

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**KUTANÖZ LEİSHMANİASİS TANILI HASTALARDA TİYOL  
DİSÜLFİT DENGESİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf ŞEBEL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa AKSOY

ŞANLIURFA

2019

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KUTANÖZ LEİSHMANİASİS TANILI HASTALARDA TİYOL  
DİSÜLFİT DENGESİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yusuf ŞEBEL

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mustafa AKSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 01.03.2019 tarih ve 19093 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Yusuf ŞEBEL'in hazırladığı "**Kutanöz Leishmaniasis Tanılı Hastalarda Tiyol Disülfid Dengesinin İncelenmesi**" başlıklı tezi 19/08/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**  
**Doç. Dr. Mustafa AKSOY**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı



**ÜYE**  
**Doç. Dr. Derya UÇMAK**  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı



**ÜYE**  
**Dr. Öğr. Üyesi Erhan AYHAN**  
Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları  
Anabilim Dalı



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 05/09/2019 tarih ve 2019/38/02 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
ONAY  
21/08/2019

DEKAN

Prof. Dr. Mustafa DENİZ  
Dekan Vekili



## TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi, görgü, klinik deneyimlerinden her zaman faydalandığım, tez konusunu seçerken isteklerimi göz önünde bulundurup bana yardımcı olan tez danışmanım ve Anabilim Dalı başkanım sayın Doç. Dr. Mustafa AKSOY'a,

Numunelerimin çalışılmasında ve sonuçlanmasında desteklerini esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Hakim ÇELİK'e,

Kaynak bulmam konusunda yardımcı olan meslektaşım Dr. İsa AN'a ve tez düzenlemesinde bana yardımcı olan Bilgisayar Yüksek Müh. Mustafa GERGER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

**Dr. Yusuf ŞEBEL**

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hastalığın Önemi	3
2.2. Tarihçe	4
2.3. KutanözLeishmaniasis	6
2.3.1. Epidemiyoloji	6
2.3.2. Risk Faktörleri	9
2.3.3. Etyoloji	9
2.3.4. Vektörler ve Rezervuarlar	12
2.3.5. Morfoloji	14
2.3.6. Parazitin Yaşam Döngüsü	16
2.3.7. Klinik Belirtiler	18
2.3.8. Klinik Tipler	19
2.3.9. Patoloji	22
2.3.10. İmmünopatogenez	23
2.3.11. Ayırıcı Tanı	28
2.3.12. Tanı	28
2.3.13. Tedavi	36
2.4. Oksidatif Stres	48
2.4.1. Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler	48
2.4.2. Tiyol/Disülfit	53

3. GEREÇ ve YÖNTEM	55
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi	55
3.1.1. Çalışmadan Dâhil Olma Kriterleri	55
3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	55
3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması	56
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	56
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	56
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	79
<b>Ek-1:</b> Etik Kurul Onayı	79
<b>Ek-2:</b> Turnittin Raporu	80

## TABLolar DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Tablo-1:</b> Kutanöz Leishmaniasise neden olan Leishmania türleri	10
<b>Tablo-2:</b> Türkiye’de tespit edilen kum sineği türleri	12
<b>Tablo-3:</b> Leishmania türleri ve major rezervuarları	14
<b>Tablo-4:</b> Leishmaniasis’de tanı yöntemlerinin karşılaştırılması	36
<b>Tablo-5:</b> KL’de tedavide kullanılan ilaç ve fiziksel yöntemler	38
<b>Tablo-6:</b> Sistemik tedavi gerektiren KL’li olgular	44
<b>Tablo-7:</b> Tiyol/Disülfid dengesinde demografik veriler tablosu	57
<b>Tablo-8:</b> Kontrol ve hasta gruplarında tiyol/disülfid parametreleri	58
<b>Tablo-9:</b> Kontrol ve hasta gruplarında cinsiyet dağılımı	59

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Şekil-1:</b> Amastigotun ince yapısı	15
<b>Şekil-2:</b> Promastigot formu	16
<b>Şekil-3:</b> Leishmania parazitlerinin hayat döngüsü	18





## GRAFİKLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Grafik-1:</b> L.Major'e bağlı Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis dağılımı	7
<b>Grafik-2:</b> L.Tropica ve L.Aethiopica 'ya bağlı Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis dağılımı	7
<b>Grafik-3:</b> Kutanöz ve Mukokutanöz Leishmaniasis'in Yeni Dünya dağılımı	8
<b>Grafik-4:</b> Türkiye'de Leishmaniasis dağılımı	9



## RESİMLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Resim-1:</b> Phlebotomus papatasi dış görünüş	13
<b>Resim-2:</b> Leishmania amastigot formu	15
<b>Resim-3:</b> Kutanöz Leishmaniasis	20
<b>Resim-4:</b> Mukozal Leishmaniasis	21



## SİMGE ve KISALTMALAR

<b>KL</b>	: Kutanöz Leishmaniasis
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DDT</b>	: Dikloro Dietil Trikloretan
<b>DL</b>	: Deri leishmaniasis
<b>MKL</b>	: Mukokutanöz Leishmaniasis
<b>VL</b>	: Visseral Leishmaniasis
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>Th</b>	: T Helper
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>TNF</b>	: Tumor Nekrosis Factor
<b>NK</b>	: Doğal Öldürücü hücreler
<b>SH</b>	: Sülfidril Grup
<b>TGF</b>	: Transforming Growth Faktör
<b>CM</b>	: Santimetre
<b>BHK</b>	: Bazal Hücreli Karsinom
<b>SHK</b>	: Skuamöz Hücreli Karsinom
<b>IFAT</b>	: İmmunofloresans Antikor Testi
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-Link Immunosorbent Assay
<b>CSA</b>	: Crude Soluble Antigen
<b>ML</b>	: Mililitre
<b>NNN</b>	: Novy-Nicolle-McNeal
<b>RPMI</b>	: Roswell Park Memorial Institute
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

## ÖZET

### Kutanöz Leishmaniasis’de Tiyol/Disülfid Dengesi

**Dr. Yusuf ŞEBEL**

#### Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Birçok araştırma sonucuna göre hastalıkların etyopatogenezinde oksidatif stresin büyük rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu çalışmamızda Kutanöz Leishmaniasis hastalarında oksidatif stresin belirteçlerinden tiyol/disülfid dengesi normal sağlıklı bireylerle kıyaslayarak hastalığın etyopatogenezine ışık tutmayı amaçladık.

**Materyal ve yöntem:** Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniği ve Haliliye Şark Çıbanı Tedavi Birimine başvuran Kutanöz Leishmaniasis tanısı almış 47 hasta ve 46 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 93 kişi dâhil edildi. Tüm bireylerden biyokimya analizlerinde kullanılmak üzere 5 ml kadar venöz kan numunesi alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumlar ayrılacak ve eppendorf tüplere konularak analizler yapıncaya kadar -86°C’de derin dondurucuda saklandı. Harran Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim dalı ile Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında serum örneklerinde Kutanöz Leishmaniasis hastalarında tiyol/disülfid dengesi ölçüldü.

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenler Student t test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 93 hastada ortalama yaş hasta grubunda  $32.4 \pm 7.9$ , kontrol grubunda ise  $29.2 \pm 8.9$  olarak tespit edildi. Vücut kitle indeksi hasta grubunda  $23.2 \pm 2.9$  iken kontrol grubunda ise  $23.7 \pm 3.7$  olarak tespit edildi. Kontrol grubunun native tiyol disülfid değeri  $414.4 \pm 65.35$  iken hasta grubunda  $358.4 \pm 65.35$  olarak tespit edildi. Kontrol grubunun total tiyol disülfid değeri  $456.6 \pm 150.4$  iken hasta grubunda  $392.1 \pm 68.2$  olarak tespit edildi. Kontrol grubunun disülfid değeri  $21.07 \pm 8.89$  iken hasta grubunda  $16.8 \pm 6.1$  olarak tespit edildi.

**Sonuçlar:** Kontrol ve hasta grubu arasında yaş, BMI ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Hasta grubunda native tiyol disülfid değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit edildi (p: 0.016). Hasta grubunda total tiyol disülfid değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit edildi (0.009). Hasta grubunda disülfid değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit edildi (0.010). İki grupta da ölçülmüş disülfid/nativetiyol, disülfid/total tiyol, nativetiyol/total tiyol oranlarının benzer olduğu tespit edildi. Her ne kadar hasta grubunda native tiyol disülfid, total tiyol disülfid ve disülfid değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunsa da her iki grupta da oksidatif dengenin sağlandığı ve tiyol/disülfid oranlarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Bu konuyla ilgili daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kutanöz Leishmaniasis, tiyol/disülfid dengesi

## ABSTRACT

### Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis İn Cutaneous Leishmaniasis Patients

Yusuf ŞEBEL, MD

Specialty Thesis Department Of Skin and Venereal Diseases

**Objective:** According to the results of more research, it has been shown that oxidative stress plays a major role in the etiopathogenesis of diseases. İn this study, we aimed to shed light on the etiopathogenesis of the disease when comparing thiol/disulfide balance, which is a marker of oxidative stress, in patients with Cutaneous Leishmaniasis.

**Material and methods:** A total of 93 patients 47 patients with Cutaneous Leishmaniasis and 46 healthy volunteers who were admitted to the outpatient clinic of Skin and Venereal Diseases of Harran University Medical Faculty and Haliliye Şark Çıbanı Treatment Unit were included in the study. Venous blood samples of 5 ml were taken from all individuals for biochemical analysis. Bloods were separated by centrifugation and placed in eppendorf tube and stored in deepfreezer at -86°C until analysis. Thiol/disulfide balance was measured in Cutaneous Leishmaniasis patients in serum samples of Harran University Department of Skin and Venereal Diseases and Department of Physiology.

Statistical analysis was performed using SPSS 23.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Numerical variables were calculated as mean  $\pm$  Standard deviation. Categorical variables were expressed as numbers and percentages. Numerical variables between two groups were compared with Student's t test. Chi-square test was used to compare categorical variables.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Findings:** The mean age of the patients included in the study was  $32.4 \pm 7.9$  in the patient group and  $29.2 \pm 8.9$  in the control group. Body mass index was  $23.2 \pm 2.9$  in the patient group and  $23.7 \pm 3.7$  in the control group. The native thiol disulfide value of the control group was  $414.4 \pm 65.35$ , whereas it was  $358.4 \pm 65.35$  in the patient group. The total thiol disulfide value of the control group was  $456.6 \pm 150.4$  and  $392.1 \pm 68.2$  in the patient group. The disulfide value of the control group was  $21.07 \pm 8.89$  and  $16.8 \pm 6.1$  in the patient group.

**Results:** No significant difference was found between control and patient groups in terms of age, BMI and gender. Native thiol disulfide levels were significantly decreased in the patient group compared to the control group (p: 0.016). Total thiol disulfide levels were significantly decreased in the patient group compared to the control group (0.009). Disulfide values were significantly decreased in the patient group compared to the control group (0.010). Disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, native thiol/total thiol ratios were found to be similar in both groups. Although native thiol disulfide, total thiol disulfide and disulfide values were found to be lower in the patient group compared to the control group, oxidative balance was achieved in both groups and there was no significant difference in thiol/disulfide ratios. Further studies are needed on this subject.

**Keywords:** Cutaneous leishmaniasis, dynamic thiol/disulphide homeostasis

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Deriye penetre olan parazitlerin oluşturduğu bir enfeksiyöz hastalık olan Leishmaniasis konakta oluşan immün cevaba bağlı olarak lokalize KL, subklinik infeksiyon veya semptomsuz olarak sonuçlanabilir. KL enfeksiyonu büyük oranda yetersiz T helper (Th1) yanıtına bağlı gelişir. IL-2 ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) KL'in iyileşmesiyle ilişkiliyken, KL oluşumu Th1 yanıtının olmaması veya IL-4 ve IL-10 bağımlı Th2 yanıtı ile alakalıdır. IFN- $\gamma$ , makrofaj fagolizozom sistemi içerisinde yabancı organizmalara karşı bağışıklık aktivitesini başlatan en güçlü sitokindir. IFN- $\gamma$ , oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olur ve doğal CD4 hücrelerini Th1 hücrelerine dönüştürmek için aktivasyonunu sağlar. Sonraki farklılaşma üzerinde doğal öldürücü (NK) hücrelerini IFN- $\gamma$  üretimi için uyaran yardımcı eleman IL-2'dir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) da ayrıca Leishmaniasis enfeksiyon yönetimi için önemlidir. TNF-alfa üretimi aktive olan makrofaj ile NK hücreleri tarafından gerçekleşir ve IFN- $\gamma$ 'ın tetiklediği makrofaj aktivasyonunu artırır (1, 54, 125-129).

Oksidatif stres ve inflamasyonu tanımlamak için çeşitli biyokimyasal markırlar kullanılmaktadır. Dinamik tiyol/disülfid dengesi bu markırlardan biridir. Tiyoller, bir sülfhidril grubu (-SH) barındıran organik bileşikler sınıfındandır. Disülfid bağlar tiyol gruplarına tersine indirilebilir, böylece tiyol/disülfid dengesi muhafaza edilir. Vücuttaki mevcut antioksidanların önemli bir kısmını oluşturan tiyoller, reaktif oksijen türlerine üzerine bağışıklık sisteminde önemli roller oynar. Ayrıca hücresel enzimsel aktivitenin düzenlenmesi, antioksidan koruma, detoksifikasyon ve programlanmış hücre ölümü üzerinde de kritik önem arzeder. Plazma tiyollerinin fizyolojik açıdan serbest radikalleri azalttığı ve çeşitli yollarla antioksidan vazifesi gördüğü bilinmektedir. Belirlenen plazma total tiyol düzeyinin ve tiyol/disülfid homeostazı birçok hastalıkta aşırı serbest radikal oluşumunun iyi bir belirteci olduğu bilinmektedir. Son yıllarda çok sayıda cilt hastalığında tiyol disülfid dengesi bakılmıştır. Fakat Kutanöz Leishmaniasis'te tiyol disülfid dengesi ile ilgili yapılmış çalışma yoktu. Bu çalışmadaki amacımız, Kutanöz Leishmaniasisli hastaların serum tiyol disülfid düzeylerinin bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Böylelikle çıkacak sonucun, Kutanöz Leishmaniasis etyopatogenezinde bize ışık tutabileceğini amaçladık (21, 56, 138).



## 2. GENEL BİLGİLER

Leishmaniasis, enfekte dişi kum sineklerinin (Phelobotomin sandfly) ısırığı ile bulaşan Leishmania (L) cinsi protozoonların neden olduğu paraziter bir hastalıktır. Leishmaniasis başta lokal kutanöz formu olmak üzere hayatı tehdit eden visseral tutulumlar şeklinde de ortaya çıkan ve farklı klinik belirtilere neden olabildiğinden diğer hastalıklarla karışabilen hastalıkların genel adlandırılmasıdır. Kutanöz Leishmaniasis (KL) deride hikayesi uzun olan nodülo-ülseratif lezyonlarla seyredip atrofik skatris şeklinde iz bırakarak iyileşen bir deri hastalığı kliniğidir (1).

Leishmaniasis, Türkiye'nin de içinde olduğu 98 ülkede yaklaşık 12 milyon insan üzerinde etkili, 350 milyonun üzerinde bireyin risk altında olduğu vektör bağımlı yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. Kutanöz Leishmaniasis (KL), klinik açıdan hastalığın en yaygın formudur. Parazitin deriye penetresyonuyla konağın doğal immün cevabı tetiklenir. Leishmaniasis; dişi kum sineğinin ısırıldığı yerde oluşan ülsere deri lezyonlarıyla karakterize lokal Kutanöz Leishmaniasis, çok sayıda ülsere olmayan nodüllerle karakterize diffüz Kutanöz Leishmaniasis (DKL), yıkıcı mukozal inflamasyonla karakterize Mukokutanöz Leishmaniasis (MKL), yaygın iç organ tutulumu ile karakterize Visseral Leishmaniasis (VL) ve Visseral Leishmaniasis tedavisinden sonra ortaya çıkabilen Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) olmak üzere 5 farklı klinik şekilde görülebilir (2).

Leishmaniasis epidemiyolojik yönden sadece insandan-insana bulaşıcılığı niteleyen antroponotik Kutanöz Leishmaniasis (AKL), hayvandan insana bulaşıcılığı niteleyen zoonotik Kutanöz Leishmaniasis (ZKL) ve zoonotik Visseral Leishmaniasis (ZVL) olarak da ayrılabilir (3).

Dünyada endemik olarak sık bir şekilde rastlanan Kutanöz Leishmaniasis; ülkemizde “Şark çıbanı”, “Sene çıbanı”, “G. Antep çıbanı” gibi değişik adlarla adlandırılırken Ortadoğu'nun çeşitli tropikal ve subtropikal bölgeleri, Afrika, Hindistan ve Asya'da “Halep çıbanı”, “Bağdat çıbanı”, “Delhi çıbanı”, “Delhi Ülseri”, “Doğu Yarası” ve “Aleppo” gibi farklı adlarla isimlendirilmektedir. Visseral Leishmaniasis “Kala-Azar”, “kara hastalık” ve “Dumdum ateşi”

olarak bilinirken, Mukokutanöz Leishmaniasis “Espundia”, “Uta” ve “Chiclero ülseri” olarak isimlendirilir (4, 5).

Hastalık açısından risk faktörleri içerisinde cinsiyet, vektöre maruz kalınmasına neden olan davranış şekilleri nedeniyle, yaş, evin yapısı, evcil hayvanların mevcudu ve endemik bölgede yaşamak ya da endemik bölgeye seyahat edilmesi sayılabilir (2).

## 2.1. Hastalığın Önemi

Leishmaniasis, Leishmania cinsi protozoonların sebep olduğu, deride veya mukozalarda şeklen bozukluklara neden olan, lokalize kutanöz formlarından, ölümlü sonuçlanabilen yaygın iç organ tutulumuna kadar değişebilen ve farklı klinik bulgular gösteren hastalıkların genel adlandırılmasıdır (6).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, önemi ihmal edilen tropikal hastalıklar (Neglected Tropical Diseases=NTD) içerisinde olan Leishmaniasis, genellikle tropikal ve subtropikal coğrafyada yaşam süren sosyo-ekonomik durumu düşük yoksul insanları etkilemektedir. Aynı coğrafyada yaşam süren çocuklar diğer tüm tropikal hastalıklarda olduğu gibi hastalığın etkisine en çok maruz kalan gruptur (7).

Temel manada iki farklı klinik formda karşılaştığımız Leishmaniasis’in daha çok görülen kutanöz formunda deri ülserleri ortaya çıkmakta, lezyonlar kalıcı bir skar ile iyileşebilmektedir. İç organ tutulumu yapan formunda ise ciddi klinik şikayetler belirlemekte ve tedavisiz bırakıldığı takdirde ölüme neden olabilmektedir (8).

Kutanöz Leishmaniasis’in ölümcül bir hastalık olmaması nedeniyle, bir halk sağlığı problemi olarak önemi gözardı edilmiştir. Ancak aşağıdaki mevcut bilgilerin göz önünde tutulmasında fayda vardır;

- Her 20 saniyede bir birey Kutanöz Leishmaniasis açısından infekte olmaktadır,
- Dünya genelinde 82 ülkede endemik olarak bulunan hastalıktan, milyonlara varan bireyin acı çekmesine neden olmaktadır,

- Sosyoekonomik, politik ve çevre faktörleri yeni ortaya çıkan hastaların artışına neden olan etkenler olarak bilinmektedir,
- Ciltteki kalıcı şekilsel bozukluklarından kaynaklı sosyal ve psikolojik rahatsızlıklar, hastalığın neden olduğu ciddi sonuçların başında gelmektedir (9).

## 2.2. Tarihçe

Şark çıbanı olarak adlandırılan Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasisi bilinirliği çok eski bir tarihe dayanan bir hastalık olup, lezyonları ile ilgili bilinmekte olan en eski tasvirler Kral Asurbanipal'in kütüphanesinin Milattan önce (M.Ö.) 650 yılına ait tabletlerinde rastlanmıştır (10, 11). Bununla beraber Güney Amerika'da, özellikle de Peru ve Ekvator çevresinde Milattan sonra (M.S.) 1. yüzyıla ait çömleklerde, Kolombiya öncesi döneme ait çömleklerin üzerine tasvirlenmiş desenlerde, Peru'daki "Moche" çanaklarında, binlerce yıl evveline ait bazı insan kafatası kemiklerinde o dönemlerde de KL'nin varlığını düşündüren bir takım kanıtlarada rastlanmıştır. Onuncu yüzyılda, içerisinde İbn'i Sina'nın da var olduğu bazı Arap hekimler tarafından hastalığın lezyonlarına özgü detaylı tasvirler yapılmıştır (10-12).

KL ile ilgili ilkyazı 1050 yılında Ebu Bekir Muhammed bin Zekeriya El-Razi tarafından kaleme alınan "Hülaset-el Tegarip" isimli eserde neşredilmiş olup, yazar KL'nin Bağdat'ta sık bir şekilde görüldüğünü ifade etmiştir. Bu tarihlerden sonra hastalığın özellikle kliniği hakkında değerli bilgi ve deneyim birikimi oluşmasına rağmen, epidemiyolojisi, etkeni ve bulaşma şekli hakkında ilk ciddi bilgilere ancak 18. yüzyıldan sonra ulaşıldığı anlaşılmaktadır (13).

Onbeş ve onaltıncı asırlardan kalma İnkitaabelerinde, And Dağlarından dönen mevsimlik İspanyol işçilerinde görülen ve "Valley sickness" veya "Andean sickness" olarak adlandırılan hastalıktan bahsedilmektedir. İyileşmeyen burun ve ağız lezyonlarıyla lepraya olan benzerliği, hastalığın "Beyaz cüzzam" adıyla anılmasına neden olmuştur (11).

Kutanöz Leishmaniasis ile alakalı ilk ve en değerli izah, 1756'da Alexander Russel aracılığıyla bir Türk hastanın değerlendirilmesinden sonra yapılmıştır. O zamanlar bölgede "Halep çıbanı" olarak adlandırılan hastalık şu şekilde tarif edilmiştir: "Skatrizasyon sonrasında aylarca morumsu bir renkte kalır ve sonra hayat boyu kalıcı bir skar oluşturmaktadır; eğer sürekli irritasyona oluşmuyorsa, ağrı nadiren oluşabilmektedir". Hastalık Milattan Sonra (M.S.) 18.

yüzyılda insanlar tarafından Bağdat ve Halep çıbanı adıyla bilinmekle beraber, bu insanların hastalık nedeni hakkında bilgi sahibi olmadıkları anlaşılmaktadır (11, 12).

Delhi çıbanı olarak adlandırılan KL lezyonlarından alınan biyopsi preparatlarında, parazitin mevcudiyeti ilk olarak 1885'te Kalkuta'da Hindistan tıbbi hizmet sorumlusu David Cunningham aktarmıştır. Cunningham, Delhi çıbanı kesitlerini küme şeklinde eşdeğer büyüklükte nükleoid cisimcikler şeklinde yorumlamıştır. Fakat bu cisimleri fungal sporlar olarak yorumlamış olup Delhi çıbanı sebebinin mantarlar olduğunu iddia etmiştir. Rus Askeri Doktoru Peter Fokitsch Borovsky 1898 yılında benzer ifadelerde bulunmakla birlikte organizmayı tariflerken, nazarını kinetoplastlar çekmiştir (10-12).

Çok eski tarihi kaynaklara dayanan ve sebebi bilinmeyen hastalık, ilk olarak 1900'da İskoç ordu doktoru William Leishman ve Madras Üniversitesi'nden fizyoloji profesörü Charles Donovan vasıtasıyla VL hastalarında dalaktan alınan örneklerde yaymada küçük oval cisimlerin farkına varılmasıyla ortaya konabilmiştir (11, 12). Major Ross 1903'te bu parazitlerle Kala-Azar'ı bağlantılayarak Leishmania cinsini ifade etmiş ve Kala-Azar etkenine Leishmania donovani adını koymuştur. Kutanöz Leishmaniasis'e neden olan parazit etkenlerinin bilinmesi ve keşfi ile alakalı ifadeler tartışmalıdır (10-12).

1885'te Cunningham ve 1898'de P.F. Borovsky vasıtasıyla etken olan parazitin görüldüğü bilinmekle beraber, 1903'te Eski Dünya'da Massachusetts'teki kliniklerden birinde Ermeni bir hastaya tedavi başlayan Amerika'lı James Homer Wright'ın, hastalığın kliniği hakkında tanımlamalar yapan ilk kişi olduğu kabul görmektedir (10-12).

1908'de L. tropica kültürünü yapma konusunda başarılı olan Nicolle, parazite L.Wrighti ismini vermiştir. Nicolle ve Comple 1908'de VL'li köpekte rastladıkları hastalık etkeni ile enfeksiyonun taşıyıcısı olarak evcil ve yaban hayvanların rolünü ortaya koymuşlardır (11, 13).

Hastalığın ne şekilde bulaştığı ve yayıldığı uzun müddet gizemini korumuştur. İlk olarak 1905'te Sergent ve ekibi tarafınca KL'nin Phlebotomus cinsi sinek ısırığıyla bulaştığı fikri savunulmuştur. 1922'de Brezilya'da Aragao enfekte sinekleri ezerek çıkan sıvıyı köpeğe enjekte ederek ülserasyon oluşturmayı sağlamıştır (11). Irishman John Sinton, Hindistan'da Kala-Azar hastalık dağılım zamanı ile tatarcık (Phlebotomus argentipes) dağılım zamanının aynı döneme

denk geldiğini ortaya koymuştur. Bundan yaklaşık 14 yıl sonra Knowles vasıtasıyla bu sineğin parazitin yayılımı hakkında doğrudan rolü olduğunun ortaya konması ve 25 yıl sonrasında promastigotun ilk olarak Phlebotomus sineğinin içinde gösterilmesi ortaya konabilmiştir (14). Hastalığın mevcut sinekler yoluyla parazitlerin insana geçişi, deney ortamında ilk olarak 1925'te Adler ve Theodor vasıtasıyla promastigotların Phlebotomus papatasi'den izole edilmesiyle kanıtlanmıştır (13).

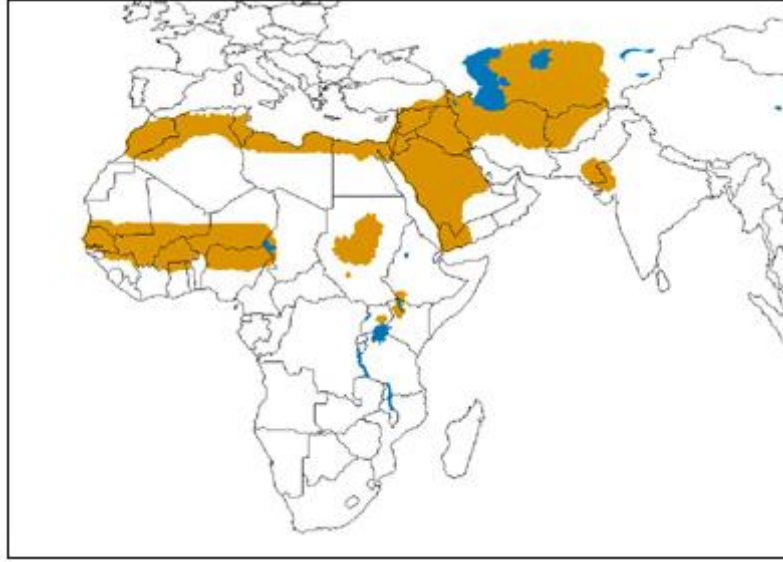
1910'da Manson Kala-Azar'ın antimon bileşiklerle tedavi edilmesini önermiştir (15). Montenegro vasıtasıyla Leishmania Brasiliensis 1923'te insana enjekte edilmiş ve bu çalışmalar ışığında 1926'da günümüzde de kullanılmakta olan intradermal test tanıtılmıştır (11).

Reinhart ve Doktor Servet Tevfik Bey'in 1910'da birlikte oluşturup 24 sayfadan oluşan bir broşür şeklinde yayına sundukları "Şark çıbanı ve Amili marazı" adlı çalışmaları, ülkemizde ilk basımlı halkı aydınlatan bilgi kaynağı olarak tarihe geçmiştir (12, 13, 16). Dermatolojik hastalıklar alanında Ordinaryus Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1916 yılında ülser üzerindeki krutu kaldırarak krutun altındaki epitel hücresi tabakasını "çivi bulgusu" olarak ifade ederek tanıdaki önemini ortaya koymuştur. 1922'de da hastalığın diyatermi ile tedavi edilebileceğini tavsiye etmiş ve aldığı sonuçları 1923'te Fransızca ve Almanca şeklinde yayına sunmuştur. KL'nin yaklaşık 70 isimle anıldığını belirten Behçet 'Wright çıbanı' isminin kullanımını tavsiye etmiştir (12, 13).

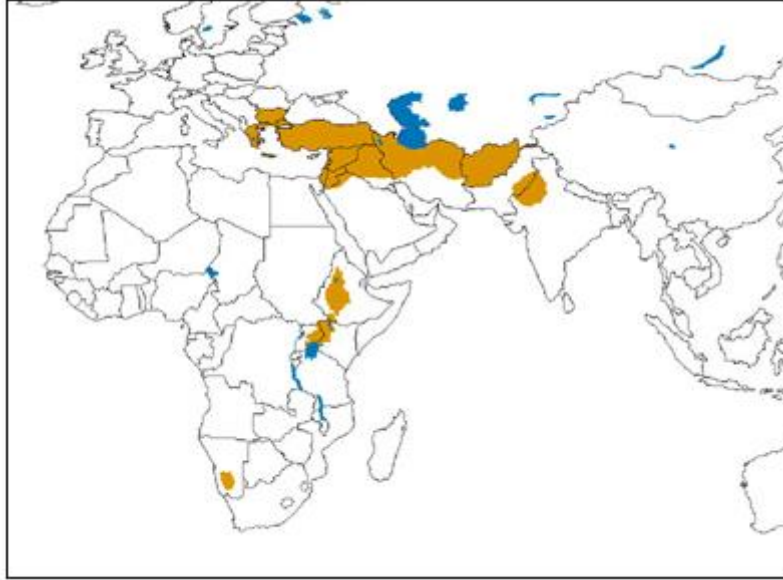
## **2.3. Kutanöz Leishmaniasis**

### **2.3.1. Epidemiyoloji**

Leishmaniasis enfeksiyonu, 5 ülkede yaklaşık 98'den fazla şehirde yaygın şekilde görülmektedir (17). Tahmini olarak KL insidansının yılda 0,7 – 1,2 milyon yeni olgu şeklinde olduğu bildirilmektedir. Vakaların %75 'i Brezilya, Afganistan, Etiyopya, Kolombiya, İran, Kuzey Sudan, Peru, Kosta Rika ve Suriye gibi ülkelerde görülmektedir (18,19)



**Grafik-1:** L.Major'e bağlı Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis Dağılımı



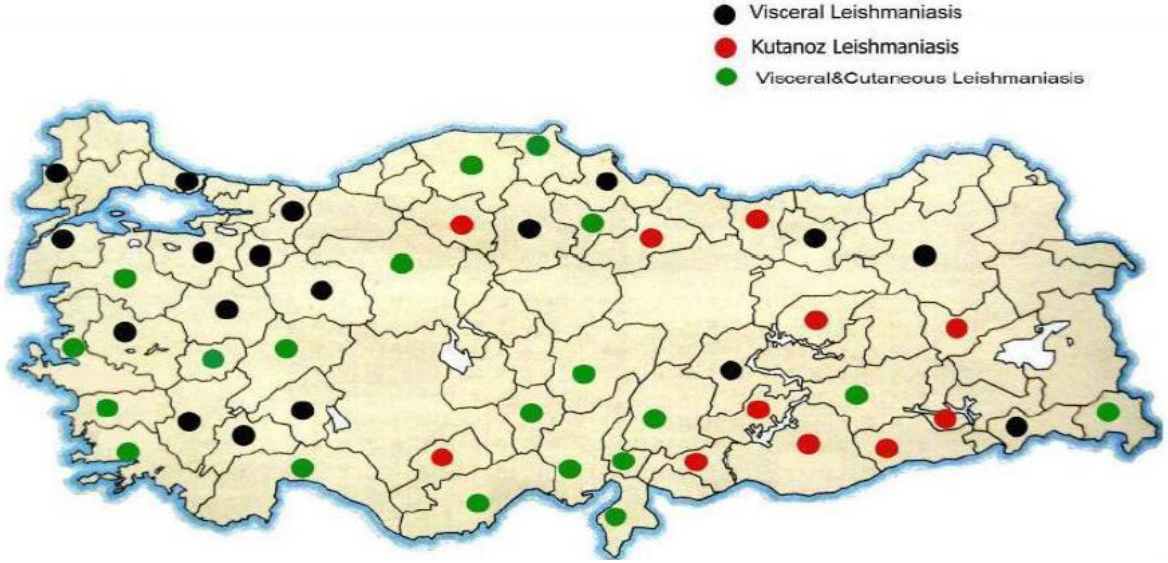
**Grafik-2:** L.Tropica ve L.Aethiopica 'ya bağlı Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis dağılımı



**Grafik-3:** Kutanöz ve Mukokutanöz Leishmaniasisin Yeni Dünya dağılımı

1950'lerden önce başta Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmak üzere ülkemizde yaygın bir şekilde ortaya çıkmakta iken, 1950'den sonra sıtma üzerine savaşın yoğunlaşmasıyla kullanıma giren Dikloro Dietil Trikloretan (DDT) ile infekte kum sineği vektör sayılarının azalması ve eski seviyelerine ulaşamaması gibi sebeplerle vaka sayısı önemli bir düşüşe geçmiştir. 1950'den sonra çoğunlukla Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde sınırlı kalan hastalık Güneydoğu Anadolu Bölgesi haricinde sporadik bir şekilde devam etmiştir. 1980'den sonra Şanlıurfa'da, 1985'ten sonra da Çukurova bölgesinde KL vaka serilerinde büyük artışlar görülmüştür. Ülkemizde 1990-2010 yılları arasında vakaların %96'sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş illerimizden bildirilmekle birlikte toplam 46.003 yeni olgu saptanmıştır (20, 21).

Hastalık hakkında artış beklenmesinin nedenleri arasında küresel ısınma ve insan ekolojisindeki değişimler gösterilmektedir. Enfeksiyonla ilk defa karşılaşan insanların artışıyla birlikte endemiler baş gösterebilir. Rezervuar ve enfekte bireylerin göçü pandemileri ortaya çıkarabilir (22). Her yaşta görülebilmekle beraber endemik bölgelerdeki bireylerde daha sık 0-15 yaş arasında karşılaşılmakta iken, ileri yaşlarda hastalığın görülmesi azalmaktadır. Bunun ilerleyen yaşlarda bağışıklık sisteminin gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (20, 21, 23). 0-15 yaş arasında bireylerde erkeklerde, ileri yaşlarda ise hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir. Her ırktan bireyde Kutanöz Leishmaniasisi görülebilmektedir (21).



**Grafik-4:** Türkiye’de Leishmaniasis dağılımı

### 2.3.2. Risk Faktörleri

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde yaşamak ve bu bölgelere seyahat etmek, evcil hayvan beslemek, evlerin yapımında kullanılan malzemeler (vektör yaşamına uygun malzemelerin kullanımı), çevrenin iklim ve nem oranında değişime neden olabilecek baraj yapımı KL gelişimi açısından risk faktörü olabilir. Genellikle vücudun açık kalan bölgelerinde hastalık oluştuğundan vektörle maruziyet ihtimalinin artabileceğinden dış ortamlarda çalışmanın gerektirdiği meslekler Kutanoz Leishmaniasis gelişimi açısından bir diğer risk faktörüdür (1, 24). Antroponotik infeksiyonlar sadece insandan insana bulaştığı için hasta bireylerin tedavi edilmemesi yeni olguların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (24). Vektör ve kum sineğinin üreme ve yaşaması bakımından uygun ortam oluşturan sıvasız evler, ahırlar, gübre yığınları, hayvan barınakları ve mağaralar birer risk faktörü oluştururlar (25).

### 2.3.3. Etyoloji

İnsanı enfekte ettiği belirlenen en az 23 Leishmania cinsi belirlenmiştir (26). Leishmaniasis, enfekte dişi flebotomun ısırığıyla bulaşan bir hastalık olmasıyla birlikte hastalığın rezervuarı genellikle memelilerdir. İnsanların endemik bölgede bulunması nedeniyle hastalığın tesadüfen insanlara geçtiği düşünülmektedir (27). Tablo-1’de KL nedeni olan Leishmania türleri gösterilmektedir.



**Tablo-1:** Kutanöz Leishmaniasise neden olan Leishmania türleri (51)

<b>ESKİDÜNYA</b>			
<b>Tür</b>	<b>Coğrafik Dağılım</b>	<b>Ana Klinik Görünüm</b>	<b>Diğer</b>
<b>L.Major</b>	Hindistan, Pakistan, Orta ve Güney Asya, Türkiye, Afrika, Ortadoğu	Kutanöz Leishmaniasis	
<b>L.Tropica</b>	Orta ve Güney Asya, Orta Batı, Türkiye, Yunanistan, Hindistan, Pakistan, Afrika, Etiyopya, Kenya	Kutanöz Leishmaniasis	Rezidivan Leishmaniasis, bazen Visserotropik Leishmaniasis
<b>L.Aethiopica</b>	Etiyopya, Kenya, Uganda	Kutanöz Leishmaniasis	Diffüz Kutanöz Leishmaniasis
<b>L.Chagasi</b>	Akdeniz, Kuzey Afrika, Orta ve Güneybatı Asya Balkanlar, Çin, Afrikanın alt havzalarında sporodik	Visseral Leishmaniasis	Lokalize Kutanöz Leishmaniasis
<b>L.Donovani</b>	Hindistan, Çin, Pakistan, Güneybatı Asya, Etiyopya Somali, Kenya, Uganda	Visseral Leishmaniasis	Post kal-azar Kutanöz Leishmaniasis, bazen lokalize Kutanöz Leishmaniasis
<b>YENİDÜNYA</b>			
<b>Tür</b>	<b>Coğrafik Dağılım</b>	<b>Ana Klinik Görünüm</b>	<b>Diğer</b>
<b>L.Mexicana</b>	Orta ve Güney Amerika, Meksika, Teksas, Oklahoma, Birleşik Devletler	Kutanöz Leishmaniasis	Diffüz Kutanöz Leishmaniasis
<b>L.Venezuelensis</b>	Venezuela	Kutanöz Leishmaniasis	

<b>L.Amazonensis</b>	Panama, Güney Amerika	Kutanöz Leishmaniasis	Diffüz Kutanöz Leishmaniasis veya Mukozal Leishmaniasis
<b>L.İnfantum chagasi</b>	Orta ve Güney Amerika	Visseral Leishmaniasis	Bazen Kutanöz Leishmaniasis
<b>L. braziliens</b>	Orta ve Güney Amerika	Kutanöz ve Mukokutanöz Leishmaniasis	Mukozal Leishmaniasis (Özellikle Bolivya, Brezilya, Peru)
<b>L.Peruviana</b>	Peru ve Arjantin	Kutanöz Leishmaniasis	
<b>L.Guyanensis</b>	Güney Amerika	Kutanöz Leishmaniasis	Mukozal Leishmaniasis
<b>L.Panamensis</b>	Panama, Kosta Rika, Kolombia, Ekvator, Peru, Venezuela	Kutanöz Leishmaniasis	Bazen Mukozal Leishmaniasis

**Tablo-2:** Türkiye’de tespit edilen kum sineği türleri

<b>Cins: Phlebotomus</b>				<b>Cins:</b>
<b>Alt Cinsler</b>				<b>Sergentomyia</b>
<b>Paraphlebotomus</b>	<b>Adlerius</b>	<b>Larrousius</b>	<b>Phlebotomus</b>	
Ph. Alexandri	Ph. balcanicus	Ph. Major	Ph. Papatasi	
Ph. Jacusieli	Ph. brevis	Ph. Neglectus		
Ph. sergenti	Ph.Halepensis	Ph. Syriacus		
Ph. caucasicus	Ph. Kyreniae	Ph. Kandelakii		
	Ph. Simici	Ph. Perfiliewi		
		Ph. Galilaeus		
		Ph. Mascittii		

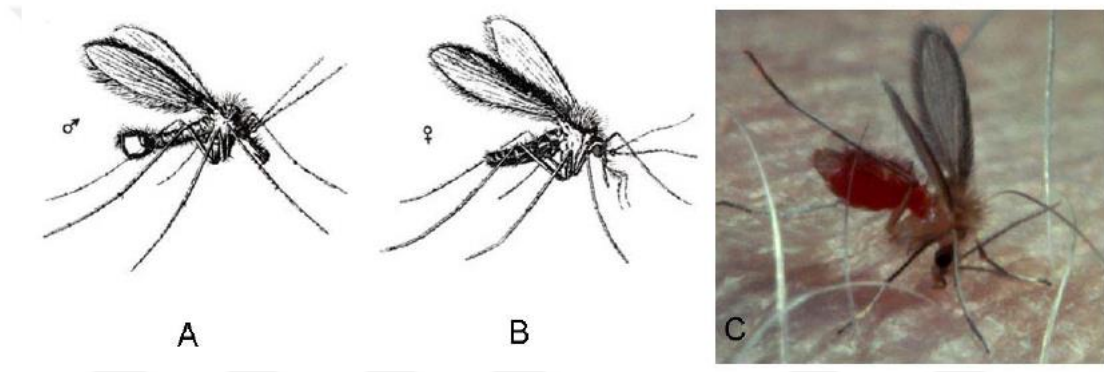
#### **2.3.4. Vektörler ve Rezervuarlar**

Vektör olmadan bulaşma KL’de nadir bir durumdur (28). Eski Dünya KL’inde vektörün phlebotomus (Tatarcık, Yakarca, Kum sineği, Üvez) türünden sineklerin neden olduğu bilinmektedir (2, 18, 21, 22, 29, 30). Ancak Yeni Dünya KL’inde vektör Lutzomia’lardır (31). Yaklaşık 30 türünün bulaşmada vektör olduğu kanıtlanan tatarcık sineklerinin 40’tan fazla türünün bulaşmada vektör olarak rol aldığı düşünülmektedir (31). Tablo 3’te Leishmania türleri ve major rezervuarları gösterilmektedir.

Erişkinleri 2-5 mm boyutlarında olan tatarcıklar, donuk sarımsı renkte olup çok fazla tüye sahiptirler. Başları vücutları ile yaklaşık 45<sup>0</sup> açı yapan erişkinlerin baş kısmı vücuda oranla daha küçük olup, geniş yer kaplayan gözleri bal peteği görünümündedir. Tesbih şekline benzeyen antenleri ince ve uzundur. Cins ve tür ayrımında tatarcıkların ağız boşluğunun, karın plağındaki ve ayrıca farinks plaklarındaki dişlerin şekil ve sıraları gibi etkenler kullanılmaktadır (31). Dişi tatarcıklar kan emerek hayatta kalırken erkek tatarcıklar ya hiç gıda almaz veya son aldıkları larva gıdaları ile yetinirler. Kısa ömürlü olan tatarcıkların erkeklerinin ömrü 4 gün iken dişilerinin ömrü ise 12-30 gün arasındadır. Yumurtaların gelişimi açısından kan emmek zorunda kalan dişiler kanı

emerken ürettikleri ve konakçıya geçen güçlü vazodilatör etkili salivalar Leishmania'ların gelişimi açısından önem taşımaktadır (32). Yoğun olarak Türkiye'de bulunan türleri Phlebotomus perfiliewi, Phlebotomus papatasi ve Phlebotomus sergentive olan tatarcıkların yapılan çalışma sırasında Şanlıurfa'da 16 türü saptanmıştır (33). Soğuk kış aylarında aktif olmayan kum sinek popülasyonunun en fazla arttığı dönem Mayıs-Ekim ayları olarak belirlenmiştir (34-36). Phlebotomuslar uzun mesafe uçmaya adapte değildir (23).

Leishmaniasis, insandan insan bulaşının görüldüğü özellikle Sudan, Afganistan ve Hindistan'daki kentsel çevreler dışında normalde geniş bir memeli rezervuar yelpazesinde bulunan zoonotik bir hastalıktır (38). İnsanlar ana rezervuardır (39).



**Resim-1:** Phlebotomus papatasi dış görünüşü A: erkek, B: dişi, C: kan emmiş dişi (180).

**Tablo-3:** Leishmania türleri ve major rezervuarları

Leishmania türü	Rezervuar
<i>L. major</i>	Kemiriciler
<i>L. tropica</i>	İnsanlar ve Köpekler
<i>L. aethiopica</i>	Yaban fareleri
<i>L. infantum</i>	Köpekler
<i>L. chagasi</i>	Tilkiler, köpekler ve keseli sıçanlar
<i>L. mexicana</i>	Orman kemiricileri
<i>L. (Leishmania) amazonensis</i>	Orman kemiricileri
<i>L. braziliensis</i>	Orman kemiricileri
<i>L. (Viannia) panamensis</i>	Yakalı tembel hayvan
<i>L. (Viannia) peruviana</i>	Köpekler
<i>L. (Viannia) guyanensis</i>	Yakalı tembel hayvan ve karınca yiyenler

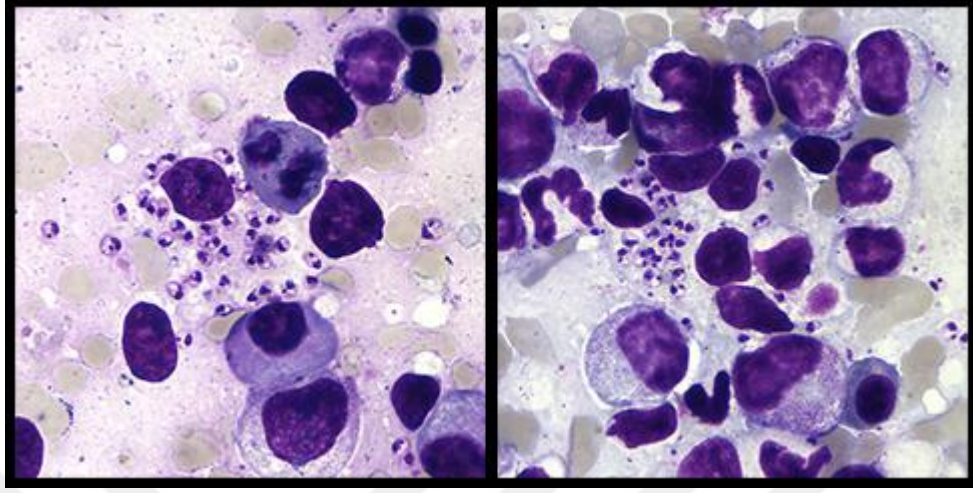
### 2.3.5. Morfoloji

İki ayrı evrim şekli olan Leishmanialartatarcıklarda kamçılı (Promastigot, Leptomonas), insan ve diğer memelilerde kamçısız (Amastigot, Leishmania) morfolojiye sahiptirler (15, 39-42).

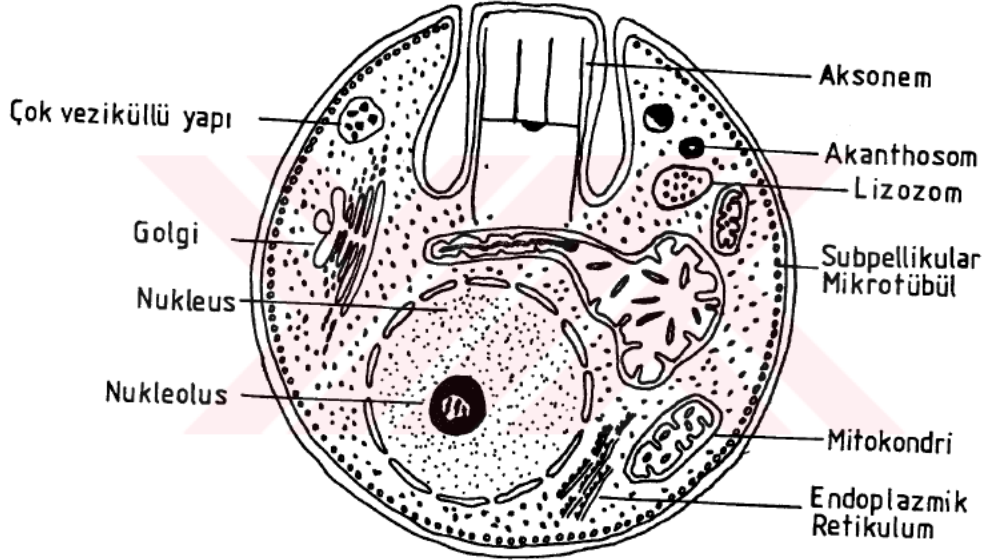
#### Amastigot Formlar

2–5 µm büyüklüğüne sahip, yuvarlak veya oval amastigot formlar omurgalı konakta Retiküloendotelyal Sistem (RES) makrofajlarının fagolizozomları içinde üremektedirler. Kamçısız ve hareketsiz olan bu formun Giemsa ile boyalı preparatlarında stoplazma soluk mavi ve stoplazma içerisinde pembe ve koyu kırmızı renkte boyanan arka uca daha yakın büyük bir çekirdek ve bitişiğinde kinetoplast görülür. Kinetoplastın çekirdekten daha koyu boyandığı görünür. Çekirdek yuvarlak veya oval 1–1,2 µm çapındadır. Oval, çubuk, yuvarlak gibi değişik şekiller gösterebilir. Çapı 2,5 nm'dir. Çekirdek ve kinetoplastın her ikisi de Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) içerir. Stoplazmada ayrıca vakuoller, lizozom, mitokondri ve golgi cihazı da bulunur (39-41,43).

Resim-2’de Leishmania amastigot formu (19); Şekil 1’de amastigotun ince yapısı (45) gösterilmektedir.



**Resim-2:** Leishmania amastigot formu (19)

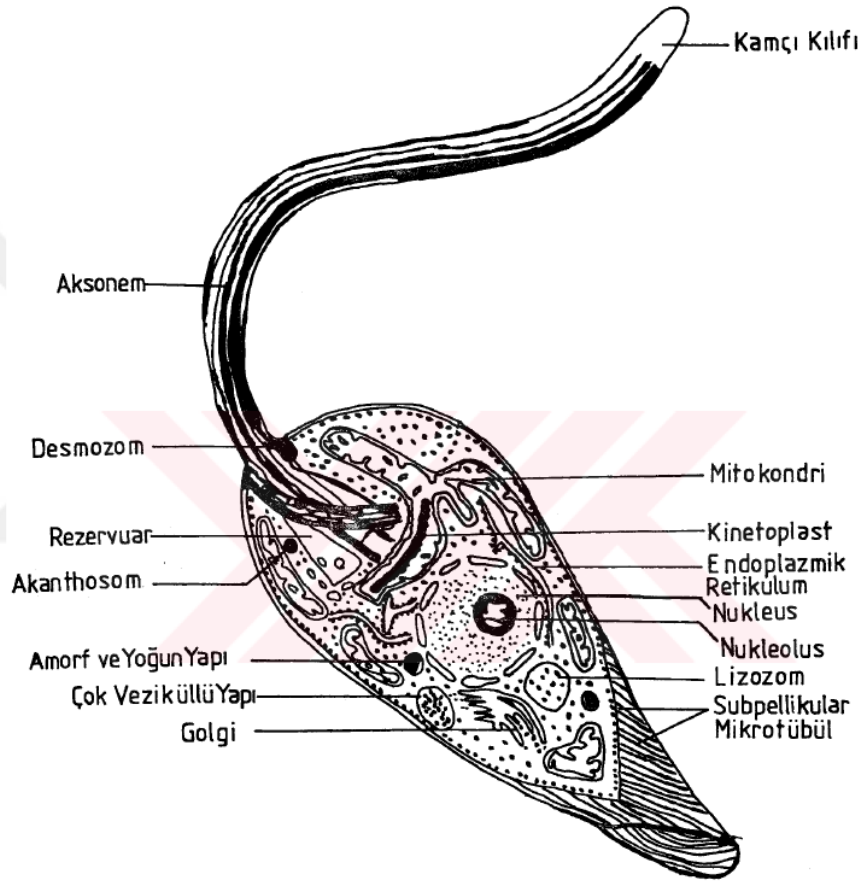


**Şekil-1:** Amastigotun ince yapısı (45)

### Promastigot Formlar

Phlebotomus’ların besiyeri ve bağırsaklarında bulunan tipik formlardır. 12–20 µm uzunlukta 1,5–2,5 µm genişlikte dirler. Şekli mekiğe benzeyen vücudu ile aynı uzunlukta ön uçtan çıkan serbest olan kamçısının yapısı karakteristik olarak axonemaldir. Axonem merkezde 2,

periferde 9 fibril çifti içermektedir. Kinetoplastın önünde kamçının dip kısmında bulunan blefaroplast membranla izole haldedir. Kamçıdan ayrı şekilde 3 periferal fibrilin 9 grubundan meydana gelmektedir. At nalı şeklinde olan kinetoplast ön uçtan yaklaşık 2 µm içerde ve yuvarlak yapıya sahiptir. Parazit gövdesinin ortasında bulunan nükleusun 7 nm kalınlığındaki nükleer membranında 60–80 nm çapında açıklıklar vardır. Merkezde 0,6–1 µm çapında bir nükleolus vardır. Stoplazma içinde endoplazmik retikulum ve golgi cihazı bulunur (39-41, 43). Şekil 2’de promastigot formu yer almaktadır (44).



Şekil-2: Promastigot formu (44)

### 2.3.6. Parazitin Yaşam Döngüsü

Dişi tatarcık sinekleri yoluyla infekte olmuş birey ve hayvanlardan alınan amastigot formlar orta bağırsağa geçtikten sonra promastigot form şekline geçer ve bu şekilde Kutanöz Leishmaniasis etkeni olan Leishmania türleri burada çoğalırlar. (15). Uzunluğu 10-15µm, genişliği ise 1.5- 3.5µm arasındadır (6). Promastigotlar orta bağırsakta epitel hücrelerine tutunduktan sonra birkaç farklı morfolojik form geçirir ve sonrasında yaklaşık 5-7 günde infektif form olan

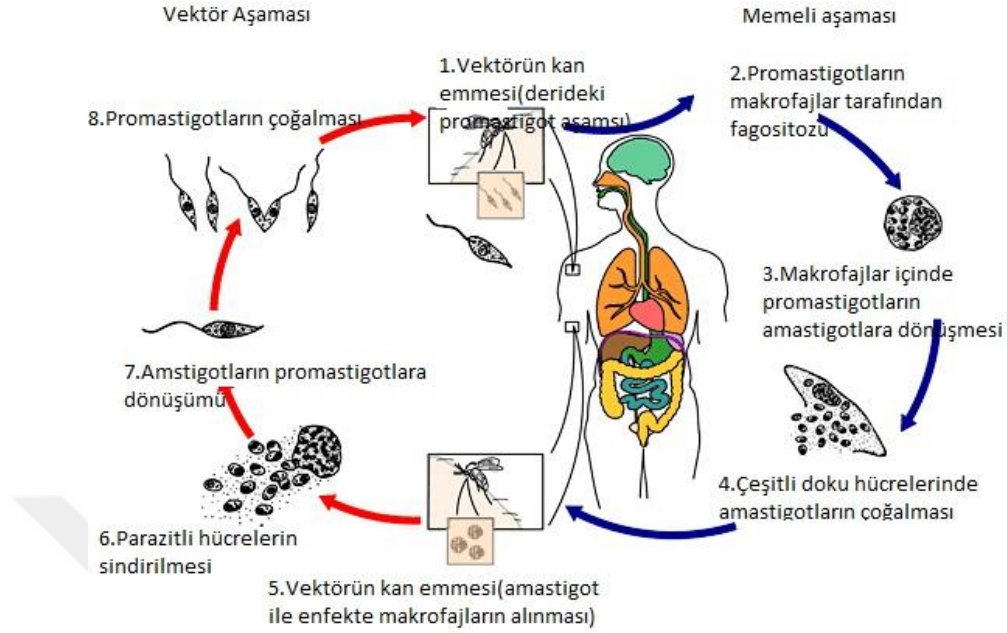
metasiklik promastigota forma dönüşür ve bu promastigotlar tatarcık sineğinin tekrar kan emmesi anında da başka bir bireye bulaştırılır. Makrofajların dermiste fagosite ettiği parazit kamçısını kaybettikten sonra amastigot (2-4 µm büyüklüğünde, yuvarlak veya oval formlardır) forma dönüşür ve ikiye bölünerek çoğalır. Hasara uğrattığı makrofajlardan çıkan amastigotlar diğer makrofajları da infekte ederler (15, 19).

Konağın immün sistem yanıtına göre yeterli sayıya ulaşan parazit uygun bir zamanda infeksiyon gelişir. İmmün yanıtı tam olan bireylerde *Leishmania* türleri genellikle ortadan kaldırılır ve hastalık oluşturmazlar (15).

Türkiye’de Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde etkili olan tür *Leishmania tropica*’dır. *L. Tropica*nın bulaşıcılığı antroponotik olarak da isimlendirilen infekte insan-vektör-insan döngüsü halinde gerçekleşir. Hastalık etkeni vektör dişi erişkin kum sineklerin etkinliği ilkbaharın son dönemleri ile yaz başlangıcında artarken havaların soğumasıyla etkinliğini kaybeder. Bulaşım sezonu her bölgenin iklim şartlarına göre farklılık gösterse de bu dönem genellikle Güneydoğu Anadolu için Mayıs-Ekim ayları arasındadır. Uygun alan, hava ve iklim koşullarında Kum sineğinin yaşam döngüsü bir bulaşım sezonu içerisinde 2-3 defa olarak gerçekleşebilir. Endemik bölgelerde bulaştırıcılık, aktif dönem olan Nisan-Eylül ayları arasında olmak üzere gerçekleşse de en yoğun olduğu dönem sıcaklıkların yüksek olduğu Haziran-Ağustos aylarında ortaya çıktığı bilinmektedir. Ekim ayından başlayarak Şubat ayını bulan inkübasyon periyodundan sonra lezyonlar belirlemekteyken bu dönem genellikle hastaların sağlık merkezine başvurduğu dönem olarak gerçekleşir. Çukurova bölgesinde ise KL lezyonları daha erken ortaya çıktığından başvurular daha erken olmaktadır. Bu muhtemelen bulaştırıcılığın daha erken dönemde olduğunu veya hastalığın ortaya süresinin daha az sürdüğünü düşündürmektedir (34, 44, 45).



Şekil-3' te Leishmania parazitlerinin hayat döngüsü gösterilmektedir (19).



Şekil-3: Leishmania parazitlerinin hayat döngüsü (19)

### 2.3.7. Klinik Belirtiler

KL lezyonu genellikle enfekte dişi kum sineğinin ısırıldığı vücudun açık bölgeleri olan yüz, boyun ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Haftalar ve ayları bulan inkübasyon periyodu sonrasında papül şeklinde başlayıp yavaş yavaş büyüyen lezyonlar merkeze sıkıca yapışık ortasında kabuklanmanın olduğu ülser nodül veya plağa dönüşür (46). Kabuk kaldırılınca kırmızı, sulantılı ülser görülür. Ülsere lezyon ortasında bulunan kabuklanma kaldırıldığı zaman kabuğun alt yüzünde beliren çivi şeklinde çıkıntılar olduğu görülür. Bunlar Dr. Hulusi Behçet tarafınca “çivi belirtisi (signe de clou)” olarak adlandırılmıştır. Spesifik olmamakla birlikte bu bulgu özellikle endemik bölgelerde KL’i akla getirmesi yönünden değerli bir bulgudur. Diğer kronik ülselerden KL’yi ayıran bir diğer değerli bulgu ülsere evrede, lezyon kenarlarının normal deriyle kıyaslandığında krater şeklinde ülsere doğru bir eğimin yükselmesi şeklinde olan “volkan belirtisi” dir (50).

Genellikle tek lezyon şeklinde kliniği olan KL lezyonları bazen satellit veya lenfatik yayılımla birden fazla sayıda olabilirler. Literatürde erizipeloid, paronişyal, anüler, zosteriform, diskoid lupus eritematozus benzeri, egzematöz, şankriform, psoriyaziform, miçetomatöz ve

skuamöz hücreli karsinoma benzeri KL lezyonları da bildirilmiştir (46, 47). Nadiren ağrıya neden olması sekonder enfeksiyon bulgusu olabilir. Sıklıkla KL 1-1,5 yıl içerisinde tedavi edilmezse bile kendiliğinden iyileşerek atrofik skatris bırakarak iyileşir, ancak bazı durumlarda kronik veya yaygın klinikle ortaya çıkabilirler (1).

Eski Dünya KL'inde plak, hiperkeratotik veya siğil görünümlü lezyonlar ortaya çıkmakta iken yeni Dünya KL'inde ise lezyonlar sıklıkla ülser formdadır (8). Yeni Dünya KL'inde lezyonların hastaya hasarı daha fazlayken klinik açıdan da çok çeşitli formda ortaya çıkabilirler. Yeni Dünya KL'de kulakta yerleşen özel bir formu genellikle nemli bölge ormanlarında sakız için chicle toplayan orman işçilerinde rastlanmaktadır. Daha kronik olan bu form kartilajda ülser oluşturarak yıllarca devam edebilir. Bu ülser 'chiclero ülseri' adıyla anılmaktadır (49).

### **2.3.8. Klinik Tipler**

Akut (ıslak ve kuru tip) ve kronik (kronik KL ve rezidivan KL) form olarak ikiye ayrılan KL'nin mukozal, mukokutanöz, disemine, diffüz, post kala-azar KL gibi tipleri de mevcuttur. Leishmaniasis türünü tahmin etmek adına klinik görünümleri açısından değerlendirildiğinde, L.Major' un "ıslak", L.Tropica' nın "kuru" tip KL lezyonlar şeklinde ortaya çıktığı varsayılabılır (1, 48). Günümüzde ise tür tayini klinik görünümünden ziyade izoenzim analizi veya moleküler biyolojik yöntemlerle ortaya konmaktadır (50).

Yaş tip olarak değerlendirilen tipte etken, kırsal bölgelerde görülen, zoonotik lezyonlarda hızlı ortaya çıkan nekroz sonrası eksudasyonlar oluşturan L.Majör'dür. 2-8 ay içerisinde lezyonlar şiddetli inflamasyon ve ülserasyon göstererek iyileşirler. Sayıları çok olan lezyonlar genellikle büyük ve kötü dış görünüme sahip fonksiyon bozukluğuna yol açan skarlara dönebilirler (47).

Kuru tipte ise etken antroponotik yayılan, kırsal olmayan alanlarda görülen, eksudasyon oluşturmeyen ve çok yavaş bir seyirle ülser lezyon oluşturan L.Tropica'dır. Sıklıkla çok sayıda, kuru, ülser nodül ve plaklarla ortaya çıkar ve bir yıl veya daha uzun sürede skar dokusu bırakarak iyileşir (23).

Bir kere geçirildikten sonra türüne ömür boyu bağışıklık bırakan parazit tedavi edilmezse bile 2 yıl içinde kendiliğinden iyileşir ancak bazen 2 yıldan uzun sürerek kronik forma

dönüşebilir. Sıklıkla yüz ve el sırtında 2 yıldan fazladır var olan bu kronik lezyonlar ağrı yapmaksızın, infiltrate, diffüz plak veya iyileşmeyen ülseratif bir nodül şeklinde klinik olarak ortaya çıkar. Yıllar sonra primer iyileşen lezyon çevresinde ortaya çıkıp yıllarca geçmeyen papüler lezyonlar Rezidivan KL olarak adlandırılır. Rezidivan KL' e hemen daima *L.Tropica* neden olur. Amastigotların sayıca azlığı bu rezidiva KL'de tanıyı geciktirebilir. KL lezyonunun bütünüyle iyileşmesinden 1-2 yıl sonra ortaya çıkan papüller lupus vulgarisi andırdığından bu lezyonlar "Lupoid Leishmaniasis" adı ile anılır. Antroponotik, daha az sıklıkla zoonotik KL Lupoid Leishmaniasise dönüşebilir. Örnekleri incelenen lupoid formda parazitler daha nadir görülür ve bu formda tedaviye yanıt azdır (1, 47).



**Resim-3:** Kutanöz Leishmaniasis

Diffüz KL ekstremitelerin yüz ve ekstensör yüzeyi gibi açık bölgelerinde lokal ve hematojen yayılımla oluşan ülsere olmayan lezyonlar şeklinde klinik oluşturur. Derin dokularda yıkıma yol açabilir. Eski Dünya'da *L.Aethiopica*, Yeni Dünya'da ise *L.Amazonensis* diffüz KL nedeni olurken, diffüz KL boyamalarında bol miktarda amastigot görülür ve diffüz KL hastalarının neredeyse tamamında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmıştır. Bu hastalarda Leishmanian testi de negatif olarak sonuçlanır. Lokalize KL ile kıyaslandığında tedavisi daha zordur ve kendi kendine iyileşmesi beklenmez (50, 52).

Dissemine KL vücutta birbirine komşu olmayan iki veya ikiden fazla bölgesinde 10 ve üzerinde lezyonun olmasıdır. Tek bir ülser, nodül veya plak olarak başladıktan sonra dissemine KL'de tek lezyondan satelit lezyon gelişip bütün vücudu kaplayacak şekilde yayılma gösterebilir. Hem Eski hem de Yeni Dünya Kutanöz Leishmaniasis'inde görülebilen bu form çok nadir olarak görülür (49).

“Espundia” ismiyle anılan Mukokütanöz Leishmaniasis (MKL) çoğunlukla Orta ve Güney Amerika'da görülürken bu formun en sık görülen etkenleri L.Praziliensis ve L.Panamensis'tir. Çoğunlukla spontan iyileşen kutanöz lezyonlardan yaklaşık olarak 5 yıl sonra ortaya çıkmasında rağmen olgularının yaklaşık %15' inde öncesinde geçirilmiş bir deri lezyon hikayesi bulunmamaktadır. Orman ve rutubetli alanlarda daha sık görülen MKL'de ilk semptomlar burun tıkanıklığı ve burun kanaması olarak karşımıza çıkar ve kısa bir süre sonra burun septumu perforer olur ve infeksiyon komşu organlara yayılım gösterir. Burun, farinks ve larinks mukozaları ile kıkırdak ve kemiklerinde ciddi bir yıkıma neden olabilir (50).



**Resim-4:** Mukozal Leishmaniasis

Malar eritem, deride hipopigmente maküller, nodüller ve verrüköz görünümlü plaklarla karakterize klinikle seyreden Post kala-azar KL'i Visseral Leishmaniasis (VL) etkeni L.Donovani'

dir. Afrika tipinde VL' nin tedavisi sırasında veya akabinde ortaya çıkarken, Hindistan tipinde ise tedaviden 10 yıl sonrasında bile Post Kala-azar KL'i Visseral Leishmaniasis (VL) görülebilir. VL tedavisini ardından Hindistanlıların %5-%10' unda, Sudanlı hastaların ise %50' sinde görülür. Ağız çevresinde başlayan ilk lezyonlar daha sonra yayılarak jeneralize olur. Alın, çene, kulak, kalça ve uyluk bölgelerinde lezyonlar görülebilir. Bunlar dışında travma, cerrahi operasyonlar ve dövme işleminde sonra oluşan otoinokülasyon ve Köbner fenomenine bağlı sekonder lezyon oluşan vakalar bildirilmiştir. Histolojik incelemede tüberküloid benzeri yapı görülürken Leishmanian testi çoğunlukla negatifken pozitif de olabilir. Kanında görülen yüksek İnterlökin (IL)-10 seviyesi rastlanan VL hastalarında Post Kala-azar KL geçirme riski artmaktadır (46, 47).

### 2.3.9. Patoloji

Yoğun ve diffüz inflamasyon dermis boyunca görülürken daha az sıklıkla bu inflamasyon ve epidermis arasında bir grenz bölgeye rastlanabilir. İnfiltratta ağırlıklı olarak çok nükleuslu dev hücrelere ve lenfositlere rastlanır. Değişen miktarlarda plazma hücreleri ile İg'lerin ürünü eozinofilik Russel cisimcikleri içerebilir. Genellikle az miktarda nötrofil ve eozinofil mevcudiyeti vardır. Adneksiyel yapılardaki harabiyet dermisteki infiltrasyonun artmasıyla gerçekleşir. Öncelikli olarak makrofaj içinde olan parazitlerin sayısı arttıkça ekstrasellüler alana yayılım mümkün olabilir. Granülom oluşumu erken akut lezyonlarda nadiren görülürken lezyon yaşlandıkça epiteloid granülomlar üst dermiste belirmeye başlar ve dermisin tamamını doldurabilir. Langhans tipi dev hücrelere rastlanabilir. Granülomlar histiyosit ve lenfositlerin infiltrasyonu ile hafif-orta seviyede çevrilidir. Akut KL lezyonlarının geç dönemlerinde sayıca fazla miktarda plazma hücresi görülebilirken bu evrede akut KL olgularının yaklaşık %50'sinde Leishmanian cisimleri (makrofajların içindeki amastigotlar) tanımlanabilir. Dermal kollajen nekrozuna nadiren rastlanırken klinik olarak atrofik skar oluşması elastik lif ve adneksiyel yapıların kaybı nedeniyledir. Değişken olan epidermal değişiklikler nedeniyle parakeratoz bulunabilir veya hiperkeratoza rastlanmayabilirken atrofinin yanında epidermal akantoz da görülebilir. Zaman zaman akantoz bir psödoepitelyomatöz epidermal hiperplaziyi andırabilir. Bazal hücre tabakasında folliküler tıkaçlar ve hidropik dejenerasyon bulunabilir. İntraepidermal mikroabselere veya epidermis içinde bulunan Leishmania parazitlerine nadiren rastlanabilir (52, 53).

### 2.3.10. İmmünopatogenez

Metasiklik promastigot tatarcığın kan emdiği sırada deri ile temas ettiği bölgede dermise enjekte edilir. Ancak hastalık oluşturabilmesi adına bu promastigotun mekanik hareketle dermisen derin kısımlarına iletilmesi ve hedeflediği dermal kapillerlere ulaşması gerekmektedir. Bunun yanında daha önemli bir diğer önemli nokta, inokülasyon bölgesinde doğal bağışıklık sisteminin aşılmasının gerekli olmasıdır (54). Patojen parazitin invazyonunu kolaylaştıran ve konakçının fizyolojisini modifiye eden etken ise konakta antienflamatuar ve immunomodulatör özellikler gösteren tatarcığın tükrüğüdür (55). Vektörün tükrüğünde vazodilatatör etkiye sahip hyalüronidazmaksadılan gibi etkili salgılar, enjeksiyon bölgesinde hızla hareket ederek temel immün bariyerlerin aşılmasını sağlar ve enfeksiyonun başlamasına önayak olur (54). *Lutzomyia Longipalpis* tükürüğünde kuvvetli bir vazodilatatör geni kodlanarak klonlanmasıyla bu genin (maksadılan veya MAX) protein üretim etkinliği incelenmiştir. Tatarcık MAX'ı, NO (Nitrikoksit) ve TNF- $\alpha$ 'nın (Tümör nekrotizan faktör  $\alpha$ ) makrofajlardaki üretimini azaltarak konakçı immun yanıtının L.Major'u ortadan kaldırmasını önleyecek şekilde bu parazitin enfeksiyonunu şiddetini arttırmaktadır. Tükruk bezi lizatlarının da, MAX'inkine benzer şekilde makrofajlar üzerinde etki oluşturduğu bildirilmiştir (55).

Leishmaniasise özgü direnç T hücre aracılı immünite yoluyla sağlandığı bilinmekte ve bu durum hasarlı T hücrelere sahip farelerde *Leishmania* ile enfeksiyon sonrası direnç sözkonusu olmazken, T hücrelerinin bu farelere transferi sonrası direnç geliştiği gösterilmiştir. Bununla birlikte B lenfositler açısından yoksun hayvanlarda, enfeksiyonun seyrinin etkilenmediği gözlenirken, anti-IgM (İmmün globulin M antikor) ile antikor baskılanması herhangi bir etki oluşturmadığı da belirlenmiştir. Ig G ve IgM seviyelerinin enfeksiyon açısından koruyucu etki göstermemesi de bağışıklığın tümüyle hücresel bağışıklık sayesinde olduğunun işaretidir (56).

Hastalığın seyrini etkileyen temel ve en önemli kısım konakla etkileşim sonrası doğal bağışık yanıtın aşılmasıdır. Kompleman savunma sistemi gibi hümmoral efektör mekanizmaları aşabilmeli, hücresel toksik etki gösteren ürünlere ve lizozomal enzimlere dayanıklı olmaları gerekmektedir. Bu sebeple, adaptif immüniteyi ele geçirme açısından fagozomal kompartmanlarda yeniden biçimlenmeye neden olmaları ve hücresel sinyal yolları üzerinden girişimde bulunarak

antijen sunumu ile dentritik hücrelerin immün düzenlenmesini bozmaları da çok önemlidir. Tüm bu değişim ve girişim mekanizmaları 2 farklı şekilde immünopatogenez şemasına sebep olmaktadır (54):

1. VL'de beliren, efektör hücresele immün cevabın baskılanması,
  2. KL'de beliren, Th cevabının parazit faydasına olan Th2'ye değişimi yönünde olması
- (41).

İmmünopatogeneze her ne kadar memeli konak genetik alt yapısının yönünde oluşturduğu immün cevap ile vektörün genetik ve çevresel faktörleri rol oynasa da; pek çok mikroorganizma ile enfeksiyon arasındaki gibi ilk ve kilit etki Leishmania türlerindeki moleküler determinantlardır. Bu determinantlar, enfeksiyon açısından lazım olan invazif determinantlar ve immünopatolojiden mesul determinantlar diye ikiye ayrılabilir (54).

**İnvazif Determinantlar:** Parazit açısından birincil konak hücre olan makrofajların enfekte edilmesi, fagolizozomlar veya parazitofor vakuollerde etkili hücre içi yaşam için lazım olan virülans faktörleri sayesinde gerçekleşir. Bunlar arasında; glikozilfosfatidilinositol (GPI), glikozil-fosfolipid (GIPL), LPG, fosfoglikan (PG), proteo-fosfoglikanlar (PPG), gp63 ve sistein proteaz (CPs) sayılabilir (54).

Promastigotlar tarafından makrofajların enfekte edilmesi çok çalışılmış olmakla beraber, moleküllerin enfeksiyon üzerindeki rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Bu moleküller içerisinde özellikle gp63 ve LPG en çok araştırılan moleküller olup, parazitin mevcut hayat seyrine göre değişik seviyelerde eksprese edilen determinantlardır. Makrofaja tutunmada ve korunmada rol oynarlar. Yaşamın devamın açısından sorumlu olan moleküller yine gp63 ve LPG'dir. Promastigot-amastigot değişimi ve amastigotun sayıca artarak diğer hücrelere yayılmasında da rol oynamaktadırlar (54).

İlk hedefi makrofajlar olan metasiklik promastigot, makrofajdaki C' reseptörü 1-3 mannoz-fukoz reseptörü ve Fc reseptörünü üzerinden tutunmayı sağlar. Anti-Leishmanial antikorlar ve C'reseptörü parazitin yüzeyinde biriktikten sonra parazitin yüzey kısmında yer alan LPG ve gp63 çok önemli rol oynar. C3 molekülü aktif litik formu olan C3b ile LPG ve gp63'ün yüzeyine tutunur ve klasik yoldan C' aktivasyonunu sağlar. Makrofaj içine reseptör bağımlı

endositoz yolla girmeleri Leishmania'ların C3b ile opsonize olmaları sayesinde ve CR1-3'ü kullanmaları sayesinde ve yüzeylerinde eksprese ettikleri kalın LPG ve gp63 sayesinde parazitler C5-9'un litik kompleks etkisinden korunur (54).

Ig M bağımlı immünoaderans mekanizmaları da benzer şekilde, C' bağımlı lizisin gelişmesinden çok önce Fc reseptör aracılığıyla fagositozu mümkün kılmaktadır. Çok az sayıda parazitin makrofajlarda olması dikkat çeken bir başka noktadır ve bu durum birçok mikroorganizma açısından problem teşkil ederken Leishmania'larda ise bu durum "ignorance" tetiklemek yolu ile doğal immün bağışıklığın ilk basamaklarında konağa üstün gelerek bir avantaj gibi kullanılmaktadır. McGwire ve Chang'ın ortaya koyduğu şekilde, LPG ve gp63 invazyonun ardından "down" regüle edilerek parazitin hedeflediği gözden kaçma ve düşük immünojenite vakalarını desteklemektedir. Promastigotların fagositozunun ardından, tutunma ve bağlanmada gibi olaylarda önemli vazifede bulunan parazit ürünleri ve virülans elemanları yeniden devreye girer. Bu ürünler hücre içi ortadan kaldırılma ve yıkıcı makrofaj yolakları ile karşılaşmış parazitin zarar görmeden makrofaj içinde yaşamasını ve replikasyonunu sağlarlar (40). İnozitolsüz glikosifingolipid'ler ve glikoinositolfosfolipid (GIPL) parazitin yüzeyi boyunca LPG ve gp63'ün hemen yanında dens bir glikokaliks meydana getirir. GIPL protein kinaz C (PKC) aktivitesini düşürerek etki etmekte ve kuvvetli bir şekilde NOS<sub>2</sub> sekresyonunu inhibe etmektedir (57).

LPG molekülünün etkileri şu şekilde özetlenebilir (54, 57):

1. Makrofaj kemotaktik protein-1'i (MCP-1) ve adezyon moleküllerini (ICAM ve VCAM) inhibe ederek makrofaj göçünü önlerler.
2. NO üretimi ile Oksijen radikalleri ve NOS<sub>2</sub> sekresyonunun inhibiyonu ve protein kinaz C (PKC) sinyal yolağının inhibisyonu üzerinden oksidatif yıkımı önlerler.
3. Fagozom-endozom birleşmesini geciktirir (54, 57).

Gp63'ün etkileri ise şöyledir:

1. Makrofaj içinde oksidatif yıkımın engellenmesini sağlar.
2. Lizozomal sitoliz, proteaz aktivitesi ve degradasyondan korunmayı sağlar (54, 57).

Bu etkilere, tükrüğün makrofaj anti- Leishmanial aktivite baskılama etkisi ve vazodilatasyon etkisi eklendiğinde, parazit promastigottan, dirençli olan amastigot formuna dönüşecek zamanı kazanır (immün yanıt oluşumunu erteleyerek ve geçici olarak baskılayarak



zaman kazanır) ve yeterli derecede çoğalarak asıl hedefi olan yeni hücreleri enfekte edecek kapasiteye ulaşır. Bu kapasite sağlandıktan sonra fagozom-sekonder lizozom füzyonu gerçekleşir ve parazitofor vakuol oluşur. Bunu takiben makrofajlar parazit tarafından lizise uğrattılır. Enfeksiyon bölgesine gelen diğer mononükleer fagositler ve antijen sunan hücre (ASH) kapasitesine sahip hücreler özellikle dentritik hücre (DH) sekonder enfeksiyon hedefi haline gelir (54).

Direnç ya da duyarlılık açısından Leishmania enfeksiyonlarında sorumlu immünolojik yolların anlaşılması, immün sistemin Th1/Th2 dengesine bağlı olan, hücrel-hümmoral polarizasyon ayrımını sağlamıştır. Th1/Th2 dengesi, patojenin cinsine, antijen sunan hücrelerin “native” T hücrelerle etkileşimlerine, virülans faktörlerine ve sekrete edilen sitokinlere bağlı olarak gelişmektedir. Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine kayması veya Th1 cevabının baskılanması Leishmaniasis’ten sorumlu olduğu düşünülmektedir (54).

Yardımcı T hücre cevabının insanlarda KL’e karşı direnç ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. İyileşen KL vakalarında genellikle interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) üreten hücrelerin yoğun olduğu gözlenirken, kronik kutanöz ve mukozal lezyonlarda IL-4 ve IL-10 üreten Th1 ve Th2 hücrelerinin daha yoğun olduğu gözlenmiştir. VL’te ise IL-4’ün artışı ile hastalığın gidişi arasında ilişki bulgular mevcuttur. Hastalığın aktif dönemlerinde dalakta IFN- $\gamma$  ve IL-4 üretim seviyesinin arttığı, iyileşme sonrası ise anlamlı değerlerde azaldığı gözlenmiştir (21). KL’e duyarlılık IL-4 artışına bağlı Th2 cevabı ile ilişkili olup hastalıkla sonuçlanır. IL-12 yönlendirmesi ve IFN $\gamma$ ’nın baskın olduğu Th1 cevabı da hastalığın iyileşmesine neden olmaktadır. Hastalığın gerilemesinden sorumlu olan Th2 cevabı, erken fazda üretilen IL-4 ile sağlanır. IL-4, temel anlamda IFN- $\gamma$ ’yı ve IL-12’yi inhibe ederek Th1 yanıtını baskılar (54).

Leishmaniasis hastalık süresince, doğal öldürücü (NK=Natural killer) hücrelerin de etkili olduğu bilinmektedir. Salgı ürünlerinden IFN- $\gamma$  üzerinden makrofajları aktive etmeleri, dendritik hücrelerden IL-12 salgılanmasını optimize etmeleri ve aktive olmuş T hücrelerinden IL-12 reseptör ekspresyonunu artırarak Th1 cevabının oluşmasında rol alırlar. Fakat NK’lerin ne kurulum ne de idame aşamasında var olmaları şart değildir (54).

Makrofajlar leishmanialara primer konak görevi gören hücre grubudur. Parazitin yüzeyindeki genlerle eksprese edilen parazite has peptitlerin “Toll benzeri reseptör” (TLR) hücre

bağlantısı sonrasında beklenen aktivasyonu gerçekleştirmezler. Bu aktivasyon kusuru çeşitli yollarla açıklanabilir (54):

1. Enfekte olmuş makrofajların aktivasyonu ve MHC class I-II artışı başta LPG gibi antijenik determinantlar ile önlenir.

2. Makrofajların bölgesel lenf nodlarına göçünün inhibe edilmesiyle parazitler set çekilen makrofajlarda hastalığın başındaki sessiz fazı yaşar.

3. Sekonder fazın oluşmasıyla lezyon oluşumu, inflamatuvar hücre birikmesi, dendritik hücrelerin enfeksiyonu ve IFN- $\gamma$  artışı ile karakterize olan bu evrede viseralizasyon açısından gerekli olan parazit yükü elde edilmiş olur.

4. Parazitin yüzeyindeki bazı peptit ve antijenler TLR'e bağlanarak ya da C ile opsonizasyonun ardından Fc reseptörüne bağlanır ve en önemli sitokin olan IL-12'nin sekrete edilmesi önlenir. Çalışmalar sonucunda parazit antijenlerinin Fc reseptörüne bağlanmasının ardından makrofajın IL-10 sekresyonunu tetiklediklerini göstermiştir. IL-12, Th1 tipi immün cevaba geçişi yanında, NK ve diğer T hücrelerinden IFN- $\gamma$  salgısı ve makrofajların hücre içi öldürme görevleri üzerinde de önemlidir. Bu nötralizasyon, L. Donovanii ve L. Majori enfeksiyonlarında hastalık oluşumuna katkı sağlar. Dolayısıyla bütün Leishmania türleri seçici şekilde makrofajlardan salgılanan IL-12'nin inhibitörü olarak davranır. Diğer pro-inflamatuvar sitokinler açısından benzer inhibitör etki gözlemlenmemiştir. Leishmania'lar, STAT-1 ve JAK-2 fosforilasyonunun inhibisyonu üzerinden CD-40 veya IFN- $\gamma$  bağımlı IL-12 oluşmasını engellerler. IFN- $\gamma$ 'nın baskılanması, makrofajların temel fonksiyonlarından oksidatif yıkımın da baskılanmasına yol açar. Kostimülatör ekspresyonu da enfeksiyonla beraber parazit lehine değişmektedir.

5. Makrofaj apoptozunun engellenmesi de parazitin kronikleşmesine imkan sağlar (54).

Leishmania enfeksiyonunu takiben, primer olarak monosit/makrofajlar ve sekonder dendritik hücrelerin enfeksiyonu, yani kademeli bir parazitizm oluşmaktadır. Bu ilerleme tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, dendritik hücrelerin promastigotlardan çok amastigotları doğal şekilde tanıyarak alabildiğine dair bulgular mevcuttur. Dolayısıyla dendritik hücrelerin enfeksiyonu daha geç evrede, amastigotlar makrofaj ve nötrofiller tarafınca işlendikten sonra dokuya salınmasıyla gerçekleşir. Yukarıda da izah edildiği gibi, makrofajların IL-12 sentez kabiliyetlerinin parazit tarafından engellenmesi, Leishmania enfeksiyonu sırasında aktif bir şekilde bu anahtar sitokini salgılayan ve CD4+ T hücrelerini Th1'e yönlendirme ve primer bağışıklık

cevabını aktifleme görevini bütünüyle dendritik hücrelere aktarmış olur. Dendritik hücreler Leishmania'ya has T hücre yanıtının başlaması, düzenlenmesi ve devam etmesinde en önemli göreve sahiptirler (54).

### **2.3.11. Ayırıcı Tanı**

Kutanöz Leishmaniasis'in farklı klinik görünümüleri itibariyle geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi vardır. Gerilemeyen ülserler ilk planda gerçek bir tropikal ülser veya enfekte böcek ısırığı şeklinde algılanabilir. Deri şarbonu, Buruli ülseri, ülseroglandüler tularemi, aktinomiçetoma gibi daha az oranda görülen bakteriyel etkenler düşünülebilir. Fakat klinik özellik bakımından genelde ayırım yapılabilir. Lupus vulgaris ve fungal sebeplerden ömiçetoma, parakoksidiomikozis ve blastomikoz akla getirilebilir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında sarkoidoz, piyoderma gangrenozum, skuamöz hücreli karsinom (SHK), bazal hücreli karsinom (BHK), deri lenfomasını ayırıcı tanıları içerisine alınabilir. Hiperkeratoz yapan lezyonlarda impetigo veya psoriasis; yaygın lezyonlarda lepramatöz lepra; lenfatik tutulum varsa sporotrikoz ve Mycobacterium marinum enfeksiyonu düşünülebilir (1).

### **2.3.12. Tanı**

Belirli bölgelerde endemik şekilde görülen hastalıkta ön tanı oluşturmak adına anamnez, hastanın yaşadığı coğrafya önemli yer tutar. Ülkemizde endemik bölgeler primer olarak Güneydoğu Anadolu ile birlikte Doğu Akdeniz bölgeleri olmakla birlikte, şehirler arası göçler nedeniyle diğer bölgelerimizde de sporadik olgulara rastlanmaktadır. Endemik bölgeye göç ve seyahat sorgusunun yapılması ile bu yönde hikayenin olması ve özellikle vücudun açık bölgelerinde görülen, uzun zamandır iyileşmeyen, eritemli papül, ülser venodül şeklinde deri lezyonları olan tüm vakalarda mutlaka KL düşünülmelidir (58).

Sağlık Bakanlığı'nca organize edilen Parazitoloji ve Dermatoloji uzman hekimlerinin hazırladığı "Şark çıbanı konulu" yayında "KL olgularında klinik yaklaşım" aşağıdaki gibi tariflenmiştir (58);

- Genel olarak vücutta giysi ile kapatılmayan açık alanlardaki deriye lokalize
- Uzun zamandır (en az 1 ay) geçmeyen,

- Bakterilere sekonder şekilde enfekte olmadıkça ağrısız,
- Kızamık papüleri, nodül, nodülo-ülser plak ve ülser plak şeklinde lezyon,
- Ülser lezyonların üzerinde tabana sıkıca yapışık biçimde krutlu, lastik silgi kıvamındaki kenarları endüre (merkezde krater olan volkan tarzında) lezyon,
- Lezyonlar sıcak yaz aylarında ve geceleri hareketli tatarcık sineğinin beslenme amacıyla kan emdiği deri bölgesinde, 4-8 ay civarında inkübasyon periyodunun ardından ağrı yapmayan, kızamık bir papül şeklinde belirir. Lezyon, 1 - 2 ayda boyutu gittikçe artarak 1-2 cm çaplarında nodüle evrilir. Zamanla nodüller lezyon merkezden ülserleşerek krutlanır. Tedavi bırakılan vakalarda lezyonun doğal seyri, yaklaşık 1-1,5 yıl süre zarfında ömür boyu kalacak olan depressif skarlar şeklinde iyileşme şeklindedir. İyileştikten sonra kişide yaşam boyu yeni enfeksiyonlara karşı koruyucu doğal immün bağışıklık gelişir (59).

Tanıya yaklaşımı kolaylaştırması açısından hastalığın bu özellikleri önemli bir yer tutarken KL lezyonlarını andıran diğer deri hastalıkları (özellikle uzun süredir geçmeyen deri kanserleri ve deri TBC'si gibi) da yanlışlıkla KL tanısı alarak yanlış tedavi edilebilir. Bu sebeple tedavi edilmeden önce klinik açıdan Kutanöz Leishmaniasis düşünülen bütün vakalar en az bir laboratuvar desteği ile doğrulanmalıdır. Amastigotların mevcudiyeti lezyon süresine bakımından farklılık gösterebilir ve kronik lezyonlarda parazit saptanamayabilir. Bu sebeple duyarlılık ve özgüllüğü en üst seviyeye çıkarmak adına direkt kültür, mikroskopi, histopatoloji ve PCR gibi testlere başvurmak gerekebilir. Kronik lezyonlarda parazit saptanamayabileceğinden endemik bölgelerde 6 ay üzeri var olan, klinik olarak Kutanöz Leishmaniasis'i düşündüren fakat parazitolojik tanı ile tanı konamayan vakalarda tedaviden de tanıya gitmek mümkün olabilir. Antimon bileşiklerinin intralezyoner şekilde 3-5 injeksiyonunun ardından lezyonda klinik gerileme varsa tanı da doğrulanmış olacaktır (59, 60).

### **Direk Mikroskopik İnceleme**

Mikroskopik incelemeler smear, ince iğne aspirasyonu ve biyopsi şeklinde KL tanısında sırasında en sık kullanılan yöntemlerdir (37).

## **Smear Yöntemi**

%70'lik alkol ile KL düşünölen lezyon temizlendikten sonra lezyon ve sağlam sınır çizgisi iki parmak arasında sıkılarak tercihen bistüri yardımıyla aşığı yukarı uzunluğu 0,5 cm ve derinliğin 2-3 mm olan küçük bir insizyon yapılır. İnsizyon bölgesindeki kan temizlenmekle beraber iki parmak arasında sıkılmak suretiyle kanama önlenir. Bistüri vasıtasıyla insizyon yeri kazınarak ya da lezyon ülseratif ise ince bir pipet ile lezyondan kanın olmadığı seröz sıvı alınır. Alınan serum örneği nazik bir şekilde lama yayıldıktan sonra metanol ile fiske edilip Wrigh ya da Giemsa boyasıyla boyanarak 100'lük büyütmede incelenir. Preparatın incelenmesi ile hücre içi veya dışında amastigotların gözlenmesi ile klinik tanı doğrulanır. Tanıda tekli preparat yeterli olabilmekle beraber, 5 defa yapılan smear ile testin duyarlılığı artırılır. 3 aydan daha az süredir var olan lezyonlarda genellikle parazitler daha kolay bir şekilde gösterilebilirken, 6 aydan uzun süredir var olan lezyonlarda paraziti göstermek güçleşmektedir (58, 61, 62).

“Leishmania cisimcikleri”adıyla anılan amastigotlar; soluk mor-mavi renkte yuvarlak ya da oval stoplazma içinde bir kenarda koyu şekilde mor boyanan nükleus ve nükleusun yanında kinetoplast yapıları şeklinde görülür. Tüm Leishmaniasis tiplerinde olduğu gibi Kutanöz Leishmania enfeksiyonunda da mononükleer fagositik hücrelerde 2-5 µm boyutlu amastigotların mevcudiyetini saptamak oldukça zordur. Amastigotların çevreleyen plazma membranı, koyu boyanma özelliği gösteren ve daha büyükçe bir nükleusve nükleustan daha küçük aynı şekilde koyu boyanma özelliğinde ve DNA içerikli, çubuk şeklinde kinetoplastı ayırt etmek mümkündür (61, 63).

## **Biyopsi**

Biyopsi alınacak bölge parazitolojik duyarlılığı etkilediğinden en üst düzeyde duyarlılık için insizyonel biyopsilerin, lezyonun merkezi veya tabanından ziyade lezyonun aktif bölgesinden alınması uygundur (60). Biyopsi materyali ülser aktif kenar kısmından alındığı zaman bu biyopsi öneğinin kültür ekiminde kullanılabileceği gibi fikse edilerek Hematoksileneozin (H+E) veya Giemsa ile de boyanması mümkündür. Histolojik inceleme açısından H+E kullanılırken, Giemsa ile parazitlerin araştırılması veya biyopsi preparatların boyanması mümkündür. Smear ile karşılaştırıldığında duyarlılığı daha düşük bu yöntemle histolojik açıdan Leishmania granömları gösterilebilir. Ancak kronik ve rezidivan vakalarda Leishmaniasis, lupus vulgaris ve sarkoidoz

gibi diğer granülom yapan patolojilerle ayırt edilemeyebilir. Akut evrede görülen granülom yapısının duyarlılığı ise daha yüksektir (13). Amastigotlar, kinetoplastlarında varlığıyla dermal makrofajlarda kolay bir şekilde ayırt edilir.

### **Histopatolojik İnceleme**

Yoğun ve diffüz inflamasyon dermis boyunca vardır. Bazen inflamasyon ve epidermis arasında bir grenz zonu görülebilir. İnfiltratta çoğunlukla çok nükleuslu dev hücreler ve lenfositler mevcuttur. Değişken miktarlarda plazma hücreleri ve İg ürünlerini içeren eozinofilik Russel cisimcikleri bulunabilir. Az sayıdaki Nötrofil ve eozinofil miktarları değişkendir. İnfiltrasyon miktarı arttıkça dermisin adneksiyal yapılarında kayıp görülebilir. Genellikle makrofajların içinde bulunmakla birlikte parazit sayıca arttıkça ekstraselüler alana da yayılabilir. Granülom oluşumu erken akut evrede lezyon içerisinde nadiren görülebilirken evre ilerledikçe epitelooid granülomlar üst dermiste görünmeye başlayarak zamanla tüm dermisi doldurabilir. Langhans tipi dev hücrelere rastlanabilir. Lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu hafif-orta düzeyde granülomları çevreleyebilir. Akut KL lezyonlarının geç evrelerinde çok sayıda plazma hücresi görülebilir. Akut KL vakalarının bu evrelerinin yaklaşık yarısında Leishmanian cisimlerine (makrofaj içindeki amastigotlar) rastlanabilir. Dermal kollajen nekrozu daha az sıklıkla görülürken atrofik skar oluşumu elastik lif ve adneksiyal yapıların kaybını destekler (64,65). Oldukça farklı olan epidermal değişiklikler arasında parakeratozun olması veya hiperkeratozun hiç bulunmaması, hem atrofi ve hemde epidermal akantozla rastlanabilmesi sayılabilir. Bazen akantoz psödoepitelyomatöz epidermal hiperplaziye yakın olabilir. Bazal hücre tabakasında folliküler tıkaçlar ve hidropik dejenerasyon bulunabilir. Epidermal bölgede Leishmania parazitlerinin ve İntraepidermal mikroabselerin görülmesi nadirdir (64, 65).

### **Kültür Yöntemleri**

Teknik uzmanlık gerektirmesi, zaman alması ve pahalı olması nedeniyle her ne kadar türlerin belirlenmesi ve tanımlanmasında bilgi sağlayan yöntemler olsa da dezavantaj oluşturur. Tekniğin duyarlılığının düşük olması yanında biyopsi preparatlarında parazit sayı ve dağılımı teknik uzmanlık ve kültür ortamlarına bağlı değişkenlik gösterebilir (38). Güç üreyen bu Leishmania organizmaları Evan'ın modifiye besiyeri, Novy–MacNeal-Nicolle besiyeri (NNN) ve Schneider'in böcek besiyeri gibi özel kültür ortamları gerektirebilir. Genellikle 3-8 günü bulan

kültürde üremeleri yanında kültürlerin negatif olarak kabul edilebilmesi için örneklerin 4 hafta süresince saklanması gerekir (66).

%30-40 civarındaki duyarlılığı mikrokültür tekniği sayesinde oldukça yükselmiştir. Klasik kültür yöntemlerine kıyasla daha duyarlı, daha hızlı ve daha ucuz olmasından özellikle yaymanın negatif değerlendirildiği vakalarda KL tanısında öne çıkan bir yöntem olmuştur (13).

### **Serolojik Yöntemler**

KL tanısında direk aglütinasyon (DA), Floresan Antikor (FA), Western Blot analizi ve kompleman birleşmesi gibi pek çok serolojik test bu alanda kullanılmaktadır (76). KL tanısında nadiren kullanılmalarının nedeni hassasiyet ve duyarlılık açısından değişkenlik göstermesidir. Bunun yanında bazen epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere yüksek duyarlılık, hassasiyet ve basit bir test yöntemi olan Montenegro testi (Leishmanian deri testi) tercih edilmektedir (14, 38).

Montenegro testi fenolize promastigot içeren test solüsyonun önkol fleksör yüze 0,1 ml intradermal şekilde enjeksiyonunu takiben 48-72 saat sonra gelişen endürasyon değerlendirilir. 5 mm ve üzeri endürasyon pozitif kabul edilir. KL'de serolojik yöntemler, antikorların ya çok düşük titrelerde saptanması da hiç saptanamaması tercih edilmemesine neden olur. Hücresel bağışıklığı gösteren Montenegro testi lezyon kabuklanmaya başladığı andan itibaren pozitif kaldığından eski ve yeni lezyon ayırımını yapamaz. Bunun yanında 1 aydan daha kısa zamandır var olan KL hastalarında ve anerjik durumlarda yanlış negatiflik gelişebilmektedir (54, 63, 66).

### **Moleküler Yöntemler**

Geçen 10-20 yıl içerisinde KL tanısında moleküler parazitolojik yöntemleri gözden geçirilerek yoğun bir şekilde geliştirilmiştir. Mukozal Leishmaniasis gibi parazit yükü düşük olgularda PCR tabanlı yöntemler tercih edilir. Özellikle KL hastalarında tedavi monitörizasyonu sağlayan moleküler yöntemler klasik parazitolojik tanı yöntemleri ile kıyaslandığında özgüllüğü %100, duyarlılığı lokalize KL'de yaklaşık %20-30, ML'de %55-70'dir. Teknik uzmanlık, önemli bir laboratuvar alt yapısı ve maliyet gereksinimi nedeniyle moleküler tanı yöntemlerinde önemli

gelişmeler kaydedilmesine rağmen günümüzde bile yaygın kullanımı kısıtlıdır. Bu engeller aşılmadıkça, referans tanı yöntemlerinden biri olarak kullanımları sınırlı olacaktır (38).

### **Deneysel Tedavi**

Lezyonda KL şüphesi var ancak direkt preparat ve kültür yoluyla etken belirlenemiyor ve kesin tanı konamıyorsa tedaviden tanıya gitmek şeklinde hastaya antimon tedavisi verilmesiyle ülserde iyileşme olması ile tanı konulur (39).

### **Dermoskopik Tanı**

KL'de bir diğer tanı yöntemi de dermoskopinin kullanılabilmesidir. Normal şekilde çıplak gözle görülebilmenin mümkün olmadığı epidermis, dermoepidermal bileşke ve üst dermis dermoskopi yardımıyla rahatlıkla görülebilir (67). Sıklıkla melanositik deri lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan dermoskopi son yıllarda non-melanositik deri lezyonlarının tanısında da kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca melanositik olmayan bir deri enfeksiyonu olan KL'te tanı yöntemi olarak dermoskopinin kullanılması ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (68,69).

### **Direkt Tanı**

Giemsa, Romanovski boyası kullanılarak kan ve kemik iliği yaymasında %60, dalak ponksiyon materyalinde %98 oranında tanı konması mümkündür. Novy-Nicolle-Mac Neal (NNN) besiyerine bu materyelin ekilmesi ile tanı konulması sağlanabilir (15, 39-43).

### **İndirekt Tanı**

İndirekt tanıda ise İFA ve ELİSA yöntemleri kullanılır. Endemik bölgede rastlanan Trypanosoma spp. Plasmodium spp. Ve Schistoma spp. ile çapraz reaksiyonu şeklinde yabancı pozitiflik görülebilir (70).



## **İHA, İFA, ELİSA**

Rekombinant Leishmanial antijenler; rK39, dp72, gp63 ve gp70-2'dir. Son zamanlarda pratik ve hızlı olmaları sebebiyle tanıda kullanılan serolojik testlerin önemi artmıştır (70).

### **Moleküler Biyolojik Yöntemler**

Tanı, serolojik tetkikler ve tiplendirmek amacıyla Leishmania parazitlerine özgü antijenlerin geliştirilmesinde ve hücrel immün cevabın değerlendirilmesinde bu yöntemler hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar (39-41).

### **Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

Leishmania tanısında amplifiye edilmiş ribozomal DNA (rDNA) gibi hedefler mevcut olmasına rağmen, bütün hücrede birçok kopyasının olmasından dolayı kinetoplast DNA'sı (kDNA) yeğlenen sekans olarak bildirilmiştir (71, 72).

Parafine gömülü deri biyopsi preparatlarında L.Braziliensis saptanması açısından direk bakı ve kültür ile kıyaslandığında daha özgül ve hassas sonuçlar elde edildiğinden, PCR'da Leishmania'ya özgü kDNA sekansının amplifikasyonu ve L.Braziliensis'in kDNA'sı ile hibridizasyonu, parazit sayısının az rastlandığı özellikle mukozal lezyonlu hastalarda Kutanöz Leishmaniasis tanısında değerli bulunmuştur (73).

### **Leishmaniasis Tanısında İFA**

Özellikle Visseral Leishmaniasis olgularında tanıda yararlanılmaktadır. Tobie veya 5 günlük NNN besiyerlerinde izole edilen Leishmania promastigotlarından antijenler hazırlanmaktadır. Oda sıcaklığında kurutulduktan sonra antijenli lamalar -20°C de uzun müddet saklanabilmektedir. Sıtma hastalarında testin çapraz reaksiyon verebildiği bildirilmektedir. Kuvvetli pozitiflik hastalarda testin pozitifliğinin 1/800 dilüsyonların üzerinde görülmesidir. Leishmaniasis İFA'daki zayıf pozitiflik sonuçlarının diğer serolojik tanı yöntemleriyle desteklenmesi tavsiye edilmektedir (39, 41, 43, 74).

Özgüllüğü ve duyarlılığı %100 olarak bildirilen IFA ile Leishmania'nın enfekte ettiği bireylerde antikor oluşumunun başladığı tarihin belirlenmesi zor olduğu, ancak tedaviden sonra ilk 2 ay içerisinde antikor seviyelerinin 1/100 seviyelerine düştüğü ve bu düzeylerde bir yılın üzerinde mevcudiyetini koruduğu bildirilmektedir (39, 41, 70, 74).

### **Western Blot**

Western Blot analizli çalışmalarda, visseral veya kütanöz semptomlu Leishmaniasis hasta serumları çok sayıda bant meydana getiren birçok antijen ile reaksiyon göstermişlerdir. Bu bantlarda 18 - 21 - 23 - 31 kDa molekül ağırlığı olanlar, diğer infeksiyonlar ile daha sınırlı çapraz reaksiyona girmeleri, klinik Leishmaniasis'lilerin hepsinde ve semptomsuz Leishmaniasis serumlarının tümü ile reaksiyon vermeleri sebebiyle L.İnfantum için özgül bantlar olarak belirlenmişlerdir (65, 66). Yapılan çalışmalarda tanımlanan bazı Leishmania türlerinde bir majör yüzey glikoproteini olan Gp63'ün spesifik tanıda, konak-parazit hücreler arası etkileşimde, hücrel infektivite ve immün korunmada önemli bir göreve sahip olduğu tanımlanmıştır (41, 75-77).

Leishmaniasis'te tanıda kullanılan yöntemlerde avantaj ve dezavantajlar Tablo-4'te belirtilmiştir:

**Tablo-4:** Leishmaniasis'de tanı yöntemlerinin karşılaştırılması

<b>YÖNTEM</b>	<b>AVANTAJ</b>	<b>DEZAVANTAJ</b>
<b>Mikroskopik İnceleme</b>	Basit Parazitin doğrudan araştırılması Morfolojik olarak organizmaların ayırt edilmesi	Parazit sayısının az olması durumunda düşük duyarlılık Benzer organizmaların ayırt edilememesi Deneyimli personele olan ihtiyaç
<b>Kültür yöntemleri</b>	Virülans ve etkinliğinin ölçülebilmesi Canlı parazitlerin saptanabilmesi	Türler arasında varyasyonların saptanamaması
<b>Serolojik yöntemler</b>	Basit ve hızlı Çok sayıda örneğin aynı anda incelenmesine elverişli	Düşük özgüllük Aktif, geçirilmiş ya da latent enfeksiyonlar arasında ayırım yapamaması Standardize ayraçların gerekliliği
<b>Moleküler yöntemler</b>	Parazitin immün sistemden veya geçirilmiş hastalıktan bağımsız olarak türünün tayini	Çok aşamalı ve pahalı Ölü organizmaların ayırt edilememesi Yalancı negatiflik görülebilmesi Kontaminasyon nedeniyle yalancı pozitiflik

### 2.3.13. Tedavi

KL'de uygulanan tedavi ile iyileşme hızlanır, rekürens, mukozal tutulum ve lokal yayılımı önlenir, skar oluşma riski azaltılır. Parazitolojik olarak doğrulanmış tüm KL vakalarının tedavi edilmesi gerektiği görüşünün yanında baş, boyun lokalizasyonu haricinde, 1 santimin altında ve lezyon sayısı tek olan olguların ömür boyu bağışıklık bırakması nedeniyle tedavisiz bırakılabileceği ve belli aralıklarla takip edilmesi görüşünü savunanlar vardır (78).

Spontan iyileşme olmasına rağmen mutlaka tedavi edilmesi gereken vakalar (6);

- İki ve daha fazla lezyonu olan hastalar

- 2,5 cm'den fazla lezyon genişliğine sahip hastalar
- Yüz, el, ayak ya da eklem üzerinde lokalize lezyonu bulunan hastalar
- Baskılanmış immün sistemi bulunan hastalardır (6).

Leishmaniasis'e yönelik kullanılan ilaçlar oldukça toksik etkili ve pahalı olup, bugüne değin FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafınca kabul gören herhangi etkili bir aşı da geliştirilememiştir. Bunun yanında tedavisinde yaygın şekilde kullanılan 5 değerli antimon bileşiklerine karşı parazit tarafından geliştirilen dirençle ilgili kanıtlar da mevcuttur (79-81).

Primer seçenekler içerisinde Leishmaniasis tedavisinde beş değerlikli antimon bileşiklerinin etkisi ispatlanmıştır. L.Aethopica'nın tedaviye dirençli olması nedeniyle bu tür dışındaki tüm Leishmaniasis enfeksiyonlarında ilk tercih beş değerlikli antimon bileşikleridir. Meglumün antimonat ve sodyum stiboglukonat gibi iki farklı terapötik eşdeğerli antimon bileşiği ile uzun süreli enjeksiyon tedavileri gerekir (4, 82).

Antiparazit etkili bu beş değerlikli sodyum stiboglukonat veya meglumine antimonat bileşikleri intramusküler (İM), intravenöz (İV) ya da intralezyonel (İL) şeklinde kullanılırlar. Fakat relaps oranının %25'in üstünde olması, yan etki profilinin fazla olması ve tedavini uzun süresi bu ilaçların tedavide kullanımını kısıtlamaktadır (83). Pek çok vaka serilerindeki başarılı etkileri nedeniyle İL tedavinin sistemik ilaç kullanımına bağlı toksik yan etkileri sınırlandırdığı için tercih edilmesi önerilmektedir (4). Antimon bileşikleriyle ilk KL olgusunun tedavisi 1913'te Viyana'da antimon potasyum tartarat şeklinde kullanılarak uygulanmıştır. 5 değerlikli antimon potasyum tartarata göre daha az toksik etkili Salustibosan 1937'te kullanılmıştır. Savaş yıllarında Fransa ve İngiltere'de salustibosan yerine meglumün antimonat ve sodyum stiboglukonat geliştirilmiştir. Leishmania'ya karşı yan etki profili daha düşük ve daha etkili bir ilaç henüz geliştirilemediğinden DSÖ tarafınca meglumün antimonat ve sodyum stiboglukonat halen ilk tercih ilaç olarak önerilmektedir (84).

İkinci seçenek ilaç olarak kullanımı öne sürülmesine rağmen dapson, nifutimoks, allopurinol, rifampisin ve klorokin gibi ilaçlarda tedaviye yanıt tam olarak tatmin edici değildir ve bu ilaçların kullanımı ile ilgili tecrübeler kısıtlıdır (85). Sistemik kemoterapi seçiminde önerilen ikinci seçenek ilaçlardan olan amfoterisin-B, katekonazol, allopurinol, rifampin ve pentamidin gibi ilaçlar potansiyel toksik etkiler ve sınırlı klinik tecrübeler nedeniyle ancak diğer tedavilerden

klirik yanıt alınamayan vakalarda kullanılmaktadır (4, 86). KL'de kullanıma giren monoklonal antikolar, immün modölatörlerden imikimod, rekombinant interferon, siklosporin ve fotodinamik gibi tedaviler günümüzde umut vadetmektedir (85,87-91). Seçilmiş vakalarda ilaç tedavisi haricinde kriyoterapi, lazer, koter ve cerrahi eksizyon gibi seçenekler invaziv yöntem alternatif tedavileri oluşturabilir (4).

KL' de tedavi; Tablo-5'de gösterildiği üzere topikal tedaviler, intralezyonel enjeksiyonlar, fiziksel ve sistemik tedaviler incelenebilir (78).

**Tablo-5:** KL'de tedavide kullanılan ilaç ve fiziksel yöntemler (78)

<b>Topikal ve İntralezyonel Tedaviler</b>	<b>Oral Tedaviler</b>	<b>İntramusküler veya İntravenöz Tedaviler</b>
İntralezyonel beş değerli antimon enjeksiyonu Paromomisin merhem İmikimod Topikal Amfoterisin B Kriyoterapi Lokalize kontrollü ısı CO <sub>2</sub> Lazer Fotodinami	Azoller Azitromisin Miltefosin Oral Çinko Sülfat	Sistemik antimonaller Antimonaller ile diğer ilaç kombinasyonları Pentamidin Amfoterisin B

KL genellikle yüzeysel skar bırakarak spontan bir yıl içinde iyileştiğinden, hastaya en uygun tedavi rejimi tercih edilmelidir. Yukarıda belirtildiği üzere 2 ve 2'den fazla sayıda, büyük çaplı lezyonlar ve skarın gelişiminin istenmediği lokalizasyonlarda (yüz gibi) ve mukoza tutulumunda sistemik tedaviler tercih edilirken, tek ve küçük çaplı lezyonlarda en ideal tedaviler topikal, fiziksel veya intralezyonel tedavilerdir. Tedavi hedeflerinden birisi skar gelişimini engellemek üzerine olduğundan; fiziksel tedavi yöntemlerinden birini seçerken oluşabilecek skar veya hiper-hipopigmentasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Deri tipi 4 olan bir olguda kriyoterapi ile gelişmesi muhtemel hipopigmentasyonun KL skarından daha dikkat çekici olabileceği unutulmamalıdır (78).

## **İntralezyonel İnjesiyon**

**İntralezyonel Beş Değerlikli Antimon İnjesiyonu:** Tek ve boyutu küçük lezyonların tedavisinde en yaygın şekilde kullanılan altın standart tedavi intralezyonel beş değerlikli antimon bileşiklerinin injesiyonudur (78). İntralezyoner tedavide kullanılan ilaçlar başlıca sodyum stibogluconate ve meglumin antimoniate olup, İM ve İV kullanımları Visseral Leishmaniasis’de uzun yıllardan beri kullanıldığından kullanım rejimleri, ilaç yan etki profili ve cevapsızlıkları iyi bilinmektedir (92).

Sodyum stibogluconate veya meglumin antimoniate ülkemizde hastalığın endemik olduğu bölgelerde il Sağlık Müdürlükleri veya kurulan tedavi merkezlerinden ücretsiz temin edilebilmektedir. DSÖ hastanın klinik durumuna göre KL’de tablo-5’de belirtilen olgular haricindeki hastalarda intralezyonel beş değerlikli antimon bileşikleri tedavisini tavsiye etmektedir. Aynı zamanda sistemik 5 değerlikli antimonların kontrendikasyon durumlarında (renal, belirgin kardiyak, hepatik ve hematolojik hastalığı mevcut olgular) intralezyonel beş değerlikli antimon bileşikleri ile tedavi önerilmektedir. Her 5-7 günlük peryotlarla, toplamda en az 2-5 defa olmak kaydıyla 4-8 hafta boyunca, lezyon kenarından lezyon içine ve çevresine, lezyon beyazlaşana dek yaklaşık 1-3 ml sodyum stibogluconate veya meglumin antimoniate injesiyonu önerilir (78, 93, 94).

2003’te Sağlık Bakanlığı’na yayınlanan genelgeye göre; haftada 1-2 kez olmak kaydıyla lezyon beyazlaşana dek, toplam 5 doz injesiyon kafi olup, tedavi akabinde 1 ay sonra yapılan hasta kontrollerinde lezyonda tam klinik iyileşme gerçekleşmemişse ikinci kür İL injesiyon tedavisi uygulanır (93). Lezyon iyileşene kadar injesiyon tedavisini (20 haftaya kadar) öneren araştırmacılar da mevcuttur (76, 78). Tedavi etkinliği adına injesiyon tekniği doğru uygulanmalıdır. Damar içine ve subkutan bölgeye ilacı kaçırmadan, insulin veya PPD enjektörü gibi ince uçlu bir iğne kullanarak lezyon içine uygulama yapılmalıdır. Büyük boyutlu lezyonlarda, lezyonun bütününe beyazlatabilmek adına birden fazla noktadan İL injesiyon gerekebilir. İL yapılan bölgede ödem, geçici bir eritem ve ağrı gözlenebilir. Çok sayıdaki İL uygulama sonrası injesiyon yerinde milia gelişimi nadir değildir (78, 93, 95).

Yapılan birçok araştırmada etkeni L.Tropika olan KL’de İL meglumin antimonatın tedavi etkinliğinin daha düşük olduğu ve daha fazla injesiyon gerektiği ortaya konmuştur. Uzun süreli

tedavi ile relaps ihtimali da azalmaktadır. Uzun ve arkadaşları (4) KL hastalarının %86,4'ünü İL meglumin antimonat (85mgSb/ml, lezyon boyutuna göre 0,2-1 ml, tam iyileşme gerçekleşene kadar veya 20 hafta boyunca) ile tedavi etmişler ve bu hastaların %97,2'sinde tedaviyi etkili bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda L.Major'a bağlı KL lezyonlarında İL antimonlarla %72-97 oranlarında kür sağlandığı belirlenmiştir. L.Major'a bağlı KL olgularında, lezyon içi İL meglumin antimoniate (0,2-0,8 ml/lezyon, 30 gün süreyle her gün) uygulanmasıyla, İM injeksiyonu (15 mg/kg/gün, 2 hafta 6 gün/hafta) ile kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmemektedir. Ancak uzun süreli tedavilerdeki relaps oranı kısa süreli tedavilere göre daha azdır (4, 42, 96, 97).

**Diğer İntralezyonel İnjesiyonlar:** Hipertonik NaCl ve %2 ZnSO<sub>4</sub>'ün İL injeksiyonu ile yapılmış az sayıda Iraklı hasta serilerindeki çeşitli çalışmalarda sodyum stiboglukonat kadar etkili olduğu bildirilmiştir (62, 98, 99).

### **Topikal Tedaviler**

**Topikal Paromomisin (Aminosidin):** Aminoglikozitlerden paromomisin 1985'ten beri KL tedavisinde kullanımı yanında antiparazitik etkisiyle amebiyazis, barsak helmintleri ve VL'de kullanılmıştır (100). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KL'de kullanılan topikal paromomisin ile sistemik meglumin antimonat kullanımı kıyaslanmıştır. 12. hafta sonunda iyileşme oranları sırasıyla %79,3, %70 ve %91,7 (anlamlı bir fark yok) olarak belirlenmiştir. İL meglumin antimonatın gün aşırı kullanımı ile topikal paromomisin 20 gün boyunca günde iki kez kullanımı kıyaslanmış ve KL üzerinde iyileşmede benzer etkiler gözlenmiştir (78, 100). Yapılan çalışmalarda 2 hafta süren tedavi ile %16-78, 4 hafta süren tedavi ile %80'in üzerinde yanıt alınmıştır. Genellikle 2 hafta süreyle günde 2 kez kullanım önerilmektedir. L.major'a bağlı KL'de 10-30 günlük süreyle, günde iki defa kullanım sonucunda etkinlik %74-86 gibi değişkenlik gösterirken tekrar uygulamalarda daha yüksek etkinlik elde edilmiştir. L.tropica'da ise etkinlik daha düşük gözükmemektedir. Topikal paromomisin kullanımı ile %20-40 oranında görülen lokal yan etkiler başlıca yanma, ödem, nadiren eritem ve hassasiyettir. En büyük avantajı ise uygulamanın ucuz olması ve güvenilir profilidir (61, 78, 100-102).

**Topikal Azoller:** Momeni ve arkadaşlarının yapmış olduğu plasebo kontrollü bir çalışma topikal ketokonazol'ın plaseboya göre üstünlüğü olmadığını raporlanmıştır (103). Larbi ve

arkadaşları tarafından ise topikal klotromizol'ın topikal mikonazol'dan etkili olduğu raporlanmıştır (104).

**Topikal ZnSO4 Solüsyonları:** Oral kullanılan ZnSO4 (çinko sülfat) lezyonlarında dramatik bir düzelme sağlandığı belirtilmekte ancak bu konuda yeterli veri yoktur (105). Topikal ZnSO4 solüsyonlarının ise meglumine antimona göre daha az etkiye sahip olduğu olduğu gösterilmiştir (106).

**Topikal İmikumod:** HPV'ye (Human parvo virus) bağlı deri lezyonlarında kullanılmakta olan ve immün cevabı modifiye eden imikumod topikal kullanımı L.Tropica ve L.Major'a bağlı Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis'te 8 hafta süreyle haftada 3 kez kullanılmış ve uygulamanın etkisiz olduğu belirlenmiştir (12).

**Topikal Amfoterisin B:** İsrail'de L.Major'a bağlı KL'de topikal amfoterisin B ile bazı hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (92).

### **Fiziksel Tedaviler**

Fiziksel yöntemler erken tesbit edilen lezyon boyutu küçük KL olgularında kullanılabilir ve birinci basamak tedavi maliyet ve yan etkilerinden kaçınmada, sistemik tedavilerin kontrendikasyonu durumunda alternatif oluşturabilmektedir (85). Keskin bir alet yardımı ya da koterizasyonla lezyonu kazımak çok eski yıllardan beri uygulanmakta olan tedavi yöntemlerinden biridir. Ancak bu yöntemlerde lezyonun tekrarlanma ihtimalleri yüksektir. Kriyoterapi, radyoterapi, ısı uygulama, küretaj, lazer ve cerrahi eksizyon Kutanöz Leishmaniasis'te uygulanmakta olan diğer fiziksel yöntemlerdir (12).

**Kriyoterapi:** Sadece Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis'te denenilen yöntem olan Kriyoterapi ile ilgili ülkemizde Uzun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, L.Tropica'a bağlı olduğu düşünülen 461 Kutanöz Leishmaniasis hastasının yaklaşık %90'unda tek seans sonunda kür elde edildiği raporlanmıştır. Çalışmada hastaların %68'inde bildirilen hipopigmentasyonun 2-3 ay içinde repigmentasyonla iyileştiği bildirilmiştir (107, 108). Koyu tenlilerde gelişen hipo-depigmentasyonun kalıcı olma riski akılda tutulmalıdır. Kriyoterapi tedavisinin uygulanmasıyla ilgili uygun süre ve aralık tam olarak tanımlanmamıştır (78). İran'da



yapılmış çalışmalar antimonların kriyoterapi ile kombine kullanımının, antimon veya kriyoterapinin tek başına kullanımına göre daha etkin olduğunu gösterilmiştir. Ürdün’de yapılan bir diğer çalışmada ise 15-20 sn donma ve 1 dk erime peryotlarıyla kriyoterapinin 1-3 uygulama sonrasında L.Tropika veya L.Major’a bağlı Kutanöz Leishmaniasis’te İL antimon ile kombine edilmesiyle %90 tedavi etkinliği bildirilmiştir (92, 112).

**Lokal Isı Uygulaması:** Willard ve arkadaşları ise Irak savaşındaki L.Major’a bağlı KL’li 26 askerde uygulamanın başarıyla gerçekleştiğini bildirmişlerdir (42). Leishmania amastigotlarının 39 °C üzerindeki sıcaklıklarda ölmesi nedeniyle, KL’de 30 saniye süreyle 50 °C’lik ısı kontrollü şekilde uygulanabilir. Parçalanmış parazitlerden açığa çıkan antijenlerin lokalize immün cevabı uyararak iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülmektedir. Amerika’da FDA 2003’te Kutanöz Leishmaniasis’te radyo frekansın ve deriye ısı ileten aletlerin (Thermomed: Thermosurgery Tecnonologies) kullanımına onay vermiştir. Uygulama esnasında hafif ağrı olabilir ve bu nedenle bazen lokal anestezi gerekebilir. Uygulamayı takiben lezyonu çevreleyen eritematöz bir halka, bazen büll ve lezyon çevresinde hafif bir sızıntı gelişebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon oluşumunu engellemek adına uygulamayı takiben topikal antibiyotikler kullanılabilir (78). Lokalize uygulanan kontrollü ısı ile iyileşme süresinin İL ve sistemik antimonial tedavilere kıyasla daha kısa (sırasıyla 53 gün, 75 gün ve 100 gün) gerçekleştiğini bildiren bir çalışma vardır. L.Tropika’ya bağlı KL’de tek seans uygulama sonrası 3. ayda %69 başarı bildirilmiştir. L.Mexicana’ya bağlı KL’de lokal ısı uygulamasının antimonlar kadar etkili olduğu belirtilmektedir (78, 92).

**Karbondiyoksit (CO<sub>2</sub>) Lazer:** Sınırlı sayıda çalışmalar olmasına rağmen L.Major ve L.Tropica’ya bağlı KL’de kür oranlarının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. CO<sub>2</sub> lazer sayesinde 30 W (maksimum 100 W) güçte 0,5-5 saniye arasındaki atımlarla ülser zemini kahverengileşerek hemostaz gelişene kadar yapılan uygulamalarda vakaların yaklaşık %94’ünde iyileşme elde edilmiştir. Lazer uygulamasının, kriyoterapi ve cerrahi eksizyona kıyasla daha erken iyileşme ile daha iyi kozmetik cevap sağladığı ve daha etkili olduğu saptanmıştır. Özellikle KL’nin lupoid tipinde iyi sonuçlar elde edilmiştir (78, 92, 109). CO<sub>2</sub> lazer ile meglumin antimonatın karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise CO<sub>2</sub> lazerin oldukça etkin olduğu rapor edilmiştir (61).

**Fotodinamik Tedavi:** Fotodinamik tedavi malignite saptanan lezyonlar ve HPV ile oluşan siğillerde kullanılır. L.Major kaynaklı KL hastalarında da fotodinamik tedavi denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu durum tedavinin etkinliğinden ziyade hastalığın spontan iyileşmesine bağlanmıştır. Deneysel bir çalışmada, fenotiyazinyumun iki farklı bileşiğinin aminolevulinik asit yerine kullanıldığı fotodinamik tedavide ve özellikle L.Major'e bağlı KL olmak üzere KL hastalarında etkili olduğu gözlenmiştir (78, 89, 92).

### **Sistemik İlaç Tedavisi**

Sağlık Bakanlığının Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Daire Başkanlığı Zoonoz ve Paraziter Hastalıklar Şube Müdürlüğü tarafından oluşturulan bir bilimsel kurul tarafından hazırlanarak 24.10.2003 tarihinde 16130 sayı ile yayınlanarak, hastalığın görüldüğü illerdeki sağlık kuruluşlarına gönderilen genelgeye göre sistemik antimon tedavisi gerektiren olgular (93);

- Mukozal ve yarı mukozal tutulumu olan tüm olgular,
- Lokalizasyon itibariyle iyileştiğinde fonksiyon bozukluğuna yol açma riskine sahip lezyonu olan olgular (Örneğin eklem bölgelerine veya göz kapağı gibi alanlara yerleşmiş olanlar.),
- Burun ve kulak sayvanı gibi altında kıkırdaklı dokunun bulunduğu deri bölgelerinde gelişmiş ülsere ve enflamatuvar lezyonlu olgular,
- Yukarıda belirtilen bölgeler dışında yerleşmiş çapı 5 cm'nin üzerinde olan enflamatuvar ve/veya ülsere lezyonlu olgular,
- Rezidivan (nüks) ya da kronik (süresi 2 yıldan uzun) formda lezyonu bulunan olgular,
- Altta yara iyileşmesini geciktiren kronik (Diabetes mellitus gibi) veya immun yetmezlikle seyreden hastalığı olan ya da immun supresif tedavi alan olgular,
- Multiple lezyonlu (ondan fazla) olgular (93).

DSÖ de SB'na benzer şekilde KL'de hastalığın klinik durumuna göre tablo 6'da belirtilen vakalar dışındaki hastalarda İL beş değerlikli antimon bileşiklerinin tedavide kullanılmasını önermektedir (78). Sistemik ilaç tedavisi, tablo 6'da belirtilen nedenlerden dolayı ve mukozal tutulum riski bulunan Yeni Dünya KL'inde (L.Mexicana lezyonları hariç) tercih edilir. Sistemik tedaviler Eski Dünya KL'de ikinci basamak tedaviler arasında kabul edilmektedir. Yeni Dünya

KL'de ise topikal uygulamalar Mukozal Leishmaniasis gelişme riskinin çok düşük olduğu L.Mmexican haricinde önerilmez. Sistemik tedavide ilk tercih ilaçlar beş değerlikli antimonlardır. Antimon bileşiklerinin etkisiz olduğu lezyonlarda ise tercih edilen ikinci ilaç amfoterisin B'dir (78, 82,85, 92, 94).

**Tablo-6:** Sistemik tedavi gerektiren KL'li olgular (78)

Multipl (5'den fazla) lezyonlar
Çapı 5 cm'den büyük lezyonlar
Ülsere ve/veya enflamatuvar lezyonlar
Diabetik veya immünsüprese hastalardaki lezyonlar
İyileştiğinde fonksiyon bozukluğu oluşturabilecek bölgeler (eklemler üzerindeki, göz kapağındaki lezyonlar gibi)
Mukozal hastalık
Noduler lenfanjit varlığı
Rezidivan veya kronik (2 yıldan uzun) lezyonlar
Topikal, intralezyonel tedavi ile lezyonlarda kötüleşme
Kozmetik olarak kabul edilemeyen lezyonlar

### Oral Tedaviler

**Azoller:** Leishmania'daki ergosterol biyosentezini engelleyen azol grubundan flukonazol, ketokonazol ve itrakonazolün KL hastalarında oral tedavisiyle alakalı bildiriler genellikle küçük hasta serilerinden oluşur. Her üç ilaç ile ilgili L.Majör üzerinde etkinliğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen L.Majör haricindeki Leishmaniasis suşları üzerine aynı etkinlikten bahsedilememektedir (78, 86, 108). Nassiri-Kashani ve arkadaşları ile Momeni ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda oral itrakonazol kullanımının plaseboya göre pek üstünlüklerinin olmadığını bildirmişlerdir (110, 111). Alrajhi ve arkadaşları L.Major'a bağlı olgularda flukonazolün ümit vadeden sonuçlarını raporlamıştır (104).

**Azitromisin:** Özellikle Leishmania'nın enfekte ettiği makrofajlar olmak üzere dokulardaki azitromisin seviyesi serum konsantrasyonuna göre 100-200 kat daha fazla miktarlara ulaşır. Yarılanma süresinin uzunluğu ve pediatrik hastalarda da uygulanabilmesi avantajları

arasındadır. Kültür ortamlarında L.Major'un azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar L.Brazilensis'e bağlı enfekte hastalarda ayda 2-10 gün olmak üzere 500-1000 mg/gün maksimum dozla 4 aylık tedavi ile %85 kür elde edildiğini göstermiştir. Ancak tedavi etkinliğinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (78).

**Miltefosin:** Oral kullanılan bir diğer ajan olan miltefosin 2,5 mg/kg/gün dozunda 28 gün süreyle uygulanır (113). HIV pozitif DKL'li vakalarda başarılı şekilde kullanılmış olan oral antitümör ajandır. Özellikle yurt dışındaki diğer KL tiplerinde etkilidir (6). Sundar ve arkadaşlarınca yapılan faz 3 çalışmasında, Hindistan'daki Visseral Leishmaniasis vakalarında başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (114). Faz 3 çalışmalarında dişi hayvanlar üzerinde üreme kapasitesinde toksik etkileri nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda ilaç kullanımı boyunca ve akabindeki 2 aylık sürede sıkı bir şekilde kontrasepsiyon önerilmektedir. Ancak 12 yaş altı etkinlik ve toksisite ile ilgili herhangi bir faz çalışması yoktur. Yaygın yan etkileri ise KC enzimleri ve amilazda yükselme, ishal, bulantı, kusma, adale ve eklem ağrıları olarak bildirilmiştir. Sık rastlanmayan yan etkileri ise ciddi lökositopeni, aritmi ve trombositopeni şeklinde rapor edilmiştir (114).

**Oral çinko sülfat;** Leishmaniasisli vakaların serum  $Zn^{++}$  (çinko) seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde düşüklüğü saptanmıştır (115). Ülkemizde de benzer şekilde yapılan bir çalışmada serum  $Zn^{++}$  seviyesinin düşüklüğünün yanında artmış serum  $Cu^{++}$  (bakır) düzeyleri saptanmıştır (115). Düşük serum  $Zn^{++}$  düzeyinin selektif şekilde Th1 eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir. İnvitro ortamda beş değerlikli antimon bileşiklerine kıyasla çinko sülfatın L.Tropika ve L.Majör üzerinde sensitivitenin daha fazla olduğu belirlenmiştir. İL tedavide de başarıyla kullanılmıştır. Irak'ta akut KL'li 104 hastadan oluşan 3 hasta grubuna sırasıyla 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg'lık oral çinko sülfat verilmiş ve 45 günlük takibin ardından gruplarda sırasıyla %83,9, %93,1 ve %96,9 oranlarında iyileşmeler saptanmıştır (116). Plasebo veya diğer herhangi bir ilaçla karşılaştırılmadığından daha geniş ve kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Özellikle  $Zn^{++}$  eksikliği saptanan şiddetli klinikle başvuran KL'li olgularda  $Zn^{++}$  replasmanının iyileşmeyi hızlandırdığı gözlenmiştir (78).

**Diğer Oral Tedaviler:** Allopurinol'ün Leishmaniasis için kullanılmış olmasına rağmen Yeni Dünya KL hastalarında yapılan kontrollü çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar vardır. Eski Dünya KL hastalarında parazitlerin allopurinole daha duyarlı olduğunu belirten çalışmalar

olmasına rağmen yine de randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (94). Rifampisin ile ilgili KL'de ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Hindistan'da yapılmış plasebo-kontrollü bir çalışmada, rifampinin hastalarda iyileşme şansını arttırdığı belirtilmiştir (86,117, 118). Hindistan'da kaynaklı iki çalışmada ise akut Eski Dünya KL hastalarının tedavisinde etkili olabilecek bir diğer tedavinin oral dapson kullanımını olduğu bildirilmiştir (61, 118).

### **İntramusküler veya İntravenöz İlaçlar**

**Beşdeğerli Antimonaller:** Primer sistemik tedavi uygulamalarında, genellikle kabul edilen rejim tek dozda 10-20 mg/kg/gün dozunda (en fazla üç ampül kullanılması önerilir) antimonun 12-15 günlük süreyle parenteral sodyum stiboglukonat ve meglumine şeklinde kullanılmasıdır (78, 93). Ancak Wortmann ve arkadaşları uygulanan 10 günlük tedavi kürünün de 20 günlük uygulamalar kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir (119). Meglumine antimon derin İM injeksiyonla Sodyum stiboglukonat ise hem İM hem de İV yoldan uygulanabilir. İV uygulamalar, beş dakika süresince yavaş infüzyonlar şeklinde verilmelidir. İki kür arasıralık 1 ay olmalı ve lezyon ilk kür sonunda yeniden değerlendirilir; belirgin klinik yanıt olmayan hastalarda 2. hatta bazen de 3. kürihtiyacı olabilir. Mukoza yakınındaki ve ekstremitteki lezyonlarda tedavi süresi uzatılmalıdır (78, 93). KL'li 151 olguda yapılan bir çalışmada, 10 mg/kg'ın altı ve 10 mg/kg'ın üstü dozlarda meglumin antimonat verilen iki grup arasındaki klinik iyileşme arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (78). Çoğu olguda 10 mg/kg sistemik doz yeterliyken bazı vakalarda 30 mg/kg doza kadar kullanım gerekebilmektedir. Beş değerlikli antimon bileşiklerine direnç oluşumunu azaltmak adına çok düşük dozlardaki tedavilerden kaçınmak gerekir (78). Kür oranı genellikle %60-80 olarak bildirilirken İM ve İL uygulamalar arasında önemli bir fark bulunmamaktadır (45). Tunus'ta İL antimon tedavisinin başarısız olduğu beşten fazla lezyonlu çocuk hasta ve kartilaj lokalizasyonlu hastalarda 7-15 gün süre ve 20 mg/kg/gün dozundaki tedavilerde başarıya ulaşılmıştır (120).

Antimonların sistemik uygulamalarında doz bağımlı yan etkiler; fetal kardiyak toksite ve EKG (Elektrokardiografi) değişiklikleri (T negatifliği, QT uzaması), kemik iliği depresyonu (trombositopeni, lökositopeni, hematokritte düşme), HSV reaktivasyonu, artralji, artralji, pankreatit, serum lipaz-amilaz, ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) seviyelerinin artışıdır. Ancak bu yan etkiler genellikle geri dönüşlü olduğundan ilacın kesilmesiyle toksik tablo düzelir (61, 76, 78, 119,121). Antimon bileşikleri uygulanırken hastalar EKG,

karaciğer, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı ile takip edilmelidir. İL uygulamalarda ise en sık yan etki enjeksiyon bölgesinde görülen ağrıdır (61). Böbrek ve karaciğer bozukluğu bulunan, kardiyak aritmi ve uzamış QT'si olanlarda, küçük pediatrik hastalarda, gebe veya emziren kadınlarda, obez, geriatrik ve immünsuprese bireylerde daha sık yan etkiler geliştiği için kullanımları önerilmez. Tedavi akabinde 1-2 ay gebe kalınması önerilmez. Travma hastalığı yeniden alevlendirebildiğinden tedaviden sonra 1 yıl kadar elektif cerrahi operasyonlar veya dövme yaptırma kontrendikedir (78).

**Sistemik Antimonial ve Diğer İlaç Kombinasyonları:** Beş değerlikli antimon bileşiklerinin İL ve sistemik olarak diğer ilaçlarla kombinasyonunun tek başına uygulanmasına göre daha efektif olduğu belirtilmekte ve uygun hastalarda kombinasyon tedavisi önerilmektedir (123). Yeni Dünya KL olgularında allopurinol ile beşdeğerlikli antimon bileşiklerin kombinasyonu ile beş değerlikli antimonların yalnız uygulanması kıyaslandığında kür oranı %36-39'lardan %71-74'lere çıktığı görülmüştür (78, 85). Antimona yanıtız bir vakada bu kombine tedavi ile iyileşme sağlanmıştır (79). Sistemik antimonial bileşikler ve oral omeprazol 40 mg/gün kombinasyonu ile tek başına uygulanan sistemik antimonial uygulamaların kıyaslandığı üç haftalık bir çalışmada kombinasyon ile tedavi edilen grupta iyileşme oranlarının daha iyi olduğu belirlenmiştir (78). Günde 3 kez 400 mg/gün oral pentoksifilin ve 2 haftalık kür İM meglumin antimonat kombine tedavisi etkili olarak KL hastalarında kullanılmış ve tek başına kullanılan meglumine antimonata göre daha etkili olduğu rapor edilmiştir. Mukozal tutulumun patogenezinde önemli rolü olan TNF- $\alpha$ 'nın gen transkripsiyonunu süprese eden pentoksifilinin KL'de etkili olduğu düşünülmüştür (122-124).

**Amfoterisin B:** L.Braziliensis, L.Guyanensis, L.Aethiopicaya da L.İnfantum kaynaklı KL'lı bazı olgulara lipidik amfoterisin B tedavisi uygulanmış ancak bu tedavi ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir (92). Renal toksisite, elektrolit imbalansı, titreme, ateş ve nadiren de olsa kardiyovasküler kollaps gibi yan etki profilleri nedeniyle ancak antimon bileşiklerine alternatif olarak uygulanabilir. Yan etkileri sebebiyle nadiren kullanılan bu ilaç Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis tedavisinde 10-20 gün süreyle 0,5 mg/kg/gün dozunda uygulanır (86).

**Pentamidin:** Sistemik antimon uygulamalarının yan etkilerini azaltmak adına Leishmaniasis tedavisinde denenmiştir. Yeni Dünya Kutanöz Leishmaniasis'te kür oranı yüksek

olmakla birlikte Eski Dünya Kutanöz Leishmaniasis'te 4 mg/kg dozunda 3 İM uygulama sonrası hastaların %73'ünde hızlı bir iyileşme kaydedilmiştir. Çalışmaların henüz yetersiz olması nedeniyle antimonlara yanıt alınmadığı olgularda denenebilir. Yaygın görülen yan etkiler; enjeksiyon yerinde görülen ağrı, ağızda metalik tat bırakması, dispne, baş ağrısı ve konjesyon şeklinde sıralanırken, daha nadir görülen yan etkiler gözlerde yanma, terleme, ateş, facial parestezi, baş dönmesi ve yorgunluk sayılabilir. Hastalarda hipotansiyona ve hipoglisemiye neden olabildiğinden bu açıdan hastalar izlenmelidir (86, 113).

## **2.4. Oksidatif Stres**

### **2.4.1. Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler**

Yaşamın devamı adına vazgeçilmez bir element olan oksijen, enerji üretimi sırasında kullanıldığı zaman, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Aynı zamanda oksidatif solunumla mitokondrilerde serbest radikaller sürekli bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Enerji üretimi sırasında ortaya çıkan bu serbest radikaller lipit, protein ve nükleik asit yapılarında değişiklikler meydana getirebilir (124). Mitokondrilerin yanı sıra bu serbest radikaller birçok endojen ve eksojen yoldan da üretilmektedir. Ortaya çıkan serbest radikallerin hem zararları hem de yararları vardır (125). Serbest radikallerin düşük yoğunluğunda gerçekleşen yararlı etkilerinden, enfeksiyonlara karşı immün savunma, kanser hücrelerinin ortadan kaldırılması ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi hücrel savunma fonksiyonlarıyla beraber intrasellüler depo kalsiyumun salınımı, aminoasitlerden tirozinin fosfatlanma aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyal aktivasyonu gibi önemli hücrel olaylardaki rolüyle bahsetmek mümkündür (125). Organizmada serbest radikal oluşum ve bunların ortadan kaldırılma hızı arasındaki denge oksidatif denge olarak isimlendirilir. Oksidatif denge var olduğu sürece organizma, serbest radikallerden zararsız yönde etkilenmemektedir. Bu serbest radikallerin oluşum hızındaki bir artış veya ortadan kaldırılma hızında bir düşüş meydana gelmesi ile bu denge ortadan kalkar (126). Oksidatif stres adı verilen bu durum özetle: antioksidan savunma mekanizması ve serbest radikal oluşumu arasında gelişen ciddi dengesizlik ve bunun sonucunda doku hasarının ortaya çıkmasıdır. Oksidatif stres, serbest radikal oksijen kaynaklı hücre hasarıyla kronik hastalıkların birçoğunun patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Parkinson hastalığı, retrolental fibroplazi, amfizem/bronşit, akut renal yetmezlik, gebelikte oluşan preeklampsi, Duchenne kas distrofisi, alkolik karaciğer hastalığı, serviks CA, hemodiyaliz hastaları, diyabet, down sendromu,

serebrovasküler hastalıklar, iskemi/reperfüzyon hasarı, yaşlanma gibi durumların patogeneğinde oksidatif stres faktöründen söz edilmektedir (127-129). Oksidatif stresin ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet gibi önemli hastalıkların patogeneğinde kritik rolünün olduğu bilinmektedir (130). Diyabette, oksidatif stres kas ve yağ dokusuna glikoz alımını bozar ve pankreastaki  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını azaltır (131-133).

### **Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Radikalleri**

Serbest radikaller dış orbitalinde eşlenmemiş bir ya da daha fazla sayıda elektron bulunduran, yüksek enerjiye sahip atom ya da moleküller olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikallerin kolaylıkla reaksiyona girebilmeleri bu eşlenmemiş elektrondan kaynaklanır. Çiftler halinde (eşlenik) elektronlar bulunduran atom veya moleküller ise daha kararlı bir yapıya sahip oldukları için diğer moleküllerle reaksiyona girme potansiyelleri serbest radikallere kıyasla daha düşüktür (134, 135). Oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilen serbest radikallerin oksijen kaynaklıları reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklıları reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılır. Reaktif oksijen türleri (ROS) arasında, hidroksil ( $\text{OH}^-$ ), süperoksit ( $\text{O}_2^-$ ), lipid peroksil ( $\text{LOO}^-$ ), alkoksil ( $\text{RO}^-$ ) ve peroksil ( $\text{ROO}^-$ ) radikalleri sayılabilir (136). Çeşitli metabolik ve biyokimyasal yollarda ortaya çıkan ROS, DNA hasarı ile çeşitli dejeneratif ve otoimmün hastalıklara neden olan çok yönlü etkiler ortaya çıkarır (125). Patolojik ve fizyolojik olaylarda üretilen ve canlı organizmada kolay bir şekilde serbest radikal reaksiyonlarına yol açan peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ), ozon ( $\text{O}_3$ ), hipokloröz asit ( $\text{HOCl}$ ), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), nitrikasit ( $\text{HNO}_2$ ), lipid peroksit ( $\text{LOOH}$ ), singlet oksijen ( $^1\text{O}_2$ ) ve dinitrojen trioksit ( $\text{N}_2\text{O}_3$ )'ler oksidanlar olarak isimlendirilirler (137, 138). Serbest radikallerin hücrede ve çevrede üretilmesi sürekli bir şekilde devam eder (139).

### **Endojen ROS Kaynakları**

- Mitokondride oksijenli solunum esnasında oluşan serbest radikaller elektron transport sisteminde katalizlenen oksijenlerin yan ürünleridirler
- İnflamasyona sekonder salınan sitokinlerin etkisiyle nötrofil ve makrofajlar serbest radikal salınımına neden olur.
- Ksantin oksidaz, lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal strom oksidaz kaynaklarından serbest radikal oluşumu gerçekleşebilir.



- Serbest radikallerin bir diğerk kaynağı plateletler, döz kas hücrelerine araşidonik asit metabolizmasıdır.
- Serbest radikallerin bir diğerk kaynağı sitokrom p450 sisteminin yer aldığı endoplazmik retikulumda nikotinamid adenin dinökleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve ksantin oksidaz (XO) enzimleri ile gerçekteşen ve elektron kaçaklarının olduğu otooksidasyon reaksiyonlarıdır.
- İmmun savunma hücrelerin patojenlere cevabı sırasında ROS ve oksijen radikalleri ortaya çıkabilir (125).

### **Ekzojen ROS Kaynakları**

- UV ışınları, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Alkol ve sigara tüketimi ile sigara ve egzoz dumanı,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler,
- Temizlik malzemeleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğerk trihalometanlar gibi su kirletici maddeler ekzojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir (125).

### **Oksidatif Hasar Mekanizmaları**

Serbest radikaller hücresel düzeyde lipid, protein, karbonhidrat ve DNA yapılarında değişen miktarda hasara yol açabilmektedir. Oksijenin serbest radikallere dönüştürülmesi endoplazmik retikulum, peroksizom, plazma membranı, mitokondride ve sitozolde bulunan oksidatif enzimlerce gerçekteşir (125).

**Lipit Membranların Peroksidasyonu:** Geriye dönüşü olmayan bir hasar olan lipid peroksidasyonu temel olarak protein ve lipidlerden oluşan hücre ve organellerin zarlarındaki mevcut çoklu doymamış yağ asitlerin alkol, peroksit, etan, pentan ve malondialdehit gibi yıkım ürünlerine serbest radikaller tarafınca dönüştürülmesi olayıdır. (140). Zincir reaksiyonu başlatan, çoklu doymamış yağ asitlerden hidrojen atomunu uzaklaştıran, serbest radikallerdir. Karbon atomu üzerinde, hidrojen atomunun uzaklaşmasıyla, eşleşmemiş elektron kalır ve merkezinde karbon bulunan lipid radikali (L<sup>•</sup>) oluşur. Lipit radikali ile oksijen arasındaki reaksiyon sonucunda lipid

peroksil radikali ( $LOO^{\cdot}$ ) oluşur. Komşu yağ asitlerini etkileyen lipid peroksil radikali bir yanda yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlarken diğer yandan açıkta kalan hidrojen atomunu alıp lipid hidroperoksitlerini ( $LOOH$ ) oluşturur ve sonuçta yayılarak çok sayıda lipid hidroperoksitlerine dönüşür. Bunlara ilerleme reaksiyonu adı verilir (140-143). Lipid peroksidasyonunun ilk ürünü oldukça kararlı bileşikler olan lipid hidroperoksitlerdir. Enzimatik lipid peroksidasyonu lipidlerden araşidonik asit metabolizması ile serbest radikallerin olduğu olayları, non-enzimatik lipid peroksidasyonu ise diğer radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonunu tarifler (144).

Membran komponentlerinin polimerizasyonu ve çarpaz bağlanmasına sebep olan malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun son bileşenidir. Sonuçta hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu, iyon transportu ve enzim aktivitesi ile hücre deformasyona uğrar (142). MDA her ne kadar lipid peroksidasyon derecesi ile korelasyon gösterse de yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir göstergesi değildir (161, 164, 165).

**Proteinlerin Oksidasyonu:** Aminoasit içerğine göre etkilenme düzeyleri farklı olan proteinler serbest radikaller tarafından doğrudan etkilenirler. Serbest radikallerle, içerdikleri sülfür ve doymamış bağlar nedeniyle daha yüksek reaktivite gösteren fenil alanin, tirozin, histidin, triptofan, sistein ve metionin gibi aminoasitleri yapısında bulunduran proteinler, daha kolay tepkimeye girerler (145). Protein hasarı yapısal proteinlerin enzimsel aktivite ve fonksiyonlarının serbest radikaller tarafından engellenmesiyle gerçekleşir. Yüksek ve kararlı reaktif ürünler olan protein hidroksiperoksitler, protein oksidasyonuna neden olan RNS ve reaktif oksijen ürünleri tarafından oluşturulur. Yine protein hidroksiperoksit-geçiş metal etkileşimi yeni serbest radikal oluşumuna neden olur. Bunların yanında fonksiyonel olarak inaktif olan oksitlenmiş proteinlerin uzaklaştırılmayan ve kademeli olarak artan miktarları birikmesi zamanla bazı farklı hastalıklar, yaşlılık ile alakalı hasarlar ortaya çıkarabilir (146, 147).

**Karbonhidratlara Etkileri:** Peroksitler, okzaldehitler ve hidrojen peroksitler monosakkaritlerin serbest radikallerin otooksidasyona yol açması sonucu oluşur. Kanseri ve yaşlanma ile ilgili hasarlardan proteinlere bağlanabilme özellikleri gösteren okzaldehitler sorumludur (140). Mukopolisakkarit yapısındaki hyalüorik asit, sinovyal sıvıya göç eden lökositlerden salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2^{\cdot-}$  etkisiyle, parçalanarak inflamatuvar eklem hastalıklarının patogeneğinde rol alır. Yine aynı şekilde gözün vitröz sıvısında bol miktarda bulunan

hyalüronikasitin oksidatif hasara uğrayarak katarak gelişiminde payının olduğu düşünülmektedir (144, 148, 149).

**DNA hasarı:** Hücrenin normal yaşam döngüsü içinde yaygın şekilde görülebilen DNA hasarı yaşlanma, mutasyon, kanser ve hatta hücre ölümü ile sonuçlanan olaylara yol açabilir. Hücresel düzeyde ortaya çıkan ürünler (ROS) ve ekzojen ajanların etkisiyle DNA'nın yapısında oluşan değişiklikler tek hücreli canlılar üzerinde hücresel ölüme, çok hücreli canlılar da ise dejenerasyon ve yaşlanmaya neden olabilir (150). İnsan vücudundaki bütün hücrelerde serbest radikallerin etkisiyle oluşan DNA hasarı ve bu DNA hasarının tamiri arasında bir denge söz konusudur. Oksidatif mekanizmayla DNA hasarında artış olması hem DNA onarım bozukluğu hem de antioksidan sistemdeki aksamalar ile ilgili olabilir. Baz dizilimindeki hatalar, yanlış eşleşme, DNA-protein çarpaz bağ oluşumu, baz ve şeker değişimi, tek veya çift zincirlerde kırık oluşması gibi farklı yollardan oluşan DNA hasarı oksidatif stres etkisiyle ortaya çıkabilir (151, 152). En fazla hasara neden olan iyonlar süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidroksil ( $OH^-$ ) iyonlarıdır. Serbest radikaller 20'nin üzerinde DNA baz hasar ürünü oluşturabilirken oksidatif radikallerin en sık hasara uğrattığı, oksidatif strese oldukça duyarlı ve oksidatif DNA hasarın en sık ölçülen belirteci olan baz 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin (8-OHdG)'dir(153, 154). DNA'nın yapısında bulunan iyonizasyon potansiyeli en düşük ve oksidasyona en yatkın baz guanin'dir (159, 166).

### **Antioksidan Sistemler**

Serbest radikallerinin seviyesini denge tutmak ve serbest radikallerin hasar meydana getirmemesi adına vücudun bazı savunma mekanizmaları mevcuttur (155, 156). Antioksidan olarak adlandırılan sistem serbest radikal oluşumunu önleyerek, oluşan radikalleri non-reaktif hale dönüştürerek, ortadan kaldırarak veya ortamdan uzaklaştırarak çalışır. Bu sistemde görevli maddelere de antioksidan madde adı verilir. Hücrelerde fazla sayıda antioksidan sistem ve madde mevcuttur. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen adıyla iki gruba ayrılır (157-160).

**Endojen Antioksidanlar:** Anzimatik ve non-enzimatik antioksidan şeklinde ikiye ayrılır. Glutasyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon transferaz (GST), katalaz (CAT), mitokondrial oksidaz ve glutasyon redüktaz enzimatik antioksidan sistemin üyeleridirler. Nonenzimatik üyeler ise ürik asit, askorbik asit, alfa tokoferol, bilirubin, albumin, glutasyon, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve tiyoller olarak sayılabilir (162, 163).

**Ekzojen antioksidanlar:** Allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenzin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (144, 155, 157) Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Birincil antioksidanlar; yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlardır. Örnek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin verilebilir. İkincil antioksidanlar; oluşan serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu grupta yer alırlar. Üçüncül antioksidanlar; serbest radikaller tarafından hasara uğrayan biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar. Methionin sülfoksit, redüktaz ve DNA onarım enzimleri üçüncül antioksidanlardır. Bir başka sınıflandırma da hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları şeklinde olan sınıflandırmadır. Hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz enzimi, katalaz (162, 163).

#### **2.4.2. Tiyol/Disülfid**

#### **Total Antioksidan Seviyesi**

Oksidatif stres nedeni serbest radikallerin kaynağı ekzojen ve endojen faktörler iken vücutta oluşan bu serbest radikalleri dengede tutan antioksidan sistem en anlamlı şekilde total antioksidan seviyesinin (TAS) ölçümü ile değerlendirilir. Plazmadaki yüksek konsantrasyonları nedeniyle TAS'ın yaklaşık %85'lik gibi büyük kısmını endojen antioksidan sistemin non-enzimatik üyeleri olan albumin, ürik asit ve askorbik asit oluşturur (167-169). Plazma; kan bileşenlerini oksidatif stresten korurken bunun yanında ekzojen antioksidanların dağılım ve transportunda da görev alır (170). Sinerjistik bir etkileşim içerisinde olduklarından plazmada bulunan antioksidanlar antioksidanların tek başına oluşturduğu etki toplamından daha fazla etki ortaya çıkarırlar. Askorbatın tokoferolü aktive etmesi ile glutatyonun askorbatı aktive etmesi bu sinerjistik etkileşime bir örnektir. Ayrıca herhangi bir antioksidan seviyesindeki düşüş diğer bir antioksidanın artışı ile dengelenir. Buna örnek olarak postnatal yenidoğanda fizyolojik olarak C vitamini, sülfühidril ve ürik asit seviyesinin düşmesine karşılık E vitamini ve bilirubin seviyelerindeki artış gösterilebilir. Toplam antioksidan kapasitesi antioksidanların tek tek

ölçümüne göre daha değerli bilgiler verdiği için vücudun antioksidan durumunu belirlemek adına daha çok toplam antioksidan seviye ölçümü yaygınlaşmaktadır (171).

### **Tiyol(-SH)/Disülfid(-S-S-) Dengesi**

Yapısındaki karbon atomuna bağlı sülfidril(-SH) grubu içeren civaya bağlanmaları nedeniyle merkaptan adıyla da anılan tiyoller birer organik bileşiktir (172). Plazma tiyolün büyük kısmını albümin-protein tiyoller oluştururken az miktardaki kısmını molekül ağırlığı düşük tiyoller (sisteinil glisin, glutatyon, sistein, gama glutamil sistein ve homosistein) oluşturur (172). Yıkıcı etkisi olan eksojen ve endojen kaynaklı oksidanların etkisiz hale gelmesi tiyoller tarafından bağlanmasıyla gerçekleşir, bu etkileşim sırasında serbest disülfid bağlar (-S-S-) açığa çıkmaktadır. Hidrojen atomunun serbest disülfide bağlanmasıyla tekrar redükte edilerek nativ tiyol oluşur böylelikle tiyol/disülfid homeostazı sağlanmış olur (173, 174). Sinyal iletimi, apoptozis düzenlenmesi, detoksifikasyon, reseptör yapısı, antioksidan koruma, proteinlerin yapıların stabilize edilmesi, hücrel sinyal mekanizmaları, transkripsiyon faktörlerin düzenlenmesi ve enzimatik aktivite regülasyonu gibi olaylarda organizmada dinamik tiyol disülfid homeostazının başlıca kritik fonksiyonları rol oynar (175, 176). Dahası, günümüzde birçok hastalıkta dinamik tiyol disülfid homeostazının önemi gittikçe artmaktadır. Anormal tiyol/disülfid düzeylerinin patogenezinde rol aldığı hastalıklar; romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, karaciğer bozuklukları, multipl skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), diyabet, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS), parkinson hastalığı ve amiyotropik lateral skleroz sayılabilir. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid homeostazının belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (177, 178).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi**

Prospektif olarak planladığımız bu çalışma, Nisan 2019 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniği, Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarı ve Şanlıurfa Haliliye İlçe Sağlığı Müdürlüğü'ne bağlı Şark Çıbanı Biriminde gerçekleştirildi. Tıp Fakültesi polikliniği ve şark çıbanı merkezine başvuran 18-50 yaş arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 47 Kutanöz Leishmaniasis hastası ile herhangi bir hastalığı olmayan 46 sağlıklı kontrol hastası alındı. Çalışmaya dahil olan tüm bireyler bilgilendirildikten sonra ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu’’ onayı alınarak dahil edildi. Hastaların ad-soyad, boy, kilo ve yaş bilgileri ve biyokimya tüpüne konulmak üzere hastalardan 5 cc kan alındı. Serum tiyol/disülfid değeri ölçülen hastaların tiyol/disülfid parametreleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı.

##### **3.1.1. Çalışmadan Dâhil Olma Kriterleri**

Diğer bütün yönlerden herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 18-50 yaş aralığında sigara-alkol kullanımı olmayan Kutanöz Leishmaniasis hastaları ve tamamen sağlıklı bireyler.

##### **3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

Tüm çalışma katılımcıları için hariç tutma ölçütleri aşağıda sıralanmış olup bu kriterlerden herhangi bir tanesini taşıyanlar çalışmaya alınmamıştır;

1. Herhangi bir malignitesi olan bireyler
2. Sistemik bir hastalığa sahip (karaciğer ya da böbrek yetersizliği, kalp yetmezliği, tiroid ve paratroid hastalığı, diyabet, malabsorbsiyon sendromu, SLE vs.)
3. Sigara kullanımı olması
4. Alkol kullanımı olması
5. 18-50 yaş aralığı dışında olması

### 3.2. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Tüm bireylerden biyokimya analizlerinde kullanılmak üzere 5 ml kadar venöz kan numunesi alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumlar ayrılacak ve eppendorf tüplere konularak analizler yapılncaya kadar  $-86^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklandı. Bu kan örnekleri tiyol ve disülfid çalışılması amacıyla uygun şartlar altında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarına gönderildi ve analiz edildi.

### 3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Serum tiyol/disülfid parametreleri, Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik bir ölçüm tekniği kullanılarak incelenmiştir. Serum total tiyol ve toplam tiyol seviyeleri Cobas c501 (Roche Diagnostics, Indianapolis, ABD) kullanılarak spektrofometrik olarak belirlendi. İlk önce serum doğal tiyol seviyeleri, daha önce işlem görmeden 5, 5'-ditiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile reaksiyona sokulduktan sonra ölçüldü. İkincil olarak, toplam tiyol seviyelerini ölçmek için serum numunelerindeki dinamik disülfir bağları, serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak için sodyum borohidrid ( $\text{NaBH}_4$ ) kullanılarak azaltılmıştır. Daha sonra, kullanılmayan  $\text{NaBH}_4$ 'ü tamamen çıkarmak için formaldehit kullanıldı ve DTNB ile reaksiyonun ardından hem indirgenmiş hem de doğal olanları içeren toplam tiyol grupları ölçüldü. Bir disülfür bağının azaltılması iki ayrı tiyol grubu oluştururken, toplam tiyol ve doğal tiyol arasındaki farkın yarısı belirlenerek dinamik disülfür bağlarının miktarı hesaplandı. Ek olarak, disülfid/doğal tiyol, disülfid/toplam tiyol ve doğal tiyol/toplam tiyol yüzdesi oranları hesaplanmıştır.

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenler Student t test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Polikliniğimize ve Şark Çıbanı tedavi merkezine başvuran 47 Kutanöz Leishmania hastası olmak üzere vaka grubu ve 46 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki bireylerin demografik özellikleri değerlendirildi. (Tablo 7).

Hasta grubu ortalama yaşı  $32.4 \pm 7.9$  iken kontrol grubu ortalama yaşı  $29.2 \pm 8.9$  idi. Yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.076).

Hasta grubu vücut kitle indeksi (BMİ)  $23.2 \pm 2.9$  iken kontrol grubu vücut kitle indeksi (BMİ)  $23.7 \pm 3.7$ . Vücut kitle indeksi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.478)

**Tablo-7:** Tiyol/Disülfid dengesinde demografik veriler tablosu

Değişkenler	Kontrol grup (n=46)	KL grubu (n=47)	p-Değeri
Yaş	$29.2 \pm 8.9$	$32.4 \pm 7.9$	0.076
BMİ	$23.7 \pm 3.7$	$23.2 \pm 2.9$	0.478

Çalışma gruplarının tiyol değerlerinin karşılaştırılmasında elde ettiğimiz bulgular tablo 8’de görülmektedir. Elde edilen bulgular ise şöyle:

Kontrol grubunun native tiyol disülfid değeri  $414.4 \pm 65.35$  iken hasta grubunda  $358.4 \pm 65.35$  idi. Hasta grubunda native tiyol disülfid değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit ettik (p: 0.016).

Kontrol grubunun total tiyol disülfid değeri  $456.6 \pm 150.4$  iken hasta grubunda  $392.1 \pm 68.2$  idi. Hasta grubunda total tiyol disülfid değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit ettik (0.009).



Kontrol grubunun disülfid değeri  $21.07 \pm 8.89$  iken hasta grubunda  $16.8 \pm 6.1$  idi. Hasta grubunda disülfid değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu tespit ettik (0.010).

**Tablo-8:**Kontrol ve hasta gruplarında Tiyol/disülfid parametreleri

Değişkenler		Kontrol grup (n=46)	KL grubu (n=47)	p - Değeri
Native	tiyol	414.4±65.3	358.4± 5.35	0.016
<b>disülfid</b>				
Total	tiyol	456.6±150	392.1± 68.2	0.009
<b>disülfid</b>				
<b>Disülfid</b>		21.07±8.89	16.8±6.1	0.010
<b>Disülfid/Native</b>		5.45±2.7	4.8 ± 2.06	0.222
<b>tiyol</b>				
<b>Disülfid/Total</b>		4.82 ± 2.09	4.35 ± 1.62	0.234
<b>Tiyol</b>				
<b>Native tiyol/Total</b>		90.3 ±4.1	91.2 ±3.2	0.234
<b>tiyol</b>				

\* İndex 1: Disülfid/Native tiyol\*100

\*\* İndex 2: Disülfid/Total tiyol\*100

\*\*\* İndex 3: Native tiyol/Total tiyol\*100

İki grupta da ölçülmüş disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol oranlarının benzer olduğunu ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığını tespit ettik.

**Tablo-9:** Kontrol ve hasta gruplarında cinsiyet dağılımı

<b>Değişken</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>Hasta grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>Erkek/Kadın</b>	19/47	20/46	0.835

İki grup beraber incelendiğinde cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu.



## 5. TARTIŞMA

KL, immün sistemin patogenezinde rol aldığı paraziter bir hastalıktır. Antikorlara bağlı immün mekanizmalar, konağın Leishmanial enfeksiyondan korunmasında önemli bir rol oynarlar ve mononükleer fagositler muhtemelen bu sürece dahil olurlar. Ayrıca, parazitin hücre dışı promastigot formu, kum sineklerinde gelişir ve daha sonra insan derisine inoküle olur. Promastigot daha sonra bir makrofaj ile fagositoza maruz kalır ve zorunlu hücre içi amastigot aşamasına dönüşür (179, 180, 181). Mononükleer fagositler, KL'ye neden olan hücre içi protozoan parazitin özel konakçı hücreleridir (182). İnsan mononükleer fagositleri, fagositoz sırasında büyük ölçüde artan oksijen tüketimine bağlı bir oksidatif patlamaya maruz kalır. Fagositozlu parazit, oksidatif patlama ürünlerinin toksik etkisi ile öldürülür (183). Mononükleer fagositlerde hücre içi Leishmania amastigotlarının varlığı oksidan-antioksidan dengesini bozabilir. Oksidatif stres, aşırı serbest radikal üretimi veya düşük antioksidan seviyesi olduğunda ortaya çıkar. Lipid peroksidasyonunun, enzimatik kontrol altındaki biyolojik sistemlerde meydana gelebilecek serbest radikal ile ilgili bir işlem olduğu bilinmektedir (184).

Özbilge ve arkadaşları tarafından KL hastalarının serumlarında oksidatif stresin belirteçleri olarak lipid peroksidasyon (LPO) seviyeleri bakılmıştır. LPO seviyeleri, LPO indeksi olarak kabul edilen Malondialdehit (MDA) oluşumuna göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya 5-50 yaş arası kırk hasta ve 5-50 yaş arası kırk kontrol dahil edilmiştir. Aktif KL hastalarının LPO seviyeleri, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmadan, insanlardaki hücresel hasarın bir belirteci olan ve hücrelerde ve dokulardaki oksidatif stresin bir göstergesi olan LPO' nun KL' deki aktif enfeksiyonla ilişkili olabileceği varsayılmıştır (185).

Oliveira ve arkadaşlarının yüksek LPO seviyelerinin ve oksidatif stres oluşumunun, L.Chagasi'nin neden olduğu Leishmania enfeksiyonunun karaciğer hasarı mekanizmasında rol oynayabileceğini göstermişlerdir (186). L.Chagasi enfeksiyonunda, normal hepatik mikrozomal zarların, in vitro olarak farklı serbest radikallere maruz kaldıklarında, LPO tarafından membran hasarına neden olduğunu gösterdiler; in vivo deneysel Leishmaniasis'te hepatik mikrozomal membranları incelediklerinde, membran mikroviskozitesi ve LPO derecesi arasında doğrudan bir ilişki bulmuşlardır (187).

Vural ve arkadaşları KL hastalarında oksidan-antioksidan durumu değerlendirmek amacıyla, oksidatif durumun göstergesi olarak eritrosit lipid peroksidasyonu (LPO), antioksidan durumun göstergesi olarak indirgenmiş glutatyonun (GSH), glutatyon peroksidaz(GSH-Px) ve serum C vitamini düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışmaya 15-50 yaş arası yetmiş hasta (38 hastada aktif KL, 32 hastada iyileşmiş KL) ve 19 ile 50 yaş arası 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. Aktif KL'li hastaların LPO ve GSH' leri anlamlı derecede yüksek bulunmuş, eritrosit GSH-Px ve serum C vitamini düzeyleri sağlıklı kontrollerden düşük olarak bulunmuştur. Aktif KL'de LPO ile serum C vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ters ilişki bulunmuştur. Kontrol grubunda veya iyileşmiş KL'li grupta LPO, GSH, GSH-Px ve serum C vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında, KL hastalarının endojen antioksidan sistemi indükleyen oksidatif stresden etkilendiği sonucuna varılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca oksidan ve antioksidan sistemler arasında bir dengesizlik meydana gelebileceği ve bastırılmış antioksidanlar ve artan lipid peroksidasyonunun hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (187).

Koçyiğit ve arkadaşları Kutanöz Leishmaniasis'te enflamatuar bir cevap sırasında üretilen reaktif oksijen ve azot türleri (ROS ve RNS) 'nin KL hastalarında DNA hasarına yol açıp açmadığını araştırmışlardır. Leishmania enfeksiyonunun bazal DNA iplik kopması seviyeleri ve KL'li hastaların oksidatif/antioksidan durumları üzerindeki etkisini araştırmış ve verileri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Yirmi beş KL hastası ve 19 yaş ve cinsiyetle eşleştirilen kontrol grubu çalışmaya dahil etmişlerdir. Periferik kan mononükleer lökositlerinde DNA iplikçik kopmalarını ölçmek için tek hücreli jel elektroforezini kullanmışlardır. Oksidatif durumu belirlemek için plazma protein karbonil (PC), malondialdehit (MDA) ve toplam peroksit (TP) konsantrasyonları ölçülmüş ve anti-oksidatif durumu belirlemek için plazmadaki toplam anti-oksidatif cevap (TAR) ölçülmüştür. Ortalama DNA hasarı ve MDA ve TP konsantrasyonları KL hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PC seviyeleri de hastalarda daha yüksek bulunmuştur, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulguların, organizma tarafından savunma stratejisi olarak üretilen ROS ve RNS' nin, KL'li hastalarda Leishmaniasidal aktiviteyi arttırdığı fikrini desteklemiştir. Bununla birlikte, bu ara maddeler sadece parazitin öldürülmesine neden olmakla kalmaz, aynı zamanda enfekte olmayan hücrelerde oksidatif hasara neden olabilirler. Bu nedenle, bu hastaların oksidatif DNA hasarını önlemek için mutlaka tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (188).

Serarslan ve arkadaşları KL hastalarında antioksidan durumu ve lipid peroksidasyonunu incelemek için, iki ROS süpürücü enzimin süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerini ve malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) sahiplerini incelemek için serumda çalışılmışlardır. KL hastalarından tedaviden önce ve tedaviden sonra kan örnekleri alınmıştır. NO ve MDA düzeyleri, SOD ve GSH-Px aktiviteleri tedavi edilmemiş ve tedavi edilen KL hastaları ve kontrol bireyleri arasında karşılaştırılmıştır. KL hastalarında SOD ve GSH-Px aktivitelerinde anlamlı bir azalma bulunmuştur. Kontrol ve tedavi edilen hastalara kıyasla KL hastalarında anlamlı derecede daha yüksek serum MDA ve NO seviyeleri tespit edilmiştir. KL hastalarında ROS ve RNS'nin aşırı üretilmesinin oksidatif strese ve lipid peroksidasyonunun hızlanmasına neden olduğu ve değişmiş enzimatik antioksidan aktivitelerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (189).

KL hastalarında çok sayıda oksidan ve antioksidan molekülün düzeyi çalışmış olmasına rağmen tiyol disülfid dengesi ile ilgili daha önce çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda KL hastalarında native tiyol disülfid, total tiyol disülfid ve disülfid değerinin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. Fakat hasta ve kontrol grubunda disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol oranlarının benzer olduğu görüldü. Her ne kadar hasta grubunda native tiyol disülfid, total tiyol disülfid ve disülfid değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunsa da her iki grupta da oksidatif dengenin sağlandığı ve tiyol/disülfid oranlarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak KL tanılı hastalarda tiyol disülfid dengesinin incelenmesi ile ilgili daha çok sayıda hasta ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. KL hastalarında çok sayıda oksidan ve antioksidan molekülün düzeyi çalışmış olmasına rağmen tiyol disülfid dengesi ile ilgili daha önce çalışma yapılmamıştır.
2. Çalışmamızda KL hastalarında native tiyol disülfid, total tiyol disülfid ve disülfid değerinin değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğu görüldü. Fakat hasta ve kontrol grubunda disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol oranlarının benzer olduğu görüldü.
3. Her ne kadar hasta grubunda native tiyol disülfid, total tiyol disülfid ve disülfid değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük bulunsa da her iki grupta da oksidatif dengenin sağlandığı ve tiyol/disülfid oranlarında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.
4. KL tanılı hastalarda tiyol disülfid dengesinin incelenmesi ile ilgili daha çok sayıda hasta ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Harman M. Cutaneous Leishmaniasis. Turk J Dermatol 2015;9:168-76
2. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2007;7:581–96
3. Özbel Y, Töz ÖS, Leishmaniosis, Özcel MA. Tıbbi Parazit Hastalıkları.1 ed. İzmir: Meta Basım Matbacılık Hizmetleri; 2007; 198-230.
4. Memişoğlu HR. Kutanöz Leishmaniasis. ANKEM Dergisi. 1997;11(3): 319-29
5. Varışlı AN. Kutanöz Leshmaniasis’li Hastaların Tanı Ve Takibinde Real Time PCR Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, 2005; 18- 9.
6. Hepburn NC. Cutaneous Leishmaniasis: An Overview. J Postgrad Med, 2003; 49: 50–4.
7. World Health Organization web sayfası: 1. [www.who.int/leishmaniasis/burden/en/](http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/)
8. Özcel MA. Tıbbi Parazit Hastalıkları. 1.baskı, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, 2007; 197–232.
9. World Health Organization web sayfası: Report Of The Consultative Meeting On Cutaneous Leishmaniasis Control Of The Leishmaniases Technical Report, Geneva, 2007;1-36.
10. Cox FEG. History of Human Parasitology. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 595–612.
11. Bari A. Chronology of cutaneous leishmaniasis: An overview of the history of the disease. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2006; 16:247-8.
12. Rezaei Azizi N. Bodrum yarımadasında leishmaniasis epidemiyolojisinin araştırılması Doktora Tezi, 2008; 9-10.
13. Uzun S. Kutanöz Leishmaniasis. Tüzün Y, Gürer M.A, Serdaroğlu S, Aksungur VL, et al. Dermatoloji. 3. Baskı; 2008; 659-82.
14. Van Den Enden, E. Leishmaniasis: 10-15 <http://www.itg.be/itg/Distancelearning/LectureNotesVandenEndenE/Teksten/sylabus05Leishmaniasis2002>
15. Özcel MA. GAP’ı Tehdit Eden Parazit Hastalıkları 1. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi,1995: 97-131.

16. Kaye PM, Svensson M, Ato M, Maroof A, Polley R, Stager S ve digerleri. The immunopathology of experimental visceral layşmanyazis. *Immunol Rev* 2004; 201: 239-53.
17. WHO web sayfası, [www.who.int](http://www.who.int): 2007
18. Pigott DM, Bhatt S, Golding N, et al. Global distribution maps of the leishmaniasis. *Elife* 2014; 3-4.
19. Pigott DM, Golding N, Messina JP, et al. Global database of layşmanyazis occurrence locations, 1960-2012. *Sci Data* 2014; 1: 140036-7.
20. Gurel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbek Y. Türkiye’de Kutanöz Layşmanyazisin Durumu. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2012;36:121-9.
21. Sucakli MB, Saka G. Epidemiology of cutaneous layşmanyazis in Diyarbakır (2002 – 2006) *Türkiye Parazitoloj Derg* 2007; 31: 165-9.
22. Mark S. Bailey, MRCP, Diana N.J. Lockwood, BSc, MD, FRCP, Cutaneous layşmanyazis *Clinics in Dermatology*, 2007; 25: 203–11.
23. Ertem M, Aytekin S, Acemoğlu H, Akpolat N, Aytekin N, Diyarbakır Dicle İlçesi Dedeköy ve Durabeyli’de Kutanöz layşmanyazis Olgularının İncelenmesi *Türkiye Parazitoloj Dergisi* 2004; 28(2):6-7.
24. Gumurdulu D, Ergin M, Tuncer I, Uzun S, Memisoglu H. Histopathological and clinical evaluation of the cutaneous leishmaniasis in Southern Anatolia, Turkey. *Aegean Pathology Society* 2004;57–61.
25. Ser Ö, Cetin H. Cutaneous Layşmanyazis and Its Status in Antalya, Turkey. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2013; 37: 84-91.
26. WHO Technical Report Series 949. “Control of the Leishmaniasis.” 2010. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf) (Accessed on September 04, 2012; 15-25)
27. Reithinger R, Mohsen M, Leslie T. Risk factors for anthroponotic cutaneous Layşmanyazis at the household level in Kabul, Afghanistan. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: 639-40.
28. Klaus SN, Frankenburg S, Dhar AD. Layşmanyazis and Other Protozoan Infections. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. 6th Ed. 2003; 2215-24.



29. Waitumbi J, Warburg A. Phlebotomus Papatasi Saliva Inhibits Protein Phosphatase Activity and Nitric Oxide Production by Murine Macrophages. Infection and Immunity 1998; 66: 1534-37.
30. Harman M. Layşmanyazis Kutis Tedavisi. Tuzun Y, Serdaroğlu S, editorler. Dermatolojide Gelişmeler-8. İstanbul: Umur Basım ve Kırtasiye San. ve Tic. A.Ş; 2009; 32-5.
31. Toprak S, Ozer N. Sand fly species of Sanliurfa province in Turkey. Med Vet Entomol 2005; 19: 107-10.
32. Volf P, Ozbel Y, Akkafa F, Svobodova M, Votypka J, Chang KP. Sand flies (Diptera: Phlebotominae) in Sanliurfa, Turkey: relationship of Phlebotomus sergenti with the epidemic of anthroponotic cutaneous layşmanyazis. J Med Entomol 2002; 39: 12-5.
33. Yaman M, Ozbel Y. The sandflies (Diptera: Psychodidae) in the Turkish province of Hatay: some possible vectors of the parasites causing human cutaneous layşmanyazis. Ann Trop Med Parasitol 2004; 98: 741-50.
34. Sanchez JL, Diniega BM, Small JW, et al. Epidemiologic investigation of an outbreak of cutaneous layşmanyazis in a defined geographic focus of transmission. Am J Trop Med Hyg 1992; 47:47-54.
35. Özcel MA. Parazit Hastalıklarında Tanı 1. Baskı İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1997; 43-46
36. Töre O. Protozooloji, Kılıçturgay K. Editör. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji, 2. Baskı. İstanbul: Bursa Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 251-67.
37. Özçelik S. Kamçılı Protozoonlar ve Yaptıkları Hastalıklar, Ustaçelebi Ş. Editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Güneş Kitapevi, 1999; 1191-207.
38. Alptekin D, Kasap M, Luleyap U, Kasap H, Aksoy S, Wilson ML. Sandflies (Diptera: Psychodidae) associated with epidemic cutaneous layşmanyazis in Sanliurfa, Turkey. J Med Entomol 1999; 36: 277-81.
39. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji 1. Baskı Esnaf Ofset Matbaacılık Sivas, 1998; 58-9.
40. Frederic L, James J. Cultivation of Clinically Significant Hemoflagellates, Clinical Microbiology Reviews, 2002; 15(3): 374-89.
41. Unat E.K.:Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İst. Üniv. Cerr. Tıp Fak.Yayın no:15, 1995; 13-20

42. Gurel MS, Ulukanligil M, Ozbilge H. Cutaneous layşmanyazis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *Int J Dermatol* 2002; 41: 32-7.
43. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM, Memişoğlu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous layşmanyasiz: recent experience in Turkey. *J Parasitol* 2004;90: 853-9.
44. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of New World cutaneous layşmanyazis – a systematic review with a meta-analysis. *International Journal of Dermatology*. 2008; 47: 109–24.
45. Pearson RD, and Queiroz Sousa A. Clinical spectrum of Layşmanyazis. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 22: 1-13.
46. Bari A,Rahman SB. Many faces of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:23-7.
47. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P,et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016 ;63(12):202-64.
48. Fidan V. Diyarbakır ilindeki layşmanyalı hastaların demografik özellikleri ve coğrafik dağılımı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2014; 3-15
49. Chatelain R. Protozoal Infections Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH,Landthaler M. Braun-falco's Dermatology Springer MVH, 2009;3: 311-22
50. Harman M. Cutaneous Leishmaniasis.Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2017;10(2):125-32.
51. Ayhan E. Deri Layşmanyazisinde Dermoskopik Değerlendirme. Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Diyarbakır 2013: 22-9.
52. Hepburn NC. Cutaneous layşmanyazis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000;25:363-70.
53. Darius R, Amır H, Davıd A. Histologic Diagnosis of Cutaneous Layşmanyazis. *Clinics in Dermatology* 1999;17:7–304.
54. Yurdakul P. Leishmania enfeksiyonlarının immünopatogenezi. *Mikrobiyol Bült*. 2005;39:363-81

55. Yaman M. Tatarcıklarla mücadele ve bu alandaki son gelişmeler. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2008;32(3):280-7.
56. Allahverdiyev A, Bağirova M, Koç ÇR, Öztel ON, Elçiçek S, Ateş SC, Karaca TD. Leishmaniasis'e karşı aşı geliştirilmesinde yaklaşımlar ve problemler. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2010;34(2):122-3.
57. Alexander J, Satoskar AR, Russel DG. Leishmania species: models of intracellular parasitism. J Cell Sci. 1999;112(18):2993-3002.
58. Lanus EC, Pinero JE, Gonzales AC. Detection of Leishmania Braziliensis in Human Parafin Embedded Tissues From Tucuman Argentina by PCR. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005; 100 (2):187-92.
59. Momeni AZ, Aminjavaheri M. Clinical picture of cutaneous leishmaniasis in Isfahan, Iran. Int J Dermatol. 1994;33:260-5.
60. Özbek Y, Oksam L, Ozensoy S. A Survey on Canine Leishmaniasis in Western Turkey by Parasite, DNA and Antibody Detection Assay, Acta Tropica 2000; 74: 1-6.
61. Blum JA, DTM&H and Hatz CF. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in travelers 2009. J Travel Med. 2009; 16: 123-31.
62. Alten B, Çağlar S. Vektör ekolojisi ve mücadelesi. Sağlık Bakanlığı Ankara 1998; 189-205.
63. Akilov OE, Khachemoune A, Hasan T. Clinical manifestations and classification of Old World cutaneous leishmaniasis. International Journal of Dermatology. 2007;46: 132-42.
64. Kubba R, Al-Gindan Y. Leishmaniasis. Dermatol Clin. 1989;7: 331-51.
65. Salmanpour R, Handjani F, Zerehsaz F, et al. Erysipeloid leishmaniasis: an unusual clinical presentation. Eur J Dermatol. 1999;9:458-59.
66. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y, Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2007; 57(2): 335:1-29.
67. Çulha G. Deri leishmaniazisinde doğrudan boyama ile pozitif bulunan olgularda polimeraz zincir reaksiyonunun tanı değeri. Doktora tezi, Adana 2002; 3-16.
68. Killick-Kendrick R. The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. Clinics in Dermatology; 1999; 17: 279-89.

69. Alexander B, Maroli M. Control of Phlebotominae sand flies. *Med. Vet. Entomol.* 2003; 17: 1-18.
70. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: historical perspectives and new developments. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58: 865-71.
71. Tait A, Sacks DL The cell biology of parasite invasion and survival. *Parasitol. Today*, 1988; 4: 228-33.
72. Christine F. Immunological and Biochemical identification of human *Leishmania* strains isolated in Greece. 1990; 28-9.
73. Sirak-Wizeman M, Faiman R, Al-Jawabreh A, Warburg A. Control of phlebotomine sandflies in confined spaces using diffusible repellents and insecticides. *Med. Vet. Entomol.* 2008; 22: 405-12.
74. Layşmanyazis: Strategic Direction of Research, Feb TDR, <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm> 2002; 13
75. Kassem HA, Tewfick MK, El Sawaf BM. Evaluation of avermectins as sandfly control agents. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2001; 95: 405-11.
76. Faiman R, Cuno R, Warburg A. Control of phlebotomine sand flies with vertical fine-mesh nets. *J. Med. Entomol.* 2009; 46: 820-31.
77. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in layşmanyazis. *The Lancet.* 2005;366(9496):1561–657.
78. Aytekin S. Kutanöz layşmanyaziste tedavi yaklaşımları. *Türkderm.* 2009;43:44-7
79. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:111-26.
80. Lianos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis.* 2008;46:223-31.
81. Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, Varona MX, Ouellette M, Saravia NG. Resistance to antimony and treatment failure in human *Leishmania (viannia)* infection. *J Infect Dis.* 2006;193:1375-83.
82. World Health Organization: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010. Control of the Leishmaniases, WHO Technical Report Series. 2010; 949:1-202.

83. Schwartz E, Cristoph H, Blum J. New World cutaneous leishmaniasis in travelers. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:342-9.
84. Ersöz Ş. Şark ıbanı hastalarında L-arginin NO yolunun incelenerek oksidan ve antioksidanlarla korelasyonunun araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, 2006: 32
85. Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-Konidas M. New World cutaneous leishmaniasis: Updated review of current and future diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):309-22
86. Alrajhi AA. Cutaneous Leishmaniasis of the Old World. Maddın S. (ed.) *Skin Therapy Letter.* 2003;8(2):1-4
87. Anjili C, Langat B, Ngumbi P, Mbatı PA, Githure J, Tonui WK. Effects of anti-Leishmania monoclonal antibodies on the development of *Leishmania major* in *Phlebotomus duboscqi* (Diptera: Psychodidae). *East Afr Med J.* 2006;83:72-8.
88. Zhai L, Chen M, Blom J, Theander TG, Christensen SB, Kharazmi A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:793-803.
89. Akilov OE, Kosaka S, O'Riordan K, Hasan T. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite eradication and Th1 immune response stimulation. *Photochem Photobiol Sci.* 2007;6:1067-75.
90. Claes DE, Clemens F, Flory J, Abedelmajeed N, Arieh I, Charles JL, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* 2003;139:432-4.
91. Vasquez RE, Soong L. CXCL10/gamma interferon-inducible protein 10-mediated protection against *Leishmania amazonensis* infection in mice. *Infect Immun.* 2006;74:6769-77.
92. Minodiera P, Parolab P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2007;5:150–58.
93. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Şark ıbanı. 2003/126 sayılı genelgesi. Erişim tarihi 15.01.2012 <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-12308/h/sarkcibanikitap.pdf>: 22
94. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:158–66.

95. Beheshti M, Ghotbi Sh, Amirizade S. Therapeutic and adverse effects of glucantime used for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Shiraz E-Medical Journal*. 2007;8: 155-61.
96. Moskowitz PF, Kurban AK. Treatment of cutaneous leishmaniasis: retrospectives and advances for the 21st century. *Clin Dermatol*. 1999;17:305–15.
97. Alkhawajah AM, Larbi E, Al-Gindan Y, Abahusseini A, Jain S. Treatment of cutaneous leishmaniasis with antimony: intramuscular versus intralesional administration. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997;91:899–905.
98. Sharquie KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol*. 1995;22:732–7.
99. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB. A comparative controlled trial of intralesionally administered zinc sulphate, hypertonic sodium chloride and pentavalent antimony compound against acute leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22:169–73.
100. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol*. 2005;15:85-7.
101. Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:13-6.
102. Moosavi Z, Nakhli A, Rassaii S. Comparing the efficiency of topical paromomycin with intralesional meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2005;44:1064–5.
103. Momeni AZ, Aminjavaheri M, Omidghaemi MR. Treatment of cutaneous leishmaniasis with ketoconazole cream. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:26-9.
104. Larbi EB, al-Khawajah A, al-Gindan Y, Jain S, Abahusain A, al-Zayer A. A randomized, double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg*. 1995;52:166-8.
105. Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB, Al-Timimi DJ. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:21-6. 98
106. Firooz A, Khatami A, Khamesipour A, Nassiri-Kashani M, Behnia F, Nilforoushzadeh M, et al. Intralesional injection of 2% zinc sulfate solution in the

- treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Drug Dermatol.* 2005;4:73-7.
107. Uzun S, Uslular C, Yucel A, Acar MA, Ozpoyraz M, Memisoglu HR. Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol.* 1999;140:347–50.
  108. Willard RJ, Jeffcoat AM, Benson PM, Walsh DS. Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from operation Iraqi freedom highlights diagnostic and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:977-87.
  109. Asilian A, Iraj F, Hedaiti HR, Siadat AH, Enshaieh S. Carbon dioxide laser for the treatment of lupoid cutaneous leishmaniasis (LCL): a case series of 24 patients. *Dermatol Online J.* 2006;12(2):3.
  110. Momeni AZ, Jalayer T, Emamjomeh M, Bashardost N, Ghassemi RL, Meghdadi M, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double-blind study. *Arch Dermatol.* 1996;132:784-6.
  111. Nassiri-Kashani M, Firooz A, Khamesipour A, Mojtahed F, Nilforooshzadeh M, Hejazi H, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:80-3.
  112. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med.* 2002;346:891-5.
  113. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatologic Therapy.* 2009;22:491–502
  114. Sundar S, Thakur C.P, Engel J, Sindermann H, Fischer C, Junge K, et al. Oral Miltefosine for Indian Visceral Leishmaniasis. *N Eng J Med.* 2002;347(22);1739-46
  115. Wegenberg JV, santana G, D'Plivia A, Santos AF, Costa CH, Carvalho EM, Barral A, Barral-Netto M. Zinc/copper imbalance reflects immune dysfunction in human leishmaniasis: an ex vivo and invitro study. *BMJ Infectious Diseases.* 2004;50:1-7.
  116. Kocyigit A, Erel O, Gürel MS, Avcı S, Akteje N. Alterations of serum selenium, zinc, copper, and iron concentrations and related antioxidant enzyme activities in patients with cutaneous leishmaniasis. *Biol Trace Res.* 1998;65:271-81.
  117. Kochar DK, Aseri S, Sharma BV, Bumb RA, Mehta RD, Purohit SK. The role of rifampicin in the management of cutaneous leishmaniasis. *QJM.* 2000;93:733-7.

118. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991;85:212-3.
119. Wortmann G, Miller RS, Oster C, Jackson J, Aronson N. A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20- day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Infect Dis.* 2002;35:261-7.
120. Kharfi M, Benmously R, El Fekih N, Daoud M, Fitouri Z, Mokhtar I, et al. Childhood leishmaniasis: report of 106 cases. *Dermatol Online J.* 2004;10:6-7.
121. Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:763-74.
122. Munir A, Janjua SA, Hussain I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimonate alone and in combination with intralezyonel meglumine antimonate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2008;16:60-4.
123. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2006;45:819-21.
124. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences.* 2012;1(2):63.
125. Karabulut H, Gülay Mg. Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2016;4(1): 11-7.
126. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. *Sports medicine.* 2006;36(4):327-58.
127. Good PF, Werner P, Hsu A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *The American journal of pathology.* 1996;149(1):21.
128. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *The American journal of clinical nutrition.* 1996;63(6):985S-90S.
129. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American journal of medicine.* 2000;108(8):652-9.
130. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-20.



- 131.** Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection Against Oxidative Stress—Induced Insulin Resistance in Rat L6 Muscle Cells by Micromolar Concentrations of  $\alpha$ -Lipoic Acid. *Diabetes*. 2001;50(2):404-10.
- 132.** Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 1998;47(10):1562-9.
- 133.** Matsuoka T-a, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(1):144-5.
- 134.** Halliwell B, Gutteridge JM. [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in enzymology*. 1990;186:1-85.
- 135.** Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
- 136.** Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium's health. *International journal of food science & technology*. 2001;36(7):703-25.
- 137.** Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.
- 138.** Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free radical research*. 1999;31(4):261-72.
- 139.** Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
- 140.** Kurutağ Belge E, ĖnanĖ Gler F, KılınĖ M. Serbest Radikaller. *ArĖiv*. 2004;13:120-30.
- 141.** Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12):1819-28.
- 142.** zkan A, Radikalleri FKSO. Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004;14:52-60.
- 143.** Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*. 2001;306(1):1-17.
- 144.** Akkuğ Ė. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*. 1995;1-2.

- 145.** Devasagayam T, Bolor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry & biophysics*. 2003;40(5):300-8.
- 146.** Devasagayam T, Tilak J, Bolor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*. 2004;52(10):794-804.
- 147.** Sarma AD, Mallick AR, Ghosh A. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 2010;1(3):185-92.
- 148.** Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(11):5756-63.
- 149.** Gözcü H. Postmenopoz Kadınlarda Tiyol Disülfid Dengesi. *Erzurum: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi* 2017; 44-5.
- 150.** Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual review of biochemistry*. 2004;73(1):39-85.
- 151.** Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003;17(10):1195-214.
- 152.** Williams GM, Jeffrey AM. Oxidative DNA damage: endogenous and chemically induced. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2000;32(3):283-92.
- 153.** De Martinis BS, BIANCHI MDLP. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. *Pharmacological research*. 2002;46(2):129-31.
- 154.** McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chemico-biological interactions*. 2005;152(2):107-17.
- 155.** Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends in biochemical sciences*. 2002;27(9):483-6.
- 156.** Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *General Pharmacology: The Vascular System*. 2000;35(1):17-20.

- 157.** Makarov V, Makarova M, Selezneva A. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Voprosy pitaniia*. 2005;74(1):10-3.
- 158.** Limón-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009;674(1):137-47.
- 159.** MatÇs JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*. 1999;32(8):595-603. 72
- 160.** Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. 2009: 36-42.
- 161.** Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*: ACS Publications; 2011. p. 1-37.
- 162.** Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;53(1):194-200.
- 163.** Larson RA. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry*. 1988;27(4):969-78.
- 164.** Karabulut H, Gülay Mg. Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2016;1(1):65-76.
- 165.** Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS letters*. 2008;582(13):1783-7.
- 166.** DerviÇ E. Oral antioksidanlar. *Dermatoz*. 2011;2(1):263-7.
- 167.** Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical science*. 1993;84(4):407-12.
- 168.** Wayner D, Burton G, Ingold K, Barclay L, Locke S. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1987;924(3):408-19.
- 169.** Romay C, Pascual C, Lissi E. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1996;29(2):175-83.

- 170.** Quiles JL, Huertas JR, Mañas M, Battino M, Ochoa JJ, Mataix J. Plasma antioxidants are strongly affected by iron-induced lipid peroxidation in rats subjected to physical exercise and different dietary fats. *Biofactors*. 1998;8(1, 2):119-27.
- 171.** Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):653-69.
- 172.** Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;65:244-53.
- 173.** Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(37):26489-96.
- 174.** Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
- 175.** Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochemical pharmacology*. 2006;71(5):551-64.
- 176.** Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):749-62.
- 177.** Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*. 2014;18(47):326-32.
- 178.** Sabin, Philip and Paul, J.A.M.A., 1 July 1944;125:603-6.
- 179.** Raziuddin S, Abdalla RE, Awad EH, Janadi M. Immunoregulatory and proinflammatory cytokine production in visceral and cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* 1994; 170: 1037– 40.
- 180.** Chang CS, Chang KP. Heme-requirement and acquisition by extracellular and intracellular stages of *Leishmania Mexicana amazonensis*. *Mol Biochem Parasitol* 1985; 16: 267–276.
- 181.** Ponte-Sucre A, Figarella K, Moll H. Experimental leishmaniasis: the glibenclamide-triggered decrease in parasite growth correlates with changes in macrophage features. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 477–86.
- 182.** Locksley RM, Louis JA. Immunology of leishmaniasis. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 413–4.
- 183.** Babior BM. The respiratory burst oxidase. *Trends Biochem Sci* 1987; 12: 241–3.
- 184.** Vural H, Aksoy N, Ozbilge H. Alterations of oxidative–antioxidative status in human cutaneous leishmaniasis *Cell Biochem Funct*. 2004 May-Jun;22(3):153-6.

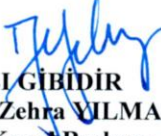
- 185.** Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, et al: Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease, *Environ Health Perspect*, 1998;106: 1229–34.
- 186.** Ozbilge H, Aksoy N, Kilic E, Saraymen R, Yazar S, Vural H. Evaluation of oxidative stress in cutaneous leishmaniasis *J Dermatol*. 2005 Jan;32(1):7-11.
- 187.** Oliveira FJ, Cecchini R: Oxidative stress of liver in hamsters infected with *Leishmania (L.) chagasi*, *J Parasitol*, 2000; 86: 1067–72,
- 188.** Kocyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with cutaneous leishmaniasis *Mutat Res*. 2005 Aug 1;585(1-2):71-2.
- 189.** Serarslan G1, Yilmaz HR, Söğüt S. Serum antioxidant activities, malondialdehyde and nitric oxide levels in human cutaneous leishmaniasis *Clin Exp Dermatol*. 2005 May;30(3):267-71.



## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Onayı

<b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ</b> <b>TIP FAKÜLTESİ</b> <b>Etik Kurul Kararı</b>	
<b>TARİH</b>	: 10.12.2018
<b>OTURUM</b>	: 12
<b>SAAT</b>	: 13:00

18/12/01	<p><b>Karar:</b> Üniversitemiz Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AKSOY'un yürütücüsü olduğu <b>"Kutanöz Leishmaniasis Hastalarında Tiyol/Disülfid Dengesi"</b> başlıklı çalışmaya ilişkin kurum izni alınması koşuluyla Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"> <b>ASLI GİBİDİR</b> Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>
----------	---



T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

**TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ**

**Öğrencinin**

T.C. : 62317341580

Adı, Soyadı : Yusuf ŞEBEL

Anabilim Dalı: Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Tezin Adı : Kutanöz Leishmaniasis Tanılı Hastalarda Tiyol Disülfid Dengesinin İncelenmesi

**MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA**

Yukarıda başlığı belirtilen tıpta uzmanlık tezi çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 96 sayfalık kısmına ilişkin, 03/09/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 15'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarım bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden herhangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 03/09/2019

**Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin**

Adı-Soyadı: Yusuf ŞEBEL

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 03/09/2019

**Danışmanın**

Unvanı-Adı-Soyadı: Doç. Dr. Mustafa AKSOY

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

# YUSUF ŞEBEL UZMANLIK TEZİ

*Yazar Yusuf Şebel*

**Gönderim Tarihi:** 03-Eyl-2019 12:01PM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 1166567250

**Dosya adı:** YUSUF ŞEBEL TEZ.docx (15.19M)

**Kelime sayısı:** 16121

**Karakter sayısı:** 114018



## YUSUF ŞEBEL UZMANLIK TEZİ

ORIJINALLIK RAPORU

% **15**

BENZERLIK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

% **9**

YAYINLAR

% **8**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
5	shsm.gov.tr İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
6	gaheder.org İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
	www.discusfunclub.com İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
8	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
9	YURDAKUL, Pınar. "Leishmania	<% <b>1</b>

enfeksiyonlarının immünopatogenezi",  
Mikrobiyoloji Derneği, 2005.

Yayın

10

"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish  
Journal of Biochemistry, 2015

Yayın

<% 1

11

Submitted to Batman University

Öğrenci Ödevi

<% 1

12

kongre2019.toraks.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

13

ALLAHVERDIYEV, Adil, BAĞRIOVA, Melahat,  
KOÇ, Rabia, Çakır, ÖZTEL, Olga Nehir,  
ELÇİÇEK, Serhat, ATEŞ, Sezen Canım and  
KARACA, Tuğçe Deniz. "Leishmaniasise karşı  
aşı geliştirilmesinde yaklaşımlar ve problemler",  
Türkiye Parazitoloji Derneği, 2010.

Yayın

<% 1

14

dergipark.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

15

Submitted to Karadeniz Teknik University

Öğrenci Ödevi

<% 1

16

Submitted to Mersin Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

17

AYTEKİN, Sema. "Kutanöz layşmanyaziste  
tedavi yaklaşımları", Deri ve Zührevi Hastalıkları

<% 1

Derneği, 2009.

Yayın

18	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	www.firattipdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
21	ulusalaile.com İnternet Kaynağı	<% 1
22	www.turkdermatolojidergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	YAMAN, Mehmet. "Tatarcıklarla mücadele ve bu alandaki son gelişmeler", Türkiye Parazitoloji Derneği, 2008. Yayın	<% 1
24	acikerisim.nku.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
25	www.tsn.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
26	www.i-scholar.in İnternet Kaynağı	<% 1
27	Submitted to Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	<% 1

- |    |   |      |
|----|---|------|
| 28 | ACAR, Ali. "Kırım Kongo kanamalı ateşi", Türk Silahlı Kuvvetleri, 2006.<br>Yayın  | <% 1 |
| 29 | journals.viamedica.pl<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 30 | nefroloji2015.org<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 31 | Yunus Hacimusalar, Ozgul Karaaslan, Ceylan Bal, Derya Kocer, Gamze Gok, Bayram Yıldız. "Methamphetamine's effects on oxidative stress markers may continue after detoxification: A case-control study", Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2019<br>Yayın | <% 1 |
| 32 | www.ncbi.nlm.nih.gov<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 33 | www.researchgate.net<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 34 | GÜREL, Mehmet Salih, YEŞİLOVA, Salih, ÖLGEN, M. Kirami and ÖZBEL, Yusuf. "Türkiye'de kutanöz leishmaniasisin durumu", Türkiye Parazitoloji Derneği, 2012.<br>Yayın  | <% 1 |
| 35 | medicine-sfakianakis.blogspot.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |

- |    |   |      |
|----|---|------|
| 36 | polen.itu.edu.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 37 | Serdar Tarhan. "Effect of Varicocele on Testicular Artery Blood Flow in Men Color Doppler Investigation", Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 1/1/2003<br>Yayın   | <% 1 |
| 38 | Tae Ha Lim, Kyu Taek Choi. "Postoperative Pain Control with Epidural Meperidine Infusion", The Korean Journal of Pain, 2006<br>Yayın  | <% 1 |
| 39 | journals.sagepub.com<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 40 | adudspace.adu.edu.tr:8080<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 41 | www.diclemedj.org<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 42 | acikarsiv.ankara.edu.tr<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 43 | NARİN, Figen, BAŞARSLAN, Fatmagül, AKGÜN, Hülya, AKIN, Aynur, BAYKAN, Ali, SARAYMEN, Recep, KUZUGÜDEN, Sibel and YAVAŞCAN, Selda. "Hipoksi ile oluşturulan myokardiyal hasar üzerine melatoninin etkisi", TUBITAK, 2004.<br>Yayın | <% 1 |

---

44	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
45	Submitted to Middle East Technical University Öğrenci Ödevi	<% 1
46	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
47	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
48	tarama.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
49	Submitted to Ataturk Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
50	SER, Önder and ÇETİN, Hüseyin. "Kutanöz leishmaniasis ve antalya ilindeki durumu", Türkiye Parazitoloji Derneği, 2013. Yayın	<% 1
51	istanbulfr.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
52	www.termedia.pl İnternet Kaynağı	<% 1
53	www.sbk2016.org İnternet Kaynağı	<% 1
54	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1

---

55	<p>ŞAHİN, Nurhan, BOZDAĞ, Zehra, ERKILIÇ, Suna, AYDIN, Nasuhi Engin and ŞENER, Serpil. "Gaziantep ve Malatya bölgesinde aktinik keratoz olgularının histopatolojik alt gruplandırılması ve nonmelanotik deri kanserleri ile birliktelikleri", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2016.</p>	<% 1
56	<p>Hesna Bektas, Gonul Vural, Sadiye Gumusyayla, Orhan Deniz, Murat Alisik, Ozcan Erel. "Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients", Acta Neurologica Belgica, 2016</p>	<% 1
57	<p>www.turkiyeklinikleri.com</p>	<% 1
58	<p>Submitted to Erciyes Üniversitesi</p>	<% 1
59	<p>www.bursaekonomi.com.tr</p>	<% 1
60	<p>readgur.com</p>	<% 1
61	<p>Chia-Li Yu. "Effects of long-term procainamide therapy on immunoglobulin synthesis", Arthritis &amp; Rheumatism, 03/1985</p>	<% 1

62	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
63	"Abstracts", Diabetologia, 2005 Yayın	<% 1
64	www.tahudegitsel.org İnternet Kaynağı	<% 1
65	SARICAOĞLU, Hayriye, ALGAN İPEK, Sema, TURAN, Ayşegül, BAŞKAN BÜLBÜL, Emel, TURAN, Hakan and ADIM BALABAN, Şaduman. "Bazal hücreli karsinomda tek başına veya intralezyonel interferon ile birlikte imikimod kullanımı ile klinik başarı", Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği, 2013. Yayın	<% 1
66	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
67	PETİK, Bülent and YILDIZ, Hamza. "Differentiation of benign and malignant skin lesions with color and power doppler ultrasonography", Derman Tıbbi Yayıncılık, 2013. Yayın	<% 1
68	www.lutfutat2011.org İnternet Kaynağı	<% 1
69	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1



- 
- 70 Submitted to TechKnowledge Turkey <% 1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 71 Submitted to Yeditepe University <% 1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 72 Submitted to Kirikkale University <% 1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 73 Submitted to Enka Schools Adapazari <% 1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 74 "Abstracts", Diabetologia, 1997 <% 1  
Yayın
- 
- 75 Gülhan SARIÇAM, Hatice FERHAN  
KÖMÜRCÜ. "The Relation Between  
Thiol/Disulphide Homeostasis and Pseudotumor  
Cerebri", Türkiye Klinikleri Journal of Neurology,  
2018 <% 1  
Yayın
- 
- 76 Submitted to Suleyman Demirel University <% 1  
Öğrenci Ödevi
- 

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat