerika'da tropikal ormanlarda görülür. Rezervuarları orman rodensitleridir. Vektörü *Psychodopyus wellcomoi* ve *Lutzomyia umbratilis*'tir (Byrceson, 1996; Wilson ve Streit, 1996)

2.3. *Leishmania*'ların Hayat Döngüsü

Enfekte bir omurgalı konaktan kan emerken makrofajlar içinde bulunan paraziti de amastigot formunda alan dişi kum sinekleri, alınan kanı midede "peritrofik membran" adı verilen bir membran ile sarmakta ve sindirim enzimleri bu membran içine salgılamaktadır. *Leishmania*'ların bir kısmı, makrofajların lizis olması esnasında sindirilirken kalanların vücudu uzamakta ve kamçı gelişerek enfektif olmayan promastigot formuna dönüşüp bölünerek çoğalmaya başlamaktadırlar. Bu forma "prosiklik" promastigot adı verilmektedir. Bu formlar, *Leishmania*'nın türüne göre *Phlebotomus*'un sindirim kanalının farklı kısımlarına yerleşmekte ve gelişme sürecinde burada birkaç farklı morfolojik şekil görülmektedir. Çoğalmalarını sürdüren parazitler salgıladıkları enzimlerle peritrofik membranın ön kısmını eriterek torasik mideye geçmektedirler. Daha uzun ve ince olan bu promastigotlara "nektomonad" adı verilmektedir. Torasik midenin ön ucunda yer alan kan veya besin emilimi sırasında açılan kapağa geldikleri zaman kamçıları ile bağırsak epitel hücrelerinin mikrovilluslarına tutunmaktadırlar. Burada gelişen şekillere "haptomonad" adı verilmektedir. İleriki aşamalarda bu promastigotlar midenin ön tarafına doğru göç ederek özafagus ve farinksdeki kıvrım ve yarıklara kamçıları aracılığıyla tutunmakta ve lümeni tıkamaktadırlar. Promastigotlar zaman zaman bu bağlandıkları yerden ayrılarak daha uzun ve küçük formlar halinde ağız parçalarına girmekte ancak burada artık bölünmemektedirler. Enfeksiyonu oluşturan bu

promastigotlara ise "metasiklik" promastigotlar adı verilmektedir. Parazitler sıtmada olduğu gibi tükrük bezlerinde bulunmamaktadırlar (Özbel ve Özensoy, 2007).

Hastalık için doğada genellikle köpekler ve tilkiler rezervuar konaklık yaparlar. Parazit omurgalıya verildikten sonra, eğer bağışıklık sistemi tarafından yok edilmezse 2 ile 8 ay arasında değişen inkübasyon dönemi sonrasında klinik belirtiler görülmeye başlamaktadır. VL genellikle çocuklarda nadiren erişkinlerde görülmektedir. Bağışıklık sistemi zarar görmüş (örn AIDS) yetişkinlerde ise fırsatçı enfeksiyon olarak görülür. Hastalık tedavi edilmediği zaman büyük oranda ölüme sebep olabileceği bildirilmiştir (Herwaldt, 1999).



Şekil 2.3 *Leishmania*'nın hayat döngüsü (Hepburn, 2000'den değiştirilerek)

2.4. İnsanda Visceral Leishmaniasis

Leishmania donovani Hindistan ve Afrika'da, *Leishmania infantum* Akdeniz bölgesinde ve *Leishmania chagasi* yeni dünyada visceral leishmaniasise neden olmaktadır (Markell ve diğ., 1992; Berman, 1997). Dişi *Phlebotomus*'lar tarafından ısırılma sırasında omurgalıların derisine inokule edilen *Leishmania* promastigotları deri içinde bulunan makrofajlar tarafından tutulur ve amastigot formuna dönüşerek bu bölgede haftalarca hatta aylarca sessizce kalabilirler. Daha sonra kan dolaşımına katılan bu makrofajlar amastigot formları da çeşitli dokulara taşımış olurlar. Dalak,

karaciğer, kemik iliği, lenf nodülleri, submukoza ve diğer RES organları ilk anda tutulan dokular arasındadır (Ak ve diğ., 1995).

Burada önemli bir nokta da; makrofaj içine giren parazitin nasıl olup da fagositoz ile sindirilememiş olmasıdır. Makrofaj içinde var olan oksijen metabolizması ara ürünleri (H_2O_2), lizozomal hidrolaz enzimleri, düşük pH ve katyonik bazı proteinler hücre içine alınan mikroorganizmaların sindirilmesini sağlamaktadır. *Leishmania*'nın ise hücre içine alındıktan sonra tüm bu savunma mekanizmasına karşı koyduğu gözlenmiştir. *Leishmania*'nın bu yeteneği ile ilgili bazı teoriler bilinmektedir. Parazit yüzeyinde bulunan lipofosfoglikan (LPG) yapısındaki moleküllerin içerdikleri kuvvetli negatif yük nedeni ile makrofajların fagozimal sindirim etkilerine karşı direndiği belirlenmiştir. Ayrıca parazitin bulunduğu sıvı besiyeri ortamına saldıkları LPG'ların ve salgısal faktörlerin (EF) nötrolizan özellik göstererek lizozomal enzimlerin etkisini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. *Leishmania* kökenli bir yüzey proteini olan gp63'ün de makrofajın fagolizomal enzimlerinden korunmada rol oynadığını göstermiştir (Chang, 1981)

2.4.1. Tarihçesi

Dünyada bu hastalığın tanınmaya başladığı tarih 1835 olarak kabul edilse de, parazit William tarafından ilk defa 1900 yılında bir hastanın dalak yaymasında görülmüştür. Aynı yıl Donovan tarafından kala-azar vakalarında ölümden önce ve sonra dalak yayma preparatlarında görülmüştür ve 1903 yılında yayınlanmıştır. Aynı yıl içinde *Leishmania donovani* olarak isimlendirilmiştir (Unat, 1991).

Ülkemizde ise ilk olarak 1918 yılında Dr Hofert Kaller tarafından İzmir civarında rastlandığı bildirilmiştir. İbrahim Osman tarafından 1931 yılında 1 kala-azar olgusu, Dr. Akil Muhtar Özden tarafından birkaç kala-azar olgusu saptanmıştır. Ege Bölgesinde 1954-1965 yılları arasında 55, 1974-1980 yılları arsında 74 olgu tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak bu hastalığın insidansı ile ilgili bilgi vermek, bu konu ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların yapılmamış olmasından dolayı mümkün değildir (Ak ve diğ., 1995).

2.4.2. Coğrafik Dağılım

Leishmaniosis, Yeni Dünya'da 22, Eski Dünya'da ise 66 ülkede olmak üzere 4 kıt'ada toplam 88 ülkede endemik olarak görülürken, Güneydoğu Asya'da bulunmamaktadır. Avrupa'da insan enfeksiyonları çoğunluğu Akdeniz'e kıyısı olan 16 ülkede görülmektedir. Kutanöz leishmaniosis olgularının %90'ından fazlası İran, Afganistan, Suriye, Suudi Arabistan, Brezilya ve Peru'da; visseral leishmaniosis olgularının ise %90'ından fazlası Bangladeş, Brezilya, Hindistan ve Sudan'da meydana gelmektedir. Birçok ülkede zorunlu olarak rapor edilen hastalıklar arasında olmadığı için olguların sayısını tahmin etmek oldukça zordur (TDR, 1990).

Visseral leishmaniosis, daha çok Ege ve Akdeniz bölgelerinde görülmekle birlikte hemen hemen bütün bölgelerimizden bildirilmiş olgular bulunmaktadır. Hastalığın etkeni olan Leishmania parazitleri hem insandan hem de köpeklerden izole edilmiş, izoenzim analizi, EF (excreted factor) analizi, monoklonal antikorlar ve PCR ile diğer Akdeniz Bölgesi ülkelerinde olduğu gibi Leishmania infantum olduğu ve doğadaki rezervuarlığını da köpeklerin yaptığı epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (Özbel ve diğ., 1995). Visseral leishmaniasis ülkemizde, 1993 yılından sonra daha düzenli olarak rapor edilmeye başlanmıştır (Ok ve diğ., 2002). Hastalık ülkemizde genelde 12 yaş altındaki çocuklarda görülmekle birlikte Denizli, İzmir ve Çanakkale gibi bazı bölgelerimizde erişkinlerde de görülebilmektedir.

2.4.3 Kliniği

2.4.3.1 Akut VL

Hastalığın inkübasyon dönemi 3 hafta ile 2 yıl arasında değişir, ancak ortalama olarak 2-4 aydır. Genellikle ani ateş yükselmesi ile başlar ve kusma, iştahsızlık ve zayıflama ile devam eder. Ateş günde iki kez iner çıkar ve bunu titreme ile terleme izler (Kuman ve Altıntaş, 1996). Dalak ateşin her yükselişinde biraz daha büyür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde burun, diş eti ve bağırsak kanamaları, ishal, ödem ve assit oluşumu gözlenir. Hasta tedavi edilmezse 2-3 ay içinde kaybedilebilir (Byrceson, 1996).

Tablo 2.4.1 Akut VL semptomların görülme sıklığına göre sıralanışı (Bryceson 1996).

Semptomlar	**%**	**Semptomlar**	**%**
Splenomegali	100	Hepatomegali	75
Ateş	100	Hiperpigmentasyon	
Kilo kaybı	100	Avrupa	0
Lenfadenopati		Hindistan	70
Hindistan	5	Epistaksis	51
Afrika	84	Diare	45
Abdominal ağrı	80	Ödem	27
Öksürük	76	Sarılık	5

2.4.3.2. Subakut VL

En çok görülen klinik tablodur. Belirtiler daha az şiddetli geçer ve hastalık daha selim seyreder. Ateş günde iki kez inip çıkar ve daha sonra dalgalı bir şekle dönüşür. Akut VL'de olduğu gibi her ateş yükselmesinde dalak biraz daha büyür ve sertleşir. Pansitopeni gelişir ve lenf bezleri büyür. Fakat iştah iyidir ve halsizlik akuta göre daha azdır. Tedavi edilmeyen olgularda kanama bozuklukları, assit ve ödem ile sarılık meydana gelir. Tedavi ile iyileşme oranı %95, kendiliğinden iyileşme oranı ise %10'dur (Kuman ve Altıntaş, 1996).

2.4.3.3 Kronik VL

Klinik belirtiler çok daha yavaş ortaya çıkar ve hastalık uzun sürer. Splenomegali ve hepatomegali başlıca bulgulardır (Kuman ve Altıntaş 1996)

2.4.4. Tanı

Klinik, etkensel ve serolojik olarak üç şekilde tanı konulabilir. Bunlardan etkensel tanı en değerli tanı şeklidir (Markell,1992)

2.4.4.1. Klinik Tanı

Ateş, splenomegali, kilo kaybı ve kanama diatezi olan olgularda VL düşünülmelidir. Ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda atipik klinik gidiş gösterebilir (Ak ve diğ, 1995; Byrceson, 1996). Laboratuar bulguları; anemi, lökopeni, trombositopeni ve hipergammaglobulinemidir (Markell, 1992)

2.4.4.2. Etkensel Tanı

Hastadan alınan kemik iliği, karaciğer, dalak veya lenf bezi aspirasyon örneklerinde amastigotun görülmesi ile veya bu aspiratların ekildiği besiyerlerinde promastigotların görülmesi ile tanı konulur. Ancak akut evresindeki hastalarda dalak aspirasyonu tavsiye edilmemektedir. Ayrıca kanın kültüre edilmesi ile de parazit izole edilebilmektedir (Ak ve diğ., 1995).

Aspirasyon materyalinden ince yayma hazırlanarak giemsa ile boyama sonrası immersiyon objektifinde incelenip amastigotlar (sitoplazma açık mavi, çekirdek koyu pembe) görülerek tanı konulabilir. Materyalin bir kısmı NNN besiyerine veya Schneider Insect Medium, RPMI 1640, Medium 199 gibi sıvı besiyerine ekim yapılır. Ekim yapıldıktan sonra besiyeri 22-26 derecede tutulmakta ve 5-20 gün içerisinde kültürde üreme olması ile promastigotlar görülmektedir (Ak ve diğ, 1995).

Tablo 2.4.2 Organlara göre alınan aspirasyon materyalinin tanısal değeri (Byrceson, 1996)

Doku	**Pozitif (%)**
Dalak	96-98
Karaciğer	75-85
Kemik iliği	64-85
Lenf bezi	64
Buffy coat-Hindistan	67-99
Buffy-coat-Afrika	50

Buffy coat: Sitratlı kanın santrifüj edilmesi ile beyaz kan hücrelerinin toplandığı bir tabaka elde edilir ve bu tabaka "buffy coat" olarak isimlendirilir.

Leishmania buradaki mononüklear hücrelerin içinde bulunmaktadır. Buffy coat'ın tüpten alınarak lama yayılması ve Giemsa veya Wright boyası ile boyanması sonrası amastigotlar görülebilir. Aynı zamanda besiyerine ekim yapılarak da hem promastigot formu görülerek tanı konulmuş olur hem de parazit izole edilmiş olur (Garcia ve Bruckner, 1993).

Periferik kan örneği: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (örneğin HIV'li hastalarda) periferik yaymanın boyanması ile amastigotlar görülebilmektedir (Ak ve diğ., 1995).

Xenodiagnosis: Vektör olduğu bilinen *Phlebotomus* türleri ile hastadan kan emdirilmesi ve bir hafta kadar sonra yapılan disseksiyon ile sineğin midesinde promastigotların görülmesi ile tanı konulmasıdır (Kuman ve Altıntaş, 1996). Bu yöntem ile tanı koymak çok vakit aldığından pek tercih edilmemektedir (Ak ve diğ., 1995).

Montenegro Deri Testi: Promastigotlardan hazırlanan antijenlerle uygulanmaktadır. Akut VL hastalarında negatiftir ancak tedaviden sonra pozitifleşir ve uzun süre pozitif kalır. Geç tip aşırı duyarlılığı ölçer. Bu sebeple epidemiyolojik çalışmalarda, parazit ile karşılaşmış ancak hastalık tablosu meydana gelmemiş kişilerin de tespit edilmesi açısından yararlı olduğu belirtilmiştir (Ak ve diğ., 1995).

PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu): Parazite ait DNA'nın belli bir fragmanının PZR tekniği ile çoğaltılarak incelenmesi ile tanı konulmaktadır. Az miktarda parazitin bulunduğu kan örnekleri bile PZR için gerekli miktarda leishmanial DNA içermektedir. Yapılan bir çalışmada Kenya, Hindistan ve Brezilya'da VL hastalarına bu teknik uygulanmış ve sensitive %90, spesivite %100 bulunmuştur (Berman, 1997, Lopez ve diğ., 1993).

2.4.4.3. Serolojik Tanı

2.4.4.3.1. Indirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)

Besiyerinden elde edilen promastigot veya amastigotların antijen olarak kullanılması ile yapılmaktadır. Test sonucunda 1/80 veya 1/128 sulandırım ve üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir. VL tanısında IFAT sonuçlarına göre zayıf pozitif olan hastalar için diğer serolojik yöntemlere başvurulması gerekir. Tedavi edilmiş

hastalarda ilk iki ayda antikor seviyesi 1/64 - 1/128 sulandırım seviyesine inmekte ve yaklaşık bir yıl bu seviyede kalmaktadır (Özbel ve Özensoy, 2007, Ak, 1997).

2.4.4.3.2. Enzym Lynked Immunosorbent Assay (ELISA)

Promastigot veya amastigotlardan elde edilen eriyik antijenlerle çalışılır (Ak ve diğ., 1995). Seroepidemiyolojik çalışmalarda kullanılan önemli ve hassas yöntemlerdendir. *Leishmania* parazitinin ve *Trypanosoma cruzi* ile çapraz reaksiyon verdiği bilinmektedir. Son yıllarda gp63, rK39 ve dp72 gibi rekombinant leishmanial antijenlerin kullanılmasına başlanmıştır (Ak, 1997).

2.4.4.3.3. Direkt Aglütinasyon Testi (DAT)

VL tanısında, tanımlanan en son serolojik testlerden birisidir. Kolay ve ekonomik bir test olması sebebi ile arazi çalışmalarında tercih edilmektedir. DAT, geçirilmiş olgular, akut ve subakut olgular arasında bir ayırım yapamamaktadır (Zijlstra ve diğ., 1991). Buna karşın, ELISA ve IFAT testlerinin yapamadığı aktif VL ile Afrika trypanosomiasisini ayırt edebilmektedir (Özbel ve Özensoy, 2007).

2.4.4.3.4. Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) ve Western Blot (Immunoblotting)

Proteinlerin polyacrylamide jeller konarak elektroforez yöntemi ile polipeptitlerine ayrıştırılması bu metodun temelini oluşturur. SDS-PAGE ile ayrıştırılan polypeptitlerin, polyacrylamide jellerden membrana transfer edilmesi yöntemidir. Çok çeşitli blotting membranları olmasına karşın en çok tercih edilen nitroselüloz membranıdır (Özbel ve Özensoy, 2007).

2.4.4.3.5. rK39 hızlı tanı testi (rK39 dipstick)

Visseral leishmaniasise sebep olan Leishmania türlerin amastigot formlarında bulunan K39 gen bölgesinin kodladığı proteinin rekombinant olarak üretilip dipstick formatında kullanılmasıyla ortaya çıkan bir testtir. VL tanısınada %98'in üzerinde duyarlılık ve hassasiyeti vardır (Özensoy ve diğ., 1998).

2.5. Kanin Visceral Leishmaniasis

İnsanlarda visseral leishmaniasisin görüldüğü bölgelerde köpeklerde daha sıklıkla enfeksiyona rastlanmaktadır. Köpeklerde leishmaniasis ilk defa 1908'de Tunus'ta Nicole ve Comt tarafından tanımlanmıştır. *L. infantum* enfeksiyonları genellikle köpeklerde Kanin Leishmaniasis (KanL) olarak isimlendirilen bir hastalık oluşturur. *L. chagasi* eski dünyadaki L. *infantum*'dan pek ayırt edilemeyen yeni dünyadaki türüdür. Köpekler nadiren *L. arabica*, *L. tropica* ve *L. major* ile de hastalığa yakalanabilirler (Dereure ve diğ., 1991). Akdeniz ülkelerinde köpeklerin veteriner kliniklerine en sık getirilme sebebi, KanL'dir. Uluslar arası ulaşımın sıklaşması ile hastalığın endemik olmadığı bölgelerde dahi hastalık görülebilmektedir (Slappendel, 1988).

Hastalığın köpeklerde inkübasyon süresi ortalama 3-6 ay kadardır. Hastalığın kronik yapıda olması ve inkübasyon süresinin uzun olması teşhisi geciktirebilir veya yanlış teşhislere neden olur (Ferrer ve diğ., 1995; Koutinas ve diğ., 1999).

Klinik tabloda; iştah artması veya azalması, kilo kaybı, halsizlik, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, göz lezyonları ve çeşitli deri lezyonları bulunur. Bunlara ilave olarak ateş, kusma, dalak büyümesi ve ishal de görülebilir (Tosun ve diğ., 2001).

En sık rastlanan klinik laboratuar bulguları ise; karaciğer enzimlerinde artış, lökopeni, trombositopeni olabileceği tespit edilmiştir (Font ve diğ., 1999; Tosun ve diğ., 2001)

2.5.1. KanL Patogenezi

Dişi kum sineği tarafından deriye inoküle edilen leishmania promastigotları, deri içinde en yakında bulunan makrofajlar tarafından fagosite edilir ve amastigot forma dönüşür. Daha sonra kan dolaşımına geçen makrofajlar beraberinde amastigotları da taşırlar. İlk önce tutulan dokular arasında dalak, karaciğer ve RES organları bulunur (Gradoni, 2002).

Hasta köpeklerde ilk gözlenen; dalak ve karaciğerde fagositik hücre sayısındaki artışa bağlı olarak organlarda progresif büyümenin oluşmasıdır. Dalakta oluşan büyüme sonucu eritrositler, granülositler ve trombositler kısa sürede yıkılmakta, gelişen anemiye lökopeni ile lenfopeni de eklenmektedir. Bu durum ikincil

enfeksiyonlara da zemin hazırlamaktadır. Kalpte özellikle miyokartda dejeneratif bazı bozukluklar oluşmakta ve RES'teki bu istila neticesinde İmmun globulin G (IgG) üretimi artmaktadır. Ancak fazlaca üretilen bu IgG'lerin koruyucu bir fonksiyonu olmadığı ve büyük bir çoğunluğunun otoantikor yapısında olduğu belirlenmiştir (Sacks ve diğ., 1993).

Leishmania zorunlu hücre içi paraziti olduğundan, konakçının savunmasında güçlü T hücre aktivitesine ihtiyaç vardır. T hücrelerinin desteği olmaksızın, parazitin amastigot formu makrofaj içinde yok edilemez. KanL'de, lenfoid organlarda hızlı bir şekilde B hücre bölgelerinin arttığı ve T hücre bölgelerinin de azaldığı bilinmektedir. Doğal semptomatik enfeksiyon bulunan köpeklerde dolaşımda yüksek seviyede antikor bulunmasına rağmen, parazitlerin vücudun her yerine yayıldığı gözlenir, bu durumda ülserler oldukça sık ancak gronulomlu nodüller nadir görülür (Slappendel, 1988)

2.5.2. KanL Klinik Belirtileri

En sık 4-5 yaşındaki köpeklerde görülmek üzere, üreme çağına gelmiş her yaştaki köpekte görülebilir. KanL'inin klinik özellikleri 9 ana grupta toplanabilir (Gradoni, 2002)

1. Deri lezyonları
2. Kilo ve iştah kaybı
3. Lokal veya genel lenfadenopati
4. Göz lezyonları
5. Burun kanaması
6. Topallama
7. Anemi
8. Böbrek yetmezliği
9. Diyare

Tablo 2.5.1 KanL'in Klinik Belirtileri (Gradoni, 2002)

Klinik işaretler	**Hasta köpeklerde görülme yüzdeleri**
Deri Tutulumu	% 81-89
Lenfadenomegali	% 65-90
Soluk Mukoz membranlar	% 58
Göz Lezyonları	% 18
Zayıflama/Kaşeksi	% 10-45
Splenomegali	% 9.5-55
Ateş	% 4-36
Burun Kanaması	% 6-10
Eklem Hastalıkları	% 3-4
Ascid	%1.5-3

Tablo 2.5.2 KanL'in Deri Lezyonları (Gradoni, 2002)

Deri Lezyonu Tipleri	**Yüzde Tutulum Oranları**
Deri döküntüleri	% 56-64
Ülserleşmeler	% 34-40
Anormal tırnaklar	% 20-30
Burunda hiperkeratoz	% 19
Digital hiperkeratoz	%14

Nodüller	%2.3-6

Tablo 2.5.3 KanL'de Başlıca Klinikopatolojik Bulgular (Ferrer, 2002)

Klinikopatolojik bulgular	**Yüzde oranları**
Hiperproteinemi	% 63-73
Hiperglobulinemi	% 70-100
Hipoalbuminemi	% 68-94
Azalan albumin/globulin oranı	% 76
Anemi	% 60-74
Trombostopeni	% 30-50
Lokositozis	% 24
Lokopeni	% 22
Serum KC Enzimlerinde artış	%16
Serum üre ve kereatinin düzeyinde artış	% 16-45
Mutedil/ciddi protenüri	% 71-85
Hyalen/granüle silendir	Yaklaşık % 100

2.5.3. KanL'in Tanısı

KanL Veteriner hekimlik için ciddi bir sorundur. Temel olarak bunun üç sebebi vardır:

- Klinik belirtiler çok değişkenlik gösterir ve başka hastalıkların belirtilerini taklit eder.
- Histopatolojisi non-spesifiktir ve mikroskobik lezyonlar diğer enfeksiyon hastalıklarının ve immun kompleks hastalıklarınınki ile benzerlik gösterir.
- %100 spesifik ve duyarlı bir test yoktur.

KanL'de bazı klinik belirtiler ile ön tanıya gidilse de, çoğu vakada herhangi bir belirti görülmez veya belirtiler VL için spesifik olmayabilir. Bu sebeple kesin teşhis

etkensel ve serolojik tanı ile yapılmalıdır (Evans ve diğ., 1989; Abranches ve diğ., 1991)

KanL tanısında kullanılan parazitolojik (direkt, etkensel), serolojik (indirekt) ve moleküler metod olmak üzere üç ana metod bulunmaktadır (Gradoni, 2002).

2.5.3.1. Parazitolojik Yöntem

Veteriner hekimlerin en çok tercih ettiği ve en basit yöntemdir. Kemik iliği veya lenf bezi aspirasyonu ile elde edilen materyalin boyanması ile amastigotların görülmesi esasına dayanır. Bu şekilde parazitlerin görülmesi parazitolojik açıdan çok değerlidir. Testin spesifitesi oldukça yüksektir. Amastigotların dokuda görülmesi ile de hastalığın tanısı konulabilir. Dokuda parazit çok ise bir sorun çıkmaz, ancak pek çok hastada dokuda amastigot az miktarda bulunur. Bu durumda paraziti görüntülemek zorlaşır. Bu sorun ancak, spesifik antikorlar yöntemi ile Leishmania araştıran yüksek duyarlılıkta immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak çözülebilir (Tafuri ve diğ., 2001).

2.5.3.2. Serolojik Yöntemler

- Kompleman fiksasyon testi
- İndirekt hemaglütinasyon testi
- Latex aglütinasyon testi
- Direkt aglütinasyon testi
- Counter-immunoelektroforez
- İndirekt immunofluoresans
- Enzim-linked immunosorbent assay
- Western blot

Genel olarak en memnun edici teknikler; IFAT, ELISA, DAT ve Western Blot'tur, ve bu tekniklerin duyarlılıkları ile spesiviteleri %80-%100 arasında değişir (Ak ve diğ 1995). Serolojik testler değerlendirilirken şu noktalara dikkat edilmelidir:

- Antikorların bulunması hastalık vardır anlamına gelmez, örneğin; sağlıklı bir köpekte seropozitif olabilir, bu sebeple klinik görünüme göre hareket edilmelidir.

- Serolojik testler %100 duyarlı değildirler, bazı köpekler hastalığın erken evresinde seronegatif olabilirler. Bu sonuç köpeğin hasta olmadığı anlamına gelmez.
- Serolojik metotlar (Western Blot tekniği hariç) tedavi edilen köpekleri takip için ve tedaviyi gözlemek için yeterli değildir (Ferrer ve diğ., 1995)

2.5.3.3. Moleküler Yöntemler (*Leishmania* DNA'sının analizi)

Leishmania DNA'sının bir parçasının PCR tekniği ile çoğaltılarak incelenmesi tanıda oldukça önemli bir yöntemdir. PCR örneği kemik iliği ve dalak örneğinin veya periferik kan örneğinin filtre kağıdına damlatılması ile hazırlanabilmektedir. Bu örneklerde çok azmiktarda parazit bulunması halinde bile tanı gerçekleştirilebilinir (Nuzum ve diğ., 1995).

2.6. Kum Sinekleri İle İlgili Kaynak Bilgiler

2.6.1. Sınıflandırma

Phlebotominae alt sınıfında yer alan kum sineklerinin sınıflandırılması şu şekildedir (Lane, 1993; Daldal ve Özbel,1997);

Phylum : Arthropoda

Subphylum : Antennata

Classis : Insecta

Subclassis : Pterygota

Ordo : Diptera

Subordo : Nematocera

Familya : Psychodidae

Subfamilya : Phlebotominae

Genus I : Phlebotomus **Rondani and Berté in Rondani (1840)**

Genus II : Australophlebotomus **Theodor, 1948**

Genus III : Idiophlebotomus **Quate and Fairchild, 1961**

Genus IV : Spelaeophlebotomus **Theodor, 1948**

Genus V : Sergentomyia **França and Parrot, 1920**

Genus VI : Spelaeomyia **Theodor, 1948**

Genus VII : Chinius **Leng, 1987**

Kum sineklerinin en önemli özellikleri nemi yüksek olan yerleri tercih etmeleridir. Öyle ki nemli ve kuru gecelerde sokma aktiviteleri büyük farklılıklar göstermektedir (Alten ve Çağlar, 1998). Dişilerin yumurtlamaları için nispi nemin yaklaşık olarak %100 civarında olması gereklidir. Kurak bölgelerde veya toprak üstü sıcaklık derecesi yüksek olan yerlerde kemiricilerin yuvalarına ya da toprak çatlaklarına sığınmak zorunda kalırlar (Erel, 1973; Kettle, 1995). Hayatta kalmak için gerekli olan nem oranı türden türe değişiklik gösterir Phlebotomus için ideal nem oranı %50'nin üzerindedir. Örneğin *Phlebotomus papatasi* %45-50 rutubette aktif iken *Larroussious* alt cinsindekiler %75-85 nem oranında aktif hale geçerler (Doğan, 1981; Daldal ve Özbel, 1997).

Türkiye'de dişi kum sinekleri mayıstan kasım ortalarına kadar insanlardan kan emebilirler (Unat, 1982). Akdeniz bölgesinde ve Anadolu'da biri haziran ayı diğeri ağustos sonu ile eylül başı olmak üzere iki faaliyet evresi gösterirler (Erel, 1973). Akdeniz bölgesinde kış yağmurlarının başlaması ile erişkinler kaybolur ve kum sineklerinin çoğu kışı dördüncü dönem larva halinde geçirirler. Havaların ısınması ile gelişimlerine devam ederler (Daldal ve Özbel, 1997).

Kum sinekleri kısa aralıklarla kesik kesik ve genellikle geceleri, kendilerine has sıçrayış biçimleri ile uçarlar (Lane, 1993). Uçma mesafeleri 80-100 metreyi geçmez ancak sıcak ve durgun havalarda 1km veya daha fazla uçtukları da görülmüştür (Doğan, 1981; Merdivenci, 1981; Lane, 1993; Kettle, 1995; Daldal ve Özbel, 1997).

Beslenmeleri ise dişi ve erkekte farklılık gösterir. Dişi kum sinekleri yumurtalarını geliştirebilmek için kan ile beslenirler (Lane, 1993; Yaman, 1999). Buna karşın erkekler bitki özsuları ile beslenirler. Bu sineklerin kan ile beslenmeleri hastalıkların epidemiyolojisinde oldukça önemlidir çünkü sadece insan kanı ile beslenen sinekler hastalık bulaştırılmasında etkindirler. İnsanıdan hiç kan emmeyen veya nadiren kan emen türler ise hayvan rezervuarlara hastalık bulaştırılmasında etken olabilirler (WHO, 1971). Kum sinekleri doğal çevrede kanın yanı sıra şeker ile de beslenebilirler. Şeker sinekler için enerji kaynağı oluşturmaktadır. Bitki şekerleri, pasif bir şekilde yaralı meyvelerden ve çiçeklerin dışındaki bitki özlerinden aktif şekilde ise yaprak ve sapların delinmesi ile sağlanabilinir (Lane, 1993). Bundan

başka arı kovanlarından da şeker elde edebilirler (Schlein ve Warburg 1986; Moore ve diğ., 1987). Doğadan toplanan kum sineklerinin midelerinde çoğunluğu fruktoz olmak üzere çok çeşitli şekerlere rastlanmıştır (Moore ve diğ., 1987).

Kum sinekleri, konak tercihleri bakımından farklılıklar göstermektedir. *Phlebotomus* ve *Lutzomyia* cinsine ait türler memeli hayvanlar ve insanlardan kan emerler. *Sergentomyia* cinsi kum sinekleri ise sürüngen, amfibi ve kuşlar üzerinden beslenirler (Lewis, 1973). Aynı türlerin farklı bölgelerde değişik davrandıkları da bilinmektedir. Örneğin Hindistan'da kala-azar vektörü olan *P. argentipes* zoofilik özellik gösterirken bazı bölgelerde ise antropofiliktir (WHO, 1971). Kum sineklerinin konak arama davranışları ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır, ancak sivrisineklerinkine benzer şekilde kokuya doğru yöneldikleri bilinmektedir. Konak vücudunda tercih ettikleri bölgeye doğru küçük sıçramalarla hareket ederler. Kemiricilerde kulak ve ayak, köpeklerde burun, sığırlarda göbek bölgesi tercih edilir (Lane, 1993). İnsanlarda vücudun açık yerlerini özellikle yüz, eller ve ayakları tercih ederler (Akalın, 1941).

Kum sineklerinin hayat döngüsünün süresi ortam sıcaklığına ve besin kaynağına bağlıdır. Ortamın sıcaklığı arttıkça gelişme süresi kısalır. Ayrıca sıcaklık ergin bireylerin yaşam sürelerini de etkiler (Tesh and Guzman, 1996). Gelişimlerinde tam bir metamorfoz göstermektedirler. Hayat döngüleri yumurta, dört larval dönem, pupa ve ergin formlardan meydana gelir (Tesh and Guzman, 1996). Larvaları uygun koşullarda 4 hafta içinde pupa formuna geçerler. Pupa inaktiftir, genellikle 5-10 gün içinde sırt ve ön kısmında T şeklinde açılan bir yarıktan ergin birey çırpınma ve gerinme hareketleri ile dışarı çıkar (Yaman, 1999). Ergin dişi *Phlebotomus*'lar 3 hafta yaşarlarken, erkekler ortalama 2 hafta yaşarlar (Özbel, 1993).

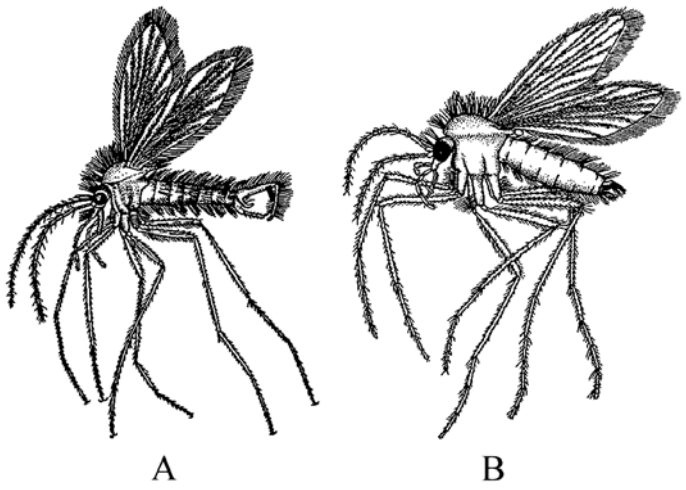
2.6.2. Morfoloji

2.6.2.1. Ergin

Kum sinekleri diğer dipterlere oranla daha küçük (uzunluk >5 mm) ve narin yapıdadırlar. Renkleri beyaz kahverengi ve siyah olabilir. Tüylü vücutları, nispeten uzun bacakları, ağız parçaları ve dinlenme halindeyken kanatların vücuda dik, "V" şeklindeki duruşu ayırt edici özelliklerindendir (Killick-Kendrick, 1999).

Baş kısımları vücuda oranla daha koyu renkli ve dorso-ventral olarak basıktır. Başın arka ve ön kısımları dar olup gözlerin bulunduğu orta bölge daha geniştir. Baş bölgesinde gözler, hortum 16 segmentten oluşan bir çift anten ve bir çift maksillar palp bulunmaktadır (Erel, 1973; Merdivenci, 1981; Daldal ve Özbel, 1997).

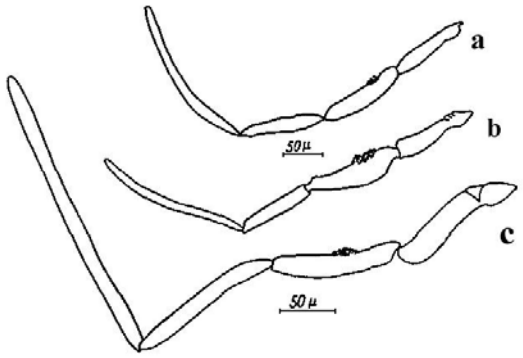
Yedi parçadan oluşan hortumları delici emici tipindedir. Üst dudak geniştir ve uca doğru incelir. Labrumun boyutları taksonomik önem taşır, labium ise kısa ve düzdür. Alt çene iki tanedir. Uç kısmında testere şeklinde sıralanmış muntazam dişler bulunmaktadır. Kan emici özelliğe sahip dişi phlebotomlarda işlevsel olan ağız parçalarından mandibüller, başka kan emicilere oranla daha kısadır. Erkeklerde ise kan emmedikleri için madibüller ve maksillalar bulunmaz. Dişilerde maksilla (üst çene) 2 tanedir ve mandibüllere oranla daha kalındır. Bir kenarına sıralanmış kuvvetli dişleri bulunur (Kettle, 1995; Daldal ve Özbel, 1997).



Şekil 2.6 *Phlebotomus papatasi* dış görünüş A: dişi, B: erkek (Perfil'ev, 1968'den)

Memeliler üzerinden beslenen *Phlebotomus ve Lutzomyia*'da hortum uzun ve çengel şeklindedir. Sürüngenler üzerinden beslenen *Sergentomyia* türlerinde ise kısadır (Lewis, 1982; Yaman, 1999). Emici aletler olarak hipofarinks ve epifarinks bulunmaktadır. Epifarinksin boyutları taksonomik önem taşır ve üzerinde dişler bulunur. Hipofarinksin orta kısmı kalın, kenarları ince olup epifarinksin kıvrılarak oluşturduğu oluğu kapatmaktadır. Orta bölgedeki kalın kısımdan ise tükrük bezinin kanalı geçmektedir (Erel, 1973; Merdivenci, 1981; Daldal ve Özbel, 1997).

Üzeri kıllar ve pullarla örtülü olan palplar 5 segmentten meydana gelmiştir (Erel, 1973; Kettle, 1995). İlk segment diğer segmentlere oranla daha küçüktür, diğerlerinin boyutları ise türden türe farklılık gösterir. Newstead organı olarak isimlendirilen kemoreseptörler üçüncü segmentte bulunur. Bu organın beslenme sırasında konağın cildine değdirildiği bildirilmiştir (Lane, 1993; Kettle, 1995**).**

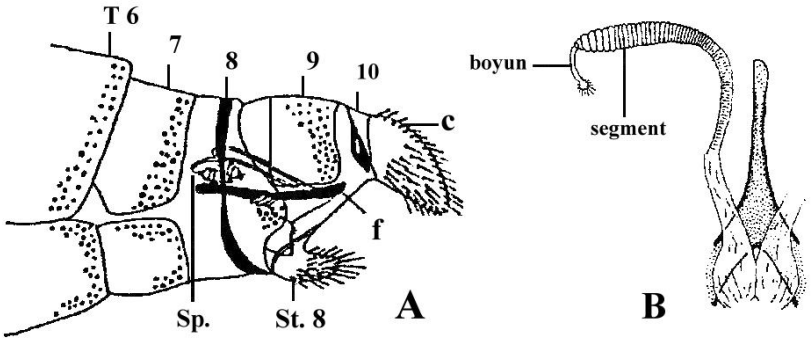


Şekil 2.6.1 Kum sineklerinde palp (a: *Sergentomyia dentata* erkek, b: *S. dentata* dişi, c: *S. nicnic*, dişi) (Perfil'ev, 1968'den)

Antenler gözlerin arasına yerleşmiş olup 16 segmentten oluşur. Segmentlerin uzunluk ve oranları birbirine yakın türleri ayırt etmekte kullanılmaktadır. Üçüncü segmentin uzunluğu taksonomik açıdan önem taşır. Anten indeksi 3. segmentin uzunluğunun 4. ve 5. segment uzunluklarının toplamı ile karşılaştırması ile elde edilir. 3. segment her zaman en uzun olandır ancak 4. ve 5. segment uzunlukları toplamından daha kısa, daha uzun veya eşit olabilir. Bu üç netice şu şekilde ifade edilir: A3<4+5, A3>4+5, A3=4+5. Antenin 3'ten 15'e kadar olan segmentlerinde askoid adı verilen ve reseptör görevi gören bir veya iki tane kıl bulunmaktadır. Askoidlerin uzunlukları ve sayıları türlere göre değişiklik gösterir. Kural olarak her segmentte iki askoid bulunurken bazı türlerde sadece bir askoid de bulunabilir (Erel, 1973; Lewis, 1973; Daldal ve Özbel, 1997).

Uzun ve sık kıllarla örtülü olan toraks üstten şişkin görünümlüdür. Torakstan iki çift kanat ve üç çift bacak çıkar. Kanatlardan biri körelmiş ve denge organı halini almıştır, gelişmiş olan diğer kanat çifti ise dinlenme anında 45 derecelik açı yaparak V şeklinde durur (Erel, 1973; Alten ve Çağlar, 1998).

Kum sineklerinin abdomenleri 10 segmentten oluşmuş ve üzerleri kıllarla örtülüdür, ve son iki segmenti genital organları meydana getirmek üzere farklılaşmıştır. Segmentlerin üzerinde bulunan kılların dik ya da yatık oluşu cins ayrımında kullanılan karakterlerdir (Erel, 1973; Daldal ve Özbel, 1997). Abdomenin 9. ve 10. segmentleri tür tespitinde çok önemli olan dış genital organlar olarak farklılaşmıştır. Dişilerde genital delik 9. segmentin sternitinin hemen arkasında yer almaktadır (Daldal ve Özbel, 1997).



Şekil 2.6.2 Kum sineğinde dişi genital organın kısımları; A: abdomenin arka kısmı, lateral görünüş, T6-10: Abdominal tergumlar, C: sersi; Sp.: spermateka; F: furca; St. 8 sternum, B: P. Kandelakii türünün spermetekası (Perfil'ev, 1968'den)

Erkeklerde dış genital organlar iyi gelişmiştir. Abdomenin arka kısmında üç çift homolog çıkıntıları vardır ve bu çıkıntılar tür tayininde büyük önem taşırlar. Çıkıntıların ikisi klasper, ikisi paramer ikisi de surstildir. Paramerlerin hemen yanından çıkan ve içinden genital flamentler (penis flamanları)'in geçtiği iki adet aedeagus vardır. Genital flamentin arka ucunda penis pompası bulunur. Bu yapı spermataforlardaki spermleri enjekte eden sperm pompası ile bağlantılıdır. Genital flament bazı kum sineklerinde penis pompasının 10 katını geçecek kadar uzundur (Erel, 1973; Unat, 1982).

Kum sineklerinin sindirim sistemi hortum ile başlar, hortumdan sonra sırası ile epifarinks ve hipofarinks gelir. Hipofarinksin ortasından geçen tükürük bezi kanalında diken şeklinde dişler bulunmaktadır. Sindirim sistemi farinksten sonra boru şeklinde olan özofagus ile devam eder. Bundan sonrada mide gelir ve mide tüm

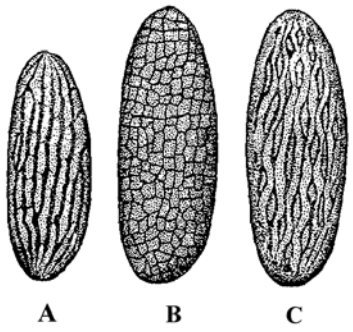
karın bölgesini kaplar. Mide leishmaniaların gelişimini sonlandırdığı yer olması nedeni ile önemlidir. Mideden sonra uzun olmayan bir bağırsak, malpigi tüpleri, rektum ve anüs ile son bulur (Erel, 1973; Daldal ve Özbel, 1997).

Kum sineklerinde sindirim kanalındaki hücreler tarafından, emilen kanın etrafını çevreleyen bir zar salgılanır. Peritrofik membran adı verilen bu zar; kitin bir kafes ve protein-karbonhidrat matriksten meydana gelmiştir. Bu zarın, kum sineklerinin vektöryel kapasitelerini sınırlayıcı görev yaptığı düşünülmektedir (Molyneux ve diğ., 1986; Blackburn ve diğ., 1988). Kitin tabakası, *Leishmania* promastigotları tarafından salgılanan kitinaz ve N-asetilglukoz aminidaz enzimleri tarafından eritilir. Salgılanan kitinaz mide ağzının da zarar görmesi nedeni ile bulaşmayı arttırmaktadır (Schelein ve diğ., 1991, Warburg and Lawyer, 1991).

Kum sineklerinin hayat evrelerinde yumurta, larva, pupa ve ergin olarak 4 farklı evre bulunur (Daldal ve Özbel, 1997).

2.6.2.2. Yumurta

Oval şeklinde olan yumurtalar 300-400 µm uzunluğunda, 90-150 µm genişliğindedir. Yumurtaların üzerinde türe özgü desenler bulunmaktadır ayrıca yüzeylerinde bulunan yapışkan bir madde ile bulundukları yere yapıştırılırlar (Kettle, 1995; Daldal ve Özbel, 1997).

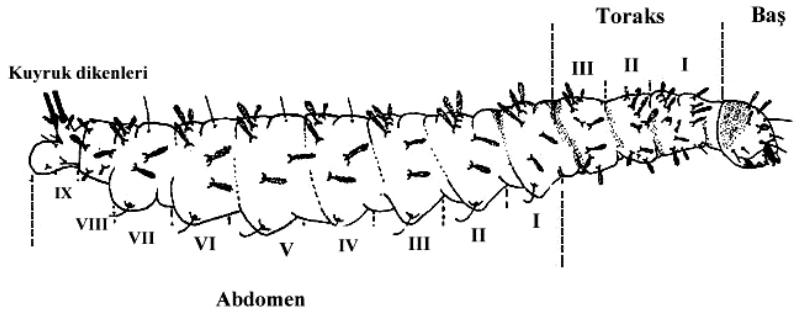


Şekil 2.6.3 Kum sineklerinde yumurta tipleri. A: P. Papatasi, B: P. Sergenti, C: P. Chinensis (Perfil'ev, 1968'den)

2.6.2.3. Larva

Toprakta yaşamaya uyum sağlamışlardır. Beslenmeleri toprakta çürümekte olan organik besinler yolu ile gerçekleştirilir (WHO, 1971). Yumurtadan çıkan larva

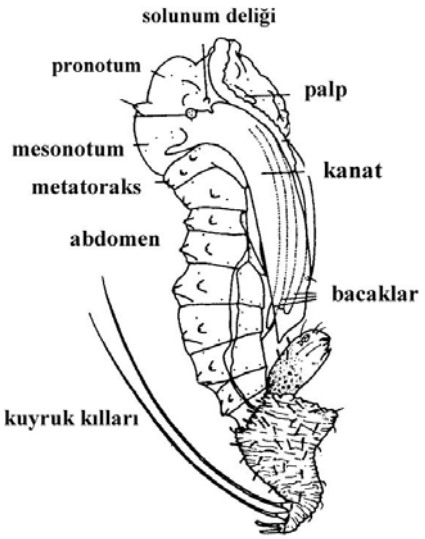
2.5-3.5 mm uzunluğunda ve 12 segmentlidir. Pupaya dönüşmeden önce dört gömlek değiştirirler ve yaklaşık olarak 8 mm uzunluğuna erişirler. Renkleri gri-beyaz olan vücutlarının üzerinde ikincil halkalar ve bulunmaz (Daldal ve Özbel, 1997). Olgun bir larvada iyi gelişmiş çiğneyici ağız vardır Son abdominal segmentte kuyruk dikenleri bulunur ki bu dikenler Phlebotominae larvalarının tanımlanmasında büyük önem taşırlar. Kuyruk dikenleri duyu organı olarak görev yaparlar. Larva bir yere dokunduğunda veya şiddetli bir ışığa maruz kaldığında ani sıçramalar yapmasını sağlar, ayrıca su baskınlarında larvaların yüzmesine yardımcı olurlar. Larvalar, protoraksda ve sekizinci abdominal segment üzerinde açık bulunan hava delikleri ile suda yaşayabilirler (Kettle, 1995; Daldal ve Özbel, 1997).



Şekil 2.6.4 Kum sineği 1. dönem larvası (Daldal ve Özbel, 1997'den)

2.6.2.4. Pupa

Morfolojik olarak larvalardan farklıdırlar. Vücudun ön kısmı geniş arka kısmı dardır. Arka uçta pupanın bulunduğu yere yapışmasını ve daha sağlam bir şekilde dik durabilmesini sağlayan gömlek kalıntısı bulunur. Pupanın son iki segmenti de bu gömlek kalıntısı içinde yer alır. İlk zamanlar beyaz renkte olan pupa daha sonra gri ve sarımtırak bir renk alır (Erel, 1973; Yaman, 1999). Toraksın ön kısmında kısa solunum borusu bulunur (Daldal ve Özbel, 1997).



Şekil 2.6.5 Kum sineği pupası (Daldal ve Özbel, 1997'den)

2.6.3. Coğrafik Dağılım

Genel olarak Güney Avrupa, Asya, Afrika, Avustralya, Orta ve Güney Amerika'yı da içine alan sıcak bölgelerde bulunurlar. Kum sineklerinin dağılışı sıcaklık, toprağın fizikokimyasal yapısı, konakların durumu, yağmur miktarı ve yükseklik gibi koşullardan etkilenmektedir (Lewis, 1971). Kum sinekleri esas olarak alçak yerlerde yaşamakta ancak bazı türler yüksek yerlerde de yaşayabilmektedirler (Daldal ve Özbel, 1997). Eski Dünya'da az yağış alan boskır ve savanlarda, Yeni Dünya'da ise çok yağış alan yerlerde ve ormanlarda yaşarlar (Kettle, 1995). Kum sinekleri Şeysel adalarında (Lewis, 1982), Yeni Zelanda ve Pasifik adalarında (Killick-Kendrick, 1999) hiç bulunamamıştır.

2.6.4. Habitat

Çöllerden yağmur ormanlarına ve evlere kadar çok farklı habitatlarda yaşayabilirler. Başlıca gereksinimleri nem ve larvaların besleneceği organik atıklardır. Kum sineklerinin yumurtalarını üzerlerinde toprak birikmiş kaya ve duvar yarıkları, hayvan barınakları, termit yuvaları, mağaralar, mahsenler, ahırlar ve büyük ağaçların dipleri ile oyukları gibi yerlere bıraktıkları düşünülmektedir (Perfil'ev, 1968; Abonenc, 1972; Lewis, 1978).

Kum sinekleri geceleri aktiftirler. Aktif olmadıkları zamanlar korunaklı, nemli ve serin yerlerde bulunurlar. Gece ile gündüz sıcaklık farkının çok olduğu yerlerde

kurak bozkırlarda ve çöllerde genellikle termitlerin veya kemiricilerin yuvalarında saklanırlar (Yaman, 1999).

Dişiler insanların bulundukları yerleri tercih ederler buna karşın erkekler genellikle dinlenme yerlerine yakın bulunurlar (Ali Musa ve diğ., 1991; El Sayed ve diğ., 1991; Yaman, 1999). Eski Yugoslavya'da yerleşim yerlerinden toplanan örneklerin cinsiyet oranlarına bakıldığında insan barınaklarında dişilerin hayvan barınaklarında ise erkeklerin hakim oldukları görülmüştür (Misğevic ve Milutinovic´, 1986).

2.6.5. Tür Tayininde Kullanılan Ayırd Edici Özellikler

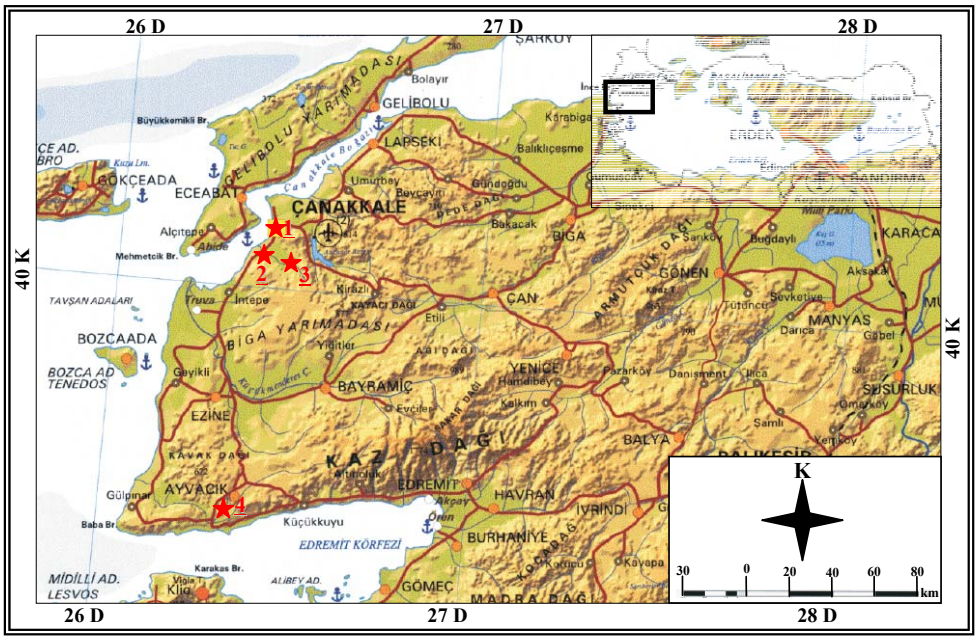
Kum sineklerinin tür tayini iç ve dış morfolojik özelliklerine dayanılarak yapılabilir. Tür ve alt türlerin sınıflandırılmaları çoğunlukla zordur. Örneğin spermatekalar bazı türlerde çok iyi duvarlanır ve preparatlarda çok zor görünürler veya toplanan örneklerden yapılan preparasyonlarda varyasyonlara rastlanabilir (Theodor, 1958). Erkeklerin tür ayrımında en önemli yapı dış genital organdır. Koksit, stil, paramer, penis pompası ve aedeagus'un şekilleri incelenir. Bu özelliklere ek olarak bu yapıların uzunlukları, koksitte bulunan bazal lob ve üzerindeki kılların sayısı, surstilin koksite göre uzunluğu antenin 3. segmentinin epifarinkse oranı (A3/E) incelenir. Tüm bu ölçümler tür ve alt türlerin tespitinde önemlidir (Perfil'ev, 1968). Dişi kum sineklerinin tespiti erkeklere nazaran daha güçtür. Dişilerde büyüklük, vücut uzunluğu, renk, karın segmentlerinde bulunan kılların durumu, palpleri oluşturan segmentlerin uzunluğu palp formülü ve kanat indeksleri incelenir (Erel, 1973; Lewis, 1978).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Alanı

Çanakkale ili, $25^0$40′-$27^0$30′ doğu boylamları, $39^0$27′ -$40^0$45′ kuzey enlemleri arasında Marmara Bölgesi'nin güneybatısında yer alan, Merkez ilçe dahil 12 ilçe ve 568 köye sahip bir ilimizdir. Toplam yüzölçümü 9.737 km^2'dir. 2000 yılı genel nüfus sayımına göre toplam nüfusu 464.975'dir. İklimi ise geçiş iklimi özellikleri göstermektedir. Genel karakterleriyle Akdeniz iklimi özelliklerini yansıtmasına karşın daha kuzeyde olduğu için sıcaklık da daha düşüktür. Diğer bir özelliği de yılın büyük bir kısmının rüzgarlı geçmesidir (http://www.canakkale.gov.tr).

Çalışma kapsamına, 1999 yılında İzmir SSK Tepecik Eğitim Hastanesi'nde tanı alarak kayıtlara alınan 33 yaşında bir Kala-azar olgusunun yaşadığı yer olan Ayvacık ilçesi İlyasfakı köyü ve aynı hastanın uzun süre çalıştığı Kepez beldesi alınmıştır. Ayrıca Kepez'e 1-1,5 km uzaklıkta bulunan Kalabaklı Köyü de çalışma kapsamına alınmıştır (Tablo 4.1).



Şekil 3.1 Çalışma Yapılan Alanların Haritada Gösterilmesi

1. Merkez, 2. Kepez, 3. Kalabaklı köyü, 4. İlyasfakı köyü, Ayvacık

3.2. Örneklerin Toplanması

Rezervuar köpeklerdeki durumun anlaşılması için Çanakkale Merkez'den (Köpek Evi) 18, İlyasfakı köyünden 9 olmak üzere toplam 27 köpekten 5 ml düz kan örneği alınmıştır (Tablo 4.1). Ayrıca köpeklere fizik muayene de uygulanarak klinik belirtisi olan köpekler saptanmıştır. Popliteal lenflerin muayenesinde, lenfadenopati saptanan köpeklerden 20 ml'lik 21G steril enjektör ile aspirasyon yapılarak yayma preparat hazırlanmış ve giemsa ile boyanarak amastigot araştırılmıştır. Alınan aspirasyon örneği aynı zamanda paraziti izole etmek amacıyla NNN besiyerine de inoküle edilmiştir.

Şekil 3.2 Köpeklerin ön bacağından kan örneği alınması

Leishmaniasisli köpeklerde görülen klinik belirtiler, "Deri belirtileri" ve "Visseral belirtiler" olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Deri belirtileri grubunda, deri lezyonları, tüy dökülmesi tırnak uzaması, derinin pullanması; visseral belirtiler grubunda ise ateş, kilo kaybı, zayıflama, lenfadenopati, konjuktivit, burun kanaması gibi belirtiler yer almaktadır. Her iki grupta yer alan bu belirtilerden bir veya birkaç tanesinin bulunması durumunda köpekler klinik olarak pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. NNN Besiyeri hazırlanması

Agar : 5 gr
Bakteriyolojik pepton : 2 gr

NaCl : 1 gr

Distile su : 200 ml

Yukarıda verilen bütün maddeler karıştırılarak otoklavda sterilize edildikten sonra 55 ^{o}C'ye kadar soğutulur ve steril koşullarda alınarak defibrinize edilmiş ve antibiyotik eklenmiş 40 ml tavşan kanı eklenir. Vakit geçirmeden bu karışım, her tüpe 3 ml gelecek şekilde dağıtılarak 60 derece eğimle katılaştırılır. Kullanılana kadar +4 ^{0}C'de bekletilir ve kullanılmadan önce 1 ml serum fizyolojik eklenir (Özbel ve Özensoy, 2007).

3.4. Indirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT)

Daha önceki VL hastalarından NNN besiyerinde izole edilen, RPMI-1640+%10 FCS içeren besiyerinde çoğaltılan *Leishmania infantum* (MON-1) promastigotları santrifüj edilerek çoklaştırılmış ve besiyerini ortamdan uzaklaştırmak amacıyla yedi kez PBS ile yıkanmıştır. Konsantrasyonu 2x10^{6} olacak şekilde sulandırılmış ve IFAT lamlarının her çukuruna 10 µl gelecek şekilde aktarılmış ve kuruduktan sonra, pelur kağıtlara sarılarak kullanılana kadar –20 ^{o}C'de saklanmıştır. İnsan ve köpek serumları 1:16 – 1:8000 arası sulandırımlarda çalışılmış ve konjuge olarak 1:100 sulandırımdaki FITC-anti-dog IgG (A9042, SIGMA) kullanılmıştır. 1:128 dilusyon (cut-off=eşik değer) ve üzeri pozitif olarak değerlendirilmiştir (Abranches ve diğ., 1991).

3.5. Vektör *Phlebotomus*'ların Toplanması ve İncelenmesi

Bölgedeki hane yapısının ve ekolojik durumunun, sıcaklık ve nem oranlarının saptanarak vektörün yaşamasına uygunluğu değerlendirilmiştir. Köylerde yaz aylarında vektör *Phlebotomus*'lar ışıklı tuzaklarla (CDC Light Trap) toplanmış ve %96 etanol içine alınarak tür tayinleri yapılana kadar saklanmışlardır. Böylece bölgedeki *Phlebotomus* faunası saptanarak vektör olabilecek tür veya türler belirlenmeye çalışılmıştır. Işıklı tuzaklar akşam üzeri 18:00–21:00 arasında yerleştirilmiş ve ertesi sabah saat 08:00–09:30 arasında toplanmışlardır. Tuzakların günlük çalışma süreleri ortalama olarak 15 saattir. Tür tayinleri ise daha önce hazırlanmış tür tayin anahtarları ve çizimleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Artemiev, 1980; Lewis, 1982; Killick-Kendrick ve diğ., 1991).

4. BULGULAR

Çanakkale'deki çalışma bölgesinde yer alan her iki köyde de bitki örtüsü ve iklim durumu, evlerin önemli bir kısmının tahta veya taştan yapılmış olması, evlerin altında veya yakınında büyükbaş ve küçükbaş hayvan barınaklarının bulunması vektör *Phlebotomus*'ların yumurta-larva-pupa evrelerini tamamlayabilmeleri için uygun ekolojik koşulları oluşturmaktadır. Köylerin ekolojik durumunun ülkemizdeki birçok yerde olduğu gibi *Phlebotomus*'ların gelişmesi için uygun ekolojik ortama sahip bulunduğu ve rezervuarlık yapabilecek köpeklerin olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.1).

4.1. Köpeklerde Yapılan çalışmalar

Toplam olarak 27 köpek serumu IFA testi ile değerlendirilmiş ve hiçbir köpeğin eşik değer üzerinde seropozitif olmadığı sadece Kepez'den 2 köpeğin serumlarının 1/16 sulandırımda, 1 köpeğin ise 1/64 sulandırımda seropozitiflik verdiği görülmüştür.

Köpeklerin fiziksel muayenesi sonucu sadece 2 (%6,8) tanesinde deri belirtileri (deri lezyonu ve tırnak uzunluğu) bulunduğu görülmüştür. (Tablo 4.1, Şekil 4.1). Toplam 6 köpekten alınan lenf nodu aspirasyon örneklerinin hiçbirinde de *Leishmania* amastigotları görülmemiş, NNN besiyerine yapılan inokülasyonların hiçbirinde de üreme saptanmamıştır.

Tablo 4.1 Çanakkale ilindeki çalışma alanı kapsamındaki köylerin özellikleri ve alınan örnek sayıları (Semptomlar: tüy dökülmesi, tırnak uzaması, deri lezyonları)

İlçe / Köy	Rakım (m)	Örneklenen köpek sayısı	Sex Erkek/Dişi	Semptomlu köpek sayısı
Çanakkale Köpek Evi	16	18	14/4	2
İlyasfakı K./ Ayvacık	383	9	6/3	0
Kalabaklı K./ Merkez	60	0	0	0
Toplam	**-**	**27**	**20/7**	**2**

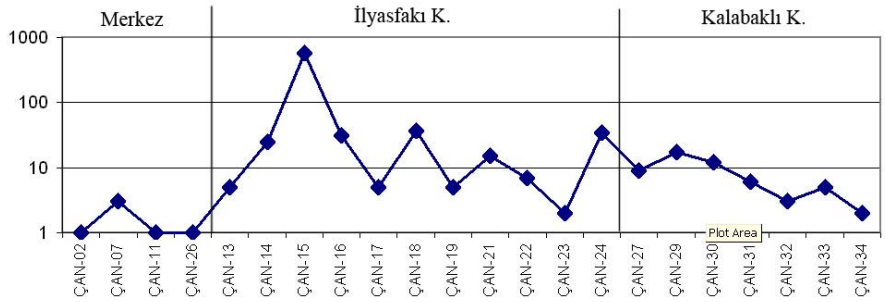
Şekil 4.1 Köpeklerdeki leishmaniasise özgü klinik belirtiler.
A: Burun kanaması, **B:** Tüy dökülmesi; **C:** Tırnak uzaması ve dönmesi

4.2. Kum Sinekleri ile Yapılan Çalışmalar

Işıklı tuzakların yerleştirildiği toplam 36 lokalitenin 22'sinde bir veya birden fazla türde kum sineği saptanmıştır. Kum sineği yoğunluğunun Çanakkale merkezde oldukça düşük olmasına rağmen diğer iki köyden İlyasfakı'da daha fazla olmak üzere yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.2.1).

Çalışma süresinde toplama işlemi yapılan 3 merkezden 789 Phlebotomus yakalanmıştır. Tür tayini çalışmalarıyla bölgede 6 *Phlebotomus* türünün bulunduğu ve bunların *P. neglectus, P. tobbi, P. papatasi, P. perfiliewi, P. simici* ve *P. halepensis* olduğu görülmüş, *P. neglectus*'un %88,2 oranıyla bölgede dominant tür olduğu bunu *P. tobbi*'nin %7,1 oranıyla izlediği görülmüştür. Her iki türün toplamı ise yakalanan tüm kum sineklerinin %95,3'ünü oluşturduğu (Tablo 4.2.2), *P. neglectus*'un İlyasfakı köyünde, *P. tobbi*'nin ise Çanakkale Merkez'de ve Merkez'e yakın konumda bulunan Kalabaklı köyünde dominant tür olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.2.2).

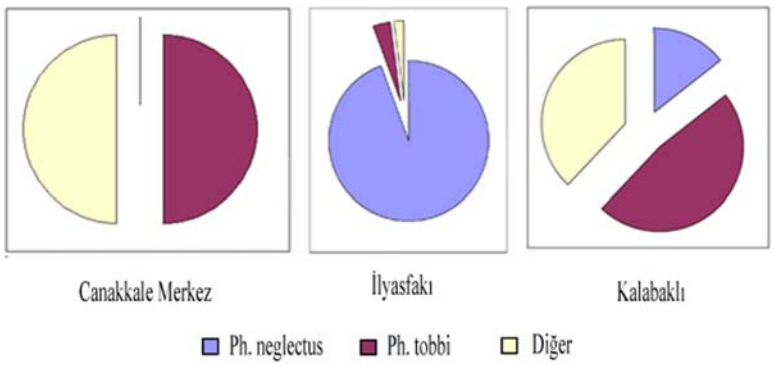
Çalışmada dişi *Phlebotomus*'ların erkeklerden daha fazla yakalandığı ve erkek/dişi oranının 1/3.2 olduğu belirlenmiştir. Ölçülen min-max sıcaklıkların Çanakkale Merkez'de 18,1-38,4^{0}C, İlyasfakı köyünde 21,2-33,0^{0}C, Kalabaklı köyünde 17,5-37,6^{0}C olduğu, ölçülen min-max nemin ise Çanakkale Merkez'de %24,0-94,0, İlyasfakı köyünde %26,0-78,0, Kalabaklı köyünde ise %24,0-84,0 olduğu görülmüştür (Tablo 4.2.1).



Şekil 4.2.1 Kum sineği saptanan lokalitelerde kum sineği yoğunluğu (logaritmik olarak gösterilmiştir)

Tablo 4.2. Çanakkale ilindeki çalışma alanında yerleştirilen ışıklı tuzaklar

Tarih	İlçe / Köy	Rakım (m)	Koordinatlar (Lat/Long)	CDC Light Trap Sayısı
19.06.2007	**Çanakkale Köpek Evi**	16	40 08 44 K 26 27 05 D	3
	Kepez Çanakkale	15	40 05 42 K 26 33 32 D	9
20.06.2007	**İlyasfakı K. / Ayvacık**	383	39 33 30 K 26 21 32 D	12
17.08.2007	**Kepez Çanakkale**	15	40 05 42 K 26 33 32 D	4
	Kalabaklı K. / Merkez	60	40 05 09 K 26 25 16 D	8
	Toplam	**-**	**-**	**36**



Şekil 4.2.2. Çanakkale ilindeki 3 farklı lokalitede saptanan vektör türlerin dağılımı

Tablo 4.2.1. Çanakkale ilindeki çalışma alanında ışıklı tuzakların yerleştirildiği lokalitelerin özellikleri

	Tarih	Kod No	Lokalite	Rakım (m)	Temp (Min-Max)	Nem % (Min-Max)	Tuzak yeri	Tuzak yerinde bulunan hayvan ve (sayısı)	Tuzak yerinin tipi	Kum Sineği		
										Toplam	Erkek	Dişi
2007	19.06.	ÇAN-01	Köpek Evi	16	21.3 - 38.1	24 - 72	Ahır içi	Köpek (>20)	Beton	-	-	-
		ÇAN-02			21.3 - 38.1	24 - 72	Ahır içi	Köpek (>20)	Beton	1	1	0
		ÇAN-03			21.3 - 38.0	24 - 72	Ahır içi	Köpek (>20)	Beton	-	-	-
		ÇAN-04			22.5 - 33.6	26 - 51	Ahır içi	İnek (>30)	Beton	-	-	-
		ÇAN-05			20.4 - 35.4	?? - 34	Ahır içi	Tavuk (>30)	Tuğla	-	-	-
		ÇAN-06			22.3 - 38.4	28 - 41	Ahır içi	Tavuk (>10)	Ahşap	-	-	-
		ÇAN-07			26.1 - 29.8	33 - 94	Ahır içi	Keçi (1)	Ahşap	3	3	0
		ÇAN-08	Kepez	17	20.7 - 31.3	27 - 83	Ahır içi	Koyun (>60)	Tuğla	-	-	-
		ÇAN-09			18.1 - 31.0	40 - 91	Ahır dışı	Hayvan yok	Beton	-	-	-
		ÇAN-10			23.5 - 35.2	37 - 78	Ahır içi	Tavuk (>15)	Ahşap	-	-	-
		ÇAN-11			23.6 - 30.6	24 - 52	Ahır içi	Keçi (2)	Ahşap	1	0	1
		ÇAN-12			20.6 - 34.6	41 - 81	Ahır içi	Keçi (6)	Ahşap	-	-	-
		ÇAN-13		383	28.8 - 32.7	31 - 78	Ahır içi	Koyun (10), İnek (2)	Ahşap	5	1	4
		ÇAN-14		380	28.1 - 34.4	28 - 66	Ahır dışı	Tavuk (>10)	Tuğla (ZT)	25	11	14
		ÇAN-15		379	22.8 - 32.8	31 - 76	Ahır içi	Koyun (>30)	Tuğla (ZT)	563	97	466
2007	20.06.	ÇAN-16	İlyasfakı	379	23.5 - 33.0	35 - 73	Ahır içi	Koyun (6)	Tuğla, Ahşap (ZT)	31	15	16
		ÇAN-17		370	21.2 - 32.2	28 - 41	Ahır içi	Hayvan yok	Ahşap	5	5	0
		ÇAN-18		372	22.1 - 29.5	26 - 67	Ahır içi	Koyun (>25)	Tuğla (ZT)	37	13	24
		ÇAN-19		380	22.9 - 29.5	42 - 70	Ahır dışı	Tavuk (5)	Beton	5	4	1

Tablo 4.2.1'in devamı

Tarih	Kod No	Lokalite	Rakım (m)	Temp (Min-Max)	Nem % (Min-Max)	Tuzak yeri	Tuzak yerinde bulunan hayvan ve (sayısı)	Tuzak yerinin tipi	Kum Sineği		
									Toplam	Erkek	Dişi
	ÇAN-20		390	23,5 – 30,8	48 - 78	Ahır içi	İnek (1)	Tuğla	-	-	-
	ÇAN-21		385	24,2 – 30,8	45 - 66	Ahır içi	Tavuk (6), İnek (1)	Tuğla	15	3	12
	ÇAN-22		401	23,3 – 28,7	48 - 71	Ahır içi	Koyun (5)	Ahşap	7	4	3
	ÇAN-23		382	22,3 – 31,2	47 - 57	Ahır içi	Koyun (15)	Ahşap, Taş	2	1	1
	ÇAN-24		379	ölçülemedi	ölçülemedi	Ahır içi	Tavuk (10)	Ahşap	34	20	14
	ÇAN-25	Kepez	17	24,1 – 39,1	24 - 61	Ahır içi	Keçi (2)	Ahşap	-	-	-
	ÇAN-26			29,6 – 39,6	27 - 80	Ahır içi	Tavuk (>10)	Ahşap	1	1	0
	ÇAN-27			24,8 – 35,8	28 - 64	Ahır içi	Tavuk (>15), Kaz (20)	Ahşap	9	1	8
	ÇAN-28			22,5 – 37,6	28 - 75	Ahır içi	Koyun (>10)	Tuğla	-	-	-
	ÇAN-29			22,6 – 32,2	24 - 68	Ahır içi	Keçi (>10)	Ahşap	17	4	13
17.08.2007	ÇAN-30			19,8 – 37,4	27 - 79	Ahır içi	İnek (>10)	Beton	12	5	7
	ÇAN-31	Kalabaklı	60	22,9 – 36,3	29 - 70	Ahır içi	Tavuk (>5)	Ahşap	6	1	5
	ÇAN-32			17,8 – 36,6	28 - 84	Ahır içi	Koyun (>15)	Ahşap, beton	3	0	3
	ÇAN-33			20,9 – 36,7	24 - 71	Ahır içi	İnek (7)	Beton	5	1	4
	ÇAN-34			20,3 – 33,0	24 - 71	Ahır içi	Koyun (5), Keçi (?)	Beton	2	0	2
	ÇAN-35			17,5 – 35,2	27 - 77	Ahır içi	Tavuk (>5)	Ahşap	-	-	-
	ÇAN-36			21,6 – 35,1	29 - 70	Ahır içi	Koyun (>5), Keçi (2)	Beton	-	-	-
								TOPLAM	**789**	**191**	**598**

ZT: Zemin toprak

Tablo 4.2.2. Çalışma alanındaki lokalitelerde toplanan *Phlebotomus* türlerinin dağılımı. E: Erkek; D: Dişi; T: Toplam

Kod No	*Phlebotomus* Toplam			*Ph. neglectus*			*Ph. tobbi*			*Ph. simici*	*Ph. papatasi*	*Ph. perfiliewi*	*Ph. halepensis*	Larroussius		Adlerius	*Sergentomyia*
	E	D	T	E	D	T	E	D	T	E	E	D	E	D	E	D	T
ÇAN-01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-02	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	,	-	-	-
ÇAN-07	3	-	3	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
ÇAN-08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-11	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-13	1	4	5	1	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-14	11	14	25	11	11	22	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-15	97	466	563	97	458	555	-	2	2	-	-	-	-	-	-	6	-
ÇAN-16	15	16	31	14	16	30	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-17	5	-	5	3	-	3	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-18	13	24	37	13	23	36	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-19	4	1	5	2	-	2	1	1	2	-	1	-	-	-	-	-	1

Tablo 4.2.2. Devamı

Kod No	*Phlebotomus* Toplam			*Ph. neglectus*			*Ph. tobbi*			*Ph. simici*	*Ph. papatasi*	*Ph. perfiliewi*	*Ph. halepensis*	Larroussius		Adlerius	Sergentomyia
	E	**D**	**T**	**E**	**D**	**T**	**E**	**D**	**T**	**E**	**E**	**D**	**E**	**D**	**E**	**D**	**T**
ÇAN-20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-21	3	12	15	3	9	12	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-22	4	3	7	4	-	4	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
ÇAN-23	1	1	2	-	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-24	20	14	34	10	8	18	7	5	12	1	-	1	-	-	-	1	1
ÇAN-25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-26	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
ÇAN-27	1	8	9	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
ÇAN-28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-29	4	13	17	2	-	2	2	9	11	-	-	-	-	4	-	-	-
ÇAN-30	5	7	12	1	-	1	2	4	6	-	-	-	-	4	2	-	-
ÇAN-31	1	5	6	1	1	2	-	2	2	-	-	-	-	1	-	1	-
ÇAN-32	-	3	3	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	1	-	-	-
ÇAN-33	1	4	5	-	1	1	1	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-34	-	2	2	-	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ÇAN-36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	**191**	**598**	**789**	**162**	**534**	**696**	**18**	**38**	**56**	**2**	**1**	**2**	**1**	**10**	**2**	**8**	12

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Ülkemizin bütün kırsal kesiminde olduğu gibi Çanakkale iline bağlı olan bu köylerimizde de bitki örtüsü ve iklim durumu, evlerin çoğunun tahta, taş veya biriketten yapılmış olması, evlerin yakınında büyükbaş/küçükbaş hayvan barınaklarının bulunması vektör *Phlebotomus*'lar için uygun üreme ve dinlenme alanları oluşturmaktadır. Kala-Azar hastalarının bulunduğu Manisa, Muğla, Kuşadası, Karaburun, Urla gibi diğer bölgelerde köpekler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, mutlaka köpeklerde önemli ve insan leishmaniasisi ile kıyaslanmayacak ölçüde yüksek oranlarda (%3,8-%27) seropozitifliğe rastlanmıştır (Özensoy ve diğ., 1998; Özbel ve diğ., 2000; Özensoy Töz ve diğ., 2002). Bölgede çalışma sırasında incelenebilen 27 köpekten hiçbirinde eşik değerin (1/128) üzerinde seropozitiflik saptanmaması ancak düşük sulandırımlarda pozitiflik bulunması, örnek alınabilen köpeklerin parazitle karşılaştığını ancak enfeksiyonun henüz gelişmediğini göstermektedir. Bu durum parazitin bölgede bulunduğunu göstermekte ancak kan örneği alınan köpek sayısının ve araştırma alanının arttırılmasıyla bölgedeki genel prevalans hakkında bilgi sahibi olunabileceği düşünülmektedir.

Köpeklerle yapılan bu çalışmada alınan sonuçların da halk sağlığı yönünden önemli olduğu ve mutlaka önlem alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ülkemizde köylerdeki insanlarla yakın ilişkide bulunan başta Tarım İl Müdürlüğünde görevli olanlar olmak üzere bütün bölgelerdeki veteriner hekimlerin konuyu bilmelerinin ve hastalığa ait belirtiler hakkında bilgi sahibi olmalarının önem taşıdığını da ortaya koymaktadır. Ayrıca, leishmaniasisle ilgli bu durumun bölgede görev yapan birinci basamak hekimlerine duyurulması, hastalığın belirtilerinden bir veya birkaçını gösteren kişilerde mutlaka ayırıcı tanı için en azından bir serolojik testin uygulanması gerekliliği de ortaya çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalarda parazitin direkt olarak görülmesi altın standart olma özelliğini hala korumaktadır. Buna karşın örnek alınımındaki hatalar yüzünden hassasiyeti düşük olabilmektedir. Bu çalışmada köpeklerden alınan lenf aspirasyon örneklerinin hiçbirinde parazite rastlanmamıştır. Serolojik yöntemler de yüksek hassasiyet ve özgüllük göstermektedirler. Ancak eşik değerin altındaki olgularda da direkt bakıda parazit görülebilmekte ya da PZR ile parazit DNA'sı saptanabilmektedir. Bu nedenle hassasiyetin arttrılması (Burns ve diğ., 1993;

Özensoy Töz ve diğ., 2002) için polimeraz zincir yönteminin (PZR) uygulanması daha ileriki çalışmalarda düşünülebilecek bir konudur. Buna karşın nadir de olsa uygun örnek alınamamasına ve örnekteki PZR inhibitörlerine bağlı olarak PZR ile yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir. Bu nedenlerle PZR'nin diğer yöntemlere alternatif olması yerine, diğer yöntemlerle birlikte uygulanmasının leishmaniasis tanı ve takibinde daha yararlı olacağını düşünmekte ve önermekteyiz.

Ülkemizde leishmaniasisin vektörü olan *Phlebotomus*'lar üzerindeki çalışmalar Akalın tarafından 1940 yılında başlatılmış ve bugüne kadar sürdürülen çalışmalarla toplam 20 tür bulunduğu bildirilmiştir (Daldal ve diğ., 1989; Akkafa ve Taşcı, 1999; Alptekin ve diğ., 1999; Volf ve diğ., 2002; Özbel ve Özensoy, 2007). Günümüzde, leishmaniasis görülen hemen bütün ülkelerde kesin ve olası vektörler tanımlanmış ve çeşitli ülkelere ait tür anahtarlarının yapılmış olmasına karşın Türkiye'de henüz bu gerçekleştirilememiştir.

Köylerdeki *Phlebotomus* faunasında parazite vektörlük yapan türlere ait populasyonların kuvvetli olması bu bölgelerdeki potansiyel tehlikenin yüksek boyutlarda olduğunu göstermektedir. Ortamda olası hasta köpeklerin de bulunduğu düşünüldüğünde bu yöremizdeki potansiyel tehlikenin artabileceği düşünülmektedir.

Visseral leishmaniasise sebep olan *Leishmania* türlerinin vektörlüğünü yapan türlerin bulunduğu grubu içeren *Larroussius* (Killick-Kendrick ve diğ., 1991) alt cinsinde yer alan ve Yunanistan'da (Chaniotis ve diğ., 2000) vektörlüğü kanıtlanan *P. neglectus*'un İlyasfakı köyünde %94,4 oranı ile ve *P. tobbi*'nin ise Merkez'de ve Kalabaklı köyünde sırasıyla %50 ve %48,1 oranları ile dominant tür durumunda bulunması çalışma alanına dahil edilen her üç bölgenin de visseral leishmaniasis açısından risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Özellikle *P. neglectus* populasyonunun İlyasfakı köyünde son derece kuvvetli olması, bu bölgede parazit taşıyan bir rezervuarın olması durumunda ciddi tehlike yaratabileceğini göstermektedir. Benzer bir durum Çorum ilimizde yapılan çalışmada da görülmüştür. Çorum ilinde Küçükerikli köyünde de %42,8 oranı ile dominant durumda bulunan *P. tobbi*'nin de bu bölgedeki olası vektör olduğu düşünülmektedir (Ertabaklar ve diğ., 2005). Bilecik ili ve Afyon İscehisar ilçesinde de yine Larroussius altcinsi içinde yer alan P. *major*'un olası vektör olduğu belirlenmiştir (Doğan ve diğ., 2005). Vektör türlerin bulunduğu bölgelerde yaşayan insanların parazitle karşılaşma oranlarının yüksek

olduğu ancak bağışıklık sisteminin sağlam olması durumunda infeksiyonun başlamadığı, bu yüzden bağışıklığı nisbeten düşük olan çocuklarda ve immunyetmelikli kişilerde leishmaniasise daha fazla rastlandığı belirtilmektedir (Özbel ve Özensoy, 2007). Bu nedenle bir bölgedeki parazitle karşılaşma oranının anlaşılması önem taşımakta ancak bunun sadece geç tip aşırı duyarlılığı ölçen ve zayıflatılmış parazitin kullanıldığı "Leishmanin Deri Testi" (Gramiccia ve diğ., 1990) ile yapılabilmesi, uygulanabilirliğini azaltmaktadır.

Çanakkale merkezde kum sineği yoğunluğunun oldukça düşük saptanması şehir içinde düzenli olarak yapılan ilaçlamalara bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra daha az ilaçlamanın yapıldığı Kalabaklı köyünde yoğunluğun yükselmesi, hiç ilaçlamanın yapılmadığı İlyasfakı köyünde ise oldukça yüksek olması bu düşünceyi desteklemektedir. Bu durum da Çanakkale ilinde de olduğu gibi visseral leishmaniasis hastalarının çoğunlukla kırsal kesimden gelme nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yapılan inceleme ve araştırmalarla çalışma alanında visseral leishmaniasis açısından potansiyel bir risk bulunduğu, bölgede saptanan hastanın, hastalığın daha nadir görüldüğü erişkin yaşta olması nedeniyle hekimlerin bilgilendirilmesi, köpeklerdeki durumun net olarak belirlenmesi için örnekleme alanı ve köpek sayısının arttırılması, tanı hassasiyetinin yükseltilmesi için PZR'nun da uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

Bölgede, aşağıda sıralanan önlemlerin alınması ile gerek visseral leishmaniasisli hastaların doğru tanı alması gerekse koruyucu önlemlerin yerleştirilmesi mümkün olabilecektir.

1. Visseral leishmaniasis hakkında özellikle Çocuk Hastalıkları uzmanlarına ve Sağlık Ocaklarında çalışanlar başta olmak üzere diğer hekimlere ayrıntılı bilgi verilmesi gerekmektedir. Bu eğitimde, VL'in diğer enfeksiyon hastalıkları ile karışabileceğinden yola çıkarak ayırıcı tanı için VL'nin düşünülmesinin önemi belirtilmelidir.

2. Yeni Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Sistemi le bundan sonra saptanacak olan Kala-azar olgularının daha iyi ve doğru bir şekilde takip edilebileceği düşünülmektedir.

3. Kişisel olarak *Phlebotomus*'lardan korunmada sivrisineklerden korunma yöntemlerinin uygulanması önerilir. Bu iş için kişisel korunma yöntemlerini içeren ve Sıtma Savaş teşkilatı tarafından bastırılmış broşürler kullanılabilir. Ayrıca köylerdeki ahır sahiplerinin ahırlarını kireç ile badana yapmalarının sağlanması vektör *Phlebotomus*'ların populasyonunda önemli derecede azalma sağlayabileceği gibi Sıtma Savaş elemanlarınca uygulanacak kalıcı insektisitin etki süresini de uzatacaktır.

4. Kırsal kesimde yaşayan insanlar için bireysel önlemlerden en etkili olanı cibinlik, hatta insan sağlığına zararlı olmayan insektisite emdirilmiş cibinlik kullanılmasıdır. Bu tür cibinlik kullanımı teşvik edilmelidir. Burada dikkat edilecek nokta, cibinlik kullanılması durumunda delikleri en küçük olan cibinliklerin tercih edilmesi gerektiğidir.

5. Vektör *Phlebotomus*'ların azaltılması için bölgedeki Sıtma Savaş elemanlarınca kalıcı insektisit uygulanabilir. Sisleme yöntemi ile yapılacak mücadele etkili değildir. Kalıcı insektisit, köydeki ahırların duvarlarına, köy yollarına paralel uzanan taş duvarlara, organik materyallerin biriktiği yerlere uygulanabilir. *Phlebotomus*'ların sivrisinekler gibi su birikintilerinde değil de çok nemli ve organik besin açısından zengin topraklarda larvalarını bırakması nedeniyle larva mücadelesi yapma imkanı yoktur. Bu nedenle yukarıda belirtilen kişisel korunma önlemleri ve kalıcı ilaçlama ile populasyonun azaltılması ve dolayısıyla da bulaşım riskinin azaltılması mümkündür.

6. İldeki resmi kurumlarda bulunan veya özel olarak çalışan Veteriner Hekimlere de bölgedeki potansiyel durum duyurulmalıdır. Böylece insan olgularına göre daha fazla oranda gördüğümüz köpek leishmaniasis olguları erken teşhis edilebilecek ve insanlara potansiyel bulaşımlar önlenebilecektir.

KAYNAKLAR

Abonnenc, E. 1972. Les Phlebotomes de la Region Ethiopienne (Diptera, Psychodidae), *Memóires Off. Rech. Sci. Tech. Outre-Mer 55*, Paris, p. 289.

Abranches, P., Silva-Pereira, M.C.D., Conceiao-Silva, F.M., Sontos-Gomes G.M. ve Janz J.G. 1991. Canine leishmaniasis: pathological and ecological factors influencing transmission of infections. *J Parasitol*, 77:557-561

Ak, M. 1997. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Parazit Hastalıklarında Tanı. (Eds: Özcel, M.A., Altıntaş, N), *Türkiye Parazitoloji Derneği* Yayın No:15. Bornova-İzmir, p.241-259.

Ak, M., Özbel, Y., Özensoy, S. ve Turgay, N. 1995. Visseral Leishmaniasis. İmmun Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları. (Ed: Özcel M. A.). *Türkiye Parazitoloji Derneği* Yayın No:12, Bornova-İzmir, p. 69-119.

Akalın, M. S. 1941. Anadolu Flebotomları, *Türk Hıfz. Tec. Biol. Mec.,* 2 (2): 113-127.

Akkafa, F. ve Taşcı, S. 1999. Şanlıurfa'nın Phlebotomus faunası. *T Parazitol Derg*, 23: 417-422.

Ali Musa, S., El Rabaa, F. M. A. and Abdel-Nour, O. M. 1991. Studies on Phlebotominae Sandflies in an Active Focus of Leishmaniasis in the Sudan, *Parassitologia*, 33 (1): 55-62.

Alptekin, D., Kasap, M., Lüleyap, Ü., Kasap, H., Aksoy, S. ve Wilson, M.L. 1999. Sandflies associated with epidemic cutaneous leishmaniasis in Sanlıurfa, Turkey, *J Med Entomol*, 36(3):1-5.

Alten, B. ve Çağlar, S. S., 1998. Vektör Ekolojisi ve Mücadelesi, 1. Baskı, *Bizim Büro basımevi.* Ankara, s.191-208.

Artemiev, M.M. 1980. A revision of sand flies of the subgenus Adlerius (Diptera, Phlebotominae, Phlebotomus). *Zool. Zhurnal* 59: 1177-1192. (in Russian; English translation edited by R. Killick-Kendrick available on request to the senior author.

Berman, J.D. 1997. Human Leishmaniasis: Clinical, diagnosis and chemotherapeutic developments in the last 10 years, *Clinical İnfectious Disease*, 24:684-703**.**

Blackburn, K., Wallbanks K. R., Molyneux D. H., Lavin, D. R. ve Winstanley, S. L. 1988. The Peritrophic Membrane of the Female Sandfly Phlebotomus papatasi. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 82 (6): 613-619.

Burns, J.M., Shreffler, W.G., Benson, D.R., Ghalib, H.W., Badaro, R. ve Reed, S.G. 1993. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of Leishmania chagasi that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. *Proc Natl Acad Sci.* USA, 90: 775-779.

Byrceson, A.D.M. 1996. Leishmaniasis, Manson's Tropical Diseases, Ed: G. C. Cook, Twentieth Edition, *WB Saunders Company Ltd*., London, p.1213-1245.

Chang, K.P. 1981. L. donovani macropage bindig mediated by surface glycoprotein antigens. *Mol. Biochem. Parasitol*.: 4: 67-76.

Chaniotis, B., Spyridaki, I., Scoulika, E. ve Antoniou, M. 2000. Colonization of Phlebotomus neglectus (Diptera: Psychodidae), the Major Vector of Visceral Leishmaniasis in Greece. *J Med Entomol*, 37(3): 346–348.

Daldal, N. ve Özbel, Y. 1997. Phlebotomus spp. vektörlükleri ve kontrolü, Parazitoloji'de Arthropod hastalıkları ve vektörler, (Eds: Özcel, M. A., Daldal, N.) *Türkiye Parazitoloji Derneği* Yayın No: 13, Bornova, İzmir. S.49-109.

Daldal, N., Üner, A., Yaşarol, Ş., Karacasu, F. ve Yurdagül, C. 1989. Ege ve Akdeniz bölgesinde görülen Phlebotomus türleri. *T Parazitol Derg*, 13(1):71-84.

Dereure, J. Rioux, J.A., Gallego, M., Perieres, J., Prationg, F., Mahjour, J. ve Saddiki, H. 1991. Leishmania tropica in Morocco: infection in dogs. *Trans R Soc Trop Med Hyg*., 85(5):595.

Doğan, F. 1981. Leishmania Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi: Leishmania'ların Rezervuar ve Vektörleri. 2. Ulusal Parazitoloji Kongresi Ankara 3-5 Haziran 1981 Yaşarol Ş. (Ed.) *Ege Üniversitesi Matbaası* İzmir, 25-50.

Doğan, N., Özbel, Y., Özensoy Töz, S., Dinleyici E.Ç. ve Bor, Ö. 2005. Sero-epidemological Survey on Canine Visceral Leishmaniasis and the Distribution of

Sandfly Vectors in Northwestern Turkey: Prevention Strategies for Childhood Visceral Leishmaniasis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 52 (3): 212-217.

El Sayed, S. M., El Raaba, F. M. ve Abd El Nur, O. 1991. Daily and Seasonal Activities of some Sandflies from Surrugia Village, Khartoum, Sudan, *Parassitologia*, 33 (1): 205-215.

Erel, D. 1973. Psychodidae, Anadolu vektörleri ve mücadele metotları. *Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Hıfzısıhha okulu* Yayın no: 47, Akış Basımevi Ankara, 206-282.

Ertabaklar, H., Özensoy Töz, S., Taylan Özkan, A., Rastgeldi, S., Balcıoğlu, İ.C. ve Özbel, Y. 2005. Serologicaland entomological survey in a zoonotic visceral leishmaniasis focus of North Central Anatolia, Turkey: Corum province. *ActaTropica*, 93: 239–246.

Evans, D., Godfrey, D., Lanham, S., Lanotte, G., Modabber, F. ve Schnur, L. 1989. Handbook on isolation, charecterization and cryopreservation of leishmania. *WHO Geneva* Switzerland.

Ferrer, L., Aisa, M. J., Raura, X. ve Portus, M. 1995. Serological diagnosis and treatment of canine leishmaniazis. *Vet. Record*. 136: 514-516.

Ferrer L, 2002. The pathology of canine leishmaniasis. Proceedings of the 2nd International Canine Leishmaniasis Forum, p.21-24.

Font, A., Closa, J.M., Molina, A. ve Plevraki K.G. 1999. Trombosis and nephrotic syndrome in a dog with Visseral leishmaniazis. *J Small Animal Practice*. 34: 466-470.

França, C. ve Parrot, L. 1920. Introduction à l'étude systématique des Diptères du genre Phlebotomus, *Bul. Soc. Path. Exot.* 12: 695-708.

Garcia, L.S. ve Bruckner, D.A. 1993. Diagnostic Medical Parasitology, 2nd Edition, *American Society for Microbiology*, Washington, Dc, 139-158.

Gramiccia, M., Bettini, S., Gradoni, L., Ciarmoli, P., Verrilli, M.L., Loddo, S. ve Cicalò, C. 1990. Leishmaniasis in Sardinia. 5. Leishmanin reaction in the human population of a focus of low endemicity of canine leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 84(3):371-374.

Gramiccia, M., Bettini, S. ve Yasarol, Ş. 1984. Isoenzyme characterization of Leishmania isolates from human cases of cutaneous leishmaniasis in Urfa, south-east Turkey *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 78: 568 p.

Gradoni L, 2002. The diagnosis of canine leishmaniasis. Proceedings of the 2nd International Canine Leishmaniasis Forum, p.7-14.

Hepburn NC, 2000. Cutaneous leishmaniasis. *Clinical Dermatology*, 25: 363-370.

Herwaldt B.L., 1999. Leishmaniasis, *Lancet,* 354: 1191-1199.

Kettle, D.S., 1995. (Ed) Medical and Veterinary Entomology, 2nd Edi., *CAB International*, UK. 177-192.

Killick-Kendrick, R. 1999. The Biology and Control of Phlebotominae Sand Flies, Clin. Dermatol., 17: 279-289.

Killick-Kendrick, R., Tang, Y., Killick-Kendrick, M., Sang, D.K., Sirdar, M.K., Ke, L., Ashford, R.W., Schorscher, J. ve Johnson, R.H. 1991. The identication of female sand flies of the subgenus Larroussius by the morphology of the spermathecal ducts. *Parassitologia* 33(Suppl. 1): 335-347.

Koutinas, A.F., Polizopoulou, Z.S., Saridomichelakis, M.N., Argyriadis, D. ve Plevraki, K.G. 1999. Clinical considerations on canine Visseral leishmaniazis in Greece: A retrospective study 158 cases (1989-1996). *J Am Anim Hosp Assoc*; 35: 376-383.

Kuman, H. A. ve Altıntaş, N. 1996. Leishmania'lar. *Protozoon Hastalıkları*, (Eds: Kuman H.A., Altıntaş, N.), Bornova-İzmir, 78-101.

Lane, R. P. 1993. Sand Flies (Phlebotomidae), Medical Insect and Arachnids, *Chapman- Hall*, London, 78–119.

Leng, Y. J. 1987. A Preliminary Survey of Phlebotomine Sandflies in Limestone Caves of Sichuan and Guizhou Provinces, South-West China, and Description and Discussion of a Primitive new Genus Chinius, *Ann. Trop. Med. Parasit*. 81: 311-317.

Lewis, D. J. 1971. Phlebotomid Sandflies. *Bull. Wld. Hlth. Org*., 44 (4): 535-551.

Lewis, D. J. 1973. Phlebotomidae and Psychodidae (Sandflies and Moth flies), In Insects and other Arthropods of Medical Importance, Smith, K.G.V. (ed.). London, 159-179.

Lewis, D. J. 1978. Phlebotomine Sandfly Research, In service , M.W. Proc. Symposium Medical Entomology Centenary, 94-99.

Lewis, D. J. 1982. A Taxonomic Review of the Genus Phlebotomus (Diptera: Psycodidae). *Bull. Br. Mus. Nat. Hist (Ent.)*, 45: 121-209.

Lopez, M., Inga, R. ve Cangalaya, M., 1993. Diagnosis of Leishmania using the polymerase chain reaction: A simplified procedure for field work, *Am. J. Trop. Med. Hyg*., 49(3): 348-356.

Markell, E. K., John, D. T. ve Krotoski, W. A. 1992. Markell and Voge's Medical Parasitology, *W.B. Saunders Company*, 7th Edition., 148-160.

Merdivenci, A. 1981. Medikal Entomoloji Ders Kitabı, 3. basım. *İ.Ü. Cer. Tıp. Fak yayınları,* Rektörlük no 2811, Dekanlık no :74, Hilal Matbaacılık Koll. Şti., İstanbul.

Misğević, Z. ve Milutinović, M. 1986. Investigation of Sandflies (Diptera,Phlebotomidae) in an Endemic Focus of Visceral Leishmaniasis in Yugoslavia, *Folia, Parasitol*., 33 (1): 77-86.

Molyneux, D. H., Ryan, L., Lainson, R. ve Shaw, J. J. 1986. The Leishmania-Sandfly Interactions, Rioux J. A. (Ed.) Leishmania Taxonomic et phylogenese, *App Eco-epidemiol. Coll int CNRS/INSERM/OMS/IMEE* Montpellier. 311-324.

Moore, J. S., Kelly, T. B., Killick-Kendrick, R., Killick-Kendrick, M., Wallbanks, K. R. ve Molyneux, D. H. 1987. Honeydew Sugars in Wild-Caught Phlebotomus ariasi Detected by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and Gas Chromatography (GC), *Med. Vet. Ent.* 1: 427-434.

Nuzum, E., White, F., Thakur, C., Ditcze R. ve Wages, J. 1995. Diagnosis symptomatic VL by use the PCR on patient blood. *J. Infect. Dis.* 171: 751-754.

Ohan, V. ve Yaşarol, Ş. 1981. Leishmania'ların Morfolojisi, Fizyolojisi ve Evrimi, Leishmaniasis, Ed: Ş. Yaşarol, *Türkiye Parazitoloji Derneği* Yayını, No:2, 11-25.

Ok, Ü.Z., Balcıoğlu, İ.C., Taylan Özkan, A., Özensoy, S., Özbel, Y. 2002. Leishmaniosis in Turkey. *Acta Tropica*, 84(1): 43.

Osman, O.F. 1998. VL:The PCR and DAT for diagnosis and management, *Royal Tropical Institute*, Amsterdam, Doktora tezi, 49-56.

Özbel, Y. 1993. İzmir ve Civarındaki Phlebotomus sp.'lerde ELISA ve İzoenzim Elektroforezi kullanılarak Leishmania Promastigotlarının Saptanması, Doktora Tezi, Ege Üniv. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İzmir.

Özbel, Y., Akkafa, F., Chang, K.P. ve Volf, P. 2000. Phlebotominae sandflies in endemic areas of leishmaniasis in Turkey. *13th European SOVE Meeting*, 25-29 Eylül 2000, Antalya.

Özbel, Y. ve Özensoy Töz, S. 2007. Leishmaniasis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. *Türkiye Parazitoloji Derneği* yayınları No: 22, META Basım, İzmir, 197-241.

Özbel, Y., Oksam, L., Özensoy, S., Turgay, N., Alkan, M.Z., Jaffe, C.L. ve Özcel, M.A. 2000. Epidemiology of canine leishmaniasis in western Turkey: comparison of serological, molecular biological and parasitological procedures. *Acta Tropica* 74(1):1-6.

Özbel, Y., Turgay, N., Özensoy, S., Özbilgin, A., Alkan, M. Z., Özcel, M. A., Jaffe, C.L., Schnur, L., Oksam, L. ve Abranches, P. 1995. Epidemiyology, diagnosis and control of leishmaniazis in the Meditterranean region . *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 89 (suppl.1): 89-93.

Özensoy Töz, S., Korkmaz, M., Balcıoğlu, İ.C., Özbel, Y. ve Ertabaklar, H., 2002. Karaburun ve Urla Bölgesinde Zoonotik Visseral Leishmaniasis. *Türkiye Parazitol Derg*, 26(3): 234-238.

Özensoy Töz, S., Özbel, Y., Atay, M.G., Ertabaklar, H., Şakru, N., Taylan Özkan, A. ve Hökelek, M. 2002. İnsan ve Köpeklerden Alınan Klinik Örneklere Leishmaniasis Tanısı İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Uygulanması. *T Parazitol Derg*, 26(3): 239-244.

Özensoy, S., Özbel, Y., Turgay, N., Alkan, M.Z., Gul, K., Sachs, G., Chang, K.P., Steven, G.R. ve Özcel, M.A. 1998. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am. J. Trop. Med. Hyg*., 59(3): 363-369.

Perfil'ev, P. P. 1968. Phlebotomidae (sandflies), In Fauna of USSR, Theodor O. (ed.) Translated by Israel Programme for Scientific Translations from 1966 original (Acad Sci USSR Fauna of USSR Diptera 3 (2) New series No.93*) Wiener Bindery Ltd Jerusalem*, 1-362.

Quate, L. W. ve Fairchild, G. B. 1961. Phlebotomus Sand Flies of Malaya and Borneo. *Pacif. Insects*, 3: 203-222.

Rioux JA, 1984. Leishmania. Taxonomy and Phlogeny. International Colloquium, IMEEE, Montpellier.

Roberts, L.J., Handman, E. ve Foote, S.J., 2000. Leishmaniasis. *BMJ 321*:801-804.

Rondani, C. 1840. Supra uno specie di insetto dittero. *Memoria prima per service alla Diterologia Italiana, Parma*, No. 1, 16 p.

Sacks, D.L., Louis, J.A. ve Wirth, D.F. 1993. Leishmaniasis. In: Kenneth S. Warren (Ed.), *Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infection. Blackwell, rd. edition*. 237-269.

Schlein, Y., Jacobson, R. L. ve Schlomai, J. 1991. Chitinase Secreted by Leishmania Functions in the Sandfly Vector. *Proc. R. Soc. Lond*., 245: 121-126.

Schlein, Y. ve Warburg, A. 1986. Phytophagy and the Feeding Cycle of Phlebotomus papatasi (Diptera: Psychodidae) Under Experimental Conditions, *J. Med. Entomol*. 23: 11-15.

Slappendel, R.J. 1988. Canine Leishmaniasis. *Vet. Quart*. 10; 1-16.

Tafuri, W.L., Oliveira, M.R., Melo, M.N. ve Tafuri, W.L. 2001. Canine Visseral leishmaniazis: a remarkable histopatological picture of one case reported from Brasil. 96: 203-212.

TDR News. WHO/TDR-CTD/HH. 1990. 90.1.P,14-15.

Tesh, R. B. ve Guzman, H. 1996. Sand Flies and the Agents They Transmit. In: The Biology of Disease Vectors. (Eds: Beaty B.J. and Marquardt C.), *Univ. Press of Colorado*. 117-127.

Theodor, O. 1948. Classification of the Old World Species of the Subfamily Phlebotominae (Diptera, Psychodidae), *Bull. Ent. Res*., 39: 85-115.

Theodor, O. 1958. Psychodidae-Phlebotominae. In: Die Fliegen Der Palaerktischen Region Lindner E. (ed.), Lieferung 201, *E. Schweizerbart'sche Verlagsbuchhandlung* (Nagele u. Obermiller), Stuttgart. 1-55.

Tosun, C., Handemir, E., Çam, Y., Öztabak, K., Keskin, O. ve Kırmızı E. 2001. Bir köpek Visseral leishmaniazis olgusu ve amphoterisin-B ile tedavisi. *Türkiye Parazitol Derg.,* 25 (2) 115-122.

Unat, E. K. 1982. Tıp Parazitolojisi , İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları, 3. baskı İstanbul Üniversitesi *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları* Rektörlük no 3044, Dekanlık no: 13, İstanbul.

Unat, E. K. 1991. Tıp Parazitolojisi. *İst. Üniv. Cerr. Tıp Fak.* Yayın no:162, 564-565.

Warburg, A. ve Lawyer, P. G. 1991. Development of Leishmania in Sandflies: Summary of Roundtable Discussion, *Parassitologia,* 33 (1): 39-42.

WHO-World Health Organization. 1971. Phlebotomine sandflies WHO/WBC/71.255, 1-21.

WHO-World Health Organization Report. 1990. Control of the Leishmaniasis, Report of a WHO expert commitee. *WHO Technical Report Series* 793, 33-46.

WHO-World Health Organization. 1996 – Information Circular, WHO Mediterranean Zoonoze Control Centre, 40:11-13.

Wilson, M.E. ve Streit J.A. 1996. Parasitic diseases of the liver and intestines. *Gastroenterology Clinics*, 25, 3, September, 535-550.

Volf, P., Özbel, Y., Akkafa, F., Svobodová, M., Votýpka, J. ve Chang, K.P. 2002. Sand flies (Diptera: Phlebotominae) in Sanliurfa, Turkey. Relationship of Phlebotomus sergenti with the epidemic of Anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *J Med Entomol*, 39(1): 12-15.

Yaman, M. 1999. Konya Yöresi Phlebotominae (Diptera:Psychodidae) Türleri, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji (Vet) Anabilim Dalı Doktora Tezi 1-130.

Zijlstra, E.E., Siddig, A.M., El-Hassan, A.M., El-Toum, I.A., Sotti, M., Ghalib, H.W. ve Kager, P.A. 1991. Performance of the DAT in diagnosis and sero-

epidemiological survey of Kala-Azar in the Sudan Trans.*Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.,* 85: 474-476.

YAŞAM ÖYKÜSÜ

Hayal TOK, 07.09.1974 tarihinde İzmir'de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İzmir'de tamamladı. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Ana Bilim Dalından 1997 yılında mezun oldu. 1999–2000 eğitim ve öğretim yılında Bornova Mimar Sinan E.M.L' de, 2001–2002 eğitim öğretim yılında İzmir Çamdibi Kordon Birlik İ.Ö.O'da ücretli öğretmenlik yaptı. 2006 Şubat döneminde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümünde yüksek lisansa başladı.

Hayal TOK