

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

ŞANLIURFA İLİNDE KUTANÖZ LAYŞMANYAZIS
HASTALARININ HASTALIK HAKKINDAKİ BİLGİ
DÜZEYLERİ VE TUTUMLARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Osman TANRIKULU

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKSOY

ŞANLIURFA
2016

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

ŞANLIURFA İLİNDE KUTANÖZ LAYŞMANYAZIS
HASTALARININ HASTALIK HAKKINDAKİ BİLGİ
DÜZEYLERİ VE TUTUMLARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Osman TANRIKULU

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
..... Tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Uzun ve zahmetli uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Yavuz YEŞİLOVA, Doç.Dr. Selma BAKAR DERTLİOğLU, Doç. Dr. Enver TURAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKSOY, Yrd. Doç. Dr. Hacer ALTIN SÜRÜCÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam ve asistanlığım süresince her türlü desteğini esirgemeyen tez danışmanı hocalarım Doç. Dr. Enver TURAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKSOY'a, teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalışmaktan keyif aldığım Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği çalışanları ve değerli asistan arkadaşım Dr. Naime EROğLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her zaman yanımda hissettiğim, varlıklarıyla bana güç veren anneme, babama ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim

Dr. Osman TANRIKULU

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sınıflandırma	3
2.2. Tarihçe	5
2.3. Morfoloji	8
2.4. Yaşam Döngüsü	9
2.5. Vektör	12
2.6. Rezervuarlar	17
2.6.1. Zoonotik Kutanöz Layşmanyazis (ZKL)	17
2.6.2. Antroponotik Kutanöz Layşmanyazis (AKL)	18
2.6.3. Zoonotik visseral layşmanyazis (ZVL)	18
2.6.4. Antroponotik Visseral Layşmanyazis (AVL)	19
2.7. Epidemiyoloji	22
2.8. Layşmanyazis Klinik Şekilleri	24
2.8.1. Kutanöz (Deri) Layşmanyazis	24
2.8.2. Visseral (İç Organlar) Layşmanyazis (VL)	27
2.8.2.1. Akut VL	28
2.8.2.2. Subakut VL	28
2.8.2.3. Kronik VL	29
2.8.2.4. AIDS/VL İkili İnfeksiyonu	29
2.8.2.5. Konjenital VL	30
2.8.2.6. Post Kala–Azar Dermal Layşmanyazis (PKDL)	30

2.8.2.7. Sudan Tipi VL	31
2.8.3. Mukokutanöz Layşmanyazis (MKL)	31
2.9. Tanı	32
2.9.1. Klinik Tanı	32
2.9.2. Etkensel Tanı	33
2.9.2.1. Direkt Bakı	33
2.9.2.2. Hücre Kültürü	34
2.9.2.3. Deney Hayvanları	35
2.9.3. Moleküler Tanı	35
2.9.3.1. Parazit DNA'sının Gösterilmesi	35
2.9.4. Serolojik Tanı Yöntemleri	36
2.9.4.1. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)	37
2.9.4.2. Direkt Aglütinasyon Testi (DAT)	37
2.9.4.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	38
2.9.4.4. Western Blotting (WB) Yöntemi	38
2.9.4.5. Leishmanin Deri Testi (Montenegro)	39
2.10. Sağaltım	39
2.10.1. Visseral Layşmanyazis Tedavisinde İlaç Kullanımı	40
2.10.1.1. Beş Değerlikli Antimon Bileşikleri (Sb ^V)	40
2.10.1.2. Pentamidin	41
2.10.1.3. Paromomisin (Aminosidin)	41
2.10.1.4. Allopürinol	41
2.10.1.5. Amfoterisin B ve Lipozomal Amfoterisin B (AmBisome [®])	42
2.10.1.6. Miltefosine (Impavido [®])	42
2.10.1.7. İnterferon gamma (IFN- γ)	43
2.10.1.8. Diğer İlaçlar	43
2.10.2. Kutanöz Layşmanyazis Tedavisinde İlaç Kullanımı	44
2.10.2.1. İntralezyonal Tedavi	45
2.10.2.2. Sistemik İlaç Tedavisi	45
2.10.2.3. Topikal Tedavi	45
2.10.2.4. Fiziksel Yöntemler	46
2.10.2.5. Bitkisel Tedavi	46

2.11. Korunma	46
2.11.1 Vektör Kontrolü	46
2.11.2 Rezervuar Kontrolü	47
2.11.3 Aşı Çalışmaları	47
3.MATERYAL VE METOT	49
3.1 İstatistiksel Analiz	53
4.BULGULAR	54
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	64
KAYNAKLAR	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Leishmania Parazitinin İki Formunun Şekilsel Gösterimi	9
Şekil-2: Parazitin Yaşam Döngüsü	10
Şekil-3: Kum Sineğinin Erkeği (Solda) Ve Dişisi (Sağda)	13
Şekil-4: Dünya’da Layşmanyazis	21

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

Grafik-1: Hastaların hastalıkları hakkındaki bilgileri	55
Grafik-2: Hastaların eğitim düzeylerinin dağılımı	56
Grafik-3: Hastalarda lezyon yerlerinin dağılımı	57
Grafik-4: Hastalığın bulaşma yolları	58

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo-1: Leishmania Cinsinin Sınıflandırması	4
Tablo-2: Türkiye'de Tespit Edilen Kum Sineği Türleri	16
Tablo-3: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerini Gösteren Anket Soruları	50
Tablo-4: Hastaların Hastalıkları İle İlgili Farkındalıklarını Gösteren Anket Soruları	50
Tablo-5: Hastaların Tedavileri İle İlgili Tutumlarını Gösteren Anket Soruları	51
Tablo-6: Hastaların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı	54
Tablo-7: Hastaların Lezyonları Hakkındaki Bilgileri	55
Tablo-8: Hasta Grubunun Eğitim Düzeyleri	56
Tablo-9: Hastalarda Görülen Lezyon Yerlerinin Dağılımı	57
Tablo-10: Hastalığın Bulaşma Yolları	58
Tablo-11: Hastaların KL De Kullanılan Tedavi Hakkındaki Fikirleri	59

KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
VL	: Visseral Layşmanyazis
KL	: Kutanöz Layşmanyazis
MKL	: Mukokutanöz Layşmanyazis
DCL	: Diffüz Kutanöz Layşmanyazis
PKDL	: Post Kala-azar Dermal Layşmanyazisi
ZVL	: Zoonotik Visseral Layşmanyazis
ZKL	: Zoonotik Kutanöz Layşmanyazis
AKL	: Antroponotik Kutanöz Layşmanyazis
LPG	: Lipofosfoglikanlar
AVL	: Antroponotik Visseral Layşmanyazis
MÖ	: Millattan önce
NNN	: Novy–McNeal Nicolle
FCS	: Fetal Sığır Serumı
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
İHA	: İndirekt Hemaglutinasyon
İFAT	: İndirekt Floresan Antikor Testi
DAT	: Direkt Aglutinasyon Testi
ELİSA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
CSA	: Crude Soluble Antigen
WB	: Western Blotting
SDS	: Sodium Dodecyl Sulfate
IFN- γ	: İnterferon gamma

ÖZET

Şanlıurfa İlinde Kutanöz Layşmanyazis Hastaların Hastalık Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tutumları

Dr. Osman TANRIKULU

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Yapılan çalışmalarda, kutanöz layşmanyazis hastalığının sık görüldüğü bölgelerde yerel halkın hastalık ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığı saptanmış olup bu durum hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır (132). Bu çalışmadaki amacımız; KL endemik olduğu Şanlıurfa ilinde hastaların KL ile ilgili algıları ve bu konudaki uygulamaları hakkında bilgi sağlamak ve bu alana özgü kontrol stratejileri geliştirmektir.

Yöntem: Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak kutanöz layşmanyazis tanısı almış 200 kişi dahil edildi. Bu hastaların en az üç ay süreyle iyileşmeyen kutanöz layşmanyazis lezyonu vardı. Hastalar farklı cinsiyet ve yaş grubundaydı. Hastalara kliniğimiz tarafından oluşturulan bir anket dolduruldu.

Hastaların anketteki hastalıkları ile ilgili farkındalık soruları ile tedaviye karşı olan tutumları ile ilgili sorulara verdikleri cevaplar doğru ve yanlış olarak değerlendirildi ve bu puanlar toplanarak toplam bilgi puanı hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 11 ila 66 yaş arası 93 erkek (%46,5) hastanın yaş ortalaması $29,18 \pm 15,0$ idi. 10 ila 70 yaş arası 107 bayan (%53,5) hastanın yaş ortalaması ise $30,65 \pm 16,14$ idi.

Hastaların %57'sinin (114 hasta) KL hakkında herhangi bir bilgisi yoktu, hastaların %43'ü (86 hasta) ise daha önce KL hastalığını duyduklarını ifade etmiş olup kısmen de olsa hastalık hakkında bilgileri vardı.

Hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde bayanların %66.7'si anketteki sorulara

daha fazla yanlış cevap vererek, erkeklere göre (%44,9) hastalık bilgi puanı ve farkındalıklarının daha az olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$).

Eğitim düzeylerine göre okur-yazar olmayan ve ilkokul mezunu olanlar (%27,5 - %41,5) ankete verdikleri cevaplarda yanlış oranı ve dolayısıyla hastalıkları hakkında farkındalıkları da daha azdı ($p=0,008$)

Sonuç: Çalışmamızda; yerel halkın kutanöz layşmanyazis'in bulaşma yolları, risk faktörleri, tedavisi, önleyici ve koruyucu tedbirleri hakkında yeterli bilgi ve farkındalığa sahip olmadıkları saptandı. Bu durum hastalığın kontrolünü oldukça zorlaştırmakta, hastalık hakkında toplumun bilinçlendirilmesi için çok daha fazla çaba sarf etme gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelime: Şanlıurfa ili, Kutanöz Layşmanyazis

ABSTRACT

Knowledge Level And Awareness About The Disease Of The Patients With Cutaneous Leishmaniasis In Şanlıurfa

Osman TANRIKULU, MD

Specialty Thesis, Department of Skin and Venereal Diseases

Objective: The studies confirmed that the local resident in the areas where kutanoz leishmaniasis is seen frequently doesn't have enough knowledge about the disease and that makes it difficult to control the disease (132). Our aim in the study is to provide information about the sense perception and applications about this case of the patients with KL in Şanlıurfa which is KL endemic and to develop a domain-specific control strategy.

Method: 200 people consulting Harran University Medical Faculty and clinically being diagnosed with cutaneous leishmaniasis were counted in the study. The patients had cutaneous leishmaniasis lesion which hadn't healed for at least three months. The patients belonged to different genders and age groups. The patients were wanted to fill in the questionnaire prepared by our clinic.

The patient's answers to the questions related to the awareness about the disease and their attitude upon the treatment were evaluated as true or false and the knowledge point was calculated by adding the points taken.

Findings: The average of age of 93 male patients (%46,5) at the age of between 11-66 attending to the study was $29,18 \pm 15,0$. The average of age of 107 female patients (%53,5) at the age of between 10-70 was $30,65 \pm 16,14$.

57 percent of the patients (114 patients) didn't have any knowledge about the disease. 43 percent of the patients expressed that they had heard about the KL disease and had partial knowledge.

When the patients were evaluated according to their gender, it has been seen that 66,7 percent of the females gave wrong answers to the questions and they had less knowledge point and awareness comparing with the males (%44,9). It was statistically meaningful ($p=0,002$).

Considering the educational level, the wrong answer rate of the illeterates and the primary school graduates was more so their awareness about the disease was less ($p=0,008$).

Conclusion: It was determined that local resident don't have enough knowledge and awareness about the mode of transmission, risk factors and preventative-protective measures of the disease. That case makes it rather difficult to control the disease. The study has obviously revealed that it's necessary to make much more effort to raise the awareness of the public about the disease.

Key words: Şanlıurfa City, Cutaneous Leishmaniasis

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 6 önemli tropikal hastalıktan birisi olarak kabul edilen layşmanyazis, 88 ülkede yaklaşık 12 milyon insanı etkileyen ve 350 milyon insanı tehdit eden, yılda 1.5 milyon yeni kutanöz layşmanyazis, 500 bin yeni visseral layşmanyazis olgusunun kayıtlara geçtiği bir paraziter enfeksiyondur. Bu enfeksiyona bağlı yıllık ölüm sayısının 57.000 civarında olduğu bildirilmektedir (1).

İnsanı infekte eden *Leishmania* (L) türleri morfolojik olarak benzerlik göstermelerine rağmen, klinik olarak kutanöz layşmanyazis (KL), visseral layşmanyazis (VL) ve mukokutanöz layşmanyazis (MKL) olmak üzere üç farklı klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda bu klinik formlara diffüz (yaygın) kutanöz layşmanyazis (DKL) ve *L. donovani*'nin VL etkeni olduğu alanlarda tedavi sonrası ciltte ortaya çıkan Post Kala Azar dermal layşmanyazis (PKDL) de eklenmiştir (2).

Ülkemizde layşmanyazisin, *L. infantum*'un etkeni olduğu VL ve *L. tropica*'nın etkeni olduğu KL (şark çıbanı) olmak üzere iki klinik şekilde görülmektedir (3, 4).

Her ne kadar layşmanyazis önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya karşımıza çıksa da, günümüzde bile bu hastalığın kontrolü için harcanan çabalar maalesef yetersiz kalmaktadır.

Dünyada layşmanyazis ile ilgili yapılan çalışmalar; tanıya yönelik yeni testlerin geliştirilmesi, HIV/AIDS arasındaki ilişkisinin incelenmesi, KL ve VL'ye karşı insan ve özellikle köpeklerde kullanılacak aşilar, sağaltım ve korunma yolları, KL için lokal, VL için genel sağaltım yöntemlerinin geliştirilmesi alanlarında yoğunlaşmıştır.

Bu hususlardan yola çıkarak çalışmamızda, Şanlıurfa ilinde KL hastalarının hastalıklarının ne kadar farkında olduklarını tespit etmeyi, hastaları bilinçlendirerek KL'den korunmada ve KL tedavisinde daha etkin sonuçlar almayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Leishmania paraziti birçok türü ve alt türü olan, hem insanları hem de hayvanları infekte edebilen, ancak kendi başına hasta organizmadan bir diğerine geçip infekte etme yeteneği olmayan, bu yolu kat etmek için de vektöre gereksinim gösteren; dolayısıyla bütün yaşamını parazit olarak geçiren bir mikroorganizmadır. Leishmania paraziti oldukça geniş yelpazedeki bir omurgalı grubunu infekte eder. Zorunlu hücre içi paraziti olan Leishmania, infekte kum sinekleri (Phlebotomus, tatarcık, yakarca, sand fly) tarafından bulaştırılmaktadır. Leishmania türleri gelişimini omurgalı ve omurgasız olmak üzere iki konakta geçirmektedirler. Omurgalı konak insan ve diğer memeliler, omurgasız konak ise kum sinekleridir (4,5). Zoonotik bir enfeksiyon olan visseral layşmanyazis, köpeklerde ve diğer kemiricilerde de görülebilmektedir. Hastalığın başlaması ve klinik seyri, parazitin bulaşması ve patogenezi ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlere bağlı olmakta, klinik tablo asemptomatik şekilden, akut şekle değişebilmektedir.

Leishmania türlerinin yaşam devrelerinde iki farklı morfolojik form görülmektedir: Amastigot formu, 2-4 µm büyüklüğünde oval veya yuvarlak, elektron mikroskopunda kısa bir kamçısı görülen ve omurgalı makrofajlarının fagolizozomlarında çoğalan formdur. Promastigot formu ise aksenik kültürlerde ve omurgasız vektörün sindirim kanalında ekstrasellüler alanda çoğalan, 20-28 µm uzunluğunda kamçısı ve 10-20 µm uzunluğunda iğ şeklinde vücudu bulunan hareketli formdur. Parazit kinetoplast organelinin bulunmasıyla karakterizedir. Kinetoplast, çekirdek Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'ten ayrı Kinetoplast DNA (kDNA) denilen ayrı bir DNA içermektedir (4,6).

Leishmania'nın bilinen en az 30 türü vardır. Bunların 12 türü insanları infekte edebilir (7). Ülkemizde L. infantum ve L. tropica türleri ile olan enfeksiyonlar görülmektedir. Bunlardan L. infantum insanlarda retikuloendotelial sistem hücrelerine yerleşerek iç organ layşmanyazisine neden olurken, L. tropica ve L. major türleri deriye yerleşerek deri layşmanyazisine neden olurlar. Layşmanyazis, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tropikal Hastalıkları Araştırma Merkezi'nin önemli kabul ettiği 6 hastalıktan birisidir. Bu hastalıkta; VL, KL, MKL, diffüz kutanöz layşmanyazis (DKL) ve post Kala-azar dermal layşmanyazisi (PKDL) olmak üzere 5 farklı klinik tablo görülmektedir (8,9). Akdeniz bölgesinde de geniş bir yayılım gösteren layşmanyazis, eko-epidemiolojik açıdan antroponotik kutanöz layşmanyazis (AKL), zoonotik kutanöz Layşmanyazis (ZKL) ve zoonotik visseral layşmanyazis (ZVL) olarak ayrılabilir.

Layşmanyazisin halk sağlığı üzerindeki etkileri uzun yıllar gözardı edilmiştir. Son 10 yılda hastalığın yayılışına paralel olarak olgu sayısında da bir artışın olduğu görölmektedir. DSÖ tarafından 1994 yılında AIDS sıklığındaki artışa paralel olarak VL olgularında da artış olduğu bildirilmiştir. Layşmanyazis, tedavi ve kontrolünde yaşanan zorluklar nedeniyle paraziter hastalıklar içerisinde sıtmadan sonra ikincil önemli hastalık olarak anılmaktadır (10).

2.1. Sınıflandırma

Leishmania türlerinin ayırım ve sınıflandırmasında; coğrafik yayılış, yol açtığı hastalıklar, biyolojik, biokimyasal, immünolojik ve enzimatik özellikler gibi verilerden yararlanılır. Bu amaçla vektör Phlebotomus'lardaki gelişmeleri, kemirgenlerdeki virölansları, promastigotlar tarafından salgılanan faktörlerin (EF= excreted factor) serotipleri, monoklonal antikorlar, DNA yoğunluğu ve kDNA'nın yapısı gibi özellikler kullanılarak veya içerdikleri izoenzimlerin karakterleri incelenerek tür ayırımı yapılabilmektedir (4,11,12).

Leishmania türlerinin sınıflandırılmasında tam olarak ortak bir noktaya varılamasa da, DSÖ tarafından yapılan son çalışmalar doğrultusunda şu sınıflandırma uygun görölmüştür (12).

Tablo-1: Leishmania cinsinin sınıflandırması

Regnum	: Animalia
Superphylum	: Protozoa
Phylum	: Sarcomastigophora
Subphylum	: Mastigophora
Classis	: Zoomastigophorea
Ordo	: Kinetoplastida
Subordo	: Trypanosomatina
Familya	: Trypanosomatidae
Genus	: Leishmania
Subgenus	: Leishmania
	: L.Donovani Kompleks (L.Donovani, L.Archibaldi)
Species	: L. Infantum, L. Tropica, L. Aethiopica, L. □aras
	: L. Mexicana, L. Amazonensis, L. Aristidesi
Subgenus	: Viannia
	: L. Braziliensis kompleks (L. Braziliensis, peruviana)
Species	: L. Guyanensis kompleks (L. Guyanensis, L. Panamensis, L. Shawi)
	: L. Naiffi, L. Lainsoni

VL etkenleri, L. Donovanii, L. Infantum ve L. Chagasi'dir. Ancak son zamanlarda saptanan olgulardan izole edilen parazitler üzerinde yapılan çalışmalar, bu gruba L. Tropica ve L. Amazonensis'nin de dahil edilebileceğini göstermiştir (13).

Eski dünyada KL etkenleri L. Tropica (Kuru tip KL), L. major (Yaş tip KL), L. Aethiopica (Afrika KL) ve yine son yıllarda bu gruba dahil edilen L. Infantum'dur.

Yeni dünyada endemik ve sporadik karakterli VL etkeni L. Chagasi'dir. L. Mexicana mexicana, L. Mexicana amazonensis, L. Mexicana venezuelensis, L. Mexicana garnhami, L. Mexicana pifanoi'den oluşan beş alt türü bulunan ve dış kulak kıkırdağına yerleşen "Şiklero" etkeni olan L. Mexicana, "Espundia" etkeni olan L. Braziliensis braziliensis, "Orman piyanı" etkenleri L. Braziliensis guyanensis, L. Braziliensis panamensis ve "Uta" etkeni L. Peruviana yeni dünyadaki mukokutanöz layşmanyazis etkenleridir. L. Braziliensis ve L. Peruviana grubu Leishmania türleri dudak, farinks, trakea, genital organlar ve kulağı tutarak deri-mukoza sınırında ülserler oluştururlar (12).

2.2. Tarihçe

Layşmanyazis çok eski tarihlerden beri bilinmektedir. Phlebotomidae'lerin jeolojik olarak yaklaşık 120 milyon yıl önce buldukları belirtilirken, layşmanyazisin M.Ö 650 yıllarında Mezopotamya'da var olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Güney Amerika'da, özellikle de Peru ve Ekvador'da M.S 1. Yüzyıla ait çömlerle, pre-Kolombiya dönemine ait çömlerinin üzerine çizilmiş desenlerde, Peru'daki "Moche" çanaklarında, binlerce yıl öncesine ait insan kafataslarında KL'nin o dönemlerde var olduğunu düşündüren bir takım kanıtlara rastlanmıştır. Hastalık, M.S. 10. Yüzyılda Avicenna tarafından tanımlanmış olup, Orta ve Doğu Afrika ile Asya'da, en azından 18. Yüzyıl ortalarından bu yana bilinmektedir (14,15,16).

1756'da Alexander Russel bir Türk hastayı değerlendirmesinin ardından, o zamanlar bölgede "Halep çıbanı" olarak bilinen hastalığı aynen şöyle tarif etmiştir: "Skatrizasyonun ardından aylar boyunca morumsu renkte görünmekte ve sonra hayat boyu kaybolmayan bir skar oluşturmaktadır; eğer sürekli irritasyona maruz kalmıyorsa, nadiren ağrılı olabilmektedir" (14).

İlk Kala-azar epidemisi 1824 yılında, bugün Bangladeş sınırları içinde yer alan Jessore'de meydana gelmiştir. Bundan birkaç yıl sonra da hastalık tüm Ganj havzasına yayılmıştır. 1875-1900 yılları arasında tüm nüfusun %25'i bu hastalık yüzünden ölmüştür.

Yirminci yüzyılın başında bu epidemi kendiliğinden sona ermiştir. Bu kendiliğinden sonlanmanın nedeni hala tam olarak aydınlanmamıştır (17).

Dünyada bu hastalığın tanınmaya başladığı tarih olarak 1835 kabul edilmesine rağmen VL'in batı dünyasında 19. Yüzyılın ikinci yarısında tanınmaya başladığı kabul edilir. Kalkuta'da Avrupa Genel Hastanesinde çalışan Twining 1835 de "Bataklıklardan çıkan kokulara maruz tropikal ülkelerin endemik kaşeksisi" adını verdiği bir hastalığı tarif etmiştir. Hastalığın klinik tablosunun sporodik Kala-azar olduğunu Rogers 1908'de ortaya koymuştur. Yunanlılar 1836'da Spete adasında Klados ve Phonatos taraflarında bu hastalığın tarif edildiğini iddia ederler. Archibald'ın 1922 yılında yayınladığına göre, 1870'de Suudi Arabistan'da bir Kala-Azar epidemisi yaşanmıştır (18).

"Kala" sözcüğü bölgesel dilde "kara", "azar" sözcüğü de "hastalık" anlamına gelmektedir. Parazitin deri lezyonlarından alınan biyopsi materyalindeki varlığını ilk kez 1885'te İngiliz Binbaşı D. D. Cunningham bildirmiştir. 1898'de Rus Askeri Doktoru Peter Fokitsch Borovsky benzer bildirimlerde bulunmuştur. 1903 yılında Massachusetts'de bir hastanede Ermeni bir hastayı tedavi eden James Homer Wright hastalığı klinik olarak ilk tanımlayan kişi ünvanını almıştır. (19).

Hastalık VL, KL ve MKL olarak gruplandırmıştır. VL ya da Kala-azar olarak adlandırılan hastalığın etkeni; ilk kez 1900 yılında Hindistan'da hasta bir kişinin dalak yayma preparatında Leishman tarafından tanımlanmıştır. Aynı yıl Donovan, farklı olgularda etkeni ortaya koymuş ve bulgularını 1903 yılında yayınlamıştır. Etken Ross tarafından Leishmania donovani olarak adlandırılmıştır. 1904 yılında bu parazit önce Leishman-Donovan cisimcikleri, ardından da Leishmania donovani olarak isimlendirilmiştir. Nicolle ve Compte 1908 yılında köpekte buldukları hastalık etkenini Leishmania infantum olarak adlandırmışlardır (8,17,20).

Hastalığın nasıl bulaştığı ve yayıldığı uzun süre bir sır olarak varlığını korumuştur. Knowles tarafında promastigotun ilk kez Phlebotomus içinde gösterilmesi 25 yıl sonra bu sineğin parazitin yayılımında doğrudan rol oynadığının gösterilmesi de bundan 14 yıl sonra gerçekleşebilmiştir (17).

S. R. Cristophers 1904'de Kala-azarın patolojisini tarif etmiş ve parazitin dalak, karaciğer ve kemik iliğinde hemen hemen aynı yoğunlukta bulunduğunu göstermiştir. 1908'de Ch. Nikolle, daha önce Bezankon ve Griffon tarafından tarif edilen besiyerini basitleştirerek, Novy ve WJ Mac Neal (N.N.N.)'in 1904'de tarif ettikleri besiyerine benzer bir besiyerinde paraziti üretmiş, köpeğe ve maymunlara aşılama ve Akdeniz alt bölgesinde iç organlar layşmanyazis'inin rezervuarının köpek olacağı hipotezini ileri sürmüştür. Tunus'ta 1908'de

Nicole ve Compte köpekte Leishmania bulmuşlardır. Bu parasite 1908'de Nicoll Leishmania infantum adını vermiştir (4,21).

1913'te Migone tarafından Güney Amerika kıtasında layşmanyazis olarak tanımlanabilecek ilk olgu bildirimini yapılmıştır. 1910 yılında Manson Kala-azar'ın antimonlu ilaçlarla tedavisini tavsiye etmiştir (4).

1914 yılında iki Rus bilim adamı, Yakimoff ve Schokhor, Özbekistan'da yaptıkları çalışmalarda Buhara'dan elde ettikleri örneklerle hazırladıkları preparatta gördükleri amastigotları Leishmania tropica minor, Termiz'den elde ettikleri preparatta gördükleri amastigotları ise Leishmania tropica major diye adlandırmışlardır. Bu isimler L. tropica ve L.major isimlerinin başlangıcını oluşturmuştur (22).

Unat'a göre Türkiye'de ilk vaka bildirimini 20. yüzyıl başlarında Doğu Karadeniz Bölgesi'nden yapılmıştır. Dr. Vefik Vassaf'a göre Kala-azarın varlığını ilk yazan Kristamonas'tır. Bu hekim Trabzon'da Kala-azar tesbit ettiğini bildirmiştir. General Ord. Prof. Dr. Abdülkadir Noyan 1916 yılında Bağdat'taki 11 Osmanlı askerinin dalak ve karaciğerlerinden yaptıkları ponksiyonlarında L. donovani tespit etmiştir. 1918 yılında Dr. Hofert Kaller İzmir civarından Kala-azar'a rastladığını bildirmiştir. İbrahim Osman 1931 yılında bir Kala-azar vak'ası yayınlamıştır. Dr. Akil Muhtar Özden 1936 yılında bir kaç Kala-azar olgusu bildirmiştir (4).

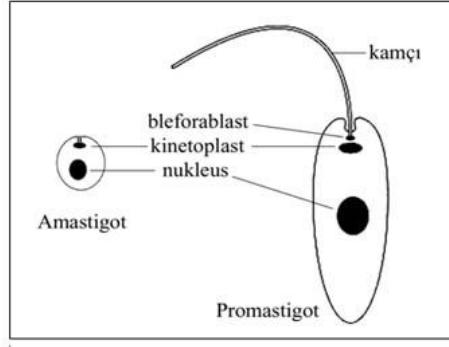
1980 yılına kadar özellikle hastalığın iç organları tutan formu için yapılan bildirimlerin çoğunluğu Ege Bölgesi'nden yapılmıştır. Örneğin; 1954–1964 yılları arasında yapılan bildirimlerin sayısı 55; 1974–1980 yılları arasında yapılan bildirimlerin sayısı ise 74'tür. Hastalığın deri formu aslında Anadolu'da yüzyıllardır bilinmesine ve değişik yöresel adlarla isimlendirilmesine rağmen, Unat'a göre 1833 yılı bilinen ilk bildirim yapıldığı yıldır. Bu konuda Reinhart ve Server Tefvik tarafından 1910 yılında hazırlanan bir broşür, Türkiye bağlamında halkı aydınlatıcı ilk basılı materyal olarak kayıtlara geçmiştir. 1911'de parazit ilk kez kültürde üretilmiş, ünlü deri hastalıkları uzmanı Hulusi Behçet, 1916'da ülserin altındaki epitel hücresi tabakasını 'stub sign' olarak tanımlamış ve tanıdaki önemini göstermiştir. Gramiccia ve arkadaşları tarafından 1984'te bildirildiğine göre, Türkiye içinde hastalığın deri formunun en endemik olduğu bölge Şanlıurfa'dır. 1996 yılında Şanlıurfa'da Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından bu hastalıkla savaş, vektör mücadelesi ve hastaların tanı ve tedavilerinin kolaylaştırılması amacıyla özel bir merkez kurulmuştur (10, 23).

2.3. Morfoloji

Leishmania türlerinin yaşam döngüsünde, insan ve diğer memelilerde amastigot kum sineklerinde ise promastigot olmak üzere aseksüel olarak çoğalan iki şekil bulunmaktadır. Amastigotlar 2- 5 µm boyunda oval veya yuvarlak şekildedir. Omurgalı konakta monositler, polimorf çekirdekli lökositler ve endotel hücreleri içerisinde kümeler halinde, bu hücrelerin parçalanmasıyla tek tek dağılmış şekilde bulunurlar. Makrofajların içindeki amastigotlar hücrenin asidik fagolizozomlarınca alınmalarına rağmen bunların içinde yaşamlarını devam ettirebilir ve çoğalabilirler. Makrofajların içinde çoğalan amastigotlar buldukları hücreden serbest kaldıktan hemen sonra başka makrofajları infekte edip, oralarda çoğalmaya başlarlar. Wright veya Giemsa ile boyanmış preparasyonlarda; sitoplazma ve kamçı mavi, nükleus ve nükleusa çok yakın kinetoplast parlak kırmızı renkte görülür. Parazit makrofajlarda parazitofor vakuolun içindedir. Leishmania'ların amastigot şekilleri electron mikroskobu incelemesinde; nükleus, nükleus içinde nükleus, parabazal cisim, blefaroplasttan çıkan kamçı (rizoplast), sitoplazmada mitokondri, lizozom ve golgi aygıtı da görülür. (24)

Promastigot, 22- 26 °C'de NNN besiyerinde ve Phlebotomus'un bağırsaklarında görülen morfolojik şekildir. Mekik şeklinde, bir ucu küt, 15- 20 µm uzunlukta 1,5- 2,5 µm genişlikte ve ön uçtan 15- 28 µm uzunluğundaki bir kamçısı ile karakterizedir. Promastigotun electron mikroskopik incelemesinde; ortada 0.6- 1 mikron çapında nükleus, nükleus içinde nükleus, parabazal cisim, blefaroplasttan oluşan kinetoplastik kitle, blefaroplasttan çıkan fibriler yapı gösteren kamçı, sitoplazmada endoplazmik retikulum, golgi aygıtı gibi yapılardan oluştuğu gözlenmiştir (8, 9).

Kinetoplastida sınıfındaki tüm protozoonlar bir kinetoplasta sahiptir. Kinetoplast, şekli daha çok çubuğa benzetilebilecek mitokondrial bir yapıdır. İçerisinde sayısı 10 bin civarında olan çok küçük DNA halkaları (minicircle) ve 50 civarında olan büyük DNA halkaları (maxicircle) bulunmaktadır. Bunlara topluca kinetoplastik DNA denmekte ve kDNA şeklinde kısaltılmaktadır. Kinetoplastın hücre içindeki işlevi tam olarak aydınlanmamakla birlikte, büyük halkaların mitokondrial ribosomal RNA'yı kodladığı; küçük halkaların ise mRNA'nın edisyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Parazitin tüm glikolitik enzimleri de burada yer almaktadır (25).



Şekil-1: Leishmania Parazitinin İki Formunun Şekilsel Gösterimi

2.4. Yaşam Döngüsü

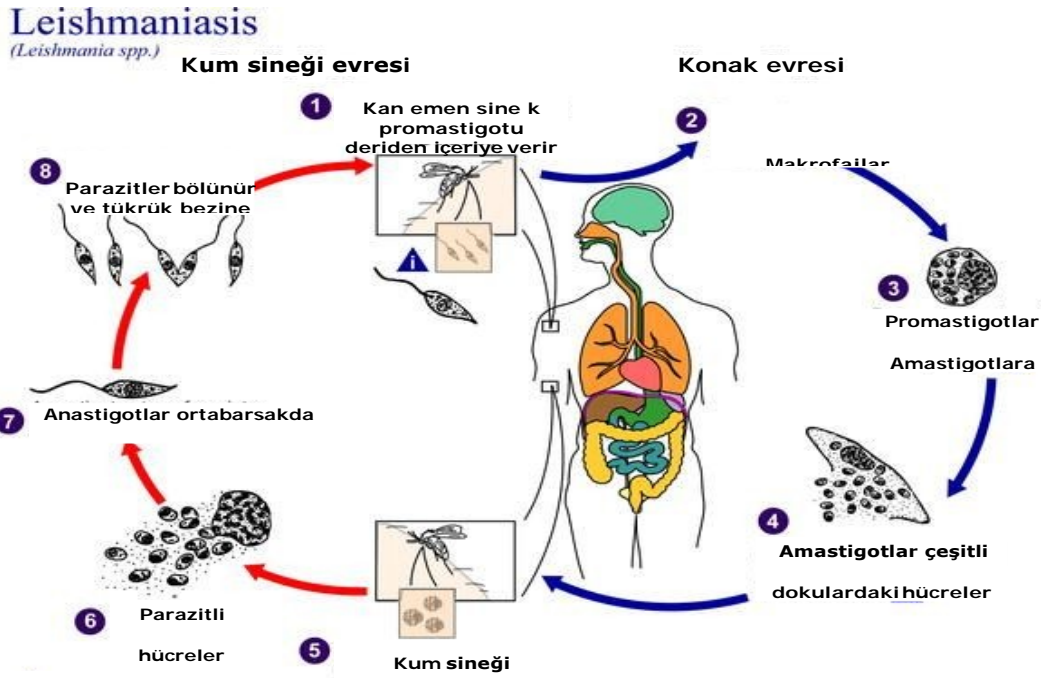
Yine Leishmania türlerinin yaşam döngüsünde, omurgalı ve omurgasız olmak üzere iki tür konak vardır. Omurgalı konaklar; insan, köpekler, köpekgiller ve daha önemsiz olarak kemiricilerdir. Omurgasız konaklar; Eski Dünya’da Phlebotomus, Yeni Dünya’da ise Lutzomyia cinsinde yer alan kum sinekleridir (8, 9, 26).

İnfekte kişilerden kan emen dişi kum sinekleri kanla birlikte Leishmania’nın amastigot şekillerini de alırlar. Orta bağırsağa gelen kan besininin etrafı peritrofik membran ile sarılır, amastigot formlar burada promastigot şekline dönüşüp peritrofik membranın ön kısmını kitinaz enzimi yardımıyla eriterek torasik mideye geçerler. Özel bir tropizm ve kemotaksis ile göç ederek özofagus ve farinks duvarına tutunurlar. Özofagustan ayrılarak ağız parçalarına gelir ve 4-7. Günde ağız parçaları ve hortumda görülürler. Kum sinekleri kan emmek için memeli derisini sokunca tükrük salgısı ile birlikte promastigotları içeri verirler. Kısa sürede makrofajlar tarafından fagosite edilen promastigotlar parazitoforus vakuolünde amastigot şekle dönüşür ve burada çoğalırlar. Makrofajda çoğalan amastigotlar hücreyi parçalar ve yeni hücreleri infekte ederler (8, 9, 26).

İnfeksiyon, infekte dişi bir kum sineğinin çiftleşme öncesi veya hemen sonrasında beslenmek ve üremek amacıyla memeli rezervuardan kan emmesiyle başlar. Erkek sinek sadece bitki özuları beslendiği için hastalığın yayılımında rol oynamaz. Eğer kan emmenin ardından sineğin gastrointestinal kanalında yeterli zaman geçmezse, parazitin döngüsünün sağlanması imkânsızlaşır. Bu ilk emilen kanın ardından sinek doğada başka yerlerde bitki özuları ile beslenmeye devam eder. Böylece parazit çoğalmak için gereken zamanı bulur. Eğer sinek, hasta

rezervuardan kan emdikten hemen sonra başka bir memeliden de kan emerse, parazit gelişmeye zaman bulamaz ve bunların hepsi sadece sindirilir (17).

Son zamanlara kadar vektörde başlayan gelişme döneminde *Leishmania*'ların morfolojik olarak homojen olduğu sanılmaktaydı, oysa yapılan çalışmalarla bu gelişme sırasında 3 farklı morfolojik dönemin ayırt edildiği bildirilmiştir (27). Phlebotomus tarafından alınan amastigotların bir kısmı sindirilirken, diğer bir kısmı şekil değiştirmeksizin yaklaşık 43 saat içinde bölünerek çoğalırlar. Bundan sonra "nektomonad" denilen uzun ve zayıf formlara dönüşüp, ikiye bölünerek çoğalmayı sürdürürler. Tekrar form değiştirerek, kısa ve geniş olan "haptomonad" veya "paramastigot" (kinetoplast lateral halde) formunda orta bağırsağın ön kısmına doğru ilerleyerek burada farinks tıkayacak kadar çoğalırlar.



Şekil-2: Parazitin Yaşam Döngüsü

Parazitin yaşam döngüsündeki promastigot evresi sineğin orta bağırsak ve toraks bölümünde gerçekleşir. Bitki öz sularıyla beslenmeye devam eden sineğin orta bağırsağında parazitler öylesine yüksek bir sayıya ulaşırlar ki, sonunda sineğin gastroözofajeal sfinkterini felce uğratarlar. Ve bunun

ardından regürjitasyon başlar. Buralardaki promastigotlar sineğin farinksine ve yanak kavitesine göç etmeğe son derece meyillidirler ve bu bölgelerde yerleşirler. Kan emmenin altıncı ile dokuzuncu günleri arasında sinek ağır bir farenjit geçirmektedir. Bu esnada bir sonraki kan emme sırasında promastigotların regürjite edilmeleri sürmektedir. Infekte kanın alınmasından 3- 7 gün sonra ilk metasiklik (enfektif) safhalar orta bağırsakta, hortumda ve az sayıda cibarium ve farinksde görülür. Bu safhada artık bölünmezler, çok hareketli, küçük ve zayıf görünürler (10 µm), kamçıları vücutlarının yaklaşık 2 katı uzunluğundadır. (17, 28, 29, 30)

Promastigotlar ayrıca hücresiz sıvı kültürlerde de üreyebilmektedirler. Bu kültürler bifazik, yarı katı ve sıvı olmak üzere 3 ayrı kategoride toplanır. Bifazik ve yarı katı ortamlar defibrine omurgalı kanına, sıvı ortamlar da Fetal Sığır Serum'una (FSS) gereksinim gösterirler. Bu ortamlarda 22-26 °C'de üreyen promastigotların üreme hızının %5 CO₂ kullanılması durumunda daha da arttığı bildirilmiştir. Kültürde parazitin değişik formlarının görülmesi ve virülanslarındaki değişiklikler, metasiklik promastigotların in vitro da geliştiğini, yani metasiklogenezisin sonuçlanabildiğini göstermiştir (31, 32).

Parazitler konak derisinden içeriye sineğin tükürüğüyle birlikte girmektedirler. Isırık yerinden vücuda giren ve ekstrasellüler alanda toplanan promastigotların makrofajlar tarafından fagosite edilmelerinin ardından, hücre yüzeylerinde bol miktarda bulunan lipofosfoglikanlar (LPG) sayesinde hücre yüzeyine tutundukları, ayrıca makrofajlardaki C3 reseptörlerinin de tutunmada rol oynadıkları bilinmektedir. Enfektif promastigotlar, vektör tarafından kana verildikten sonra omurgalı konağın çeşitli savunma mekanizmalarına karşı koyarlar. Özellikle komplemanın, sitotoksik ve eritici etkilerine karşı koymanın yanında, bu etkileri kendi lehine kullanarak konağın makrofajlarını işgal ederler. Bu işgal işleminde özellikle komplemanın yüzey antijenleri olan ve 63 kDa ağırlığındaki gp63 ile LPG (lipofosfoglikan)'nin rol oynadığı, Phlebotomus'ların tükürüklerinde bulunan maddelerin de bu işleme yardımcı oldukları bildirilmiştir (5, 33).

Vücut savunma mekanizmalarından kurtulan ve olasılıkla lektin–ligand etkileşimleri sayesinde hücre dışı sahada tutunan parazitler makrofajlar tarafından alınır. Parazit içeren bu makrofajlar ya o bölgede kalmaya devam ederler ya da mukokutanöz bileşkelere taşınırlar veya retiküloendotelial dokuya giderler. Parazit her üç durumda da hücre içinde süratle amastigot formuna dönüşüp replikasyonunu başlatır. Bu replikasyon konak hücrenin tamamen amastigotlarla dolup en sonunda patlamasıyla son bulur. Serbest kalan amastigotlar başka makrofajları infekte etmeye hazırdırlar. Bu şekilde kanda veya lezyonun hemen altında hem serbest amastigotlar, hem de infekte makrofajlar görünmektedir. Sinek tekrar kan emmek için

soktuğunda hem bu serbest amastigotları, hem de tekrar infekte makrofajları alır. Parazit sineğin mide kanalında bir dizi karmaşık gelişim süreci geçirir. Bu döngü sineğin beslenmek için bir başka konak bulmasıyla devam eder. Tüm bu döngü özellikle çevre ısısına bağımlı olarak 4–25 gün (ortalama 7–12 gün) sürer (16).

Bölgede bulunan herhangi bir Phlebotomus türünün Leishmania vektörü olabilmesi için bazı özellikler taşıması gereklidir. Bu özellikleri şöyle sıralamak mümkündür: (i) bölgede o türün iyi yerleşmiş olması ve diğer türlerden daha çok sayıda bulunması, (ii) kuvvetli insansever özelliğinin olması, (iii) parazitin gelişmesine izin verecek yapıda olması ve dişinin ağız parçaları ve farinks yapısının promastigotlarla tam olarak dolmasına izin verecek düzeyde olması, (iv) paraziti omurgalı konağa aktaracak kadar canlı kalabilmesi (12, 34).

2.5. Vektör

Nematocera grubunda bulunan Phlebotomidae ailesi içinde yer alan Phlebotomus cinsi, eski dünyada olduğu gibi ülkemizde de Leishmania cinsi protozoonların biyolojik vektörlüğünü yapmaları nedeniyle tıbbi açıdan önem taşımaktadır. Kum sineklerinin sınıflandırması phylum Arthropoda, sınıf Insecta, takım Diptera, alt takım Nematocera, aile Phlebotomidae alt aile Phlebotominae şeklindedir. Her ne kadar bütün kum sinekleri genel görünümde birbirlerine benzese de kuzey ve güney yarımkürede, eski ve yeni dünyada farklı epidemiyolojik durumlardan kaynaklanan biyolojik farklılıkları da bulunmaktadır. Phlebotomidae ailesinin alt cinsi içinde yaklaşık 700 tür tanımlanmıştır. Bu türlerin yarısı Lutzomyia, üçte biri Sergentomyia, bir kısmı Phlebotomus, ve küçük bir kısmı ise Brumptomyia, Warileya, Chinius cinsleri içinde yer almaktadır. Bunlar; Yeni Dünya’da üç cins; Brumptomyia, Warileya ve Lutzomyia, Eski Dünya’da üç cins; Chinius, Phlebotomus ve Sergentomyia’dır (35).

Phlebotomus türünden ancak 30 civarındaki sayıda tür layşmanyazis için vektör olarak tanımlanmıştır. Bu türler de dünyanın tropikal ve ılıman bölgelerinde yaşarlar. Kum sineklerinin konak seçimi türlere göre değişir; Phlebotomus, Lutzomyia ve Sergentomyia gibi cinsler omurgalılarından beslenir. Bazı türler sadece memeli hayvanlardan kan emerken (zoofil), bazı türler hem hayvan hem insanlardan (zoo-antropofil), bazı türler ise sadece insanlardan (antropofil) kan emmektedirler. Örneğin Eski Dünya türlerinden olan *P. papatasi*’nin antropofilik olmasına rağmen sığır, köpek ve kuş üzerinden de beslendiği tespit edilmiştir. Sergentomyia’ya ait türler ise genellikle sürüngenler üzerinden beslenmektedirler. Bununla birlikte az sayıda tür de amfibiler ve kuşlar üzerinden beslenmektedir (18, 27).

Phlebotomus'ların tekrar tekrar kan emmeleri, enfeksiyon bulaştırmaları açısından önem taşımaktadır ve bu konuda türler arasında değişiklikler bulunmaktadır. P. longipes gibi bazı türlerin yumurtaları kan olmadan gelişmemektedir. P. perniciosus bir kez kan emdikten sonra yumurtalayana kadar tekrar kan emmemektedir. P. papatasi ise yumurtalama ile ilişkili olmadan birçok kez kan emebilmektedir.

Phlebotomus (13 altcins); Phlebotomus cinsine ait olan türler memelilerden beslenmekte Sergentomyia (9 altcins) ise reptil (kertenkele vb) ve amfibiler üzerinde nadiren memelilerden beslenmektedirler. Lutzomyia (14 altcins, 11 tür); cinsi ise yeni dünyada yaşayan ve tıbbi önemi olan grubu oluşturmaktadır. Hem memelilerden hem de sürüngenlerden beslenmektedirler.

Phlebotomus'lar kum sinekleri (sandfly) adı verilen grup içinde yer almakta, yurdumuzda ise tatarcık, yapyakan, etisineği veya yakarca diye adlandırılmaktadır. Phlebotomus'lar layşmanyazis dışında bartonellosis ve birçok arboviral hastalıkların etkenlerini de taşımaktadırlar (36).

Phlebotominae'yi ilk kez 1691'de Phillippo Bonnani (bilinmeyen bir türün erkeğini) tanımlamıştır. Phlebotomus papatasi ise 1786' da Scopoli tarafından tanımlanmıştır. Ülkemizdeki yayılışlarının saptanması üzerinde yapılan alışmalar Akdeniz, Ege, İç Anadolu, Güney Anadolu Bölgelerinde toplam 20 türün varlığı bildirilmiştir (36, 37, 38)



şekil-3: Kum Sineğinin Erkeği (Solda) Ve Dişisi (Sağda)

Phlebotomus'lar, kahverengimsi, küçük ve dar vücuda sahip, uzun bacaklı, vücudun üzerinde dik duran kanatları olan, uzun antenli, 5 segmentli, sarkık palplı 3mm civarında büyüklüğü olan sineklerdir. Tüylü vücutları ve ağız parçaları, pronotumun çıkık olması ve dinlenme halindeyken kanatların vücuda dik, "V" şeklindeki duruşu ayırt edici özelliklerindedir (38).

Kum sinekleri krepuskular ya da nokturnal davranış gösterirler, çok azı gündüzleri sokma faaliyeti gösterir. Gündüz dinlenme alanları; karanlık kuytu yerlerde, bodrumlarda, hayvan barınakları, kümesler, duvar çatlakları, kayalık alanlar, mağaralar, ağaç kovukları, rodent ve diğer küçük memelilerin kazdıkları yuvalar, kuş yuvaları ve termit dağları gibi serin ve nemli yerlerdir . Geceleri aktif duruma geçmektedirler. Erişkin dişi Phlebotomus'lar 3 hafta yaşayabilirken erkeklerin yaşam süresi ortalama 2 haftadır. Dişi kum sineği, yumurtalarını bina yıkıntıları, duvarlardaki çatlaklar, hayvan barınakları, ev atığı yığınları ve benzeri gelişmekte olan larvanın organik gıda bulabileceği, sıcak ve nemli yerlere bırakmaktadır (38,39).

Yumurtaları iki ucu yuvarlak 300- 400 µm uzunluğunda, 90-150 µm genişliğinde olup bir tarafı düz, diğer tarafı konkav şekildedir. Yumurtalar ilk yumurtlandığında beyazdır, ancak birkaç saat içinde türüne göre kahverenginden siyaha değişik renklerde görünebilir. Yumurtadan çıkan larva 2.5- 3.5 mm uzunlukta, 12 segmentli olup, pupaya dönüşmeden önce 4 gömlek değiştirmektedir. Larvanın baş kısmında çiğneyici ağız parçaları bulunmakta ve yaprak küfleri, böcek parçaları, hayvan dışkısı gibi organik maddelerle beslenebilmektedir. Dördüncü evre larvadan pupa gelişir. Larva ve pupalar karada yaşam göstermelerine rağmen kuruluğa çok duyarlıdırlar. Pupa evrimini tamamladıktan sonra erişkin dışarı çıkmaktadır. (40).

Sadece dişiler, yumurta oluşturmak için kanla beslenirler. Phlebotomus'lar diğer kan emen artropodlarda olduğu gibi, kan emerken konağın derisinde oluşturdukları yara üzerine tükrüklerini salgılamaktadırlar. Bu tükrük pıhtılaşmayı önleyici (Apyraz), damar genişletici (Prostoglandin E2) ve iltihap giderici (Anti-histamin, Anti-serotonin) özellikleri olan maddeler içermektedir (41, 42).

Phlebotomus'ların tükrüğünde bulunan bazı maddeler parazitin infeksiyon oluşturmaya yardımcı olur. P. papatasi'nin tükrüğü makrofajlardaki protein fosfataz 1 ve 2 ile nitrik oksit yapımını inhibe ederken, aynı zamanda Th-1 yanıtını azaltır, Th-2 yanıtını da artırır. Hücresel ve moleküler düzeydeki bu durum konağın aleyhinedir.

Phlebotomus'ların aktivitelerine meteorolojik koşulların etkili olduğu ispatlanmıştır. Erişkin Phlebotomus'ların en aktif oldukları ısı derecesi 25 -28 °C'dir, ideal nem oranı ise %50'nin üstündedir bazı türlerde ise bu oran %75-85'e kadar çıkabilmektedir. Kum sinekleri, iyi uçucu değildir (19).

Sivrisineklere benzemelerine rağmen, onların aksine, konaklarına sessizce ve zigzag çizerek ve küçük zıplamalarla yaklaşmaları karakteristiktir. Uçuş mesafeleri genelde 80-200 m civarındadır, fakat sıcak ve durgun havalarda bu mesafe 1 km'ye kadar çıkabilmekte. Phlebotomus'ların 10 m'den daha uzaktaki insanları seçemedikleri belirtilmektedir.

Dinlenerek her uçuşta bir öncekinden daha yükseğe çıkan Phlebotomus'lar yaklaşık 25-30 m yüksekliğe kadar çıkabilmektedirler. Rüzgâr aktivitelerinde önemli rol oynamaktadır. En aktif oldukları zaman durgun havalardır. Suni ışığın Phlebotomus aktivitesinde rolü vardır ve bazı türlerde suni ışığa karşı pozitif fototaksi bulunmaktadır (38).

Phlebotomus cinsine ait bazı türlerin çeşitli parazitik ve viral hastalıkları taşıdıklarının anlaşılması, bu cinsin son yıllarda üzerinde en çok çalışılan gruplardan biri olmasına sebep olmuştur. Özellikle hastalığın epidemiyolojisinde hangi türün vektör olduğunu tespit etmek çok önemlidir. Morfolojik olarak birbirine çok yakın türlerin, çoğu zaman farklı biyolojik özellikler gösterdikleri ve hastalıkları taşımada değişik roller üstlendikleri bilinmektedir. Bu nedenle türlerin doğru biçimde tanımlanarak, birbirlerinden ayrılması gerekmektedir.

Phlebotomus genellikle Avrupa'nın güneyi, Asya, Afrika, Avustralya ve Orta ve Güney Amerika gibi tropik ve subtropik bölgelerde görülmekle birlikte dağılımları tam olarak 50° kuzey enleminin hemen altından, Kanada'nın güneybatısından başlar ve Fransa'nın kuzeyinde sona erer. Güney yarı küre dağılımları yaklaşık 40 ° güney enlemine kadar gelir. Ancak Yeni Zelanda ve Pasifik kıyılarında görülmezler (38).

Tablo-2: Türkiye'de tespit edilen kum sineği türleri

Cins	Phlebotomus		
Alt cins	Phlebotomus	Alt cins	Larrousius
Tür	Ph. papatasi	Türler	Ph. major Ph. neglectus Ph. syriacus Ph. tobbi Ph. kandelakii Ph. perfiliewi Ph. galilaeus Ph. mascittii
Alt cins	Paraphlebotomus	Alt cins	Adlerius
Türler	Ph. alexandri Ph. jacusieli Ph. sergenti Ph. similis Ph. caucasicus	Türler	Ph. balcanicus Ph. halepensis Ph. kyrenia Ph.brevis Ph. simici
Cins	Sergentomyia		
Türler	S. minuta S. dentata S. fallax S. theodori		

Anadolu havzasında Larrousius, Adlerius, Paraphlebotomus ve Phlebotomus alt cinslerine ait önemli türler bulunmaktadır. Larrousius ve Adlerius alt cinslerine ait bazı türler visseral layşmanyazis etkeni *L. infantum* vektörleri oldukları için son zamanlarda önem kazanmışlardır. Paraphlebotomus alt cinsine ait 14 türün 7 tanesi kanıtlanmış veya şüpheli *L. major* vektörleridir. *P. alexandri*, *P. caubaudi*, *P. jacusieli*, *P. kazeruni*, *P. riouxi*, *P. sergenti* ve *P. similis* bu türlerdendir.

2.6. Rezervuarlar

İnsanı infekte edebilen *Leishmania* türlerinin rezervuar konakları memeli hayvanların geniş bir bölümünü kapsamakta ve insan da bu grubun içine dâhil edilmektedir. Özellikle immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerin periferik kanlarında normalden çok fazla parazit bulunmakta ve bunlar *Phlebotomus* tarafından kolaylıkla alınabilmektedir.

Akdeniz bölgesi, Çin, Güney Amerika'da *L. infantum*'un rezervuar konağı olarak köpekler gösterilmektedir (44, 45). Eski Dünya'da köpeklerde görülen layşmanyazisin etkeni *L. infantum* ile Yeni Dünya'daki etken *L. chagasi*'nin aynı parazit olduğu artık kabul edilmektedir. Layşmanyazis, hayvan rezervuarların rol oynadığı ve oynamadığı klinik şekilleri ve ekoepidemiolojik açıdan; zoonotik kutanöz layşmanyazis (ZKL), antropotik kutanöz layşmanyazis (AKL); zoonotik visseral layşmanyazis (ZVL); antropotik visseral layşmanyazis (AVL) olmak üzere dört gruba ayrılabilir (46, 47, 48, 49).

2.6.1 Zoonotik Kutanoz Layşmanyazis (ZKL)

ZKL için ana odak Latin Amerika, Orta ve Güneybatı Asya ve Kuzey Afrika'dır. Yeni Dünya'da başlıca etken *L. (viannia) braziliensis* ve *L. (leishmania) mexicana* kompleksleridir. Buralarda vektör (*Lu. Whitmani*, *Lu. Intermedia*, *Lu. Umbratilis*) çok geniş bir alana yayılmıştır. Rezervuarlar daha çok insansız bölgeler ile orman ve kırsallarda yaşayan kemirgenler ve büyük memelilerdir.

Eski Dünya'da hastalığın sorumlusu *L. majör*'dur. Şehirler *P. Papatasi* gibi vektörlerle *Psammomys obesus* gibi kemirgen rezervuarların bir arada buldukları doğal habitata doğru kaymaktadır. Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da *Meriones sp.*, Asya'da değişik bölgelerinde *Rhombomys opimus* yaşamakta ve *L. majör* için iyi birer rezervuar görevi görmektedirler. ZKL

için en önemli risk faktörü kentleşme, ormanların yok edilmesi nedeniyle hastalık yayılımının insanlı alanlara kayması; yeni barajların inşası, sulama kanalları ve tarımsal gelişim sonucu yeni odakların oluşmasıdır. Eski dünyada kentleşme en büyük risk faktörüdür. *Psammomys obesus*, *Nesokia indica* gibi hayvan rezervuarların yaşamalarına uygun yeni alanlar ortaya çıkmaktadır (50, 51).

2.6.2. Antroponotik Kutanöz Layşmanyazis (AKL)

AKL Eski Dünya'da görülür ve rezervuarların neredeyse hepsi kentler veya kent çevresi kaynaklıdır. Parazit, *L. tropica* ve vektörü de çoğunlukla *P. sergenti*'dir. Ancak *L. aethiopica* rezervuarı olan küçük kemirgenlerden, köpeklerden ve bir fareden izole edilmiştir. Antroponotik form için en iyi önleyici çözüm hastaların olabildiğince erken tedavi edilip, insan rezervuar sayısının olabildiğince azaltılmasıdır. Kırsal alandan kentlere göç AKL için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Günümüzde Şanlıurfa (Türkiye); Tahran, Şiraz ve Bam (İran); Musul (Irak); Kabil, Kandahar ve Herat (Afganistan); Halep (Suriye); Taşkent (Özbekistan) gibi eski dünya şehirlerinde nüfus yoğunluğu çok yüksek, hijyenik ve kentsel alt yapı koşulları çok kötü, gecekondulaşma çok fazla olduğundan, vektörün yaşaması için son derece uygun ortamlar oluşmakta ve bu durum AKL'in yayılmasının da oldukça yüksek olmasıyla sonuçlanmaktadır (50).

2.6.3. Zoonotik visseral layşmanyazis (ZVL)

Yeni dünyada sorumlu parazit *L. chagasi*, vektör *Lu. Longipalpis*; eski dünyada parazit *L. Donovanii* kompleksi (*L. Infantum*, *L. Donovanii*, *L. Archibaldi*) ve vektör birden fazla *hlebotomus* türüdür, ama Asya'da vektör olarak *P. Argentipes* önde gelmektedir. Evcil rezervuar köpek, silvatic rezervuarlar tilki ve çakal gibi köpekgillerdir. Ancak köpekler aynı zamanda VL hastasıdırlar ve en az 1/3'i tipik deri belirtileri sergilerler. Aynı şekilde Latin Amerika'da da *L. Chagasi* insanın dışında köpeği de hastalandırır. Akdeniz havzası ve Ortadoğu'da *L. Infantum*'un vektörü *Larrossius* alt cinsinde yer alan çeşitli türlerdir. Eskiden kırsal olan alanlar kente yakın duruma gelmesi, kum sinekleriyle rezervuar köpeklerin bir araya gelmesi ve bu alanların gittikçe artması kaçınılmaz sonucu doğurmaktadır. Bu durum hem eski, hem de yeni dünya için aynıdır. Ana risk faktörlerinden birisi yine kırsal bölgelerden kentlere göçtür. Bu faktör sosyal ve

ekonomik faktörlere bağı olduğu kadar, iklim değişiklikleri ve doğal afetler gibi şartlardan da etkilenmektedir (50).

2.6.4. Antroponotik Visseral Layşmanyazis (AVL)

Parazit genellikle *L. donovani* ve *L. archibaldi* olup, birçok *Phlebotomus* türü vektör rolünü üstlenmektedir. İnsanın tek rezervuar olduğu, özellikle de hastalık sonrasında Post Kala–azar Dermal Layşmanyazis (PKDL) gelişen, olguların epidemiyolojik açıdan son derece önemli olduğu gruptur. AVL daha çok eski dünyada Doğu Afrika ile Hindistan ve çevresindeki ülkelerle sınırlıdır. Doğu Afrika ülkelerinde göçün rolü çok büyüktür. Özellikle AVL’in endemik olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelerden dönen mülteciler, mevsimlik işçiler, eski deniz aşırı askerler gibi geçici süre için buralara veya buralardan göç etmiş topluluklar risk gruplarını oluşturmaktadır (50).

Yapılan incelemelere göre; köpeklerin az olarak bulunduğu bir bölgede, bunların % 2'si bile infekte olsa parazitin canlılığını ve evrimini sürdürdüğü belirlenmiştir. Son yıllarda Akdeniz havzasındaki bazı bölgelerde köpeklerdeki VL'in tırmanışta olduğu; hastalığın seroprevalansının yer yer %30–40'lara ulaştığı bildirilmiştir. Bazı endemik bölgelerde belirlenen ve %63'e kadar dayanan seroprevalans değerleri söz edilen tırmanışın en çarpıcı örneklerindedir (159). Üstelik Amerika kıtasında da tırmanışa geçtiği yolunda bildiriler bulunmaktadır (52).

Bu durum, köpek popülasyonunda esaslı bir azalmaya ihtiyaç olduğunu ve bütün sokak köpekleri elimine edilmedikçe tarama sonucu sadece infekte köpeklerin ortadan kaldırılmasının uygun olamayabileceğini göstermektedir. Ülkemizde de Ege bölgesinde yapılan çalışmalarda köpeklerde genel olarak %6 seropozitiflik saptanmış ve bunların bir kısmında parazit izolasyonu gerçekleştirilerek parazit türünün *L. infantum* MON-1 olduğu tespit edilmiştir (3).

Hasta bir köpeği kan emmek üzere ısırın dişi yakarcanın hasta olmayan bir köpeği ısırmasıyla hastalığın doğrudan (köpekten köpeğe) taşınması gerçekleşir. Esasen insan bu zincirde araya kazara giren konaktır ve enjektör paylaşılan ilaç bağımlıları dışında, kesinlikle *L. infantum* için rezervuar rolü yoktur. İnsandaki infeksiyon kontrolü köpek VL'ini kontrol etmekle çok yakından ilişkilidir (44,54).

Köpektaki hastalık deri lezyonları, lokal veya generalize lenfadenopati, anemi ve pıhtılaşma bozuklukları, göz lezyonları, kilo kaybı ve ateş başta olmak üzere poliüri, polidipsi, hepatosplenomegali, konjunktivitis, ishal, kusma, melena, iştahsızlık, aşırı yorgunluk, burun

akıntısı, depigmentasyonları ve kanaması, öksürük, tırnaklarda aşırı uzama, tüylerde dökülme, ekfoliyatif dermatit, eklem tutulumu, asit gibi pek çok klinik bulguya yol açar. Klinik bulgular hastalığın bulunduğu safha, köpeklerin bağışıklık durumu ve uygulanan tedaviye göre farklılıklar gösterir. İnfekte köpeklerin en az üçte birinde ise herhangi bir bulguya rastlanmaz (56, 130, 172, 178). Bu nedenle hastalığın klinik tanısının oldukça zor olduğu bildirilmiştir. Köpeklerdeki infeksiyon yaş grubu, ırk, cinsiyet ayırımı yapmaksızın oluşmaktadır. Bununla birlikte, özellikle küçük köpeklerde semptomatik infeksiyon çok nadirdir.(55, 56, 57, 58, 59)

Diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de insanlarda görülen VL'in doğadaki rezervuarlığını köpekler yapmakta ve hastalığın bir bölgede endemik veya sporadik olgularla devam etmesinde en önemli rolü oynamaktadırlar. Türkiye'de köpeklerdeki layşmanyazisin saptanmasına yönelik çalışmaların artmasıyla, çeşitli bölgelerimizdeki durum da açıklığa kavuşmaktadır. Başta kırsal kesimlerde olmak üzere hastalığın doğadaki kaynağı olan infekte köpeklerin prevalansının Akdeniz ülkelerinde %1.1 ile %37 olduğu, ancak insan ve köpek olguları arasında hastalığın görülme oranları açısından doğrudan bir ilişki olmadığı belirtilmektedir. Kala-azar olgularının sporadik olarak yayılım gösterdiği Manisa ilinin çeşitli köylerinde, köpekler arasındaki prevalans %3.6-19 arasında olduğu, Muğla ilinin Göktepe köyünde bu oran %3.8, Aydın Kuşadası ilçesinde %9.1, Bursa yöresinde ise %4.3 olarak saptanmıştır (57, 58, 60).

Bütün bu bilgiler gözönüne alındığında, köpeklerin infekte olmasının engellenmesinin oldukça önemli, ayrıca sosyal ve maddi açıdan gerekli olduğu açıkça görülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda yapılan çalışmalar köpeklerde kullanılacak aşuların üretilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların sonucunda gp63, dp72 gibi iki antijen köpek aşısı olarak halen denenmektedir. İster semptomatik, isterse asemptomatik olsun; parazitlerle karşılaşan köpeklerin önemli bir kısmında humoral bir yanıt oluşmaktadır (61).

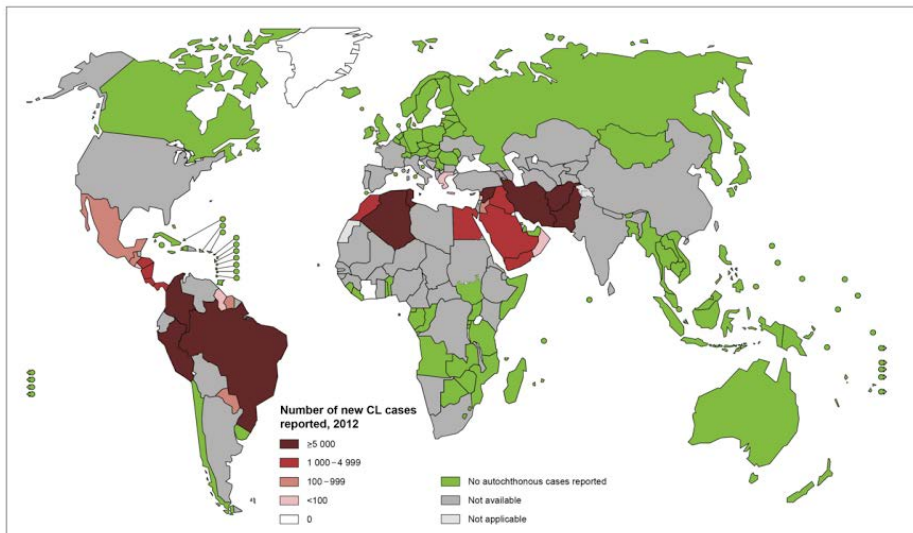
KanL'in etkensel tanısı karaciğer, kemik iliği, dalak ve lenf nodüllerindeki amastigot formların saptanmasıyla, buralardan alınan örneklerin NNN veya benzeri bir besiyerine ekilmesi sonucu üreyen promastigot formların görülmesiyle ya da örneklerin deney hayvanlarına ekimi yoluyla konulmaktadır. Bununla birlikte infekte olmuş köpeklerin ancak %20-30'unda etkeni göstermek mümkün olabilmektedir (178). Bu yüzden köpeklerdeki kesin tanı ancak serolojik yöntemler ve moleküler yöntemler ile konulabilmektedir. Bugün için en kullanışlı serolojik yöntemler IFA, ELISA, DAT ve rK39 immünokromatografik yöntemleridir. IFAT'ın duyarlılık ve özgünlüğü %100'e yakın olduğu bildirilmiştir (59,62).

2.7 Epidemiyoloji

Layşmanyazis, Leishmania cinsine ait 20 türün neden olduğu vektör kaynaklı paraziter hastalıklar grubudur. Tropikal ve original bölgelerin hastalığı olan layşmanyazis; Kuzey Afrika ve Güney Batı Asya'da özellikle 1- 4 yaş, Batı Afrika ve Hindistan'da 5- 9 yaş arası çocuklarda, Çin ve Avrupa'da ise hemen tüm yaş gruplarında görülebilecek şekilde original karakter göstermektedir. Akdeniz havzası ve Avrupa için de bir sağlık origina olan hastalık, Türkiye'den Portekiz'e kadar olan Avrupa kıyı bölgelerinde görülmektedir. VL'in bölgesel olarak saptanmış tipleri arasında; Akdeniz, Hindistan, Çin, Sudan ve Güney Amerika tipleri bilinmektedir (59).

DSÖ'nün verilerine göre VL görülen ülkelerin sayısı 88'dir. Bunların 66'sı Eski Dünya'da, 22'si Yeni Dünya'da yer almaktadır. Bu yaygınlık sadece ılıman ve sıcak iklimlerde yaygın olmakla kalmayıp topografik çeşitlilik de gösterir. DSÖ'ne göre dünya çapında 350 milyon insan layşmanyazis riski altındadır ve 12 milyon kişi de hastalıktan bir şekilde etkilenmiştir. Hastalığın yıllık insidansı 1–1.5 milyon yeni kutanöz layşmanyazis, 500 bin civarında da visseral layşmanyazis olgusudur. Yıllık ortalama 600 bin bildirimden de anlaşılacağı gibi hastalanan insanların büyük bir kısmı bildirim dışı kalmaktadır (50, 53).

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, worldwide, 2012



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2013. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (CNTD)
World Health Organization



Şekil-4: Dünya'da Layşmanyazis

Son zamanlarda yeni origina odaklar ortaya çıkmış, epidemiler tam olarak origina altına alınamamıştır. Epidemik bölgeler demografik değişkenlik ve hareketlere bağlı olarak yayılım göstermektedir. Güney Avrupa'da HIV sıklığına original olarak VL sıklığında bir artışın olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda Güneydoğu Avrupa'da AIDS hastalarının %1,5–9,5'u layşmanyazisten etkilenmiş, bu da HIV–Leishmania ko–enfeksiyonlarını bu bölgelerde çok önemli bir sorun haline getirmiştir. HIV/VL hastalarda ortalama yaşam süresi 13 ay olduğu bildirilmesine origin, sadece HIV'li hastalarda yaşam süresi daha uzundur. HIV–Leishmania ko–enfeksiyonu hakkındaki bir başka kötü haber de origina bölgelerde ilaca dirençli suşların ortaya çıkmış olması ve hastalığın epidemiyolojisinin tehlikeli biçimde değişime uğramasıdır. İlaç bağımlıları arasında görülen şırınga paylaşımı nasıl AIDS'in yayılımı için çok kuvvetli bir kolaylaştırıcı faktör ise, HIV/Layşmanyazis koinfeksiyonu için de aynı geçerlidir (63).

Klinik formların yaygınlığına bakıldığında; VL olgularının %90'I Bangladeş, Brezilya, Hindistan, Nepal ve Sudan'dan; MKL olgularının %90'I Bolivya, Brezilya ve Peru'dan; KL olgularının %90'I Afganistan, Brezilya, İran, Peru, Suudi Arabistan ve Suriye'den bildirilmektedir. Dünyadaki layşmanyazis haritasını Güney Avrupa'dan Afrika'ya, Güney Asya'dan Orta ve Güney Amerika'ya uzanan geniş bir kuşak oluşturmaktadır. Eski Dünya'da enfeksiyon oluşturan başlıca altı tür göze çarpmaktadır: *L. donovani*, *L. infantum*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. tropica*, *L. archibaldi*. Son yıllarda bunların arasına, yedinci tür olarak da *L. killicki* girmiş ve bugün Afrika'daki diğer antroponotik KL etkeni olarak origi görmektedir (64, 65).

L. donovani Hindistan'da çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Rezervuar hayvan yoktur. Kuzey Çin'de ve Orta Asya'da origina olarak görülür ve rezervuar köpeklerdir. Epidemik olarak Sudan başta olmak üzere Doğu Afrika'da çocuklarda ve genç erişkinlerde enfeksiyon sporodiktir. Akdeniz çevresi ülkeler (Türkiye dahil), Orta Doğu'da sporodik olgular şeklinde küçük çocuklarda nadiren erişkinlerde, immün sistemi baskılanmış kişilerde enfeksiyon görülür. Endemik bölgedeki AIDS'lilerin %1-5'inde VL belirtileri vardır (8, 65).

Birçok ülkede origina olan layşmanyazis zaman zaman epidemilere de neden olabilir. Hastalık rastlandığı ülkelerde bölgesel karakter gösterir. Bunda ısı, nem, bölgenin yüksekliği ve bitki örtüsü gibi faktörlere bağlı olarak vektör olan kum sineği türlerinin o bölgede fazlasıyla çoğalabilmesi ve rezervuar olan insan ve hayvanların bulunması rol oynar. Bu yüzden VL nehir vadilerinde, denizden yüksekliği 600- 700 m'yi geçmeyen ovalarda daha sık görülür. Fakat Orta Asya'da olduğu gibi denizden 2000 m yüksek yerlerde de VL görülebilmektedir. Köylerde şehirlerdekinden çok daha sıktır. VL'e kötü hijyen, düşük sosyo-ekonomik durumda olanlarda daha sık rastlanır. Hastalığa duyarlılıkta ırkın ve cinsiyetin rolü yoktur. Kum sineği sokması olasılığı

daha fazla olduğundan erkeklerde VL daha fazla görülür. 1993 yılından beri layşmanyazisin yayıldığı coğrafi alanlar önemli derecede artmıştır. Layşmanyazisin değişen epidemiyolojik özelliklerinin arkasında yatan faktörlerin her biri birer epidemiyolojik risk faktörü olarak tanımlanabilir. Bu risk faktörlerinin bir kısmı net olarak insan kaynaklıdır. Bunlar arasında göç, ormanların yok edilmesi, orman ürünleri ticareti, madencilik, baraj yapımı, tarım alanlarının genişletilmesi, yol inşaatları, artan kentleşme, mevsimlik işçi, dünyada ekonomik kriz, savaş, büyük göçler enfeksiyona duyarlılıktaki artış sayılabilir. Bir kısmı ise doğal çevreye ait değişikliklerdir, bunlar bile dolaylı yoldan insan ile ilişkilendirilebilir (50, 66).

1984- 94 yılları arasında Sudan'da ortaya çıkan original, bölgedeki ilk original olması ve insanların duyarlılığının yüksek olmasının da etkisiyle bölgedeki 300.000 kişiden 100.000'inin ölümüne yol açmıştır. 1997 de yine Sudan'da hastalık oranında %400 artış olmuştur. Bölgedeki kriz ve açlık nedeniyle oluşan büyük göçler ve hareketleri epidemiyi Eritre ve Etyopya'ya da taşımıştır. Brezilya'da da 1998 yılından beri VL olguları artmaktadır (50).

1996'da Afganistan'ın Kabil kentinde 270.000 KL olgusu olduğu hesaplanmıştır. Bu dönemde Kabil çok sayıda göç almış bir şehirdir ve nüfus hızla artarak 2 milyona ulaşmıştır. Hastalığın kentte bu şekilde artması da bu göçe bağlanmıştır. Ülkemizde paraziter enfeksiyonların geleceği konusunda uygun önlemler alınmazsa her zaman bir risk faktörü olacaktır. GAP projesini de buna örnek olarak verebiliriz. Layşmanyazis epidemiyolojisi, Türkiye'nin hem Asya hem de Avrupa kıtalarında toprağı bulunması nedeniyle, bir geçiş ülkesi olduğu, çeşitli bölgeleri arasında farklı topografik ve iklimsel özellikler gösterdiği unutulmadan değerlendirilmelidir. Türkiye'de hem original VL, hem de antropotik KL görülmektedir. ZVL için başlıca rezervuar köpektir. Köpeklerdeki VL odakları ile insanlarda hastalığın görüldüğü yerler birbirleriyle büyük ölçüde örtüşmekle birlikte, hastalığın köpeklerdeki insidansı ile insanlardaki insidansı arasında çok belirgin bir fark bulunmaktadır.

Türkiye'de görülen VL hastalığı original orijinlidir. Hastalıktan kesin olarak L. infantum sorumludur. Ancak son dönemlerde etkenin L. major olduğu olgular da bildirilmiştir(142). Olgular bu güne dek original bir seyir izlemiş, Ege, Akdeniz ve Orta Anadolu bölgelerinden hastalara rastlanmıştır. Ege ve Akdeniz bölgelerinin iklim özellikleri vektör ve hastalık için daha uygunmuş gibi görünmekle birlikte, VL'in dünya üzerindeki epidemiyolojik sınırının ancak iklim kuşaklarıyla çizilebildiği; oldukça geniş bir topografik spektruma sahip olduğu düşünüldüğünde; Orta Anadolu bölgesinin görece olarak daha sert sayılabilecek iklim koşullarının önemli bir sorun oluşturmadığı sonucuna varılabilir. Sonuçta, ülke kuşak olarak ılıman kuşakta olması itibarıyla VL origina bir bölge sayılmaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 1988–1993

yılları arasında yıllık ortalama KL hastasının sayısı 1951, 1994–1996 arasında ise 4.466’dır. 1996–2000 yılları arasında yıllık ortalama 1204’e düşmüş, bunda Şanlıurfa’da 1996 yılında başlatılan, evlerin ve hayvan barınaklarının yoğun biçimde ilaçlanması şeklinde uygulanan kum sineği origina programının etkisi büyük olmuştur. 1994–2000 yılları arasında tüm Türkiye’den bildirilen KL olgularının %61,6’sının Güneydoğu Anadolu bölgesinden olduğu düşünülürse, bu origina programının ülke ortalamasına olan etkisi daha iyi anlaşılabilir (67, 68).

2.8 Layşmanyazis Klinik Şekilleri

Oluşan klinik tabloya göre, DSÖ’nün layşmanyazis etkenlerini sınıflandırması şöyledir (90): *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* (Visseral Layşmanyazis); *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. mexicana mexicana*, *L. m. garnhami*, *L. m. venezulensis* (Kutanöz Layşmanyazis - Şark çıbanı ve Şiklero); *L. braziliensis guyanensis*, *L. b. panamensis* (Pian bois - Orman Çıbanı); *L. peruviana* (Uta), *L. b. braziliensis* (Mukokutanöz layşmanyazis - Espundia). Ayrıca lepramatoz lepraya benzer klinik tablo yapan *L. amazonensis* ve *L. pifanoi* türleri de bulunur.

2.8.1 Kutanöz (Deri) Layşmanyazis

KL, parazitin derideki makrofajlar içinde çoğalması ile meydana gelir. Tropik ve subtropik ülkelerde sık görülen deri layşmanyazisinin etkeni *L. tropica*’dır. Eski Dünya’daki endemik bölgelerde “Şark çıbanı, Halep çıbanı, güzellik izi, yıl çıbanı, Bağdat çıbanı, Delhi çıbanı” gibi isimlerle bilinen KL, ilk olarak kendisini vücudun açık bölgelerinden birinde; sıklıkla yüz, boyun, kollar veya bacaklarda; daha çok da yüzde, sınırları belirgin, kenarları yüksek, papül veya nodül tarzında bir deri lezyonu oluşur. Zamanla çapı birkaç santimetreye ulaşabilir. Lezyonun olduğu yerde makrofajların toplanması ve proliferasyonu sonucu bazı patolojik değişiklikler gözlenir. Promastigotlar, bu bölgeye gelen makrofajlara girerek amastigota dönüşürken, amastigotlar çoğalarak makrofajları patlatır ve yeni makrofajları infekte eder. Mononükleer fagositler, lenfositler ve plazma hücreleri toplanarak granümatöz bir yangı oluşturur. Büyüdükçe ortasında altın rengi veya kahverengi bir kabuk oluşur. Büyük olasılıkla etrafında daha küçük “satellit” lezyonlar da ortaya çıkacaktır. Bu ülser ortalama 3–4 ay kadar varlığını koruyacak, bazen bu süre bir yılı da geçecek, sürenin sonunda sekonder infeksiyon oluşmadıkça lezyon kendiliğinden gerileyecektir. Eğer sekonder bakteriyel infeksiyon varsa lezyon ağırlıdır. Bunun

dışında lezyon ağrısızdır. Papül şeklinde başlayan lezyon, zamanla ülserleşir, nekroz ve kabuk oluşumunun ardından, sonunda hipopigmente, düz ve atrofik bir skar bırakarak iyileşir veya yara nekrozlaşmadan kronik hale geçip tüberküloid karakter kazanır. İyileşen lezyon, etkeni olan türe karşı hayat boyu bağışıklık ile kalır (57, 69, 70, 71).

Yeni dünyada lezyonlar en erken birkaç hafta içinde ortaya çıkarken lenfadenopati varlığının *Leishmania* enfeksiyonlarını destekleyici olarak kabul edilebileceği, *L. braziliensis* enfeksiyonuna göre *L. mexicana* enfeksiyonunun genellikle daha hızlı iyileştiği bildirilmiştir. *L. major* enfeksiyonları *L. tropica* enfeksiyonlarına göre daha ciddi olmaya meyillidir. Üstelik çok az da olsa küçük çocuklar ve immün sistemi baskılanmış kişilerde visseralize olma potansiyeli taşıdıkları bildirilmiştir. Buna karşın Tunus, Lübnan, Irak ve İran'dan da *L. infantum*'un yol açtığı KL olguları bildirilmiştir (72, 73, 74).

Saptanan *L. infantum* ile oluşan deri lezyonlarında ise kuluçka döneminin bir yıl kadar olduğu, genelde yüzde, ülserleşmeden nodüler formda kaldığı ve 1-3 yılda iyileştiği belirtilmiştir (75).

L. major ile oluşan lezyonlarda kuluçka dönemi bir haftadan iki aya kadar değişebilir ve lezyon hızla gelişip, enflamasyonlu ve eksudalı bir yapı kazanır; 2-3 ayda 3- 6 cm boyutlarına ulaşır, 3- 5 ayda iyileşebilir. Dudak ve burundaki lezyonların mukozalara yayılmadığı halde bölgesel lenf nodüllerine yayıldığı bildirilmiştir. Özellikle epidemiler sırasında fazla sayıda ve deriyi derinlere doğru invaze etmiş mukozayı tutmayan lezyonlar görülür. Lezyonlarda hızlı gelişen nekroz sonrasında eksudasyon oluşumu sık olduğu için yaş tip olarak da değerlendirilir (76,77).

L. tropica ile oluşan KL lezyonları ise daha yavaş ilerler ve prognoz daha yavaş ve daha sakin seyreder. Kuluçka döneminin, genellikle 2- 4 ay iken, 2 yıla kadar uzayabildiği gözlenmiş, lezyonun 8-12 ayda 1-2 cm'lik boyuta ulaşır, 10-14 ayda genellikle iyileşme ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Lezyonda belirgin bir eksudasyon oluşmadığı için kuru tip olarak değerlendirilir. *L. tropica*'nın neden olduğu lupoid layşmanyazis, KL'in kronik bir formudur (76).

L. aethiopica'nın neden olduğu lezyonlar ise genelde yüzde lokalize ve tektir, satellit oluşursa nodüllerle etrafa yayılarak ilerler, ülserleşmemekle birlikte genelde 2- 5 yıldan önce iyileşmez. Burun ve ağız mukozasına yakın yerde yerleşenler mukokutanöz yayılım gösterme eğilimindedir ve genellikle organlarda ciddi bir yıkım yapmazlar. Bu haliyle Güney Amerika'da görülen mukokütanöz hastalığa benzer. Ancak bundan önemli bir farkı asla oronazal kaviteye atlamamasıdır.

Yeni dünyada etken *L. braziliensis* ve *L. mexicana* kompleksleridir. *L. braziliensis*, genelde ekstremitelerde yerleşen, tek, derin ve kenarları yüksek bir ülser yapma eğilimindedir; bu olguların % 80'inin bir yılda iyileştiği, geri kalan olgularda ise 10 yıla kadar uzayabilen bir süreçte lezyonun devam edebildiği bilinmektedir. *L. braziliensis*'in yol açtığı enfeksiyon daha sonra mukokütanöz layşmanyazise dönüşme konusunda yüksek risk taşır. 1991'de Ponce ve arkadaşları, 1997'de Noyes ve arkadaşları Honduras'tan; 1999'da Belli ve arkadaşları Nikaragua'dan atipik KL olguları bildirmişlerdir (9, 10, 78, 79, 80).

L. guyanensis ile oluşan lezyonlar "Pian Bois" olarak adlandırılır; gövde veya ekstremitelerde birden fazla sayıda oluşan bu lezyonlar genelde lenfatik yayılım gösterirken, *L. panamensis*'in neden olduğu lezyonların, lenfatik yayılım ve ayrıca lenf nodları tutuluşu ile seyretmekte olduğu, lezyonların uzun yıllar kalabildiği bildirilmektedir (81).

"Uta" etkeni olarak da bilinen *L. peruviana* ile oluşan lezyonlar ise genelde çocuklarda, yüzde tek olarak görülür, 3-6 ayda iyileşen bu lezyonlar genellikle mukozalara yayılım göstermez. (82).

L. mexicana'nın daha çok yüzün yan kısımlarında lezyon yaptığı, kulakta tutuluş olduğunda kıkırdak doku harabiyeti ile birlikte, düzgün sınırlı ve komplikasyonsuzdur. Lezyonun uzun yıllar kalabildiği bildirilmiştir. Bu enfeksiyona özel olarak Chiclero ülseri adı verilir (82).

Diffüz KL (DKL), *L. aethiopica* ile oluşan 10.000 lezyondan birinde veya daha sık olarak *L. amazonensis* enfeksiyonlarında gözlenir (83).

Genellikle ilk lezyon ülserleşmezken, ciltteki lezyonun, kenarları yüksek ve içerisi parazitlerle dolu makrofajlar yanında granulomatöz reaksiyona ait hücreleri de taşıyan nekrotik doku ile kaplı, yıllar içinde yavaş yavaş yayılan enfeksiyon, kan dolaşımı ile özellikle derinin soğuk olduğu yerlere taşınır. In vitro çalışmalarda ortama IL-2 ilavesi ile bu hastaların T lenfositlerinin proliferasyon cevabı verdiği, ayrıca direkt olarak lezyona IL-2 ilavesi ile iyileşmenin hızlandığı da bildirilmiştir. Yeni dünyadaki etiyolojik ajan *L. amazonensis*'tir. *L. amazonensis* enfeksiyonları %30 olasılıkla diffüz KL ile sonuçlanır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde etyolojik olarak herhangi bir türe bağlı olmaksızın diffüz KL meydana gelir. Bu anlamda en sık HIV–Leishmania koinfeksiyonlu olgularda rastlanır (48, 82, 84, 85, 86).

2.8.2 Visseral (İç Organlar) Layşmanyazis (VL)

Ülkemizde özellikle 2-6 yaş arası çocuklarda daha sık gözlenen; erkeklerde kızlara göre daha fazla rastlanan VL, genellikle ılımlı, asemptomatik ya da çok az bulgu veren yapıda seyreder, bunalara rağmen oldukça ciddi bir sistemik hastalıktır. Özellikle Akdeniz havzasında hastalığın hedefi daha ziyade küçük çocuklar ile immün sistemi baskılanmış kişilerdir. İnfekte kişilerin yalnızca küçük bir kısmında akut hastalık gelişir

Kuluçka döneminin 2-3 haftadan iki yıla kadar değişebildiği, ortalama 2-4 ay sürdüğü belirtilmiştir. Bir olguda, endemik bölgeye ulaşması ile ateşin ortaya çıkışı arasındaki sürenin 10 günden az olduğu bildirilmekle birlikte, 34 aya kadar uzayabildiği de rapor edilmiştir (87, 88).

Ancak Kala-azar'ın spesifik bir semptomu yoktur ve kolaylıkla malaria, bruselloz, bakteriyel endokardit, tifo, tüberküloz ve hemopoetik maligniteler ile karışabilir. VL hastasının muayenesinde karşılaşılan bulgular hastalığın ciddiyeti ve kronik olup olmadığı ile doğrudan ilişkilidir. Hastalığı geçirmiş kişilerde yıllar sonra oluşabilecek bir immün supresyon durumunda sekonder özellikte yeni olgular ortaya çıkabilir. Eğer hasta endemik bölgeye yeni gelmiş ise hastalığın gelişimi akut olabilir. Bazı hastalarda üşüme ve titreme ile ani başlayan ateş, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, öksürük, burun kanaması, diyare, ödem gibi belirtiler görülebilir. Ancak endemik bölgede yaşayan insanlarda hastalığın başlangıcı çok daha sessizdir (82).

VL, ateşin ani olarak 39-40 °C'ye çıkması ile başlayabildiği gibi, genellikle sessiz ve sinsiz bir başlangıç gösterir. Başlangıç döneminde iştahsızlık, halsizlik, solukluk, baş ağrısı, baş dönmesi, öksürük veya diyare gibi belirtiler gözlenir. Akdeniz VL'sinde kum sineğinin soktuğu yerde, nadiren granüloamatöz reaksiyon sonucu mercimek büyüklüğünde bir sertlik oluşur. Başlangıç dönemindeki subfebril ateş, ortalama iki hafta içinde yerini günde iki kez yükselen bol terleme ile düşen ateşe bırakır. Her ateş atağından sonra dalağın biraz daha büyüdüğü gözlenir ve buna bağlı olarak sinüzoidlerde kanın staz yapması ile kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin yıkımı sonucu anemi ortaya çıkar. Organlar bazen pelviste bile palpe edilebilir. Karın ağrısının nedeni büyümüş dalaktır. Bu hastalarda karın ağrısı ve kilo kaybı belirgindir. Buna ek olarak kemik iliğinin, içi amastigotlarla dolu makrofajlar tarafından istila edilmesi de anemiyi körükleyen bir faktördür. Karaciğerin dalağa göre daha yavaş büyüdüğü bildirilmiştir.

Hint yarımadası ve çevresinde hiperpigmentasyon önemli bir bulgu iken, Afrika için periferik lenfadenopati ön plana çıkmaktadır. Hastalık ilerledikçe yakınmalar ve bulgular artmaya başlar. Eğer öksürük, diyare gibi belirtiler söz konusu ise ikincil infeksiyon akla gelmelidir.

Sarılık varsa Kala-azar'a bağlı hepatit veya başka bir sekonder hepatit düşünölmelidir. Olguların 1/4'ünde deride, kıllarda değışikliklere eşlik eden ve görünümü adeta kwashiorkoru anımsatan abdominal ödem görölür. L. infantum'un neden olduğu olgularda deri ve kıl değışiklikleri pek yoktur. Hindistan'da ise neredeyse hastaların tamamının derisi kararır. Bazen hastada üveit ve retinal kanama da görölabilir. Hasta endemik bölgede yaşıyorsa bütün bu semptom ve bulgulardan daha çok halsizlik, kilo kaybı ve zaman zaman ortaya çıkıp zaman zaman kaybolan daha hafif ve nonspesifik bulgulardan fazlasına rastlamak zordur. Bunların da bir kısmı 3-4 yıl içinde iyileşir. Geri kalanlar ise VL prognozunu izlerler. Hasta yavaş yavaş daha halsiz bir hale gelir; zamanla adeta bir deri bir kemik kalır. Abdominal distansiyon organomegaliler nedeniyle iyice belirginleşir. Tedavi edilmeyen olguların %80-90'ı ölümlle sonuçlanır. Tedavi edilenlerden ise iyice terminal döneme gelmiş olanlarda başarısızlık söz konusudur. Tedavi edilenler için her hangi bir sekel beklenmemekle birlikte, siroz bildirilen bir olgu da olmuştur. VL klinik olarak farklı şekillerde bulunur (82).

2.8.2.1 Akut VL

Akut VL'te şiddetli burun, dişeti, bağırsak kanamaları gözlenir ve kemik iliğı baskılanmasına bağılı çok hızlı gelişen lökopeni, anemi, trombositopeni ile karakterize pansitopeni, tabloyu daha da ağırlaştırır. Bu tabloya gastrointestinal sisteme ait, özellikle diyare, kusma gibi yakınmaların eklenmesi ile hastanın genel durumu bozulur ve hasta 2-3 ay içinde kaybedilebilir.

2.8.2.2 Subakut VL

Klinik olarak en sık rastlanan şekil subakut formdur ve akut forma göre daha hafif seyreder. Klasik klinik tablosu, ateş, splenohepatomegali ve pansitopeni ile karakterizedir. Başlangıçta günde iki kez inip çıkan ateş tipiktir. Fizik muayenede karaciğerden daha büyük olan dalak, sol kosta sınırını 5-15 cm aşar. Genellikle hastalarda hemogloblin konsantrasyonu 5-9 gr/dl, lenfosit sayısı 2000-4000/mm³, trombosit sayısı 100.000- 200.000/mm³ civarındadır (89).

Ateş yükselişleri ile dalağın başlangıçta yumuşak, daha sonraki dönemlerde ise sert olarak fizik muayenede ele gelecek şekilde büyüdüğü gözlenir. Karaciğer birinci ayın sonundan itibaren büyümeye başlarken, fizik muayenede genellikle sola sarkık, kenarları künt, kapsülü

gergin ve duyarlı olarak palpe edilir. Çocuklarda boyun lenf bezleri büyüyebilir. Akut şekle göre diyare nadirdir. Ancak zaman zaman romatizmal ağrıları gözlenebilir. Hastalık ilerledikçe kilo kaybı ve anemi belirginleşir, ancak tüm bunlar hastanın normal yaşamını etkileyecek düzeyde olmaz. Tedavi edilmeyen semptomatik olgularda genellikle ölüm görülür. Ancak, yapılan çalışmalarda uygun sağaltıma rağmen de %1 ile %11 arasında değişen oranlarda hasta kaybı bildirilmiştir. Ayrıca, bağırsak kanaması, anemiye bağlı gelişen kalp ve karaciğer yetmezliği, ülserli stomatit, pnömoni, bağırsak gangreni, enterokolit, nefrit, kanlı ishal hastalarda ölümlere neden olan en önemli komplikasyonlardır. Vücut direncinin düşmesi sonucu pnömoni, dizanteri ve tüberküloz gibi sekonder enfeksiyonlar ile de ölüm gözlenebilir (90, 91, 92, 93, 94).

2.8.2.3 Kronik VL

Kronik olgularda subakuttan daha silik bir tablo gözlenirken, zayıflama, karaciğer ve dalak büyüklüğü dışında yakınmaları olmayan hastalar, yaşantılarına normal olarak devam edebilirler (89).

2.8.2.4 AIDS/VL İkili Enfeksiyonu

Son yıllarda Avrupa'da AIDS/VL ikili enfeksiyonunu özellikle İspanya, İtalya, Fransa ve Portekiz gibi Akdeniz ülkelerinde yoğunlaşmakta ve bu ülkeler için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (95, 96).

İspanya'da VL hastalarının yarısı HIV pozitifdir. HIV pozitif hastalarının %3'ünde VL gelişmesi beklenmektedir. 1994 yılında Avrupa'da HIV enfeksiyonlarına eşlik eden toplam VL olgu sayısının yaklaşık 300 olduğu tahmin edilirken, bu sayının 1997 yılında 1000'e ulaştığı öne sürülmüştür (82, 89).

HIV ile infekte olmayan normal erişkinlerde gözlenen tablo ile karşılaştırıldığında, HIV ile infekte VL olgularında konağın immün direncinin azalmasına veya baskılanmasına bağlı olarak, özefagustan rektuma kadar yaygın gastrointestinal system tutuluşları, solunum

sistemi, santral sinir sistemi, periton, eklem ve deri gibi normal dışı organ yerleşimleri görülebildiği, hepatosplenomegalinin genelde tespit edilemediği, CD4⁺ T lenfosit sayısının diğer fırsatçı enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında normalin altında olmakla beraber, aşırı düşmediği tespit edilmiştir. HIV ile infekte olmadığı halde, immün sistemi organ nakli, kortikosteroid kullanımı gibi nedenlerle baskılanan başka olgularda da VL, fırsatçı enfeksiyon olarak saptanmıştır. Olguların önemli bir kısmında pozitif antikor yanıtı oluşmayabilir. Olguların %90'ında CD4 lenfositlerinin sayısı litrede 300 binin altındadır. CD4/CD8 oranı ise 1'in altına düşmüştür. Hastalığın tedaviye yanıtı oldukça yavaş gerçekleşir. Ancak büyük olasılıkla daha sonra yeniden alevlenecektir. (68, 82, 92, 96, 98)

2.8.2.5 Konjenital VL

VL'li bir gebe bebeğine inutero yaşamda hastalığı bulaştırabilmektedir. Buna konjenital VL denmektedir. Parazitler fetusa infekte makrofajlar yoluyla taşınırlar. Yenidoğanın konjenital VL'inde klinik özellikler yetişkinlerde görülen semptom ve bulgulara benzemektedir (99).

2.8.2.6 Post Kala–Azar Dermal Layşmanyazis (PKDL)

Bazen VL tedavi olduktan yıllar sonra da, uzun bir latent fazın ardından bir takım lokal veya yaygın deri lezyonlarıyla yeniden kendini gösterebilir. L. donovani enfeksiyonunun bir sekeli olarak meydana geldiği, hastaların çoğunun önceden VL tanısı alıp sağaltım uygulanmış hastalar olduğu; bir kısmının sadece ateşli bir enfeksiyon tablosu sonrası ettikleri, bir grup hastada ise hiçbir yakınma olmaksızın PKDL'in meydana gelebildiği belirlenmiştir. Tedavi edilmiş VL olgularından sonra Sudan'da görülme oranı %50, Hindistan'da %6-20 civarında, Doğu Afrika'da %2-5'inde, Çin'de ise nadiren görüldüğü rapor edilmiştir. Sudan'da iyileşmeyi takiben 0–6 ay içinde, Hindistan'da 2–3 yıl içinde başlar. Lezyonlarda bol miktarda parazit bulunur. Bu yüzden PKDL'nin epidemiler arasındaki periyotlarda rezervuar görevini sürdürmesi bakımından epidemiyolojik önem kazanmaktadır. Patogenezinde immünolojik bir mekanizma yer almakta, periferik kanlarında yüksek IL-10 bulunan VL hastalarında PKDL beklenmektedir. VL esnasında monositlerde interferon γ (IFN- γ) sentezlenmez. Ancak PKDL'de bu durum değişmiştir. VL tedavisinin ardından deride bulunan bir miktar parazite karşı monositlerde sentezlenen IFN- γ derideki inflamasyon reaksiyonunu artırır. Hindistan PKDL'sinde tedavi

şarttır. Ancak Sudan’da kronikleşip kronikleşmediğine göre karar verilir. (82, 100, 101).

2.8.2.7 Sudan Tipi VL

Sudan’da endemik olarak gözlenen VL’in insidansı %4 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda 1995’ten önceki 10 yılda Sudan’da 100.000 kişinin bu hastalıktan öldüğü bildirilmiştir (91, 102).

Enfeksiyon bu hastalarda, klasik bulgulara ek olarak ayaklarda yanma gibi nörolojik belirtiler, kolesistit gibi atipik klinik tablolar ve olguların %56’sında PKDL gözlenmiştir. Ayrıca bölgede konjenital layşmanyazisin de görüldüğü bildirilmiştir. PKDL’in kliniği Hindistan’da gözlenen şekle benzerlik göstermekle beraber, farklı olarak tedavinin bitişinden yaklaşık 1,5-2 ay sonra makül ve papül olarak başlayan lezyonların nodüller halinde tüm yüz, göğüs, kollara ve zamanla tüm vücuda yayılabildiği yayınlanmıştır (103, 104).

2.8.3. Mukokutanöz Layşmanyazis (MKL)

MKL etkenleri *L. braziliensis* başta olmak üzere, *L. braziliensis* kompleksine ait türlerdir. *L. braziliensis* ile infekte hastaların %2-40’ında, *L. guyanensis* ve *L. panamensis*’le infekte olgularda ise daha nadir olarak, derideki lezyonlar mukozal yayılım gösterir. *L. guyanensis*’in yol açtığı enfeksiyona “pian bois” adı da verilir. Pian bois’in multilezyoner bir kliniği vardır. Birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşen ve “uta” olarak da adlandırılan *L. peruviana* olguları daha selim karakterlidir. *L. braziliensis* enfeksiyonlarında lenfadenopati sık görülen bir bulgudur. Neredeyse tamamen Orta ve Güney Amerika’da görülür. Kronik ve çok ciddi bir durumdur. En sık nazal mukoza tutuluşu gözlenirken, bunu farinks, larinks ve üst ekstremitelerin tutuluşunun izlediği, burundaki lezyonların genelde nodül olarak başlayıp, burunda tıkanıklık ve zaman zaman epistaksis şikayetlerine neden olduğu bilinir. Bundan kısa bir süre sonra burun septumu perfore olarak lezyonların oronazofaringeal mukozaya ve kemiklerine ciddi bir yıkım ve yayılım gösterdiği, Portekizce’de “sünger” anlamına gelen “Espundia” olarak bilinen bu enfeksiyonda, şiddetli mukozal hasar gelişir. Hipertrofik bir ağız, dudak ve burun yapısı oluşabilir. genellikle hastaların sekonder sepsis, aspirasyon pnömonisi ve beslenme bozukluğu ile kaybedildiği yayınlanmıştır (105).

2.9 Tanı

Layşmanyazis tanısında epidemiyolojik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları ile serolojik tanı yöntemleri önem taşımaktadır. Etkensel tanı ise her zaman için en değerlidir. Tipik belirti ve bulguların tümünün genellikle bulunmamasının yanında atipik yerleşimler ve klasik VL bulgularına uymayan semptomlar da görülebilmektedir. HIV ile infekte olgularda serolojik testler olguların ancak yaklaşık yarısında pozitif olabilmektedir (106, 107).

VL tanısında eğer olanak varsa birden fazla tanı yönteminin kullanılması önerilmektedir. Böylelikle diğer hastalıklardan ayırıcı ve doğru tanı konulması mümkün olabilmektedir. Layşmanyazisin laboratuvar tanısı özellikle VL tanısında, klinik tabloyu kanıtlayacak ve bizi kesin tanıya götürecektir etkensel ve indirekt laboratuvar yöntemleri önem taşımaktadır. VL'in laboratuvar tanısı tedavi edilmemiş hastalarda oldukça basit, nükslerde ve yetersiz tedavi uygulanmış hastalarda ise daha zordur (8, 9, 79)

2.9.1 Klinik Tanı

Tanıda ilk aşamayı klinik tanı oluşturmakta ve önemli bir yer tutmaktadır. Endemik bölgelerde sürekli düzensiz ateş, splenomegali, hepatomegali, kilo kaybı, zayıflık, pansitopeni ve hipergamaglobulinemi bulguları ile hekime başvuran olgularda öncelikle hekimlerin VL'yi akıllarına getirmeleri gerekmektedir. Endemik bölgede yaşayan ve bu bölgelere yolculuk eden insanların VL açısından daha fazla risk altında olduğu unutulmamalıdır. Ateş, splenomegali ve hipergamaglobulinemi bulguları olmayan ve endemik bölgeden ayrıldıktan haftalar veya aylar sonra semptomları ortaya çıkan olgularda tanı çok zor konulmaktadır.

Klinik tanıda en sık görülen bulgular, başlangıçta günde iki kez yükselen sonra düzensiz olan ateş, dalak ve karaciğer büyümesi, lökopeni, taşikardi, kansızlık zayıflama ve halsizlik olmakla birlikte, yaygın lenfadenopati, trombositopeniye bağlı kanama diyatezi ve sekonder enfeksiyonlar da görülebilmektedir. AIDS ve diğer immün yetmezlik durumlarında klinik belirtiler değişmektedir.

2.9.2. Etkensel Tanı

Hastalardan direkt alınan veya doku kültür, deney hayvanı inokülasyonu, in vitro kültür gibi yöntemlerle elde edilen materyalin, lam üzerine yayılıp, boyandıktan direkt ışık mikroskobu altında incelenerek doğrudan parazitin görülmesi esasına dayanır.

2.9.2.1 Direkt Bakı

VL olgularında örnek alınacak dokular enfeksiyonun yerleştiği RES organlarından dalak, karaciğer, kemik iliği gibi organlardan elde edilen doku sıvısıdır. Kesin tanısı ise; buralardan alınan aspirasyon materyallerinden yayma preparatları hazırlanması, Giemsa veya Wright boyası ile boyanması ve bu materyallerin Novy–McNeal Nicolle (NNN) besiyerindeki kültürü ile konulmaktadır.

Direkt mikroskopik bakı amacıyla; kazıntı, tedavi edilmemiş yoğun parazitemili olgulardan alınan direkt kan “buffy coat-beyaz hücre”, aspirasyon (dalak, kemik iliği, karaciğer, deri lezyonu, lenf düğümü gibi) veya biyopsilerden hazırlanan preparatlar metanol ile fikse edildikten sonra Giemsa veya Wright boyası ile boyanarak mikroskopta immersiyon objektifi altında amastigotlar açısından araştırılır. Özellikle dalak ve kemik iliğinden alınan örneklerde monositlerin bazen de polimorf nüveli lökositlerin içinde amastigotları saptama daha kolaydır. Tanıda kemik iliği aspirasyonu en güvenli ve değerli yöntemdir. Kemik iliği aspirasyon materyalinde amastigotların görülme şansı ilk enfeksiyonda %94, relapslarda ise %64 oranındadır. Tedavi sonrası yapılan aspirasyonda ise çok azaldığı rapor edilmiştir (46).

En yüksek pozitif sonuç, dalaktan ponksiyonla alınan materyalden elde edilir. Son derece riskli bir invaziv girişim olan ve DSÖ tarafından tavsiye edilmeyen dalak ince iğne biyopsisi uygun protrombin zamanı ve trombosit sayısı yanı sıra, deneyimli ekipler tarafından yapılmalıdır. Bu örnekle hazırlanan yaymaların mikroskopik incelemesi %96- 98'in üzerinde duyarlılık değerine ulaşabilmektedir. Ancak son derece fragil, büyük ve yumuşak dalağın öldürücü kanamalara yol açma riski çok fazladır. Bunun için; dalak aspirasyonu uygulanacak kişilerde trombosit sayısı 40.000'in, protrombin zamanı ise %50'nin üzerinde olmalıdır. Karaciğer ponksiyon materyalinde ise hastaların %77'sinde olumlu sonuç alındığı belirtilmektedir (8, 46).

Kemik iliği ponksiyonu; lokal anestezi altında steril kemik iliği aspirasyon iğnesi ve 10 ml'lik şırınga kullanılmak suretiyle Crista iliaca'dan, vertebra çıkıntısından veya sternumdan

1 ml. kadar örnek alınır. Güvenilir, en az riskli ve kolay olduğundan, çocuklarda çok sık uygulanan yöntemdir. Burada Leishmania'ların görülmesi dalak ponksiyonuna oranla daha az sayıda olmakla beraber vakaların %90'ında pozitif sonuç verdiği bildirilmektedir. Ayrıca tedavi görmüş vakalarda Leishmania'ların en son kemik iliğinden kayboldukları belirtilmektedir (4).

Lenf nodu ponksiyonu; inguinal lenf nodlarının daha uygun olduğu belirtilmiştir. Lenf nodu parmaklar aspirasyonu arasında tutulur ve 5 ml'lik şırıngaya takılmış 21G numaralı iğneyle girilir. Lenf nodu hafifçe sıkıldıktan veya iğne ileri-geri hareket ettirildikten sonra çıkartılır. Yayma yapılır, eğer yeterli örnek varsa kültüre alınır. Kültür amaçlı besiyerleri monofazik ya da difazik olabilirler. Monofazik besiyerlerine Schneider besiyeri, M199, Grace besiyeri, difazik besiyerlerine NNN besiyeri, Tobies besiyeri gibi besiyerleri örnek verilebilir. Genelde difazik besiyerleri çalışmalarda tercih edilmektedir. Biyopsi ile alınan materyal ya da sitratlı kan örneği NNN besiyerine inoküle edilmesinden sonraki ortalama 7-12 günde hareketli promastigotlar üremeye başlarlar. Kültür sonucunun negatif kabul edilmesi için 1 ay süre ile besiyeri kontrol edilmelidir.

Leishmania promastigotları %10-20 Fetal Sığır Serumu (FCS) ve antibiyotik eklenmiş bazı sıvı besiyerlerinde de çok hızlı ve fazla miktarda üremektedir. Bunlar arasında RPMI 1640, M199, Schneider's Drosophila Medium ve Nutrient Broth sayılabilir. Besiyerlerinin haftada bir kez olmak üzere 4 hafta süreyle takip edilmesinin uygun olduğu bildirilmiştir (46, 108, 109).

Ekim yapıldıktan sonra besiyerleri 24- 27°C'lik etüvde saklanır Ancak etkenin izolasyonu için NNN besiyeri kullanılması daha uygundur. Üremeyi takiben istenirse diğer sıvı besiyerlerine aktarılır. İzole edilen parazitin kültürde sürekliliğinin salanması ile üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmasına olanak sağlanabilmektedir. Ayrıca bu suşların kriyopreserve edilerek virulanları bozulmadan saklanabilirler (108).

KL düşünülen lezyonun kazınması ve özellikle sağlam doku ile birleşme yerine küçük bir insizyon uygulanarak, epidermis dermis bileşkesinden materyal alınması veya lezyonun kenarından enjekte edilen fizyolojik suyun geri aspire edilmesi ile amastigot elde etme şansının arttığı ve lezyon bu işlem öncesinde temizlendiğinde amastigotların daha rahat olarak görüldüğü belirtilmiştir (108).

2.9.2.2 Hücre Kültürü

Makrofaj ile amastigot arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda amastigot doku kültüründe ya da hücre kültüründe üretilir (110).

Hücre kültürü serileri; insan periferik kanında bulunan monositler, daha önceden hazırlanmış makrofaj hücre kültürü serileri (örn: fareden hazırlanan P388D ve J774G8 gibi seriler) ve Köpek sarkoma hücreleridir.

2.9.2.3 Deney Hayvanları

Deney hayvanlarına inokulasyon aslında tanısız olarak pek de kullanışlı bir yöntem değildir, çünkü sonuç alınması aylar sürebilir. Deney hayvanı olarak özellikle hamster başta olmak üzere, kobay ya da fare kullanılabilir (110).

Deney hayvanlarına inokulasyon muköz membranlar yoluyla, intraperitoneal, intrasplenik gibi çeşitli şekillerde uygulanabilir: İnokulasyonun ardından hayvan haftalık olarak izlenmeye alınır. Deri lezyonları, organomegali, metastatic lezyonlar bu incelemede aranacak bulgulardır.

2.9.3 Moleküler Tanı

İnfekte organlardan elde edilen örneklerde, genelde parazitin az miktarda veya atipik morfolojide bulunması, kültür yöntemindeki kontaminasyon riski gibi nedenlerle Leishmania parazitlerinin saptanmasında güçlükler olabilmektedir. Parazitin direkt saptanmasına yönelik yöntemler güvenli olmasına karşın hassasiyet düşüktür. Bu nedenle hastadan kan gibi kolaylıkla elde edilebilecek bir örnek kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) uygulanabilir (23).

2.9.3.1 Parazit DNA'sının Gösterilmesi

1980'lerin başından bu yana parazit DNA'sının gösterilmesi için hibridizasyon ve benzeri çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin duyarlılığı göz önüne alındığında, hibridizasyonun karışık bir prosedürü olması nedeniyle rutin uygulamalara dâhil edilmemiştir. PZR tekniği Leishmania'nın moleküler biyolojisine ve tanı yöntemlerine büyük bir katkı sağlamıştır. Kinetoplast DNA'sının (kDNA) seçimi bu konuda son derece isabetli olmuştur. kDNA içinde yer alan "minicircle" bölümünün binlerce kopyası bulunduğu için, PZR için ideal bir hedef haline gelmiştir. Son yıllarda tanı amaçlı PZR yöntemi için bir çok yeni hedef DNA bölgeleri tanımlanmış, yüksek duyarlılık ve özgünlük değerleriyle önem kazanmıştır (8).

Sudan’da yapılan bir çalışmada kDNA PZR’nun duyarlılığı, lenf düğümü ve kemik iliği biyopsileriyle elde edilen materyalin mikroskopik incelemelerine göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak VL olgularında, perifer kandan alınan örneklerle yapılan çalışmada duyarlılık değeri sadece %70 olarak saptanmıştır (110,111).

VL’li kişilerden alınan bir damla kan filtre kağıdı üzerinde saklanabilir ve bu test materyali olarak kullanılabilir. Bu kişilerin kanları kullanılarak, mikroskopik inceleme duyarlılığı (%26,3), kan kültürünün duyarlılığının (%42,3) ve PZR–ELISA yönteminin duyarlılığı (%75) bulunmuştur, bu tür bir toplulukta tarama testi olarak da son derece yararlı olabileceği vurgulanmaktadır. Bu yöntem biyopsi materyali elde etmenin riskli olduğu durumlarda kullanışlıdır (110, 111).

Diagnostik amaçlı PZR hedef bölgeleri şöyle sıralanabilir:

- kDNA minicircle sabit bölgesi
- Nükleusta ssu rRNA geni ile lsu rRNA genleri arasındaki ITS operonunun ITS–1 bölgesi
- Gp63 proteinini kodlayan gp63 geni
- Nükleustaki, ribozomun küçük alt ünitesini kodlayan ve türden türe polimorfizm gösteren ssu rRNA geni

2.9.4 Serolojik Tanı Yöntemleri

VL’in bir protozoon infeksiyonu olarak tanımlanmasından sonra, Kompleman Fiksasyon Testi, İndirekt Hemaglutinasyon(IHA), İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT), Direkt Aglutinasyon Testi (DAT), Formol-jel reaksiyonu, ELISA gibi serolojik testler geliştirilmiştir. Bağışıklık sistemi sağlam VL olgularının %90’ında anti-Leishmania antikor titresi oldukça yüksektir. VL’den şüphelenildiği durumlarda, tanıya yardımcı olmak amacıyla yüksek duyarlılık ve özgüllükte olan serolojik testler uygulanmaktadır. Serolojik yöntemlerde amaç akut fazda artan anti-paraziter antikorların titrelerini saptayarak tanıya yardımcı olmaktadır. Serolojik testlerin pozitif olması layşmanyazisde çok değerli olmakla birlikte seronegatif vakalarda diğer parazitolojik tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır, dolayısı ile birden fazla test uygulamanın serolojik tanının değerini arttırabileceği bildirilmektedir.

Uzun zamandır uygulanan IFA testine ek olarak ELISA, jel difüzyonu, rK39 antijeninin kullanıldığı dipstick testi, DAT rutinde ve seroepidemiolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda tanıya yardımcı olmak üzere Western Blotting testi de

kullanılmaya başlanmıştır. Hastaların idrarlarındaki antijeni belirlemek için yeni bir lateks aglütinasyon testi (KATEX) geliştirilmiştir. Bunun duyarlılığı %68–100 arasında değişmekte olup, özgünlüğü de %100 değerindedir. Bu antijen infeksiyonun çok erken dönemlerinde saptanabilir. Bu yöntem kolaylıkla saha koşullarında kullanılabilir (8, 9, 23, 60, 115).

2.9.4.1 İndirekt Fluoresan Antikor Testi (IFAT)

IFAT, uygulanışı kolay olduğundan, kısa zamanda sonuç alındığından, sonuçları çok duyarlı ve spesifik bulunduğundan dolayı etkensel tanısı zor olan parazit hastalıklarının tanısına büyük katkı sağlayan serolojik tanı yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemden antijeni elde edilebilen bütün parazit hastalıklarının tanısında yaygın olarak yararlanılmaktadır.

Toplamda 290 köpek serumu kullanarak yaptıkları bir çalışmada, ELISA ve IFAT teknikleri için duyarlılık değerlerini sırasıyla %99,5 ve %98,4 olarak buldular. Ancak IFAT tekniğinin özgünlük değeri (%100) ELISA'nınkinden (%97,1) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu gün özellikle VL tanısında kullanılan bu teknik hemen tüm immünoparazitoloji laboratuvarlarında uygulanmaktadır. IFAT özellikle Akdeniz bölgesindeki köpek, tilki ve kemiricilerdeki layşmanyazisin konak rezervuarlarının çok güvenli bir şekilde tanımlanması için de kullanılmaktadır (57, 60).

2.9.4.2 Direkt Aglütinasyon Testi (DAT)

DAT, 1986 yılından beri görece olarak uygulaması daha kolay, ekonomik, güvenilir ve özellikle saha çalışmalarında kolaylıkla uygulanabilecek bir aglütinasyon yöntemidir. Hasta serumundaki antikorların işaretli promastigotlarla plak kuyucuğunda aglütinasyon oluşturması ilkesine dayanır. Bu yöntemde konjuge, substrat gibi pahalı ve belli koşullarda saklanması gereken maddeler kullanılmamasına karşın antijen hazırlanmasında oldukça titiz davranılması gerekmektedir. Konjuge kullanılmadığı için insan, köpek, keçi, tavşan, fare veya koyun Serumları ile bu test rahatlıkla uygulanabilmektedir (23).

2.9.4.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Duyarlılığı oldukça yüksek olmakla birlikte, özgünlüğü tamamen kullanılan antijene bağlıdır. ELISA-VL'in tanısında ve seroepidemiolojik araştırmalarda kullanılan hassas ve önemli yöntemler arasında gösterilmektedir. Esas olarak oluşturulan antijen antikor kompleksine enzim ile işaretli antiglobulinin ilave edilmesi ve sonra substratın eklenmesi ile eğer antijen veya antikor varsa renk oluşumunun gözlenmesi esasına dayanmaktadır (116, 117).

Sıklıkla kullanılan antijen ham eriyik antijendir (crude soluble antigen, CSA). CSA parazitlerin defalarca dondurulup eritilmesinin ardından çok yüksek devirlerde santrifüj edilmeleriyle hazırlanır. Öte yandan 66, 72, 116 kDa'luk antijenlerle gerçekleştirilen ELISA testlerinin özgünlükleri %100'e çıkmış, ancak duyarlılıkları %37,5'ta kalmıştır (163).

Son senelerde daha spesifik olan rekombinant leishmanial antijenler (Antijen gp63, antijen rK39, antijen gp70-2 ve dp 72 gibi) kullanılmaktadır. Bu testlerle yanlış pozitif sonuç veren olguların tespitinin mümkün olduğu görülmüş. Palatnik de Souza ve arkadaşları, 36 kDa'luk fukoz-mannoz ligand glikoproteinini antijen olarak kullandıkları ELISA testinde %100 duyarlılık ve % 96 özgünlük değerlerini elde etmişlerdir. Son çalışmalara göre ise eğer CSA'nın elde edileceği promastigotlar proteinsiz bir besiyerinde çoğaltılırlarsa, ELISA testinin VL tanısında %95'e varan duyarlılık ve özgünlük değerleri bulunmaktadır. (23)

VL'nin tanısında rK39 antijeni kullanılarak hazırlanan "rK39 Dipstik" kullanımı kolay, hızlı ve görsel bir test olarak piyasada mevcuttur, ve saha çalışmalarında kullanışlı bir test haline gelmiş, VL hastalarını içeren ilk geniş kapsamlı saha çalışmasında %100 duyarlı ve %98 özgünlüğü bulunmuştur. Anti-rK39 antikorlarının titreleri doğrudan hastalığın ne kadar aktif olduğuyla ilişkilidir. Bu sayede VL'li hastaların tedaviye verdikleri yanıtı değerlendirmek açısından da değerlidir ve hastanın takibi açısından önem kazanır (23, 118, 119).

2.9.4.4 Western Blotting (WB) Yöntemi

Western Blotting (WB) yöntemiyle belli antijenlere spesifik olan özgün antikorlar tespit edilir. Bu yöntemin avantajı çok küçük antijenik yapıları ve çapraz reaksiyon veren antijenleri bile gösterebilmesidir. Ancak zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir.

Eriyik leishmanial antijen ve moleküler standartlara Sodium dodecyl sulfate (SDS) poliakrilamid jel elektroforezi uyguladıktan sonra jeldeki polipeptidler nitrosellüloz membrana geçirilmektedir. Bu membran 3 mm genişliğinde uzunlamasına kesilerek normal ELISA işlemi

uygulanmaktadır. ELISA da olduğu gibi spesifik antijenler kullanılabilir. Western Blot'ın IFAT ve ELISA'ya oranla daha hassas olduğu kabul edilmektedir. VL hastalarının serumları 12-120 kD arasında moleküler ağırlıktaki bir çok antijeni kapsamaktadır. 14- 16 kD antijenleri layşmanyazis için en yüksek hassasiyeti göstermektedirler. Bazı vakalarda 14 kD bantı bulunmasa da 16 kD'luk bant mutlaka saptanmaktadır. AIDS'li hastalarda IFAT ve ELISA testleri negatif bile olsa Western Blot spesifik antikorları sınıflandırabilmektedir. Endemik bölgelerdeki VL hastalarının tanımlanmasında 14- 16, 22, 24 kD antijenlerine karşı antikorlar kullanılırken epidemiyolojik çalışmalarda 14 kD ve 16 kD antijenlerine karşı antikor taramanın değerli bir tanı aracı olduğu belirtilmektedir (23, 119).

2.9.4.5 Leishmanin Deri Testi (Montenegro)

L. donovani kültür antijenlerinin deri içine inokülasyonu ile yapılan allerjik bir test olarak bildirilmektedir. VL esnasında negatif olup genellikle başarılı bir tedaviden sonra pozitifleşir ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir. Epidemiyolojik çalışmalarda belli bir bölgede insanların parazitle karşılaşma oranlarını saptamak amacıyla kullanılır (120).

Leishmanin deri testinin, özellikle KL ve MKL tanısında oldukça duyarlı ve özgül olduğu, ancak yararlı bir antijen için oluşturulan kombinasyonunun çapraz reaksiyon veren antijenlerden oluşmaması gerektiği, böylece hatalı negatif sonuçların önlenmiş olabileceği bildirilmiştir (23).

Ayırıcı tanıda VL; sıtma, malta humması, Raci Humması, bruselloz, verem, tüberküloz, döneke humma, tifo, paratifo, sepsis, dizanteri, histoplazmoz gibi hastalıklarla karıştırılabilir. Hodgkin enfeksiyöz, hepatit, enfeksiyöz mononükleoz, lösemi, chagas hastalığı, akut şistozomiyaz, hepato-splenik şistozomiyaz, PKDL, lepra ve sifilisten ayırt edilmelidir (8, 9).

2.10 Sağaltım

Dünyada 88 ülkede (16 gelişmiş, 72 gelişmekte olan) kontrol altında olduğu bildirilen layşmanyazisin, kontrol altına alınmasında en önemli nokta, hastaların etkin olarak tedavi edilmesinden geçmektedir. Uygun tedavi uygun ilaç seçimine bağlı olduğundan uygun ilaç seçiminde birkaç faktörü göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Örneğin; enfeksiyon deri

veya iç organlarda görülebileceğinden, kullanılan ilacın farmakokinetik özellikleri, Leishmania türlerinin endemisi ve özellikleri, toplumun beslenme ve immünitisi, ilaç direncinin paterni ve düzeyi, ilacın fiyatı önemlidir. İnsanda enfeksiyon etkeni olabilen 15'den fazla Leishmania türünün ilaçlara duyarlılığın farklı olduğu izlenmiştir. Deneysel çalışmalarda, pentamidin aktivitesinin T hücre aktivitesinden etkilendiği saptanmıştır. İlaç direnci, tedavi başarısızlığından sorumlu en temel faktörlerden biridir (122, 123, 124).

2.10.1 Visseral Layşmanyazis Tedavisinde İlaç Kullanımı

2.10.1.1 Beş Değerlikli Antimon Bileşikleri (Sb^V)

Layşmanyazis sağaltımında ilk kez 1927 de Chopra tarafından önerilen bu ilaçlar ağır metaldir ve Leishmania amastigotlarında glikolitik enzimleri, yağ asidi oksidasyonunu, DNA ve RNA sentezini inhibe ederler (53).

Günümüzde beş değerlikli antimon bileşiklerinin iki formu kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi, sodyum stiboglukonat (Pentostame[®]) 100 mg/ml antimon içermekte, 20 mg/kg/gün dozunda 30 gün süre ile IV ve IM olarak uygulanmaktadır. İkincisi ise meglumin antimoniyat (Glucantime[®]) 85 mg/ml antimon içermekte, 30 gün süre ile IV ve IM olarak uygulanmaktadır. Her iki ilacın ucuz olmaları ve yararlanımlarının yüksek olması ile hala çok değerli ilaçlardır. (106).

Direnç, VL'te klinik ve ekonomik yönden önemli bir sorundur. Son yıllarda Sb^V'a karşı primer veya sekonder direnç görülebildiği, ancak primer direncin yaygın olmadığı bildirilmiştir. Sudan ve Hindistan'dan antimon bileşiklerine dirençli olgular bildirilmiştir. HIV–Leishmania koinfeksiyonu bulunan hastalarda relaps sık görülür. Paromomisin ya da IFN- γ ile birlikte kullanıldığında oldukça etkilidir. Dünya üzerindeki antimon bölgelerin ekonomik koşulları göz önüne alındığında, tedavi maliyetleri en az olan beş değerlikli antimon bileşikler tercih edilmektedir. Sistemik yan etkileri genellikle doza bağımlıdır. Halsizlik, polinevrit, cilt hastalıkları ve T dalgasında basıklık, ST dalgasında uzama ile karakterize EKG değişiklikleri, kas ve iskelet sistemi ağrıları, aminotransferaz seviyelerinde artma, pankreatit, böbrek fonksiyonlar bozulması gibi olabilmekte, aşırı dozlarda (60 mg/kg) ölümcül aritmilerin gelişebildiği bildirilmiştir (122, 123, 124, 125).

2.10.1.2 Pentamidin

Antimonlara dirençli VL tedavisinde kullanılmaktadır. Altı hafta boyunca haftada 3 kez 2-4 mg/kg dozunda ve IM olarak uygulanmaktadır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, kinetoplast DNA-mitokondrial kompleksi bozduğu belirtilmiştir. Dirençli bölgelerde beş hafta uygulandığında %77, dokuz hafta sonunda ise %94 başarı elde edildiği, ancak 1990'lardan itibaren yine aynı bölgede ilaca direnç geliştirdiği belirtilmiştir. Miyalji, kusma, baş ağrı, hipoglisemi, hipotansiyon, bulantı, enjeksiyon bölgesinde ağrı, bazen ağızda metalik tat hissi, yanma hissi, karın ağrısı ve diyabet gibi yan etkileri görülmektedir (125).

2.10.1.3 Paromomisin (Aminosidin)

Bir aminoglikozid antibiyotik olan paromomisin anti-leishmanial etkisi 1960'larda bildirilmiştir. Hindistan'da dirençli olan bölgelerde tek başına kullanılmaktadır. Günde bir kez 21 günlük 12- 20 mg/kg dozlarda tedavi uygulanmakta. Kenya'da yapılan çalışmada VL tedavisinde 14 -16 mg/kg paromomisin ile %79 başarı elde edilirken, Hindistan'da %82 ve Sudan'da %90 başarı sağlanmıştır. KL hastalarında ise yüksek doz tek başına kullanımlarda bile istenen sonuç alınamamıştır. İsrail'de özellikle L. major sonucu gelişen KL hastalarında %15 paromomisin ve %12 metilbenzotium klorid içeren pomat günde 2 kez lezyon üzerine uygulanmış ve %100 başarının yanında, tedavi olmadan kendiliğinden iyileşen gruba göre %50 daha kısa sürede ve skar bırakmadan iyileşme sağlandığı gözlenmiştir. Ototoksik ve nefrotoksik gibi yan etkiler izlenmektedir (125).

2.10.1.4 Allopürinol

Hipoksantin analogu olan allopürinol, Leishmania paraziti purin bazlarının yerine geçip, RNA sentezine katılmakta, normal protein sentezini bozup, purin anabolizmasını inhibe etmektedir. Dirençli VL olgularında kombine şekilde pentavalanla 30 gün süreyle 20 mg/kg/gün kullanıldığında daha etkili olduğu izlenmiştir. VL'e karşı tek başına kullanımı yetersiz kalmaktadır (125).

2.10.1.5 Amfoterisin B ve Lipozomal Amfoterisin B (AmBisome®)

Amfoterisin B'nin vücuttaki temel hedefi ergosterol yapısındaki steroller, Leishmania türleri ve mantarlardaki hedefi ise hücre zarındaki sterollerdir. Antileishmanial ilaç olarak antimon bileşiklerine göre 400 kat daha güçlü olduğu bildirilmektedir. Çünkü amastigotların en önemli membran sterolu olan ergosterole bağlanır ve membranın bozulmasına sebep olur. 500 ml %5'lik dekstroz içine 5 gün boyunca 1-2 mg/kg dozunda 4-6 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Konvansiyonel Amfoterisin B'ile dirençli vakalarda hindistanda %98 iyileşme elde edildiği bildirilmiştir (122, 124, 126).

İnfüzyona bağlı ateş, anemi, titreme, kemik ağrıları, anaflaksi, trombositopeni, konvülsiyon, flebit, renal toksisite, hipokalemi, anemi ve nadiren gözlenen kardiak arrest gibi, ciddi yan etkiler izlenmektedir. Bu sebeplerden toksisitesi daha az ve daha çok etkin olan Lipozomal Amfoterisin

B'nin 3 değişik şeklinin ortaya çıkmasına neden olmuştur:

- a) Lipozomal AmB (L-AmB, AmBisome®)
- b) AmB Kolloid Süspansiyonu (ABKS, Amphocil®)
- c) AmB Lipid Kompleksi (AMLK, Abelcet®)

Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg dozuyla gün aşırı beş enjeksiyonu takiben %100 başarı elde edilmiş, infüzyon sırasında %95 olguda titreme ve ateş gözlenmekle beraber, ilacın renal fonksiyonlarda belirgin bir değişikliğe yol açmadığı tespit edilmiştir. Amfoterisin B'ye göre on kat daha az yan etki ve toksisiteye sahiptir. Antimonlu ilaçlara dirençli Hindistan gibi ülkelerde L-AmB'nin kullanımı önerilmektedir. HIV pozitifli VL olgularda L-AmB, antimon bileşiklerinden daha etkili olduğu izlenmiştir, hatta beş günlük 3-4 mg/kg intravenöz L-AmB (Ambisome®) sağaltımının ilk planda kullanılması gerektiği öne sürülmüştür (21, 108, 109, 113, 116).

2.10.1.6 Miltefosine (Impavido®)

Oral yoldan uygulanabilen, yarı ömrü 150 ile 200 saat arasında değişen, Alkilofosfokolinler grubuna ait, antineoplastik ajan olarak kullanılmaktadır. Leishmania'ların proliferasyonunu, membran oluşumunu engellemekte ve yağ metabolizmasının değişmesine sebep olmaktadır. Bu ilaç sadece sitotoksik etki ile sınırlı değil ve hücrel immünite

aktivasyonunu güçlendirmektedir. Araştırmaların sonucunda HIV/Layşmanyazis koenfeksiyonu tedavisinde hastaların yarısından fazlasında iyileşme sağlanmıştır. Bu ilacın kullanımı 2002 yılında ilk kez Hindistan'da, 2004 yılında ise Almanya'da onaylanmıştır ve günümüzde birçok ülkede kullanıma geçmiş durumdadır. Hindistan'da bir araştırma sonucuna göre 120 VL hastaya 2,5 mg/kg ilaç verilmiş (100mg/gün) ve 2 hafta sonunda hastaların hepsinde iyileşme izlenmiştir. Bu ilaç diğer ilaçlara nazaran daha iyi tolere edilmektedir. Afrika'da bu ilacın çok etkili olduğu izlenmiştir, Etiyopya'da yapılan faz III araştırmalarında %95 klinik tedavi sağlanmıştır (100-150 mg/gün, 4 hafta, PO). Yan etki bakımından kabul edilecek kadar az ishal ve kusma görülebilmektedir (23, 124).

2.10.1.7 İnterferon gamma (IFN- γ)

Bazı ağır vakalarda kombine interferon tedavisinin, antimonların cevabını hızlandırmaktadır. Badaro ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarında IFN- γ 'nın antimonlarla kombine kullanıldığında daha önce tedavi edilmemiş, tedaviye yanıtız veya ileri derece infekte olguların sağaltımında başarılı olduğu bildirilmiştir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada antimonlara dirençli 8 hastada 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ interferon γ ile 20 mg/kg Sb^V kombinasyonu uygulandığında 6'sında, 10 ile 40 gün arasında tamamen iyileşme sağlandığı, diğer 2 hastada ise relaps geliştiği ve bu 2 hasta AmB ile iyileştiği bildirilmiştir. KL'te, interferon γ intralezyoner olarak kullanılmış, *L. braziliensis guyanensis*'e bağlı gelişen 13 KL olgusunun 12'sinde lezyonda küçülme sağlanırken, *L. tropica*'lı 37 hastanın sadece 14'ünde (%38) lezyonun iyileştiği izlenmiştir (17, 123, 124).

2.10.1.8. Diğer İlaçlar

Ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, terbinafil ve metronidazol gibi ilaçlarla yapılan çalışmalar sonucunda layşmanyazis tedavisinde çok etkin olmadıkları bildirilmesine karşın ön çalışmalarda Sitamakin'in (Aminokinolin türevi) etkin olabileceği söylenmekte ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(124).

***L. infantum*'un neden olduğu Akdeniz VL tedavisinde;** dört farklı sağaltımdan söz etmek mümkündür (145).

1. Sodyum stiboglukonat veya meglumin antimonyat solüsyonları formundaki organik

pentavalan antimon bileşiklerinin kullanılması (20mg/kg/gün, 20-28 gün)

2. Beş değerlikli antimon bileşiklerin (20mg/kg /gün), Allopürinolle (15mg/kg/gün) kombine kullanımı

3. Lipozomal Amfoterisin B'nin 3mg/kg/gün 0, 1, 2, 3, 4, 10. günlerde kullanımı

4. Paramomisin 14- 63 gün boyunca 12-16 mg/kg tek başına veya beş değerlikli antimon bileşiklerle kombine kullanımı

Türkiye'de uygulanan ve DSÖ tarafından Kabul edilen tedavi protokolü aşağıdaki tabloda verilmiştir. Türkiye'de VL tedavisinde Antimonyal ilaçlardan olan Glucantime® sağlık bakanlığından ücretsiz sağlanmaktadır.

Leishmania- HIV koenfeksiyonu tedavisi: Beş değerlikli antimon bileşikleri (28 gün tedavi yerine 35 gün tedavi önerilmekte) veya Amfoterisin B kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir. Özellikle lipozomal Amfoterisin B kullanımı daha uygundur. Sekonder profilaksi (tedavi sonrası bir yıl içinde %20-60) için aylık 20 mg/ kg beş değerlikli antimon bileşiklerin verilmektedir. CD4 sayısının 200 hücre/mm'nin üzerine çıkarsa sekonder profilaksi sonlandırılır (10, 122).

Post Kala-azar Dermal Layşmanyazis Tedavisi: Ağır PKDL hastalar tedavisinde 2-3 aya kadar uzatılmış 20 mg/kg/gün Sodyum stiboglukonat (Pentostame®) önerilmektedir. Direnç varsa antimona kombine olarak ketokonazol, amfoterisin B veya miltefosin gibi ilaçlar denenebilmektedir (20, 23).

2.10.2 Kutanöz Layşmanyazis Tedavisinde İlaç Kullanımı

KL tedavisinde, Leishmania türü, klinik, lezyon yeri, şiddeti, sayısı ve hastanın immün durumuna bağlı olarak, sistemik ilaç tedavisi, intralezyoner tedavi, tropikal tedavi veya fiziksel yöntemlerden herhangi biri ya da birkaç birlikte uygulanmaktadır. Genel olarak VL tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bölümü KL sağaltımında lokal veya aynı dozda sistemik olarak kullanılmakta ve bu olgularda 20 günlük sağaltım yeterli olmaktadır.

Temel olarak Yeni Dünya KL'sinin (*L. mexicana* ve *L. braziliensis*) Eski Dünya KL'ileri (*L. tropica* ve *L. major*) karşılaştırıldığında, hastalığın daha ağır ve uzun seyirli olduğu bilinmektedir. *L. major*'un yol açtığı KL genellikle tedavi edilmeden iyileşir ve bu şekilde kalıcı bağışıklık da kazanılmış olur. Sadece eğer kozmetik ya da fonksiyonel olarakönemli vücut bölgeleri tutulmuşsa sağaltım gereklidir. *L. tropica* infeksiyonları çoğunlukla tedavi edilir (69, 70, 71, 72).

2.10.2.1 İntralezyonal Tedavi

Yüksek konsantrasyonda antimon bileşikleri, ketokonazol, kriyoterapi, sıvı nitrojen veya ısı lezyon içine derin ve geniş bir biçimde verilmesi ile olmaktadır. Bu yöntem sistemik tedaviler karşılaştırıldığında daha ucuz ve yan etkileri daha az olduğu bilinmektedir. Eğitimli hekimler gerekmektedir. Enjeksiyonlar gün aşırı 18-20 kez yapılmalıdır (69, 70).

Aşağıdaki durumlarda tercih edilebilir:

1. Eski Dünya KL'nin endemik olduğu bölgelerde
2. Az sayıda, yeni, sınırlı, sekonder infekte olmayan lezyon
3. Eklem hareketlerini kısıtlamayan veya estetik açıdan riskli olmayan bölgeler
4. Lenf nodul tutmayan lezyonlar
5. Sistemik antimonların kontrendike olduğu durumlar

2.10.2.2 Sistemik İlaç Tedavisi

Multipl, yaygın, dirençli, lenfanjitle birlikte seyreden veya mukozal tutulum gösteren lezyonlarda endikedir. Topikal tedavilerden çok, intralezyonal ilaç kullanımı halen tercih görmektedir. İlk tercih beş değerlikli antimon bileşikleridir. Yeni Dünya KL'lilerde 20 mg/kg/gün 20 gün verilirse %90 iyileşme sağlanabilmektedir. Bu ilaç etkili değilse ikinci tercih Amfoterisin B'dir (72, 115).

2.10.2.3 Topikal Tedavi

İmidazol ve ketokonazol kremler KL sağaltımında çok etkin olmamasına karşın paromomisin pomadı 10 gün sürede 2 kez uygulanmasının etkili olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda imikuimod pomad antimonlarla birlikte kullandığında antimonlara dirençli hastaların %90'ında iyileşme izlenmiştir. Topikal olarak paromomisinin beyaz yumuşak parafin baz içindeki %15 üreli %15'lik pomadı eğer düzenli olarak on iki haftadan fazla uygulanırsa, L. major'un sebep olduğu eski dünya KL'ini tedavi edebilmektedir (72).

2.10.2.4 Fiziksel Yöntemler

Küretaj ve cerrahi eksizyon, skar tedavisinde, plastik cerrahi uygulanmalarda başvurulabilir yöntemdir. Sonuçta skar izinin küçülmesine sebep olmaktadır (69). Kriyoterapi ve sıcak uygulama; Leishmania türleri ısıya duyarlıdır. İdeal olarak 12 saat boyunca intralezyoner ısının 40 °C'de tutulması. Kriyoterapi ise %27- 100 arasında değişik etkinlik göstermiştir (70). Radyoterapi maligniteye sebep olabileceğinden tercih edilmemektedir. Lazer, kriyoterapi ve cerrahi eksizyon ile karşılaştırıldığında daha çabuk iyileşme daha iyi kozmetik cevap alındığı gösterilmiştir (69).

2.10.2.5 Bitkisel Tedavi

Son yıllarda özellikle yöresel bazı bitkisel ajanlarla birçok çalışmalar yapılmış ve yenileri de yapılmaktadır (86).

2.11. Korunma

2.11.1 Vektör Kontrolü

Phlebotomus cinsi kum sineklerinden en iyi ve etkili korunma yöntemi kişisel önlemler almakla sağlanmaktadır. Hindistan'da hala kum sineklerine karşı organoklorin DDT insektisit kullanılmaktadır. Evlerde uygulanan ilaçlama özellikle KL için kapalı ortamlarda yerleşen kum sineklerine karşı insanları koruyabilir. Ancak ilaçlama programları başarısını yitirmektedir. Kum sineklerine karşı endemik bölgelerde cibinlik kullanımı yararlı bir uygulamadır. Ancak cibinliklerin ve hatta perde tülleri'ni belirli aralıklarla insektisitle muamele etmek gerekir. Günümüzde daha uzun insektisit özelliğini koruyabilen bu tür cibinlikler kullanılmaktadır. Ancak bu tür uzun dayanan insektisitli tüller oldukça pahalı olduğundan, endemik bölgelerde kullanım açısından sorun oluşturmaktadır (31, 39, 115).

2.11.2 Rezervuar Kontrolü

VL'nin zoonotik orijinli olduğu bölgelerde rezervuara yönelik önlemler tercih edilir. Bunlar arasında köpeklerin tedavi edilmesi ve aşılması ve hatta hasta köpeklerin uyutulması KanL'nin önlenmesini sağlayabilmektedir ve bu seçeneklerden hangisinin uygulanması gerektiği hala tartışılmaktadır. Bu aşamada hasta köpeklerin tanınmasında bir çok sorun çıkabilmektedir. Örneğin; hasta köpeklerin belirlenmesi, ekip çalışmalarında oluşan zorluklar ve zorlamalar, tanının konulması, tedavide kullanılan ilaçların maliyetinin yüksek olması ve beş değerli antimon bileşikleri, köpeklerde çok etkili olmaması, etik açıdan hasta köpeklerin uyutulması, hedef kitlenin çok geniş olması gibi faktörler rezervuara yönelik çalışmalarda başarısızlığa sebep olabilmektedir. Ayrıca köpeklerde tedavinin denenmesinin antimonlara dirençli Leishmania suşlarının oluşmasına yol açabileceğini unutmamak gerekir (60, 115).

Köpeklerin insektisitli solüsyonlar uygulanarak infeksiyondan korunmaları yararlı olarak görünmekle birlikte, düzenli olarak uygulama gerekliliği zorluk yaratmaktadır. Bu ortamda, ticari olarak kullanıma sunulmuş olan ve deltametrin içeren tasmaların sekiz aya varabilen sürelerde köpekleri koruması bir umut ışığı yaratmıştır. Bu tasmaların İtalya'daki kullanımı sonucunda kum sineklerinin köpeklerden kan emerek beslenmesinin %90'a varan ölçülerde azaldığı, buna paralel olarak L. infantum infeksiyonlarında da azalma görüldüğü bildirilmiştir. İran'da yapılan bir başka çalışmada tasma kullanımı sonucu köpeklerdeki VL insidansında %54'lük bir azalma olduğu, daha da önemlisi çevre bölgelerde çocuklarda görülen VL insidansında %40'lara varan bir düşüş kaydedildiği bildirilmiştir. Korunmada rezervuara yönelik önlemlerin yanısıra kesin vektörlerin saptanması ve kontrolü sırasında değişik zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Örneğin; maliyetinin yüksek olması, insektisitlerin kullanımı esnasında devam etmesinin zor hatta imkânsız olması, tüm Phlebotomus popülasyonuna ulaşamamak gibi sorunlar olabilmektedir. Doğal olarak en önemli zorluklardan, halkın eğitilmesi ve onlar tarafından eğitilenlerin kabullenmesini sağlamaktan geçmektedir (115).

2.11.3 Aşı Çalışmaları

İlk aşı denemeler gluteal bölgeye leishmanizasyon ile sağlanmıştır. Aşı çalışmaları 1970'li yıllarda başlamıştır. Bu güne kadar bir çok aşı modeli denenmiş, şu ana kadar yapılan insandaki etkisi kanıtlanmış tek Leishmania aşısı KL'e karşı leishmanizasyondur. Aşı çalışmaları

birçok merkezde günümüzde de devam etmektedir.

1.Leishmania'nın promastigotunun bütün olarak kullanıldığı aşılar: Otoklavlanmış promastigot ile kombine edilen BCG aşılar hazırlanmış ve aşılanmıştır. Başarı ise Ekvator'de aşılanan çocuklarda yeni KL oranı %2,1 bulunurken sadece BCG ile aşılananlarda ise %7,5 bulunmuştur. İran'da ise faz III çalışmalar yapılmaktadır. Sonuçta %55'lik korunma elde edilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda ise KL'e karşı korunma %0-76, VL'e karşı ise %6'nın altında izlenmiştir.

2Tanımlanmış spesifik moleküllerin kullanıldığı aşılar: Glikoprotein 63 (gp63), membran glikoprotein 46, reseptörle aktive olan kinaz c, sistein proteinaz B ve A, histone H1, tükürük proteini 15, promastigot yüzey antigeni, Leishmania uzama ve başlangıç faktörü, ökaryotik stres uyaran protein 1.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar arasında öykü ve fizik muayene sonucu CL tanısı alan, en az üç ay süre ile iyileşmeyen CL lezyonları mevcut olan, çalışmaya katılmayı kabul eden 11 - 66 yaş arası 93 erkek (%46,5) ve 10 - 70 yaş arası 107 bayan (%53,5) olmak üzere toplam 200 olgu alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (Tablo 3) kaydedildi ve hastalara soruları kliniğimizce hazırlanan bilgi düzeyleri, hastalık farkındalığı (Tablo 4) ve tedavi ile ilgili tutumları (Tablo 5) içeren konulardan oluşan bir anket formu dolduruldu. Sorulara verilen yanıtlar doğru veya yanlış olarak değerlendirilerek puanlama yapıldı.

Hastalara araştırmanın konusu ve amacı hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, aydınlatılmış onamı alınan ve gönüllü olarak katılmak isteyen bireyler çalışmaya alınmıştır. Dışlama ölçütlerini (laboratuvar testleri ile parazit saptanamayan hastalar, anket formu doldurmayı kabul etmeme, herhangi bir psikiyatrik hastalık varlığı, on yaşın altında olma, yabancı uyruklu olma) içeren bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara kliniğimizce hazırlanan anket formu uygulanmıştır. Ölçekler hastalar tarafından doldurulmuş ve kendilerine en uygun gelen seçeneğin işaretlenmesi istenmiştir.

Kutanöz layşmanyazis tanısını doğrulamak için lezyon sıvısından alınan materyaller ile yayma preparatlar hazırlandı. Giemsa boyası ile boyanan bu preparatlar direk mikroskopik bakı ile incelendi. Mikroskopik bakıda parazit saptanan hastalar çalışmaya dahil edilirken, parazit saptanamayan hastalardan uygun örnekler alınarak Novy–McNeal Nicolle (NNN) besiyerine ekim yapıldı. Kültürde etkenin tesbit edildiği hastalar çalışmaya alınırken, üremenin saptanmadığı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo-3: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerini Gösteren Anket Soruları

Sosyodemografik özellikler

Yaş

Cinsiyet

Medeni durum (Evli, bekar)

Aile birey sayısı

Meslek (Ev hanımı, işçi, çiftçi, memur, diğer)

Aylık gelir (Gelir gider eşit, gelir fazla, gider fazla)

Eğitim düzeyi (Yok, ilköğretim, lise, üniversite)

Lezyon yeri (Yüz, gövde, kol, bacak)

Tablo-4: Hastaların Hastalıkları İle İlgili Farkındalıklarını Gösteren Anket Soruları

Farkındalık

Şark çıbanından haberdar mı?

Evet

Hayır

Bulaş yolları hakkında bilgisi var mı?

Enfekte kişiyle direkt temas

Kontamine su ile temas

Canlı bir vektör aracılığı ile

Bilgisi yok

Vektör hakkında bilgisi var mı?

Tatarcık

Sivrisinek

Bilgisi yok

Vektörün yaşam alanı hakkında bilgisi var mı?

- Bataklık
- Tarım arazileri
- Hayvan barınakları
- Bilgisi yok

Hastalığın semptomları hakkında bilgisi var mı?

- Uzun süreli iyileşmeyen yara
- Bilgisi yok

Kesin tanı yöntemi hakkında bilgisi var mı?

- Sadece klinik tanı
- Mikroskop ile direk inceleme
- Kan tetkikleri
- Bilgisi yok

Tablo-5: Hastaların Tedavileri İle İlgili Tutumlarını Gösteren Anket Soruları

Tedavi-İlgili tutum ve uygulamalar

İlk başvuracağınız tedavi merkezi hangisidir?

- Geleneksel tedavi uygulanan merkezler
- Şark çıbanı merkezleri
- Hastaneler
- Bilgisi yok

Tedavi yöntemi hakkında bilgi?

- Geleneksel yöntemler
- Cerrahi
- İlaç tedavisi

Cerrahi ve ilaç kombine tedavisi

Kriyoterapi

Bilgisi yok

Kullanılan ilaçlar hakkında bilgi?

Antibiyotikler

Antimon bileşikleri

Dapson

Amfoterisin b

Miltefosin

Topikal paromomisin

Levamisol

Yok

Hastalığın kontrolü nasıl sağlanabilir?

Cibinlik kullanımı, kapı pencere fileleri kullanımı

Enfekte kişilerle temastan kaçınmak

Enfekte kişileri tedavi etmek

Kontamine su ile banyo yapmamak

Vektör kontrolünü sağlamak

İmmünizasyon (aşı)

Bilgisi yok

3.1 İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel analizi SPSS for Windows Versiyon 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnow testi ile değerlendirildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda verilerin normal dağılıma uymadığı saptanmış olup, Mann-Whitney U testi ile analizler yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Hastaların farkındalık ve tedavi ile ilgi sorulara verdikleri yanıtlar doğru veya yanlış olarak değerlendirildi. Doğru cevaplar 1 (bir) puan, yanlış cevaplar ise 0 (sıfır) puan olarak kabul edildi. Elde edilen puanların toplamı alınarak toplam bilgi puanı hesaplandı. Toplam bilgi puanının yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi faktörlerle ilişkisi değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 11 ila 66 yaş arası 93 erkek (%46,5) hastanın yaş ortalaması $29,18 \pm 15,0$ idi. 10 ila 70 yaş arası 107 bayan (%53,5) hastanın yaş ortalaması ise $30,65 \pm 16,14$ idi. (Tablo 3)

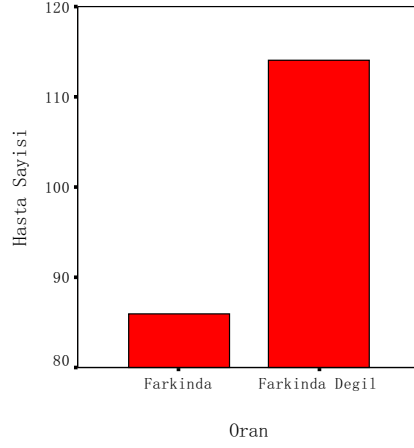
Tablo-6: Hastaların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

	Sayı	Yaş ortalaması
Erkek	93	$29,18 \pm 15,06$
Bayan	107	$30,65 \pm 16,14$
Toplam	200	$29,87 \pm 15,55$

Hastalar yaşlarına göre değerlendirildiğinde ileri yaşlardaki hastaların toplam puanlarının daha yüksek olduğu ve sorulara doğru cevap vererek hastalıkları hakkında bilgi sahibi olduklarını göstermekteydi. ($p=0,001$)

Hastalar cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde bayanların %66.7'si anketteki sorulara yanlış cevap vererek hastalıkları hakkında erkeklere göre (%44,9) daha çok farkında olmadıkları görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$)

Hastaların %57'sinin (114 hasta) CL hastalığının varlığından haberdar olmadığı saptandı. %43'ü (86 hasta), lezyonların vücutta belirmesi üzerine CL olabilir şüphesiyle polikliniğe başvurduğunu tariflemekteydi. (Grafik 1)



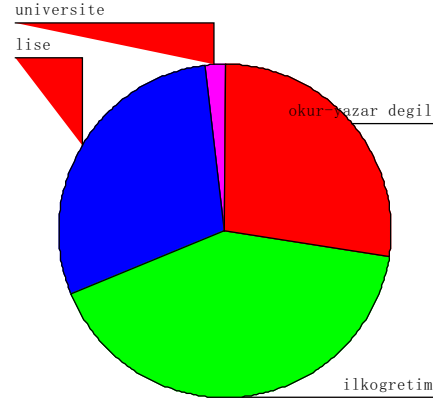
Grafik-1: Hastaların Hastalıkları Hakkındaki Bilgileri

Hastaların 18'i (%9) uzun süreli iyileşmeyen yaraların KL lehine olabileceğini ifade etti. 181 hasta (%91) ise hastalığın ne şekilde bulgularla ortaya çıktığını bilmiyordu (Tablo 4).

Tablo 7: Hastaların lezyonları hakkındaki bilgileri

	Sayı	Oran (%)
İyileşmeyen lezyonlarının farkında olanlar	18	9
Bilgisi yok	181	91

Hastaların 55'i (%27,5) okur yazar değildi, 83'ü (%41,5) ilkokul mezunuydu, 58'i (%29) lise mezunuydu, üniversite mezunu olanların sayısı 4 (%2) idi. (Grafik 2)



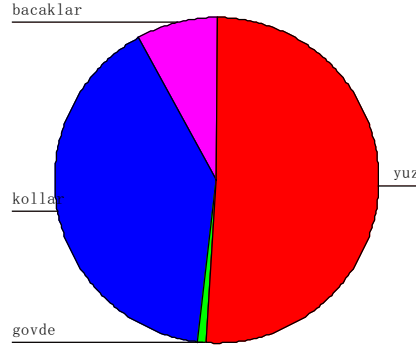
Grafik-2: Hastaların Eğitim Düzeylerinin Dağılımı

Tablo-8: Hasta Grubunun Eğitim Düzeyleri

	Sayı	Oran (%)
Okur yazar Değil	55	27,5
İlk okul Mezunu	83	41,5
Lise Mezunu	58	29
Üniversite Mezunu	4	2

Eğitim düzeylerine göre okur-yazar olmayan ve ilkokul mezunu olanlar (%27,5 - %41,5) ankete verdikleri cevaplarda yanlış oranı ve dolayısıyla hastalıkları hakkında farkındalıkları da daha azdı ($p=0,008$)

Lezyon yerleri değerlendirildiğinde yüz bölgesinde lezyonu olanlar 102 hasta (%51) ile çoğunlukta idi, 80 hastada (%40) kollarda lezyon vardı, 16 hastada (%8) bacaklarda lezyon vardı. (Grafik 3)

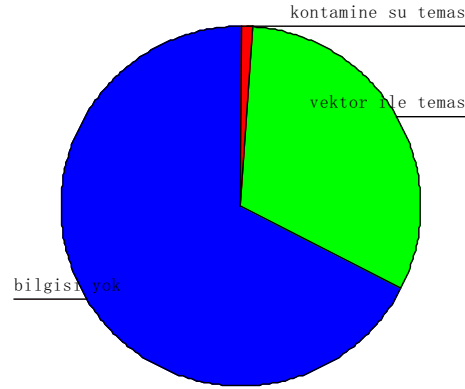


Grafik-3: Hastalarda Lezyon Yerlerinin Dağılımı

Tablo 9: Hastalarda Görülen Lezyon Yerlerinin Dağılımı

	Sayı	Oran (%)
Yüz	102	51
Kollar	80	40
Bacaklar	16	8
Gövde	2	1

Hastaların çoğu (135 hasta %67,5) hastalıklarının nasıl bulaştığını bilmiyordu, 63 hasta (%31,5) bulaşmanın vektör ile 2 hasta ise (%1) bulaşmanın kontamine su ile temas sonucu olduğunu düşünüyordu. (Grafik 4)



Grafik-4: Hastalığın Bulaşma Yolları

Tablo 10: Hastalığın bulaşma yolları

	Sayı	Oran (%)
Vektör ile temas	63	31,5
Kontamine su ile temas	2	1
Bilgisi yok	135	67,5

Hastaların 63'ü (%31,5) vektör olarak sivrisinek'in neden olduğunu söylerken, 137'ü (%68,5) vektör hakkında bilgi sahibi değildi. Vektörlerin kaynak yerleri sorulduğunda ise 18 hasta (%9) tarım arazilerinde, 14 hasta (%7) hayvan barınaklarında, 29 hasta (%14) bataklıklarda yaşıyor şeklinde cevap verdi.

Vektör ile teması olan hastalar arasında cinsiyet ile (erkek:0,372 bayan:0,479) korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (p=0,000)

Hastaların gelir dağılımına göre verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu (p=0,231)

Hastaların 91'i bekar (%45,5), 109'u (%55,5) evliydi. Sorulara verilen cevaplarda medeni durumlarına göre istatistiksel bir fark yoktu. (p=0,090)

Layşmanyazis tedavisinde kullanılan ilaçlar sorulduğunda ise hastaların 126'sı (%63) antibiyotik tedavisi, 1 tanesi (%0.5) antimon bileşikleri kullanıldığını düşündüklerini ifade etmiş olup; 73 tanesi (%36,5) ise tedavi ile ilgili bilgilerinin olmadığını ifade etti.

Tablo-11: Hastaların KL De Kullanılan Tedavi Hakkındaki Fikirleri

	Sayı	Oran (%)
Antibiyotik kullanımı	126	63
Antimon bileşikleri	1	0,5
Bilgisi yok	73	36,5

5. TARTIŞMA

Leishmaniasis, gerek tedavisi gerekse kontrolünün zorluğu nedeniyle, paraziter hastalıklar içinde sıtmadan sonra önem bakımından ikinci sırada gelmektedir. Kutanöz layşmanyazis ülkemizin de içinde yer aldığı bölgede, özellikle İran ve Suriye gibi komşu ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Suriye’de yaşanan olaylardan kaçarak ülkemize sığınan ve sayıları milyonları aşan mülteciler için güney sınırlarımızda kurulan çadır kentler, başta KL ve sıtma olmak üzere birçok bulaşıcı hastalığın ülkemize taşınması riskini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle çadır kentlerde düzenli olarak sağlık taramaları ve vektör mücadele çalışmalarının yapılması önem arz etmektedir (135).

Bu risklere ilaveten, küresel ısınma ve buna bağlı iklim değişikliklerinin etkisi ile KL ve sıtma için vektör olan canlıların popülasyonlarında artış olacağı, üreme ve yaşam alanlarının deniz seviyelerinden daha yükseklere ve kuzey enlemlere doğru genişleyeceği düşünülmektedir (135).

Ülkemizde çoğunlukla *L. tropica*’nın etken olduğu KL’nin prevalansı, 1950’li yıllardan önce başta Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmak üzere bütün yurttan çok yüksek düzeydeydi (130). Ancak KL, günümüzde halen Şanlıurfa, Osmaniye, Adana, Hatay, Diyarbakır, Kahramanmaraş ve Mersin illerimizde endemik olarak görülmektedir. Hastalık, endemik olarak görüldüğü bölgelerde son zamanlarda artış göstermekle birlikte, bu bölgelerden endemik olmayan bölgelere seyahat gibi nedenler ile endemik olmayan bölgelerde de sporadik olarak görülmektedir (131).

Kutanöz layşmanyazis hastalığının kontrolü için ilk adımlardan biri, hastalığın endemik görüldüğü bölgelerde risk faktörlerini saptamak ve hastalığın kontrolü için gerekli stratejileri geliştirmek amacıyla hastaların bu konudaki bilgi düzeyi ve yanlış bilinen uygulamaları değerlendirmek olacaktır (127).

Bu çalışmadaki amacımız; KL endemik olduğu Şanlıurfa ilimizde hastaların KL ile ilgili algıları ve bu konudaki uygulamaları hakkında bilgi sağlamak ve bu alana özgü kontrol stratejileri geliştirmektir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, hastalığın sık görüldüğü bölgelerde yerel halkın hastalık ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığı saptanmıştır (132). Benzer başka bazı çalışmalarda da, halkın tatarcıklar hakkındaki bilgi düzeyinin tatarcık kontrolü ile korele olduğu bildirilmiştir (128,129).

Çalışmamızda; yerel halkın KL nin bulaşma yolları, risk faktörleri, önleyici ve koruyucu tedbirleri hakkında yeterli bilgi ve farkındalığa sahip olmadıkları saptandı. Bu durum hastalığın kontrolünü oldukça zorlaştırmakta, bilhassa KL nin endemik olduğu bölgelerde yaşayan

insanların KL hakkında doğru bilgilendirilmesini ya da bilgi düzeylerinin arttırılmasını gerekli kılmaktadır.

Sarkari ve arkadaşlarının(133) yaptığı bir çalışmaya göre çalışmaya katılanların %91 i hastalığın bir cilt lezyonu ile ortaya çıktığı şeklinde cevaplamış, %63,5 i ise hastalığın sivrisine ısırığı ile bulaştığını ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda ise oranlar sırasıyla %43 ve %31,5 idi.

Votýpka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, 5-19 yaş aralığındaki gençler çalışmaya katılanlar içerisinde KL yakalanma riski açısından en tehlikede olan grup olduğu tespit edildi (143).

Bizim çalışmada da bu çalışma ile uyumlu olarak yaş olarak daha genç olan hasta grubu daha düşük bilgi puanına sahipti bu nedenle vektörden korunma şansı daha az olduğu için hastalığa yakalanma riskinin daha yüksek olduğu düşünüldü.

Carrillo-Bonilla ve arkadaşlarının Kolombiya’da yaptığı çalışmada bölge halkının KL vektör hakkında yetersiz bilgiye sahip olduğunu saptadı. Yine aynı çalışmada hükümetin ihmalinin hastalığın sebat etmesinde önemli bir faktör olduğu vurgulandı(144).

Bizim çalışmamızda da aynı şekilde bölge halkı vektör ile ilgili yetersiz bilgiye sahipti ve yerel yönetim hastalığın sık görüldüğü alanlarda vektörün eradike edilmesi konusunda başarılı değildi.

Abazid ve arkadaşlarının Suriye’de yaptığı bir çalışmaya göre katılımcıların büyük çoğunluğu hastalığı yıl yarası olarak isimlendiriyor, hastalığın temasla bulaşmadığını, sinek ısırığı sonucu bulaştığını düşünüyor. Yine hastaların çoğu cibinlik, insektisit kullanımı ile önlenebileceğini düşünüyor ve katılımcıların çoğunluğu hastalığın tedavisini biliyor(145).

Bizim çalışmamızın sonucu bu çalışma ile uyumlu değildi. Bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu hastalığı bilmiyordu, korunma yöntemleri hakkında bilgi sahibi değildi ve tedavi hakkında bilgisiz ya da yanlış bilgilere sahipti.

Nieves ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, popülasyonun %68’inin KL hakkında bilgi seviyesinin yetersiz olduğunu saptamıştır. Bilgi düzeyinin en düşük olduğu konuların ise hastalığın bulaş yolları ve hastalıktan korunma konuları olduğu saptanmıştır(146). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar saptanmış olmakla beraber hastaların tamamına yakını tedavi konusunda yetersiz veya yanlış bilgiye sahipti.

Halkın KL vektörü hakkında bilgi sahibi olması, hastalığın kontrolünde önemli basamaklardan biridir. Vektör hakkında yetersiz bilgiye sahip olma, insanların tatarcık ısırığından korunmak için gerekli önlemleri almasını güçleştirmekte, parazitlerle karşılaşma ve KL oluşma olasılığını arttırmaktadır(133). Çalışmamızda; katılımcıların %68,5(137/200)’inin

hastalığın vektör ile bulaştığını bilmediği, vektör ile bulaştığını düşünenlerin tamamının ise bu vektörün sivrisinek olduğu şeklinde yanlış bilgiye sahip oldukları saptandı.

İran ve Venezüella'da yapılan son çalışmalar, insektisid ile işlenmiş cibinlik ve perde kullanımının tatarcık ısırığı ve zoonotik KL yayılmasını azaltmaya yardımcı olduğunu göstermiştir(136-137). Hastaların cibinlik ve kapı pencere fileleri kullanımı, KL sık görüldüğü bölgelerde risk faktörü olmasına rağmen düşük düzeydedir (134).

Bölgemizde özellikle yaz mevsimlerinde, insanlar evlerinde geçirdikleri zamanın büyük bir kısmını balkon veya teraslarda geçirmekte ve sıklıkla geceleri uyumak için bu alanları kullanmaktadırlar(135). Tatarcık çoğu zaman alacakaranlık, akşam ve gece yarısında aktif olup gün içerisinde sıcak olan saatlerde inaktif durumdadır (138).

Bu mevsimlerde vektörden haberdar olmayan ve açık alanlarda uyumayı tercih eden bölge halkı, cibinlik ve kapı pencere fileleri gibi koruyucu faktörlerin olmaması sonucu tatarcık ısırığına sıklıkla maruz kalmaktadırlar. Bu durum hastalığın kontrolünü zorlaştıran faktörlerden biridir.

Tatarcık erişkin formları gündüzleri yüksek nem oranına sahip, loş veya karanlık alanlarda, rüzgardan fazla etkilenmeyen ağaç kovukları, ahır, gübre yığınları, mağaralar, duvar yarık ve çatlakları, elbise dolaplarında, tuvalet ve banyo köşelerinde saklanırlar(139). Bölgemizde hayvancılık yaygın yapılan mesleklerdendir. Yaygın hayvan barınakları nedeniyle tatarcık için uygun yaşam alanları mevcut olup bu durum hastalığın kontrolünü zorlaştıran bir diğer faktördür.

Vektör kontrolünde kimyasallar, çevresel iyileştirme ve kişisel korunma gibi kontrol yöntemleri uygulanabilir. Vektör mücadelesinde kum sineklerinin üreme ve gizlenme alanlarının kontrolü ve tahribi oldukça önemlidir. Bu kapsamda; kum sineklerinin gündüz saklandıkları evlerin, ahırların ve tuvaletlerin duvarlarındaki yarık ve çatlakların sıvanarak onarılması, kireçle badanalanması gereklidir (141).

Ayrıca organik atıkların düzenli olarak toplanması ve çimlerin belirli aralıklarla biçilmesi de faydalı olmaktadır. Kimyasal mücadele kapsamında; evlerin, ahırların, hayvan barınaklarının iç ve dış duvarlarına rezidüel insektisitlerle uygulama yapılmalıdır. Vektör-insan ilişkisini kesmek amacıyla özellikle insektisit emdirilmiş cibinlikler ve perdelerin kullanılması etkili olmaktadır. Yine kum sineklerinin aktif olduğu saatlerde dışarı çıkılmaması, uzun kollu giysiler giyilmesi ve sinek kovucu ürünler kullanılması da vektör tarafından ısırılma olasılığını azaltacaktır (140).

Sağlık Müdürlüğü ve yerel yönetimin ortak çalışması sonucu hastalığın sık görüldüğü alanlarda uygun aralıklarla uygun insektisitlerle ilaçlanmasının; tatarcıklardan temizlenmesine ve hastalığın kontrolüne önemli ölçüde katkısı olacaktır.

Endemik toplumlarda farkındalık geliştirme faaliyetlerine için ihtiyaç vardır. Endemik toplumlarda yaşayanlar hastalığın kum sinekleri tarafından iletiildiği, korunma yöntemleri, kişisel risk faktörleri, deri lezyonlarının nasıl tanımlanacağı, nerede ve ne zaman tedavi olacakları konusunda daha iyi bilgilendirilebilir. Genç akranlarına göre daha yüksek farkındalık seviyesine sahip oldukları için yaşlı insanları eğitim faaliyetlerine dahil etmek yararlı olabilir (134).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak ileri yaş gruplarındaki hastalar, daha genç yaş gruplarına oranla daha yüksek bilgi ve farkındalık düzeyine sahiptir.

Bilgi ve farkındalık düzeyini geliştirecek eğitimler planlanırken kadınlar ve erkeklere yönelik ayrı programlar düzenlenebilir. Kadınlara daha çok ev ortamı, çevre temizliği ve tedavi arayışı konusunda bilgilendirme yapılması gerekirken erkeklere mesleki maruziyet, flebotom ısırığından korunma ve deri lezyonlarının tanınması yönünde eğitim verilebilir. Kitle iletişim kampanyaları için radyo iyi bir tercihtir çünkü TV kampanyalarında maliyet yüksek olup, gazetelerin ise okur sayısı düşüktür. Eğitim ve bilinçlendirme faaliyetleri için diğer yollar dini ibadet yerleri ve ilkokullar olabilir. Kliniklerde tıbbi personele yardımcı olması için basit posterler tavsiye edilir, hastalara ise aileleri ve komşuları için resimler de içeren basit broşür dağıtmak yararlı olabilir. Ayrıca hastalar, sağlık çalışanları ve toplum için basılı materyallerin dağıtıldığı ulusal kontrol programları önerilmektedir. Dikkate alınması gereken önemli bir konu da hastaların takiplerinin telefon ile hatırlatılmasıdır, çünkü tedavinin yarım kalması ilaç rezistansı için önemli faktörlerden biridir (134).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bölgeler arası ulaşımın kolaylaşması, göç ve seyahatlerin artışı ve KL'de ana kaynak olan hastaların tedavi edilmemesinin yanı sıra, hastaların KL hastalığı, bulaş yolları ve tedavisi hakkında yeterli düzeyde bilgiye sahip olmaması, vektörle düzenli bir mücadele yürütülememesi ve sağlıksız kentleşmenin artması gibi pek çok faktör sonucu KL insidansında artış görülebilmektedir.

Bu faktörlerden belki de en önemlileri rezervuar görevi gören hastaların tedavi edilememesi, vektör ile mücadelede yetersiz kalınması ve hastalık ile ilgili bölge halkında farkındalık olmamasıdır.

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda, hastaların %57 sinin hastalıktan habersiz olarak polikliniğe başvurduğu saptandı. Bu düzeyde yüksek bir oran, bize hastalık hakkında toplumun bilinçlendirilmesi için çok daha fazla çaba sarf etme gerekliliğini düşündürmektedir. Bunun için kitlesel iletişim kampanyaları kullanılabilir. Eğitim ve bilinçlendirme faaliyetleri için diğer yollar dini ibadet yerleri ve ilkokullar olabilir. Hastalara aileleri ve komşuları için resimler de içeren basit broşür dağıtmak yararlı olabilir.

Kutanöz layşmayazis tedavisi alan hastalar yakından takip edilmesi, tedavi aksaması durumunda hastalarla mobil telefonlarla iletişime geçilmesi gerekmektedir. Çünkü tedavinin aksaması hem ilaçlara direnç gelişimine neden olacak hem de rezervuar görevi gören hastaların artmasına sebep olacaktır.

Vektörle mücadele konusunda halk bilgilendirilerek uygun insektisit ve cibinlik kullanılması yaygınlaştırılabilir ve yerel yönetimler tarafından hastalığın sık görüldüğü bölgelerde çevre düzenli olarak uygun insektisitlerle ilaçlanabilir.

KAYNAKLAR

1. WHO web sayfası, www.who.int, 2007
2. Osman, O. F. VL: The PCR and DAT for diagnosis and management. Royal Tropical Institute, Amsterdam, Ph.D. Thesis, 1998;49-56
3. Özbek, Y., Özensoy Töz, S. Leishmaniasis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği yayınları No: 22, META Basım, İzmir, 2007; 197-241.
4. Unat, E. K., Yücel, A., Altaş, K., Samastı, M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Yay, İstanbul, 1991; 570- 9
5. Tait, A., Sacks, D. L. The cell biology of parasite invasion and survival. Parasitol. Today, 1988; 4: 228-33.
6. Christine, F. Immunological and Biochemical identification of human *Leishmania* strains isolated in Greece. 1990;
7. Lainson, R., Shaw, J. J., Silveira, F. T. Dermal and visceral leishmaniasis and their causative agents. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1987; 81(4):702-3.
8. Kılıç, S. S. Visseral Leishmaniasis ve Diğer Leshmania İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Editörler: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002; 685-96
9. Pearson, R. D., Sousa, A. D. Q., Jeromino, S. M. B. *Leishmania* species: visceral (kala-azar), cutaneous and mucosal leishmaniasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds: Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Fifth Ed, Philedelphia: Churchill Livingstone: 2000; 2831-44.)
10. Ertabaklar, H., Özkan, T. A., Özensoy, S., Özbek, Y., et al. Çorum'da Çocuklarda Visseral Leishmaniasis İncelenmesi. Türkiye Parazitol Derg, 2003; 27(4): 233-6
11. Lewis, D. J. Phlebotomid sandflies. Bull Org Mond Sante, 1971; 44: 535- 51.
12. WHO Technical Report "Leishmaniasis", Report No:701. 1984;

13. Schnur, L. F., Chance, M. L., Ebert, F., Thomas, S. C., Peters, W. The biochemical and serological taxonomy of visceralizing *Leishmania*. *Ann Trop Med Parasitol*, 1981; 75(2): 131- 44
14. Alten, B., Çağlar, S. Tatarcıklar, Vektör Ekolojisi ve Mücadelesi. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara, 1998; 192-208.
15. Bern, R. S. Note on the history of cutaneous leishmaniasis in the Mediteranean and Middle East area. *Parassitologia* 1986; 29(2-3): 179-9.
16. Vidyashankar, C., Agrawal, R. Leishmaniasis. <http://users.ugent.be/aviester/principles/pcr.html> 2002;
17. Van Den Enden, E. Leishmaniasis. http://www.itg.be/itg/Distancelearning/LectureNotesVandenEndenE/Teksten/sylabus/05_Leishmaniasis.doc 2002;
18. Humber, D. P. Introduction to Leishmaniasis. <http://hompages.uel.ac.uk/D.P.Humber/akhter/intro.htm>.
19. Crum, NF., Aronson, N. A., Lederman, E. R., Rusnak, J. M., Cross, J. H. History of US Military Contributions to the Study of Parasitic Diseases. *Military Medicine*. 2005; 170(4):17-8.
20. Zijlstra, E. E., Musa, A. M., Khalil, E. A. G., El Hassan, I. M., El Hassan, A. M. Post Kala-azar dermal leishmaniasis. *The Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 87-98
21. Polat, E., Çakan, H., Aslan, M., Yakar, H. (Viseral Leishmaniasis Şüpheli 26 Vaka. XIV Ulusal Parazitoloji Kongresi, İzmir, 2005; 168-9.
22. Jacobson, R. L. *Leishmania tropica* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) perplexing parasite. *FoliaParasitologica*. 2003; 50:241-50.
23. Sundar, S., Rai, M. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2002; 951-8.
24. Alexander, J., Satoskar, A. R., Russel, D. G., *Leishmania* species: models of intracellular parasitism. *J Cell Sci*, 1999; 112(18): 2993-3002.
25. Brewser, S., Aslett, M., Barker, D. C. Kinetoplast DNA minicircle database. *Parasitology Today*. 1998; 14(11): 437-8.

26. Gramiccia, M., Gradoni, L. The leishmaniasis of Southern Europe. In: Emerging Pests and Vector-borne Diseases in Europe, Takken W and Knols B. G. J. (eds). Wageningen Academic Publishers, The Netherlands, 2007; 75-95.
27. Sadlova, J. The life history of *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae). Acta Soc Zool Bohem. 1999; 63: 331-66.
28. Davies, C. R., Cooper, A. M., Peacock, C., Lane, R. P., Blackwell, J. M. Expression of LPG and gp63 by different developmental stages of *Leishmania major* in the sandfly *Phlebotomus papatasi*. Parasitology, 1990; 101: 337-43
29. Sacks, D. L., Perkins, P. V. Developmental of infective stage *Leishmania* promastigotes within *Phlebotomine* sandflies. Am J Trop Med Hyg, 1985; 34(3): 456-9.
30. Killick-Kendrick, R., Wallbanks, K. R., Molyneux, D. H., Lavin, D. R. The ultrastructure of *Leishmania major* in the foregut and proboscis *Phlebotomus papatasi*. Parasitol. Res. 1988; 74: 586-90
31. Altıntaş, N., Özbek, Y. *Leishmania infantum* promastigot formlarının üremesi üzerine CO₂'nin etkisi. Türkiye Parazitoloj Derg, 1992;16(1): 38-42.
32. Sacks, D. L. Metacyclogenesis in *Leishmania* promastigotes. Exp Parasitol, 1989; 69:100-3.
33. Bodgan, C., Röllinghoff, M., Solbach, W. Invasion strategies of *Leishmania* parasites. Parasitol Today, 1990; 6(6): 183- 87.
34. Musa, S. A. Studies on *Phlebotomine* sandflies in relation to cutaneous leishmaniasis in active focus of visceral leishmaniasis. University of Khartoum, Sudan, Ph.D. Thesis, 1986; 56
35. Dujardin, J. P., Le Pont, F., Martinez, E. Quantitative phenetics and taxonomy of some *Phlebotominae* taxa. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1999; 94(6); 735-41.
36. Beaty, B. J., Marquardt, W. C. The Biology of Disease Vectors. University Press of Colorado, 1996; 117-22.
37. Daldal, N., Üner, A., Yaşarol, Ş., Karacasu, F., Yurdağül, C. Ege ve Akdeniz bölgesinde görülen *Phlebotomus* türleri. T Parazitoloji Derg, 1989; 13(1):71-84.

38. Killik-Kendrick R. The biology and control of *Phlebotominae* sand flies. Clin Dermatol, 1999; 17; 279-89.
39. Özbel, Y. İzmir ve civarındaki *Phlebotomus* sp'lerde ELISA ve izoenzim elektroforezi kullanılarak *Leishmania* promastigotlarının saptanması. Doktora Tezi, Ege Ü. Tıp Fak. Parazitoloji AD. Bornova İzmir. 1993;
40. Kettle, D. S. Medical and Veterinary Entomology. 2nd Ed. CAB International, London. 1995; 47
41. Titus, R. G., Riberio, J. M. C. The rol of vector saliva in transmission of arthropod-borne disease. Parasitol Today, 1990; 6(5):160-7
42. Hohlhorn, E. Parasitology in Focus, Springer-Verlag Pub. 1992;
43. Ibrahim, M. E. The epidemiology of visceral leishmaniasis in East Africa: hints and molecular revelation, Trans R Soc Trop Med Hyg, 96, Supp 2002; 1:25-9.
44. Moreno, J., Alvar, J. Canin leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model. Trends in Parasitology. 2002; 18(9): 399- 405.
45. Özbel, Y., Turgay, N., Özensoy, S., Özbilgin, A., et al. Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediteranean region. Ann Trop Med Parasitol, 89; Suppl 1995; 1:89- 93.
46. Ak, M., Özbel, Y., Özensoy Töz, S., Turgay, N. Visseral Leishmaniasis. In: Özcel, M.A. (Ed). "İmmun Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları". İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1995; 69-119.
47. Akkafa, F., Taşcı, S. Şanlıurfa'nın *Phlebotomus* faunası. Türkiye Parazitol Derg, 1999; 23: 417-22.
48. Akuffo, H. O. Non-parasite-spesific cytokine responses may influence disease out-come following infection. Immunol Rev, 1992; 127: 51- 68.
49. Alexander, B. Sampling methodes for *Phlebotomus* sand flies. Med. Vet. Entomol. 2000; 14: 109-22.
50. Desjeux, P., The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2001; 95; 239-43.

51. Schlein, Y., Warburg, A., Schnur, L. F., Gunders, A. E. Leishmaniasis in the Jordan Valley II. Sandflies and transmission in the central endemic area, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1982; 76(5); 582-600.
52. Vouldoukis, I., Dugas, B., Rougier, S., Pino, P., Mazier, D., Woehrle, F. Canine visceral leishmaniasis: Comparison of in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Veterinary Parasitology*. 2006; 135;137-46.
53. Solano-Gallego, L., Morell, P., Arboix, M., Alberola, J., Ferrer, L. Prevalance of *Leishmania infantum* infection in dogs living in az area of Canine Leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. *J Clin Microbiol*, 2001; 39(2); 560-3.
54. Almeida, M. A. O., Jesus, E. E. V., SousaAtta, M. L. B., Alves, L. C., Berne, M. E. A., Atta, A. M. Antileishmanial antibody profile in dogs naturally infected with *Leishmania chagasi*. *Vet Immunol Immunopathol*, 2005; 106; 151-58.
55. Alvar, J., Canavate, C., Molina, R., Moreno, J., Nieto, J. Canine Leishmaniasis. *Advances in Parasitology*. 2004; 57; 1-88.
56. Gradoni, L. The dignosis of canine leishmaniasis. *Canine Leishmaniasis: Moving Towards a Solution. Proceeding of the 2nd International Canine Leishmaniasis Forum*, 2002; 7.
57. Özensoy, S., Korkmaz, M., Balcıoğlu, I. C., Özbel, Y., Ertabaklar, H., Rastgeldi, S. Karaburun ve Urla Bölgesinde Zoonotik Visseral Leishmaniasis. *Türkiye Parazitol Derg*, 2002; 26(3):234-38.
58. Tosun, C., Handemir, E., Çam, Y., Öztabak, K., Keskin, O., Kırmızı, E. Bir Köpekte Visseral Leishmaniasis Olgusu ve Amphotericin-B ile Tedavisi. *Türkiye Parazitol Derg*, 2001; 25(2): 115- 122.
59. Voyvoda, H., Paşa, S., Özensoy Töz, S., Özbel, Y., Ertabaklar, H. Aydın'ın bazı ilçe ve köyleriyle İzmir'in Selçuk ilçesindeki köpeklerde leishmaniasis ve dilofilariasisin prevalansı. *Turk J Vet Ani Sci*, 2004; 28: 1105- 11.
60. Lachaud, L., Chabbert, E., Dubessay, P., Reynes, J., et al. Comparison of various sample preparation methods for PCR diagnosis of visceral leishmaniasis using peripheral blood. *J Clin Microbiol*, 2001; 39 (2):613-17

61. Strauss-Ayali, D., Baneth, G. Canine Visceral Leishmaniasis. International Veterinary Information Service. Ithaca, NY (www.ivis.org). 2001
62. Taylan, A., Babur, C., Kılıç, S., Örgen, C., Özensoy Töz, S. Sakarya Sokak Köpeklerinde Visseral Leishmaniasis'in İndirekt Fluoresan Antikor (IFAT) Yöntemi ile Araştırılması. Türkiye Parazitolojisi Dergisi, 2003; 27(2):97- 101.
63. Alvar, J., Canavate, C., Gutierrez, S. B., Jimenez, M., et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: Clin Microbiol Rev, 1997; 10: 298-319.
64. Haouas, N., Chargui, N., Chaker, E., Ben Said, M., et al. Anthroponic cutaneous leishmaniasis in Tunisia: Presence of *Leishmania killicki* outside its original focus of Tataouine. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2005; 99: 499- 501
65. Despommier, D. D. Introduction to the *Leishmania*, Parasitic Diseases, 4. Baskı. Apple Trees Corporation LLC, 2000; p.13-30
66. Ashford, RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. Int J Parasitol, 2000; 30;1269- 1281
67. Ok, Ü. Z., Balcıoğlu, I. C., Özkan, A. T., Özensoy, S., Özbek, Y. Leishmaniasis in Turkey. Acta Tropica, 2002; 84:43-8
68. Ok, Ü. Z. *Leishmania* HIV/AIDS. 4. AIDS Kongresi (8-10. Nisan) Kongre Kitabı. Kuşadası, 1999; 156-62.
69. Bodur, H., Korkmaz, M., Akıncı, E., Çolpan, A., Eren, S. S., Erbay, A. Visseral Layşmanyoz. Klimik Dergisi, 2003; 2: 95-7.
70. Kuman, H. A., Altıntaş, N. "Protozoon Hastalıkları". İzmir, Ege Ün. Basımevi. 1996; s.79-100.
71. Uzun S. Kutanöz Leishmaniasis Tanı ve Tedavisi: Pratik Yaklaşımlar Erişim: http://www.dermatose.org/pdf/2002/4/KL%20dermatose_5.pdf
72. Barral, A., Guerreiro, J., Bomfim, G., Correia, D., Barral-Netto, M., Carvalho, E. M. Lymphadenopathy as the first sign of cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. Am J Trop Med Hyg; 1995; 53: 256-59.

73. Sousa, A de Q., Parise, M. E., Pompeu, M. M., et al. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmania (viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 1995; 53:380- 85.
74. Magill, A. J., Grogl, M., Gasser, R. A. Jr, Sun, W., Oster, C. N. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in a veterans of Operation Desert Storm who presented 2 years after leaving Saudi Arabia (letter). *N Engl J Med*, 1993; 328: 1383-7.
75. El-Safi, S. H., Peters, W., El-Toam, B., El-Kadarow, A., Evans, D. A. Studies on the leishmaniasis in the Sudan: Clinical and parasitological studies on cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1991; 85: 457- 64.
76. Kozevkinov, P. V. Two nosological forms of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1963; 12: 719-24.
77. Nadim, A., Faghieh, M. The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in the Isfahan province of Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1968; 61:534- 49.
78. Llanos-Cuentas, E. A., Marsden, P. D., Lago, E. L., Barreto, A. C., Cuba, C. C., Johnson, W. D. Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*; 1984; 17: 169-77.
79. Özensoy Töz, S., Özbel, Y., Gül, M. A., Ertabaklar, H., et al. İnsan ve Köpeklerden Alınan Klinik Örneklerle Leishmaniasis Tanısı İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Uygulanması. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2002; 26(3):239-44.
80. Polat, E., Aygün, G., Aslan, M., Aksın, E. D., Yıldırım, A., Altaş, K. Bir Visseral Leishmaniasis Olgusu. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2003; 27(1):4-5.
81. Walton, B. C. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: Peters W. & Killick Kendrick R. (Eds). "The Leishmaniasis in Biology and Medicine". Orlando: Academic Press, 1987; Vol 2: p.638-61.
82. Bryceson, A. D. M. Leishmaniasis. In: Cook G.C. (Ed). "Manson's Tropical Diseases". 20th Ed. WB. Saunders Comp, 1996; 1213- 45.
83. Convit, J., Kerdel-Vegas, J. Disseminated cutaneous leishmaniasis. *Arch. Dermatol.* 1965; 91: 439-47

84. Handman, E. Leishmaniasis: Current Status of Vaccine Development. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001; 14(2): 229-43.
85. Lesho, E. P., Wortman, G., Neafie, R. C., Aronson, N. E. Cutaneous Leishmaniasis: Battling The Baghdad Boil. *Federal Practitioner*. 2004; 59-67.
86. Puig, L., Pradinaud, R. *Leishmania* and HIV co-infection: Dermatological Manifestation. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003; 97(1);107- 14.
87. Stone, H. H., Toll, C. D., Pugsley, W. S. Kala-azar (Visceral Leishmaniasis): Report of a case with 34 month incubation period and positive Doan- Wright test. *Ann Intern Med*, 1952; 36: 686- 93.
88. Jopling, W. H. Long incubation period in Kala-azar. *Br Med J*. 1955; 2(4946): 1013.
89. Berman, J. D. Human leishmaniasis: Clinical, diagnosis and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis*, 1997; 24: 684-703.
90. Hashim, F. A., Ali, M. S., Satti, M., El-Hassan, A. M., et al. An outbreak of acute Kala-azar in a nomadic tribe in western Sudan: features of the disease in a previously non-immune population. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1994; 88: 431-432.
91. Seaman, J., Mercer, A. J., Sondorp, H. E., Herwaldt, B. L. Epidemic visceral leishmaniasis in Southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med*, 1996; 124: 664-72.
92. Thakur, C. P., Sinha, G. P., Pandey, A. K., Barat, D., Sinha, P. K. Amphotericin B in resistant Kala-azar in Bihar. *Natl Med J India*, 1993; 6: 57-60.
93. Andrade, T. M., Carvalho, E. M., Rocha, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*, 1990; 162: 1354-59.
94. Garces, J. M., Tomas, S., Rubies-Prat, J., Gimeno, J. L., Drobic, L. Bacterial infections as a presenting manifestation of visceral leishmaniasis. *Rev Infect Dis*, 1990; 12: 518-19.
95. Desjeux, P., UNAIDS, *Leishmania* and HIV in Gridlock: WHO/CTD/LEISH/98.9 Add. 1 UNAIDS/98.23: 5-27.

96. Pineda, J.A., Gallardo, J.A., Macias, J., et al. Prevalence of and factors associated with visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1- infected patients in southern Spain. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 2419-22.
97. Perello-Roso, A., Lopez-Aldeguer, J., Garcia-Gasco, P., Blanes, M. Polyarthrititis caused by *Leishmania* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*, 1996; 22: 1113-4.
98. Laguna, F., Samaniego, J. G., Soriano, V., Valencia, E., et al. Gastrointestinal leishmaniasis in HIV infected patients report of five cases and review. *Clin Infect Dis*, 1994; 19: 48-53.
99. Zijlstra, E. E., Nur, Y., Desjeux, P., Khalil, E. A., El-hasan, A. M., Groen, J. Diagnosing visceral leishmaniasis with the recombinant K39 strip test: experience from the Sudan. *Trop Med Int Health*, 2001; 6(2):108-13.
100. Zucca, M., Millesimo, M., Giovarelli, M., Diverio, D., et al. Protective role of the pefloxacin IFN- association in *Leishmania major* infected mice. *Microbiologica*, 1996; 19: 39-46.
101. Munro, D. D., Vivier, A., Jopling, W. H. Post Kala-azar dermal leishmaniasis. *Br J Dermatol*, 1972; 87: 374-78
102. Zijlstra, E. E., El-Hassan, A. M., Ismael, A., Ghalib, H. W. Endemic Kala- azar in Eastern Sudan: a longitudinal study on the incidence of clinical and subclinical infection and Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1994; 51: 826-36
103. Eltoum, I. A., Zijlstra, E. E., Ali, M. S., et al. Congenital Kala-azar and leishmaniasis in placenta. *Am J Trop Med Hyg*, 1992; 46:57-62.
104. Hashim, F. A., Ahmed, A. E., El-Hassan, M., El-Mubarrak, M. H., et al. Neurological changes in visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1995; 52(2): 149-54.
105. Marsden, P. D. Mucocutaneous Leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1986; 80: 859-76.
106. Gaeta, G. B., Gradoni, L., Gramiccia, M., Di Martino, L., et al. VL in Italy. Its epidemiology, clinical picture and therapy. *Recent Prog Med*, 1994; 85(6): 340-7.
107. WHO. "Report on consultative meeting on HIV/ *Leishmania* co-infections", cosponsored by the Istituto Superiore di Sanita and the World Health Organization, Rome, 1994; 95.35.

108. Navin, T. R. Leishmaniasis. In: Balows A., Hauster W.J., Ohashi M. and Turano A. (Eds).“Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases. Principles and Practice.” Springer-Verlag Comp. 1984; I: 904-10.
109. Özdener, N., Kayar, B., Köksal, F., Akbaba, M. *Leishmania* Sempozyumu Kursu Değerlendirme ve Öneri Formuna Verilen Yanıtlar. XIV Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet kitabı, 2005; 167-68.
110. Sundar, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. Trop Med Health, 2001; 6(11); 849-54.
111. Da Silva, ES., Gontijo, C. M. F., Da Silva Pacheco, V., Pechanha, R. (2002). Diagnosis of human visceral leishmaniasis by PCR using blood samples spotted on filter paper. Online Journal Genetics and Molecular Research. http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2002/vol2-3/gmr0082_full_text.htm
112. Doncker, S., Huste, V., Abdellati, S., Rijal, S., et al. A new PCR-ELISA for diagnosis of visceral leishmaniasis in blood of HIV-negative. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2005; 99: 25-31.
113. Ertabaklar, H., Ozensoy Toz, S., Taylan, Ozkan, A., Rastgeldi, S., Balcioglu, I. C., Ozbel, Y. Serological and Entomological Survey in a Zoonotic Visceral Leishmaniasis Focus of North Central Anatolia, Turkey: Corum Province. Acta Tropica, 2005; 93(3): 239-246.
114. Guerin, P. J., Olliare, P., Sundar, S., Boelaert, M., Croft, S. L., Desjeux, P., et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. Lancet Infect Dis. 2002; 2(8): 494-501
115. Kuman, H. A. *Leishmania* Türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Editörler. Editörler.Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul, 2002; 2: 1870-78
116. Özbel, Y., Oskam, L., Özensoy, S., Turgay, N., Alkan, M. Z., Jaffe, C. L., Özcel, M. A. Epidemiology of canine leishmaniasis in western Turkey: comparison of serological, molecular biological and parasitological procedures. Acta Tropica 2000; 74(1):1- 6.
117. Polat, E.Visseral Leishmaniasis Tanısı. XIII.Ulusal Parazitoloji Kongresi.Özet Kitabı, 2003; 105.

118. Singh, S. New developments in diagnosis of leishmaniasis. *Indian J Med Res* 2006; 123; 311-30
119. Singh, S., Sivakumar, R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. *J Postgrad Med*, 2003; 49;55-60
120. Fissore, C., Delaunay, P., Ferrua, B., Rosenthal, E., et al. Convenience of Serum for Visceral Leishmaniasis Diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 5332-3
121. Croft, SL., Coombs, G. H. Leishmaniasis current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol*, 2003; 19:502-8
122. Kager, P. A. Section 6: Visceral Leishmaniasis. In: Gilles HM. *Protozoal Diseases 10th.*, London, Oxford University Pres, 1999;455-462
123. Leandro, C., Campino, L. Leishmaniasis: efflux pumps and chemoresistance. *Int Antimicrob Agents*, 2003; 22(3): 352-7
124. Rosenthal, E., Marty, P. Recent understanding in the treatment of visceral leishmaniasis. *J Postgrad Med*, 2003; 49; 61-68
125. Singh, S., Sivakumar, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemoter*, 2004; 10; 307-15
126. Bowden, R. A., Cays, M., Gooley, T., Mamelock, R. D., Van Burik, J. A. Phase I study amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *J Infect Dis*, 1996; 173: 1208-15.
127. Nandha B, Srinivasan R, Jambulingam P. Cutaneous leishmaniasis: knowledge, attitude and practices of the inhabitants of the Kani forest tribal settlements of Tiruvananthapuram district, Kerala, India. *Health Educ Res*. 2014; Dec;29(6):1049-57.
128. Pardo RH, CarvajalA, Ferro C et al. Effect of knowledge and economic status on sandfly control activities by householders at risk of cutaneous leishmaniasis in the subandean region of Huila department, Colombia. *Biomedica* 2006; 26 (Suppl 1): 167–79.
129. Arana BA, Rizzo NR, Navin TR et al. Cutaneous leishmaniasis in Guatemala: people's knowledge, concepts and practices. *Ann Trop Med Parasitol*. 2000; 94: 779–86.
130. Memişoğlu HR. Kutanöz Leishmaniasis. *ANKEM Dergisi*. 1997;11(3): 319-29

131. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi: 19.12.2015
<http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-12308/h/sarkcibanikitap.pdf>
132. Ayesha Akram, Hafiz Azhar Ali Khan, Abdul Qadir, Arshad Makhdoom Sabir. A Cross-Sectional Survey of Knowledge, Attitude and Practices Related to Cutaneous Leishmaniasis and Sand Flies in Punjab, Pakistan. 2015; PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0130929 June 19,
133. Sarkari B, Qasem A, Shafaf MR. Knowledge, attitude, and practices related to cutaneous leishmaniasis in an endemic focus of cutaneous leishmaniasis, Southern Iran. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014 Jul;4(7):566-9.
134. Ruoti M, Oddone R, Lampert N, Orué E, Miles MA, Alexander N, Rehman AM, Njord R, Shu S, Brice S, Sinclair B, Krentel A. Mucocutaneous leishmaniasis: knowledge, attitudes, and practices among paraguayan communities, patients, and health professionals. *J Trop Med.* 2013; 2013:538629.
135. Gurel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbel Y. Türkiye’de Kutanöz Leishmaniasisin Durumu. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2012; 36:121-9.
136. A. Kroeger, E. V. Avila, and L. Morison, “Insecticide impregnated curtains to control domestic transmission of cutaneous leishmaniasis in Venezuela: cluster randomised trial,” *British Medical Journal*, vol. 325, no. 7368, pp. 810–813, 2002.
137. M. R. Yaghoobi-Ershadi, S. H. Moosa-Kazemi, A. R. Zahraei- Ramazani et al., “Evaluation of deltamethrin-impregnated bed nets and curtains for control of zoonotic cutaneous leishmaniasis in a hyperendemic area of Iran,” *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, vol. 99, no. 1, pp. 43–48, 2006.
138. Balcıoğlu İC, Ertabaklar H, Paşa S, Özbel Y, Özensoy Toz S. Antalya ili ve ilçelerindeki dört köpek barınağında leishmaniasis seroprevalansının araştırılması. *Türk Parazitoloj Derg*, 2009; 33 (1), 4-7.
139. World Health Organization. Leishmaniasis. (Available at: <http://www.who.int/leishmaniasi/en/>).

140. Claborn DM. The biology and control of leishmaniasis vectors. *J Glob Infect Dis* 2010;2: 127-34.
141. Yaman M. Tatarcıklarla mücadele ve bu alandaki son gelişmeler. *Türkiye Parazitolojisi Dergisi* 2008;32:280-7.
142. Fadile Yıldız Zeyrek , Gülcan Gürses , Nermin Uluca , Nebiye Yentür Doni , Şahin Toprak , Yavuz Yeşilova , Gülnaz Çulha. Şanlıurfa'da Şark Çıbanı Etkeni Değişiyor mu? İlk *Leishmania major* Vakaları. *Türkiye Parazitolojisi Dergisi*. 2014; 38: 270-4
143. Votýpka J, Kasap OE, Volf P, Kodym P, Alten B. Risk factors for cutaneous leishmaniasis in Cukurova region, Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012 Mar;106(3):186-90.
144. Carrillo-Bonilla LM, Trujillo JJ, Alvarez-Salas L, Vélez-Bernal ID. [Study of knowledge, attitudes, and practices related to leishmaniasis: evidence of government neglect in the Colombian Darién]. *Cad Saude Publica*. 2014 Oct;30(10):2134-44.
145. Abazid N, Jones C, Davies CR. Knowledge, attitudes and practices about leishmaniasis among cutaneous leishmaniasis patients in Aleppo, Syrian Arab Republic. *East Mediterr Health J*. 2012 Jan;18(1):7-14.
146. Nieves E, Villarreal N, Rondón M, Sánchez M, Carrero J. [Evaluation of knowledge and practice on tegumentary leishmaniasis in an endemic area of Venezuela]. *Biomedica*. 2008 Sep;28(3):347-56.