



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜNEYDOĞU ANADOLU'DA KUTANÖZ LEİSHMANİASİS
ETKEN TÜRLERİNİN VE KLİNİK YANSIMALARININ
BELİRLENMESİ**

HAZIRLAYAN: MEHMET HARMAN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. AHMET ÖZBİLGİN

MANİSA-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜNEYDOĞU ANADOLU'DA KUTANÖZ LEİSHMANİASİS
ETKEN TÜRLERİNİN VE KLİNİK YANSIMALARININ
BELİRLENMESİ**

HAZIRLAYAN: MEHMET HARMAN

DOKTORA TEZİ

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. AHMET ÖZBİLGİN

MANİSA-2023



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜNEYDOĞU ANADOLU'DA KUTANÖZ LEİSHMANİASİS
ETKEN TÜRLERİNİN VE KLİNİK YANSIMALARININ
BELİRLENMESİ**

HAZIRLAYAN: MEHMET HARMAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. AHMET ÖZBİLGİN

JÜRİ ÜYELERİ

PROF. DR. İ. CÜNEYT BALCIOĞLU	(JÜRİ ÜYESİ)
PROF. DR. NOGAY GİRGİNKARDEŞLER	(JÜRİ ÜYESİ)
PROF. DR. SERAY TÖZ	(JÜRİ ÜYESİ)
PROF. DR. YUSUF ÖZBEL	(JÜRİ ÜYESİ)

MANİSA-2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, çalışmamla elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara da kaynaklar listesinde yer verdiğimi, ayrıca bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mehmet HARMAN

TEŞEKKÜR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına, Tıp Fakültesi Parazit Bankası'na, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına, tez çalışmam süresince tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN'e, doktora çalışmam boyunca gerekli olanakları sağlayan Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İ. Cüneyt BALCIOĞLU'na, Prof. Dr. Nogay GİRGİNKARDEŞLER'e, Prof. Dr. Ali A. KİLİMCİOĞLU'na, Prof. Dr. Kor YERELİ'ye ve Prof. Dr. Ülgen Zeki OK'a, tez çalışmamda bana özellikle besiyeri ve moleküler çalışmaları konusunda her türlü desteği veren İbrahim ÇAVUŞ ve Yener ÖZEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet HARMAN

KISALTMALAR

DKL	: Diffüz Kutanöz Leishmaniasis
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ITS1	: Internal Transcribed Spacer 1
İL	: İntralezyonel
KL	: Kutanöz Leishmaniasis
L	: Leishmaniasis
MKL	: Mukokutanöz Leishmaniasis
NNN	: Novy-MacNeal-Nicolle
P	: Phlebotomus
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QPZR	: Quantitative Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
VL	: Visseral Leishmaniasis

İÇİNDEKİLER

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU	
BEYAN	1
TEŞEKKÜR	11
KISALTMALAR	111
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. TANIM	5
4.2. EPİDEMİYOLOJİ	5
4.3. ETYOPATOGENEZ	6
4.4. KLİNİK BELİRTİLER	8
4.5. TANI	11
4.6. AYIRICI TANI	12
4.7. TEDAVİ	13
4.8. KORUNMA ve KONTROL	16
5. MATERYAL VE METOD	17
5.1. HASTALAR	17
5.2. NUMUNE ALINMASI	17
5.3. PARAZİTOLOJİK TANI	17
5.4. PROMASTİGOTLARIN ELDE EDİLMESİ	18

5.5. MOLEKÜLER ve GEN DÜZEYİNDE ÇALIŞMALAR	18
5.5.1. DNA İzolasyonu	18
5.5.2. PZR Yöntemi	18
5.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
6. BULGULAR	20
7. TARTIŞMA	26
8. SONUÇ	32
9. KAYNAKLAR	33
10. EKLER	43
10.1 Ek 1 MCBU Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı	43
10.2 Ek 2 ETİK KURUL ONAYI	44
10.3 Ek 3 ÖZGEÇMİŞ.....	45
10.4. Ek 4 Tez Orjinallik Raporu	46

TABLÖLAR DİZİN

Tablo 6.1 <i>Leishmania</i> türlerine göre olguların dağılımı	20
Tablo 6.2 Olguların demografik ve klinik özellikleri	20
Tablo 6.3 Diyarbakır ilindeki olguların <i>Leishmania</i> türlerine göre dağılımı	21
Tablo 6.4 Olası endemik odağa göre olguların dağılımı	21
Tablo 6.5 <i>L. tropica</i> ve <i>L. major</i> olgularının yaş gruplarına göre dağılımı	22
Tablo 6.6 Lezyonların klinik özellikleri	22
Tablo 6.7 Kronik olguların özellikleri.....	24
Tablo 6.8 Dış kaynaklı olguların özellikleri	25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 4.4.a: Papül.....	10
Resim 4.4.b: Nodül.....	10
Resim 4.4.c: Ülser.....	10
Resim 4.4.d: Çivi belirtisi.....	10
Resim 4.4.e: Çok sayıda lezyon.....	10
Resim 4.4.f: Kuru lezyon.....	10
Resim 4.4.g: Yaş lezyon	10
Resim 4.4.h: Lupoid KL	10
Resim 4.4.i: Rezidivan KL	10
Resim 4.5.: Giemsa ile boyanmış yaymada makrofaj içinde amastigotlar	12
Resim 6.1.(a.b.c.d.e.f): Olgularda görülen lezyon tipleri	22
Resim 6.2.(a.b.c.d.e.f.g.h.i) : <i>L. major</i> saptanan yaş lezyonlu olgu örnekleri	23
Resim 6.3. (a.b.c.d.e.f.g.h.i): <i>L. tropica</i> saptanan yaş lezyonlu olgu örnekleri	23
Resim 6.4. (a.b.c.d.e.f.g.h.i): <i>L. tropica</i> saptanan kuru lezyonlu olgu örnekleri	24

Tezin Başlığı : Güneydoğu Anadolu’da Kutanöz Leishmaniasis Etken Türlerinin ve Klinik Yansımalarının Belirlenmesi
Öğrencinin Adı : Mehmet HARMAN
Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN
Anabilim Dalı : Tıbbi Parazitoloji

1. ÖZET

Amaç: Kutanöz leishmaniasis (KL) Türkiye’nin Güneydoğu illerinde, Çukurova bölgesinde ve komşu Orta Doğu ülkelerinde endemiktir. Güneydoğu Anadolu’da kutanöz leishmaniasise neden olan *Leishmania* türlerini belirlemek ve bu bölgedeki hastalığın epidemiyolojik ve klinik özelliklerini tanımlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine Ekim 2019-Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran ve KL tanısı mikroskopik olarak doğrulanan 100 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların lezyonlarından dermal kazıma ile alınan materyal modifiye NNN besiyerine inoküle edilmiştir. Besiyerinden elde edilen promastigotlardan DNA izolasyonu yapılmış ve gerçek zamanlı PZR testi uygulanmıştır.

Bulgular: Olguların 72’sinde *L. tropica*, 17’sinde *L. major*, 7’sinde *L. infantum*, 3’ünde *L. donovani* ve birinde *L. aethiopica* saptanmıştır. Olguların 83’ü yerli, 17’si dış kaynaklı idi. Olguların 62’sinde (%62) sadece yüz lokalizasyonu, 24’ünde (%24) sadece ekstremiteler lokalizasyonu, 14’ünde (%14) hem yüz hem de ekstremiteler lokalizasyonu vardı.

Sonuç: Orta Asya ve Orta Doğu ülkelerine olan uluslararası ticari taşımacılık ve çoğunlukla Suriye kaynaklı mülteci akını Güneydoğu Anadolu’da *Leishmania* türlerini ve KL epidemiyolojisini etkilemektedir. Türler göre klinik özellikler değerlendirildiğinde *L. major* grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına karşın türe özgü spesifik klinik belirtiler belirlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Leishmaniasis, türler, klinik, belirtiler

Project Title : Determination of *Leishmania* species and their clinical manifestations in the Southeastern Anatolia

Student Name : Mehmet HARMAN

Advisor : Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN

Master of Science : Medical Parasitology

2. ABSTRACT

Objective: Cutaneous leishmaniasis (CL) is endemic in the southeastern provinces of Turkey, the Çukurova region and neighboring Middle Eastern countries. The aim of this study was to determine the *Leishmania* species causing cutaneous leishmaniasis in Southeastern Anatolia and to describe the epidemiologic and clinical features of the disease in this region.

Materials and Methods: One hundred patients who applied to Dicle University Dermatology and Venereology Outpatient Clinic between October 2019 and January 2022 and whose diagnosis of CL was confirmed microscopically were included in the study. The material taken from the lesions of the patients by dermal scraping was inoculated into modified NNN medium. DNA was isolated from the promastigotes obtained from the medium and real-time PCR test was performed.

Results: *L. tropica* was detected in 72 cases, *L. major* in 17, *L. infantum* in 7, *L. donovani* in 3 and *L. aethiopica* in one. 83 of the cases were of domestic origin and 17 were of foreign origin. 62 (62%) of the cases had only facial localization, 24 (24%) had only extremity localization, 14 (14%) had both facial and extremity localization.

Conclusion: International commercial transportation to Central Asia and Middle East countries and the influx of refugees, mostly from Syria, affect *Leishmania* species and CL epidemiology in Southeastern Anatolia. When the clinical features were evaluated according to species, although there was a statistically significant difference in the *L. major* group, no species-specific clinical symptoms were determined.

Keywords: Leishmaniasis, species, clinic, manifestations

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Leishmaniasis, *Leishmania* protozoan parazitlerinin neden olduğu, enfekte dişi kum sineğinin ısırması ile bulaşan, klinik spektrumu geniş hastalık kompleksidir. Enfekte insanlar, köpekler ve kemirgenler doğal rezervuar konaklardır. *Leishmania* türü ve konağın immun yanıtı ile ilişkili olarak enfeksiyon kutanöz leishmaniasis [KL], mukokutanöz leishmaniasis [MKL] ve visseral leishmaniasis [VL] olmak üzere üç farklı hastalık spektrumuna sahiptir (Pace, 2014; Aronson & Joya, 2019).

Leishmaniasisten sorumlu mikroorganizmanın 1903 yılında birbirinden bağımsız olarak Leishman ve Donovan tarafından keşfinin üzerinden yüz yıldan daha uzun süre geçmesine karşın leishmaniasis başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere pek çok ülkede hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne [DSÖ] göre, leishmaniasis en önemli 7 tropikal hastalıktan biridir. DSÖ tarafından 2018 yılı için 92 ülke leishmaniasis için endemik olarak kabul edilmiştir. Bu ülkelerde bir milyardan fazla insan yaşamakta olup, enfeksiyon riski altındadır. Her yıl dünya genelinde büyük çoğunluğu KL olmak üzere 600 000 ile bir milyon yeni vakanın olduğu tahmin edilmektedir (<https://www.who.int>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022).

Kutanöz leishmaniasis, Türkiye'nin de yer aldığı Orta Doğu'da *Leishmania* türleri, rezervuarlar, vektörler, iklim, ekoloji, siyasi istikrarsızlık ve sosyoekonomik durum arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir hastalığıdır (Ghatte ve ark., 2018).

Türkiye KL'nin endemik olduğu ülkelerden biridir. Türkiye'nin güneydoğu illerinde, Çukurova bölgesinde ve komşu Orta Doğu ülkelerinde endemiktir (Gürel ve ark., 2012). Türkiye'nin bulunduğu bölgede, özellikle İran ve Suriye gibi ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Suriyeli mültecilerden kaynaklı vakalarla birlikte Türkiye'de de büyüyen bir halk sağlığı sorunudur (Harman, 2015).

Kutanöz leishmaniasis yaşamı tehdit etmese de yıkıcı etkileri olabilir. Ömür boyu sürece izler bırakabilen ve ciddi sosyal damgalamaya yol açabilen, şekil bozucu deri lezyonlarına neden olur. Aktif lezyonu veya skatrasi depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde azalma gibi sosyal ve psikolojik sorunlara yol açar (Yanık ve ark., 2004).

Kutanöz leishmaniasis olgularında optimal tedavi kararı için hastalığa neden olan *Leishmania* türünün saptanması gerekmektedir (Uzun ve ark., 2018). Tür tayini polimeraz zincir reaksiyonu [PZR] gibi ileri moleküler yöntemlerle yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin belirli merkezlerde bulunması ve maliyetlerinin yüksek olması pratikte kullanımlarını sınırlandırmaktadır.

Bu tez çalışması ile KL tanısı almış 100 hastada tür tayini ve ayrıntılı klinik muayene yapılarak türlere özgü klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Böylece ileri moleküler yöntemlere gerek kalmadan klinik özelliklerden türlere özgü klinik tanının konabilmesi mümkün olacaktır. Türlerle özgü klinik tanının konabilmesi tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olacaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. TANIM

Leishmaniasis 20'den fazla *Leishmania* türünden protozoan parazitlerin neden olduğu bir hastalık grubudur. Bu parazitler enfekte dişi kum sineklerinin ısırması ile insanlara bulaşır. Hastalığın kutanöz, visseral ve mukokutanöz olmak üzere 3 ana formu vardır. KL en yaygın, VL en mortal, MKL ise en destrüktif formdur (<https://www.who.int>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022).

4.2. EPİDEMİYOLOJİ

Leishmaniasis ihmal edilmiş tropikal hastalıklardan biri olup; Asya, Afrika, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika'da birçok ülkede görülmektedir. DSÖ tarafından 2018 yılı için 92 ülke leishmaniasis için endemik olarak kabul edilmektedir. Bu ülkelerde bir milyardan fazla insan yaşamakta olup, enfeksiyon riski altındadır. Her yıl dünya genelinde büyük çoğunluğu KL olmak üzere 600 000 ila bir milyon yeni vakanın olduğu tahmin edilmektedir (<https://www.who.int>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022). KL olgularının büyük çoğunluğunun başta Afganistan, Pakistan, İran, Suriye, Suudi Arabistan, Cezayir, Brezilya ve Peru olmak üzere Asya, Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Gerçek olgu sayısının bildirilenin 3-5 katı olduğu tahmin edilmektedir (Alvar ve ark., 2012).

Uluslararası seyahatlerdeki artış, kitlesel insan hareketleri leishmaniasis vakalarının endemik olmayan ülkelere kaymasıyla sonuçlanmıştır (Field ve ark., 2010). Leishmaniasisin endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerle karşılaştırıldığında, Avrupa'daki hastalık yükü düşüktür. Güney Avrupa ülkelerinde 2010 yılında bildirilen 2752 vakanın 2237'si Türkiye'den bildirilmiştir (Pace, 2014).

Kutanöz leishmaniasis yüzyıllardır Türkiye'de tanınmakta olup; Urfa çıbanı, Antep çıbanı, yıl yarası, Halep çıbanı, Şark çıbanı gibi çeşitli yöresel adlarla bilinmektedir. Türkiye'de Güneydoğu Anadolu Bölgesi ve Akdeniz Bölgesi'nin Çukurova yöresinde endemiktir. Seyahatlerin artması, köylerden kentlere göç, insan hareketleri, yetersiz altyapı ve sağlıklı koşullarda barınma gibi faktörlerin etkisiyle endemik olmayan bölgelerde de hastalık görülmeye başlanmıştır. Türkiye Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1988-2010 yılları arasında saptanan toplam 50 381 olgunun

%96'sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş illerinden bildirilmiştir (Gürel ve ark., 2012).

Son yıllarda KL olgularının en çok görüldüğü ülkelerden biri olan Suriye'de Halep en endemik bölgelerden biri olup, yıllık 12 000 yeni olgu olduğu tahmin edilmektedir (Douba ve ark., 2012). Suriye'de 2011 yılında başlayan iç savaştan sonra Türkiye'ye sığınan milyonlarca sığınmacı nedeniyle özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde olmak üzere Türkiye'de KL olgularında dramatik bir artış olmuştur (Harman, 2015).

4.3. ETYOPATOGENEZ

Leishmania mikroorganizmaları ilk kez 1903 yılında Leishman ve Donovan tarafından belirlenmiştir. Günümüzde en az 20 cinsinin insanlarda hastalık yaptığı bilinmektedir. Bunlar içinde Eski Dünya'da *L. donovani*, *L. infantum*, *L. tropica*, *L. major* ve *L. aethiopica*, Yeni Dünya'da ise *L. chagasi*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* ve *L. peruviana* en çok bilinen türlerdir. Bu türlerin bazıları visseral, bazıları kutanöz, bazıları mukokutanöz, bazıları ise hem kutanöz hem de visseral hastalığa neden olurlar (<https://www.who.int/publication>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022).

Dişi kum sinekleri, *Leishmania* mikroorganizmaları ile enfekte olmuş insan veya diğer memelilerden (köpekgiller ve kemirgenler) kan emdiğinde parazitin amastigot formlarını alırlar. Amastigotlar yaklaşık 2-4 µm boyutunda, oval ve kamçısız formda olup, kum sineğinin orta bağırsağında sıcaklık ve pH'nın etkisiyle 12-20 µm uzunluğunda, 1,5-2,5 µm eninde, mekik şeklinde ve kamçılı promastigot formuna dönüşerek çoğalırlar. Enfekte kum sineği insan ve diğer memelilerden kan emmek için ısırıldığında bu enfektif promastigotlar deriye inoküle olurlar. Dermiste makrofajlar tarafından fagosite edilen promastigotlar, kamçısını kaybederek amastigot haline dönüşürler. Makrofaj içinde ikiye bölünerek çoğalan amastigotlar makrofajları patlatarak serbest hale geçer ve diğer makrofajları enfekte ederler. Dişi kum sineği enfekte memeli konaktan kan emerse parazitin amastigot formları vektör vücuduna geçerek döngüsünü tamamlar (Bates, 2007).

Kutanöz leishmaniasis coğrafik bölgeye göre Eski Dünya ve Yeni Dünya KL olmak üzere gruplandırılır. Bu 2 grupta etkenler, vektörler, rezervuarlar, klinik ve

prognoz kısmen farklıdır. Eski Dünya’da KL’ye en sık *L. tropica*, *L. major* ve *L. aethiopica*, daha az sıklıkta *L. infantum* ve *L. donovani* neden olur (Herwaldt, 1999).

Leishmania infantum ve *L. chagasi*’nin rezervuarının köpekgiller (köpek, kurt, çakal, tilki, Rakun köpeği gibi), *L. major*’ün rezervuarının ise kemirgenler (rodentler) olduğu bilinmektedir. Orta Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika’da zoonotik KL’de etken *L. major*’dür. Rezervuarı rodent/gerbil kolonileridir. Bu bölgelerde antroponotik KL’ye *L. tropica* neden olur. İnsandan insana bulaştırılan bu form kalabalık ve kum sineği ısırmasına karşı korunmanın olmadığı kötü yaşam koşullarında hızla yayılır. *L. tropica* ve *L. donovani* antroponotik olup, insanlar primer rezervuar konaklardır. *L. tropica* rezidivan ve visserotropik leishmaniasise neden olabilir (ul Bari, 2006). Türkiye’de leishmaniasis visseral ve kutanöz olmak üzere iki klinik formda görülmektedir. Visseral leishmaniasis etkeni *Leishmania infantum*, kutanöz leishmaniasis etkenleri ise *L. tropica* ve *L. infantum*’dur. Türkiye’de KL etkeni olarak *L. major*’ün ve *L. donovani*’nin varlığı da gösterilmiştir (Koltaş ve ark., 2014; Özbilgin ve ark., 2016, 2017). Türkiye’nin komşuları olan Suriye, Irak ve İran’da *L. major*’ün endemik olduğu bilinmektedir. Son yıllarda Türkiye’nin farklı bölgelerinde *L. major*’ün neden olduğu KL olguları bildirilmiştir. Bu duruma Orta Doğu ve Orta Asya’ya ticari amaçlarla olan insan hareketlerinin (tır taşımacılığı, Türkiye’nin özellikle Orta Doğu’daki iş yatırımları nedeniyle), Irak ve Suriye’deki iç karışıklıklar nedeniyle Türkiye’ye olan mülteci akınının neden olduğu düşünülmektedir (Özbilgin ve ark., 2016).

Kutanöz leishmaniasis Yeni Dünya’da Orta ve Güney Amerika’da endemik olup, hastalığa en sık *L. braziliensis* ve *L. mexicana* neden olur. Mukokutanöz leishmaniasis ise Güney Amerika’da endemik olup, *L. braziliensis* etkidir. Yeni Dünya’da insanlar, köpekgiller, gerbiller (keseli sıçan, uyuşuk hayvan, karınca yiyen) rezervuarlardır (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>; Erişim tarihi: 28 Haziran 2022).

Vektör olarak yaklaşık 70 türü belirlenen kum sineklerinin *Phlebotomus* cinsi Eski Dünya’da, *Lutzomyia* cinsi ise Yeni Dünya’da vektördür. *Phlebotomus* cinsi kum sineklerinin halk arasında yakarca, tatarcık, üvez gibi isimlerle adlandırıldığı bildirilmiştir (Atakan ve ark., 2010). Sivrisineklerden daha küçük olan kum sinekleri yaklaşık 2-3 mm boyutunda olup, uzun bacaklara ve vücutlarının dış yüzeyinde tüy

benzeri yapılara (seta) sahiptirler. Küçük olduklarından normal sivrisinek cibinliklerinden geçerler. Yaşam döngüsü sırası ile yumurta, larva, pupa ve ergin evreden oluşur. Ergin kum sinekleri kum batımı ile gün doğumu arasında aktivite gösterirler ve günlük enerji gereksinimleri için bitki özsuuları ile beslenirler. Sadece erişkin dişi kum sinekleri yumurtalarının gelişimi için insan ve diğer memelilerden kan emerler. Erişkin kum sinekleri gündüzleri yüksek nem oranına sahip, loş veya karanlık alanlarda, rüzgardan fazla etkilenmeyen ağaç kovuklarında, ahır, mahzen, gübre yığınlarında, mağaralar, kemirgen ve diğer memeli yuvalarında, yoğun bitki örtüsü içinde, duvar yarık ve çatlaklarında, elbise dolaplarında, tuvalet ve banyo köşelerinde saklanırlar (Claborn, 2010). Orta Doğu'da yapılmış entomolojik çalışmalarda *P. papatasi*'nin *L. major*'ün, *P. sergenti*'nin *L. tropica*'nın ve *P. tobbi*'nin *L. infantum*'un başlıca vektörü olduğu gösterilmiştir. *Phlebotomus* cinsine ait bu 3 türün Türkiye'de KL'nin vektörleri olduğu bildirilmiştir (Volf ve ark., 2002). Erişkin dişi kum sineklerinin aktivitelerinin ilkbaharın son zamanları ve yaz başlangıcında başladığı ve havalar soğuyuncaya kadar devam ettiği bildirilmiş ve bu sezona "bulaşım sezonu" adı verilmiştir. İklim koşulları uygun olduğunda kum sineğinin yaşam döngüsünün bir sezonda 2-3 defa gerçekleşebileceği belirtilmiştir (Yemisen ve ark., 2012).

4.4. KLİNİK BELİRTİLER

Kutanöz leishmaniasis gelişimini, klinik seyrini ve iyileşme sürecini konağın immünolojik ve parazitin antijenik özellikleri belirlemektedir (ul Bari, 2006). Kutanöz leishmaniasis akut KL ve kronik KL olarak sınıflandırılır. Akut KL lezyonları genellikle 1-2 yıl içinde yerinde çökük bir skatris bırakarak iyileşirler. İki yıldan daha uzun süren lezyonlar varsa kronik KL olarak sınıflandırılır (Akilov ve ark., 2007).

Kutanöz leishmaniasis klinik lezyonu enfekte dişi kum sineğinin ısırıldığı yüz, boyun ve ekstremiteler gibi giysiyle örtülmeyen vücut alanlarda eritemli bir papül olarak başlar (Resim 4.4.a). Bu papül yavaş bir şekilde büyüyerek haftalar-aylar sonra nodül veya plağa dönüşür (Resim 4.4.b ve 4.4.c). Bu nodül veya plağın merkezinde sıkıca yapışık krutla kaplı ülser bulunur. Lezyon üzerindeki krut kaldırıldığında alt yüzünde çiviye benzer çıkıntılar görülür. Buna Dr. Hulusi Behçet'in "Çivi belirtisi (Signe de clou)" adı verilmiştir (Resim 4.4.d). Lezyon kenarlarının normal deriden

ortadaki çökük ülserle doğru bir eğimle yükselmesi ise “volkan belirtisi” olarak tanımlanmıştır (Salman ve ark., 1999). Lezyonlar bazen ülserleşmeden de iyileşebilirler. Çok sayıda lezyon olması genellikle enfekte dişi kum sineğinin çok sayıda ısırması ile ilişkili olup, bu lezyonlar genellikle benzer özelliktedirler (Resim 4.4.e). Lenfatik yayılma sonucu lenfatik hat boyunca çok sayıda lezyon gelişebilir. Bu durum sporotrikoid leishmaniasis olarak olarak bilinmektedir. Sekonder enfekte olmamış lezyonlar genellikle ağrısızdır (Harman, 2017).

Antroponotik KL olarak da bilinen kuru tip KL’ye *L. tropica* neden olur. Bu tip daha çok kırsal olmayan alanlarda görülür. Lezyonlar yavaş gelişir, yavaş seyir göstererek geç ülserleşir. Sıklıkla çok sayıda, kuru, noninflamme papül, nodül ve plaklar olur (Resim 4.4.f). Lezyonlar genellikle 6-18 ayda yerinde çökük skar bırakarak iyileşir. İnkübasyon periyodu genellikle 2-8 ay, bazen yıllar olabilir.

Zoonotik tip olarak bilinen yaş tip KL’ye *L. major* neden olur. Bu tip daha çok kırsal alanlarda görülür. İnkübasyon periyodu birkaç hafta olup, hızlı gelişir ve hızlı seyir gösterir. Genellikle inflamme ve ülserle lezyonlar olur (Resim 4.4.g). Lezyonları genellikle 6-8 ayda belirgin skar bırakarak iyileşirler (Harman, 2017).

Akdeniz havzasındaki ülkelerde daha çok VL etkeni olarak bilinen *L. infantum* KL’ye de neden olabilir. *L. infantum* lezyonları genellikle nodüler bir görünüme sahiptir, ancak infiltratif lezyonlar da tanımlanmıştır (del Giudice ve ark., 1998). *L. infantum* ile enfekte hastalarının çoğunun yüzünde infiltrasyon zonu ile çevrili küçük, tek, krutla kaplı lezyon bildirilmiştir (Aoun & Bouratebine, 2014).

Kronik KL iki şekilde olabilir. Kronik KL primer lezyonun 2 yıldan daha uzun süre devam etmesi (lupoid leishmaniasis) veya iyileşmiş primer lezyon yerinde aylar-yıllar sonra reaktivasyon olması (rezidivan leishmaniasis) şeklinde olabilir (Resim 4.4.h ve 4.4.i). Lupus vulgaris’e benzeyen lupoid leishmaniasise antroponotik, nadiren zoonotik KL neden olabilir. Rezidivan KL’ye hemen daima *L. tropica* neden olur. Primer lezyonun iyileşmesinden aylar-yıllar sonra skar üzerinde veya civarında papüller lezyonların gelişmesi ile karakterizedir. Kronik KL tedavi edilmediğinde yıllarca devam ederek destrüksiyona ve şekil bozukluğuna yol açar (Douba ve ark., 2012).



Resim 4.4. KL'de görülen deri lezyonları. (a) papül, (b) nodül, (c) plak, (d) çivi belirtisi, (e) çoklu lezyon, (f) kuru lezyon, (g) yaş lezyon, (h) lupoid, (i) rezidivan

Kutanöz leishmaniasis immünsüprese kişilerde dissemine [DKL] olabilir. Afrika'da *L. aethiopica*, Amerika'da *L. amazonensis* DKL'ye en sık neden olan etkenlerdir. Bu form klinik olarak lepromatöz lepraya benzer. Eski Dünya leishmaniasisinde mukozal lezyonlar nadirdir. Yaşlı veya immünsüprese kişilerde mukozal yayılma olabilir. Yeni Dünya'da KL Meksika, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir. Yeni Dünya'da *Leishmania* ve *Viannia* alt cinsindeki leishmania türleri lokalize KL'ye neden olurlar. Mukozal hastalık en sık *L. braziliensis* ve *L. panamensis* enfeksiyonlarında olur. Kutanöz lezyondan aylar yıllar sonra gelişir. Bu durum özellikle immünsüprese ve malnutrisyonlu kişilerde olur. Nazal lezyonlar daima vardır. Olguların üçte birinde sırasıyla farinks, damak, larinks, trakea ve üst dudak tutulur. İnfiltrasyon ve/veya ülserasyon karakteristiktir. Spontan olarak iyileşmez, destrüksiyona neden olur. Ağız ve burunda aşırı doku kaybı espundia olarak bilinen tapir yüz görünümüne neden olur (Marsden, 1986).

Post kala-azar dermal leishmaniasiste visseral hastalıktan sonra yaygın deri lezyonları gelişir. *Leishmania donovani*'nin endemik olduğu alanlarda, özellikle

Sudan ve Hindistan'da en yaygındır. Deride hipopigmente maküller, malar eritem, nodüller ve verrüköz plaklarla seyreder (Zijlstra ve ark., 2003).

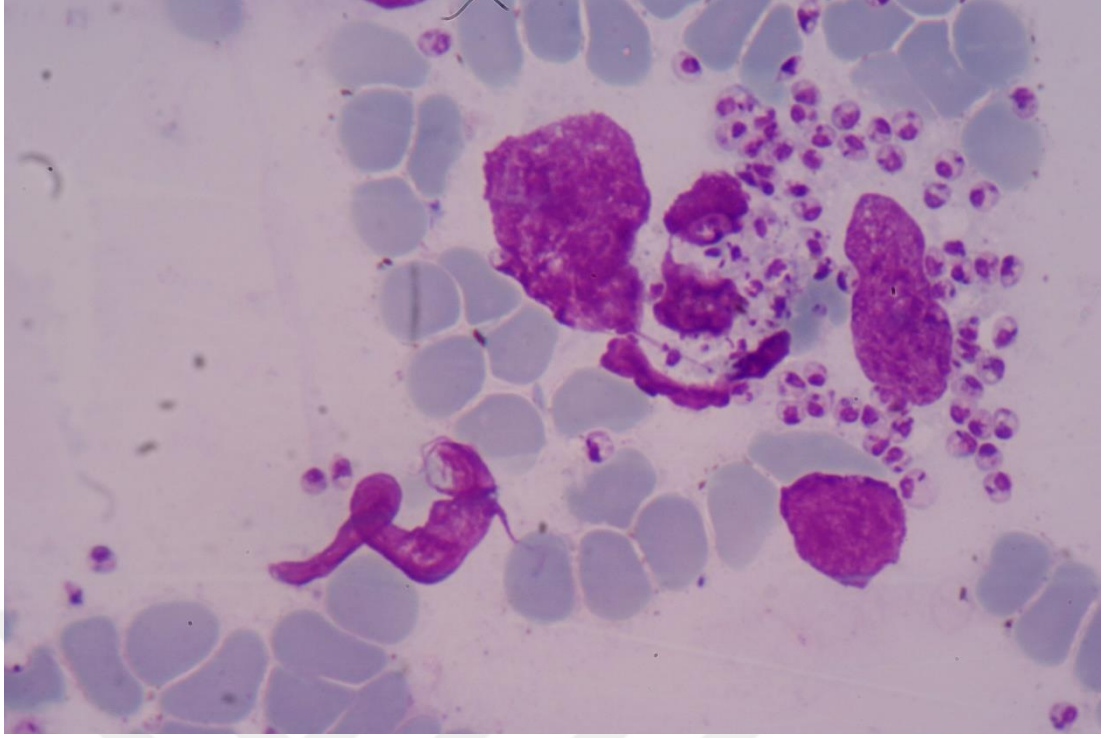
Enfeksiyonu geçiren kişiler hastalığa karşı *Leishmania* türü ile ilişkili olarak genellikle hayat boyu bağışıklık kazanırlar (Kumar & Engwerda, 2014).

4.5. TANI

Kutanöz leishmaniasis lezyonlarının çoğu tipiktir ve kolayca teşhis edilirken, özellikle leishmaniasis'in endemik olmadığı bölgelerde, olağandışı klinik görünümünün tanısı zor olabilir ve gecikebilir (Akilov ve ark., 2007).

Endemik bölgede yaşayan, son zamanlarda endemik bölgeye seyahat eden veya bu bölgeden göç eden bir kişide ekstremiteler veya yüzde asemptomatik papül, nodül, plak, krutlu ülser veya ülser varlığı klinisyeni olası KL tanısı konusunda kuşkulandırmalıdır. Tanı dokudaki amastigotların kanıtı ile doğrulanmalıdır. Doğru alınmış materyalde mikroskopi, kültür veya PCR ile tanı doğrulanır (Uzun ve ark., 2018).

Lezyonlardan alınmış dermal kazıntı materyalinden hazırlanmış ve Giemsa ile boyanmış yaymalarda makrofajların içinde ve/veya dışında amastigotların mikroskopik tespiti, tür düzeyinde tanımlama mümkün olmasa da leishmaniasis tanısını doğrular. Bu yöntem leishmaniasis tanısını doğrulamada en spesifik standart tanısal yöntemdir. Duyarlılığı coğrafik bölgeye, leishmania türlerine, lezyonun aşamasına, sekonder enfeksiyon durumuna, materyalin alınması, yaymaların hazırlanması ve incelenmesindeki deneyime bağlı olarak farklılıklar gösterir. Yayma için materyal sekonder enfekte olmamış, en yeni/aktif lezyondan alınmalıdır. Materyal 3-4 lam üzerine nazikçe yayılır. Havada kurutma, metanol ile tespit ve Giemsa ile boyama yapıldıktan sonra immersiyonla mikroskopta incelenir. Hücre içi veya hücre dışı olarak bulunan amastigot tipik olarak 2-4 µm boyutunda, yuvarlak veya oval şekilli olup, büyük bir çekirdeğe ve karakteristik çubuk şekilli kinetoplasta (ekstranükleer DNA içeren mitokondriyal yapı) sahiptir (Aronson & Joya 2019). Giemsa boyasında sitoplazma maviye, çekirdek ve kinetoplast kırmızıdan mora boyanır (Resim 4.5). Erken lezyonlarda amastigotlar çok, geç ve sekonder enfekte lezyonlarda amastigotlar az sayıdadır (Harman, 2017). Kronik vakalarda parazit sayısı azalır ve granülatöz inflamatuvar infiltrat ortaya çıkabilir, bu da parazitin saptanmasını zorlaştırabilir (Burza ve ark., 2018).



Resim 4.5. Giemsa ile boyanmış yaymada makrofaj içinde amastigotlar

Doğrudan tanı için diğer bir yöntem, enfekte olmuş dokuların kültürünü içerir. Novy, MacNeal ve Nicolle's besi yerine ekim yapılarak 4 haftaya kadar 25 °C'de inkübe edilir. Promastigot evreleri, pozitif kültürlerden elde edilen ıslak yaymalarda mikroskopik olarak tanımlanır.

PZR kullanan moleküler amplifikasyon testi, daha hassas tanı yöntemlerinden biri olup, özellikle parazitolojik yükü düşük olan lupoid leishmaniasis gibi az parazitik formların tanısında önemlidir. Kültür izolatlarının tür düzeyinde tanımlanması, referans laboratuvarlarında DNA bazlı testler, izoenzim analizi ve monoklonal antikorlar kullanılarak yapılabilir (Mann ve ark., 2021).

4.6. AYIRICI TANI

Kutanöz leishmaniasis, hemen hemen tüm dermatoz tiplerini taklit edebildiği için "büyük taklitçi" olarak adlandırılır. Farklı görünümde lezyonlar parazitik faktörler ile konak immün yanıtı arasındaki etkileşime bağlı olarak ortaya çıkar (Gurel ve ark., 2019). Kutanöz leishmaniaste klinik belirtilerin çeşitliliği birçok infeksiyöz, nonenfeksiyöz ve malign hastalık ile ayırıcı tanıya gidilmesini gerektirir. Böcek ısırma reaksiyonları, erizipel, verruka, psoriasis, herpes zoster, paronişi, sporotrikoz,

sarkoidoz, derin mikozlar, bazal ve yassı hücreli kanser, deri lenfoması ve psödolenfoma ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar olarak belirtilmiştir (Handler ve ark., 2015). Zosteriform, rinofimatöz, şankriiform, paronişial, sporotrikoid, erizipeloid, verrüköz, akneiform, lupoid, egzematöz ve psoriaziform kutanöz leishmaniasisin atipik formları olarak tanımlanmıştır (Bari & Rahman, 2008; Bari, 2012).

4.7. TEDAVİ

Kutanöz leishmaniasis ölüme ve yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen ciddi problemlere neden olabilen bir hastalık değildir. Olguların büyük çoğunluğunda hastalıkla birlikte gelişen immünolojik yanıtla ilişkili olarak kendiliğinden iyileşme olur. Ayrıca tedavi için ideal bir tedavi seçeneği de yoktur. Bu nedenle her hastayı tedavi etmek gerekmez. Tedavi iyileşmeyi hızlandırır, tekrarlama olasılığını azaltır, skar oluşumunu önler/azaltır, hastalığın yayılma riskini (dissemine kutanöz, mukozal) ve özellikle antroponotik KL’de rezervuar riskini azaltır (Harman., 2015).

İdeal bir tedavi rejimi bulunmamakla birlikte, uzmanlar lezyonun boyutu ve yeri, bağışıklık durumu, komorbid durumlar, gebelik planları, ilaçların yan etkileri, türlere ve coğrafi verilere dayalı tedavinin etkinliği hakkında yayınlanmış raporlara göre hastaya bireyselleştirilmiş tedavi önerir (Mann ve ark., 2021).

Tedavide kullanılan ajanların ciddi yan etkileri nedeniyle hastalığın tanısı doğrulanmadan tedaviye başlanmamalıdır. Her hasta için tedavinin risk fayda değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir. KL tedavisinde lokal, sistemik ve fiziksel olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmış ve denenmiştir. Parazitin türü, coğrafik bölge ve hastanın immünolojik durumu tedavinin etkinliğini etkilediği bildirilmiştir (Hodiamont ve ark., 2014).

Komplike olmayan basit KL olgularında birincil tedavi olarak lokal tedavi önerilmektedir. *L. tropica* ve *L. infantum*’un neden olduğu komplike olmayan KL’li olgularda yara bakımı ve lokal tedavi etkili bulunmuştur (Morizot ve ark., 2013).

Sekonder bakteriyel enfeksiyon ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden lezyonu temiz tutmak önemlidir. Bakteriyel süperenfeksiyon varsa etkili oral bir antibiyotik başlanması önerilmektedir (Harman, 2017).

Kutanöz leishmaniasisin uygun yerleşimli papüller ve ülserleşmemiş nodüler lezyonlarında intralezyonel [İL] pentavalent antimon tedavisi önerilmektedir. Bu tedavinin kryoterapi ile birlikte yapılabileceği belirtilmiştir. İL tedavide haftada 1-2 kez olmak üzere toplam 5-8 kez her seferinde lezyon solana kadar pentavalent antimon lezyon içine enjekte edilir. Parmaklar, kulak, burun, göz kapağı ve dudağa yerleşimli lezyonlara İL antimon tedavisi önerilmemektedir (Salmanpour ve ark., 2006).

Termoterapi göz kapağı, burun, dudak, kulak yerleşimli olmayan, az sayıda ve küçük lezyonlarda kryoterapiye alternatif olabilir. Ayrıca termoterapi ve kryoterapi sistemik tedaviden sonra iyileşmeyen lezyonların tedavisinde kullanılabilir. Gebe ve emziren kadınlarda her iki tedavinin de uygun olduğu belirtilmiştir (López ve ark., 2012).

Fotodinamik tedavi reaktif oksijen ürünleri oluşturarak dokuda harabiyete neden olur. Bu amaçla hedef dokuda seçici olarak biriken bir fotoduyarlandırıcı alındıktan sonra ışınlama yapılır. Nispeten yeni olan bu tedavi yöntemine ilişkin veriler sınırlıdır (Asilian & Davami, 2006).

Basit lezyonlar için lokal tedavi önerilirken, kompleks KL için sistemik tedavi önerilir (Burza ve ark., 2018). Tedavi morbiditeyi, nüksü ve mukozal hastalığa ilerlemeyi önleyebilir. Beş değerlikli antimonyaller (meglumin antimoniat ve sodyum stiboglukonat), amfoterisin, pentamidin ve oral miltefosin dahil olmak üzere çoklu sistemik tedaviler mevcuttur (Mann ve ark., 2021).

Terapötik olarak, ilaç toksisiteleri, maliyet ve ortaya çıkan ilaç direnci, antiparaziter tedavinin dezavantajlarıdır. *Leishmania* için ilaç direncinin moleküler belirteçleri yoktur ve ilaç direnci testleri sınırlıdır. Miltefosin mevcut en yeni ilaçlardan biri olsa da, bu ajana karşı artan direnç oranları ve ilacın yüksek maliyeti vardır (Deep ve ark., 2017).

Antimon bileşikleri olan sodium stibogluconate (Pentostam® 100 ml flakon) 100 mg/ml, meglumine antimoniate (Glucantime® 5 ml amp.) ise 81 mg/ml pentavalent antimon [SbV] içerir. Her iki ilaç için günlük doz 10-20 mg/kg SbV'dir. Üst doz sınırı yoktur. Tedavi süresi 10-20 gündür. Renal yetmezlikte parenteral antimon birikir. Antimon klirens oranı çocuklarda erişkinlere göre daha yüksek olduğu için çocuklarda

erişkinlere göre daha düşük tedavi yanıtı alınır, fakat istenmeyen etkiler ise erişkinlerde daha sıktır (<https://apps.who.int/iris/>, Erişim tarihi: 19.03.2023). Riskleri nedeniyle pentavalent antimon bileşikleri sistemik olarak sadece şiddetli ve komplike olgularda kullanılmalıdır. Özellikle kardiyak, hepatik, pankreatik, hematolojik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda ölüme neden olabilecek yüksek toksisite riskleri nedeniyle çok gerekli olmadıkça sistemik pentavalent antimon tedavisi tercih edilmemelidir (Oliveira ve ark., 2011). Pentavalent antimon ilaçları gebelerde ve emzirenlerde kontrendikedir (Pagliano ve ark., 2005). Pentavalent antimon bileşiklerine dirençli veya şiddetli yan etkilerin görüldüğü olgularda başta amphotericin B olmak üzere, miltefosine, pentamidine, paromomycin ve azol grubu antifungaller gibi alternatif ilaçlar da kullanılabilir (El-On ve ark., 1986). Meglumin antimoniat önemli yan etkilere ve sınırlı bir kür oranına sahip olduğundan KL için lipozomal amfoterisin B'nin en umut verici seçenek olduğu bildirilmiştir (Mosimann ve ark., 2018). *Leishmania infantum*'un etken olduğu geç tanı konmuş kronik komplike KL olgusu lipozomal amfoterisinle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (Vanlier ve ark., 2021).

Kutanöz leishmaniasiste *Leishmania* türüne göre tedavi seçimi gerekebilir. *Leishmania* türleri arasında genetik değişim sonucu ortaya çıkan hibrit *Leishmania* izolatlarına ilişkin raporlar tanı ve tedavide tür tanımlamasının gerekliliğini göstermektedir (Volf ve ark., 2007). Bu ancak PZR ve ardından DNA dizinleme veya restriction fragment length polymorphism [RFLP] gibi moleküler yöntemlerle mümkündür (Ozensoy Toz ve ark., 2009).

HIV'li KL olgularında çok sayıda, polimorfik, daha zor iyileşen ve daha sık tekrarlayan lezyonlar olur. Bu olgularda sistemik tedavi önerilmektedir. HIV dışında diğer immünsüprese durumlarda da atipik ve tekrarlayan KL bildirilmiştir (<https://www.who.int/iris/>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022). Miltefosine oral yolda alınan alkileyici kemoterapötik bir ajandır. Kutanöz, mukozal ve VL'de etkili bulunmuştur. *L. donovani*'nin neden olduğu visseral, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* ve *L. panamensis*'in neden olduğu KL'li 12 yaşın üzerindeki bireylerin tedavisinde FDA onayı almıştır. Etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğu Yeni Dünya'da yapılmış ve genellikle etkili bulunmuştur. Gebelerde kullanımı kontrendikedir (Sindermann & Engel, 2006).

Kutanöz leishmaniasiste iyileşme yavaş olup, tedaviden sonra da devam eder. Lezyonlar tedavinin sonunda nadiren tam iyileşir. Tedaviye yanıt genellikle klinik görünümüne göre değerlendirilir. Tedaviyi izleyen 4-6 haftada lezyon 2/3 oranında küçülmeli, ödem ve inflamasyon düzelmeli, ülser reepitelize olmalı ve yeni lezyonlar gelişmemelidir (Murray, 2012). Ülserlerin reepitelizasyonu veya tam klinik iyileşme genellikle tedaviyi izleyen üç ayda olur. Tedaviden sonra hastalar relaps açısından 6-12 ay süresince izlenmelidir. Tedavi altındaki hastada yeterli yanıt alınamıyorsa veya kötüleşme oluyorsa diğer tedavi yaklaşımları ile tedavi planlanmalıdır (González ve ark., 2009).

4.8. KORUNMA ve KONTROL

Kutanöz leishmaniasisin önlenmesi kişisel koruyucu önlemler ve halk sağlığı önlemlerini içerir. Halk sağlığı önlemleri vektör ve rezervuar kontrolünü içerir. Zoonotik leishmaniasisin kontrolünde rezervuar konakların kontrolü önemli iken, antroponotik leishmaniasiste ise olguların saptanması, sürveyans ve uygun tedavisi önemlidir (<https://apps.who.int/iris>, Erişim tarihi 28 Haziran 2022). Vektör kontrolünde kimyasallar, çevresel iyileştirme ve kişisel korunma gibi kontrol yöntemleri uygulanabilir. Vektör mücadelesinde kum sineklerinin üreme ve gizlenme alanlarının kontrolü ve tahribi oldukça önemlidir. Bu kapsamda; kum sineklerinin gündüz saklandıkları evlerin, ahırların ve tuvaletlerin duvarlarındaki yarıkların sıvanarak onarılması, kireçle badanalanması gereklidir (Yaman, 2008). Vektör-insan ilişkisini kesmek amacıyla özellikle insektisit emdirilmiş cibinlikler ve perdelerin kullanılması etkili olmaktadır. Ayrıca evlerin kapı ve pencerelerine kum sineklerinin geçemeyeceği genişlikte gözeneklere sahip sineklikler takılmalıdır. Yine kum sineklerinin aktif olduğu saatlerde uzun kollu giysiler giyilmesi ve sinek kovucu ürünler kullanılması da vektör tarafından ısırılma olasılığını azaltacaktır (Volf ve ark., 2002).

Leishmaniasisi tamamen önleyecek ilaçlar ve aşılar henüz geliştirilememiştir. En iyi korunma kum sineği ısırmasından kaçınma ve hayvan rezervuarların eliminasyonudur. Aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (<https://apps.who.int/iris>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022).

5. MATERYAL VE METOD

5.1. HASTALAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine Ekim 2019-Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran ve KL tanısı mikroskopik olarak doğrulanan 100 hasta alınmıştır. Hastalardan ve çocuk hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. *Leishmania* türlerini tanımlamak için alınan ek numune modifiye NNN besi yerine ekilmiştir. Standart bir anket kullanılarak her hastadan yaş, adres, seyahat geçmişi ile ilgili veriler ve hastalığın süresi, lezyonların tipi, sayısı ve yeri elde edilmiştir.

Çalışma protokolü Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:22.07.2020, Sayı:20478486-050.04.04).

5.2. NUMUNE ALINMASI

Lezyon %70 alkol ile temizlendikten sonra lezyonun inflammatuar yerinden 15 numara bisturi ile 2-3 mm derinliğinde ve 5 mm uzunluğunda bir insizyon yapılarak insizyon yerinden dermal kazıntı ile mikroskopik inceleme ve kültür için doku sıvısı alınmıştır.

5.3. PARAZİTOLOJİK TANI

Konvansiyonel mikroskopik tanı için lezyondan alınan doku sıvısından yayma, kültür için modifiye NNN besi yerine ekim yapılmıştır. Yayma havada kurutulduktan sonra metanol ile fikse edilmiş, Giemsa ile boyanarak mikroskop altında (x1000) *Leishmania* amastigotlarının varlığı açısından incelenmiştir.

Ekim yapılan besi yerleri Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji laboratuvarına nakledilmiştir. Pozitif kültürlerden elde edilen *Leishmania* suşlarından DNA elde edilerek moleküller tiplendirme yapılmıştır.

5.4. PROMASTİGOTLARIN ELDE EDİLMESİ

Hastaların lezyonlarından dermal kazıntı ile alınan materyal modifiye NNN besi yerine ekim yapıldıktan sonra 25°C'lik etüvde 4 haftaya kadar tutulmuştur. Günaşırı besi yerlerinden lam-lamel arası preparat yapılarak üreme kontrolü yapılmış, kontroller sonrası üreme olan besi yerlerinden %10 Fetal Bovine Serum içeren RPMI 1640 besiyerleri içeren flasklara pasaj yapılmıştır. Ekim yapılan flasklar 25°C'lik etüvde inkübe edilmiştir. Flasklar belli aralıklarla kontrol edilmiş ve parazitlerin logaritmik faza girmesi beklenmiştir. Logaritmik faza giren parazitleri içeren süspansiyon 1x10⁸ promastigot/ml olacak şekilde mikroskopta sayılarak ayarlanmıştır. Çalışmalarda bu promastigot süspansiyonu kullanmıştır. Bu promastigotlar; *Leishmania*'nın internal transcribed spacer 1 [ITS1 bölgesine özgü tasarlanmış primer ve probalar ile gerçek zamanlı online PZR analizi uygulamasında kullanılarak tür bazında ayrımı yapılmıştır.

5.5. MOLEKÜLER ve GEN DÜZEYİNDE ÇALIŞMALAR

5.5.1 DNA izolasyonu

Hazırlanan tüm izolatlardan ve gerekli olduğu durumlarda yayma preparatlardan “Roche High Pure PCR Template Preparation Kit” ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Örnekler PZR çalışılana dek -20°C'de saklanmıştır. Bu aşamada, çalışmada kullanılacak 100 izolatın promastigotlarından DNA izolasyonu yapılmıştır.

5.5.2. PZR Yöntemi

Çalışmada, *Leishmania* ITS1 bölgesine özgü primer ve probalar kullanılarak gerçek zamanlı PZR testi uygulanmıştır. *Leishmania* parazitlerinin ssu rRNA ve 5.8S rRNA'yı kodlayan genleri ayıran ribozomal ITS1 bölgesi, Forward primer; 5'-CTGGATCATTTTCCGATG-3' ve Reverse primer;

5'-GAAGCCAAGTCATCCATCGC-3' primerleri, QuantiTect Probe PCR Master karışımı ile birlikte aşağıda yazılı özgün probalar kullanılarak çoğaltılmıştır.

Probe 1: 5'-CCGTTTATACAAAAATATACGGCGTTTTCGGTTT-Fluo-3'

Probe 2: 5'-LCRed-640-GCGGGGTGGGTGCGTGTGTG-Pho-3'

Gerçek zamanlı PZR analizi için hazırlanan toplam 25 µl'lik reaksiyon karışımı; 4,5 µl H₂O (PCR grade water-Roche Applied Science), 1 µl Forward Primer, 1 µl Reverse Primer, 0,5 µl Probe1, 0,5 µl Probe2, 12,5 µl QuantiTect Probe PCR Master karışımı (Qiagen) ve 5 µl genomik DNA içermektedir.

Tür içi farklılıkların (*L. tropica*, *L. infantum*/*L. donovani* ve *L. major* ayrımı) saptanması için belirlenen termal profil; denatürasyon, amplifikasyon, erime eğrisi analizi ve soğutma basamaklarından oluşmaktadır ve Rotor-Gene Q cihazının programına çalışma protokolleri olarak kaydedilmiştir.

Örneklerin karışımları hazırlandıktan sonra gerçek zamanlı online QPZR'ye başlamış ve yaklaşık bir saat sonra sonuçlar elde edilmiştir.

Leishmania ITS1 bölgesine özgü primer ve probalar ile *L. infantum* ve *L. donovani* ayrımı yapılamadığından dolayı *L. infantum*/*L. donovani* olarak tespit edilen örnekler *Leishmania* sistein proteaz B bölgesine özgü tasarlanan primer kullanılarak hedef gen bölgesi çoğaltılmıştır. Elde edilen PZR amplifikasyon ürünleri SYBR Green nükleik asit boyası ile %2'lik agaroz jel elektroforezi yapılarak UV ışığı altında görüntülenerek *L. infantum* ve *L. donovani* ayrımı yapılmıştır.

Forward : GAGCTGCGATGACAAAGACA

Reverse : CCAGCATGCCTCACAGAAT

Saptanan türler olguların klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilerek her türe özgü klinik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır.

5.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada verilerin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanılmıştır. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunulmuştur. Nitel değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmasında Pearson Chi-kare (χ^2) testi, Yates Chi-kare (χ^2) testi ve Fisher Chi-kare (χ^2) testi analizi kullanılmıştır. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Mikroskobik olarak tanısı doğrulanmış 100 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 53'ü erkek, 47'si kadındı ve yaşları 9 ay ile 83 yıl arasında değişmekteydi. Olguların 72'sinde (%72) *L. tropica*, 17'sinde (%17) *L. major*, 7'sinde (%7) *L. infantum*, 3'ünde (%3) *L. donovani* ve birinde *L. aethiopica* tespit edildi. Olguların 83'ü yerli, 17'si dış kaynaklı idi (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. *Leishmania* türlerine göre olguların dağılımı

<i>Leishmania</i> spp.	Olgu Sayısı (N)	Yerli N(%)	Dış Kaynaklı N(%)	p	P
<i>L. tropica</i>	72	64(89)	8 (11)	0,009	
<i>L. major</i>	17	9 (53)	8 (47)		
<i>L. infantum</i>	7	7	-		0,002
<i>L. donovani</i>	3	3	-		
<i>L. aethiopica</i>	1	-	1		
Toplam	100	83	17		

L. tropica olgularının 47'sinde (%65,28) lezyon sayısı bir, 19'ünde (%26,39) 2-4, 6'sında (%8,33) 4'ten fazla sayıda idi. Bu olguların 45'inde (% 62,5) lezyon/lezyonlar yüzde, 13'ünde (%18) ekstremitelerde, 14'ünde (%19,5) hem yüz hem de ekstremitelerde lokalize idi.

L. major olgularının 11'inde (%64,70) tek lezyon, 3'ünde (%17,64) 2-4 lezyon, 3'ünde (%17,64) 4'ten fazla lezyon vardı. *L. major* olgularının 9'unda (%52,95) lezyonlar sadece yüze, 8'inde (%47,05) sadece ekstremitelere lokalize idi.

Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	<i>L. tropica</i> N (%)	<i>L. major</i> N(%)	P	<i>L. infantum</i> N	<i>L. donovani</i> N	P
Yaş						
<20	40(87)	6(13)		5	1	
20-40	17(89,5)	2(10,5)	0,027	1	-	0,093
>40	15(62,5)	9(37,5)		1	2	
Cinsiyet						
E	38(79)	10(21)	0,858	3	1	0,807
K	34(83)	7(17)		4	2	
Lezyon Sayısı						
1	47(83)	11(17)		5	2	
2-4	19(86)	3(14)	0,448	2	1	0,822
>4	6(67)	3(33)		-	-	

Tablo 6.2. Olguların demografik ve klinik özellikleri (devam)

Lezyon yeri						
Yüz	45(83)	9(17)		5	3	
Ekstremit	13(62)	8(38)	0,015	2	-	0,061
Yüz-Ekstremit	14(100)	-		-	-	
Klinik form						
Akut	67(80)	17(20)	0,579	7	3	0,578
Kronik	5(100)	-(%0)		-	-	

*Yüzdelemler satırlara göre verilmiştir. *L. aethiopica* olgusu tabloda belirtilmemiştir.

Diyarbakır ilindeki 61 olgunun 48'inde *L. tropica*, 5'inde *L. major*, 6'sında *L. infantum*, 2'sinde *L. donovani* saptandı (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Diyarbakır ilindeki olguların *Leishmania* türlerine göre dağılımı

<i>Leishmania</i> spp.	Olgu sayısı N (%)
<i>L. tropica</i>	48 (78,68)
<i>L. major</i>	5 (8,19)
<i>L. infantum</i>	6 (9,83)
<i>L. donovani</i>	2 (3,27)
Toplam	61 (100)

Hastaların tamamı endemik bölgede yaşıyordu veya endemik bölgelere seyahat öyküsüne sahipti. *L. tropica* saptanan olguların 8'i (%11), *L. major* saptanan olguların 8'i (%47) ve *L. aethiopica* olduğu belirlenen bir olgu dış kaynaklı idi (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Olası Endemik Odağa Göre Olguların Dağılımı

Odak	<i>L. tropica</i>	<i>L. major</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. donovani</i>	<i>L. aethiopica</i>
Diyarbakır	48	5	6	2	-
Mardin	10	2	1	-	-
Batman	5	-	-	-	-
Muş	-	1	-	-	-
Elazığ	-	-	-	1	-
Bingöl	1	-	-	-	-
Şırnak	-	1	-	-	-
Dış kaynaklı	8	8	-	-	1
Toplam	72	17	7	3	1

L. tropica saptanan olguların 40'ı 1-19 yaşlarında, 17'si 20-40 yaşlarında, 15'i 40 yaşından büyüktü. *L. major* saptanan olguların altısı 1-9 yaşlarında, ikisi 20-40 yaşlarında, dokuzu ise 40 yaşından büyüktü (Tablo 6.5.)

Tablo 6.5. *L. tropica* ve *L. major* olgularının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu	<i>L. tropica</i> Olgu Sayısı N(%)	<i>L. major</i> Olgu Sayısı N (%)	P
<20	40 (55,55)	6 (35,29)	0,027
20-40	17 (23,61)	2 (11,76)	
>40	15 (20,83)	9 (52,94)	

L. tropica olgularında en çok görülen lezyonlar sıklık sırasına göre papülonodül, ülseratif ve plak lezyonlardı. *L. major* olgularında en çok görülen lezyonlar sıklık sırasına göre ülseratif ve papülonodular lezyonlardı (Resim 6.1) (Tablo 6.6).



Resim 6.1a. Non-inflame (kuru) papülonodular lezyonlar



Resim 6.1b. İnflame (yaş) papülonodular lezyonlar



Resim 6.1c. Non-inflame (kuru) plak



Resim 6.1d. İnflame (yaş) plak



Resim 6.1e. Non-inflame (kuru) ülseratif lezyon



Resim 6.1f. İnflame (yaş) ülseratif lezyonlar

Resim 6.1.(a.b.c.d.e.f). Olgularda görülen lezyon tipleri

Tablo 6.6. Lezyonların klinik özellikleri

Özellik	<i>L.tropica</i> Sayı(%)	<i>L. major</i> Sayı(%)	p	<i>L. infantum</i> Sayı	<i>L. donovani</i> Sayı	P
Lezyon Boyutu						
<4 cm	137(81)	32(19)	0.001	16	6	0,001
≥4 cm	18(53)	16(47)		-	1	
Lezyon Tipi						
Papülonodular	95(88)	13(12)	0.000	11	6	0,000
Plak	22(100)	-		3	1	
Ülseratif	38(52)	35(48)		2	-	
İnflamme	34(41,5)	48(58,5)	0.000	10	-	0,000
Non-inflamme	121(100)	-		6	7	

L. major lezyonlarının inflame yaş tipte olduğu belirlendi (Resim 6.2).



Resim 6.2.(a.b.c.d.e.f.g.h.i). *L. major* saptanan yaş tip lezyonu olan olgu örnekleri

L. tropica lezyonlarının %21,9'u inflame yaş tipte, %78,1'i ise noninflame kuru tipte idi (Resim 6.3 ve Resim 6.4).



Resim 6.3. (a.b.c.d.e.f.g.h.i). *L. tropica* saptanan yaş tip lezyonu olan olgu örnekleri



Resim 6.4. (a.b.c.d.e.f.g.h.i). *L. tropica* saptanan kuru tip lezyonu olan olgu örnekleri

Kronik KL'li 5 olguda da *L. tropica* saptandı. Bu olguların tamamı 13 yaş ve altında çocuktü. Tüm olgularda lezyonlar yüze lokalize idi (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Kronik olguların özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Etken	Endemik Orijin
1	K	5	Yüz	<i>L. tropica</i>	Diyarbakır
2	E	5	Yüz	<i>L. tropica</i>	Diyarbakır
3	K	9	Yüz	<i>L. tropica</i>	Diyarbakır
4	E	13	Yüz	<i>L. tropica</i>	Diyarbakır
5	K	10	Yüz	<i>L. tropica</i>	Halep

Bu çalışmada değeriendirilen 100 olgunun 83'ü yerli, 17'si dış kaynaklı idi. Dış kaynaklı olguların 12'si Suriyeli sığınmacı, 5'i Orta Asya ve Orta Doğu ülkelerine ticari taşımacılık yapan tır şoförleriydi. Bu olguların 8'inde *L. major*, 8'inde *L. tropica*, birinde *L. aethiopica* saptanmıştır (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Dış kaynaklı olguların özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Etken	Endemik Orijin
1	E	27	Ekstremit	<i>L. major</i>	Irak
2	K	44	Ekstremit	<i>L. major</i>	Suriye
3	E	44	Ekstremit	<i>L. major</i>	İran-Türki Cum
4	E	56	Yüz	<i>L. major</i>	Suriye
5	K	2	Yüz	<i>L. major</i>	Suriye
6	E	54	Ekstremit	<i>L. major</i>	İran-Türki Cum
7	E	36	Ekstremit	<i>L. major</i>	İran-Türki Cum
8	E	45	Ekstremit	<i>L. major</i>	İran-Türki Cum
9	E	26	Ekstremit	<i>L. aethiopica</i>	Suriye
10	E	4	Yüz	<i>L. tropica</i>	Suriye
11	E	10	Yüz	<i>L. tropica</i>	Suriye
12	E	10	Yüz	<i>L. tropica</i>	Suriye
13	K	34	Ekstremit	<i>L. tropica</i>	Suriye
14	E	34	Yüz	<i>L. tropica</i>	Suriye
15	K	21	Yüz	<i>L. tropica</i>	Suriye
16	E	26	Ekstremit	<i>L. tropica</i>	Suriye
17	K	24	Yüz-Ekstremit	<i>L. tropica</i>	Suriye

7. TARTIŞMA

Kutanöz leishmaniasis iklim, ekoloji, siyasal istikrarsızlık, yoksulluk, göçler ve sosyoekonomik değişikliklerden kaynaklanan karmaşık etkenlerden etkilenen bir hastalıktır. Bu durum farklı ülkelerde artan ve azalan KL yükü ve ayrıca yeni odakların ortaya çıkması ile kendini göstermektedir (Ghatee ve ark., 2020).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan KL, küresel ve yerel birçok faktörün etkisiyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de artma eğilimi göstermektedir. Türkiye'nin güney bölgelerinde uzun yıllardır endemik olan hastalık seyahat ve Suriyeli sığınmacılar nedeniyle endemik olmayan bölgelerde de artış göstermiştir. Son yıllarda Türkiye'nin birçok bölgesinde, özellikle de metropollerde çok sayıda dış kaynaklı vaka bildirilmiştir (Uzun ve ark., 2018).

Türkiye'de leishmaniasis epidemiyolojisi, *Leishmania* spp. ile enfekte olan kitlesel bir mülteci akınına bağlı olarak son on yılda önemli ölçüde değişmiştir. Türkiye'de yıllık bildirilen KL insidansı 2013 yılında 100.000 nüfus başına 7,02 vaka ile zirve yapmıştır ve bu Suriye'den ithal edilen KL vakaları ile ilişkilendirilmiştir (Özbel ve ark., 2022).

Bu çalışmada değerlendirilen 100 KL olgusunun 17'si dış kaynaklı olgu olup, bunların 12'si Suriyeli sığınmacıdır. Kalan 5 olgu ise Orta Asya ve Orta Doğu ülkelerine ticari amaçlı taşımacılık yapan tır şoförüdür.

Türkiye, Orta Doğu'daki *L. tropica*'nın ana odaklarından biridir. *L. tropica* dışında, *L. infantum* bazı odaklarda KL'ye neden olurken, *L. major* daha az sayıda KL vakasından sorumludur (Özbel ve ark., 2022). KL hastalarının büyük çoğunluğu Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgesinden bildirilmektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki Şanlıurfa ili Suriye ile sınır komşusudur ve oldukça endemik bir bölgedir ve Türkiye'deki KL yükünün %50'sinden fazlasından sorumludur (Gürel ve ark., 2012). KL vakalarının 2005-2020 yılları arasındaki periyotta sıklık sırasına göre en sık görüldüğü iller Şanlıurfa, Adana, Gaziantep, Hatay, Antalya ve Diyarbakır olarak bildirilmiştir (Özbel ve ark., 2022).

Şanlıurfa ilinde 60'ı Suriyeli, 94'ü Türk 154 KL hastasının 140'ında (%90,9) *L. tropica*, 12'sinde (%7,8) *L. major*, 2'sinde (%1,3) *L. infantum* etken tür olarak

saptanmıştır. Türk hastaların %94,7'sinin *L. tropica*, %5,3'ünün *L. major* ile enfekte olduğu, *L. infantum* ile enfekte olan hasta olmadığı bildirilmiştir (Yentur Doni ve ark., 2020).

Türkiyenin Güneydoğu Anadolu bölgelerinde endemik olan antroponotik KL, Orta Anadolu ve Ege bölgelerinde de bildirilmiştir (Gürel ve ark.; 2012). Türkiye'de 1988 ile 2010 yılları arasında toplam 50 381 KL vakası bildirilmiştir (Zeyrek ve ark., 2014). Bu vakalara başlıca *L. tropica*'nın neden olduğu; bununla birlikte özellikle Doğu Akdeniz bölgesinde bazı KL vakalarına *L. infantum*'un neden olduğu bilinmektedir (Ok ve ark.; 2002). Son yıllarda Adana (Koltaş ve ark.;2014) ve Şanlıurfa (Zeyrek ve ark.; 2014) illerinden KL'li hastaların klinik örnekleri kullanılarak moleküler yöntemlerle *L. major* ve *L. donovani* saptanmıştır.

Leishmania infantum, *L. tropica*, *L. major* ve *L. donovani* sırasıyla 30, 25, 11 ve 10 ilde tespit edilmiştir. Dört türün tamamı Adana, Antalya, Diyarbakır, Hatay, Manisa, Mardin ve Şanlıurfa'dan bildirilmiştir (Ateş ve ark., 2013; Koltaş ve ark., 2015; Özbilgin ve ark., 2016, 2019; Toz ve ark., 2013; Yazar ve ark., 2013; Yentur Doni ve ark., 2020).

Bu çalışmadaki 100 olgunun 61'i Diyarbakır ilindendir. Bu olguların 48'inde (%78,68) *L. tropica*, 6'sında (9,83) *L. infantum*, 5'inde (8,19) *L. major* ve 2'sinde (%3,27) *L. donovani* saptanmıştır. Bu durum literatürle uyumludur.

Suriye, KL vakasının en yüksek olduğu 10 ülke arasında yer almaktadır. 2010 yılında iç savaşın başlamasından önce KL insidansının yılda 23.000 vaka olduğu tahmin ediliyordu, savaşın başlamasından sonra ise hastalığın insidansı 2013'te neredeyse ikiye katlanarak 41.000 vakaya ulaşarak Suriye'yi bölgedeki en yüksek insidanslı ülkesi haline getirdi (Al-Salem ve ark., 2016). Ocak-Aralık 2019 arasında Suriye'nin tamamında toplam 89 357 leishmaniasis vakası bildirilmiştir. Halep, Haseke, Rakka, Deyrizor ve İdlip gibi Suriyenin kuzey illerindeki vakalar toplam vakaların %94'ünü oluşturmuştur (<https://www.emro.who.int/syria/priority-areas/leishmaniasis>, Erişim tarihi: 28 Haziran 2022). Halep'te *L. tropica* ile ilişkili KL, Şam'da ise *L. major* ile ilişkili KL ana formudur. KL vakalarının çoğunun (yaklaşık %90) *L. tropica*'dan kaynaklandığını bildirilmiştir. Suriyeli mültecilerin Türkiye,

Lübnan, Irak ve Ürdün gibi komşu ülkelere yer değiştirmesi KL'nin bu ülkelerdeki epidemiyolojisini değiştirmiştir (Hayani ve ark., 2015).

Suriye'den gelen sığınmacılarda *L. tropica* daha baskın olmak üzere hem *L. tropica*, hem de *L. major* tespit edilmiştir. Türkiye'de KL'nin en sık etkeni *L. tropica*'dır (Özbilgin et al., 2019). Türkiye'de 2013 yılından 2020 yılına kadar 11 ilde *L. tropica* bildirilmiştir (Özbel et al., 2022). *L. donovani* Asya bölgesinde başlıca antroponotik visseral leishmaniasisten sorumludur. *L. donovani*'nin genetik bir varyantının KL'ye neden olduğu bildirilmiştir (Siriwardana ve ark., 2019). Türkiye'de *L. donovani* ilk kez 2017 yılında rapor edilmiştir (Özbilgin et al., 2017). *L. donovani* Türkiye'nin 10 ilinden bildirilmiştir (Özbel ve ark., 2022).

Bu çalışmada değerlendirilen 100'olgunun 12'si Suriyeli sığınmacıdır. Bu olguların 8'inde *L. tropica*, 3'ünde *L. major* ve birinde *L. aethiopica* saptanmıştır. *L. aethiopica* Türkiye'de ilk kez saptanmıştır. *L. major* artan insidansı Suriye'den olan mülteci akını, Orta Doğu ve Orta Asya'ya olan ticari amaçlı taşımacılıkla ilişkili bulunmuştur.

İran, küresel KL vakalarının neredeyse üçte ikisinin meydana geldiği dünyadaki altı ülkeden biri olarak bildirilmektedir (Salam ve ark.; 2014). İran'da KL, son yıllarda artan yıllık bir eğilimle 31 ilin 17'sinde görülmekte ve yılda 20.000'den fazla yeni vaka bildirilmektedir. Başlıca türler, sırasıyla antroponotik ve zoonotik enfeksiyonlardan sorumlu olan *L. tropica* ve *L. major*'dur (Mohamaddi ve ark.; 2013).

Irak'ta ve daha yakın zamanda Suriye'de, KL insidansı iç savaşlardan sonra dramatik bir şekilde artmıştır (Salam ve ark.; 2014). DSÖ Irak'ta 2004–2008 yılları arasında yılda 1655 KL vakası bildirmiştir; yıllık insidans oranı 8300 ila 16.500 vaka arasında olduğu tahmin edilmiştir (Alvar ve ark., 2012). Irak'ta *L. major* ve *L. tropica* yaygındır (Ali ve ark., 2015).

Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerde VL ve KL'ye neden olan *L. donovani* kompleksinde yer alan türler (*L. infantum* ve *L. donovani* s.s.'yi içerir) ve başlıca KL'ye neden olan *L. major* ve *L. tropica* endemiktir. Ana rezervuar konakçıları, *L. infantum* için köpekler, *L. major* için yabani kemirgenler, *L. tropica* ve *L. donovani* için insanlardır. Leishmania türlerinin bu bölgedeki dağılımı ve etkisi büyük farklılıklar göstermektedir. *L. infantum*, Akdeniz'in her iki yakasındaki ülkelerde ve Güney Kafkasya'da olmak üzere geniş yayılıma sahipken, *L. donovani* s.s. enfeksiyonu sadece

sporadik olarak Türkiye ve Kıbrıs'ta rapor edilmiştir (Mazeris ve ark., 2010; Özbilgin ve ark., 2017). İnsanlarda KL'nin ana etkeni olan *L. tropica* ve *L. major* Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Türkiye'de oldukça endemiktir (Aoun & Bouratbine, 2014).

Son yirmi yıldaki sosyal ve çevresel değişiklikler, Akdeniz bölgesi ve Güney Kafkasya'daki leishmaniasis epidemiyolojisini etkilemiştir (Gradoni, 2018; Sergiev ve ark., 2018). Leishmaniasis endemik Suriye'de 2011'den beri devam eden savaş, büyük göç akışlarını takiben ülkede ve çevrede KL vakasında artışa yol açmıştır (Muhjazi ve ark., 2019). Yunanistan'daki mülteci kamplarından toplanan kum sineklerinde *L. tropica* ve *L. donovani* enfeksiyonunu tanımlamıştır.

Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu'da yer alan illeride görülen yerli vakalarda moleküler yöntemlerle *L. tropica*, *L. infantum* ve *L. major*'un varlığı gösterilmiştir (Koltaş ve ark.; 2015, Eroğlu ve ark.; 2014). Türkiye'de 2011 ve 2014 yılları arasında Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu, Ege ve Akdeniz bölgesindeki illerden 18 yerli KL hastasında *L. major* suşları izole edilmiştir. Bu hastalardaki lezyonların *L. tropica* ile gözlenen lezyonlardan daha büyük olduğu, ayrıca ülserle oldukları, etraflarının geniş bir kızarıklıkla çevrili olduğu ve bazen sekonder olarak bakterilerle enfekte oldukları bildirilmiştir (Özbel ve ark., 2016).

L. major'un hızla gelişen, şiddetli inflamatuvar lezyonlara neden olduğu, ülserle formun en sık görülen klinik form olduğu, sıklıkla alt ekstremitelere lokalize olduğu bildirilmiştir (Remadi ve ark., 2016; Burza ve ark., 2018).

L. tropica lezyonlarında inflamasyonun belirgin olmadığı, papüler veya krutlu ülseratif lezyonlar sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Lezyonların çoğunlukla tek olduğu ve sıklıkla yüzde lokalize olduğu belirtilmiştir (Bhutto ve ark., 2003).

Bu çalışmada *L. tropica*'lı olgularda lezyonlar sıklık sırasıyla papülonodular, ülseratif, plak iken; *L. major*'lu olgularda ülseratif ve papülonodulardır. Olguların 62'sinde (%62) sadece yüz lokalizasyonu, 24'ünde (%24) sadece ekstremitel lokalizasyonu, 14'ünde (%14) hem yüz, hem de ekstremitel lokalizasyonu olduğu belirlenmiştir. Sadece ekstremitel lokalizasyonunun *L. major* grubunda *L. tropica* grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla %47, %18). *L. major* grubunda tüm lezyonların inflame olduğu, *L. tropica* grubunda ise lezyonların %21,9'unun inflame olduğu belirlenmiştir.

Leishmania tropica skarı çevresinde yeni lezyonlar olarak ortaya çıkan leishmaniasis recidivans adı verilen yüzeysel yayılan formu ve lupoid leishmaniasis olarak bilinen plak formunun sıklıkla *L. tropica*'dan kaynaklandığı bildirilmiştir (Sharifi ve ark., 2010).

Bu çalışmada değerlendirilen 100 olgunun 5'i kronik hastalığa sahipti. Kronik olguların tümü çocuktu ve bu olguların tümünde *L. tropica* saptanmıştır.

Özellikle Akdeniz bölgelerinde bulunan ve sıklıkla visseral leishmaniasisten sorumlu olan *L. infantum* kutanöz leishmaniasise de neden olabilir. *L. infantum*'un neden olduğu KL'de tipik klinik form tek, ağrısız papülle başlar ve genellikle birkaç haftada-ayda ülseratif nodüle ilerler. Bununla birlikte endemik alanlarda atipik olgular artmıştır (Gaspari et al., 2017). *L. infantum* ile enfekte kişilerin çoğunun yüzünde belirgin infiltrasyon zonu ile çevrili tek, hafif krutlu, genellikle ülserleşmeyen papülönodular lezyon vardır (Aoun K & Bouratbine; 2014). *L. infantum*'un neden olduğu kutanöz leishmaniasisin birçok klinik ve biyolojik özelliklerinin *L. tropica* ve *L. major*'un özellikleri ile benzer olabileceği bildirilmiştir (del Guidice, P., ve ark., 1998).

Serin ve arkadaşları Adana ilinde yaptıkları bir çalışmada, KL'li olguların %70'inde *L. tropica*, %30'unda *L. infantum*; VL'li olguların ise hepsinde *L. infantum* saptadıklarını bildirmişlerdir (Serin ve ark., 2005). Eroğlu ve arkadaşlarının 2015 yılında Adana ili ve çevresinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise, KL'li olguların %48,6'sında *L. tropica*, %35,8'sinde *L. infantum* ve %15,6'sında *L. major* saptandığı bildirilmiştir (Eroğlu ve ark., 2015).

Bu çalışmada değerlendirilen 100 olgunun 72'sinde *L. tropica*, 17'sinde *L. major*, 7'sinde *L. infantum*, 3'inde *L. donovani* ve birinde *L. aethiopica* saptanmıştır. Bu çalışmadaki bulgular Türkiye'de *L. tropica* ve *L. infantum* dışında *L. major* ve *L. donovani*'nin varlığına ilişkin önceki bulguları doğrulamaktadır.

Güneydoğu İran'ın Kerman ilinde 1994-2014 yılları arasında antroponotik KL tanısı konmuş 2000 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada (Khosravi ve ark., 2017) olguların %50,5'inin 20 yaşından küçük olduğu, en çok hastanın (%33,8) 0-10 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Lezyonların olguların %46,3'ünde ele, %34,1'inde yüze, %14,3'ünde ayağa ve %5,3'ünde vücudun diğer bölümlerine lokalize olduğu

bildirilmiştir. Olguların %65'inde tek lezyon, %23'ünde iki lezyon ve %12'sinde üç veya daha fazla lezyon olduğu rapor edilmiştir. Lezyonların %36,8'inin papül, %18,4'ünün plak, %20,7'sinin ülsere nodül, %18,5'inin ülsere plak, kalan %4,7'sinin rezidivan KL olduğu rapor edilmiştir.

Bu çalışmada *L. tropica*, *L. infantum* ve *L. donovani* olgularında en çok papülonodular lezyonlar, *L. major* olgularında ise en çok ülseratif lezyonlar saptanmıştır. *L. major* olgularında büyük lezyonların daha çok olduğu belirlenmiştir. Sadece ekstremiteler lokalizasyonun *L. major* grubunda *L. tropica* grubuna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir.



8. SONUÇ

Bu çalışmada değerlendirilen 100 olgunun 72'sinde *L. tropica*, 17'sinde *L. major*, 7'sinde *L. infantum*, 3'ünde *L. donovani* ve birinde *L. aethiopica* saptanmıştır. Bu olguların 17'si dış kaynaklı olgu olup, bunların 12'si Suriyeli sığınmacıdır. Kalan 5 dış kaynaklı olgu ise Orta Asya ve Orta Doğu ülkelerine ticari amaçlı taşımacılık yapan tır şoförüdür. Suriyeli olguların 8'inde *L. tropica*, 3'ünde *L. major* ve birinde *L. aethiopica* saptanmıştır. Dış kaynaklı 5 tır şoförü olgunun tümünde *L. major* saptanmıştır.

Orta Asya ve Orta Doğu ülkelerine olan uluslararası ticari taşımacılık ve Suriye kaynaklı mülteci akını Güneydoğu Anadolu'da leishmaniasis türleri ve KL epidemiyolojisini etkilemektedir.

Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yer alan Diyarbakır ili leishmaniasisin önemli endemik odaklarından biri olarak önemini korumaktadır. Bu ildeki olguların %78,68'inde *L. tropica*, %9,83'ünde *L. infantum*, %8,19'unda *L. major* ve % 3,27'sinde *L. donovani* saptanmıştır.

Bu çalışmada değerlendirilen 100 olgunun 5'i kronik hastalığa sahipti. Kronik olguların tümü çocuktu ve bu olguların tümünde *L. tropica* saptanmıştır.

Leishmania türlerinin neden olduğu deri lezyonları birçok olguda benzer klinik özellikler göstermektedir. Bu nedenle türe özgü klinik özellikler belirlenmemiştir.

9. KAYNAKLAR

Akilov, OE., Khachemoune, A., Hasan. T. (2007). Clinical manifestations and classification of old world cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 46, pp. 132-142. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03154.x.

Akhoundi M, Kuhls K, Cannet A, Votýpka J, Marty P, Delaunay P, Sereno D. (2016) A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLoS Negl Trop Dis*, 10:e0004349. doi: 10.1371/journal.pntd.0004349.

Ali, MA., Rahi, AA., Khamesipour, A. (2015). Species typing with PCR–RFLP from cutaneous leishmaniasis patients in Iraq. *Donnish J Med Med Sci*, 2, 026–31.

Al-Salem, WS., Pigott, DM., Subramaniam, K., Haines, LR., Kelly-Hope, L., Molyneux, DH., Hay, SI., Acosta-Serrano, A. (2016). Cutaneous Leishmaniasis and Conflict in Syria. *Emerg Infect Dis*, 22(5):931-3. doi: 10.3201/eid2205.160042.

Alvar, J., Velez, ID., Bern, C., Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M. (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*, 7(5):e35671. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.

Aronson, NE., Joya, CA. (2019). Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 33:101–17. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.004.

Asilian, A., & Davami, M. (2006). Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol*. 31(5):634-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02182.x.

Atakan, E., Akbaba, M., Sütölük, Z., Alptekin, D., Demirhindi, H., & Kis, Uludağ, S. (2010). Hocallı ve Turunçlu (Adana) Köylerinde Phlebotomus (Diptera; Psychodidae; Phlebotomine) Türlerinin Populasyon Yoğunluğu ve Kutanöz Leishmaniasis ile İlişkisi. *Türkiye Parazitol Derg*. 34:106-11.

Ates, S. C., Bagirova, M., Allahverdiyev, A. M., Kocazeybek, B., & Kosan, E. (2013). Utility of the microculture method for *Leishmania* detection in non-invasive samples obtained from a blood bank. *Acta Tropica*, 128(1), 54–60. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.06.009.

Aoun, K., & Bouratbine, A. (2014). Cutaneous leishmaniasis in North Africa: a review. *Parasite*, 21, 14. [https://doi: 10.1051/parasite/2014014](https://doi.org/10.1051/parasite/2014014).

Bari AU. (2012). Clinical spectrum of cutaneous leishmaniasis: an overview from Pakistan. *Dermatol Online J*, 15;18(2):4. PMID: 22398225.

Bates, PA. (2007). Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *International Journal for Parasitology*, 37(10): 1097-106. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.04.003.

Bhutto, AM., Soomro, RA., Nonaka, S., Hashiguchi, Y. (2003). Detection of new endemic areas of cutaneous leishmaniasis in Pakistan: a 6-year study. *Int J Dermatol*. 42:543–8. [https://doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01818](https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01818).

Burza, S., Croft, SL., Boelaert, M. (2018). Leishmaniasis. *Lancet Lond Engl*. 392:951–70.

Claborn, DM. (2010). The Biology and Control of Leishmaniasis Vectors. *J Glob Infect Dis*. 2(2): 127-34.

Deep, DK., Singh, R., Bhandari, V., Verma, A., Sharma, V., Wajid, S., Sundar, S., Ramesh, V., Dujardin, JC., Salotra, P. (2017). Increased miltefosine tolerance in clinical isolates of *Leishmania donovani* is associated with reduced drug accumulation, increased infectivity and resistance to oxidative stress. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2;11(6):e0005641. doi: 10.1371/journal.pntd.0005641.

del Giudice, P., Marty, P., Lacour, JP., Perrin, C., Pratlong, F., Haas, H., Dellamonica, P., Le Fichoux, Y. (1998). Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania infantum*: Case Reports and Literature Review. *Arch Dermatol*, 134(2):193–198. doi:10.1001/archderm.134.2.193.

Douba, MD., Abbas, O., Wali, A., Nassany, J., Aouf, A., Tibbi, MS., Kibbi, AG., Kurban, M. (2012). Chronic cutaneous leishmaniasis, a great mimicker with various clinical presentations: 12 years experience from Aleppo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 26:1224-9.

El-On, J., Livshin, R., Even-Paz, Z., Hamburger, D., Weinrauch, L. (1986). Topical treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Invest Dermatol.* 87(2):284-8.

Eroglu, F., Koltas, IS., Alabaz, D., Uzun, S., Karakas, M. (2015). Clinical manifestations and genetic variation of *Leishmania infantum* and *Leishmania tropica* in Southern Turkey. *Exp Parasitol.* 154(1): 67-74. [https://doi: 10.1016/j.exppara.2015.04.014](https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.04.014).

Eroglu, F., Uzun, S., Koltas, IS. (2014). Comparison of clinical samples and methods in chronic cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 91: 895–900. [https://doi: 10.4269/ajtmh.13-0582](https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0582).

Field, V., Gautret, P., Schlagenhauf, P., Burchard, GD., Caumes, E., Jensenius, M., Castelli, F., Gkrania-Klotsas, E., Weld, L., Lopez-Velez, R., de Vries, P., von Sonnenburg, F., Loutan, L., Parola, P. (2010). Travel and migration associated infectious diseases morbidity in Europe. *BMC Infect Dis.* 17;10:330. [https://doi: 10.1186/1471-2334-10-330](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-330).

Gaspari, V., Ortalli, M., Foschini, MP., Baldovini, C., Lanzoni, A., Cagarelli, R., Gaibani, P., Rossini, G., Vocale, C., Tigani, R., Gentilomi, GA., Misciali, C., Pesci, S., Patrizi, A., Landini, MP., Varani, S. (2017). New evidence of cutaneous leishmaniasis in north-eastern Italy. *J Eur Acad Dermatol*, 31, 1534–40. [https://doi: 10.1111/jdv.14309](https://doi.org/10.1111/jdv.14309).

Ghatee, MA., Mirhendi, H., Karamian, M., Taylor, WR., Sharifi, I., Hosseinzadeh, M., Kanannejad, Z. (2018). Population structures of *Leishmania infantum* and *Leishmania tropica* the causative agents of kala-azar in Southwest Iran. *Parasitol Res*, 117:3447–58. [https://doi: 10.1007/s00436-018-6041-1](https://doi.org/10.1007/s00436-018-6041-1).

Ghatee MA, Taylor WR, Karamian M. (2020). The Geographical Distribution of Cutaneous Leishmaniasis Causative Agents in Iran and Its Neighboring Countries, A Review. *Front Public Health*, 18;8:11. doi: 10.3389/fpubh.2020.00011.

Gurel MS, Tekin B, Uzun S. (2020). Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clin Dermatol*, 38(2):140-151. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.008.

Gürel, MS., Yeşilova, Y., Ölgün, MK., Özbek, Y. (2012). Türkiye’de Kutanöz Leishmaniasisin durumu. *Türkiye Parazitol Derg*, 36:121-9. [https://doi: 10.5152/tpd.2012.29](https://doi.org/10.5152/tpd.2012.29).

González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. (2009). Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 15(2):CD004834. doi: 10.1002/14651858.

Gradoni, L. (2018). A Brief Introduction to Leishmaniasis Epidemiology. In F. Bruschi & L. Gradoni (Eds.), *The Leishmaniasis: Old Neglected Tropical Disease* (pp. 1–14). Springer. doi: 10.1007/978-3-319-72386-0_1.

Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA.(2015). Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol*, 73(6):911-26; 927-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.014.

Harman, M. (2015). Leishmaniasis. *Turk J Dermatol*, 9:168-76.

Harman, M. (2017). Kutanöz Leishmaniasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 10(2):125-32.

Hayani, K., Dandashli, A., Weisshaar, E. (2015). Cutaneous leishmaniasis in Syria: clinical features, current status and the effects of war. *Acta Derm Venereol*, 95:62–6. [https://doi: 10.2340/00015555-1988](https://doi.org/10.2340/00015555-1988).

Herwaldt, BL. (1999). Leishmaniasis. *Lancet*, 354(9185):1191–9. [https://doi: 10.1016/S0140-6736\(98\)10178-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10178-2).

Hodiamont, CR., Kager, PA., Bart, A., de Vries, HJ., van Thiel, PP., Leenstra, T., de Vries, PJ., van Vugt, M., Grobusch, MP., van Gool, T. (2014). Species directed therapy for leishmaniasis in returning travellers: a comprehensive guide. *PLoS Negl Trop Dis*, 8:e2832. doi: 10.1371/journal.pntd.0002832.

Khosravi, A., Sharifi, I., Fekri, A., Kermanizadeh, A., Bamorovat, M., Mostafavi, M., Aflatoonian, MR., Keyhani, A. (2017). Clinical Features of Anthroponotic Cutaneous Leishmaniasis in a Major Focus, Southeastern Iran, 1994-2014. *Iran J Parasitol*, 12(4):544-553. PMID: 29317879; PMCID: PMC5756304.

Koltas, IS., Eroglu, F., Alabaz, D., Uzun, S. (2014). The emergence of *Leishmania major* and *Leishmania donovani* in southern Turkey. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 108:154-8. doi: 10.1093/trstmh/trt119.

Kumar, R., Engwerda, C. (2014). Vaccines to prevent leishmaniasis. *Clinical & Translational Immunology*, 3:e13. doi: 10.1038/cti.2014.4.

López, L., Robayo, M., Vargas, M., Vélez, ID. (2012). Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials*, 13:58.

Mann, S., Frasca, K., Scherrer, S., Henao-Martínez, AF., Newman, S., Ramanan, P., Suarez, JA. (2021) A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Trop Med Rep*, 8(2):121-132. doi: 10.1007/s40475-021-00232-7.

Marsden, PD. (1986). Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 80(6):859-76).

Mazeris A, Soteriadou K, Dedet JP, Haralambous C, Tsatsaris A, Moschandreas J, Messaritakis I, Christodoulou V, Papadopoulos B, Ivovic V, Pratlong F, Loucaides F, Antoniou M. (2010). Leishmaniasis and the Cyprus paradox. *Am J Trop Med Hyg*, 82(3):441-8. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0282.

Mohammadi, AMA., Khamesipour, A., Khatami, AR., Javadi, A., Nassiri-Kashani, M., Firooz, A., Dowlati, Y., Behnia, M., Eskandari, SE. (2013). Cutaneous leishmaniasis in suspected patients referred to the center for research and training in

skin diseases and leprosy, Tehran, Iran from 2008 to 2011. *Iran J Parasitol*, 8: 430–436.

Morizot, G., Kendjo, E., Mouri, O., Thellier M, Pérignon, A., Foulet, F., Cordoliani, F., Bourrat, E., Laffitte, E., Alcaraz, I., Bodak, N., Ravel, C., Vray, M., Grogl, M., Mazier, D., Caumes, E., Lachaud, L., Buffet, PA. (2013) Cutaneous Leishmaniasis French Study Group. Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. *Clin Infect Dis*, 57(3):370-80. doi: 10.1093/cid/cit269.

Mosimann, V., Neumayr, A., Paris, DH., Blum, J. (2018). Liposomal amphotericin B treatment of Old World cutaneous and mucosal leishmaniasis: a literature review. *Acta Trop*, 182:246–50. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.03.016.

Muhjazi, G., Gabrielli, A. F., Ruiz-Postigo, J. A., Atta, H., Osman, M., Bashour, H., Al Tawil, A., Husseiny, H., Allahham, R., Allan, R. (2019). Cutaneous leishmaniasis in Syria: A review of available data during the war years: 2011-2018. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), e0007827. doi: 10.1371/journal.pntd.0007827.

Murray, HW. (2012). Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg*, 86, 434-40.

Oliveira, LF., Schubach, AO., Martins, MM., Passos, SL., Oliveira, RV., Marzochi, MC., Andrade, CA. (2011). Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop* 2011, 118(2), 87-96. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.02.007.

Özbel, Y., Karakuş, M., Arserim, S. K., Kalkan, Ş. O., & Töz, S. (2016). Molecular detection and identification of Leishmania spp. In naturally infected Phlebotomus tobbi and Sergentomyia dentata in a focus of human and canine leishmaniasis in western Turkey. *Acta Tropica*, 155, 89–94. doi: 10.1016/j.actatropica.

Özbel, Y., Töz, S., Muñoz, C., Ortuño, M., Jumakanova, Z., Pérez-Cutillas, P., Maia, C., Conceição, C., Baneth, G., Pereira, A., Van der Stede, Y., Gossner, CM., Berriatua, E. (2022). The current epidemiology of leishmaniasis in Turkey, Azerbaijan and Georgia and implications for disease emergence in European countries. *Zoonoses Public Health*, 69(5):395-407. doi: 10.1111/zph.12977.

Özbilgin, A., Çulha, G., Uzun, S., Harman, M., Topal, SG., Okudan, F., Zeyrek, F., Gündüz, C., Östan, İ., Karakuş, M., Töz, S., Kurt, Ö., Akyar, I., Erat, A., Güngör, D., Kayabaşı, Ç., Çavuş, İ., Bastien, P., Pratlong, F., Kocagöz, T., Özbel, Y. (2016). Leishmaniasis in Turkey: first clinical isolation of *Leishmania major* from 18 autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis in four geographical regions. *Trop Med Int Health*, 21(6), 783-91. [https://doi: 10.1111/tmi.12698](https://doi.org/10.1111/tmi.12698).

Özbilgin, A., Harman, M., Karakuş, M., Bart, A., Töz, S., Kurt, Ö., Çavuş, İ., Polat, E., Gündüz, C., Van Gool, T., & Özbel, Y. (2017). Leishmaniasis in Turkey: Visceral and cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani* in Turkey. *Acta Tropica*, 173, 90–96. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.05.032.

Özbilgin, A., Töz, S., Harman, M., Günaştı Topal, S., Uzun, S., Okudan, F., Güngör, D., Erat, A., Ertabaklar, H., Ertuğ, S., Gündüz, C., Çavuş, İ., Karakuş, M., Östan Ural, İ., Ölgün, M. K., Kayabaşı, Ç., Kurt, Ö., & Özbel, Y. (2019). The current clinical and geographical situation of cutaneous leishmaniasis based on species identification in Turkey. *Acta Tropica*, 190, 59–67. [https://doi: 10.1016/j.actatropica.2018.11.001](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.11.001).

Pace, D. Leishmaniasis. (2014). *Journal of Infection*, 69, 10-8. doi: 10.1016/j.jinf.2014.07.016.

Ok, UZ., Balcioglu, IC., Taylan, Ozkan, A., Ozensoy, S., Ozbel, Y. (2002) Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop*, 84, 43–48. doi: 10.1016/s0001-706x(02)00134-1.

Ozensoy Toz, S., Nasereddin, A., Ozbel, Y., Ertabaklar, H., Culha, G., Sevil, N., Ziya Alkan, M., Jaffe, CL. (2009). Leishmaniasis in Turkey: molecular characterization of *Leishmania* from human canine samples. *Trop Med Int Health* 14: 1401–1406. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02384.x.

Pagliano, P., Carannante, N., Rossi, M., Gramiccia, M., Gradoni, L., Faella, FS., Gaeta, GB. (2005) Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother*, 55(2):229-33. doi: 10.1093/jac/dkh538.

Remadi, L., Haouas, N., Chaara, D., Slama, D., Chargui, N., Dabghi R, Jbeniani H, Mezhoud H, Babba H.(2016). Clinical presentation of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *Dermatology*, 232:752–9. doi: 10.1159/000456543.

Salam, N., Al-Shaqha, WM., Azzi, A. (2014). Leishmaniasis in the Middle East: incidence and epidemiology. *PLoS Negl Trop Dis*, 8: e3208. doi: 10.1371/journal.pntd.0003208.

Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi AG. (1999). Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol*, 17(3):291–6. doi: 10.1016/s0738-081x(99)00047-4.

Salmanpour, R., Razmavar, MR., Abtahi, N. (2006). Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 45(9):1115-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02822.x.

Sergieiev, V., Kondrashin, A., Litvinov, S., Morozova, L., Turbabina, N., Stepanova, E., Maksimova, M., Shevchenko, S., & Morozov, E. (2018). Epidemiology and control of leishmaniasis in the former USSR: A review article. *Iranian Journal of Parasitology*, 13(3), 342–350. PMC6243178.

Serin, MS., Daglioglu, K., Bagirova, M., Allahverdiyev, A., Uzun, S., Vural, Z., Kayar, B., Tezcan, S., Yetkin, M., Aslan, G., Emekdas, G., Koksai, F. (2005). Rapid diagnosis and genotyping of *Leishmania* isolates from cutaneous and visceral leishmaniasis by microcapillary cultivation and polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism of minixon region. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 53(3): 209-14. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.05.007.

Sharifi, I., Fekri, AR., Aflatoonian, MR., Khamesipour, A., Mahboud,i F., Dowlati, Y., Nadim, A., Modabber, F. (2010). Leishmaniasis recidivans among school children in Bam, South-east Iran, 1994–2006. *Int J Dermatol*, 49:557–61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04419.

Sindermann, H., & Engel, J. (2006). Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 100 Suppl 1:S17-20. doi: 10.1016/j.trstmh.2006.02.010.

Siriwardana, Y., Deepachandi, B., Gunasekara, C., Warnasooriya, W., Karunaweera, ND. (2019). Leishmania donovani Induced Cutaneous Leishmaniasis: An Insight into Atypical Clinical Variants in Sri Lanka. *J Trop Med*, 27;2019:4538597. doi: 10.1155/2019/4538597.

Toz, S. O., Culha, G., Zeyrek, F. Y., Ertabaklar, H., Alkan, M. Z., Vardarli, A. T., Gunduz, C., & Ozbel, Y. (2013). A real-time ITS1-PCR based method in the diagnosis and species identification of *Leishmania* parasite from human and dog clinical samples in Turkey. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(5), e2205. doi: 10.1371/journal.pntd.0002205.

ul Bari, Arfan. (2006). Epidemiology of cutaneous Leishmaniasis. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 16:156-62.

Uzun, S., Gürel, MS., Durdu, M., Akyol, M., Fettahlioğlu Karaman, B., Aksoy, M., Aytekin, S., Borlu, M., İnan Doğan, E., Doğramacı, ÇA., Kapıcıoğlu, Y., Akman-Karakaş, A., Kaya, TI., Mülayim, MK., Özbel, Y., Özensoy Töz, S., Özgöztaş, O., Yeşilova, Y., Harman. M. (2018). Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol.*, 57(8):973-982. doi: 10.1111/ijd.14002.

Vanlier, C., Marot, L., Laranaga, E., D'abadie, P., Yombi, JC., Yildiz, H., Baeck, M. (2021). A case report of cutaneous leishmaniasis: a misleading clinical presentation. *Infection*, 49(1):177-180. doi: 10.1007/s15010-020-01517-1.

Volf P, Özbel Y, Akkafa F, SvobodováM, Votýpka J, Chang KP. (2002). Sand flies (Diptera: Phlebotominae) in Sanliurfa, Turkey: relationship of Phlebotomus sergenti with the epidemic of anthroponotic cutaneous leishmaniasis. *J Med Entomol*, 39(3):12-5.

Volf P, Benkova I, Myskova J, Sadlova J, Campino L, Ravel C. (2007) Increased transmission potential of *Leishmania major*/*Leishmania infantum* hybrids. *Int J Parasitol*, 37: 589–593. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.02.002.

Yaman, M. (2008). Tatarcıklarla Mucadele ve Bu Alandaki Son Gelişmeler. *Türkiye Parazitol Derg*, 32: 280-7.

Yanik, M., Gurel, MS., Simsek, Z., Kati, M. (2004). The psychological impact of cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 29(5):464-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01605.x.

Yazar, S., Kuk, S., Cetinkaya, U., & Sahin, I. (2013). *Leishmania* sp. In cutaneous leishmaniasis suspected patients is Kayseri. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60(3), 177–178.

Yemisen, M., Ulas, Y., Celik, H., Aksoy, N. (2012). Epidemiological and clinical characteristics of 7172 patients with cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa, between 2001 and 2008. *International Journal of Dermatology*, 51:300-4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05059.x.

Yentur Doni, N., Gurses, G., Dikme, R., Aksoy, M., Yildiz Zeyrek, F., Simsek, Z., Satoskar, AR., Varikutu, S., Yesilova, Y. (2020). Cutaneous Leishmaniasis due to Three *Leishmania* Species Among Syrian Refugees in Sanliurfa, Southeastern Turkey. *Acta Parasitol*, 65(4):936-948. doi: 10.2478/s11686-020-00227-w.

Zeyrek, FY., Gürses, G., Uluca, N., Yentür Doni, N., Toprak, Ş., Yeşilova, Y., Çulha, G. (2014). Şanlıurfa'da Şark Çıbanı Etkeni Değişiyor Mu? İlk *Leishmania Major* Vakaları [Is the agent of cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa changing? First cases of *Leishmania major*]. *Türkiye Parazitol Derg*, 38(4):270-4. Turkish. doi: 10.5152/tpd.2014.3820.

Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, el-Hassan IM, elHassan AM. (2003). Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*, 3(2):87-98. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00517-6.

10. EKLER

10.1. EK.1 MCBU Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 08.06.2020-E.42110



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı : 28233352-302.14.01-
Konu : Mehmet HARMAN Tez Konusu.

SBE TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüzün 05.06.2020 tarih ve 18/11 sayılı Yönetim Kurulu Toplantısında, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Doktora Programı 181355001 numaralı öğrencisi Mehmet HARMAN'ın tez tez konusunun, etik kurul onayı ile birlikte (etik kurul onayı gerekli ise) "Güneydoğu Anadolu'da Kutanöz Leishmaniasis Etken Türlerinin ve Klinik Yansımalarının Belirlenmesi" olarak belirlenmesine OY BİRLİĞİ ile karar verildi.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ömer TETİK
Enstitü Müdürü

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa
Telefon: (0 236) 2360989 Faks: (0 236) 2382158
E-Posta: saglik.sekreterlik@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglikbe.mcbu.edu.tr

Bilgi İçin: Nuriye Engin
Unvanı: Bilgisayar İşlemcisi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

10.2. EK.2 MCBU Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulundan alınan etik kurul onay belgesi

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	22/ 07 / 2020/ 20.478.486 / 468		
ARAŞTIRMANIN ADI	Güneydoğu Anadolu'da Kutanöz Leishmaniasis Etken Türlerinin ve Klinik Yansımalarının Belirlenmesi		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGIN - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Prof. Dr. Mehmet HARMAN,- Biyolog İbrahim ÇAVUŞ		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☐	YÜKSEK LİSANS - DOKTORA TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	02/ 07 / 2020 / Tarih ve 20723 Sayılı; araştırma dosyası		
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Unvanı/Adı/Soyadı
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD	☐	☐	Doç. Dr. Selhan ÖZBEY Spor Bilimleri Fakültesi
Prof. Dr. Özgür YILMAZ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	☐	☐	Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD
Prof. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	☐	☐	Doç. Dr. Nurgül Güngör TAVŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
Prof. Dr. Pınar ÇELİK Göğüs Hastalıkları A.D.	☐	☐	Mukadder YILMAZER Avukat
Prof. Dr. Ömer TETİK Kalp Damar Cerrahisi A.D.	☐	☒	Sivil Üye Hüseyin TUNÇAY
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	☐	☐	
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme - Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberi / Habersiz Olarak Denetlenilebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname - Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.			
 Prof. Dr. Murat DEMET BAŞKAN			

10.3. EK.3 Özgeçmiş

Adı	MEHMET	Soyadı	HARMAN
------------	--------	---------------	--------

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Tıpta Uzmanlık	Dicle Üniv. Tıp Fak. Deri ve Zührevi Hst. AD.	1991
Yüksek Lisans		
Lisans	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	1987

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Uzman Doktor	Elazığ Lepra Hastanesi	1991-1995
Yrd. Doçent Dr.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	1995-1998
Doçent Dr.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	1998-2003
Prof. Dr.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	2003-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu #

YDS/ e-YDS	ÜDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
		83.75							

	Temel	Klinik	
TUS Puanı	58,51	58,38	

Program	Kullanma becerisi
Mikrosoft Office	Orta

10.4. EK.4 Tez Orjinallik Raporu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

TIBBİ PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tez Adı **GÜNEYDOĞU ANADOLU'DA KUTANÖZ LEİSHMANİASİS ETKEN TÜRLERİNİN
VE KLİNİK YANSIMALARININ BELİRLENMESİ**

Tezime ilişkin 04/04/2023 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 28'tür.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Adı Soyadı : Mehmet HARMAN
Öğrenci No : 181355001
Anabilim Dalı : Tıbbi Parazitoloji
Programı : Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.
Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN

Tarih ve İmza

10.05.2023

Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orjinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süre gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>