

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

**KUTANÖZ LAYŞMANYAZİSTE DERMOSKOPİ YENİ BİR
TANI YÖNTEMİ OLABİLİR Mİ ?**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Naime EROĞLU

DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKSOY

ŞANLIURFA

2016

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

**KUTANÖZ LAYŞMANYAZİSTE DERMOSKOPİ YENİ BİR
TANI YÖNTEMİ OLABİLİR Mİ ?**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Naime EROĞLU

DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKSOY

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

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Uzun bir yoldu, sonunda oldu!

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve iyi niyetini esirgemeyen bölüm başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Aksoy hocama, yardımcı tez danışmanlarım Doç. Dr. Perihan Öztürk ve Yrd. Doç. Dr. M. Kamil Mülayim hocalarıma, iyi niyetini ve güler yüzünü esirgemeyen sayın Doç. Dr. Yavuz Yeşilova hocama, tezimi seçerken bana öneride bulunan sayın Doç. Dr. Enver Turan hocama, asistanlığımız boyunca kardeş kadar yakın olan sayın Uzman Dr. Osman Tanrıkulu' na, asistanlık sürecinde desteği ve sevgisini esirgemeyen bölüm hemşirelerimiz sayın Behice Atala ve sayın Gülsüm Kökten Hanım'a, çok sevdiğim bölüm sekreterlerimiz sevgili Gülender Aykaç ve Zehra Dağ' a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük rolü üstlenen canım aileme, 'Önce sen!' diyerek kariyerini erteleyen, beni kendinden daha çok düşünen, sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Mehmet Eroğlu'na, bana hayatı anlamlı kılan, gelişiyile hayatıma renk katan, bana merhameti ve anneliği dolu dolu yaşatan biricik oğlum Muhammed Güven Eroğlu' na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzman Dr. Naime EROĞLU

Deri ve Zührevi Hastalıkları A. D.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1.Tarihçe	5
2.2.Epidemiyoloji	7
2.3. Risk Faktörleri	10
2.3.1 Hastalığın önemi	11
2.4. Etiyoloji	11
2.5. Sınıflandırma	13
2.6.Vektörler ve Rezervuarlar	13
2.7. Morfoloji	15
2.7.1 Amastigot Formlar	15
2.7.2.Promastigot Formlar	16
2.7.3.Parazitin Yaşam Döngüsü	17
2.8. Klinik	19
2.8.1. Kutanöz Layşmanyazis	20
2.8.1.1. Kentsel Kuru Tip Kutanöz Layşmanyazis	25
2.8.1.2. Kırsal Islak Tip Kutanöz Layşmanyazis	25
2.8.1.3. Rekürren Layşmanyazis (Rezidivan Layşmanyazis)	26
2.8.1.4. Atipik Form	26
2.8.1.5. Dissemine Formlar	27
2.8.1.5.1. Diffüz KL	27

2.8.1.6. Mukozal Layşmanyazis (Espundia)	28
2.8.1.7. Kronik Layşmanyazis	30
2.8.1.8. Post-Kala-Azar Dermal Layşmanyazis	31
2.8.1.9. Leishmanid	31
2.8.1.10. Ayırıcı Tanı	31
2.8.2. Visseral Layşmanyazis (VL)	32
2.8.2.1. Visserotropik Hastalık	34
2.8.2.2. Renal Yetmezlik	35
2.8.2.3. Hemofagositik Lenfohistiyositoz	35
2.8.2.4. AIDS/VL İkili İnfeksiyonu	35
2.8.2.5. Konjenital VL	36
2.8.2.6. Asemptomatik Layşmanyazis	36
2.8.3. Canin Leishmaniasis	37
2.9. Tanı Yöntemleri	38
2.9.1. Şark Çıbanı (KL)	38
2.9.1.1. Direk Mikroskopik İnceleme	39
2.9.1.2. Biyopsi	40
2.9.1.3. Histopatolojik İnceleme	40
2.9.1.4. Kültür yöntemleri	41
2.9.1.5. Serolojik Yöntemler	41
2.9.1.6. Moleküler Yöntemler	42
2.9.1.7. Deneysel Tedavi	42
2.9.1.8. Dermoskopik Tanı	42
2.9.2. Kala - Azar (VL)	42
2.9.2.1. Direkt Tanı	43
2.9.2.2. İndirekt Tanı	43
2.9.2.3. Moleküler Biyolojik Yöntemler	43
2.9.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu	43
2.9.2.5. Layşmanyazis Tanısında IFA	44
2.9.2.6. Western Blot	44
2.10. Vektör Mücadelesi	45
2.11. Korunma ve Kontrol	46
2.12. Tedavi	47
2.12.1. Sistemik Tedaviler	48

2.12.1.1. Sistemik Antimonlar	48
2.12.1.2. Amfoterisin B	49
2.12.1.3. Pentamidin	50
2.12.1.4. Pentoksifilin	50
2.12.1.5. Allopürinol	50
2.12.1.6. Azoller	50
2.12.1.7. Miltefosin	50
2.12.1.8. Çinko Tedavisi	51
2.12.1.9. Diğer Tedaviler	51
2.12.2. Topikal Tedaviler	51
2.12.2.1. İntralezyonel Pentavalan Antimonlar	51
2.12.2.2. Topikal Paromomisin	52
2.12.2.3. İmikumod	52
2.12.2.4. Topikal amfoterisin B	52
2.12.2.5. Diğer İntralezyonel İnjesiyonlar	53
2.12.2.6. Kriyoterapi	53
2.12.2.7. Fotodinamik Tedavi	54
2.12.2.8. Lokalize Kontrollü Isı (Termoterapi)	54
2.12.3. Aşı Uygulamaları	58
2.13. Prognoz	59
3. GEREÇ VE YÖNTEM	60
4.BULGULAR	62
5.TARTIŞMA	79
KAYNAKLAR	85

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: L.Major'e Bağlı Eski Dünya Kutanöz Layşmanyazisin Dağılımı	8
Şekil-2: L. Tropica ve L. Aethiopica'ya Bağlı Eski Dünya Kutanöz Layşmanyazisin Dağılımı	8
Şekil-3: Kutanöz ve Mukokutanöz Layşmanyazisin Yeni Dünya Dağılımı	9
Şekil-4: Türkiye'de Layşmanyazis Dağılımı	10
Şekil-5: Amastigotun İnce Yapısı	16
Şekil-6: Promastigot Formu	17
Şekil-7: Leishmania Parazitlerinin Hayat Döngüsü	19

Tablo-1: Kutanöz Layşmanyazise Neden Olan Leishmania Türleri	12
Tablo-2: Leishmania Cinsinin Sınıflandırması	13
Tablo-3: Leishmania Türleri ve Major Rezervuarları	15
Tablo-4: Visseral Layşmanyazis Sınıflaması	33
Tablo-5: Layşmanyazis 'de Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo-6: KL'de Tedavide Kullanılan İlaç Ve Fiziksel Yöntemler	55
Tablo-7: Yetişkinde Kutanöz Layşmanyazis Tedavisi	56
Tablo-8: Yetişkinde Mukozal Layşmanyazis Tedavisi	57
Tablo-9: Yetişkinde Viseral Layşmanyazis Tedavisi	58
Tablo-10: Hastaların Yakınma Durumunun Sınıflandırılması	62
Tablo-11: Hastaların Yaş Dağılımının Gösterilmesi	62
Tablo-12: Lezyonların Tipinin Sınıflandırılması	62
Tablo-13: Lezyonların Dağılım Yerlerinin Gösterilmesi	63
Tablo-14: Lezyonlardaki Dermoskopik Bulguların Gösterilmesi	64
Tablo-15: Lezyonlardaki Dermoskopik Vasküler Bulguların Gösterilmesi	65
Tablo-16: Papüler Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi	66
Tablo-17: Plak Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi	68
Tablo-18: Nodüler Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi	70
Tablo-19: Nodülo-ülseratif Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi	72
Tablo-20: Dermoskopik Bulguların Vücut Bölgeleri İle İlişkilendirilmesi	75
Tablo-21: Dermoskopik Bulguların Birlikteliğinin Değerlendirilmesi	78

RESİMLER DİZİNİ

SAYFA NO

Resim-1: Phlebotomus Papatasi Dış Görünüş A: erkek, B: dişi, C: kan emmiş dişi. (Sabin, Philip and Paul, J.A.M.A., 125:603-606, 1 July 1944).	14
Resim-2: Leishmania Amastigot Formu	16
Resim-3: Kutanöz Layşmanyazis	21
Resim-4: Mukozal Layşmanyazis	29
Resim-5: Kronik Layşmanyazis	30

SİMGE VE KISALTMALAR

KL	: Kutanöz Layşmanyazis
DAT	: Direkt Agglutinasyon Test
DKL	: Diffuz Kutanöz Layşmanyazis
ELİSA	: Enzyme-Link Immunosorbent Assay
İK	: İmmun-kompleks
IFAT	: İmmunofloresans Antikor Testi
MKL	: Mukokutanöz Layşmanyazis
NNN	: Novy-Nicolle-McNeal
PKDL	: Post-Kala-Azar-Dermal Layşmanyazis
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
VL	: Visseral Layşmanyazis
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
RES	: Retiküloendotelyal sistem
DAT	: Direkt Aglutinasyon Testi
KanL	: Kanin Leishmaniasis (Köpek layşmanyazisi)
FL	: Feline Leishmaniasis (KedL, kedi layşmanyazisi)
DDT	: Dikloro Dietil Trikloretan
ZKL	: Zoonotik kutanöz layşmanyazis
LKL	: Lokalize KL
HSG	: Hepatosplenomegali
Tropikal SMG	: Tropikal splenomegali
HLH	: Hemofagositik Lenfositosis
H+E	: Hematoksilen eozin
SSG	: Sodyum stiboglukonat (Pentostam®)
MA	: Meglumin antimonat (Glucantim®)
İL	: İnterlökin
İNİ	: İnterferon
CM	: Santimetre
BHK	: Bazal Hücreli Karsinom
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom

ÖZET

Kutanöz Layşmanyaziste Dermoskopi Yeni Bir Tanı Yöntemi Olabilir Mi?

Dr. Naime EROĞLU

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Layşmanyazis; Leishmania cinsi protozoonların neden olduğu, deri ve mukozalarda şekil bozuklukları yapabilen lokalize kutanöz formlarından ölüme neden olabilen generalize visseral formlarına kadar değişen ve farklı klinik belirtilerle ortaya çıkan hastalıkların genel adlandırılmasıdır. Kutanöz layşmanyazis (KL) ülkemizde Güney Doğu Anadolu bölgesinin önemli bir sağlık sorunudur. Yıl Çıbanı, Şark Çıbanı, Urfa Çıbanı, Güzellik yarası, Halep Çıbanı, Antep Çıbanı, Oriental Sore olarak da bilinen bu hastalığın insidansı, Atatürk Barajı'nın hizmete girmesiyle birlikte vektör sayısının artması, Suriye'den ülkemize doğru olan göç artışı, toplu ve hijyenik olmayan yaşam koşulları nedeniyle son yıllarda giderek artmıştır.

Çok eskilere dayanan bir geçmişi olmasına rağmen hastalarla ilk karşılaşıldığında hala akla getirilmemesi, KL de temel tanı sorunlarından biridir. Erken tanı ile tedavisi mümkün olduğundan, skar riskini en aza indirmek için tanıda hızlı ve güvenilir laboratuvar metotlarının yerinde uygulanması oldukça önemlidir.

Kutanöz layşmanyazis, enfekte phlebotomuslar tarafından deriden kan emme sırasında insanlara bulaştırılan ve ülkemizde de çeşitli bölgelerde endemik olarak görülen paraziter bir hastalıktır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, son 20 yıldaki olguların ortalama %45'i Şanlıurfa ilimizden bildirilmiştir. Tanısında sıklıkla kültür, insizyonel smear ve histopatolojik incelemeye başvurulmasına rağmen, bu yöntemler hem invaziv hem de zaman alıcı yöntemlerdir. Dermoskopik inceleme dermatoloji pratiğinde çok sık olarak başvuru ve lezyonların yakın plan görüntülenmesine dayanan non-invaziv, pratik, hızlı ve kolay uygulanan bir tanı yöntemidir. Literatürde birkaç çalışmada dermoskopik incelemenin KL tanısında da tanısal değeri olduğu ve poliklinik koşullarında rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu çalışma dermoskopik incelemenin KL'de tanısal değerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelime: Kutanöz layşmanyazis, Şark Çıbanı, Güzellik Yararı, Dermoskopi

ABSTRACT

Is Dermoscopy Could Be A New Diagnostic Method For Cutaneous Leishmaniasis ?

Naime EROĞLU, MD

Specialty Thesis, Department Of Dermatology and Venereal Diseases

Leishmaniasis is the general name of the diseases that are caused by protozoan of Leishmania species, can cause deformities on the skin and mucosa, can cause death due to its localized cutaneous forms, varies to generalized visceral forms, and develops with different clinical symptoms. Cutaneous leishmaniasis (CL) is an important health problem in South Anatolian region of Turkey. The incidence of this disease that is also known as Year Sore, Aleppo boil, Urfa Sore, Beauty scar, Halep Sore, Antep Sore, and Oriental Sore has gradually increased in recent years due to the increase in the number of vectors associated with the commissioning of Atatürk Dam, the increase in migration from Syria to Turkey and also the communal and unhygienic living conditions.

Even though it has a history going back a long way, failure of reminding the disease when the patients are encountered for the first time is one of the essential diagnostic problems in CL. Because its treatment is possible by early diagnosis, in-situ application of rapid and reliable laboratory methods in diagnosis is quite important in order to minimize the scar risk.

Cutaneous leishmaniasis is a parasitary disease that is contaminated to humans during sucking blood from skin by infected phlebotomus and is endemically seen in various regions in Turkey. According to the data of Ministry of Health, averagely 45% of the cases in the last 20 years is reported from the province of Şanlıurfa. Although culture, incisional smear and histopathological examinations are frequently applied for its diagnosis, these methods are both invasive and time-consuming methods. Dermoscopic examination is a non-invasive, practical, rapid and easily applicable diagnostic method that is most frequently used in dermatology practice and is based on the close-plan imaging of the lesions. In several studies in the literature, it is specified that dermoscopic examination has a diagnostic value in the diagnosis of CL and it can be used conveniently under polyclinic conditions. The aim of this study is to investigate diagnostic value of dermoscopic examination in CL.

Keyword: Cutaneous leishmaniasis, Urfa Sore, Beauty scar, Dermoscopic Examination

1. GİRİŞ

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

Hastalığın etkeni omurgalılarda hücre içi paraziti olarak kamçısız ve hareketsiz amastigot şeklinde bulunurken, vektör vücudunda ve kültür ortamında kamçılı ve hareketli promastigot şeklindedir. Her iki tip hücre de, boyuna ikiye bölünmeyle çoğalır. Layşmanyazis türleri memelilerin zorunlu hücre içi paraziti olup, infekte Phlebotomus veya Lutzomyia cinsi kum sinekleri (yakarca) tarafından kan emme işlemi sırasında bulaştırılmaktadır. Parazitin kaynağı hasta insanlar, hayvanlar ve rezervuarlardır (2).

İnsanı infekte eden layşmanyazis türleri morfolojik olarak benzerlik göstermelerine rağmen, klinik olarak visseral layşmanyazis (VL), kutanöz layşmanyazis (KL) ve mukokutanöz layşmanyazis (MKL) olmak üzere üç farklı klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda bu klinik formlara diffüz (yaygın) kutanöz layşmanyazis (DCL) ve L. donovani'nin VL etkeni olduğu alanlarda tedavi sonrası deride ortaya çıkan PostKala-Azar dermal layşmanyazis (PKDL) de eklenmiştir (3).

Layşmanyazis, memelilerin zorunlu hücre içi parazitleri olan layşmanyazis cinsi protozoonların retiküloendotelial sistem (RES) organlarına yerleşerek meydana getirdiği hastalık grubudur (4).

Ülkemizde layşmanyazis, L. infantum'un etkeni olduğu visseral layşmanyazis (VL, iç organlar layşmanyazis) ve L. tropica'nın etkeni olduğu kutanöz layşmanyazis (KL, şark çıbanı) olmak üzere iki klinik şekilde görülmektedir (5,6).

Dünyada yaygın şekilde endemik olarak görülmekte olan KL, Ortadoğu'nun çeşitli tropikal ve subtropikal bölgelerinde, Afrika, Hindistan ve Asya'da "Halep çıbanı", "Bağdat çıbanı", "Delhi çıbanı", "Delhi Ülseri", "Doğu Yarısı", "Aleppo"; ülkemizde ise "Şark çıbanı", "Yıl çıbanı", "Antep Çıbanı" gibi farklı adlarla anılmaktadır (7,8,9).

Visseral layşmanyazis “Kala-Azar”, “Kara Hastalık” ve “Dumdum Ateşi” olarak adlandırılırken, mukokutanöz layşmanyazis “Espundia”, “Uta” ve “Chiclero Ülseri” olarak adlandırılır (10, 11, 12).

KL, daha çok, uzun sürede geçmeyen, özellikle yüz ve ellerde görülen ülser ile kendini gösterir. Kendiliğinden iyileşme genellikle bir yıl sürdüğünden, ülkemizde halk arasında “Yıl Çıbanı” olarak da adlandırılır. Herhangi bir tedavi uygulanmadan kendiliğinden iyileşir ve kişinin bağışıklık kazanmasına sebep olur (4, 6, 13).

KL; Leishmania Tropika Major’ün neden olduğu, lokal olarak deri ve mukozayı tutan ve tedavi edilmediği takdirde 1-2 yılda spontan olarak iyileşebilen kronik granulomatöz bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde, bakteriyel enfeksiyonların süperpozisyonu ile kalıcı skarlar oluşabilmekte ve yüz bölgesi tatarcık ısırığına en sık maruz kalan alan olduğundan erkeklerde ve özellikle bayanlarda bu alanın tutulumu estetik problemlere neden olabilmektedir (8).

VL kliniğinin ana bulguları splenomegali, sürekli veya düzensiz ateş, hepatomegali ve pansitopenidir. Endemik bölgede yaşayan veya yakın zamanda endemik bir bölgeye seyahat öyküsü bulunan, klinik belirtilerle başvuran özellikle çocuk yaş grubundaki kişiler mutlaka VL yönünden araştırılmalıdır. Çocuklarda daha sık görülmesi nedeniyle çocuk sağlığı açısından da büyük önem taşıyan VL, tedavi edilmediğinde yüksek ölüm oranına sahiptir. Visseral layşmanyazis bildirimlerinin yurdumuzda çoğunlukla kıyı bölgeleri İzmir, Aydın, Denizli, Manisa ile Muğla’nın yanı sıra Bilecik, Karabük, Kars, Tokat, Kastamonu ve İstanbul gibi farklı coğrafik bölgelerde bulunan illerde de olması, bu hastalığın subtropikal iklimde yer alan ülkemizin her bölgesinde görülebileceğini düşündürmektedir (14).

VL, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kötü hijyen koşullarında yaşayan bireylerde daha sık görülmektedir. Beslenme bozuklukları ve vücut direncinin düşmesi de enfeksiyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (14). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre, yılda ortalama 40 yeni VL vakası bildirilmektedir (15).

Viseral layşmanyaziste klinik bulgular ön tanıda rol oynasa da, kesin tanı parazitolojik ve serolojik laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Hastalardan alınan örneklerden (kemik iliği vs) hazırlanan yayma preparatların boyanarak direkt bakısı ve/veya NNN (Novy- MacNeal Nicolle) besiyerine ekim ile promastigotların görülmesiyle tanı konulabilmektedir. İndirekt tanıda serolojik

yöntemlerden ELISA (Enzyme Linked İmmüno-sorbent Assay), IFAT (İndirekt Fluoresan Antikor Testi), DAT (Direkt Aglütinasyon Testi) ve rK39 hızlı tanı testi de kullanılmaktadır. Laboratuvar tanı yöntemleri arasında nükleik aside dayalı Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemleri de yer almaktadır (16, 17).

Leishmania enfeksiyonlarının kontrol ve sınırlandırılmasında temel olarak hücresel immün yanıt rol oynamakla birlikte, klinik seyirden vektör, parazit ve konağın farklı özelliklerinin rol oynadığı multifaktoriyel etkileşimler sorumludur (18, 19). Leishmania enfeksiyonuna karşı oluşturulan immün yanıtın karakterizasyonu ve hastalık kinetiğinin ortaya konması, deneysel layşmanyazis hayvan modelleri kullanılarak mümkün olmaktadır (20, 21, 22, 23).

Deneysel modellerin ortaya koyduğu veriler doğrultusunda, KL sırasında yardımcı T hücresi (Th) 1 tipi immün yanıtın Th2 tipte immün yanıtla doğru polarizasyonu klinik ilerlemeden sorumlu tutulmaktadır. Viseral layşmanyazis sırasında ise, organa özgü koruyucu immün yanıt ya da Th1 tipi immün yanıtın lokal olarak baskılandığı hasarlandırıcı immün yanıt olmak üzere 2 farklı tipte konak yanıtı hastalık seyrini belirlemektedir (18, 19, 24, 24).

Sosyoekonomik, politik (savaş ve göçler) ve çevresel faktörler yeni vakaların artmasına yol açan etkenler olarak bulunmaktadır (26). İnsan hareketleri ile birlikte hayvan hareketlerinin de artması, zoonoz hastalıkların yayılımını artırmaktadır (27).

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

Doğada köpekgiller (kanidler) Leishmania parazitlerinin rezervuarı olarak rol oynamakta ve bunlarda görülebilen hastalığa "Kanin Layşmanyazis" (KanL, köpek layşmanyazisi) adı verilmektedir. Yakın zamanda kedilerin de rezervuar rolü oynayabileceği de gösterilmiştir (28). Kedilerde görülebilen hastalığa "Feline Layşmanyazis" (FL, KedL, kedi layşmanyazisi) adı verilmektedir (28).

Layşmanyazisin çok eskilere dayanan bir gemişı olmasına rağmen, hala hastalarla ilk karşılaşıldığında akla getirilememesi temel tanı sorunlarından biridir. Tanıda hızlı ve güvenilir laboratuvar metotlarının yerinde uygulanmasının önemi büyüktür.

Şanlıurfa ili gibi KL'nin oldukça sık görüldüğü bir bölgede, hızlı, pratik ve ağrısız olan yeni bir tanı yöntemi olarak dermoskopiye kullandık ve umut vaad ettiğini gördük.



2. GENEL BİLGİLER

Leishmania paraziti; birçok türü ve alt türü mevcut olan, hem insanları hem hayvanları infekte edebilen, kendi başına hasta bir organizmadan sağlıklı bir organizmaya geçerek infekte etme yeteneği olmayan ancak bu yolu kat etmek için vektöre gereksinim gösteren, dolayısıyla bütün yaşamını parazit olarak geçiren bir mikroorganizmadır. 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 evrimlerini omurgalı ve omurgasız olmak üzere iki konakta geçirmektedirler. Omurgalı konak insan veya diğer memeliler, omurgasız konak ise kum sinekleridir (6, 29). Zoonotik bir enfeksiyon olan visseral leishmaniyazis, köpek ve diğer kemiricilerde de görülebilmektedir. Hastalığın başlaması ve klinik seyri parazitin bulaşması ve patogenezi ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki kompleks etkileşimlere bağlı olmakta, klinik tablo asemptomatik şekilden akut şekle değişebilmektedir (30).

2.1.Tarihçe

Şark çıbanı olarak bilinen Eski Dünya kutanöz leishmaniyazisi çok eski tarihlerden beri bilinen bir hastalık olup, lezyonlarına özgü bilinen en eski betimlemeler Kral Asurbanipal'e ait kütüphanenin Milattan önce (M.Ö.) 650 yılına ait tabletlerinde tarif edilmiştir (31, 32). Bununla birlikte Güney Amerika'da, özellikle de Peru ve Ekvator'da Milattan sonra (M.S.) 1. yüzyıla ait çömleklerde, pre-Kolombiya dönemine ait çömleklerin üzerine çizilmiş desenlerde, Peru'daki "Moche" çanaklarında, binlerce yıl öncesine ait bazı insan kafataslarında o dönemlerde de KL'nin var olabileceğini düşündüren bir takım kanıtlara da rastlanmıştır. Onuncu yüzyılda, aralarında İbn'i Sina'nın da bulunduğu bazı Arap hekimler tarafından hastalığın lezyonlarına özgü detaylı betimlemeler yapılmıştır (31, 32, 33).

KL ile ilgili ilk yazı 1050 yılında Ebu Bekir Muhammed bin Zekeriya El-Razi tarafından "Hülaset-el Tegarip" adlı eserde yayınlanmış olup, yazar KL'nin Bağdat'ta sık görüldüğünden bahsetmiştir. Bu tarihten sonra hastalığın özellikle kliniği konusunda önemli bilgi ve deneyim birikimi oluşmasına rağmen, epidemiyolojisi, etkeni ve bulaşma şekli konusunda ilk ciddi bilgilere ancak 18. yüzyıldan sonra ulaşılabilmektedir (34).

Onbeş ve onaltıncı yüzyıllardan kalma İnka yazıtlarında, And Dağlarından dönen mevsimlik İspanyol işçilerinde görülen ve “Valley sickness” veya “Andean sickness” olarak isimlendirilen hastalıktan bahsedilmektedir. İyileşmeyen burun ve ağız lezyonlarıyla lepraya olan benzerliğinden dolayı, hastalığa “beyaz cüzzam” adı da verilmiştir (32).

Kutanöz layşmanyazis ile ilgili ilk ve en önemli açıklama, 1756’da Alexander Russel tarafından bir Türk hasta değerlendirildikten sonra yapılmıştır. O zamanlar bölgede “Halep çıbanı” olarak bilinen hastalık şöyle tarif edilmiştir: “Skatrizasyonun ardından aylar boyunca morumsu renkte görünmekte ve sonra hayat boyu kaybolmayan bir skar oluşturmaktadır; eğer sürekli irritasyona maruz kalmıyorsa, nadiren ağrılı olabilmektedir”. Hastalık Milattan Sonra (M.S.) 18. yüzyılda insanlar tarafından Bağdat ve Halep çıbanı isimleriyle bilinmekle birlikte, bu insanlar hastalığın nedeni hakkında bilgi sahibi değillerdi (32, 33).

Delhi çıbanı olarak bilinen KL lezyonlarından alınan biyopsi materyalinde, parazitin varlığını ilk kez 1885 yılında Kalkuta’da Hindistan tıbbi hizmet başçavuşu Binbaşı David Cunningham bildirmiştir. Cunningham, Delhi çıbanı kesitinde kümelenmiş eşit büyüklükte nükleoid cisimlerin üzerinde durmuştur. Ancak, bu cisimleri mantar sporu olarak yorumlayıp Delhi çıbanı nedeninin mantar olduğunu öne sürmüştür. Rus Askeri Doktoru Peter Fokitsch Borovsky 1898’de benzer bildirilerde bulunarak organizmanın anatomisini tariflerken, dikkatini kinetoplast çekmiştir (31-33).

Çok eski tarihlere dayanan ve nedeni bilinmeyen bu hastalık, ilk olarak 1900 yılında İskoç ordu doktoru William Leishman ve Madras Üniversitesi’nden fizyoloji profesörü Charles Donovan tarafından VL vakalarında dalaktan hazırlanan yayma preparasyonlarda ufak oval cisimlerin görülmesiyle ortaya konabilmiştir (32, 33). Major Ross 1903 yılında bu parazitlerle Kala-Azar’ı ilişkilendirerek Leishmania cinsini tanımlamış ve Kala-Azar etkenine Leishmania donovani ismini vermiştir. Kutanöz layşmanyazisten sorumlu parazit etkenlerinin keşfi ile ilgili konu tartışmalıdır (31-33).

1885 yılında Cunningham ve 1898 yılında P.F. Borovsky tarafından etken olan parazitin görüldüğü biliniyor olmakla birlikte, 1903 yılında Eski Dünya’da Massachusetts’teki hastanelerden birinde Ermeni asıllı bir hastayı tedavi eden Amerika’lı James Homer Wright’ın, hastalığı klinik olarak ilk tanımlayan kişi olduğu kabul edilmektedir (31-33).

1908'de *L. tropica*'nın kültürünü yapmayı başarmış olan Nicolle, parazite *L. Wrighti* adını vermiştir. Nicolle ve Comple 1908 yılında VL'li köpekte buldukları hastalık etkeni ile enfeksiyon rezervuarı olarak evcil ve yabani hayvanların rolünü belirlemişlerdir (32, 34).

Hastalığın nasıl bulaştığı ve yayıldığı uzun süre bir sır olarak kalmıştır. İlk kez 1905 yılında Sergent ve arkadaşları tarafından KL'nin *Phlebotomus* cinsi sineklerin ısırığıyla bulaştığı görüşü ortaya atılmıştır. 1922 yılında Brezilya'da Aragao infekte ezilmiş sineklerin köpeğe enjeksiyonuyla ülserasyon yapmayı başarmıştır (32). Irishman John Sinton, Hindistan'da Kala-Azar hastalığının dağılımı ile tatarcık (*Phlebotomus argentipes*) dağılımının aynı zamana denk geldiğini belirlemiştir. Bundan 14 yıl sonra Knowles tarafından bu sineğin parazitin yayılımında doğrudan rol oynadığının gösterilmesi ve 25 yıl sonra da promastigotun ilk kez *Phlebotomus* içinde gösterilmesi gerçekleşebilmiştir (35). Hastalığın söz konusu sineklerden insana geçişi, deneysel olarak ilk kez 1925 yılında Adler ve Theodor tarafından promastigotların *Phlebotomus Papatasi*'den izole edilmesiyle gösterilmiştir (34).

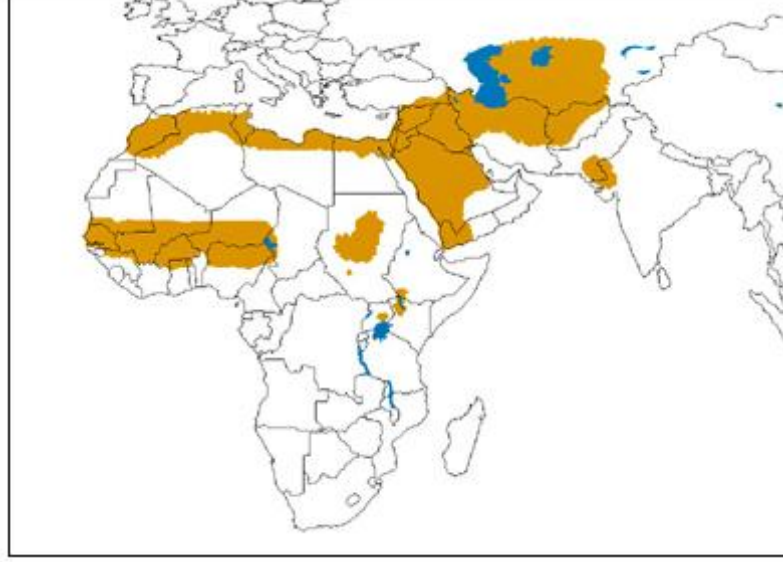
Manson, 1910 yılında Kala-Azar'ın antimonlu ilaçlarla tedavisini tavsiye etmiştir (1). *Leishmania Brasiliensis*, Montenegro tarafından 1923 yılında insana inoküle edilmiş ve bu çalışmalara dayanılarak 1926 yılında halen kullanılabilen intradermal test tanıtılmıştır (32).

Doktor Servet Tevfik Bey ve Reinhart'ın 1910 yılında beraber yapıp 24 sayfalık bir broşür halinde yayınladıkları 'Şark çıbanı ve Amili marazi' adlı çalışmaları, yurdumuzda halkı aydınlatıcı ilk basılı materyal olarak kayıtlara geçmiştir (23, 33, 34). Deri Hastalıkları alanında Ordinaryus Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1916'da ülserin altındaki epitel hücresi tabakasını 'stub sign' olarak tanımlayarak tanıdaki önemini göstermiştir. 1922 yılında da hastalığın diyatermi ile tedavisini önermiş ve aldığı sonuçları 1923'te Almanca ve Fransızca olarak yayınlamıştır. Behçet, KL için yaklaşık 70 isim kullanıldığını belirterek 'Wright çıbanı' isminin kullanımını önermiştir (33, 34).

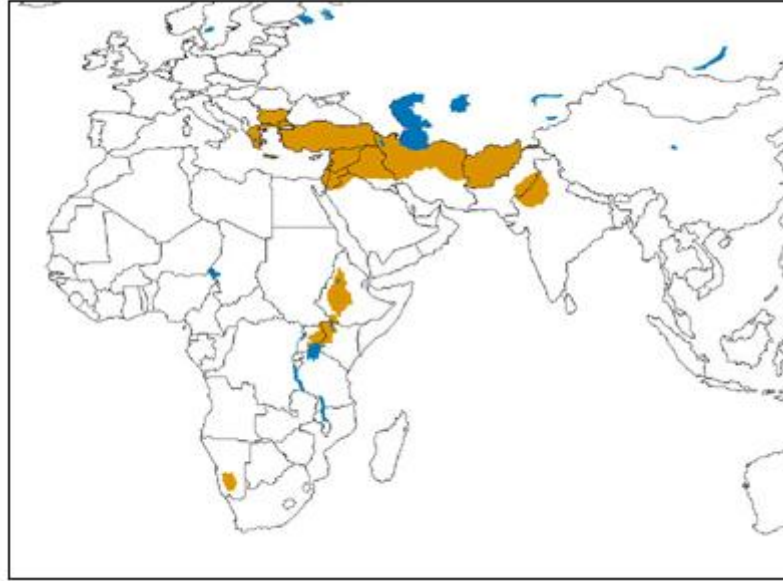
2.2.Epidemiyoloji

Layşmanyazis enfeksiyonu, 5 ülkenin 98'den fazla şehrinde yaygın olarak bulunmaktadır (1). KL insidansının, yılda 0,7 - 1.2 milyon yeni vaka şeklinde olduğu tahmin edilmektedir. Olguların %75 'i Afganistan, Brezilya, Kolombiya, Kosta Rika, Etiyopya, İran, Kuzey Sudan, Peru ve Suriye gibi ülkelerde görülmektedir (36, 37). Şekil 1' de *L. Major*'e bağlı Eski Dünya KL

dağılımı; Şekil 2 'de L.Tropica ve L. Aethiopica 'ya bağlı Eski Dünya KL dağılımı; Şekil 3'te Yeni Dünya kutanöz ve mukokutanöz layşmanyazis dağılımı gösterilmektedir(38).



Şekil-1: L.Major'e Bağlı Eski Dünya Kutanöz Layşmanyazisin Dağılımı (38)

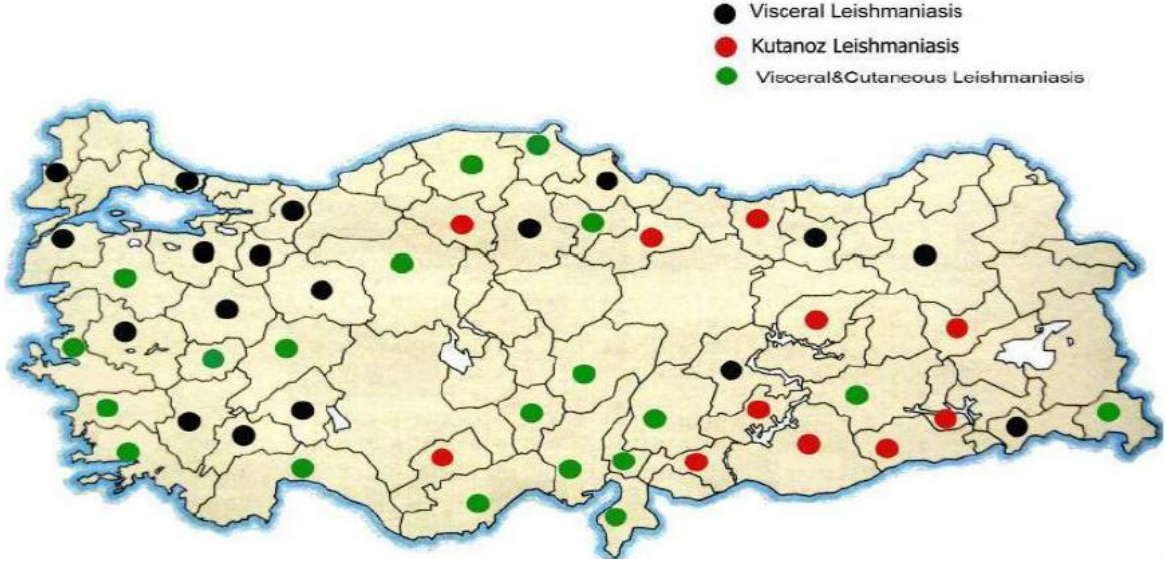


Şekil-2: L. Tropica ve L. Aethiopica'ya Bağlı Eski Dünya Kutanöz Layşmanyazisin Dağılımı (38)



Şekil-3: Kutanöz ve Mukokutanöz Layşmanyazisin Yeni Dünya Dağılımı (38)

1950 yılından önce Güneydoğu Anadolu Bölgesi başta olmak üzere ülkemizde yaygın olarak görülmekte iken, bu tarihten sonra Dikloro Dietil Trikloretan'ın (DDT) sıtma ile savaşta yoğun bir şekilde kullanıma girmesiyle infekte kum sineği vektör popülasyonlarının azalması ve eski düzeyine ulaşamaması gibi nedenlerle hastalık önemli oranda azalmıştır. 1950 yılından sonra hastalık Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde sınırlı kalmış ve diğer bölgelerde de sporadik bir görünüm almıştır. 1980 yılından sonra Şanlıurfa, 1985 yılından sonra da Çukurova bölgesinde yeni DKL (neyin kısaltılışı) olgu sayılarında büyük artışlar görülmüştür. Ülkemizde 1990 - 2010 yılları arasında ülkemizde toplam 46.003 yeni olgu saptanmış olup, bunların %96'sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş illerimizden bildirilmiştir (39, 40). Şekil 4'te Türkiye'de layşmanyazis dağılımı gösterilmektedir (41).



Şekil-4: Türkiye’de Layşmanyazis Dağılımı (41)

Bu enfeksiyonun küresel ısınma ve insan ekolojisindeki değişimlere bağlı olarak artması beklenmektedir. Hastalıkla daha önce karşılaşmamış çok sayıda insanın enfeksiyon ile ilk defa karşılaşması durumunda epidemiler meydana gelebilir. Epidemiler hastaların veya rezervuar konakların göçlerinden kaynaklanabilir (41).

KL her yaşta görülebilmektedir. Endemik bölgelerdeki bireylerde 0-15 yaş aralığında daha sık karşılaşılmakta iken, yetişkin yaşlarda sıklığı azalmaktadır. Bu durum muhtemelen ilerleyen yaşlarda immünitinin gelişimi ile ilişkilidir (39, 40, 42). Sıfır - onbeş yaş aralığında erkeklerde, daha ileri yaşlarda ise kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Deri layşmanyazisi her ırktan insanlarda görülebilmektedir (40).

2.3. Risk Faktörleri

Endemik bölgelerde yaşıyor olmak, endemik bölgelere seyahat etmek, evcil hayvan beslemek ve ev tasarımında kullanılan malzemeler (yapı malzemesinde vektör yaşam koşullarına uygun ortam sağlanması), KL gelişimi açısından risk faktörleridir. Baraj yapımı gibi çevresel iklim ve nem değişimine neden olan faaliyetler de KL gelişimi açısından risk faktörü olabilmektedir. Dış ortamda uzun süreli çalışma gerektiren mesleklerde KL gelişimi açısından risk faktörüdür (39, 41). Antroponotik enfeksiyonların ana kaynağı olan hastaların tedavi edilmemesi, yeni olguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (34). Ayrıca sıvasız evler, ahırlar, hayvan

barınakları, gübre yığınları ve mağaraların varlığı da vektör tatarcıkların üreme ve yaşaması için uygun ortam oluşturur (43).

2.3.1. Hastalığın Önemi

Hastalığın yaygın görülme nedeni; etkenlerin kullanılan ilaçlara, vektörlerin ise insektisitlere karşı dirençli hale gelmesidir. Ayrıca HIV (Human immun deficiency virüs) ve diğer immün yetmezliklerin giderek artması, seyahatler, savaşlar ve laboratuvar tanısındaki problemler de hastalığın yayılmasında önemli rol oynamaktadır (44).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, önemi ihmal edilen tropikal hastalıklar (Neglected Tropical Diseases = NTD) kapsamında bulunan layşmanyazis, öncelikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan yoksul nüfusu etkilemektedir. Yoksul halkı etkileyen layşmanyazis malnütrasyon, göç, kötü konut, cehalet, immün sistem zayıflığı gibi faktörlere eşlik eder. Aynı bölgelerde yaşayan çocuklar, diğer tüm tropikal hastalıklarda olduğu gibi hastalığın etkisine en açık ve savunmasız grubu oluşturur (45).

Ölümcül bir hastalık olmadığından, KL'nin birincil halk sağlığı problemi olarak önemi ihmal edilmiş ve KL yeterli ilgi gösterilemeyerek göz ardı edilmiştir. Vakaların sadece %20'si kamu kuruluşlarından bildirilmektedir. (46). Aşağıdaki bilgilerin bir kez daha hatırlanması yararlı olacaktır;

- KL, layşmanyazisin en yaygın görülen şeklidir.
- Ülserler kendiliğinden iyileşmekle birlikte, kol, bacak ve yüz bölgesinde ciddi şekil bozukluğu ve fonksiyon yetersizliği oluşturabileceği gibi, psikolojik ve sosyolojik sorunlara da yol açabilmektedir.
- Sosyoekonomik, politik (savaş ve göçler) ve çevresel faktörler yeni vakaların artmasına yol açmaktadır (46).

2.4. Etiyoloji

En az 23 leishmania cinsinin insanı enfekte ettiği saptanmıştır (47). Layşmanyazis, genellikle memelilerin rezervuar olduğu enfekte dişi kum sineğinin ısırıkları ile bulaşmaktadır.

İnsanlar, endemik bölgelerde bulduklarında tesadüfen enfekte olmaktadır (48). Tablo 1’de KL nedeni olan leishmania türleri gösterilmektedir (38).

Tablo-1: Kutanöz Layşmanyazise Neden Olan Leishmania Türleri (38)

ESKİ DÜNYA			
Tür	Coğrafik Dağılım	Ana Klinik Görünüm	Diğer
L.L.Major	Hindistan, Pakistan, Orta Ve Güney Asya, Türkiye, Afrika, Ortadoğu	Kutanöz Layşmanyazis	
L.L. Tropica	Orta Ve Güney Asya, Orta Batı, Türkiye, Yunanistan, Hindistan, Pakistan, Afrika, Etopya, Kenya	Kutanöz Layşmanyazis	Rezidivan layşmanyazis, bazen visserotropik layşmanyazis
L.L. Aethiopica	Etopya, Kenya, Uganda	Kutanöz layşmanyazis	Diffüz kutanöz layşmanyazis
L.L. Chagasi	Akdeniz, Kuzey Afrika, Orta ve Güneybatı Asya Balkanlar, Çin, Afrikanın Alt Havzalarında Sporodik	Visseral leishmanisiz	Lokalize kutanöz layşmanyazis
L.L. Donovanii	Hindistan, Çin, Pakistan, Güneybatı Asya, Etopya Somali, Kenya, Uganda	Visseral leishmanisiz	Post kal-azar kutanöz layşmanyazis, bazen lokalize kutanöz layşmanyazis
YENİ DÜNYA			
Tür	Coğrafik Dağılım	Ana Klinik Görünüm	Diğer
L.L. Mexicana	Orta ve Güney Amerika, Meksika, Teksas, Oklahoma, Birleşik Devletler	Kutanöz leishmanisiz	Diffüz kutanöz layşmanyazis
L.L. Venezuelensis	Venezuela	Kutanöz Layşmanyazis	
L.Amazonensis	Panama, Güney Amerika	Kutanöz layşmanyazis	Diffüz Kutanöz Layşmanyazis veya mukozal layşmanyazis
L.L. Infantum chagasi	Orta ve Güney Amerika	Visseral layşmanyazis	Bazen Kutanöz Layşmanyazis,
L.L. braziliensis	Orta ve Güney Amerika	Kutanöz ve mukokutanöz layşmanyazis	Mukozal layşmanyazis (Özellikle Bolivya, Brezilya, Peru)
L.L. Peruviana	Peru ve Arjantin	Kutanöz layşmanyazis	
L.L. Guyanensis	Güney Amerika	Kutanöz layşmanyazis	Mukozal layşmanyazis
L.Panamensis	Panama, Kosta Rika, Kolombiya, Ekvator, Peru, Venezuela	Kutanöz layşmanyazis	Bazen Mukozal layşmanyazis

2.5. Sınıflandırma

Leishmania türlerinin ayırımı ve sınıflandırmasında; coğrafik dağılım, neden olunan hastalıklar, biyolojik, immünolojik, biyokimyasal ve enzimatik özellikler gibi verilerden yararlanılır. Vektör Phlebotomus'lardaki gelişmeler, kemirgenlerdeki virülanslar, promastigotlar tarafından besiyerine salgılanan faktörlerin (EF = excreted factor) serotipleri, monoklonal antikolar, DNA yoğunluğu ve kinetoplastik DNA (kDNA) yapısı gibi özellikler kullanılarak veya içerdikleri izoenzimlerin karakterleri incelenerek tür ayırımı yapılabilmektedir (6, 49, 50).

Leishmania türlerinin sınıflandırmasında tam bir fikir birliği olmasa da, DSÖ tarafından yapılan son çalışmalar doğrultusunda şu sınıflandırma uygun görülmüştür. Tablo-2' de Leishmania cinsinin sınıflandırması yer almaktadır (5, 51).

Tablo-2: Leishmania cinsinin sınıflandırması (5, 51)

Regnum	Animalia
Superphylum	Protozoa
Phylum	Sarcomastigophora
Subphylum	Mastigophora
Classis	Zoomastigophorea
Ordo	Kinetoplastida
Subordo	Trypanosomatina
Familya	Trypanosomatidae
Genus	Leishmania
Subgenus	Leishmania

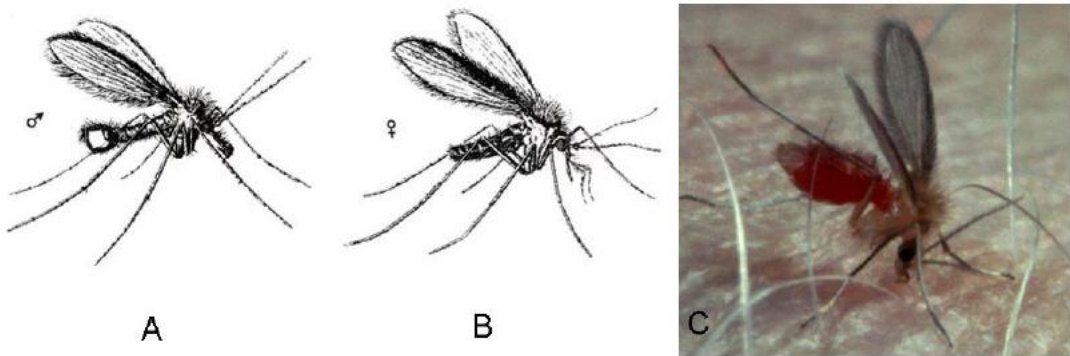
2.6.Vektörler ve Rezervuarlar

KL'de vektörsüz bulaşma nadirdir (52). Eski Dünya KL'sinde vektörün phlebotomus (tatarcık, yakarca, kum sineği, üvez) türü sinekler olduğu bilinmektedir (38, 41, 42, 53, 54, 55). Ancak Yeni Dünya KL'sinde vektör Lutzomia'lardır (56). Tatarcık sineklerinin yaklaşık 30 türünün bulaşmada vektör olduğu kanıtlanmış olup, 39'tan fazla türün daha bulaşmada rol

oynadığı tahmin edilmektedir. Tablo 3’de Leishmania türleri ve major rezervuarları gösterilmektedir (57).

Tatarcıkların erişkinleri 2-5 mm boyutlarında olup, vücutları fazla tüylü ve donuk sarımsı renktedir. Erişkinlerin başları vücutları ile yaklaşık 45 derecelik bir açı yapar. Baş vücuda oranla küçük olup, bal peteği görünümündeki gözler geniş yer tutar. Antenler ince uzun tespih gibidir. Tatarcıkların ağız boşluğunun, karın plağındaki ve ayrıca farinks plaklarındaki dişlerin şekil ve sıralarının cinslerin ve türlerin tanınmasında önemi vardır (56). Tatarcıkların erkekleri hiç gıda almaz veya son aldıkları larva gıdaları ile yetinirlerken, dişileri kan emerek hayatta kalırlar. Tatarcıklar kısa ömürlü olup, erkekleri 4 dişileri ise 12 - 30 gün kadar yaşarlar. Çoğunlukla dişiler yumurtalarının gelişmesi için kan emmeye ihtiyaç duyarlar. Kan emme sırasında saliva üretirler ve bu işlem esnasında konakçıya injekte ederler. Bu salivanın son zamanlarda peptit yapıda olduğu ve güçlü bir vazodilatatör etkiyle beraber konakçıda leishmania’ların gelişimini sağladığı da tespit edilmiştir (58). Ülkemizde Şanlıurfa’da yapılan çalışmalarda 16 kum sineği türü tespit edilmiştir. En sık olarak *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti* ve *Phlebotomus perfiliewi*’ye rastlanmıştır (59). Mayıs - Ekim ayları arasındaki sıcak dönemde kum sineği türlerinin popülasyonlarının en fazla sayıya ulaştığı ve soğuk kış aylarında aktif olmadıkları gözlenmiştir (60, 61, 62). Hatay ilinde de benzer şekilde *L. tropicanın* kanıtlanmış vektörü olan *P. sergenti* ve *papatasinin* dominant türler olduğu bildirilmiştir (63). *Phlebotomuslar* uzun mesafe uçamazlar (34)

Layşmanyazis, normalde geniş bir memeli rezervuar yelpazesinde zoonotik bir hastalıktır fakat özellikle Sudan, Afganistan ve Hindistan’da kentsel çevrelerde ve epidemilerde antroponotik olabilir (64). Ana rezervuar insandır (57).



Resim-1: *Phlebotomus papatasi* dış görünüşü A: erkek, B: dişi, C: kan emmiş dişi. (Sabin, Philip and Paul, J.A.M.A., 125:603-606, 1 July 1944).

Tablo-3: Leishmania Türleri ve Major Rezervuarları

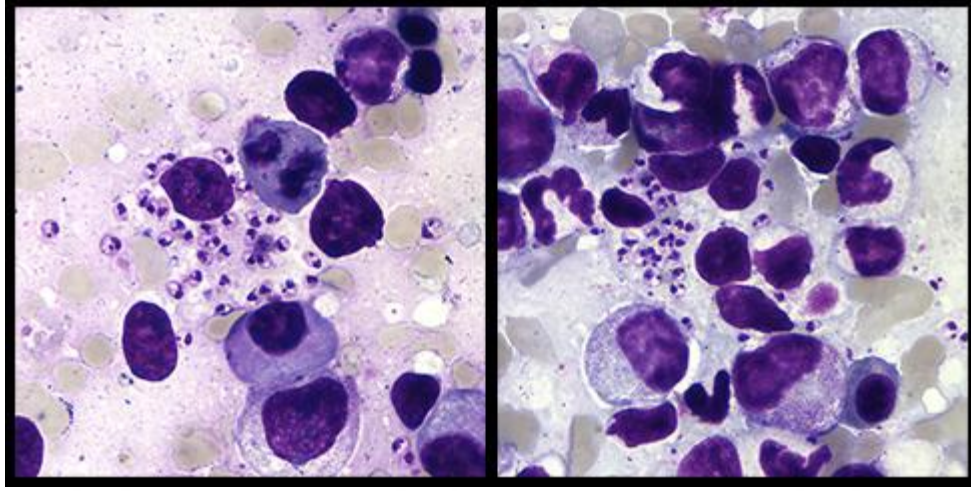
Leishmania türü	Rezervuar
<i>L. major</i>	Kemiriciler
<i>L. tropica</i>	İnsanlar ve Köpekler
<i>L. aethiopica</i>	Yaban fareleri
<i>L. infantum</i>	Köpekler
<i>L. chagasi</i>	Tilkiler, köpekler ve keseli sıçanlar
<i>L. mexicana</i>	Orman kemiricileri
<i>L. (Leishmania) amazonensis</i>	Orman kemiricileri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

2.7. Morfoloji

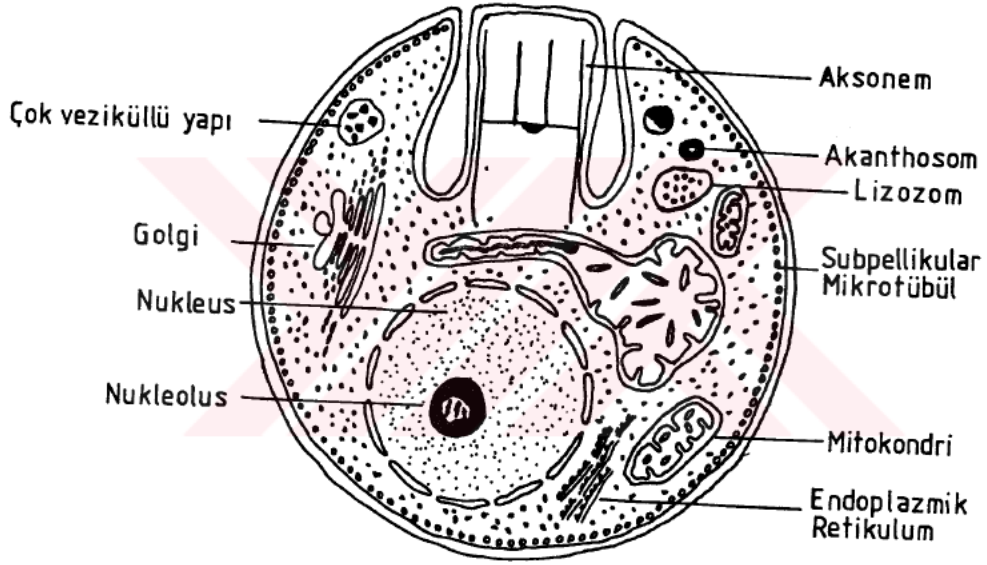
Leishmania cinsine ait türlerde tatarcıklarda bulunan kamçılı (Promastigot, Leptomonas), insan ve diğer memelilerde bulunan kamçısız (Amastigot, Leishmania) olmak üzere iki ayrı evrim şekli görülür (2, 65, 66, 67, 68).

2.7.1 Amastigot Formlar

Büyüklüğü 2–5 µm olan amastigot formlar, yuvarlak veya oval şekillidir. Bu formlar omurgalı konakta Retikuloendotelyal Sistem (RES) makrofajlarının fagolizozomları içinde çoğalmaktadır. Kamçısız ve hareketsizdir. Giemsa ile boyalı preparatlarda sitoplazma soluk mavi, içerde pembe ve koyu kırmızı boyanan arka uca yakın büyük bir nükleus ve ona bitişik kinetoplast görülür. Kinetoplast nükleustan daha koyu boyanır. Nükleus yuvarlak veya oval 1 – 1.2 µm çapındadır. Oval, çubuk, yuvarlak gibi değişik şekillerde olabilir. Çapı 2.5 nm'dir. Nükleus ve kinetoplastın her ikisi de Deoksiribonükleik Asit (DNA) içerir. Sitoplazmada ayrıca mitokondri, vakuoller, lizozom ve golgi cihazı da bulunur (65,66,67,69). Resim-2'de Leishmania amastigot formu (38); Şekil 5'de amastigotun ince yapısı (70) gösterilmektedir.



Resim-2: Leishmania amastigot formu (38)

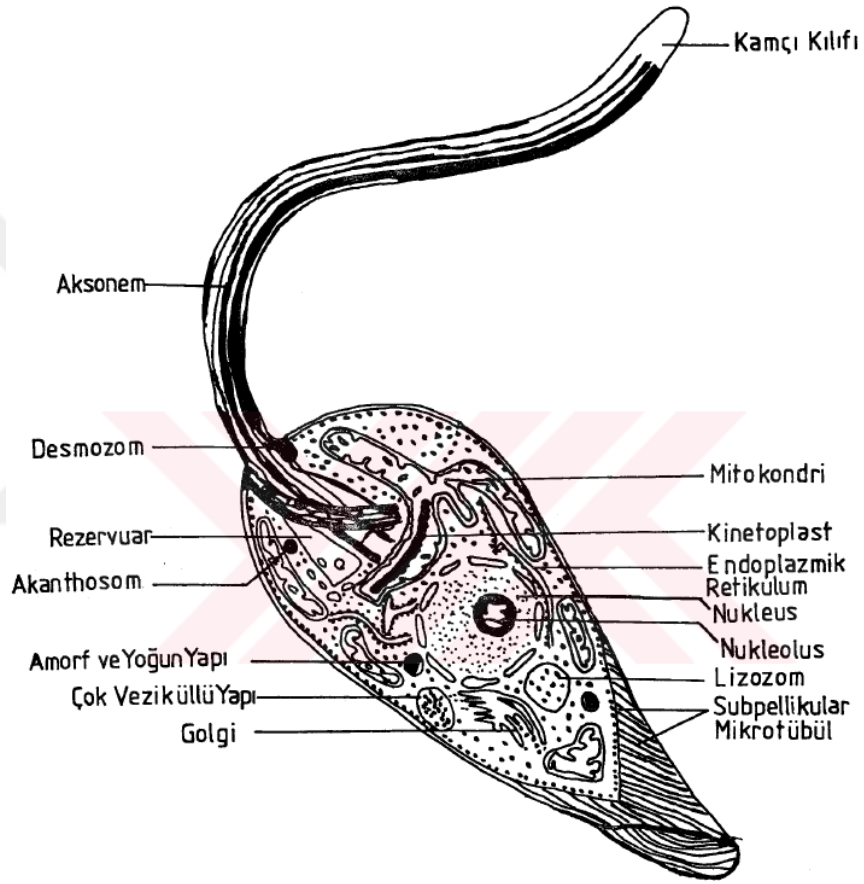


Şekil-5: Amastigotun ince yapısı (70)

2.7.2.Promastigot Formlar

Phlebotomus'ların bağırsaklarında ve besiyerinde bulunan tipik formlardır. 12 – 20 μm uzunlukta 1.5 – 2.5 μm genişliktedirler. Mekik şeklinde vücudu ve aynı uzunlukta ön uçtan çıkan serbest bir kamçısı bulunmaktadır. Kamçı karakteristik axonemal yapıdadır. Axonem 2 merkezi, 9 periferel fibril çifti içermektedir. Kamçının bağlantı noktasında kamçı paketi adı verilen ve

sitostoma benzeyen bir invaginasyon vardır. Blefaroplast kinetoplastın önünde kamçının dip kısmındadır. Membranla izole edilmiştir. Kamçıdan ayrı olarak 3 periferel fibrilin 9 grubundan oluşmaktadır. Ön uçtan yaklaşık 2 µm içerde yuvarlak veya at nalı şeklinde bir kinetoplasta sahiptir. Nükleus parazit gövdesinin ortasında bulunur. Nükleusun 7 nm kalınlığındaki nükleer membranında 60–80 nm çapında porlar vardır. Merkezde 0.6–1 µm çapında bir nükleolus vardır. Sitoplazma içinde endoplazmik retikulum ve golgi cihazı bulunur (65,66,67,69). Şekil 6’da promastigot formu yer almaktadır (70).



Şekil-6: Promastigot formu (70)

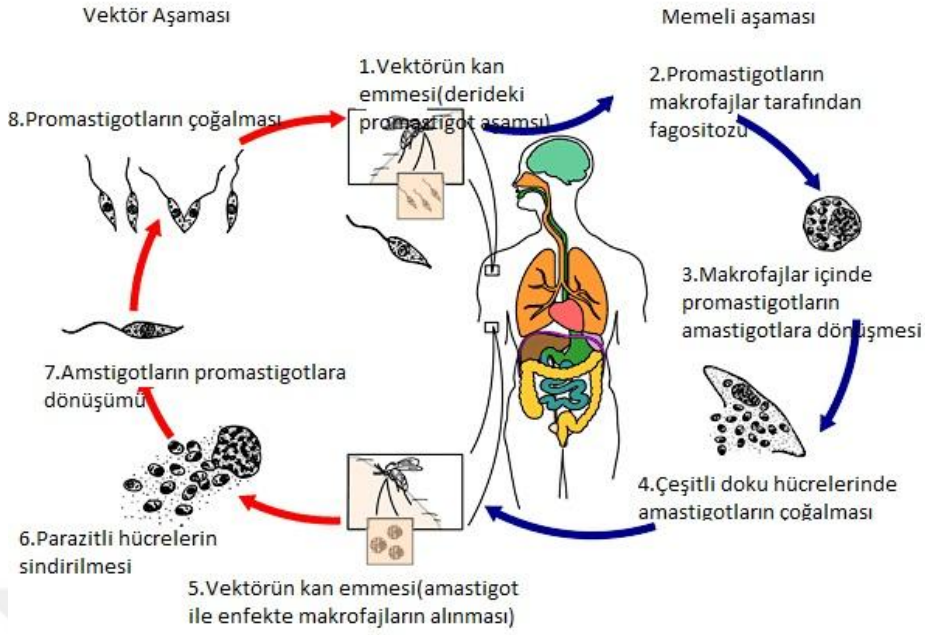
2.7.3.Parazitin Yaşam Döngüsü

Deri layşmanyazisi etkeni olan Leishmania türleri, dişi kum sinekleri tarafından infekte insan veya hayvandan amastigot formda alındıktan sonra orta bağırsakta promastigot forma dönüşerek çoğalır (1). Uzunluğu 10 - 15µm, genişliği ise 1.5 - 3.5 µm'dir (6). Orta bağırsakta epitel hücrelerine tutunan promastigotlar birkaç farklı morfolojik form sonrası 5-7 günde infektif form olan metasiklik promastigota dönüşür ve bu promastigotlar kum sineğinin yeniden kan

emmesi sırasında da başka bir kişiye bulaştırılır. Dermiste makrofajlar tarafından fagosite edilen parazit, kamçısını kaybederek amastigot (2 - 4 µm büyüklüğünde, yuvarlak veya oval formlardır) haline dönüşür ve ikiye bölünerek çoğalır. Makrofajları hasara uğratarak hücre dışına çıkan amastigotlar diğer makrofajları da infekte ederler (1, 39).

Parazitlerin uygun miktarda olması ve konağın bağışıklık sisteminin durumuna göre değişen bir zaman diliminde infeksiyon gelişir. Bağışıklık sistemi normal olan bireylerde *Leishmania* türleri genellikle elimine edilir ve hastalığa neden olmazlar.

Ülkemizin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde etken tür *Leishmania tropica*'dır. Bu türde bulaşma antroponotik olarak da adlandırılan infekte insan – vektör - insan döngüsü şeklinde olmaktadır. Hastalığa vektörlük yapan erişkin dişi kum sineklerinin aktiviteleri ilkbaharın son dönemleri ile yaz başlangıcında başlar ve havalar soğuyuncaya kadar devam eder. Bu dönem Güneydoğu Anadolu için Mayıs - Ekim ayları arasındaysa da her iklim bölgesi için farklılıklar görülebilir ve bu sezona “bulaşım sezonu” adı verilir. İklim ve hava sıcaklığının uygun olduğu alanlarda kum sineğinin yaşam döngüsü bir sezonda 2 - 3 defa gerçekleşebilir. Endemik bölgelerde bulaşın, kum sineklerinin aktif olduğu Nisan - Eylül ayları arasında, çoğunlukla da sıcak gecen Haziran - Ağustos arasında gerçekleştiği bilinmektedir. İnkübasyon dönemine bağlı olarak da lezyonlar daha çok Ekim ayından Şubat ayına kadar olan dönemde ortaya çıkmakta, hastaların sağlık merkezlerine başvuruları da çoğunlukla bu dönemde olmaktadır. Çukurova'da ise daha erken dönemde KL lezyonları ortaya çıkmaktadır. Bu da bulaşmanın daha erken dönemde gerçekleştiğini veya inkübasyon süresinin daha kısa olduğunu düşündürmektedir (60, 71, 72). Şekil-7 'te *leishmania* parazitlerinin hayat döngüsü gösterilmektedir (38).



Şekil-7: Leishmania Parazitlerinin Hayat Döngüsü (38)

2.8. Klinik

Layşmanyazis, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Tropikal Hastalıkları Araştırma Merkezi'nin önemli kabul ettiği 6 hastalıktan biridir. Bu hastalıkta; visseral layşmanyazis (VL), kutanöz layşmanyazis (KL), mukokutanöz layşmanyazis (MKL), diffüz kutanöz layşmanyazis (DKL) ve post Kala - Azar dermal layşmanyazisi (PKDL) olmak üzere 5 farklı klinik tablo ortaya görülmektedir (4,13). Akdeniz bölgesinde de geniş bir yayılım gösteren layşmanyazis, eko-epidemiyolojik açıdan antroponotik kutanöz layşmanyazis (AKL), zoonotik kutanöz Layşmanyazis (ZKL) ve zoonotik visseral layşmanyazis (ZVL) olarak ayrılabilir (50).

Kutanöz Layşmanyazisin farklı klinik şekilleri konak-ilişkili faktörlerden konağın immün yanıtı ve konağın yaşına, ısırılma sayısı, inokülasyonla alınan promastigat sayısı ve enfeksiyona neden olan türlere bağlı olarak değişir. Bazen, tek bir Leishmania türü aynı kişide bile farklı özelliklere sahip lezyonlar üretebilir. Deri, mukoza ve mononükleer fagositik sistem değişen derecelerde etkilenebileceğinden dolayı farklı klinik sonuçlar ortaya çıkabilir (73-75). Nodüller, yama / plaklar, ülseratif deri lezyonları ve yıkıcı mukozal inflamasyondan visseral layşmanyazise (Kala - Azar) geniş klinik bulguları oluşturmaktadır (76).

2.8.1.Kutanöz Layşmanyazis

KL çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Yaygın bir sınıflama şekline göre; Kutanöz layşmanyazis ve mukozal layşmanyazis, coğrafi olarak ve parazitin türüne göre Eski Dünya ve Yeni Dünya kutanöz layşmanyazis olarak ikiye ayrılır. Eski Dünya KL'de Phlebotomus'lar vektör olarak rol oynamakta ve Afrika, Asya, Orta Doğu ve Akdeniz'de endemik kabul edilmektedir. Yeni Dünya KL Güney Amerika'da endemiktir ve Lutzomyia cinsi sinekler vektör olarak rol oynamaktadır. Avustralya ve Güney Pasifik layşmanyazis için endemik bölgeler olarak kabul edilmezler (76, 77). Eski Dünya türü en iyi huylu KL'ye neden olurken, hafif deri hastalığından ciddi mukoza lezyonlarına değişen çeşitli lezyonlar Amerikan türleri arasında görülür (76). Eski Dünya KL'si genellikle açık yarı - kurak hatta çöl şartlarında oluşurken, Yeni Dünya KL'si çoğunlukla ormanlarla ilişkilidir (57). Eski Dünya KL etkenleri L. Major, L. Tropica, L. Aethiopica ve nadiren, L. İnfantum'dur. Eski Dünya KL, sıklıkla L. Major (zoonotik KL) nedenlidir ve 2-4 ay içinde iyileşme eğilimindedir. L. Tropica tamamen AKL olarak sınırlanmış olup, lezyonları 6-15 ay gibi daha uzun süre kalabilmektedir. L. İnfantum lokalize KL olarak daha az sıklıkla görülmektedir. Yeni Dünya KL'de çoğunlukla Leishmania (Viannia) Braziliensis, Leishmania (Viannia) Guyanensis, Leishmania (Leishmania) Amazonensis, Leishmania (Viannia) Panamensis, Leishmania (Leishmania) Mexicana ve Leishmania (Viannia) Peruana neden olan ana etkenlerdir (74, 78). Eski Dünya ve Yeni Dünya KL klinik alt tiplerinin kliniği, tedavi endikasyonları, prognozları, epidemiyolojisi, neden olan parazitleri, vektörleri, rezervuarları da oldukça farklı olduğundan iki ayrı hastalık olarak değerlendirilmelidir (79). Resim 4'te kutanöz layşmanyazis (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji polikliniği Arşivinden 2016) gösterilmektedir.



Resim-3: Kutanöz layşmanyazis (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AB Arşivi - 2016)

Eski Dünya KL'sinde zoonotik olan şekle yarı kurak bölgelerde rastlanır. Rezervuarı, gündüzcü ve koloni halinde bulunan et yiyen kemirgenlerdir. Etken *L. Major*, vektör *P. Papatasii* gibi tatarcıklardır. Eski Dünya antroponotik olan KL şeklinde rezervuar insandır. Etken *L. tropica*, vektör *P. sergenti* adı verilen tatarcıklardır. Yeni Dünya'da KL ve MKL genellikle zoonotiktir. Etken *L. Braziliensis* ve *L. Mexicana* alt türleriyken, vektör orman tatarcıklarıdır. Bazı layşmanyazis formlarında ise hyrax ve rhombomis denilen tarla farelerine benzer kemirgenler kaynak olarak rol oynarlar (80).

Etkeni *L. Tropica* olan kentsel tip KL lezyonlarında belirgin bir eksudasyon oluşmadığı için 'kuru tip' olarak değerlendirilir. Enfeksiyonları "Antroponotik ya da kentsel KL" olarak adlandırılmaktadır. *L. Tropica* Orta Asya, Pakistan, Hindistan ve Orta Doğu'nun büyük yerleşim yerlerinde endemiktir. Lezyonları genellikle 'kuru' tipte ve üzeri krutludur. Primer rezervuarları arasında köpek ve insan olan parazitin vektörleri *P. Sergenti*, *P. Papatasii* ve *P. Chabaudi*'dir. İnkübasyon süresi, genellikle 2- 4 ay iken, 2 yıla kadar uzayabildiği ve lezyonun 8 - 12 ayda 1 - 2 cm'lik boyuta ulaşır, 10 - 14 ayda genellikle iyileşme ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Lezyonları daha yavaş ilerler ve daha sakin seyreder. *L. Tropica*'nın neden olduğu lezyonlar, ısırma yerinde kırmızı, küçük ağrısız bir papül halinde başlar. Papülün dibi kanlanmış görünür. Bazı hallerde papül düz fakat üzeri pullu halde kalır. Çoğunlukla yavaş yavaş büyür, çevresine yayılır, tüberkül

veya nodül haline geçer. Lenfanjit ve piyodermi gibi enfeksiyonlar eklenmezse lezyon ağrısızdır ve komşu lenf bezlerini şişirmez (33, 73, 75).

L. Infantum genellikle VL nedeni olmakla birlikte, Eski Dünya ülkelerinde sporadik KL etkeni olarak bildirilmektedir. Genellikle 0,5 – 1 cm çapında küçük ve tek ülsere bir nodül oluşturmakta ve sıklıkla yüzde yerleşmektedir. Lezyonlar yavaş iyileşmekte olup yaklaşık bir yılda spontan iyileşmekte ya da bazen kronik KL ile sonuçlanmaktadır. Avrupa'nın güney kesimlerinde KL'nin en sık nedenidir (81, 82).

L. Major enfeksiyonları kırsal bölgelerde daha fazla görülmekte olup, "Zoonotik KL" olarak adlandırılmaktadır. Orta Asya, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da endemiktir. Kuluçka dönemi bir haftadan iki aya kadar değişebilmekte ve sıklıkla 4 aydan kısa sürmektedir. Lezyon hızla gelişip, enflamasyonlu ve eksudalı bir yapı kazanmakta, 2 - 3 ayda 3 - 6 cm boyutlarına ulaşır 3 - 5 ayda iyileşebilmektedir. Lezyon genellikle bacaklarda görülmektedir. Tatarcığın ısırma yerinde ıslak, ülser benzeri bir deri lezyonuna sebep olmakta, papülle başlayan enfeksiyon hızlı akut bir seyir ile 1 - 3 hafta içinde etrafı iltihaplı olan bir ülsere dönüşmektedir. Dudak ve burundaki lezyonların mukozalara yayılmadığı halde bölgesel lenf nodüllerine yayıldığı bildirilmiştir. L. Tropica sadece kendi reinfeksiyonlarına karşı bağışıklık sağlarken, L. Major hem kendi reinfeksiyonlarına, hem de L. Tropica infeksiyonlarına karşı bağışıklık sağlamaktadır (33, 73).

L. Aetropica, Etiyopya, Kenya ve Güneybatı Afrika'da KL etkenidir. Lezyonları, yavaş gelişimi, geç ülserasyonu ve 1 - 3 yıl veya daha fazla sürede iyileşmesi ile karakterizedir. Enfeksiyonu bazen deri, bazen mukoza, bazen de yaygın deri layşmanyazisleri şeklinde kendini gösterir. Genellikle lezyonlar ağızda ve burunda görülmektedir. Burun ve ağız mukozasına yakın yerde yerleşenler mukokutanöz yayılım gösterme eğilimindedir ve genellikle organlarda ciddi bir yıkım yapmazlar. Güney Amerika'da görülen mukokütanöz hastalığa benzerlikle beraber, farklı olarak asla oronazal kaviteye atlamaz. Lezyonlar tektir ve çok yavaş gelişir. Satellit oluşursa nodüllerle etrafa yayılarak ilerler. Ülserasyon çok geç oluşur veya hiç oluşmaz (73, 82)

L. Braziliensis ile oluşan hastalığa "Espundia" adı verilmektedir. Orta ve Güney Amerika'da endemiktir. 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 edebileceği bilinmektedir. L. Braziliensis'in yol açtığı infeksiyonların daha sonra mukokütanöz layşmanyazise dönüşme ihtimali yüksektir.

Metastatik lezyon, burun ve ağız mukozasını tutarak kıkırdak ve yumuşak doku harabiyeti ile şekil değişikliğine neden olmaktadır (33, 75).

L. Mexicana enfeksiyonu lezyonları, kulaktakiler hariç genelde birkaç ayda iyileştirmektedir. Daha çok yüzün yan kısımlarında tek lezyon mevcuttur ve yaklaşık %60'ı kulak yerleşimlidir. Kulak tutulumu, kıkırdak doku harabiyeti ile birlikte düzgün sınırlı ve komplikasyonsuzdur. Vektörün kulak kepçesinden ısırması, "Siklero yarası (Chiclero's ulcer)" adı verilen kronik lezyon ile sonuçlanmaktadır. Kulak kepçesi kıkırdağında damarlanma az olduğu için bağışık yanıt zayıf olup, olguların %40'ında kulak kepçesi kaybedilmektedir. Deri lezyonları ülser, vejedatif, verrüköz veya nodüler karakterdedir. En sık görülen ülser şekildir (15, 33, 80).

L. Guyanensis enfeksiyonu açık, sızıntılı ve düzleşmiş ülserli plaklar halinde olup gövde veya ekstremitelerde çok sayıda oluşan lezyonlar bulunmakta ve genellikle lenfatik yayılım göstermektedir. Bu enfeksiyona Uruguay ve Venezuela'da "pian bois" denilmektedir. Çok sık olarak mantar enfeksiyonları ile karıştırılarak yanlış tanı almaktadır (33,83).

Akut KL 10 - 15 yaşları arasında en yüksek prevalansa sahip olup, çocuklarda daha yaygındır. Enfeksiyon, enfekte bir tatarcık ısırığı sonrası ya subklinik olarak kalır ya da 1 - 12 haftalık bir kuluçka dönemi sonrası ülserasyona ilerleyen bir papül gelişir. Tatarcık ısırığından sonra deri lezyonları çıkana kadar ki inkübasyon süresi haftalar ya da aylar arasında değişir. İnkübasyon süresi L. Major vakalarında 2 – 8 hafta iken, L. Tropica, L. Aethiopica ve L. Infantum vakalarında 8 – 9 ay kadar sürebilir (57,75,84,85,86,87).

KL enfeksiyonunun ilk belirtisi tatarcığın ısırıldığı yerde oluşan küçük bir kızarıklıktır. Isırık yerinde 3 - 5 mm çapında, tek, asemptomatik, pembe veya kırmızı papül şeklinde başlar. Lezyonlar genellikle yuvarlak ve sınırları kabarıktır. Papül inflame, koyu viyolase ve 'buz dağı' görünümünde olup yavaş yavaş büyür. Bazen periferik sinir tutulumu sonucu hipoestezi gelişir. kızarıklıktan gelişen papül ya da nodül büyürken, 2 - 6 hafta içinde merkezinde kabuk bulunan lokalize KL (LKL) için karakteristik ülser dönüşür. Bu aşamada, iki fiziksel belirti her zaman mevcuttur; yüzeysel yumuşaklık ve "volkan" işareti. Palpasyonla şiş ve sert olan alttaki dermal lezyonun üzerinde yüzey mobil ve yumuşak hissedilir. Lezyonun ülser ya da kabuğunun kenarı volkan görünümü verecek şekilde yukarı doğru eğilim gösterir. Böylece, lezyonun ortası sığ, kenarı hafif eleve ve indüre görünümü ile karakteristik volkanik krater şeklini alır. Tipik lezyon sıklıkla kuru eksudalı, yapışık bir kabukla kaplı kenarı yükselmiş, ağrısız, indüre ve nekrotik

tabanlı bir ülserdir. Hastalar genellikle görünen kısımlarda, sıklıkla 0,5 - 3 cm çapında değişen bir ya da iki lezyona sahiptir (57,75,84-87). Bazı farklılıklar da bulunabilmekte olup, bazı lezyonlar ülser değildir. Genellikle *L. Tropica*'nın neden olduğu Eski Dünya KL lezyonları ülser olmaz ancak belirgin hiperkeratotik lezyon oluşur. Lenfatik yayımlı satellit lezyonlar siktir. LKL lezyonlarının şiddeti (lezyon boyutu gibi), klinik görünümü (klasik LKL, dissemine ve rezidivan layşmanyazis gibi) ve spontan iyileşme zamanı değişebilir. Lezyon gelişimi öncesinde lenfatik yayılım ve lenf bezi tutulumu olabilir, bazen sporotrikoid nodüler lenfanjit gelişir. Yaş lezyonlar eksuda ile kaplıdır ve lezyonlar sekonder bakteriyel veya mantar enfeksiyonları ile yüzeysel olarak komplike olabilir. Diğer lezyonlar ise kuru olup, santral kısımları krutludur. Lezyonların yaklaşık %10'unda süperenfeksiyon gelişmektedir. Primer lezyon ağrısız olmakla birlikte, sekonder bakteriyel enfeksiyonların ağrıya yol açabilmesi yaygın bir durumdur. Orta Amerika'nın yağmur ormanlarında endemik KL varyantı olan 'Chiclero ülseri' sadece aurikulayı etkiler (57,75,84-87).

Lezyonun perifere doğru genişlemesi genellikle 2 ay sonra durur. Nodül, spontan iyileşme sürecinde yavaş yavaş fibrozisle makrofaj granülomlarının yerini gösteren şiş ve sert klinik bulgusunu kaybeder. Ülser nodülleri 3 - 6 ay daha bu şekilde devam eder. İlk görünümünden 5 - 12 ay sonra nodüloülseratif lezyon merkezinden gerilemeye başlar. Zamanla hiperpigmente ve bozuk şekilli atrofik skar düzensiz ve keskin bir sınır bırakarak tamamen rezolve olur (84). Spontan iyileşme süresi, hastalığın başlangıcından itibaren yaklaşık olarak 2 - 6 ay (örneğin *L. majör*), 3 - 9 ay (örneğin *L. mexicana*) veya 6 - 15 ay (örneğin *L. tropica*, *L. braziliensis*, *L. panamensis*) olmak üzere değişkendir. Hastalık yaşam boyu koruma ile sonuçlanır. KL'nin spontan olarak iyileşeceği kabul edilse de, hem ZKL hem de AKL hastaların yaşamını olumsuz etkileyebilir. Ülseratif dönemde, ZKL iş ve ücret kaybına yol açabilen organ fonksiyon kaybına neden olabilir. Ayrıca spontan iyileşmeye bırakıldığında ömür boyu kalıcı skarlara neden olabilir. AKL lezyonları genellikle daha kronik olup tedavisi daha zor olduğundan, rezidivan layşmanyazis olarak bilinen, yıkıcı ve uzun süreli şekil bozukluğuna neden olabilir (57, 86, 87).

Eski Dünya KL'sinde hastalığın kuru ve yaş (ıslak) olmak üzere 2 klinik formu mevcut olup, "ıslak" ve "kuru" lezyonlar genellikle aynı epidemiyolojik odaklar içinde hatta aynı hastada bir arada görülebilir (85).

2.8.1.1 Kentsel Kuru Tip Kutanöz Layşmanyazis

Genellikle L. Tropica nedenli olup antroponotik, kuru, kentsel veya geç ülseratif form olarak bilinir. İnkübasyon süresi birkaç ay olabileceği gibi bir yıldan daha uzun da sürebilir. Bu süre sonrasında sert, kızarıklık katöz bir papül gelişir. Hasta tarafından basit bir böcek ısırması şeklinde algılanan bu lezyon kaybolmayıp 6 ayda 1 - 2 cm çapa kadar ulaşır. Deriden kabarık, sert ve kırmızı lezyonun ortasında zamanla ülserasyon başlar ve üzerinde kaldırılması zor bir kabuk oluşur. Buna Hulusi Behçet'in "Çivi belirtisi (Signe de clou)" adı verilir. Çivi belirtisi folliküler tıkaçların klinik karşılığıdır. Uzun ve arkadaşlarının (77) 2012 yılında yaptığı 412 olguluk bir çalışmada, çivi belirtisi %10 pozitif olarak belirlenmiştir. Bu belirti KL'ye özgü olmamakla birlikte, KL tanısında önemli bir klinik bulgudur. Bu uzantılarda paraziti bulmak kolaydır. Çivi belirtisi hastalığın başlangıcından 3 - 4 ay sonra belirgin hale gelir. Hastaların % 63'ü tek ülsera sahipken, % 95'inde lezyon sayısı üçten azdır. Lezyonlarda bol miktarda parazit bulunur. Lezyonların primer yerleşim yeri vücudun açıkta kalan bölgeleri (Baş (% 60), ekstremiteler ve gövde) olup, yöresel giyim tarzları lezyonların lokalizasyonunu belirleyen faktörlerdendir. Ülserlerin % 73'ü 2 yıl içinde kendiliğinden iyileşir. L. Aethiopica nedenli KL yavaş klinik seyir, geç ülserasyon ve geç iyileşme (1 – 3 yıl) ile karakterizedir. L. Infantum küçük ülserasyonlu papül ve nodüllere neden olur. Lezyonlar yavaş iyileşirken, kronik iyileşmeyen yaralarla da sonuçlanabilir (73, 77, 82, 87-89).

2.8.1.2. Kırsal Islak Tip Kutanöz Layşmanyazis

L. Major enfeksiyonuna sekonder olan yaş tip KL, ıslak ülser, ZKL, kırsal veya erken ülseratif form olarak da bilinir. İnkübasyon süresi genellikle 1 - 4 hafta iken nadiren 2 aydan uzundur. Bu süre sonrasında fronkül benzeri bir lezyon oluşur. Daha sonra lezyonun etrafında çok sayıda küçük sekonder uydu papüllerin geliştiği lezyonlar (100'den fazla) karakteristik klinik bulgularını oluşturur. Kısa sürede ortadan ülserleşen, deriden hafifçe kabarık ve 3-6 cm çapa kadar ulaşan lezyonun çevresi belirgin fakat düzensiz, kızarıklık, sert ve ağrılıdır. Lezyonlarda parazit sayısı az olup iyileştiğinde derin skarlar bırakır. Yakın bölgelerde lenfanjit ve lenfadenopati gelişebilmekte olup, olguların %70'inde lenf bezleri tutulur. L. Tropica enfeksiyonundan daha şiddetli olsa da, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve genellikle lezyonlar bir yıl içinde düzelir (73, 77, 82, 87-89).

Bir diğ er sınıflama ise lezyonun özelliklerine gö redir. Papü ler, plak, nodü löülseratif, nodü ler ve impetijinöz formlar KL'nin tipik klinik varyantlarıdır. Bu tipik formlar KL'nin klinik varyantlarının %86'sını oluşturur. Atipik görü nümler histopatolojik veya parazitolojik testlerle teyit edilebilmekle birlikte, ço ğ u KL lezyonu tipik olup herhangi bir tanı zorlu ğ u yaratmaz (85).

2.8.1.3. Rekürren Layşmanyazis (Rezidivan Layşmanyazis)

Antroponotik KL'nin kronik formudur. Nadir görü len (insidans %3-10) bu klinik form lupus vulgarise benzediğ inden "lupoid layşmanyazis" ya da "geç Layşmanyazis" de denir. KL'nin rezidivan formu Ortado ğ u'da en sık L. Tropica enfeksiyonunun bir komplikasyonudur. Yüz ya da maruz kalınan ekstremitelerde yavaşça genişleyen, merkezden iyileş me eğ iliminde olan ve uzun yıllar devam eden kronik bir sendromdur. Lupus vulgaris ve rezidivan layş manyazis diyaskopide sıklıkla görü len "elma jö lesi" nodül görü nümlü yle benzerdir. Rezidivan form, eski skarların periferinde aylar ya da yıllar sonra lezyonun tekrar etmesiyle oluş ur. Sıklıkla fasial alanda yer alan bu lezyonlar genellikle so ğ uk havalarda oluş ur ve sıcak mevsimlerde ü lserleş ir. Psoriasiform şek illeri olabilir. Nadiren keloidal ve verrüköz formları alt ekstremitelerde görü lebilir. Biyopsi örneklerinin incelenmesinde kronik inflamatuvar de ğ iş iklikler görü lürken, amastigot sayısı azdır. Lezyonlarda parazit nadir olduğ undan ancak çok dikkatli inceleme ile bulunabilir. Kültürde zor da olsa parazit üretmek mümkündür Histopatolojik olarak hem akut hem kronik formun ortak özelliklerini taş ır. Rezidivan lezyonlar parazitin türlerine karşı özel bir reaksiyon olmayıp, konağ ın reaksiyonuna ba ğ lıdır. Kronik bir seyir gösterip bazı vakalarda 20 - 30 yıla kadar uzadı ğ ı bildirilmiştir. Tedaviye direnç ve kalıcı kırmızımsı - kahverengi papü ller bu hastalı ğ ın karakteristiğ idir (15, 74, 86, 90).

Cilt biopsisinde birkaç parazitle birlikte hü cresel immun yanıtın neden olduğ u belirgin bir granü lomatöz reaksiyon vardır. Rezidivan layş manyazis, primer lezyon iyileş tikten yıllar sonra bile travma sonrasında ortaya çıkabilir (91).

2.8.1.4. Atipik Form

Lezyonlar bazen olağ andışı lokalizasyonlar ya da atipik bir morfoloji sergileyebilir. KL bazen atipik form olarak ekzamatöz (92), erizepoloid (92-94), psoriatik (95), verrüköz (96), suçiçe ğ i benzeri zostesiform (92, 97, 98) ya da sporotrikoid (99 - 101) morfolojik görü nümleriyle karş ımıza çıkabilece ğ i gibi, eritema nodosum (102), postoperatif granülom (103), kutanöz miyazis

(104), sebaceöz kist (105), şalazyon (106), miçetoma (107,109), kutanöz tüberküloz (109), lenfoproliferatif malignensiler (109), sarkoidoz (109) ve piyodermi (109) benzeri atipik klinik görünümle de karşımıza çıkabilir. KL genellikle vücudun tatarcık ısırığına daha kolay maruz kalan örtülmeyen alanlarında görülmekle birlikte parmaklar (paronişyal KL), avuç içi ve ayak tabanı (palmoplantar KL), dudaklar, göz kapakları ve genital bölge gibi vücudun atipik lokalizasyonlarında da görülebilir (85).

2.8.1.5. Dissemine Formlar

Hastalığın akut formu karakteristik soliter bir lezyon olarak tanımlansa da, endemik bölgelerdeki Eski Dünya KL’de multipl lezyonlar sık görülmektedir. Tedavilerinin farklı oluşu nedeniyle, lezyonların öncelikle multipl mi dissemine mi olduğu ayırt edilmelidir. Dissemine lezyonlar sistemik antiparaziter tedavi gerektirirken, multipl lezyonlar topikal olarak tedavi edilebilirler. Multipl lezyonlar enfekte tatarcık tarafından birkaç kez ısırılma sonrası oluşabilir. İnkübasyon süreci içerisinde tatarcığın tekrar tekrar sokması sonucu da multipl lezyonlar oluşabilir (85).

Bölgesel lenfadenit (% 8.4) L. Major nedenli KL’nin bir devamı olup, lezyonların sayısı ile ilişkili olmakla beraber klinik varyantları ile orantılı değildir. Epitroklear (% 68), aksiller (% 15) ve servikal (% 11) lenf nodları tercihen tutulur. Etkilenen lenf nodları tek (nadiren 2 - 3 adet), büyüklüğü 1 - 2 cm, sert, düzgün, hareketli ve ağrısızdır. Lenf nodları tedavi sırasında küçük değişiklikler gösterir ve deri lezyonları klinik olarak iyileştiğinde her zaman kaybolmazlar (85).

Lokal disseminasyon, önceki antiparaziter tedavi (özellikle kriyoterapi, termoterapi, ve intralezyonel enjeksiyonlar gibi lokal iritanların kullanımı sonrası) ile uyarılmış olabilir. L. Major ile enfekte hastaların % 5’inde, KL lezyonları çevresinde görüntülenen lenfatik damarlarda ‘boncuklu kablo’ görünümünde lenfatik yayılım görülebilir (85).

3.8.1.5.1 Diffüz KL

Diffüz kutanöz layşmanyazis KL’nin nadir görülen anerjik formudur. DKL, Güney ve Orta Amerika, Etiyopya ve Kenya bölgelerinde nadiren görülür. Bugüne kadar, DKL Eski Dünya vakalarındaki tüm izolatlarda L. Aethiopica suşları elde edilmiştir. Afrika’da L. Aethiopica, Güney Amerika’da L. Amazonensis, Latin Amerika dışında L. Mexicana ve Dominik Cumhuriyetinde

farklı Leishmania türleriyle ilişkilidir. L. Amazonensis infeksiyonları %30 olasılıkla DKL ile sonuçlanır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde etyolojik olarak herhangi bir türe bağlı olmaksızın DKL meydana gelir. Bu anlamda en sık HIV – Leishmania koinfeksiyonlu olgularda rastlanır. Montenegro antijenine spesifik anerji hali saptanan, parazit yüklü, ülseratif olmayan nodüller lezyonların başlangıç yerinden yayılarak tüm vücudu kaplayabilir. DKL, LKL ile karşılaştırıldığında spontan olarak iyileşmez ve tedavisi daha zordur. Yaygın deri lezyonlarının görüldüğü multipl nonülseratif papülonodüler ya da lepramatöz lepraya benzer özelliklere sahip infiltratif kutanöz lezyonlar vardır. Lepramatöz lepra benzerliği nedeniyle, DKL ilk tanımlandığı vakalarda lepra basilinin şaşırtıcı yokluğu ile dapson - dirençli lepra olarak kabul edilmiştir (57, 75, 78, 84, 85).

Yeni Dünya KL'si L. Mexicana ve alt türleri ile ilişkilidir. Papüller yavaş yavaş gelişerek infiltrate plaklara ve multipl nodüllere dönüşür. Oluşturduğu lezyona 'Chiclero's ülseri' denir. Olguların % 40'ı kulaktadır. Kulaktaki enfeksiyonlar dışında birkaç ay içinde kendiliğinden iyileşebilir. Deri lezyonları ülser, vejetatif, verrüköz veya nodüler karakterdedir. En sık görülen ülser şekildir (33, 74, 78, 80, 86, 88).

DKL, diğer benzeri lezyonlarla çevrili şekilde, genellikle tek nonülser lokalize papül şeklinde başlar. Daha sonra etrafında satellit lezyonlar gelişir. Sonunda yüz ve ekstremitelerde multipl kutanöz nodüller oluşur. Nodüller genellikle parlak ve hafif kırmızı olup, sınırları normal deriden belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. Lokal yayılım vakaların %30'unda tek olarak başlar ve yavaş ilerler ancak yeni lezyonlar 4 ay ile 11 yıl arasında değişen bir periyod sonrası uzak bölgelerde görülmeye başlar. Bu süreç, simetrik nonülseratif nodüllerle yüz, bacaklar ve kalçalarda uzun yıllar boyunca tekrarlanır. Ekstansör alanlar en sık ve en yoğun olarak tutulur. Daha proksimalde olan lezyonlar daha yeni ve farklıdır. Daha distal lezyonlar birleşerek el ve ayakları örten bir eldiven şeklinde olup, el ve ayak parmaklarının hareketlerini kısıtlayacak şekilde kalın olabilir ya da kontraktür görünümü verebilir. Hastalık genellikle progresif olup, tedavi etkisizdir. Amastigotlar, deride makrofajlar içinde mevcuttur (75, 85).

Bazen Eski Dünya KL'si lokalize kalmaz ya da kendiliğinden iyileşmez. Eski Dünya KL'li bir vakada genellikle Yeni Dünya KL'de görülen sporotrikoid lenfatik yayılım bildirilmiştir. Eski Dünya'da nadir görülen DKL, L. Aethiopica nedenlidir. Bu durum yaygın deri tutulumu ile ağrısız nodüler lezyonlardan oluşur. Lezyonlar verrüköz veya ksantamatöz görünür ve yüze

karakteristik aslan görünümü verebilir. Mukoza tutulmaz. Tedavi gereklidir ancak çok zaman hayal kırıklığı yaratır (82).

2.8.1.6. Mukozal Layşmanyazis (Espundia)

L. Panamensis, L. Guyanensis, L. Amazonensis, L. Major, L. Tropika, ve L. Infantum neden olabilmekle birlikte, en yaygın olarak L. Braziliensis ile ilişkilidir. Genellikle Güney Amerika bölgesiyle sınırlıdır. Mukozal tutulum L. Braziliensis enfeksiyonlarının en ciddi komplikasyonudur. ML (ayrıca Espundia olarak da bilinir) değişen oranlarda yaşamı tehdit edebilir ve şekil bozukluğuna yol açabilir. Sıklıkla endemik bölgelerde LKL enfeksiyonlarının %1 - 10'u iyileştikten 1 - 5 yıl sonra ML ile sonuçlanır (57, 75). Resim 5'te ML gösterilmektedir (38).



Resim-4: Mukozal Layşmanyazis (38)

Histopatolojide hücresel immun yanıt baskındır. Yoğun sitokin üretimi ve T lenfosit proliferasyonu, nötrofillerden salınan proteinaz aktivitesi vardır. Genellikle mukozal lezyonlarda çok az parazite rastlanmaktadır (38).

Latin Amerika'da L. Braziliensis ile enfekte kişilerin küçük bir yüzdesinde, primer deri lezyonunun iyileşmesinden aylar ya da yıllar sonra burun, ağız, farenks ve larenks mukozası lezyonları gelişir. Genellikle burun inflamasyonu ve tıkanıklığı ile başlar, nazal mukoza ülserasyonu ve septum perforasyonu ile devam eder. Şiddetli ML'de dudaklar, yanaklar, yumuşak

damak, farenks ve larenkste tutulum olabilir. Ender durumlarda trakea veya genital bölge etkilenebilir. ML’de asla spontan iyileşme görülmez. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle tedavisi zordur ve potansiyel olarak fetaldir. Doku yıkımının hipererjik bir immün yanıtı bağlı olduğu düşünülmektedir. ML’de mortalite düşüktür fakat şekil bozukluğu oluşur ve morbidite önemli olabilir. L. Braziliensis enfeksiyonu olan kişilerde deri lezyonu belirgin hale gelmeden önce lokal lenfadenopati, ateş, ve konstitüsyonel belirtiler olabilir.

Amastigotlar muhtemelen enfeksiyonun erken döneminde uzak mukozal odaklara yayılmaktadır (57, 75).

2.8.1.7.Kronik Layşmanyazis

Bir yıldan uzun süreli KL olguları kronik KL olarak tanımlanır ve KL hastalarının %5 - 10’unda gelişir. İmmün yanıtın yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Sıklıkla yaşlı hastalarda ve belirli Leishmania türleri (özellikle L. Tropica) ile ilişkilidir. Morfolojik olarak kuru tipe benzemekle birlikte lezyonlar iyileşmez ve kızamık nodül yada plaklar şeklinde birkaç yıl devam eder. Klinik olarak iyileşmeyen, kurutlu, küçük, kızamık plaklar şeklindedir. Lezyonlar sıklıkla yüzde görülür. Kronik KL birkaç yıl sürer ve düşük parazit yüküne sahip olduğundan smear ve histopatoloji ile tanı koymak ve diğer granülomatöz hastalıklardan ayırmak zordur. Genellikle ülsere olmaz ve antileishmanial tedaviye orta derecede dirençlidir (73, 85). Resim 5: Kronik layşmanyazis (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Arşivinden 2016) gösterilmektedir.



Resim-5: Kronik layşmanyazis (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Arşivi - 2016)

2.8.1.8. Post-Kala-Azar Dermal Layşmanyazis

PKDL, visseral layşmanyazisin bir komplikasyonudur. Vakaların çoğu Hint yarımadası (Hindistan, Nepal, Bangladeş) ve Doğu Afrika'da (Sudan, Etiyopya, Kenya) görülmekte olup, etken *L. Donovanii*'dir. Bu bölgelerde VL hastalarının %5 - 60'ında tedavi sürecinde ya da sonrasında PKDL gelişir. *L. Infantum* ve *L. Archibaldi*'nin PKDL'de etken olma rolü, literatürlerde tartışma konusu olarak günümüzde aktif yerini korumaktadır (85).

PKDL ekzojen olmayıp, hematogen olduğundan dolayı erken maküler lezyon, subpapiller pleksus etrafında izole perivasküler infiltrasyon ile başlar. Lezyonların büyümesiyle epidermis incelik ve hipopigmentasyon gelişir. Daha ileri lezyonlarda kızamık papül ve nodül oluşur. Lenfosit ve plazma hücrelerinin yoğun infiltrasyonu PKDL için ayırt edici bir özelliktir. Diğer karakteristik özellikleri arasında erken lezyonlarda dermal papilla ödemi ve epidermiste küçük Pautrier benzeri apseler yer alır (85).

2.8.1.9. Leishmanid

KL'nin nadir görülen bir klinik sonucudur. Erüpsiyonlar primer KL odağından farklı odaklarda oluşur. Leishmanid akut leishmaniaziste tanımlanmıştır ancak rekürren leishmaniaziste de görülebilir. Bazen kızamık, papüller ya da papüloveziküler ani başlangıçlı lezyonlar tedaviyle ilişkilidir. Her zaman 2 - 8 hafta içinde düzelir ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Sistemik bir hipersensivite reaksiyonu olan leishmanidde, lezyonlar deri rengi ya da pembemsi, asemptomatik, simetrik ve yaygındır. Leishmanin deri testi kuvvetli pozitifdir. Histolojik olarak amastigotların görülmediği, lenfosit hakimiyeti bulunan spongiotik dermatit görülür (85).

2.8.1.10. Ayırıcı Tanı

Kutanöz layşmanyazis ayırıcı tanısında bakteriyel enfeksiyon, kutanöz miyazis, piyoderma gangrenosum, ektima, impetigo, kutanöz malignensiler, venöz staz ülseri, sarkoidoz, prurigo nodularis, liken simpleks kronikus, böcek sokması, tropikal ülser, yavs, kutanöz şarbon, nokardia, aktinomikoz, kutanöz tüberküloz, nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonu, Bruli ülser, sporotrikoz, blastomikoz ve kromoblastomikoz gibi mantar enfeksiyonları yer almaktadır.

Kutanöz layşmanyazisin lezyonlarının kronikliği, ağrısız olması, sıklıkla kabuklu olması, açıkta kalan vücut bölgelerinde bulunması gibi klinik özellikleri tanıda yardım sağlar. İnflamatuar satelit papüllerin olması, subkutan endürasyon varlığı, iyi sınırlı endürasyonlu bir ülser olması ve subkutan nodül olması diğer önemli ayırt edici özelliklerdendir (110).

2.8.2. Visseral Layşmanyazis (VL)

Kala - Azar olarak da bilinen VL, en şiddetli ve çoğunlukla ölümcül olan sendromdur. Özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf nodlarında bulunan mononükleer fagositik sistem hücrelerinin enfekte olması sonucu görülür. Etkenlerinden Leishmania Donovanii Hindistan ve Afrika'da, Leishmania Infantum Akdeniz Bölgesi'nde ve Leishmania Chagasi Yeni Dünya'da görülmektedir (111). Visseral layşmanyazis Kara ateş, Dumdum ateşi gibi isimlerle de bilinmektedir. Primer olarak L.Donovani ve L.İnfantum (sinonimi L.Chagasi) sorumlu tutulmaktadır. Kutanöz leishmanisize neden olan L.Mexicana ve L.Tropica da nadiren visseral leishmanisize neden olmaktadır (112-115). VL yetersiz beslenme, organ nakilleri sonucu oluşan immün yetersizlik ve AIDS gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda kolaylıkla gelişebilmektedir (116). Bununla birlikte, mononükleer fagositik sistem hücrelerinin bulunduğu akciğer ve bağırsaklarda da görülebilir (117, 118). Hastalığın kuluçka süresi genellikle 2 - 4 ay olup, bu süre bir yıla kadar uzayabilir. Genellikle sinsi başlayan hastalık, immün sistemin baskılandığı durumlarda aniden ortaya çıkabilir. Ateş, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, lökopeni ve hipergammaglobülinemi gibi klinik semptomlar da gösterir. Başlangıçta baş ağrısı, zayıflama ve hafif ateş görülür. Daha sonra yüksek ateş ile birlikte dalak büyür. Hastalığın ilerlemesi ile ateş yükselip düşerek VL'ye özgü bir eğri çizer. Günde iki kez yükselen aralıklı bir ateş ile devam eder. Genelde 39 – 40 °C olmakla beraber bazen 40 - 40.5 °C'ye çıkabilir (66). Yetişkinlerde de görülen VL çocuklarda tedavi edilmez ise sıklıkla ciddi enfeksiyonlara ve hatta ölümlere neden olabilir (119). Tedavi bırakılırsa, hastalığın, immün baskılayıcı ve ikincil hastalıklara dayalı yüksek bir ölüm oranı mevcuttur. VL, endemik alanlardaki HIV pozitif bireylerde sık görülen bir hastalık haline gelmiştir. Tablo 4 'te VL sınıflaması görülmektedir (120).

Tablo-4: Visseral Layşmanyazis Sınıflaması (120)

ESKİ DÜNYA			
Tür	Coğrafik Dağılım	Ana Klinik Görünüm	Diğer
L.Donovani	Hindistan, Aşağı Sahra Afrika, Çin, Pakistan	Visseral Layşmanyazis	Post Kala - Azar dermal layşmanyazis (PKDL)
L.Infantum*	Akdeniz, Ortadoğu, Kuzey ve Aşağı Sahra Afrika, Balkanlar, Çin	Visseral Layşmanyazis	
L.Major	Ortadoğu, Afrika, Hindistan, Çin	Kutanöz layşmanyazis (yaş ülser)	
L.Tropica	Ortadoğu, Hindistan, Güney Avrupa, Batı Asya	Kutanöz layşmanyazis (Kuru ülser)	Rezidivan layşmanyazis, visserotropik layşmanyazis
L.Aethiopica	Etopya, Kenya Yemen	Kutanöz layşmanyazis	Diffüz kutanöz layşmanyazis
YENİ DÜNYA			
Tür	Coğrafik Dağılım	Ana Klinik Görünüm	Diğer
L.Chagasi*	Latin Amerika	Visseral Layşmanyazis	
L.venezuelensis	Venezuela	Kutanöz Layşmanyazis	
L.Mexicana	Meksika, Orta Amerika, Teksas, Oklahoma	Kutanöz layşmanyazis	Diffüz Kutanöz Layşmanyazis
L.Amazonensis	Amozon Havzası, Brezilya	Kutanöz layşmanyazis	Diffüz Kutanöz Layşmanyazis, Visseral Layşmanyazis İle de bağlantılıdır.
L. Braziliens	Latin Amerika	Kutanöz ve mukokutanöz layşmanyazis	
L.Peruviana	Peru ve Arjantin	Kutanöz layşmanyazis	
L.Guyanensis	Amzonun kuzeyi, Guyanas	Kutanöz layşmanyazis	
L.Panamensis	Panama, Kosta Rika, Kolombiya	Kutanöz layşmanyazis	

* Son zamanlarda L.Infantum ve L.Donovani 'nin aynı organizma olduğu düşünülmektedir.

Klinik olarak VL'nin akut, subakut ve kronik olmak üzere 3 formu olduğu belirlenmiştir;

Akut Form: Şiddetli dış eti, burun, bağırsak kanamaları ve kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak kanda eritrosit, lökosit ve trombosit sayısının normalin altına düşmesiyle ağırlaşarak ilerlemekte ve özellikle ishal şikâyetlerinin eklenmesi ile hastanın genel durumu bozulmakta, hasta 2-3 ay içinde hayatını kaybetmektedir (121).

Subakut Form: Klinik olarak en sık görülen form olup akut forma göre daha belirgindir. Tedavi edilmesine rağmen hastalığın % 1 ila % 11 arasında ölümlle sonuçlandığı bildirilmiştir. Ölüm nedenleri olarak gastrointestinal sistem kanamaları, anemiye bağlı gelişen kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir (121).

Kronik Formda: Zayıflama ve karaciğer ile dalak büyüklüğü dışında genellikle hastalarda bir şikâyet olmadığı ve yaşamın normal olarak idame ettirildiği bildirilmiştir (111).

Genellikle *L. Infantum*'un rezervuarı köpekler olup, seroprevalansı bu hayvanlarda % 0.72-% 33 olarak belirlenmiştir (122). Son yıllarda immün yetmezliği olan hasta olgularının artmasına paralel olarak VL olgularında da artış görüldüğü dikkat çekmektedir (121).

VL; malarya, tropikal splenomegali (SM), şistomiyaz, siroz, karaciğer amip apsesi, Afrika triponomiyazı, milier tüberküloz, bruselloz, tifoid ateş, bakteriyel endokardit, histoplazmoz, malnütrisyon, lenfoma ve lösemi gibi birçok hastalık ile karıştırılabilir. Özellikle hepatosplenomegali (HSM) ve pansitopeninin birlikte görüldüğü durumlarda VL düşünülmelidir (123).

2.8.2.1 Visserotropik Hastalık

Bu terim Kala - Azar hastalığına göre daha hafif olan sistemik hastalık için kullanılmaktadır. 1991 yılında Birleşik Devletlerin Körfez savaşı sırasında tariflenmiş ve KL'ye neden olan *L. tropica* vektörü olduğu tespit edilmiştir.

Visserotropik hastalıkta semptomlar ateş, halsizlik, öksürük, aralıklı ishal, karın ağrısı, adenopati ve hafif hepatosplenomegali şeklindedir (91).

2.8.2.2. Renal Yetmezlik

Hafif renal yetmezlik VL'li yetişkin ve çocuk hastalarda anlamlı düzeyde görülmektedir (124-127). Vakaların çoğunun L. İnfantumun yaygın olduğu bölgelerde görülmesi, L.donovaninin neden olduğu bölgelerde laboratuvar hizmetlerinin yetersizliğine bağlı olabilir.

VL'de renal hasar immun komplekslerin saldırısı ile intersitisyel nefrit şeklinde olmaktadır fakat hayvansal deneyler sellüler immun mekanizmaların da neden olabileceğini ortaya koymuştur. Hastalar iyi monitorize edilmeli ve hastalara etkili bir antileishmanial tedavi verilmelidir (127, 128).

2.8.2.3. Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH)

Çeşitli enfeksiyonlar tarafından uyarılan sistemik bir aşırı immun aktivasyon bozukluğu olup, VL'de nadiren görülür (129, 130). VL insidansının yüksek olduğu bölgelerde sanıldan daha yüksek olabilir. HLH ve VL ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni gibi benzer klinik bulgulara sahiptir (131).

2.8.2.4. AIDS/VL İkili Enfeksiyonu

AIDS/VL ikili enfeksiyonu, son yıllarda Avrupa'da özellikle de İspanya, İtalya, Fransa ve Portekiz gibi Akdeniz ülkelerinde yoğunlaşmakta ve bu ülkeler için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (132,133).

İspanya'da VL hastalarının yarısı HIV pozitif olup, bunların %3'ünde VL gelişmesi beklenmektedir (134). 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 (135).

HIV ile infekte olmayan normal erişkinlerde gözlenen tablo ile karşılaştırıldığında, HIV ile infekte VL olgularında konağın immün direncinin azalmasına veya baskılanmasına bağlı olarak özofagustan rektuma kadar yaygın gastrointestinal sistem tutulumları, 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 (136, 137).

HIV ile enfekte olmadığı halde immün sistemi organ nakli, kortikosteroid kullanımı gibi nedenlerle baskılanan başka olgularda da VL fırsatçı enfeksiyon olarak saptanmıştır (138, 139). Olguların önemli bir kısmında pozitif antikor yanıtı oluşmayabilir. Olguların %90'ında CD4 lenfositlerinin sayısı litrede 300 binin altındadır. CD4/CD8 oranı 1'in altına düşmüştür. Hastalığın tedaviye yanıtı oldukça yavaş olup, sonrasında büyük olasılıkla yeniden alevlenecektir (134).

2.8.2.5. Konjenital VL

VL'li bir gebe, bebeğine inutero yaşamda hastalığı bulaştırabilmektedir. Buna konjenital VL denir. Parazitler fetusa enfekte makrofajlar yoluyla taşınırlar. Yenidoğanın konjenital VL'sinde klinik özellikler yetişkinlerde görülen semptom ve bulgulara benzemektedir (140).

2.8.2.6. Asemptomatik Layşmanyazis

Son yıllarda yapılan endemik çalışmalarda, subklinik form olarak asemptomatik VL'nin de oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir (141). Asemptomatik enfeksiyonun sebebi parazitin virulansı veya hastanın hücrel immün sistemine bağlı olabilir. Bazen de klinik iyileşme sağlandıktan sonra parazitlerin hala vücutta kalarak asemptomatik olarak devam ettiği gösterilmiştir (142-144). Dünya sağlık örgütünün açıklamalarına göre, semptomatik olarak ilerleyen hastaların sayısı asemptomatik bireylerin sadece % 5 - 20'sini oluşturmaktadır (143, 145). Hafif ve gizli Leishmania enfeksiyonlarının varlığı, yalnız yakın zamanda değil 20. yüzyılın başlarında da çok az belirti veren VL ve spontan VL tanıları şeklinde rapor edilmiştir (146). Brezilya'da yayınlanan epidemiyolojik raporlarda, hafif seyreden ya da asemptomatik L. Chagasi ya da L. Infantum etkenlerine bağlı enfeksiyon hastalıklarına düşünülenin aksine az belirti gösteren hastalıklardan daha sık rastlanıldığı gösterilmektedir (147,148). Akdeniz bölgesinde ise uzun süren subklinik layşmanyazis, sağlıklı ve HIV ile enfekte vakalarda da rapor edilmiştir (141, 149-152).

Asemptomatik layşmanyazis, periferik kanda parazit dolaşımının bulunduğu ancak tespit edilemediği, hiçbir klinik veya hematolojik değişiklik bulunmayan asemptomatik subklinik periyot ile başlar. VL'nin kan transfüzyonu ile bulaşması, İngiltere, Belçika, Fransa, Hindistan'ın

endemik olmayan bölgelerindeki yurtdışı seyahat geçmişi bulunmayan bireylerde belirlenmiştir (142, 153). Asemptomatik layşmanyazis immün sistemi baskılanmış kişilerde meydana gelebilir (141). Ertelemiş antileishmanial hipersensitivite göstergesi olan pozitif leishmanin deri testi (LDT) sonuçları VL geçmişi olmayan ve yeni bir enfeksiyonu bulunmayan kişilerde gösterilmiştir. L. Donovanii ve L. Tropica asemptomatik enfeksiyonunda, tedavi edilmiş L. Brasiliensis enfeksiyonunda ve Güney Fransa ile İspanya'nın Balerik Adalarındaki asemptomatik kan bağışçılarında görülen L. İnfanum enfeksiyonunda periferel kanda parazit sirkülasyonu olduğu rapor edilmiştir (152, 154, 155). Asemptomatik bireylerin % 5'den azında klinik olarak kalıcı VL gelişmektedir ancak bu kişiler yıllarca hastalık taşıyıcısı durumundadırlar (156). Asemptomatik Leishmania'nın inkübasyon süresinin 30 yıla kadar bile çıkabildiği rapor edilmiştir (145, 157, 158). Non - endemik bölgelerde de asemptomatik layşmanyazis bulgularına rastlanmıştır (156).

2.8.3.Canin Layşmanyazis

Değişken klinik bulguları içeren multisistemik bir hastalıktır. Akdeniz havzasında, insanlarda ölümcül VL'ye neden olan Leishmania İnfanum'un en önemli rezervuarını köpekler oluşturmaktadırlar. Enfeksiyon bulaştıktan sonra hastalığın asemptomatik, oligosemptomatik ve semptomatik gibi farklı formları gelişebilmektedir. Seropozitif köpeklerde, hastalığa karakteristik visero - kutanöz semptomlar gösteren hastaların oranı %40 - %50 arasındadır. Diğer taraftan hem semptomatik hem de asemptomatik olan seropozitif köpekler kum sineklerini enfekte etmektedirler. Hastalığın inkübasyon süresi parazitin virulansına ve konağın genetik yatkınlığına bağlı olarak birkaç aydan birkaç yıla kadar değişebilmektedir. Sağlıklı köpeklerde deneysel olarak hastalık oluşturulmaya çalışıldığında köpekte enfeksiyon gelişmeyebilir. Bu ya köpeğin dirençli olduğu veya erken/gizli enfekte olduğu gibi anlamlara gelirken, aynı zamanda köpeğin hastalığı yenerek seronegatif olduğu anlamına da gelebilir. Enfekte köpeklerin bazıları asemptomatik veya birkaç hafif belirti gösterirler ki bunlar oligosemptomatik olarak adlandırılır. Yıllar geçtikçe kum sineklerinin ısırıklarına daha fazla maruz kalması nedeniyle seropozitif köpeklerde görülen prevalansın yaş ile orantılı olarak arttığı bildirilmektedir. Köpeklerde en sık görülen semptomların başında dermatitler gelmektedir. Kıl örtüsü ve deride şekillenen bozukluklar göz, burun, kulak etrafı gibi bölgelerde lokal olarak kalabilirken tüm vücutta da görülebilir. Canin layşmanyaziste oküler lezyonlar, burun kanaması, poliuri, polidipsi, topallık, kusma, ishal, mukoz membranlarda sarılık gibi klinik semptomlar görülebilmektedir (151, 159-162).

2.9.Tanı Yöntemleri

2.9.1. Şark Çıbanı (KL)

KL tanısı için klinik ön tanı önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık belirli bölgelerde endemik olarak görüldüğünden, hastanın anamnezi ve yaşadığı coğrafik bölge ön tanıda önemli ipuçları olabilmektedirler. Özellikle Güneydoğu Anadolu ve Doğu Akdeniz bölgeleri endemik bölge olmakla birlikte, şehirleşme ve göçler nedeniyle diğer bölgelerimizde de sporadik vakalar görülebilmektedir. Bu nedenle endemik bölgede yaşama ve endemik bölgeye olan seyahatler sorgulanmalıdır. Endemik bölgede yaşayan ya da endemik yerleşim birimine seyahat hikayesi olan ve özellikle vücudun açık bölgelerine yerleşmiş, uzun süredir iyileşmeyen, kızamık papül, nodül veya ülser şeklinde deri lezyonu olan tüm olgularda mutlaka KL akla getirilmelidir (163).

Sağlık Bakanlığı'nın organizasyonunda Parazitoloji ve Dermatoloji uzmanları tarafından hazırlanan 'Şark çıbanı konulu' yayınında 'KL olgularında klinik yaklaşım' aşağıdaki şekilde tarif edilmiştir (163);

- Genellikle vücudun giysi ile örtülmeyen açık olan kısımlarındaki deriye lokalize
- Uzun süredir (en az 1 ay) iyileşmeyen,
- Sekonder olarak bakterilerle enfekte olmadıkça ağrısız,
- Kızamık papül, nodül, nodülo - ülseratif, plak, ülsere plak şeklinde lezyon,
- Ülserleşmiş lezyonların üzerinde alta sıkıca yapışık krutlu, kenarları lastik silgi kıvamında endürasyon gösteren (merkezi krateri olan volkan biçiminde) lezyon,

Lezyonlar yaz aylarında ve geceleri aktif olan tatarcık sineğinin beslenmek için kan emdiği deri bölgesinde, 4 - 8 aylık inkübasyon döneminden sonra ortaya çıkan, ağrısız, kızamıklık bir papül şeklinde başlar. Lezyon, 1 - 2 ay içerisinde giderek büyüyerek 1 - 2 cm çaplı nodüle dönüşür. Nodüler lezyon zaman içerisinde merkezden ülserleşerek krutla kaplanır. Tedavisiz olgularda lezyonun doğal seyri, genellikle 1 - 1,5 yıllık süreç içinde ömür boyu süren depresif skar bırakarak iyileşme şeklindedir. İyileşmeden sonra kişiyi ömür boyu reenfeksiyonlara karşı koruyan doğal bir bağışıklık gelişir (163). Hastalığın bu özellikleri tanıya yaklaşımı kolaylaştırması bakımından önemli bir yer tutar. Ancak KL lezyonlarına benzeyen diğer deri hastalıkları (özellikle uzun anamnezleri olan deri kanserleri ve deri tüberkülozu gibi) da yanlışlıkla KL tanısı alabilir. Bu nedenle klinik olarak KL düşünülen bütün olgular mutlaka bir laboratuvar

yöntemi ile doğrulanarak tanı kesinleştirilmelidir. Amastigotların varlığı lezyon süresine göre değişir ve kronik lezyonlarda parazit saptanamayabilir. Bu nedenle duyarlılığı ve özgüllüğü en üst düzeye çıkarmak için direkt mikroskopi, histopatoloji, kültür ve PZR gibi testlerin yapılması gerekebilir. Ancak kronik lezyonlarda parazit saptanamayabilir. Bu nedenle endemik bölgelerde 6 aydan daha uzun süredir var olan, klinik olarak KL düşündüren ancak parazitolojik tanı yöntemleriyle tanı konamayan olgularda tedaviden de tanıya gidilebilir. İntalezyonel antimon bileşikleriyle 3 - 5 injeksiyon sonrası klinik düzelme oluyorsa tanı da doğrulanmış olacaktır (84, 164).

2.9.1.1.Direk Mikroskopik İnceleme

Mikroskopik inceleme smear, biyopsi ve ince iğne aspirasyonunu içerir. KL tanısında en sık kullanılan yöntemlerdir (57).

Smear Yöntemi: KL düşünülen lezyon öncelikle %70'lik alkol ile temizlenir. Daha sonra lezyonun sağlam deriyle birleştiği sınır çizgisi iki parmak arasında sıkılarak bir bistüri (tercihen 15 numaralı) yardımıyla yaklaşık olarak 0,5 cm uzunluğunda ve 2 - 3 mm derinliğinde küçük bir insizyon yapılır. İnsizyon yerindeki kan temizlenirken aynı zamanda iki parmak arasında sıkılarak kanaması önlenir. İnsizyon yeri bistüriyle kazınarak ya da lezyon ülsere ise ince bir pipet yardımıyla lezyondan kansız seröz örnek alınır. Lezyondan alınarak nazik bir şekilde lama yayılan örnek metanol ile fikse edilme işlemi sonrası Giemsa ya da Wright boyasıyla boyanarak mikroskopta (x100'lük imersiyon objektifte) incelenir. İncelenen preparatta hücre dışında veya içinde amastigotların görülmesi ile klinik tanı doğrulanır. Tek preparat tanıda yeterli olabilmekle birlikte, 5 smear yapmak testin duyarlılığını artırır. Genellikle lezyon süresi 3 aydan kısa süreli lezyonlarda parazit daha kolay gösterilebilirken, 6 aydan uzun süreli lezyonlarda paraziti göstermek güçleşmektedir (73, 163, 165).

“Leishmania cisimcikleri” de denilen amastigotlar; bir kenarında koyu mor renkli nükleusu ve yanında kinetoplastı görülen, sitoplazması soluk mavi - mor renkli oval ya da yuvarlak yapılar şeklinde görülür. Layşmanyazisin bütün tiplerinde olduğu gibi KL enfeksiyonunda da mononükleer fagositik hücrelerin içinde 2 - 5 µm boyutundaki amastigotların varlığını saptamak oldukça güçtür. Amastigotların etrafını çeviren plazma membranı, koyu boyanan ve daha büyükçe bir çekirdek ile nispeten küçük yine koyu boyanan ve DNA içeren çubuk şekilli kinetoplast ile ayırt edilebilmektedir (73).

2.9.1.2.Biyopsi

Örnek alınan yer parazitolojik duyarlılığı etkilemektedir. En üst düzeyde duyarlılık için insizyonel biyopsiler, lezyon tabanı ya da merkezinden ziyade lezyon aktif kenarından alınmalıdır (84). Ülser kenarından alınan biyopsi materyali kültür ekimi için kullanılabilmesi gibi fikse edilerek Giemsa veya Hematoksilen eozin (H + E) ile de boyanabilir. Giemsa ile parazitler araştırılır, H + E yöntemi ile histolojik inceleme yapılabilir. Biyopsi materyalinden hazırlanacak preparatlar yine Giemsa ile boyanabilirler. Smear yöntemine göre duyarlılığı daha düşük olan bu yöntemle histolojik olarak leşmánya granülomları gösterilebilir. Ancak kronik ve rezidivan olgularda leşmanyazis, tüberküloz ve sarkoidoz gibi diğer diğer tüberküloid patolojilerden ayırt edilemeyebilir. Akut formlarda gözlenen granülom yapılarının duyarlılığı ise daha yüksektir (34). Amastigotlar, dermal makrofajlar içerisinde ve kinetoplastlarının da varlığıyla kolaylıkla ayırt edilir.

2.9.1.3.Histopatolojik İnceleme

Dermis boyunca yoğun ve diffüz inflamasyon vardır. Nadiren inflamasyon ve epidermis arasında bir Grenz bölge görülebilir. İnfiltrat ağırlıklı olarak çok çekirdekli dev hücreler ve lenfositlerden oluşur. Plazma hücreleri değişken miktarlarda bulunabilir ve immünglobulin ürünü barındıran eozinofilik Russel cisimcikleri içerebilir. Nötrofil ve eozinofil değişken miktarlarda mevcuttur ama genellikle az sayıdadır. Dermis infiltrasyonla doldukça adneksiyal yapılarda kayıp görülebilir. Parazit öncelikli olarak makrofajların içinde bulunmakla birlikte, çok sayıda olduğunda ekstraselüler alanda da bulunabilir. Erken akut bir lezyon içerisinde nadiren granülom oluşumu görülebilir. Lezyon ilerledikçe epitelooid granülomlar üst dermiste görünür ve dermisin tamamı dolabilir. Langhans tipi dev hücreler bulunabilir. Granülomlar histiyosit ve lenfositlerin infiltrasyonu ile hafif - orta düzeyde çevrilidir. Çok sayıda plazma hücresi akut KL lezyonlarının geç dönemlerinde görülebilir. Bu evrede akut KL vakalarının yaklaşık yarısında leşmanın cisimleri (makrofajların içindeki amastigotlar) tanımlanabilir. Nadiren dermal kollajen nekrozu vardır. Elastik lifler ve adneksiyal yapıların kaybı, klinik olarak atrofik skar şeklinde görünür (86, 88). Epidermal değişiklikler oldukça değişkendir. Parakeratoz bulunan veya bulunmayan hiperkeratoz olabilir. Hem atrofi ve hem de epidermal akantoz görülebilir. Zaman zaman akantoz psödoepitelyomatöz epidermal hiperplaziye yaklaşabilir. Bazal hücre tabakasının folliküler tıkaçları ve hidropik dejenerasyonu bulunabilir. İntraepidermal mikroabseler ya da epidermis içinde bulunan Leishmania parazitleri nadirdir (86, 88).

2.9.1.4.Kültür yöntemleri

Türlerin belirlenmesi ve tanımlanmasında bilgi sağlayan yöntemler olmasına rağmen teknik uzmanlık gerektirmeleri, zaman alıcı ve pahalı olmaları dezavantajlarını oluşturur. Bu tekniklerin duyarlılığı düşük olma eğiliminde olmakla birlikte, biyopsi örneklerinde parazit sayısı ve dağılımına, teknik uzmanlık ve kültür ortamlarına bağlı olarak çok değişken olabilir (57). Leishmania organizmaları güç üreyen parazitler olup, ancak Novy – MacNeal - Nicolle besiyeri (NNN), modifiye Evan'nın besiyeri ve Schneider'in insect besiyeri gibi özel kültür ortamlarında üretilbilirler. Kültürlerde çoğalmaları genellikle 3 - 8 gün gerektirir ancak kültürlerin negatif olarak değerlendirilmesi için örneklerin 4 hafta boyunca saklanması gerekir (82).

Duyarlılığı %30 - 40 olan bu yöntemin, mikrokültür tekniğiyle oranı oldukça yükselmiştir. Özellikle yaymanın negatif olduğu olgularda klasik kültür yöntemlerine göre daha hızlı, daha duyarlı ve daha ucuz olması nedeniyle KL tanısında öne çıkan bir yöntem olmuştur (34).

2.9.1.5. Serolojik Yöntemler

KL tanısında Floresan antikor (FA), direk aglütinasyon (DA), kompleman birleşmesi ve western blot analizi gibi pek çok serolojik test kullanılmaktadır . Hassasiyet ve duyarlılığındaki değişiklikten dolayı serolojik tanı KL tanısında nadiren kullanılır. Yüksek duyarlılık ve hassasiyete sahip, basit bir yöntem olan Montenegro testi (Leşmanın deri testi) zaman zaman epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (35, 57).

Montenegro testinde, fenolize edilmiş promastigot içeren test solüsyonunun önkol iç yüzüne 0,1 ml intradermal olarak enjekte edilmesini takiben 48 - 72 saat sonra oluşan endürasyon değerlendirilir. Gelişen endürasyon 5 mm ve üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. KL'de serolojik yöntemlerle çok düşük titrede saptanabilen veya hiç saptanamayan antikorlar oluştuğu için tanıda serolojik test tercih edilmemektedir. Montenegro testi hücrel bağışıklığı göstermekte olup, lezyon kabuklanmaya başlar başlamaz pozitif olmakta ve süresiz olarak pozitif kalmaktadır. Ancak bu testler eski ve yeni enfeksiyonu ayırt edememektedir. Aynı zamanda 1 aydan daha kısa süreli KL hastalarında ve anerjik durumlarda yanlış negatiflik olabilmektedir (15, 82).

2.9.1.6. Moleküler Yöntemler

KL için moleküler parazitolojik tanı yöntemleri son 10 - 20 yılda yoğun olarak geliştirilmiş ve yakın zamanda gözden geçirilmiştir. PZR tabanlı yöntemler düşük parazit yükü bulunan olgularda (örneğin mukozal layşmanyazis) tercih edilir. Özellikle KL'li hastalarda tedavi monitörizasyonu sağlar. Klasik parazitolojik tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında özgüllüğü %100 iken duyarlılığı lokalize KL'de %20 - 30, ML'de %55 - 70'dir. Moleküler tanı yöntemleri alanında önemli gelişmeler olmasına rağmen önemli bir laboratuvar altyapısı, teknik uzmanlık ve maliyet gereksinimi hala yaygın kullanımı engellemektedir. Bu engeller aşılanaya kadar, sadece referans tanı yöntemleri olarak kullanımları sınırlı olacaktır (57).

2.9.1.7. Deneysel Tedavi

Lezyon KL'yi düşündürüyor, direkt preparat ve kültür ile etken saptanamıyorsa hastaya antimon tedavisi uygulanır ve ülserin iyileşmesi ile tanı konulur (65).

2.9.1.8. Dermoskopik Tanı

KL'de dermoskopi de bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Dermoskopi normalde çıplak gözle göremeyeceğimiz epidermis, dermoepidermal sınır ve üst dermisi rahatlıkla görmemizi sağlar (166). Bu yöntem genellikle melanositik cilt lezyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır ancak son zamanlarda melanositik olmayan cilt lezyonlarının tanısında da kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca non melanositik bir cilt enfeksiyonu olan KL'de tanı amaçlı kullanılması ile ilgili kısıtlı çalışma vardır (167, 168).

2.9.2. Kala - Azar (VL)

Kala - Azar tanısı, tedavi edilmemiş olgularda oldukça kolay, nükslerde ve yetersiz tedavi görmüş hastalarda daha zordur. Tanı için kanda lökositler içinde leishmanialar aranabilir. Parazit kanda bulunmadığında kemik iliği, dalak, karaciğer veya lenf bezi ponksiyonu ile alınan materyal incelenir. Burun mukozasının kazınması ile alınan materyalin incelenmesi ile de tanıya gidilebileceği bildirilmiştir. Ponksiyondan önce lökosit tabakasından kültür yapılabilir ve deney hayvanına inokülasyon uygulanabilir. Kültürde 10 - 20 günde, deney hayvanı olarak kullanılan farede haftalar sonra sonuç alınır (2, 65, 66, 67, 68, 69).

2.9.2.1. Direkt Tanı

Kan ve kemik iliği yaymasının Giemsa, Romanovski boyası ile %60, dalak ponksiyon materyalinin Giemsa, Romanovski boyası ile %98 tanı konmaktadır. Bu materyalin Novy - Nicolle - Mac Neal (NNN) besiyerine ekilmesi ile tanı konulabilir (2, 65, 66, 67, 68, 69).

2.9.2.2. Indirekt Tanı

ELISA ve IFA yöntemleri kullanılır. Endemik bölgelerde Trypanosoma spp Plasmodium spp ve Schistoma spp ile çapraz reaksiyon ve yalancı pozitiflik görülebilir.

IHA, IFA, ELISA (2, 65, 66, 67, 68, 169, 170, 171). Rekombinant Leishmanial Antijenler; gp63, rK39, gp70-2 ve dp72'dir. Son yıllarda hızlı ve pratik olmaları nedeni ile tanıda serolojik testlerin önemi artmıştır (172).

2.9.2.3. Moleküler Biyolojik Yöntemler

Leishmania parazitlerinin, tanısı, tiplendirilmesi, serolojik tetkikler için özgül antijenlerin geliştirilmesi ve hastalarda hücresele immün yanıtın incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (65, 66,67).

2.9.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Leishmaniaların tanısında ribozomal DNA (rDNA) gibi hedefler amplifiye edilmiş olmasına rağmen, kinetoplast DNA'sı (kDNA) her hücrede birçok kopya içermesi nedeniyle tercih edilen sekans olarak bildirilmiştir (29, 30).

Parafine gömülmüş deri biyopsi örneklerinde L. Braziliensis saptanması amacıyla uygulanan PZR ile Leishmania'ya özgül kDNA sekansının amplifikasyonu ve L. Braziliensis'in kDNAsı ile hibridizasyonu, mukozal formlarda direkt bakı ve kültüre oranla daha hassas ve özgül sonuçlar elde edilmiş, bu yöntem özellikle parazit sayısının az olduğu kronik hastalarda deri layşmanyazisi tanısında değerli bulunmuştur (173).

2.9.2.5.Layşmanyazis Tanısında IFA

Özellikle VL olgularının tanısında yararlanılmaktadır. Antijenler 5 günlük NNN veya Tobie ortamlarından izole edilen Leishmania promastigotlarından hazırlanmaktadır. Antijenli lamlar oda ısısında kurutulduktan sonra -20°C de uzun süre saklanabilmektedir. Sıtmal hastalarda testin çapraz reaksiyonlar verebildiği bildirilmektedir. Kuvvetli pozitif hastalarda testin pozitifliğinin 1/800 dilüsyonun üzerinde olduğu bulunmuştur. Layşmanyazis tanısında, zayıf pozitif hastalarda IFA sonuçlarının diğer serolojik yöntemlerle desteklenmesi önerilmektedir (65, 67, 172, 174).

IFA ile Leishmanialar tarafından infekte edilen insanlarda antikorların oluşmaya başladığı tarihi belirlemenin zor olduğu, ancak tedaviden sonra antikor seviyesinin ilk iki ay içinde 1/100 seviyesine düştüğü ve bu düzeyde bir yıldan fazla varlığını koruduğu bildirilmektedir. IFA testinin duyarlılığı ve özgüllüğü % 100 olarak bildirilmiştir (65, 67, 172, 174).

2.9.2.6.Western Blot

Western Blot analizi ile yapılan çalışmalarda, kutanöz veya viseral semptomatik layşmanyazisli hasta serumları çok sayıda bant oluşturan birçok antijenle reaksiyon vermişlerdir. Bu bantlarda 18 - 21 - 23 - 31 kDa molekül ağırlığına sahip olanlar, diğer infeksiyonlarla daha az çapraz reaksiyona girmeleri, klinik layşmanyazislilerin tümünde ve asemptomatik hasta serumlarının hepsi ile birlikte reaksiyon vermeleri nedeniyle L. İnfantum için spesifik bantlar olarak belirlenmişlerdir (66,67). Birçok çalışmada bazı Leishmania türlerinde gp63 olarak adlandırılmış bir major yüzey glikoproteini tanımlanmıştır. Gp63'ün konak parazit arasında hücreden hücreye etkileşimde, hücrel infektivitede, spesifik tanıda ve immün korunmada önemli role sahip olduğu tanımlanmıştır (67, 170, 171, 175).

Layşmanyazis tanısında kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajları Tablo-5'te belirtilmiştir:

Tablo-5: Layşmanyazis'de Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması (174)

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

2.10. Vektör Mücadelesi

Kum sinekleri gündüzleri ev, ahır, kümes, duvar çatlakları, ağaç kovukları gibi mikro iklimi uygun yapıda olan rüzgârdan ve yağmurdan korunmuş, genel olarak sıcak ve oldukça nemli yerlerde yaşarlar. Kum sineklerinin beslenme, dinlenme, üreme alanları gibi yaşam şekilleri ve biyoekolojik durumlarını çok çeşitlilik göstermektedir. Kum sinekleri uygulama tekniğine, süresine ve hedef türlere bağlı olarak insektisidlere karşı oldukça duyarlıdırlar. Gerek Eski Dünya gerekse Yeni Dünya ülkelerinde DDT (Dikloro Difenil Trikloretan) ve Pyrethroid'ler kum

sineklerinin kontrolünde kullanılmaktadır. Ergin kum sineklerinin mücadelesi, ergin sivrisinek mücadelesine benzediğinden, bir bölgede yapılan sivrisinek mücadelesinden kum sinekleri de etkilenmektedir (176-179). Kalıcı insektisitlerle yapılan vektör kontrolü yöntemleri sadece belirli bir alanı etkilemekte olup, vahşi doğada şekillenen bulaşmaları önleyememektedirler (179).

Laboratuvar denemelerinde hayvanlar üzerinde kullanılan düşük dozlardaki Ivermektin grubu ilaçların kum sineklerinin erginleri üzerinde oldukça ölümcül olduğu bildirilmektedir (177, 180). Kum sineklerinin beslenmek için kan arayışları genellikle rüzgara karşı, yere yakın ve konak tarafından bırakılan ipuçlarını (CO₂, sıcaklık, nem) takip eden küçük uçuşlar tarzında olmaktadır (177). Bu nedenle duvarların üzerine püskürtülecek ilaçlar veya diğer bariyerler kum sineklerine karşı (özellikle P. Sergenti) iyi birer engel olabilirler. Yerleşim yerlerinde yapılan kontrollü deneylerde Prallethrin evaporasyonu ile KL etkenleri olan P. Papatasi ve P. Sergenti'nin yatak odasından eliminasyonunun sağlandığı gösterilmiştir. Güncel olarak kullanılan insekt kovucuları N-dietthyl-3-methylbenzamide (DEET), citronella ve picaridin içermektedirler. Uzun etkili DEET'ler kene, sivrisinek, kum sinekleri ve diğer eklem bacaklılara karşı mükemmel koruma sağlayan en etkili kovucular olarak kabul edilmektedir (181-183).

2.11. Korunma Ve Kontrol

Her bölgeye ait epidemiyolojik durum belirlenerek, oraya özgü kontrol yöntemleri saptanmalıdır. En önemli korunma stratejisi olguların tedavisi, vektörlerle mücadele ve rezervuar hayvanların kontrolüdür (2). Tatarcıklarla mücadele ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Türkiye'de bu konu hakkında çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Mücadele şekli genellikle sekonderdir. Yani, oluşturdukları hastalıklara karşı medikal yöntemler tercih edilmektedir (175).

Korunma ve kontrol için ele alınabilecek ana prensipler şunlardır:

- Kişisel korunma tedbirlerinin alınması
- Hastalığın dağılımı, prevalansı ve halk sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenip raporlanması
- Risk altındaki kişilerin denetlenmesini kolaylaştırmak, erken teşhis ve tedavi, tedavi sonrası kontrollerin yapılması
- Bölgedeki rezervuarların saptanarak tedavisi, tatarcık ısırılmalarını azaltan tasmaların kullanılması

- Phlebotomus'larla mücadele
- Olguların tanınması, teşhisi, tedavisi ve kontrolü gibi alanlarda nitelikli sağlık personelinin yetiştirilmesi
- Toplum bazında kontrol programlarının geliştirilmesi ve halk için eğitim programları düzenlenmesi (184).

İnsektisit emdirilmiş cibinliklerin kullanımı bireysel olarak alınabilecek en önemli önlemdir. Cibinlik deliklerinin 0,8 - 1 mm arasında olması gerekir. Bu yöntem kent yaşamına, pencere ve kapılardaki perdeler veya tellere belli periyotlarla insektisit püskürtülmesi şeklinde uygulanabilmektedir (185, 186).

2.12. Tedavi

KL tedavi edilmezse de fatal seyretmez. Fatal olmadığı halde KL'de tedavi kozmetik bölgelerde skar oluşumunu azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak, parazitin yayılmasını (mukozal yayılımı) ve relapsı önlemek amacıyla yapılır (41, 59, 164). Layşmanyazis için endemik bölgelerin çoğunda resmi Sağlık Bakanlığı politikaları ile ilaçlar sağlanmaktadır (78). Ülkemizde de ilaç temini İl Halk Sağlığı Müdürlükleri aracılığı ile Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmaktadır. Tedavi minimal toksisite ve skar oluşması ile lezyonların küçültülmesi ve amastigotların eradikasyonuna yönelik olmalıdır.

Güncel veriler incelendiğinde, parenteral veya intralezyonel olarak verilen pentavalan antimonun KL tedavisi için ilk seçenek olduğu sonucuna varılmıştır. Alternatif tedavi rejimleri özellikle mukozal layşmanyazis için amfoterisin B ve pentamidini kapsar. Birkaç çalışmada, alternatif tedaviler olarak kabul edilebilecek miltefosin ve termoterapinin etkinliği gösterilmiştir. Diğer tedavi rejimleri için KL'ye karşı etkinliklerini gösteren yeteri kadar tutarlı veri bulunmamaktadır ve bunların rutin klinik pratikte kullanımı önerilmez (40,164). Sık kullanılmalarından dolayı beş değerlikli antimonlara karşı direnç gelişimi olmaktadır (184, 187). Tablo-8'de yetişkinde mukozal layşmanyazis tedavisi gösterilmektedir (188-190).

İntralezyonel tedavide insülin enjektörü gibi ince uçlu enjektörler kullanılır. İlacın etkisini gösterebilmesi için lezyonun içine zerk edilmelidir. Bu işlemin ardından tüm lezyonun beyazlaşması, ilacın etkili doza ulaştığını gösterir. Bu enjeksiyonlar haftada 1 - 3 kez olmak üzere lezyon tamamen iyileşene kadar uygulanır. Genellikle ortalama 10 - 12 enjeksiyona ihtiyaç duyulmaktadır. Deriden kabarık lezyonların deri ile aynı seviyeye inmeleri, ülserleşmiş

lezyonların ise tamamen kapanması iyileşmeyi gösterir. Dolayısıyla tedavi sonlandırılabilir. Başarılı tedavilerin ardından nüks daha az görülür. Uygulanan intralezyonel enjeksiyonlardan sonra enjeksiyon yerlerinde milia gelişimi, birkaç dakika süren hapşırık nöbeti görülen zararsız yan etkilerdendir. Lezyonun bulunduğu yerde birkaç gün süren enflamasyon ve hafif ağrı da birçok hastada karşılaşılan bir durumdur (47).

KL'de sistemik tedavi;

- Çok sayıda lezyonu olan hastalara (5'ten fazla lezyonu olan),
- Çapı 5 cm'den büyük lezyonlara,
- Diabetik ve immünsüprese hastalara,
- Ülsere veya enflamatuvar lezyonlu hastalara,
- İyileşince fonksiyon bozukluğu oluşturabilecek bölgelerdeki lezyonlara (yüz veya eklemlerdeki lezyonlar),
- Mukozal yayılım gösteren lezyonlara,
- Lenfatik yayılım gösteren lezyonlara,
- Rezidivan veya kronik (2 yıldan uzun süren) lezyonlara,
- Mukoza ve kartilaj dokuya yakın lezyonlara,
- Topikal ve intralezyonel tedavilere yanıtız lezyonlara uygulanır (191).

2.12.1.Sistemik Tedaviler

2.12.1.1. Sistemik Antimonlar

Sistemik beş değerlikli antimon pankreatite, karaciğer enzimlerinde artışa, elektrokardiyografik değişikliklere (T negatifliği, QT intervalinde uzama) neden olabilir.

Ayrıca hafif kemik iliği süpresyonu (hemotakrit, hemoglobin ve platelet seviyesinde düşme), eozinofili ve lenfositoz yapabilir. Bunların dışında herpes virüs reaktivasyonu, döküntü, artralji, miyalji ve halsizlik gibi toksisite gözlenebilir. Serum demir düzeyinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, hasta öncelikle intralezyonel ve topikal tedavi yöntemleri açısından değerlendirilmelidir. Ancak bu yan etkilerin ilaç kesildiğinde gerilediği de unutulmamalıdır (87, 192, 193).

Günümüzde SSG (Pentostam®) ve meglumin antimonat (MA) (Glucantim®) tedavileri KL’de standart tedavidir. Sodyum stiboglukonat intravenöz ve intramüsküler injekte edilirken, MA intramüsküler injekte edilmektedir. Bununla beraber bu tedaviler yaygın olarak intralezyonel olarak da kullanılmaktadır (87). Pentostam® sodyum stiboglukonat ticari preparatının 1 ml'sinde 100 mg'a eşdeğer sodyum stiboglukonat bulunurken, Glucantime® (meglumine antimonate) ticari preparatının 1 ml'sinde 85 mg'a eşdeğer sodyum stiboglukonat bulunmaktadır (194). Sistemik beş değerlikli antimonial tedavinin, genellikle 20 gün süreyle ve 10 - 20 mg/kg/gün dozunda (üç ampulden fazla meglumin antimonat olmayacak şekilde) kullanılması önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, mukozal tutulumu olanlarda bu tedavinin 30 güne tamamlanmasını önermektedir. Beş değerli antimon bileşiklerine direnç gelişimini önlemek için düşük dozda tedavi verilmesinden kaçınılmalıdır. Belirgin iyileşme olmayanlarda ikinci veya üçüncü kür gerekebilir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından 6 ay sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir (195).

Kardiak aritmisi ve uzamış QT aralığı olanlarda, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, gebelerde, emziren kadınlarda, yaşlı ve immünsüprese hastalarda daha fazla yan etkiler gözlemlendiği için kullanımları önerilmez (200).

Intralezyonel tedaviler ile karşılaştırıldığında sistemik kullanımda %80 kür oranı elde edilirken, intralezyonel tedavi ile %60 - 67 arasında kür bildirilmiştir (87). Beş değerli antimon bileşiklerinin, intralezyonel ve sistemik olarak kombine kullanımlarında tek başına sistemik antimona göre daha etkili oldukları saptanmıştır (196).

2.12.1.2. Amfoterisin B

Özellikle mukozal layşmanyaziste, sistemik antimona alternatif olarak amfoterisin B ve pentamidin tedavisi kullanılmaktadır (57) Amfoterisin B'nin lipidik ve lipozomal olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Lipozomal formu VL’li bazı pediatrik vakalarda kullanılmıştır. Parazitin hücre membranındaki sterollere bağlanarak potasyum ve magnezyum geçirgenliğini artırır. Çoğunlukla L. İnfantuma bağlı VL tedavisinde kullanılmıştır. Lipidik formu Yeni Dünya DL’si ile L. Aethiopicaya bağlı Eski Dünya DL’sinde bazı Afrikalı vakalarda kullanılmıştır. Ancak Amfoterisin B tedavisinin kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (195).

2.12.1.3.Pentamidin

Fransa'da VL'de 1980'lere kadar Meglumin antimonat kullanılmıştır. Ancak 1980'li yıllardan sonra Pentamidine isethionate (Pentacarinat®) 7 mg/kg/gün 15 gün boyunca kullanılmaya başlanmıştır. Daha önce kullanılan Pentamidine mesylate'den (Lomidine®) daha az yan etkiye neden olmuştur (195).

2.12.1.4. Pentoksifilin

TNF- α deri leishmaniazisi patogenezinde rol oynar. Pentoksifilin TNF- α düzeyini baskılar. Ayrıca nitrik oksit düzeyini arttırarak makrofajların vakuolizasyona eğilimini azaltır; böylece bu hücrelerin parazit yıkımı daha etkili hale gelir (87, 195). Tedavide 14 gün süreyle günde 3 kez oral yoldan 400 mg pentoksifilin verilir. Meglumin antimonat ve pentoksifilin kombinasyonu, tek başına meglumin antimonata göre anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur (197).

2.12.1.5.Allopürinol

Protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Oral allopürinol ve intramüsküler MA kombinasyonunun, tek başına MA'ya göre kür oranını anlamlı oranda arttırdığı bilinmektedir (83, 149, 198).

2.12.1.6.Azoller

Oral flukonazol iki RKD'de değerlendirilmiştir. Alrajhi ve arkadaşları RKD'de oral flukonazolün 6 haftalık 200 mg/gün dozunda plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Oral ketokonazolün topikal paromomisin ve intralezyonel meglumin antimonat ile karşılaştırıldığı çalışmada, oral ketokonazol daha etkili bulunmuştur (87).

2.12.1.7.Miltefosin

HIV (Human immunodeficiency virus) ile infekte diffüz DL'li olgularda başarıyla kullanılmıştır. Miltefosin oral anti tümör ajandır. Özellikle ülkemiz dışında görülen diğer DL tiplerinde etkilidir (149).

2.12.1.8.Çinko Tedavisi

Ülkemizde yapılan bir çalışmada DL’li hastalarda, düşük serum çinko ve artmış bakır düzeyleri saptanmıştır (72).

2.12.1.9.Diğer Tedaviler

Rifampisin: DNA (Deoksi ribo nükleik asit) bağımlı RNA (Ribonükleik asit) polimeraz inhibitörüdür. Daha önce yapılmış RKD’lerle oral rifampisin, amfoterisin B ve topikal diminizan asetüratın topikal plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir. 1200 mg/gün oral rifampisinle 4 haftalık tedavinin etkin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 100 mg/gün dapsonun Eski Dünya DL’inde etkili olduğu bildirilmiştir (87, 149). Azitromisin DL’de etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (195).

2.12.2.Topikal Tedaviler

2.12.2.1.İntralezyonel Pentavalant Antimonlar

İntralezyonel sodyum stiboglukonat (Pentostam®) ve meglumine antimonat (Glucantime®) tedavisi, 1 cm’den küçük Eski Dünya KL lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Mukozal veya lenfokutanöz tutulumu olmayan lezyonlar için oldukça etkili bir tedavidir. Farklı doz aralıkları ile yapılmış ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır (199, 200-202). Haftada 3 gün olacak şekilde 0,2 - 5 ml arasında enjeksiyon yapılmakta ve kriyoterapi ile kombine edilmektedir (191). Total uygulama olarak 5 ile 8 uygulama ya da tam bir klinik düzelme sağlanana kadar tedaviye devam kabul edilmektedir. Etkinlik, yapan kişinin deneyimi ve düzenli takibine bağlıdır (203).

Enjeksiyon, 25 - 27 gauge iğne ile en fazla 5 alana cm²’ye 0,1 ml uygulama yapılacak şeklinde olmaktadır. Enjeksiyon yapılan bölge 2 parmak arasında sıkıştırılarak, tam bir solukluk elde edilene kadar üst ve orta dermise uygulanmalıdır. Uygulama oldukça ağrılı olduğundan, yetişkinlerde lidokain veya prilokain krem, çocuklarda ise anestezi uygulanabilir (203).

İlacın lokal alerjik reaksiyon, ağrı, ödem, kaşıntı ve geçici kızarıklık gibi yan etkileri vardır (203).

İL antimonlar parmak, burun, göz kapağı ve dudak çevresine uygulanmamalıdır (191).

2.12.2.2.Topikal Paromomisin

Aminosidin olarak da bilinen ve krem ile pomad formu olan bir aminoglikoziddir. Beş cm'nin altındaki L.L. Major'a bağlı ülser enfeksiyonlarda ve lenfokutanöz tutulumu olmayan benzer lezyonlarda oldukça etkilidir (203).

Topikal paromomisin formülasyonları, etkinlik ve içeriğe göre farklılık göstermektedir. Gentamisin veya metilbenzethonium içermektedirler. %15 paromomisin ve %12 metilbenzethonium içeren pomad (Leishcutan) L.L. Major'a bağlı KL olan 67 hastanın %87'sinde etkili bulunmuştur (204). Lokalize ağrı ve cilt irritasyonu paromomisinin yan etkileri arasındadır. Bu formül L.L. Tropica ya bağlı KL'de etkisiz bulunmuştur. %15 paromomisin ve %10 üre içeren parafinli pomad İran ve Tunus'ta kullanılmış, etkinlik olarak yetersiz bulunmuştur (205, 206).

WR279,396 %15 paromomisin ve %0.5 gentamisin içeren bir kremdir. Bu krem 20 gün boyunca günlük olarak uygulanmaktadır. Bu çalışma Panama, Kolombiya ve Tunus'ta (primer olarak L.L. Major ve L.V. Panamensis) yapılmış ve %71 ile %99 arasında kür sağlanmıştır. Tedavi sonrası skar kalmamıştır. Kızarıklık ve hafif ağrı gibi yan etkileri vardır (203, 207-209).

2.12.2.3.İmikumod

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interlökin - 1b (İL-1b), 6 ve 8 salınımını artırıp yardımcı Th1 üretimine ve makrofaj aktivasyonuna neden olarak etki gösterir. Randomize kontrollü bir çalışmada, antimon bileşikleriyle beraber kullanımında lezyon iyileşmesini hızlandırdığı ve skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (210). Eski Dünya DL'li 12 hastaya % 5 imikumod krem haftada 3 kez 8 hafta uygulanmış ve etkisiz bulunmuştur (211, 212).

2.12.2.4.Topikal Amfoterisin B

İsrail'de L. Major ile infekte DL'li bazı hastalarda topikal amfoterisin B kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (164).

2.12.2.5. Diğer İntralezyonel İnjesiyonlar

Birkaç hastada hipertonic sodyum klorid ve çinko sülfat injesiyonu intralezyonel sodyum stiboglukonat kadar etkili bulunmuştur (164).

Kemoterapiyi desteklemek amacıyla immünoterapi de kullanılabilir. VL'nin akut fazında standart tedaviyi desteklemek için antijene spesifik T hücre proliferasyonu ve IL - 2 ile IFN- γ kullanılabilir (196). IFN- γ , antimon bileşikleriyle sinerjik etki gösteren bir makrofaj aktivatörüdür. Maliyetinin yüksek olması sebebiyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (213).

2.12.2.6. Kriyoterapi

Eski Dünya enfeksiyonlarında metastaz riski ve lenfokutanöz tutulum oranı çok düşük olanlarda sık kullanılmaktadır.

Kriyoterapi;

- 3 aydan kısa süredir var olan yeni lezyonlarda,
- 3 cm'nin altındaki lezyonlarda,
- Nodüler lezyonlarda,
- Sistemik tedavi alamayacak hastalarda kullanılabilir.

Kriyoterapi etkinliği %53 ile %100 arasında değişmektedir (199, 214- 216). Farklı metodlar kullanılmış olmakla beraber en yaygın olarak kullanılanlardan biri, haftalık veya iki haftalık sikluslarla sıvı nitrojen tedavisi uygulamasıdır. Sıvı nitrojen her lezyona ve çevresindeki 1-2 mm'lik normal dokuya pamuklu çubuk kullanılarak 10 - 25 saniye boyunca uygulanır. Bu işlem 2 - 3 kez tekrarlanır. İntralezyonel meglumin antimonat ve kriyoterapi kombinasyonu ile tedavi etkinliği %90 olarak saptanmıştır. Sadece Eski Dünya DL'de kullanılmıştır. Bir cm'den küçük lezyonlarda etkili bulunmuştur (34, 41, 53).

Kriyoterapinin kızarıklık, lezyon çevresinde ödem, sıklıkla bül, esmer tenli hastalarda kalıcı hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve skar gibi yan etkileri vardır (217218).

2.12.2.7.Fotodinamik Terapi

Fotodinamik tedavi serbest oksijen reaktanları ortaya çıkararak normal hücrel fonksiyonları bozma yoluyla dokulara zarar vermektedir. Tedavide, hedef lezyona fotoduyarlandırıcı bir ürün (5-aminolevulinik asit gibi) uygulanarak duyarlı hala getirilmekte ve ardından radyasyon uygulanmaktadır (218).

Fotodinamik tedavi yeni bir tedavi yöntemi olarak umut vadetmektedir fakat veriler kısıtlıdır. Altmış Eski Dünya KL içeren bir hasta grubunda fotodinamik tedavi, paromomisin ve plasebo karşılaştırılmış ve tam kür için 2 ay sonra bakılmıştır. Sonuç olarak %93, %41 ve %13 oranları bulunmuştur. Fotodinamik tedavi sonrası minimal veya yüzeysel skar ile iyi bir kozmetik sonuç elde edilmiştir (233).

2.12.2.8.Lokalize kontrollü ısı (Termoterapi)

Parazitlerin in vitro ortamda 39°C ve üzeri sıcaklıklarda çoğalmalarının inhibe olduğu görülmüştür (87). Lezyon bölgesine önce lokal anestezi uygulanır, daha sonra radyofrekans yöntemi ile deri içine kanül aracılığıyla ısı verilir. Bu işlem FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylı ThermoMed® (Thermosurgery Tecnonologies) adlı cihaz ile yapılmaktadır. Isı 30 saniye süre ile 50°C üzerinde tutulur. Bunun dışında karbondioksit lazer ve fotodinamik tedavinin başarılı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (219).

Termoterapi ikinci derece yanığa neden olabildiğinden, 1 hafta süreli topikal antibiyotik verilmesi ve sargı yapılması önerilir. Lokal ağrı ortalama 24 saat sürer ve güneş yanığı ağrısına benzer. Diğer yan etkiler bül oluşumu, sızıntı ve kızarıklık. Kozmetik sonuç sıklıkla iyi olmasına rağmen, hafif kalıcı hipopigmentasyon ve kriyoterapi ile karşılaştırıldığında keloid oluşumu anlamlı derecededir.

Termoterapi lenfokutanöz ve mukozal tutulumu olan lezyonlara, sinir, kıkırdak, göz kapağı, burun ve dudaklar üzerine direk uygulanmamalıdır (220-224). Tablo 6'da KL'de tedavide kullanılan ilaçlar ve fiziksel yöntemler gösterilmektedir (220).

Tablo-6: KL’de tedavide kullanılan ilaç ve fiziksel yöntemler (220)

Topikal ve İntralezyonel Tedaviler	Oral tedaviler	İntramusküler veya İntravenöz Tedaviler
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> İntralezyonel beş değerli antimon injeksiyonu<input type="checkbox"/> Paromomisin merhem<input type="checkbox"/> İmikumod<input type="checkbox"/> Topikal Amfoterisin B<input type="checkbox"/> Kriyoterapi<input type="checkbox"/> Lokalize kontrollü ısı<input type="checkbox"/> CO2 Lazer<input type="checkbox"/> Fotodinamik tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Pentoksifilin• Azoller• Azitromisin• Miltefosin• Oral Çinko Sülfat• Pentamidin• Allopürinol• Rifampisin	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sistemik antimonaller<input type="checkbox"/> Antimonaller ile diğer ilaç kombinasyonları<input type="checkbox"/> Pentamidin<input type="checkbox"/> Amfoterisin B

Tablo-7: Yetişkinde Kutanöz Layşmanyazis Tedavisi (188-190)

	İlaç	Doz
Lokal Tedavi		
Pentavalant Antimonlar	Sodyum Stiboglukonat	0.5-2 ml (100 mg/ml pentavalat antimon) İntralezyonel olarak her 3-7 günde bir iyileşene kadar
	Meglumin Antimonat	0.5-2 ml (85 mg/ml pentavalat antimon) İntralezyonel olarak her 3-7 günde bir iyileşene kadar
Paromomisin	Paromomisin Pomat	Günde 2 kez lezyon üzerine uygulama (10-20 gün)
	WR 279396 Krem	Lezyon üzerine günlük uygulama 20 günlük tedavi
Oral Sistemik Tedavi		
Azol Grubu	Flukonazol	200-600 mg/gün/oral, 6 hafta
	Ketokonazol	600 mg /gün/oral, 28 gün
	Itrakonazol	100-200 mg, günde 2 kez,28 gün
Miltefosin	Milktefosin	2.5 mg/kg/gün oral (max 150 mg), 28 gün
Parenteral Sistemik Tedavisi		
Pentavalant Antimonlar	Sodyum Stiboglukonat	20 mg/kg/gün IV/IM 10-20 gün
	Meglumin Antimonat	20 mg/kg/gün IV/IM 10-20 gün
Amfoterisin	Amfoterisin B Deoksikolat	0.5-1 mg/kg IV gün aşırı 20-30 gün
	Liposomal Amfoterisin B (Ambisome)	3 mg/kg/gün IV 5-7 gün immunsuprese hasta ise 4 mg/kg/gün 10 ya da daha fazla gün
Pentamidin	Pentamidin İsoionat	2-4 mg/kg IV/IM gün aşırı, 4-7 doz ya da iyileşene kadar

Tablo-8: Yetişkinde Mukozal Leishmanisiz Tedavisi (188-190)

Grup	İlaç	Doz	Yan etki
Pentavalent antimonlar	Sodyum Stiboglukonat	20 mg/kg/gün IV/IM 28 gün	Sb bileşikleri, yüksek seviyede bir toksisite gösterirler. Yorgunluk, bulantı, kas ve eklem ağrıları, artmış transaminaz seviyeleri, EKG değişikliği, kardiyotoksisite sıktır. Ayrıca bazen hepatik ve renal disfonksiyon, şok ve nadiren ani ölüm görülür.
	Meglumin Antimonat	20 mg/kg/gün IV/IM 30 gün	
Amfoterisin	Amfoterisin B Deoksikolat	1 mg/kg/gün IV Total doz 2.5-3 gramı aşmayacak şekilde	Asırı toksisite: jeneralize ağrı, konvulziyonlar, anaflaksi, flushing, tirtemeler, ates, flebit, anemi, trombositopeni, Nefrotoksisite
	LipozomalA Amfoterisin B (ambisomE)	3-5 mg/kg/gün (günlük doz 200 mg'yi aşmayacak)	
Miltefosin	Miltefosin	2.5 mg/kg/gün oral 28 gün	
Pentamidin	Pentamidin İsoionat	4 mg/kg/gün veya gün aşırı, tamamen iyileşene kadar ya da total doz 2 grama ulaşana kadar	Sık hipotansiyon, diabetes mellitus izleminde izlenen hipoglisemi, renal hasar, enjeksiyon bölgesinde ağrı, G.I. disturbans, kusma

Tablo-9: Yetişkinde Viseral Layşmanyazis Tedavisi (UPTODATE 2016)(38)

	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi	Diğer öneriler
İmmunitesi yeterli olan hastada VL	Liposomal amfoterisin B 3 mg/kg/ IV 1 ile 5,14 veya 21 gün; veya 3mg/kg/gün 7-10 gün veya 10 mg/kg/gün 2 gün	Amfoterisin B desoksikolat 0.75-1.0mg/kg/iv gün aşırı 30 gün; veya sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün IV veya IM 28 gün	Beslenme desteği, hemorajik ve enfeksiyöz komplikasyonların tedavisi. Miltefosin 2.5 mg/kg/gün oral, 28 gün
HIV-VL birlikteliği	Liposomal amfoterisin B 2-4 mg/kg/gün IV,10 gün; veya aralıklı tedavi (4mg/kg/gün 1-5, 10, 17, 24, 31, 38 gün) total doz 20-60mg/kg ulaşınca kadar	Amfoterisin B desoksikolat 0.5-1.0 mg/kg/ IV total doz 1.5-2.0gr olacak şekilde veya Sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün IV veya IM 28 gün	ART tedavisi başlanmalı veya tedavi başarısızlığında en uygun alternatif tedavi seçilmeli Miltefosin 2.5 mg/kg/gün oral, 28 gün
	Sekonder profilaksi: Liposomal amfoterisin B 4 mg/kg/ her 2 ya da 4 hafta	Sekonder profilaksi: sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün IV veya IM her 4 hafta	
Postkala-azar dermal layşmanyazis	sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün IV veya IM 60-120 gün (genellikle 20 günlük tedavi ve sonrasında 10 gün istirahat periodu şeklinde)	Amfoterisin B desoksikolat 1.0 mg/kg/ IV 60 gün(20 günlük tedavi ve sonrasında 20 gün istirahat periodu şeklinde)	Miltefosin 2.5 mg/kg/gün oral, 12 hafta

2.12.3. Aşı Uygulamaları

Layşmanyazis insanlık için önemli bir hastalık olmasına, immunolojisi hakkında yeterli bilgiye sahip olunmasına ve yapılan klinik ve deneysel çalışmalar ile hastalığın aşılama ile önlenebileceği gösterilmesine rağmen layşmanyazise karşı herhangi bir aşı mevcut değildir. Tüm leishmania türleri büyük sayılarda antijen paylaşmaktadırlar. Eğer layşmanyazis etkenlerinin yaygın olan türlerine karşı universal bir aşı geliştirilmiş olsaydı, tüm epidemiyolojik durumlarda

kullanmak oldukça masraflı olurdu. Örneğin, Hindistan'ta VL insidansı yaklaşık olarak % 0.1-0.2'dir. O zaman bin kişiyi korumak için bir milyon kişinin aşılması gerekir. Gelişmiş ülkelerde olgu sayılarının az olması nedeniyle buralardaki tedavi masrafları daha ekonomik olmaktadır. Ancak yine de hastalıktan korunmanın en ideal yolu aşı uygulamalarıdır. İnsanlarda kanıtlanmış tek aşı olan canlı L. Major (leishmanizasyon) ile aşılama, bazı hastalarda kabul edilemez lezyonlara neden olduğundan devam etmemektedir. Brezilyada, 1970'lerde öldürülmüş parazitten yapılan aşilar cesaret verici sonuçlar ortaya koymuştur ancak leishmania promastigotlarının otoklavlanması ile elde edilen aşiların uygulandığı çeşitli çalışmalarda KL'ye karşı korunma % 0 - 76 arasında tespit edilirken VL'ye karşı elde edilen korunma % 6'nın altında kalmıştır. Bilim adamlarının laboratuvarlarda keşfettiği umut vadeden pek çok spesifik moleküle rağmen, layşmanyazis aşısının piyasaya sürülebilmesi için daha uzun yıllar gerektiği anlaşılmaktadır. Son yıllarda yeni antijen ve adjuvantlar birbiri ardına keşfedilmelerine rağmen, sağlıklı bir kişinin endemik bir bölgeye seyahate giderken layşmanyazisten korunmasında kullanılacak aşıya ulaşabilmesi için bilim dünyasında daha çok yol gidilmesi gerektiği anlaşılmaktadır (200, 225, 226).

2.13. Prognoz

Hastanın prognozu hastalığın hangi aşamada olduğuyula yakından ilgilidir. Kutanöz formlar kendiliğinden iyileşebildiği gibi iyileşme yerlerinde yara izleri de bırakabilmektedir. İç organları etkileyen viseral formda ise tedavi yapılmadığı takdirde veya tedaviye rağmen mortal olduğundan prognoz oldukça kötüdür. Hastalara uygulanan tedavinin asıl amacı, paraziti elimine ederek hastanın tamamiyle tedavi edilmesini sağlamaktır. Hastalar iyileştiklerinde genellikle canlıyı ömür boyu reenfeksiyonlardan koruyan kalıcı bir bağışıklık oluşur (226-229).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 1 Mart 2016 ile 1 Ağustos 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, daha öncesinde anti-leishmanial tedavi almamış olan KL tanılı hastalar alındı. Lezyonlardan smear alınarak yapılan yayma sonucu tanı parazitolojik olarak doğrulandıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edildi. Dermoskopik görüntü, anti-leishmanial tedaviye başlanmadan önce alındı.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışma hakkında tüm hastalar bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, lezyonun özelliği, vücudun neresinde olduğu ve semptomatik olup olmadığı kayıt edildi.

Çalışma 3 aşamadan oluştu;

I. Hastada layşmanyazis lezyonunun tesbiti ve bunun dermoskopik olarak değerlendirilmesi

II. Fotoğraf makinesi ile lezyonun görüntüsünün alınması

III. Sonuçların değerlendirilmesi.

Tüm hastalarda, dermoskopik bulgular ve lezyonun klinik özellikleri not edildi. Çalışmaya dahil edilen lezyonlar tek tek incelendi ve değerlendirildi. Hem makroskopik hem de dermoskopik görüntü alındı. Dermoskop olarak DermLite photo equipment (3 Gen DermLite III DL3 Polarized & Fluid Dermoscope, Four-element 25 mm 10x lens), fotoğraf makinesi olarak Canon EOS 600D made in Tayvan ve objektif olarak EF 50 mm f/1.8 II kullanıldı. Tüm bilgiler not edildi. Her lezyondan en az 3 dermoskopik görüntü alındı.

Lezyonların dermoskopik görüntüsüne göre kızarıklık, hiperkeratoz, kabuk, gözyaşı, milium, beyaz yıldız patlaması paterni, ülser, skar, kahverengi – turuncu zemin gibi özelliklere bakıldı. Lezyonlardaki damarsal yapıların morfolojik yapısına göre noktasal damarlar, firkete damarlar, lineer düzensiz dağılımlı vessels, virgül damarlar, glomerular vessels, dallanan damarlar ve tirbuşon damarlar bakıldı.

Dermoskop ile görüntü alırken daha kaliteli bir görüntü elde etmek, daha derini görüntülemek ve ışık yansımalarını engellemek için lezyon %60 alkol ile silindi. Vasküler yapıların

ana yapısının bozulmaması ve damarsal kollapsın engellenmesi için dermoskop ile azami basınç uygulandı. Değerlendirme tüm hastalar ve lezyonlar toplandıktan sonra yapıldı.

Araştırmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde yüzde, ikili analizlerde ise ki - kare kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ alındı. Papül, plak ve nodül ile dermoskopik bulgular arasında tek tek ki - kare testi uygulandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 32'si kadın (%46.4), 37'si erkek (%53.6) olup, toplamda 225 lezyon değerlendirildi. 0-5 yaş arasında hasta sayısı 14 (% 20.3), 5-15 yaş arası 28 (%40.6), 15-45 yaş arası 18 (%26.1) ve 45-70 yaş arası 9'du (%13.0). Hastaların 34'ü (49.2) semptomatikti. Kaşıntısı olan hasta sayısı 27 (%39.1), ağrısı olan 6 (%8.7) ve yanması olan 2 (% 3) idi. Tablo 10'da hastaların yakınma durumu, Tablo 11'de hastaların yaş dağılımı gösterilmektedir.

Tablo-10: Hastaların Yakınma Durumunun Sınıflandırılması

	Hasta sayısı	%
Semptomatik	34	49.2
Kaşıntı	27	39.1
Yanma	2	3
Ağrı	6	8.7

Tablo-11: Hastaların Yaş Dağılımının Gösterilmesi

Yaş aralığı	Hasta sayısı	%
0-5	14	20.3
5-15	28	40.6
15-45	18	26.1
45-70	9	13
	Toplam: 69	

Lezyonların 140'ı (% 62.2) papül, 54'ü (%24) plak, 23'ü (%10.2) nodül ve 8'i (%3.6) nodüloülseratifti. Tablo 12'de lezyonların tipi gösterilmektedir.

Tablo-12: Lezyonların Tipinin Sınıflandırılması

Lezyon tipi	Sayı	%
Papül	140	62.2
Plak	54	24
Nodül	23	10.2
Nodüloülseratif	8	3.6
	Toplam: 225	

Lezyonların 95'i (%42.2) yüz yerleşimliydi. Alında 12 (%5.3), göz çevresinde 18 (% 8), burunda 9 (%4), yanakta 42 (%18.7), ağız çevresinde 10 (%4.4), kulakta 2 (%0.9) ve çenede 2 (%0.9) lezyon vardı. Boyun yerleşimli 7 (% 3.1) lezyon vardı. Boynun ön tarafında 5 (%2.2), arka tarafında ise 2 (%0.9) lezyon vardı. Üst extremitede yerleşen 98 (%42.7) lezyon vardı. Lezyonların 11'i (%4.9) kol, 61'i (%27.1) ön kol ve 26'sı (%11.6) el yerleşimliydi. Alt extremitede yerleşen 25 (% 11.1) lezyon vardı. Lezyonların 2'si (0.9) uyluk, 11'i (4.9) bacak, 12'si (65.3) ise ayak yerleşimliydi. Gövdede lezyona rastlanmadı. Tablo 13'te lezyonların dağılım yerleri gösterilmektedir.

Tablo-13: Lezyonların Dağılım Yerlerinin Gösterilmesi

Lezyonun yerleşim yeri	Lezyon sayısı	%
Yüz	95	42.2
Alın	12	5.3
Göz çevresi	18	8
Burun	9	4
Yanak	42	18.7
Ağız çevresi	10	4.4
Kulak	2	0.9
Çene	2	0.9
Boyun	7	3.1
Ön taraf	5	2.2
Arka taraf	2	0.9
Üst ekstremit	98	42.7
Kol	11	4.9
Ön kol	61	27.1
El	26	11.6
Alt ekstremit	25	11.1
Uyluk	2	0.9
Bacak	11	4.9
Ayak	12	5.3
Gövde	0	0
	Toplam: 225	

Lezyonların dermoskopik bulguları şu şekildeydi:

225 (%100) lezyonda kızarıklık, 120 (%53.3) lezyonda hiperkeratoz, 79 (%35.1) lezyonda kabuk, 8 (%3.5) lezyonda ülserasyon, 133 (%59.1) lezyonda göz yaşı paterni, 60 (%26.7) lezyonda millium, 76 (%33.8) lezyonda kahverengi-turuncu alanlar, 76 (%33.8) lezyonda beyaz yıldız patlaması paterni, 25 (11.1) lezyonda püstül ve 20 (%8.9) lezyonda skar saptandı. Tablo-14'te Lezyonlardaki dermoskopik bulgular gösterilmektedir.

Tablo-14: Lezyonlardaki Dermoskopik Bulguların Gösterilmesi

	Sayı	%
Kızarıklık	225	100
Hiperkeratoz	120	53.3
Kabuk	79	35.1
Ülserasyon	8	3.5
Göz Yaşı (Tear Drop Patern)	133	59.1
Millium	60	26.7
Kahverengi-turuncu Alanlar	76	33.8
Beyaz-patlaman yıldız paterni	76	33.8
Püstül	25	11.1
Skar	20	8.9

Lezyonlardaki dermoskopik vasküler bulgular şu şekildeydi:

74 (32.9) lezyonda firkete damarlar, 70 (%31.1) lezyonda dallanan damarlar, 113 (%50.2) lezyonda polimorf - Lineer damarlar, 89 (%50.2) lezyonda noktasal damarlar, 49 (%21.8) lezyonda virgül damarlar, 26 (%11.6) lezyonda tırbüyon damarlar ve 17 (%7.6) lezyonda glomeruler damarlar görüldü. Tablo-15'te lezyonlardaki dermoskopik vasküler bulgular gösterilmektedir.

Tablo-15:Lezyonlardaki Dermoskopik Vasküler Bulguların Gösterilmesi

	Sayı	(%)
Firkete damarlar	74	32.9
Dallanan damarlar	70	31.1
Polimorf, Lineer Damarlar	113	50.2
Noktasal damarlar	89	39.6
Virgül damarlar	49	21.8
Tirbuşon damarlar	26	11.6
Glomerüler damarlar	17	7.6

Papüler lezyonlar, dermoskopik bulgularla tek tek ki-kare testi ile ilişkilendirildi. Bu lezyonların tümünde (%100) kızarıklık vardı:

- Hiperkeratoz 59 (%42.1) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Kabuk 42 (%30.0) lezyonda vardı, p: 0.039 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Ülserasyon 1 (%0.7) lezyonda vardı, p: 0.001 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Gözyaşı paterni 84 (% 60.0) lezyonda vardı, p: 0.728 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Miliyum 29 (%20.7) lezyonda vardı, p: 0.010 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Kahverengi-turuncu alanlar 39 (% 27.9) lezyonda vardı, p: 0.016, anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Beyaz-patlayan yıldız paterni 57 (%40.7) lezyonda vardı, p: 0.005, anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Püstül 6 (%4.3) lezyonda vardı, p:0,000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Skar 2 (%1.4) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.

Papüler lezyonların dermoskopik olan damarsal bulgularla ki-kare ilişkilendirilmesi şu şekildeydi:

- Firkete damarlar 48 (%34.3) lezyonda vardı, p: 0.567 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Dallanan damarlar38 (%27.1) lezyonda vardı, p: 0.099 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Polimorf damarlar 71 (% 50.7) lezyonda vardı, p: 0.850 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Noktasal damarlar 51 (%36.4) lezyonda vardı, p: 0.218 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Virgül damarlar 32 (%22.9) lezyonda vardı, p: 0.615 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Tirbuşon damarlar 14 (%10.) lezyonda vardı, p: 0.349 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Glomerüler damarlar 4(%2.9) lezyonda vardı, p: 0.002, anlamlı olarak ilişkilendirildi.

Tablo-16'da papüler lezyonlarla dermoskopik bulguların ilişkilendirilmesi yer almaktadır.

Tablo-16: Papüler Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi

	Sayı	%	p	P
Kızarıklık	140			
Hiperkeratoz	59	42.1	0.000	Anlamlı
Kabuk	42	30.0	0.039	Anlamsız
Ülserasyon	1	0.7	0.001	Anlamlı
Gözyaşı	84	60.0	0.728	Anlamsız
Milium	29	20.7	0.010	Anlamsız
Kahverengi-turuncu alanlar	39	27.9	0.016	Anlamsız
Beyaz-patlayan yıldız paterni	57	40.7	0.005	Anlamlı
Püstül	6	4.3	0.000	Anlamlı
Skar	2	1.4	0.000	Anlamlı
Damarsal yapılar				
Firkete damarlar	48	34.3	0.567	Anlamsız
Dallanan damarlar	38	27.1	0.099	Anlamsız
Polimorf damarlar (Lineer damarlar)	71	50.7	0.850	Anlamsız
Noktasal damarlar	51	36.4	0.218	Anlamsız
Virgül damarlar	32	22.9	0.615	Anlamsız
Tirbuşon damarlar	14	10.0	0.349	Anlamsız
Glomerüler damarlar	4	2.9	0.002	Anlamlı

Plak lezyonlar, dermoskopik bulgularla ki-kare testi ile tek tek ilişkilendirildi. Bu lezyonların tümünde (%100) kızarıklık vardı:

- Hiperkeratoz 45 (%83.3) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Kabuk 10 (%18.5) lezyonda vardı, p: 0.003 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Ülserasyon plak lezyonda yoktu, p: 0.186 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Gözyaşı paterni 33 (% 61.1) lezyonda vardı, p: 0.732 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Miliun 18 (%33.3) lezyonda vardı, p: 0.204 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Kahverengi-turuncu alanlar 23 (% 42.6) lezyonda vardı, p: 0.116 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Beyaz-patlayan yıldız paterni 10 (%18.5) lezyonda vardı, p: 0.007 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Püstül 5 (%9.3) lezyonda vardı, p: 0.804 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Skar 10 (%18.5) lezyonda vardı, p: 0.004 anlamlı olarak ilişkilendirildi.

Plak lezyonların, dermoskopik vasküler bulgularla ki-kare ilişkilendirilmesi şu şekildeydi:

- Firkete damarlar 12 (%22.2) lezyonda vardı, p: 0.056 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Dallanan damarlar 20 (%37.0) lezyonda vardı, p: 0.281 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Polimorf damarlar 28 (% 51.9) lezyonda vardı, p: 0.784 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Noktasal damarlar 25 (%46.3) lezyonda vardı, p: 0.245 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Virgül damarlar 14 (%25.9) lezyonda vardı, p: 0.397 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Tirbuşon damarlar 8 (%14.8) lezyonda vardı, p: 0.390 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Glomerüler damarlar 10 (%18.5) lezyonda vardı, p: 0.001, anlamlı olarak ilişkilendirildi. Tablo-17'de plak lezyonlarla dermoskopik bulguların ilişkilendirilmesi yer almaktadır.

Tablo-17: Plak Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi

	Sayı	%	Ki-kare	p
Kızarıklık	54	100		
Hiperkeratoz	45	83.3	0.000	Anlamsız
Kabuk	10	18.5	0.003	Anlamlı
Ülserasyon	0		0.186	Anlamsız
Gözyaşı paterni	33	61.1	0.732	Anlamsız
Milium kist	18	33.3	0.204	Anlamsız
Kahverengi-turuncu alanlar	23	42.6	0.116	Anlamsız
Beyaz-patlayan yıldız paterni	10	18.5	0.007	Anlamsız
Püstül	5	9.3	0.804	Anlamsız
Skar	10	18.5	0.004	Anlamlı
Vasküler yapılar				
Firkete damarlar	12	22.2	0.056	Anlamsız
Dallanan damarlar	20	37.0	0.281	Anlamsız
Polimorf damarlar	28	51.9	0.784	Anlamsız
Noktasal damarlar	25	46.3	0.245	Anlamsız
Virgül damarlar	14	25.9	0.397	Anlamsız
Tirbuşon damarlar	8	14.8	0.390	Anlamsız
Glomerüler damarlar	10	18.5	0.001	Anlamlı

Nodüler lezyonlar, dermoskopik bulgularla ki-kare testi ile tek tek ilişkilendirildi. Bu lezyonların tümünde (%100) kızarıklık vardı:

- Hiperkeratoz 12 (%52.2) lezyonda vardı, p: 0.906 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Kabuk 22 (%95.7) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Ülserasyon 1 (%4.3) lezyonda vardı, p: 0.928 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Gözyaşı paterni 11 (% 47.8) lezyonda vardı, p: 0.245 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Milium 9 (%39.1) lezyonda vardı, p: 0.154 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Kahverengi-turuncu alanlar 8 (% 34.8) lezyonda vardı, p: 0.914 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Beyaz-patlayan yıldız paterni 7 (%30.4) lezyonda vardı, p: 0.721 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Püstül 11 (%47.8) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.

- Skar 5 (%21.7) lezyonda vardı, p: 0.058 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

Nodüler lezyonların dermoskopik vasküler bulgularla ki-kare ilişkilendirilmesi şu şekildeydi:

- Firkete damarlar 11 (%47.8) lezyonda vardı, p: 0.018 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Dallanan damarlar 9 (%39.1) lezyonda vardı, p: 0.381 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Polimorf damarlar 10 (% 43.5) lezyonda vardı, p: 0.495 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Noktasal damarlar 9 (%39.1) lezyonda vardı, p: 0.065 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Virgül damarlar 2 (%8.7) lezyonda vardı, p: 0.109 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Tirbuşon damarlar 4 (%17.4) lezyonda vardı, p: 0.562 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Glomerüler damarlar 2 (%8.7) lezyonda vardı, p: 1.000 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

Tablo-18'de nodüler lezyonlarla dermoskopik bulguların ilişkilendirilmesi yer almaktadır.

Tablo-18: Nodüler Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi

	Sayı	%	Ki-kare	p
Kızarıklık	23			
Hiperkeratoz	12	52.2	0.936	Anlamsız
Kabuk	22	95.7	0.000	Anlamlı
Ülserasyon	1	4.3	0.928	Anlamsız
Gözyaşı paterni	11	47.8	0.245	Anlamsız
Milium kist	9	39.1	0.154	Anlamsız
Kahverengi-turuncu alanlar	8	34.8	0.914	Anlamsız
Beyaz-patlayan yıldız paterni	7	30.4	0.721	Anlamsız
Püstül	11	47.8	0.000	Anlamlı
Skar	5	21.7	0.058	Anlamsız
Damarsal yapılar				
Firkete damarlar	11	47.8	0.108	Anlamsız
Dallanan damarlar	9	39.1	0.381	Anlamsız
Polimorf damarlar	10	43.5	0.495	Anlamsız
Noktasal damarlar	9	39.1	0.965	Anlamsız
Virgül damarlar	2	8.7	0.109	Anlamsız
Tirbuşon damarlar	4	17.4	0.562	Anlamsız
Glomerüler damarlar	2	8.7	1.000	Anlamsız

Nodülo-ülseratif lezyonlar, dermoskopik bulgularla ki-kare testi ile tek tek ilişkilendirildi.

Bu lezyonların tümünde 23 (% 100) kızarıklık vardı:

- Hiperkeratoz 11 (47.8) lezyonda vardı, p: 0.576 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Kabuk 20 (%87) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Ülserasyon 7 (%30.4) lezyonda vardı, p: 0.000 anlamlı olarak ilişkilendirildi.
- Gözyaşı paterni 12 (% 52.2) lezyonda vardı, p: 0.475 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Milium kist 5 (%21.7) lezyonda vardı, p: 0.753 anlamsız olarak ilişkilendirildi.
- Kahverengi-turuncu alanlar 6 (%26.1) lezyonda vardı, p: 0.555 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Beyaz-patlayan yıldız paterni 2 (%8.7) lezyonda vardı, p: 0.014 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Püstül 6 (%26.1) lezyonda vardı, p: 0.016 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Skar 3 (%13) lezyonda vardı, p: 0.460 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

Nodülo-ülseratif lezyonların dermoskopik damarsal bulgularla ki-kare ilişkilendirilmesi şu şekildeydi:

- Firkete damarlar 10 (%43.5) lezyonda vardı, p: 0.252 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Dallanan damarlar 4 (%17.4) lezyonda vardı, p: 0.134 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Polimorf damarlar 12 (%52.2) lezyonda vardı, p: 0.843 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Noktasal damarlar 11 (%47.8) lezyonda vardı, p: 0.392 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Virgül damarlar 2 (%8.7) lezyonda vardı, p: 0.181 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Tirbuşon damarlar 1 (%4.3) lezyonda vardı, p: 0.425 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

- Glomerüler damarlar 2 (%8.7) lezyonda vardı, p: 1.000 anlamsız olarak ilişkilendirildi.

Tablo-19'da nodülo-ülseratif lezyonlarla dermoskopik bulguların ilişkilendirilmesi yer almaktadır.

Tablo-19: Nodülo-ülseratif Lezyonlarla Dermoskopik Bulguların İlişkilendirilmesi

	Sayı	%	P:	Yorum
Kızarıklık	23	100		
Hiperkeratoz	11	47.8	0.576	Anlamsız
Kabuk	20	87	0.000	Anlamlı
Ülserasyon	7	30.4	0.000	Anlamlı
Gözyaşı	12	52.2	0.475	Anlamsız
Milium	5	21.7	0.753	Anlamsız
Kahverengi-turuncu alanlar	6	26.1	0.555	Anlamsız
Beyaz-patlayan yıldız paterni	2	8.7	0.014	Anlamsız
Püstül	6	26.1	0.016	Anlamsız
Skar	3	13	0.460	Anlamsız
Damarsal yapılar				
Firkete damarlar	10	43.5	0.252	Anlamsız
Dallanan damarlar	4	17.4	0.134	Anlamsız
Polimorf damarlar	12	52.2	0.843	Anlamsız
Noktasal damarlar	11	47.8	0.392	Anlamsız
Virgül damarlar	2	8.7	0.181	Anlamsız
Tirbuşon damarlar	1	4.3	0.425	Anlamsız
Glomerüler damarlar	2	8.7	1.000	Anlamsız

Lezyonların vücuttaki dağılımı dermoskopik bulgularla ilişkilendirildi:

- Yüz bölgesinde gözyaşı paterni 66 lezyonda %71.7 oranında gözlemlendi, p: 0.001 anlamlı olarak bulundu.

- Milium 27 lezyonda %29.3 oranında gözlemlendi, p: 0.449 anlamsız olarak bulundu.

- Beyaz-patlayan yıldız paterni 19 lezyonda %20.7 oranında gözlemlendi, p: 0.001 anlamlı olarak bulundu.

- Firkete damarlar 16 lezyonda %17.4 oranında gözlemlendi, p: 0.000 anlamlı olarak bulundu.

- Dallanan damarlar 45 lezyonda %48.9 oranında gözlemlendi, p:0.000 anlamlı olarak bulundu.

- Polimorf damarlar 54 lezyonda %58.7 oranında gözlemlendi, p: 0.034 anlamsız olarak bulundu.
- Noktasal damarlar 19 lezyonda %20.7 oranında gözlemlendi, p:0.000 anlamlı olarak bulundu.
- Virgül damarlar 22 lezyonda %23.9 oranında gözlemlendi, p: 0.519 anlamsız olarak bulundu.
- Tirbuşon damarlar 14 lezyonda %15.2 oranında gözlemlendi, p: 0.153 anlamsız olarak bulundu.
- Glomerüler damarlar 9 lezyonda %9.8 oranında gözlemlendi, p: 0.293 anlamsız olarak bulundu.
- Boyun bölgesinde gözyaşı paterni 6 lezyonda %85.6 oranında gözlemlendi, p: 0.146 anlamsız olarak bulundu.
- Miliyum 3 lezyonda %42.9 oranında gözlemlendi, p: 0.325 anlamsız olarak bulundu.
- Beyaz-patlama yıldız paterni 4 lezyonda %57.1 oranında gözlemlendi, p: 0.184 anlamsız olarak bulundu.
- Firkete damarlar 4 lezyonda %57.1 oranında gözlemlendi, p: 0.165 anlamsız olarak bulundu.
- Dallanan damarlar 3 lezyonda %42.9 oranında gözlemlendi, p: 0.789 anlamsız olarak bulundu.
- Polimorf damarlar 3 lezyonda %42.9 oranında gözlemlendi, p: 0.990 anlamsız olarak bulundu.
- Noktasal damarlar 5 lezyonda %71.4 oranında gözlemlendi, p: 0.174 anlamsız olarak bulundu.
- Virgül damarlar 4 lezyonda %57.1 oranında gözlemlendi, p: 0.021 anlamsız olarak bulundu.
- Tirbuşon damarlar 2 lezyonda %28.6 oranında gözlemlendi, p: 0.406 anlamsız olarak bulundu.
- Glomerüler damarlar boyun bölgesinde gözlenmedi.
- Üst extremitelerde bölgesinde gözyaşı paterni 43 lezyonda %44.8 oranında gözlemlendi, p: 0.000 anlamlı olarak bulundu.
- Miliyum 24 lezyonda %25 oranında gözlemlendi, p: 0.626 anlamsız olarak bulundu.
- Beyaz-patlama yıldız paterni 45 lezyonda %46.9 oranında gözlemlendi, p: 0.000 anlamlı olarak bulundu.
- Firkete damarlar 42 lezyonda %43.8 oranında gözlemlendi, p: 0.003 anlamlı olarak bulundu.

- Dallanan damarlar 12 lezyonda %12.5 oranında gözlemlendi, p: 0.000 anlamlı olarak bulundu.
- Polimorf damarlar 40 lezyonda %41.7 oranında gözlemlendi, p: 0.027 anlamsız olarak bulundu.
- Noktasal damarlar 49 lezyonda %51.0 oranında gözlemlendi, p: 0.002 anlamlı olarak bulundu.
- Virgül damarlar 13 lezyonda %13.5 oranında gözlemlendi, p: 0.010 anlamsız olarak bulundu.
- Tirbuşon damarlar 6 lezyonda %6.2 oranında gözlemlendi, p: 0.032 anlamsız olarak bulundu.
- Glomerüler damarlar 7 lezyonda %7.3 oranında gözlemlendi, p: 0.0897 anlamsız olarak bulundu.
- Alt ekstremité bölgesinde gözyaşı paterni 15 lezyonda %62.5 oranında gözlemlendi, p: 0.721 anlamsız olarak bulundu.
- Miliyum 5 lezyonda %20.8 oranında gözlemlendi, p: 0.494 anlamsız olarak bulundu.
- Beyaz-patlayan yıldız paternini 6 lezyonda %25 oranında gözlemlendi, p: 0.336 anlamsız olarak bulundu.
- Firkete damarlar 9 lezyonda %37.5 oranında gözlemlendi, p: 0.611 anlamsız olarak bulundu.
- Dallanan damarlar 8 lezyonda %33.3 oranında gözlemlendi, p: 0.804 anlamsız olarak bulundu.
- Polimorf damarlar 10 lezyonda %41.7 oranında gözlemlendi, p: 0.375 anlamsız olarak bulundu.
- Noktasal damarlar 14 lezyonda %58.3 oranında gözlemlendi, p: 0.047 anlamsız olarak bulundu.
- Virgül damarlar anlamsız olarak bulundu.
- Tirbuşon damarlar 3 lezyonda %12.5 oranında gözlemlendi, p: 1.000 anlamsız olarak bulundu.
- Glomerüler damarlar anlamsız olarak bulundu. Tablo-20'de dermoskopik bulguların vücut bölgelerine göre ilişkilendirilmesi gösterilmektedir.

Tablo-20: Dermoskopik Bulguların Vücut Bölgeleri İle İlişkilendirilmesi

	Yüz			Boyun		
	sayı	%	p	sayı	%	P
Gözyaşı patern	66	71.7	0.001	6	85.6	0.146
Milium	27	29.3	0.449	3	42.9	0.325
Beyaz-patlayan yıldız paterni	19	20.7	0.001	4	57.1	0.184
Firkete damarlar	16	17.4	0.000	4	57.1	0.165
Dallanan damarlar	45	48.9	0.000	3	42.9	0.789
Polimorf damarlar	54	58.7	0.034	3	42.9	0.990
Noktasal damarlar	19	20.7	0.000	5	71.4	0.174
Virgül damarlar	22	23.9	0.519	4	57.1	0.021
Tirbüşon damarlar	14	15.2	0.153	2	28.6	0.406
Glomerüler damarlar	9	9.8	0.293	-	-	-
	Üst extremité			Alt extremité		
	sayı	%	p	Sayı	%	P
Gözyaşı patern	43	44.8	0.000	15	62.5	0.721
Milium	24	25	0.626	5	20.8	0.494
Beyaz-patlayan yıldız paterni	45	46.9	0.000	6	25	0.336
Firkete damarlar	42	43.8	0.003	9	37.5	0.611
Dallanan damarlar	12	12.5	0.000	8	33.3	0.804
Polimorf damarlar	40	41.7	0.027	10	41.7	0.375
Noktasal damarlar	49	51.0	0.002	14	58.3	0.047
Virgül damarlar	13	13.5	0.010	8	33.3	0.147
Tirbüşon damarlar	6	6.2	0.032	3	12.5	1.000
Glomerüler damarlar	7	7.3	0.897	1	4.2	0.798

Lezyonlarda bulunan damarsal yapılar birbiri ile ilişkilendirildi:

- Firkete damarlar ve dallanan damarlar 15 lezyonda (%20.3) birlikteydi ve p: 0.014, anlamsız olarak bulundu.

- Firkete damarlar ve polimorf damarlar 27 lezyonda (%36.5) birlikteydi ve p:0.004, anlamlı olarak bulundu.

- Firkete damarlar ve noktasal damarlar 37 lezyonda (%50.0) birlikteydi ve p: 0.025, anlamsız olarak bulundu.

- Firkete damarlar ve virgül damarlar birlikteliği 18 lezyonda (%24.3) birlikteydi ve p: 0.517, anlamsız olarak bulundu.

- Firkete damarlar ve tirbuşon damarlar 5 lezyonda (%6.8) birlikteydi ve p: 0.115, anlamsız olarak bulundu.

- Firkete damarlar ve glomerüler damarlar 7 lezyonda (%9.5) birlikteydi ve p: 0.449, anlamsız olarak bulundu.

- Dallanan damarlar ve polimorf damarlar 43 lezyonda (%61.4) birlikteydi ve p: 0.024, anlamsız olarak bulundu.

- Dallanan damarlar ve noktasal damarlar 23 lezyonda (%32.9) birlikteydi ve p: 0.167, anlamsız olarak bulundu.

- Dallanan damarlar ve virgül damarlar birlikteliği 26 lezyonda (%37.1) birlikteydi ve p: 0.000, anlamlı olarak bulundu.

- Dallanan damarlar ve tirbuşon damarlar 12 lezyonda (%17.1) birlikteydi ve p: 0.078, anlamsız olarak bulundu.

- Dallanan damarlar ve glomerüler damarlar 9 lezyonda (%12.9) birlikteydi ve p: 0.443, anlamsız olarak bulundu.

- Polimorf damarlar ve noktasal damarlar 33 lezyonda (%29.2) birlikteydi ve p: 0.01, anlamlı olarak bulundu.

- Polimorf damarlar ve virgül damarlar birlikteliği 30 lezyonda (%26.5) birlikteydi ve p: 0.082, anlamsız olarak bulundu.

- Polimorf damarlar ve tirbuşon damarlar 12 lezyonda (%16.8) birlikteydi ve p: 0.013, anlamsız olarak bulundu.

- Polimorf damarlar ve glomerüler damarlar 14 lezyonda (%12.4) birlikteydi ve p: 0.006, anlamsız olarak bulundu.

- Noktasal damarlar ve virgül damarlar birlikteliği 18 lezyonda (%20.2) birlikteydi ve p: 0.648, anlamsız olarak bulundu.

- Noktasal damarlar ve tirbuşon damarlars 8 lezyonda (%90) birlikteydi ve p: 0.330, anlamsız olarak bulundu.

- Noktasal damarlar ve glomerüler damarlar 6 lezyonda (%6.7) birlikteydi ve p: 0.709, anlamsız olarak bulundu.

- Virgöl damarlar ve tirbuşon damarlar 11 lezyonda (%22.4) birlikteydi ve p: 0.007, anlamsız olarak bulundu.

- Virgöl damarlar ve glomerüler damarlar 7 lezyonda (%14.3) birlikteydi ve p: 0.044, anlamsız olarak bulundu.

- Tirbuşon damarlar ve glomerüler damarlar 2 lezyonda (%7.7) birlikteydi ve p: 1,000 anlamsız olarak bulundu.



Tablo-21:Dermoskopik Bulguların Birlikteliğinin Değerlendirilmesi

	Firkete damarlar			Dallanan damarlar			Polimorf damarlar(lineer damar)		
	%	Sayı	P	%	Sayı	p	%	Sayı	P
Dallanan damarlar	20.3	15	0.014						
Polimorf damarlar	36.5	27	0.004	61.4	43	0.024			
Noktasal damarlar	50.0	37	0.025	32.9	23	0.167	29.2	33	0.001
Virgül damarlar	24.3	18	0.517	37.1	26	0.000	26.5	30	0.082
Tirbuşon damarlar	6.8	5	0.115	17.1	12	0.078	16.8	12	0.013
Glomeruler damarlar	9.5	7	0.449	12.9	9	0.043	12.4	14	0.006

	Noktasal damarlar			Virgül damarlar			Tirbuşon damarlar		
	%	sayı	P	%	sayı	p	%	sayı	P
Dallanan damarlar									
Polimorf ,lineer damarlar									
Noktasal damarlar									
Virgül damarlar	20.2	18	0.648						
Tirbuşon damarlar	90	8	0.330	22.4	11	0.007			
Glomeruler damarlar	6.7	6	0.709	14.3	7	0.044	7.7	2	1.000

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 69 hastadaki toplam 225 lezyonun vasküler olan ve vasküler olmayan yapıları dermoskopik olarak değerlendirildi. Damarsal yapılardan en yaygın morfolojik yapı olarak polimorf damarlar (%50.2) ve noktasal damarlar (%39.6) gözlenirken, damarsal olmayan yapılardan en sık kızarıklık (%100), hiperkeratoz (%53.3), kabuk (%35.1) ve gözyaşı yapı (%59.1) gözlemlendi.

Kutanöz layşmanyaziste ilk kez Llambrich ve arkadaşları tarafından dermoskopik çalışma yapıldı (230). Bu çalışmada 25 hastanın 26 lezyonu dermoskopik olarak incelenmiş, %53 oranında gözyaşı yapı gözlenmiştir. Yücel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, gözyaşı yapı %40 oranında saptanmıştır. Bu yapılar, histopatolojik olarak kıl folikülüne yandan bası sonucu oluşan keratin tıkalı foliküler tıkaçlar olarak değerlendirilmiştir (166).

Keratin tıkalı foliküler tıkaçlar, non pigmente aktinik keratozda da görülebilmekte ve çilek paterni görüntüsüne neden olmaktadır. Bu paterde öncelikle kıl folikülü çevresinde kırmızı - pembe yalancı bir harita görüntüsü baskındır. Sonrasında genellikle targetoid, oval veya sarı beyaz yapı oluşmaya başlar (167). Non-pigmente aktinik keratozdaki çilek görüntüsü paterninde keratin tıkaçlar yapının içinde değil, psödowebin çevresindeki geniş bir kızarıklıkla birlikte bulunur. Merkezinde ülser ya da kabuk bulunmaz. Bu gibi farklar KL ile dermoskopik olarak ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Ortasında ve çevresinde oval veya elips şeklinde targetoid keratin tıkaç olan küçük bir ülserle birlikte bulunan keratin kitle, aktinik keratozun intraepidermal karsinoma geçiş aşamasında bulunmaktadır ve bu durum Zalaudek ve arkadaşları tarafından kırmızı yıldız patlaması paterni olarak anlandırılmaktadır (231). KL' de santral keratin kitlenin izlenmesi, (düşük derecede) ülserasyonun daha düşük oranda görülmesi ve lezyonların yapısı da aktinik keratozdan ayırımında yardımcıdır. Bu çalışmada, 69 hastadaki 225 lezyonda 133 (%59.1) gözyaşı yapı gözlenmiştir. Bu yapının özellikle kronik olmayan, kabuksuz, yeni papüller lezyonlarda sık gözlemlendiğine dikkat çekmek gerekir (%60, p:0.728). Ayrıca foliküler tıkaçlar aktinik keratoz, intraepidermal karsinom ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) gibi yüzdeki diğer hastalıklarda da bulunabilmektedir. Ayırıda şekil, renk, dizilim gibi özelliklere ve diğer ek bulgulara dikkat edilmelidir.

Dallanan damarlar ilk olarak 1990 yılında bazal hücreli karsinom (BHK) tanısında yararlı bulunmuştur (232). Bu damarlar ince ve kalın dallanmaları olacak kadar büyük genişlikte ve

düzensiz bir dağılıma sahiptir (233). Dallanan damarlar genellikle nodüler, kistik veya skatrisyel BHK'de izlenmektedir (234). Yılanvari damarlar bu lezyonlarda daha kalındır. süperfisyel BHK'de daha kısa (minik-dallanan BHK) ve daha az dallanma bulunmaktadır ve yine bu olgularda serpiginous damarlar tanınmasını zorlaştıracak kadar küçük çapta olabilirler (235-237). Bir çalışmada küçük ve dallanan damarlar süperfisyel BHK'li 24 hastanın 22'sinde (% 91.7) gözlenmiştir (238). Ek olarak, Micantonio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüzeysel BHK'li 333 hastanın %44.7'sinde küçük ve minik- dallanan damarlar ve %46.2'sinde kalın dallanan damarlar bulunmuştur. Ayrıca nodüler BHK'li 171 hastanın %10.5'inde küçük ve minik-dallanan damarlar ve %88.9'unda kalın dallanan damarlar gözlenmiştir (237). Bir KL dermoskopik çalışmasında, dallanan damarlar olguların %11'inde (230) ve başka bir çalışmada da %38.6'sında gözlenmiştir (166). Bizim çalışmamızda dallanan damarlar tüm lezyonların % 31.1'inde ve papüler lezyonların %27.1'inde bulundu (p:0.099) ve bu lezyonların çoğunluğu (%48.9) yüz bölgesinde (p: 0.000) yerleşmekteydi. Ayrıca dallanan damarlar ve ülser BHK'de bulunmaktadır ve foliküler tıkaçların yokluğu layşmanyazisi destekler.

Firkete damarlar sıklıkla seboreik keratoz, keratoakantom (KA) ve SHK gibi non melanositik tümörlerde bulunur (239-241) ve genellikle lezyonun etrafında beyaz bir hale vardır (234). Uzamış ve homojen olmayan bu damarlar genellikle noktasal, lineer-düzensiz dağılımlı veya glomerüler damarlarla birlikte SHK'de bulunur (240-242). KA'da genellikle uzamış ve daha kalın yapıdadır. Yüzde yerleşen lezyonları olan 78 SHK'li hastanın dermoskopik muayenesinde ve yüzde yerleşen lezyonları olan 24 KA hastasında Zalaudek ve arkadaşları (231) hastaların %38.5 ve %37.5'inde firkete damarlar saptamıştır. Ek olarak, aynı oranda beyaz düzensiz alanlar, hedef benzeri foliküler tıkaçlar ve santral keratin yapıların izlendiği bildirilmiştir (231). KA ve SHK'li 61 hastanın bulunduğu bir çalışma grubunda, Rosendahl ve arkadaşları (243) dermoskopik muayene ile 58 lezyonu değerlendirmişler; lezyonların %16.4 oranında firkete damarlar, %39.3 oranında beyaz düzensiz alanlar ve %44.3 oranında beyaz halka saptadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca Llambrich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KL'li olguların %19'unda firkete damarlar (230); bir başka çalışma olan Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında olguların % 17.2 'sinde firkete damarlar saptanmıştır (166). Her iki çalışmada da bu damarlar sıklıkla ekstremelerde bulunan lezyonlarda izlenmiştir (166, 230). Bizim çalışmamızda % 32.9 oranında (225 lezyonun 74'ünde) firkete damarlar saptandı. Çalışmamızda firkete damarlar nodüler lezyonlarda daha sık görülmüştür. Beyaz düzensiz alan, beyaz halka ve santral keratin tıkaç yokluğunda varolan gözyaşı yapı merkezde daha sık izlenmiştir; daha az sıklıkta görülen ve daha

geniş ülserlerde bulunan firkete damarlar daha çok boyunda yerleşen lezyonlarda saptandı. Bunlar KL'in intraepidermal karsinom (IEC), KA ve SHK den ayırımında yardımcı olabilir.

Lineer damarlar değişken boyutlu ve tek bir kıvrımı olan yılanvari damarlardır (235). Zalaudek ve arkadaşları yüzde yerleşen KA'lı lezyonların %70.8'inde, SHK'li lezyonların %17.9'unda ve IEC'li lezyonların %1.4'ünde lineer damarlar saptamışlardır (231). Başka bir çalışmada SHK ve KA 'lı 61 hastanın %13.1'inde lineer damarlar saptanmıştır (243). Llambrich ve arkadaşları lineer damarları CL hastalarının %57'sinde (230), Yücel ve arkadaşları % 53.4'ünde (166) saptamışlardır. Bizim çalışmamızda lineer damarlar %50.2 (113/225) oranında gözlendi, lineer damarlar nodülo-ülseratif lezyonlarda (%52.2, p:0.843)) ve yüz bölgesinde (%58.7, p:0.034) daha sık saptanmıştır. Lineer damarlar KA, IEC ve SHK'de de izlenebileceğinden ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır.

Noktasal damarlar kısa ve vertikal dizimli kapiller damarların lezyon etrafında yerleşmesi ile gözlenen, çok küçük (0.01–0.02 mm) boyutlu kırmızı noktasal damarlardır. Melanositik cilt lezyonlarında anlamlı bir değere sahiptirler (236). Verruca vulgaris, aktinik keratoz, seboreik keratoz, Bowen hastalığı (BD) ve SHK gibi çok sayıda küçük keratinize tümörlerde de bulunabilirler (234). KL lezyonları BD, SHK ile küçük (<1 mm) ve orta (1-2 mm) düzey kalınlıktaki amelanotik melanomdan ayırt edilmelidir. Menzies ve arkadaşları <0.75mm çapın altındaki 44 adet amelanotik/hipomelanotik (AHM) lezyonların %40.9'unda noktasal damarlar saptamışlardır (244). Pizzichettave arkadaşları 29 AHM lezyonun %27.6'sında noktasal damarlar saptamışlardır (245). Argenziano ve arkadaşları 16 BD hastasının %12.5'inde ve 14 SHK hastasının %14.3'ünde aynı tip damarları görmüştür (240). Zalaudek ve arkadaşları SHK'li hastalarda benzer oranda noktasal damarlar saptamıştır (231). Başka çalışmalarda KL lezyonlarının %53 (290) ve %15.9'unda (166) bu damarlara rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda noktasal damarlar %39.6 (89/225) oranında gözlendi. Noktasal damarlar en çok boyun bölgesindeki (%71.4, p:0.174) ve nodülo-ülseratif lezyonlarda (%47.8, p:0.392) izlendi. Noktasal damarlar genellikle comma-like veya hairpin-like vessels gibi damarların başlangıcını oluşturmaktadır.

Virgül damarlar, çapı 1 mm ve üzerinde olan hafif eğimli virgül şeklindeki damarlardır. Dermal nevüs (246), melanom (234), dermatofibrom (247-249) ve BHK (240, 241) gibi lezyonlarda görülebilmektedir. Dermal nevüs için başka ayırdedici özellikler mevcut olup, pozitif prediktif değeri vardır. Trigoni ve arkadaşları dermal nevüsde %94 oranında virgül damarlar

saptadıklarını bildirmişlerdir (246). Trigoni ve arkadaşları Superficial BHK hastalarında %93, nodüler BHK hastalarında %22 oranında firkete damarlar görmüştür (250251). Micantonio ve arkadaşları aynı tip damarları %1.2 ve %1.1 oranında olduğunu bulmuştur (237). Llambrich ve arkadaşlarının CL hastaları ile yapmış oldukları bir çalışmada virgül damarlar %73 (230) iken, Yücel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu oran %4.1 oranında bulunmuştur (166). Bizim çalışmamızda virgül damarlar %21.8 oranında gözlemlendi. Virgül damarlar en sık plak lezyonlarda (%25.9, p:0.394) ve boyun bölgesinde (%57.1, p:0.021) yerleşen lezyonlarda gözlemlendi.

Polimorfik damarlar iki veya daha fazla tipteki damarların kombinasyonu şeklinde görülür. Lineer damarlar ve noktasal damarlar kombinasyonu Merkel hücreli karsinom (251) ile küçük ve orta derece kalınlıktaki AHM de gözlenebilir (244). Lineer ve noktasal damarlar kombinasyonu ekrin poromada (252), lineer düzensiz damarlar ve hairpin-like vessels kombinasyonu ve ek olarak dallanan damarlar veya lineer helical vessels birlikteliği metastatik melanom ve kalın AHM'de gözlenebilir (244, 245, 253). Lineer damarlar ve hairpin-like vessels kombinasyonu SHK ve pilomatriksomada gözlenebilir (254). Noktasal ve virgül damarlar kombinasyonu red Clark's nevüste (255), noktasal ve glomerular vessels kombinasyonu berrak hücreli karsinomda gözlenebilir (255-257). Zalaudek ve arkadaşları minik-dallanan damarlar ve noktasal damarlar kombinasyonunu Pinkus fibroeptelyomalı 10 hastanın %70'inde tespit etmiştir (258).

Micantonio ve arkadaşları 504 BHK'li hastanın sadece %1.8'inde polimorf damarlar tespit etmiştir (237). Llambrich ve arkadaşları CL' li hastaların % 26'sında (230), Yücel ve arkadaşları ise %2.8'inde (166) polimorfik damarlara rastladıklarını bildirmişlerdir. Llambrich ve arkadaşları çalışmalarında en yaygın rastlanan damar kombinasyonları hakkında bilgi vermemiştir (230). Bizim çalışmamızda; polimorf damarlar lezyonların % 50.2'sinde; noktasal damarlar %39.6'sında bulundu. Dallanan damarlar-polimorf damar birlikteliği %61.4 oranında (p:0.024); noktasal-firkete damar birlikteliği %50 oranında (p:0.025); noktasal-tirbuşon damar birlikteliği %90 oranında (p:0.330) bulunuyordu. Lineer ve noktasal kombinasyonu AHM (258), merkel hücreli karsinom (lineer ve noktasal) (267) ve SHK (lineer ve firkete) (231) bulunuyor ve farklı bir şekilde bu kombinasyonlar bizim çalışmamızda KL'de (%29.2, p:0.001) ve (%36.5, p: 0.004) oranlarında bulundu.

Cilt tutulumlu sarkoidoz hastalarında, altı hasta grubunun olduğu bir çalışma grubunda, kahverengi-turuncu –globül benzeri alanlar ve lineer damarların izlendiği bildirilmiştir (259). Lupus vulgaris, KL ile karışabilen granümatöz hastalıklardan biri olup tam olarak ayırt edilememektedir. Llambrich ve arkadaşlarına göre kahverengi-turuncu alanlar KL lezyonlarında gözlenebilir (230). Bu gibi kahverengi-turuncu alanlar yazarlar tarafından salmon-colored ovoids olarak adlandırılmaktadır ve Yücel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lezyonların %13.1’inde gözlenmiştir (166). Bizim çalışmamızda dallanan damarlar ve kahverengi-turuncu alanlar kombinasyonu %34.2 oranında gözlemlendi. Dallanan damarlar ve skar kahverengi-turuncu alanlarla en çok birlikteliği olan yapılardır ve bu yapılarında en yaygın görüldüğü lezyon rezidivans leishmanisistir. Bundan dolayı kahverengi-turuncu alanları kronikleşmenin bir göstergesi olarak değerlendirebiliriz.

Layşmanyazis; deri ve mukozalarda şekil bozuklukları yapabilen lokalize kutanöz formlarından ölüme neden olabilen generalize visseral formlarına kadar değişen ve farklı klinik belirtilerle ortaya çıkan hastalıkların genel adlandırılmasıdır. Kutanöz layşmanyazis (KL) ülkemizde Güney Doğu Anadolu bölgesinin önemli bir sağlık sorunudur. Yıl Çıbanı, Şark Çıbanı, Urfa Çıbanı, Güzellik yarası, Halep Çıbanı, Antep Çıbanı, Oriental Sore olarak da bilinen bu hastalığın insidansı, Atatürk Barajı’nın hizmete girmesiyle birlikte vektör sayısının artması, Suriye’den ülkemize doğru olan göç artışı, toplu ve hijyenik olmayan yaşam koşulları nedeniyle son yıllarda giderek artmıştır.

Çok eskilere dayanan bir geçmişi olmasına rağmen hastalarla ilk karşılaştığında hala akla getirilmemesi, KL de temel tanı sorunlarından biridir. Erken tanı ile tedavisi mümkün olduğundan, skar riskini en aza indirmek için tanıda hızlı ve güvenilir laboratuvar metotlarının yerinde uygulanması oldukça önemlidir.

Sonuç olarak; kutanöz layşmanyazisin tanısında sıklıkla kültür, insizyonel smear ve histopatolojik incelemeye başvurulmasına rağmen, bu yöntemler hem invaziv hem de zaman alıcı yöntemlerdir. Dermoskopik inceleme dermatoloji pratiğinde çok sık olarak başvuru alan ve lezyonların yakın plan görüntülenmesine dayanan non-invaziv, pratik, hızlı ve kolay uygulanan bir tanı yöntemidir. Literatürde birkaç çalışmada dermoskopik incelemenin KL tanısında da tanısallık değeri olduğu ve poliklinik koşullarında rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir. Kutanöz layşmanyaziste dermoskopik olarak kızarıklık, hiperkeratoz, kabuk, ülserasyon, gözyaşı paterni, milium, kahverengi-turuncu alanlar, beyaz-patlayan yıldız paterni, püstül skar gibi damarsal

olmayan; firkete damarlar, dallanan damarlar, polimorf damarlar, noktasal damarlar, virgöl damarlar, tirbuşon damarlar, glomerüler damarlar gibi damarsal bulgular gözlenmektedir. Çalışmamızda damarsal olan ve damarsal olmayan yapılar dermoskopik olarak değerlendirildi. Vasküler yapılardan, en yaygın morfolojik yapı olarak polimorfik damarlar (%50.2) ve noktasal damarlar (%39.6) gözlemlendi. Damarsal olmayan yapılardan en sık kızarıklık (%100), hiperkeratoz (%53.3), kabuk (%35.1) ve gözyaşı yapı (%59.1) gözlemlendi. Dallanan damarlar ve polimorf damarlar birlikteliği %61.4; noktasal-firkete damarlar birlikteliği %50; noktasal- tirbuşon damarlar birliğe %90 oranında gözlenmiştir. Dermoskopinin kutanöz leishmanisizde tanısal olarak kullanılabilmesi için daha çok yeni çalışmalara ve iyi bir dermoskopi bilgisine gerek vardır. Böylece hem hasta açısından, hem de klinisyen açısından daha yararlı olacaktır.



KAYNAKLAR

1. WHO web sayfası, www.who.int, 2007;
2. Özcel MA. GAP'ı Tehdit Eden Parazit Hastalıkları 1. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi,1995: 97-131.
3. Osman OF VL: The PCR and DAT for diagnosis and management. Royal Tropical Institute, Amsterdam, Ph. D. Thesis, 1998; 49-56
4. Kılıç SS Visseral Layşmanyazis ve Diğer Leshmania İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Editörler: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002; 685-96
5. Özbel Y.Özensoy Töz, S. Layşmanyazis. Özcel' in Tıbbi Parazit Hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği yayınları No:22, META Basım, İzmir, 2007;197-241.
6. Unat EK. Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Yay, İstanbul, 1991; 570- 9.
7. Pearson RD, Sousa QA. Leishmania species: Visceral (Kala-azar), Cutaneous and Mucosal Layşmanyazis, in Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practices of Infectious Disease. Churchill Livingstone, New York 1995; 2428-42
8. Uzun S. Kutanöz Layşmanyazis. Erisim:http://lokman.cu.edu.tr/dermatology/egitim_intern/layşmanyazis.htm. 2003;
9. Altıntaş N. Layşmanyazis, Gap ve Parazit Hastalıkları. Editör: Ali Özcel, 1993; 89-120.
10. World Health Organization.: Control Of The Leishmaniasis Technical Report Series Geneva 1990; 793-4.
11. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri Ve Bunlarla Olusan Hastalıkları. Unat'ın Tıp Parazitolojisi Besinci Baskı. Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları. No 15. Doyuran Matbaası, İstanbul, 1995; 564–86.
12. Gezen C. Deri Layşmanyazis'i. Layşmanyazis, kala-zar ve sark çıbanı. 2. Ulusal Parazitoloji Kongresi. T. Par. Derneği no: 1981; 2-3.
13. Pearson RD, Sousa ADQ, Jeromino SM. B. Leishmania species: visceral (kala-azar), cutaneous and mucosal layşmanyazis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds: Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Ed, Philedelphia: Churchill Livingstone: 2000; 6(173): 2831-44.
14. Ertabaklar H, Özkan T A, Özensoy S, Özbel Y, et al. Çorum'da Çocuklarda Visseral Layşmanyazis İncelenmesi. Türkiye Parazitol Derg, 2003; 27(4): 233-6.

15. Ok ÜZ, Balcıoğlu IC, Özkan AT, Özensoy S, Özbel Y. Layşmanyazis in Turkey. *Acta Tropica* 2002; 84: 43-8.
16. Polat E. Visseral Layşmanyazis Tanısı. XIII. Ulusal Parazitoloji Kongresi. Özet Kitabı 2003; 105-6.
17. Schallig HDF H, Schone GJ, Koron CCM, Hailu A, Veeken CF. Development and application of simple diagnostic tools for visceral layşmanyazis. *Med Microbiol Immunol* 2001;190: 69-71.
18. Pearson RD, Saosa AD, Jeronimo SM. Leishmania species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous and Mucosal Layşmanyazis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Ed.) *Principles and Practise Of Infectious Diseases Philadelphia: Churchill-Livingstone.* 2005; 2831-41.
19. Desjeux P. Leishmaniosis. Guerrant Walker, Weller (Ed.) *Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens and Practise.* Churchill and Livingstone. 2005; (s.884-1722)
20. Engwerda CR ve Kaye PM Organ-specific immune responses associated with infectious disease. *Immunol Today* 2000; 21 (2): 73-8.
21. Yurdakul P Immunopathogenesis of Leishmania infections. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39(3): 363-81.
22. Engwerda CR, Ato M ve Kaye PM Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral layşmanyazis. *Trends Parasitol* 2004; 20(11): 524-30.
23. Kaye PM, Svensson M, Ato M, Maroof A, Polley R, Stager S ve digerleri. The immunopathology of experimental visceral layşmanyazis. *Immunol Rev* 2004; 201: 239-53.
24. Garcia LS Layşmanyazis. Lynne Shore Garcia ve digerleri (Ed.) *Diagnostic Medical Parasitology Washington DC: ASM Press* 2001; 205-34.
25. Turgay N. Leishmaniosis ve 9mmunopatolojisi. M.A. Özcel (Ed.) *Tıbbi ve Veteriner 9mmunoparazitoloji İzmir: Türkiye Parazitoloji Dernegi Yayınları No:21.* 2007; 155-67.
26. World Health Organization. Control of Neglected Tropical Diseases. NT Erisim: www.who.int/neglected_diseases/en/
27. Slappendel 1998;
28. Maroli M, Pennisi MG, Di Muccio T, Khoury C, Gradoni L, Gramiccia M. Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol.* 2007; 30: 145(3-4): 357-60.

29. Tait A, Sacks DL The cell biology of parasite invasion and survival. Parasitol. Today, 1988; 4: 228-33.
30. Christine F. Immunological and Biochemical identification of human Leishmania strains isolated in Greece. 1990;
31. Cox FEG. History of Human Parasitology. Clin Microbiol Rev. 2002; 15: 595–612.
32. Bari A. Chronology of cutaneous layşmanyazis: An overview of the history of the disease. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2006; 16:247-8.
33. Rezaei Azizi N. Bodrum yarımadasında layşmanyazis epidemiyolojisinin araştırılması. Doktora Tezi, 2008;
34. Uzun S. Kutanöz Layşmanyazis. Tüzün Y, Gürer M.A, Serdaroğlu S, Aksungur VL, et al. Dermatoloji. 3. Baskı; 2008; 659-82
35. Van Den Enden, E. Layşmanyazis. <http://www.itg.be/itg/Distancelearning/LectureNotesVandenEndenE/Teksten/sylabus05> Leishmaniasis 2002
36. Pigott DM, Bhatt S, Golding N, et al. Global distribution maps of the leishmaniasis. Elife 2014; 3-4.
37. Pigott DM, Golding N, Messina JP, et al. Global database of layşmanyazis occurrence locations, 1960-2012. Sci Data 2014; 1: 140036-7.
38. Uptodate 2016
39. Gurel MS, Yeşilova Y, Olgen MK, Ozbel Y. Türkiye’de Kutanöz Layşmanyazisin Durumu. Türkiye Parazitoloj Derg 2012;36:121-9.
40. Sucakli MB, Saka G. Epidemiology of cutaneous layşmanyazis in Diyarbakır (2002 – 2006) Türkiye Parazitoloj Derg 2007; 31: 165-9.
41. Mark S. Bailey, MRCP, Diana N.J. Lockwood, BSc, MD, FRCP, Cutaneous layşmanyazis Clinics in Dermatology, 2007; 25: 203–11.
42. Ertem M, Aytekin S, Acemoğlu H, Akpolat N, Aytekin N, Diyarbakır Dicle İlçesi Dedeköy ve Durabeyli’de Kutanöz layşmanyazis Olgularının İncelenmesi Türkiye Parazitoloji Dergisi 2004; 28(2):65-68.
43. Ser Ö, Cetin H. Cutaneous Layşmanyazis and Its Status in Antalya, Turkey. Türkiye Parazitoloj Derg 2013; 37: 84-91.
44. Allahverdiyev A, Bağirova M, Koç ÇR, Öztel ON, Elçiçek S, Ateş SC, Karaca TD. Layşmanyazise karşı aşı geliştirilmesinde yaklaşımlar ve problemler. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2010; 34(2):122-3

45. World Health Organization web sayfası. Erişim tarihi: 12.01.2012. www.who.int/layşmanyazis/burden/en/
46. World Health Organization web sayfası. Erişim tarihi: 16.02.2012. Report Of The Consultative Meeting On Cutaneous Layşmanyazis Control Of The Leishmaniasis Technical Report, Geneva, 2007;1-36.
47. WHO Technical Report Series 949. "Control of the Leishmaniasis." 2010. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf (Accessed on September 04, 2012;
48. Reithinger R, Mohsen M, Leslie T. Risk factors for anthroponotic cutaneous Layşmanyazis at the household level in Kabul, Afghanistan. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: 639-40.
49. Lewis, D. J. Phlebotomid sandflies. *Bull Org Mond Sante*, 1971; 44: 535- 51.
50. WHO Technical Report "Layşmanyazis", Report No: 701 1984;
51. 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.
52. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin. Microbiol Rev* 2001; 14: 659–88.
53. Lupi O. Protozoa and parasites. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2nd ed. Edinburg: Mosby,2008; (1); 1263-90.
54. Gill V, Gillp, Immunotherapy and Immunochemotherapy for Layşmanyazis: An Overview *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences* 2013; 2(3): 1528-41.
55. *Deri Layşmanyazisi. İnsanda Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü Kitabından Editör: Abram S Beneson Çeviri editörü: Muzaffer Akyol, Hatiboğlu Yayınevi* 1986; 243-7.
56. Klaus SN, Frankenburg S, Dhar AD. Layşmanyazis and Other Protozoan Infections. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th Ed. 2003; 2215-24.
57. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Broker S. Cutaneous layşmanyazis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 581–96.
58. Waitumbi J, Warburg A. Phlebotomus Papatasi Saliva Inhibits Protein Phosphatase Activity and Nitric Oxid Production by Murine Macrophages. *Infection and Immunity* 1998; 66: 1534-37.

59. Harman M. Layşmanyasis Kutis Tedavisi. Tuzun Y, Serdaroğlu S, editorler. Dermatolojide Gelişmeler-8. İstanbul: Umur Basım ve Kırtasiye San. ve Tic. A.Ş; 2009; 32-5.
60. Alptekin D, Kasap M, Luleyap U, Kasap H, Aksoy S, Wilson ML. Sandflies (Diptera: Psychodidae) associated with epidemic cutaneous layşmanyasis in Sanliurfa, Turkey. J Med Entomol 1999; 36: 277-81.
61. Toprak S, Ozer N. Sand fly species of Sanliurfa province in Turkey. Med Vet Entomol 2005; 19: 107-10.
62. Volf P, Ozbel Y, Akkafa F, Svobodova M, Votypka J, Chang KP. Sand flies (Diptera: Phlebotominae) in Sanliurfa, Turkey: relationship of Phlebotomus sergenti with the epidemic of anthroponotic cutaneous layşmanyasis. J Med Entomol 2002; 39: 12-5.
63. Yaman M, Ozbel Y. The sandflies (Diptera: Psychodidae) in the Turkish province of Hatay: some possible vectors of the parasites causing human cutaneous layşmanyasis. Ann Trop Med Parasitol 2004; 98: 741-50.
64. Sanchez JL, Diniega BM, Small JW, et al. Epidemiologic investigation of an outbreak of cutaneous layşmanyasis in a defined geographic focus of transmission. Am J Trop Med Hyg 1992; 47:47-54.
65. Özcel MA. Parazit Hastalıklarında Tanı 1. Baskı İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1997;
66. Töre O. Protozooloji, Kılıçturgay K. Editör. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji, 2. Baskı. İstanbul: Bursa Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 251-67.
67. Özçelik S. Kamçılı Protozoonlar ve Yaptıkları Hastalıklar, Ustaçelebi Ş. Editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Güneş Kitapevi, 1999; 1191-207.
68. Saygı G. Temel Tıbbi Parazitoloji 1. Baskı Esnaf Ofset Matbaacılık Sivas, 1998; 58-9.
69. Frederic L, James J. Cultivation of Clinically Significant Hemoflagellates, Clinical Microbiology Reviews, 2002; 15(3): 374-89.
70. Unat E.K.:Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İst. Üniv. Cerr. Tıp Fak.Yayın no:15, 1995;
71. Gurel MS, Ulukanligil M, Ozbilge H. Cutaneous layşmanyasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). Int J Dermatol 2002; 41: 32-7.
72. Uzun S, Durdu M, Culha G, Allahverdiyev AM, Memişoğlu HR. Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous layşmanyasis: recent experience in Turkey. J Parasitol 2004;90: 853-9.
73. Memişoğlu HR. Kutanöz Layşmanyasis. ANKEM Dergisi. 1997;11(3): 319-29.

74. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of New World cutaneous layşmanyazis – a systematic review with a meta-analysis. *International Journal of Dermatology*. 2008; 47: 109–24.
75. Pearson RD, and Queiroz Sousa A. Clinical spectrum of Layşmanyazis. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 22: 1-13.
76. Blum JA, DTM&H and Hatz CF. Treatment of Cutaneous Layşmanyazis in travelers 2009. *J Travel Med*. 2009; 16: 123–31.
77. Uzun S, Baba M, Acar MA, Memişoğlu HR. Hulusi Behçet'in çivi belirtisinin kutanöz layşmanyazisin klinik tanısındaki değeri. *Türkderm*. 2002; 36: 20-3.
78. Minodiera P, Parolab P. Cutaneous layşmanyazis treatment. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2007; 5: 150–8.
79. Desjeux P. Layşmanyazis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2004; 27: 305-18.
80. Varışlı AN. Kutanöz Leshmanaisis'li Hastaların Tanı Ve Takibinde Real Time PCR Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, 2005; Eroğlu F. Kutanöz Leyişmanyozlu hastalarda etken türlerin PCR-RFLP yöntemi ile tanımlanması. Yüksek Lisans Tezi, 2008;
81. World Health Organization: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010. Control of the Leishmaniases, WHO Technical Report Series. 2010; 949:1-202.
82. Samady JA, Schwartz RA. Old World cutaneous layşmanyazis. *International Journal of Dermatology*. 1997;36:161-66
83. Romero GAS, Guerra MVF, et al. Sensitivity of the polymerase chain reaction for the diagnosis of cutaneous layşmanyazis due to *Leishmania (Viannia) guyanensis*. *Acta Tropica*. 2001; 79: 225–29.
84. Ameen M. Cutaneous layşmanyazis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2010; 35: 699–705.
85. Akilov OE, Khachemoune A, Hasan T. Clinical manifestations and classification of Old World cutaneous layşmanyazis. *International Journal of Dermatology*. 2007;46: 132–42.
86. Hepburn NC. Cutaneous layşmanyazis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000;25:363-70.
87. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y, Treatment of acute Old World cutaneous layşmanyazis: A systematic review of the randomized controlld trials. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2): 335:1-29.

88. Darius R, Amir H, David A. Histologic Diagnosis of Cutaneous Layşmanyazis. *Clinics in Dermatology*. 1999;17:297–304.
89. Ersöz Ş. Şark çıbanı hastalarında L-arginin NO yolunun incelenerek oksidan ve antioksidanlarla korelasyonunun araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, 2006;
90. Momeni AZ, Aminjavaheri M. Clinical picture of cutaneous layşmanyazis in Isfahan, Iran. *Int J Dermatol*. 1994;33:260–65.
91. Magill AJ, Grögl M, Gasser RA Jr, et al. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* 1993; 328:1383-4.
92. Kubba R, Al-Gindan Y. Layşmanyazis. *Dermatol Clin*. 1989;7: 331–51.
93. Esrefoglu M, Ozcan H. Atypical clinical form of cutaneous layşmanyazis: Erysipeloid form. *Int J Dermatol*. 2004;43:827–29.
94. Salmanpour R, Handjani F, Zerehsaz F, et al. Erysipeloid layşmanyazis: an unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol*. 1999;9:458–59.
95. Rubio FA, Robayna G, Herranz P, et al. Layşmanyazis presenting as a psoriasiform eruption in AIDS. *Br J Dermatol*. 1997;136:792–94.
96. Griffiths WAD. Old World cutaneous layşmanyazis. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, Vol. 2. London, Orlando: Academic Press; 1987;2:617–36.
97. Raja KM, Khan AA, Hameed A, et al. Unusual clinical variants of cutaneous layşmanyazis in Pakistan. *Br J Dermatol*. 1998;139:111–13.
98. Bienzle U, Ebert F, Dietrich M. Cutaneous layşmanyazis in Eastern Saudi Arabia. Epidemiological and clinical features in a nonimmune population living in an endemic area. *Tropenmed Parasitol*. 1978;29:188–93.
99. Iftikhar N, Bari I, Ejaz A. Rare variants of cutaneous layşmanyazis: whitlow, paronychia, and sporotrichoid. *Int J Dermatol*. 2003;42:807–9.
100. Kibbi AG, Karam PG, Kurban AK. Sporotrichoid layşmanyazis in patients from Saudi Arabia: clinical and histologic features. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:759–64.
101. Spier S, Medenica M, McMillan S, et al. Sporotrichoid layşmanyazis. *Arch Dermatol*. 1977;113:1104–5.
102. Youssef S, Hammami H, Cheffai S, Dhaoui MR, Jaber K, Doss N. Unilateral erythema nodosum and homolateral cutaneous layşmanyazis. *Med Mal Infect*. 2009;39(9):739-40 95
103. Grevelink SA, Lerner EA. Layşmanyazis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:257-72

- 104.**Schönian G, Akuffo H, Lewin S, et al. Genetic variability within the species *Leishmania aethiopica* does not correlate with clinical variations of cutaneous layşmanyazis. *Mol Biochem Parasitol.* 2000;106:239–48.
- 105.**Jacobs B, Brown DL. Cutaneous furuncular myiasis: Human infestation by the botfly. *Can J Plast Surg.* 2006;14(1):31-2
- 106.**Yaghoobi R, Maraghi S, Bagherani N, Rafiei A. Cutaneous layşmanyazis of the lid: a repor of nine cases. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24(1):40-3
- 107.**Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hassan AM, et al. Dissemination in cutaneous layşmanyazis. 3. Lymph node involvement. *Int J Dermatol.* 1989;28:248–54.
- 108.**Alam K, Maheshwari V, Bhargava S, Anshu J, Uroos F, ErshadUH. Histological diagnosis of madura foot (Mycetoma): a must for definitive treatment. *J Glob Infect Dis.* 2009;1(1):64-7
- 109.**Jombo GTA, Gyoh SK. Unusual presentations of cutaneous layşmanyazis in clinical practice and potential challenges in diagnosis: a comprehensive analysis of literatüre reviews. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2010;917-21.
- 110.**Kubba R, Al-Gindan Y, el-Hassan AM, Omer AH. Clinical diagnosis of cutaneous layşmanyazis (oriental sore). *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1183-4.
- 111.**Berman, J.D., (1997). "Human layşmanyazis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years", *Clin Infect Dis*, 24:684-703.
- 112.**Barral A, Badaró R, Barral-Netto M, et al. Isolation of *Leishmania mexicana amazonensis* from the bone marrow in a case of American visceral layşmanyazis. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:732.
- 113.**Monroy-Ostria A, Hernandez-Montes O, Barker DC. Aetiology of visceral layşmanyazis in Mexico. *Acta Trop* 2000; 75:155.
- 114.**Sacks DL, Kenney RT, Kreutzer RD, et al. Indian kala-azar caused by *Leishmania tropica*. *Lancet* 1995; 345:959.
- 115.**Magill AJ, Grögl M, Gasser RA Jr, et al. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med* 1993; 328:1383-4.
- 116.**Ak M, Özbel Y, Özensoy S, ve Turgay N, (1995). "Visseral Layşmanyazis immun yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları", *Türkiye Parazitoloji Derneği, Yayın No: 12: 69-119.*
- 117.**Elçicek S, Polimerlerin *Leishmania-Konak Hücre Etkileşimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2009;

- 118.**Garcia LS, "Diagnostic medical parasitology", 4th Edition, (Washington, D.C.: ASM Press). 2001;
- 119.**Sundar S ve Rai M "Laboratory diagnosis of visceral layşmanyazis", Clin Diagn Lab Immunol, 2002; 9:951-8.
- 120.**Unat EK, Yücel A, Altaş K ve Samastı M, "Unat'ın Tıp Parazitolojisi", Volume 15, (Doyuran Matbası) 1995;
- 121.**Bettini S ve Gradoni L, "Canine layşmanyazis in the Mediterranean area and its implications for human layşmanyazis", Insect science and its application, 1986; 7: 241-5.
- 122.**Singh S. New Developments in diagnosis of layşmanyazis. Indian J Med Res. 2006; 123: 330-41.
- 123.**Duarte MI, Silva MR, Goto H, et al. Interstitial nephritis in human kala-azar. Trans R Soc Trop Med Hyg 1983; 77:531.
- 124.**Dutra M, Martinelli R, de Carvalho EM, et al. Renal involvement in visceral layşmanyazis. Am J Kidney Dis 1985; 6: 22-3.
- 125.**Libório AB, Rocha NA, Oliveira MJ, et al. Acute kidney injury in children with visceral layşmanyazis. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 451-2.
- 126.**Lima Verde FA, Lima Verde FA, Lima Verde IA, et al. Evaluation of renal function in human visceral layşmanyazis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. J Nephrol 2007; 20: 430-1.
- 127.**Costa FA, Guerra JL, Silva SM, et al. CD4(+) T cells participate in the nephropathy of canine visceral layşmanyazis. Braz J Med Biol Res 2000; 33: 1455-6.
- 128.**Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. Am J Clin Pathol 2013; 139:713-4.
- 129.**Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, et al. Visceral layşmanyazis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis--case report and systematic review. J Infect 2008; 56: 381-2.
- 130.**http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2015/12000/Hemophagocytic_Syndrome_in_Children_With_Visceral.7.aspx (Accessed on December 08, 2015).
- 131.**Desjeux P, UNAIDS, (1998). Leishmania and HIV in Gridlock: WHO/CTD/LEISH/98.9 Add. 1 UNAIDS/98.23: 5-27.
- 132.**Pineda JA, Gallardo JA, Macias J et al. Prevalence of and factors associated with visceral layşmanyazis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients in southern Spain. J Clin Microbiol, 1998; 36: 2419-22

- 133.**Bryceson ADM Layşmanyazis. In: Cook G.C. (Ed). "Manson's Tropical Diseases". 20th Ed. WB. Saunders Comp, 1996; 1213- 45.
- 134.**Centers for Disease Control and Prevention web sayfası <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/layşmanyazis.htm/> Erişim tarihi: 19.04.2013.
- 135.**Ok ÜZ Leishmania HIV/AIDS. 4. AIDS Kongresi (8-10. Nisan) Kongre Kitabı. Kuşadası, 1999; 156-62.
- 136.**Perello-Roso A, Lopez-Aldeguer J, Garcia-Gasco P, Blanes MPolyarthritis caused by Leishmania in a patient with AIDS. Clin Infect Dis, 1996; 22: 1113-4.
- 137.**Hashim FA, Ali MS, Satti M, El-Hassan AM, 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: 431-2.
- 138.**Laguna F, Samaniego JG, Soriano V, Valencia E, et al. Gastrointestinal layşmanyazis in HIV infected patients report of five cases and review. Clin Infect Dis, 1994; 19: 48-53.
- 139.**Munir A, Janjua SA, Hussain I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimonate alone and in combination with intralezyonel meglumine antimonate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. Acta Dermatovenereol Croat 2008; 16: 60-4.
- 140.**Michel G, Pomares C, Ferrua B, ve Marty P, "Importance of worldwide asymptomatic carriers of Leishmania infantum (L. chagasi) in human", Acta Trop, 2011; 119:69-75.
- 141.**Riera C, Fisa R, Lopez-Chejade P, Serra T, Girona E, Jimenez M, Muncunill J, Seden M, Mascaro M, Udina M, Gallego M, Carrio J, Forteza A, ve Portus M, Asymptomatic infection by Leishmania infantum in blood donors from the Balearic Islands (Spain). Transfusion 2008; 48: 1383-9.
- 142.**Romero HD, Silva Lde A, Silva-Vergara ML, Rodrigues V, Costa RT, Guimaraes SF, Alecrim W, Moraes-Souza H, ve Prata A, "Comparative study of serologic tests for the diagnosis of asymptomatic visceral layşmanyazis in an endemic area", Am J Trop Med Hyg, 2009; 81: 27-33.
- 143.**Gama ME, Costa JM., Gomes CM, ve Corbett CE, "Subclinical form of the American visceral layşmanyazis", Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004; 99:889-93.
- 144.**Cardo LJ, "Leishmania: risk to the blood supply", Transfusion 2006; 46: 1641- 5.
- 145.**Pittaluga G, "Enfermedades de los países cálidos y parasitología general", (Jiménez y Molina) 1923;

- 146.**Badaro R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, ve Johnson WD, "New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis", *J Infect Dis*, 1986; 154: 1003-11.
- 147.**Jeronimo S, Teixeira MJ, Sousa AQ, Thielking P, Pearson RD ve Evans TG, "Natural history of *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up", *Clinical infectious diseases*, 2000; 30:608-9.
- 148.**le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuve JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I, Rousseau D ve Kubar J, "Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France", *J Clin Microbiol*, 1999; 37: 1953-7.
- 149.**Riera C, Fisa R, Udina M, Gallego M, ve Portus M, "Detection of *Leishmania infantum* cryptic infection in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Eivissa, Balearic Islands, Spain) by different diagnostic methods", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2004; 98:102-10.
- 150.**Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, Lopez-Velez R, Molina R ve Moreno J, "*Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years", *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10: 298-319.
- 151.**Marty P, Lelievre A, Quaranta JF, Rahal A, Gari-Toussaint M, ve Le Fichoux Y, "Use of the leishmanin skin test and Western blot analysis for epidemiological studies in visceral leishmaniasis areas: experience in a highly endemic focus in Alpes-Maritimes (France)", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1994; 88:658-9.
- 152.**Otero AC, da Silva VO, Luz KG, Palatnik M, Pirmez C, Fernandes O ve Palatnik de Sousa CB, "Short report: occurrence of *Leishmania donovani* DNA in donated blood from seroreactive Brazilian blood donors", *Am J Trop Med Hyg*, 2000; 62: 128-31.
- 153.**le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuve JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I, Rousseau D ve Kubar J, "Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia 1999;
- 154.**Colomba C, Saporito L, Polara VF, Barone T, Corrao A ve Titone L, "Serological screening for *Leishmania infantum* in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Sicily, Italy)", *Transfus Apher Sci*, 2005; 33: 311-4.
- 155.**Biglino A, Bolla C, Concialdi E, Trisciuglio A, Romano A ve Ferroglio E, "Asymptomatic *Leishmania infantum* infection in an area of northwestern Italy (Piedmont region) where such infections are traditionally nonendemic", *J Clin Microbiol*, 2010; 48: 131-6.

- 156.** Martinez JE, Alba Arias L, Escobar MA ve Saravia NG, "Haemoculture of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from two cases of mucosal leishmaniasis: re-examination of haematogenous dissemination", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1992; 86: 392-4.
- 157.** Gasser RA, Jr Magill AJ, Oster CN ve Tramont EC, "The threat of infectious disease in Americans returning from Operation Desert Storm", *N Engl J Med*, 1991; 324: 859-64.
- 158.** Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniasis—new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends Parasitol*. 2008; 24: 324–30.
- 159.** Eduardo AFC, Laura R, Mariana AFC, et al. Specific Serodiagnosis of Canine Visceral Leishmaniasis Using *Leishmania* Species Ribosomal Protein Extracts. *Clinical and vaccine immunology*, dec, 2009; 1774–80.
- 160.** Maroli M, Mizzoni V, Siragusa C, et al. Evidence for an impact the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. *Medical and Veterinary Entomology* 2001; 15:358-63.
- 161.** Agut A. Clinical and radiographic study of bone and joint lesions in 26 dogs with leishmaniasis. *Vet. Rec.* 2003; 153: 648–52.
- 162.** T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Şark Çıbanı ile ilgili 2003/126 Sayılı Genelgesi Erişim tarihi 15.01.2012 <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-12308/h/sarkcibanikitap.pdf>
- 163.** AYTEKİN S. Kutanöz leishmaniasiste tedavi yaklaşımları. *Türkderm.* 2009; 43: 44-7.
- 164.** G AKÇALI C. Hatay ve çevresinde saptanan kutanöz leishmaniasis olguları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2006; 30(4): 268-71.
- 165.** Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al. Epiluminescence microscopy: criteria of cutaneous melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 68–74.
- 166.** YUCEL A, GUNASTI S, DENLİ Y, et al. Cutaneous leishmaniasis: new dermoscopic findings. *Int J Dermatol* 2013; 52: 831–837.
- 167.** ZALAUDEK I, GIACOMEL J, ARGENZIANO G, et al. Dermoscopy of facial non-pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 951–6.
- 168.** COSTA S, D'OLIVERA A, BACELLAR O, CARVALHO EM. T Cell Response of Asymptomatic *L. chagasi* Infected Subjects to Recombinant *Leishmania* Antigens. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1999; 94(3): 367–70.

169. Ozensoy S, Ozbel Y, Turgay N. Serodiagnosis and Epidemiology of Visceral Leishmaniasis in Turkey, *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 363–9.
170. Rosario EY, Genaro O, Silva J, Costa R. Evolution of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Crude Leishmania and Recombinant Antigens as a Diagnostic Marker for Canine Visceral Leishmaniasis, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005; 100(2): 197–203.
171. Handemir E, Kaya N, Şenlik B, Kamburgil K. Askeri Personelde Visceral Leishmaniasis Seroprevalansı, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2002; 26(1): 31–3.
172. Lanus EC, Pinero JE, Gonzales AC. Detection of Leishmania Braziliensis in Human Paraffin Embedded Tissues From Tucuman Argentina by PCR. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100 (2):187–92.
173. Özbel Y, Oksam L, Ozensoy S. A Survey on Canine Leishmaniasis in Western Turkey by Parasite, DNA and Antibody Detection Assay, *Acta Tropica* 2000; 74: 1-6.
174. Alten B, Çağlar S. Vektör ekolojisi ve mücadelesi. Sağlık Bakanlığı Ankara 1998; 189-205.
175. Çulha G. Deri leishmaniazisinde doğrudan boyama ile pozitif bulunan olgularda polimeraz zincir reaksiyonunun tanı değeri. Doktora tezi, Adana 2002; 3-16.
176. Killick-Kendrick R. The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. *Clinics in Dermatology*; 1999; 17: 279–89.
177. Alexander B, Maroli M. Control of Phlebotominae sand flies. *Med. Vet. Entomol*. 2003; 17: 1-18,
178. Warburg A, Faiman R. Research priorities for the control of phlebotomine sand flies. *Journal of Vector Ecology*. Vol. 36, Supplement 2011; 1: 10-6.
179. Kassem HA, Tewfik MK, El Sawaf BM. Evaluation of avermectins as sandfly control agents. *Ann. Trop. Med. Parasitol*. 2001; 95: 405-11.
180. Faiman R, Cuno R, Warburg A. Control of phlebotomine sand flies with vertical fine-mesh nets. *J. Med. Entomol*. 2009; 46: 820-31.
181. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: historical perspectives and new developments. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2008; 58: 865-71.
182. Sirak-Wizeman M, Faiman R, Al-Jawabreh A, Warburg A. Control of phlebotomine sandflies in confined spaces using diffusible repellents and insecticides. *Med. Vet. Entomol*. 2008; 22: 405-12.
183. Leishmaniasis: Strategic Direction of Research, Feb TDR, <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/lifecycle.htm> 2002;

- 184.**Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in layşmanyazis. The Lancet. 2005;366(9496):1561–657.
- 185.**Al-Jassir MS. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. Food Chem. 1992;45:239–242.
- 186.**Markle WH, Makhour K. Cutaneous layşmanyazis: Recognition treatment. American Family physicians 2004; 69: 1455-60.
- 187.**Goto H, Laulette Lindoso L JA, Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Inf Dis N Am 2012; 26: 293-4.
- 188.**Parasites –Layşmanyazis:Centers for Disease Control and Prevention http://www.cdc.gov//parasites//layşmanyazis/health_professionals/index.html#tx (accessed March 25, 2013).
- 189.**Drugs for parasitic infections, 2nd ed; The Medical Letter New Rochelle, NY. 2010; 26-7.
- 190.**Uzun S. Kutanöz layşmanyazis Tanı ve Tedavisi: Pratik Yaklaşımlar Dermatose 2002; 1(4): 32- 8.
- 191.**Ayi B. Layşmanyazis. X-Pharm: comprehensive pharmacology Reference 2008:1-10.
- 192.**Nieto J, Alvar J, Mullen AB, Pharmacokinetics. Toxicities, and Efficacies of Sodium Stibogluconate Formulations after Intravenous Administration in Animals Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003; 47: 2781–7.
- 193.**Ertuğ S, Aydın N, Gültekin B, Doyuran SE. Aydın İlindeki Deri Layşmanyazisi Olgularının Retrospektif İncelenmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2002; 26 (2):140-2
- 194.**Philippe Minodiera, Philippe Parola. Cutaneous layşmanyazis treatment. J TravelMed and Infect Dis 2007;5:150–8.
- 195.**Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of cutaneous layşmanyazis and J Dermatol, 2002; 41: 819-21.
- 196.**Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous layşmanyazis. Int J Dermatol 2006; 45: 819-21.
- 197.**Momeni AZ, Reiszade MR, Aminjavaheri M. Treatment of cutaneous layşmanyazis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimonate. Int J Dermatol 2002; 41: 4412-3.

- 198.**Kocyigit A, Erel O, Gurel MS, Avcı S, Akteje N. Alterrations of serum selenium, zinc, copper, and iron concentrations and related antioxidant enzyme activities in patients with cutaneous layşmanyazis. *Biol Trace Res* 1998;65:271-81.
- 199.**Solomon M, Baum S, Barzilai A, et al. Treatment of cutaneous layşmanyazis with intralesional sodium stibogluconate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1189-90.
- 200.**Sharquie KE, Al-Talib KK, Chu AC. Intralesional therapy of cutaneous layşmanyazis with sodium stibogluconate antimony. *Br J Dermatol* 1988; 119:53-4.
- 201.**Tallab TM, Bahamdani KA, Mirdad S, et al. Cutaneous layşmanyazis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol* 1996; 35:594.
- 202.**Kim DH, Chung HJ, Bleyts J, Ghohestani RF. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous layşmanyazis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: 381-2.
- 203.**El-On J, Livshin R, Even-Paz Z, et al. Topical treatment of cutaneous layşmanyazis. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 284-5.
- 204.**Ben Salah A, Zakraoui H, Zaatour A, et al. A randomized, placebo-controlled trial in Tunisia treating cutaneous layşmanyazis with paromomycin ointment. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53:162-3.
- 205.**Asilian A, Jalayer T, Whitworth JA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous layşmanyazis in Iran. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 648-9.
- 206.**Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P, et al. Treatment of cutaneous layşmanyazis with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 147-8.
- 207.**Ben Salah A, Buffet PA, Morizot G, et al. WR279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of *Leishmania major* cutaneous layşmanyazis: a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3:432-3.
- 208.**Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous layşmanyazis. *N Engl J Med* 2013; 368:524-5.
- 209.**Lupi O, Bartlett BL, Haugen RN. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 897-925.
- 210.**Firooz A, Khamesipour A, Ghoorchi M, Nassiri-Kashani M, Eskandari SE, Khatami A, et al. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for acute cutaneous

- layşmanyazis: a randomized assessor-blind controlled trial. *Arch Dermatol* 2006;142:1575-9.
- 211.**Crawford R, Holmes D, Meymandi S. Comparative study of the efficacy of combined imiquimod 5% cream and intralesional meglumine antimoniate versus imiquimod 5% cream and intralesional meglumine antimoniate alone for the treatment of cutaneous layşmanyazis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(Suppl): 118-9.
- 212.**Ok UZ, Balcioğlu İC, Özkan AT, Özensoy S, Özbel Y. Layşmanyazis in Turkey. *Acta Tropica* 2002; 84: 43-8.
- 213.**Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous layşmanyazis. *Int J Dermatol* 2004; 43:281-2.
- 214.**Salmanpour R, Razmavar MR, Abtahi N. Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous layşmanyazis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1115-6.
- 215.**Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, et al. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous layşmanyazis in children. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 172-3.
- 216.**Al-Majali O, Routh HB, Abuloham O, et al. A 2-year study of liquid nitrogen therapy in cutaneous layşmanyazis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 460-1.
- 217.**Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous layşmanyazis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 634-5.
- 218.**Weina PJ, Neafie RC, Wortmann G et al. Old World Layşmanyazis: An Emerging Infection among Deployed US Military and Civilian Workers. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1674–80.
- 219.**Berman JD, Neva FA. Effect of temperature on multiplication of *Leishmania* amastigotes within human monocyte-derived macrophages in vitro. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30: 318-9.
- 220.**Sadeghian G, Nilfroushzadeh MA, Irajı F. Efficacy of local heat therapy by radiofrequency in the treatment of cutaneous layşmanyazis, compared with intralesional injection of meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 371-2.
- 221.**López L, Robayo M, Vargas M, Vélez ID. Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous layşmanyazis. *Trials* 2012; 13: 58-9.

- 222.**Aronson NE, Wortmann GW, Byrne WR, et al. A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: 628-9.
- 223.**Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, et al. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1148-9.
- 224.**Modabber F. Leishmaniasis vaccines: past, present and future. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 36: 58–61.
- 225.**Turgay N. Leishmaniasis Aşı Çalışmalarında Son Gelişmeler: Ne Zaman Aşılabiliriz?. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2005; 29 (4): 232-4.
- 226.**Strauss-Ayali D, Baneth G. Canine Visceral Leishmaniasis. *International Veterinary Information Service (www.ivis.org)*, Ithaca, New York, USA, Document No. 2000; 107: 300-1.
- 227.**Noli C. Canine leishmaniasis. *Waltam Focus*, 1999; 9(2): 16-24.
- 228.**Alvar J, Molina R, San Andreas M. et al. Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*; 1994, 88: 371–8.
- 229.**Özcel MA, Ğnci A, Turgay N, Korođlu E. Tıbbi ve Veteriner Ğmmunoparazitoloji, *Türkiye Parazitoloji Derneği* 2007; 21: 155-66.
- 230.**Llambrich A, Zaballos P, Terasa F, et al. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2009; 60: 756–61.
- 231.**Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 589–97.
- 232.**Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, et al. Terminology in surface microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1159–62.
- 233.**Braun RP, Rabinovitz H, Tzu JE, et al. Dermoscopy research – an update. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 165–71.
- 234.**Kreusch J. Vascular patterns in skin tumors. *Clin Dermatol* 2002; 20: 248–54.
- 235.**Kittler H, Riedl E, Rosendahl C, et al. Dermoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis. *Dermatopathology* 2008; 14:4-5.

- 236.**Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose non-pigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy. Part II. Non-melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 377–86.
- 237.**Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 358–61.
- 238.**Giacomel J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1710–3.
- 239.**Kreusch J, Koch F. Incident light microscopic characterization of vascular patterns in skin tumors. [In German.]. *Hautarzt* 1996; 47: 264–72.
- 240.**Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors. A dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1485–9.
- 241.**Zalaudek I, Argenziano G, Oliviero M, et al. Dermoscopy of non-pigmented skin tumors. In: Thiers BH, Lang PG Jr, eds. *Year Book of Dermatology and Dermatologic Surgery* 2007. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2007; 23–38.
- 242.**Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, et al. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2006; 32: 423–5.
- 243.**Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 2012; 17: 1–7. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1120–7.
- 244.**Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1120–7.
- 245.**Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1117–24.
- 246.**Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1012–6.
- 247.**Agero ANL, Taliercio S, Dusza SW, et al. Conventional and polarized dermoscopy features of dermatofibroma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1431–7.
- 248.**Karaarslan IK, Gencoglan G, Akalin T, et al. Different dermoscopic faces of dermatofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 401–6.
- 249.**Zaballos P, Llambrich A, Ara M, et al. Dermoscopic findings of hemosiderotic and aneurysmal dermatofibroma: report of six patients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 244–50.

- 250.**Harting MS, Ludgate MW, Fullen DR, et al. Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 923–7.
- 251.**Minagawa A, Koga H. Dermoscopy of pigmented poromas. *Dermatology* 2010; 221: 78–83.
- 252.**Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, et al. Dermoscopy features of melanoma incognito: indications for biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 508–13.
- 253.**Zaballos P, Llambrich A, Puig S, et al. Dermoscopic findings of pilomatricomas. *Dermatology* 2008; 217:225–30.
- 254.**Zalaudek I, Argenziano G, Mordente I, et al. Nevus type in dermoscopy is related to skin type in white persons. *Arch Dermatol* 2007; 143: 351–6.
- 255.**Bugatti L, Filosa G, Broganelli P, et al. Psoriasis-like dermoscopic pattern of clear cell acanthoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 452–5.
- 256.**Akin FY, Ertam I, Ceylan C, et al. Clear cell acanthoma: new observations on dermoscopy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 285–7.
- 257.**Blum A, Metzler G, Bauer J, et al. The dermoscopic pattern of clear-cell acanthoma resembles psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2001; 203: 50–2.
- 258.**Zamberk-Majlis P, Vel_azquez-Tarjuelo D,Avil_es-Izquierdo JA, et al. Dermoscopic characterization of three cases of fibroepithelioma of Pinkus. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 899–902.
- 259.**Pellicano R, Tiodorovic-Zivkovic D, Gourhant JY, et al. Dermoscopy of cutaneous sarcoidosis. *Dermatology* 2010; 221: 51–54.